202322846

(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 202322846 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：111130634 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/19 (2006.01)* *A61K38/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01) *C07K14/54 (2006.01)*
C07K14/765 (2006.01) *C12N15/62 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *C12N15/64 (2006.01)*

(30)優先權：2021/08/16 美國 63/233,651

(71)申請人：美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：扎勒特斯基 艾里爾 ZARETSKY, ARIELLE GLATMAN (US)；吳家曦 WU, JIAXI (CN)；張彤 ZHANG, TONG (CN)；哈希納斯托 索科爾 HAXHINASTO, SOKOL (US)；布洛赫 尼可林 BLOCH, NICOLIN (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：19 共 264 頁

(54)名稱

新穎的 IL27 受體促效劑及其使用方法

(57)摘要

本文係關於具有改良的治療概況之 IL27 受體促效劑。

The present disclosure relates to IL27 receptor agonists with improved therapeutic profiles.

【發明摘要】

【中文發明名稱】新穎的IL27受體促效劑及其使用方法

【英文發明名稱】NOVEL IL27 RECEPTOR AGONISTS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文係關於具有改良的治療概況之IL27受體促效劑。

【英文】

The present disclosure relates to IL27 receptor agonists with improved therapeutic profiles.

【指定代表圖】無

【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】新穎的IL27受體促效劑及其使用方法

【英文發明名稱】NOVEL IL27 RECEPTOR AGONISTS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】本申請係聲請2021年8月16日申請的美國臨時申請案號63/233,651之優先權，其內容係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

【0002】介白素-27(IL27 或 IL-27)為二個次單元：艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)誘導基因 3(EBI3)和 IL27 p28 (p28)所組成的異二聚體細胞激素。IL27 在結構上係與 IL27 和 IL6 細胞激素家族相關。IL27 經由與 gp130 和 IL27Ra(WSX1)組成的受體複合物結合並媒介訊號傳遞，其係活化 Janus 激酶(JAK)-訊號轉導和轉錄活化因子(STAT)和絲裂原活化蛋白激酶(MAPK)訊號傳遞(Kastelein *et al.*, 2007, Annu Rev Immunol. 25:221–242)。

【0003】IL27 最初經提出為一免疫增強細胞激素，然而後續的研究顯示 IL27 展現複雜的免疫調節功能(綜述於 Fabbi *et al.*, 2017, Mediators of Inflammation 42:1-14)。由於其多效活性，IL27 與廣範圍的疾病、病症和症狀相關聯，包括發炎症狀和免疫相關病症。

【0004】在治療中使用 IL27，及尤其是任何形式的重組 IL27 的缺點之一為其血清半衰期短。在活體內 IL27 活性的喪失可能是由於數種因素造成的，包括腎清除和蛋白水解降解。

【0005】藉由提升IL27的循環壽命(延遲清除)、溶解度和穩定性，具有一在治療期間全身暴露期間較佳耐受性之IL27受體促效劑應為有利的。帶有提升

的治療指數和最小的副作用，同時以治療上有效劑量給藥的IL27受體促效劑應為更加有利的。本文解決了本領域中此項和其他相關需求。

【發明內容】

【0006】 本文提供了新穎的 IL27 受體促效劑。在特定方面，IL27 受體促效劑解決了 IL27 治療的缺點，且其特徵為憑藉改善的半衰期及/或改善的安全性概況而改良的治療概況。在另外方面，IL27 受體促效劑解決了與傳統重組 IL27 融合結構有關的聚集問題，例如包含 p28、EBI3 和 Fc 結構域的融合蛋白。本文之 IL27 受體促效劑典型地係包括或由 IL27 突變蛋白所組成，這些突變蛋白與天然 IL27 的不同之處在於 p28 和/或 EBI3 的一級胺基酸序列及/或包含通常不存在於 IL27 中的額外結構域或基團(moiety)。IL27 受體(可與「IL27 促效劑」交換使用)和突變蛋白典型地係包括一個或一對 IL27 單體，其各自係包括一 p28 及/或 EBI3 基團和一視情況存在的多聚化基團(例如，Fc 結構域)、視情況存在的穩定化基團(例如人類血清白蛋白)及/或視情況存在的靶向基團(例如 scFv)抗體)或靶向基團之組份(例如 Fab 靶向部分的 VH 結構域)，視情況地與一或多條另外的多肽鏈相連結(例如一包括另外多聚化基團(例如，Fc 結構域)或靶向基團組份(例如，Fab 靶向基團的 VL 結構域)之多肽鏈)。示例的 IL27 單體係揭示於 05.2 章節中。示例的 IL27 受體促效劑係揭示於 05.2 章節和經編號的實施例 24 至 318，並描繪於圖 3 至 6 中。

【0007】 本文進一步係提供併入有助於改善的治療概況之胺基酸取代的變體 p28 部分。示例的變體 p28 部分係揭示於 5.3.2 章節和經編號的實施例 1 至 23 中。

【0008】 本文進一步係提供 p28 蛋白和 EBI3 蛋白。本文之某些 IL27 受體促效劑和突變蛋白係包括與 EBI3 蛋白連結的 p28 蛋白。

【0009】 在特定方面，p28 蛋白係包含一 p28 基團和一多聚化(例如，Fc)結構域。p28 蛋白可包括一、二或更多條多肽鏈且典型地係配置來與 EBI3 基團結合，例如 EBI3 蛋白的 EBI3 基團。在某些實施例中，p28 蛋白不包括 EBI3 基團。示例的 p28 蛋白係揭示於 5.2 章節和經編號的實施例 319 至 326 中。

【0010】 在特定方面，EBI3 蛋白係包括一 EBI3 基團和一多聚化(例如，Fc)結構域。EBI3 蛋白可包括一、二或更多條多肽鏈且典型地係配置來與 p28 基團結合，例如 p28 蛋白的 p28 基團。在某些實施例中，EBI3 蛋白不包括 p28 基團。示例的 EBI3 蛋白係揭示於 5.2 章節和經編號的實施例 327 至 334 中。

【0011】 本文進一步係提供編碼本文之 IL27 受體促效劑、IL2 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的核酸。編碼由二條或更多條多肽鏈組成的 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、P28 蛋白之核酸可為單一核酸(例如，編碼所有多肽鏈之載體)或多數個核酸(例如，編碼不同多肽鏈之二或更多個載體)。本文進一步係提供經工程改造用以表現本文之核酸和 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的宿主細胞和細胞株。本文進一步係提供製造本文之 IL27 受體或促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、P28 基團或 EBI3 基團的方法。示例的核酸、宿主細胞、細胞株和製造 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團之方法係描述於 5.9 章節和經編號的實例335 至343 中，見下文。

【0012】 本文進一步係提供包括本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的醫藥組成物。示例的醫藥組成物係描述於 5.10 章節和經編號的實例 344 至 346 中，見下文。

【0013】 本文中進一步係提供使用本文之IL27受體促效劑、IL27突變蛋白、IL27單體、p28蛋白、EBI3蛋白、p28基團、EBI3基團和醫藥組成物之方法，例如，用於調節免疫反應、治療自體免疫症狀及/或局部遞送IL27受體促效劑。示例的方法係描述於5.11章節和經編號的實施例347至355中，見下文。

【圖式簡單說明】

【0014】 **圖 1A 至圖 1B** 為 IL27 異二聚體(圖 1A)和異二聚 IL27 受體(圖 1B)之示意圖。

【0015】 **圖 2** 為野生型 IL27 異二聚體之示意圖。

【0016】 **圖 3A 至圖 3G** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M1 至 IL27M3 和 IL27M12 至 IL27M15 之實施例的各種方向。在其中一個 CH3 結構域中的三角

形係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞(knob-in-hole)突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0017】 **圖 4A 至圖 4G** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M4 至 IL27M6 和 IL27M16 至 IL27M19 之實施例的另外方向。在其中一個 CH3 結構域中的三角形係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0018】 **圖 5A 至圖 5B** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M20(圖 5A)和 IL27M21(圖 5B)，包括人類血清白蛋白(HSA)之實施例的另外方向。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0019】 **圖 6A 至圖 6E** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M7 至 IL27M11 之實施例的另外方向。在其中一個 CH3 結構域中的星號係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0020】 **圖 7A 至圖 7C** 係說明在 STAT3-媒介的螢光素酶報導子活性和 IL27 突變蛋白之聚集概況的活性。重組的 IL27 和 IL27 突變蛋白在工程改造的 MC9/STAT3-Luc 報導子細胞中增加了 STAT3-反應元件驅動的螢光素酶活性。黑色實心圓代表市售的鼠類 IL27(購自 R&D Systems)，閉合實心三角形代表 EBI3 x p28-Fc(單價)(一具有 IL27M2 方向之 IL27 促效劑的實例)，閉合實心正方形代表 EBI3-p28-Fc(二價)(一具有 IL27M1 方向之 IL27 促效劑的實例)(圖 7A)。EBI3 x p28-Fc(單價)之 SE-UPLC 之概況係如圖 7B 中所示而 EBI3-p28-Fc (二價)之聚集概況係如圖 7C 中所示。

【0021】 **圖 8** 係說明 IL27 突變蛋白對分離自初始脾臟的 CD4+ T 細胞中 STAT1 磷酸化的活性。重組的 IL27 和 EBI3 x p28-Fc(單價)而非 EBI3-p28-Fc(二價)誘導分離自初始脾臟之 CD4+ T 細胞中 pSTAT1 劑量依賴性的增加。圓圈代

表市售的鼠類 IL27(購自 R&D Systems)，正方形代表 EBI3-p28-Fc(二價)，三角形代表 EBI3 x p28-Fc(單價)。

【0022】 **圖 9A 至圖 9L** 係說明本文之 IL27 促效劑的 SE-UPLC 跡線。圖 9A 和 9B：IL27 促效劑的 IL27 結構域為人類來源的。圖 9C 至圖 9L：IL27 促效劑的 IL27 結構域為鼠類來源的。

【0023】 **圖 10A 至圖 10C** 係說明在一 IL27 報導子分析中本文之 IL27 促效劑對小鼠細胞株的活性。MC9/STAT3-Luc 細胞係以滴定的 mIL27 單體 IL2 Fc 融合物(圖 10A)或二聚體 IL27 Fc 融合物(圖 10B)或 IL27 HSA 融合物(圖 10C)一起培養。

【0024】 **圖 11** 係說明在一 IL27 報導子分析中本文之 IL27 促效劑對人類細胞株的活性。將 NCI-H929/GAS-Luc 細胞以滴定的人類 IL27(虛線與實心圓)或單價(hEBI3xhp28-Fc(例如，具有 IL27M2 組態)；實線與正方形)或二價(hEBI3-hp28-Fc(例如，具有 IL27M1 組態)；實線與三角形)IL27-Fc 一起培養。5 h 和 30 min 後，藉由發光讀數評估 STAT1 活性。

【0025】 **圖 12** 係說明 IL27 突變蛋白對初始 CD4+小鼠 T 細胞的 Th0、Th2 和 Th17 極化之活性。如藉由在 Th2 極化誘導條件下 Th2 相關轉錄因子 Gata3 之表達降低所測(Th0：10ug/mL 抗-IFNg + 10ug/mL 抗-IL-4)，Th2：10ug/mL 抗-IFNg + 50ng/mL rIL-4，Th17：10 ug/mL 抗-IFNg + 10 ug/mL 抗-IFNg -IL-4 + 1 ng/mL rhTGFb + 10 ng/mL rIL-6)，重組的 IL27 和 EBI3 x p28-Fc(單價)而非 EBI3-p28-Fc(二價)可抑制初始 CD4+小鼠 T 細胞的 Th2 極化。

【0026】 **圖 13A 至圖 13C** 係說明如在活體外小鼠 T 細胞極化分析中所評估的，本文之重組 IL27 突變蛋白在 Th2 極化期間抑制 Gata3 表現的能力(10 ug/mL 抗-IFNg+50 ng/mL IL-4)。(圖 13A)係顯示在 CD4+ T 細胞上顯現 Gata3 表現之流式細胞圖。(圖 13B)定量 Gata3 MFI。(圖 13C)以一活體外小鼠 T 細胞極化分析評估本文之重組 IL27 突變蛋白在 T 細胞極化條件下促進 PDL1 表現的能力(Th0: 10 ug/mL 抗-IFNg + 10ug/mL 抗-IL-4)、Th2：10 ug/mL 抗-IFNg + 50 ng/mL rIL-4、Th17：10 ug/mL 抗-IFNg + 10 ug/mL 抗-IL-4 + 1 ng/mL rhTGFb + 10 ng/mL rIL-6)。

【0027】 **圖 14** 係說明在活體內評估之本文重組 IL27 突變蛋白的 PK。將 C57BL/6 小鼠經腹膜內以 10 ug 之所示重組 IL27 突變蛋白治療。在治療後 2、6、

24 和 48 小時收集血清。進行 ELISA (duoset 小鼠 IL27 p28 ELISA；R&D Systems)用以定量每個時間點血清中各別的 IL27 突變蛋白量。

【0028】 **圖 15A 至圖 15C** 係說明 IL27 和 IL27 受體複合物之間相互作用的模型(圖 15A)、發生在 IL27 p28 上的受體結合位點之三維模型(圖 15B)以及小鼠 IL27p28(SEQ ID NO: 36)和人類 IL27p28(SEQ ID NO: 34)(圖 15C)之序列比對。實線箭頭表示涉及受體結合之結合位點 2 中的突變位點。虛線箭頭表示涉及受體結合之結合位點 3 中的突變位點。

【0029】 **圖 16** 係說明就 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白之 IL27 報導子分析。將 MC9/STAT3-Luc 以滴定的 mIL27 或單價 Fc-IL27 突變蛋白一起培養，5 h 後，藉由發光讀數評估 STAT3 活性。右側圖為左側圖上之虛線框包圍部分的放大視圖。

【0030】 **圖 17A 至圖 17D** 係說明在初級人類 T 細胞中 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白之活性。

【0031】 **圖 18A 至圖 18B** 係說明 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白與小鼠報導子細胞 MC9/STAT3-Luc(圖 18A)和 IL27Ra 敲除衍生物之流式結合(圖 18B)。

【0032】 **圖19A至圖19H**係說明IL27突變蛋白靶向標靶表現細胞(圖B、D、F和H)與非表現細胞(圖A、C、E和G)的效力。

【實施方式】

5.1定義

【0033】 **約，大約**：術語「約」、「大約」及諸如此類係用於整個說明書之數字前用以表示該數字並非必須精確(例如，所占的分數，測量精確度及/或準確度、計時等之偏差)。應理解的是，在其中 X 為一數字的情況下，「約 X」或「大約 X」之揭示亦為「X」之揭示。因此，例如，在其中一序列與另一序列具有「約 X%序列同一性」之實施例的揭示亦為其中該序列與另一序列具有「X%序列同一性」之實施例的揭示。

【0034】 **及，或**：除非另有說明，否則「或」連接詞旨在以其正確的意義作為一布林邏輯運算子(Boolean logical operator)來使用，包括替代物中特徵之選

擇(A 或 B，其中選擇 A 係與 B 互斥)和結合特徵之選擇(A 或 B，其中係選擇 A 和 B 二者)。在本文中的某些地方，術語「及/或」係用於同一目的，其不應理解為暗示「或」係用來指稱互斥的替代物。

【0035】 **抗原結合結構域或 ABD**：術語「抗原結合結構域」或「ABD」如本文中所用係指能特異性、非共價和可逆性與標靶分子結合之靶向部分。

【0036】 **連結**：術語「連結」在 IL27 受體促效劑或其組份的情況下(例如，IL27 EBI3 基團；IL27 p28 基團；靶向基團如抗體)係指二或更多條多肽鏈之間的功能關係。特言之，術語「連結」係指二或更多條多肽相互連結，例如藉由分子相互作用非共價連結或藉由一或更多個雙硫橋或化學交聯共價連結，從而產生一功能性的 IL27 受體促效劑。可能存在於本文之 IL27 受體促效劑中的連結實例包括(但不限於)IL27 EBI3 和 p28 基團之間的連結、Fc 區中同二聚體和異二聚體 Fc 結構域之間的連結、Fab 或 scFv 中 VH 和 VL 區之間的連結、Fab 中 CH1 和 CL 之間的連結、以及結構域經取代的 Fab 中 CH3 和 CH3 之間的連結。

【0037】 **二價**：術語「二價」如本文中所用有關 IL27 受體促效劑中的 IL27 及/或靶向基團係指分別具有二個 IL27 異二聚體及/或靶向基團(亦即二個 EBI3xp28 異二聚體)之 IL27 受體促效劑。典型地，對 IL27 基團及/或靶向基團為二價的 IL27 受體促效劑為二聚體(同二聚體或異二聚體)。

【0038】 **癌症**：術語「癌症」係指特徵為異常細胞不受控制(且通常快速)生長之疾病。癌細胞可局部或經由血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。本文中描述了各種癌症之實例並包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、腎上腺癌、自主神經節癌、膽道癌、骨癌、子宮內膜癌、眼癌、輸卵管癌、生殖道癌、大腸癌、腦膜癌、食道癌、腹膜癌、垂體癌、陰莖癌、胎盤癌、胸膜癌、唾液腺癌、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、上呼吸消化道癌、尿道癌、陰道癌、外陰癌、淋巴瘤、白血病、肺癌及諸如此類。

【0039】 **互補決定區或 CDR**：術語「互補決定區」或「CDR」，如本文中所用，係指抗體可變區內賦予抗原特異性和結合親和力的胺基酸序列。一般而言，各重鏈可變區有三個 CDR(CDR-H1、CDR-H2、HCDR-H3)，各輕鏈可變區有三個 CDR(CDR1-L1、CDR-L2、CDR-L3)。可用於鑑別 CDR 邊際的示例性

慣例包括例如 Kabat 定義、Chothia 定義、ABM 定義和 IMGT 定義。參見，例如 Kabat, 1991, “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (Kabat numbering scheme)；Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol. 273：927-948 (Chothia numbering scheme)；Martin et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86：9268-9272 (ABM numbering scheme)；及 Lefranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27：55-77 (IMGT numbering scheme)。公共資料庫亦可供用於鑑別抗體內的 CDR 序列。

【0040】 EBI3 基團或 IL27 EBI3 基團：術語「EBI3 基團」和「IL27 EBI3 基團」係指包括與哺乳動物，例如人類或鼠類，EBI3 蛋白的 p28 結合部分具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性之胺基酸序列。人類 EBI3 的序列係具有 Uniprot 識別符 Q14213(uniprot.org/uniprot/Q14213)。鼠類 EBI3 的序列係具有 Uniprot 識別符 O35228(uniprot.org/uniprot/O35228)。

【0041】 在某些實施例中，EBI3 基團係包括一包含與成熟哺乳動物 EBI3 蛋白，例如人類或鼠類 EBI3(例如，全長人類 EBI3 之胺基酸 24 至 229)具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0042】 EBI3 基團的另外實施例係描述於 5.3.1 章節中。

【0043】 **EBI3 多肽**：術語「EBI3 多肽」係指包括一 EBI3 基團的多肽(例如，如 5.2 章節中所述)。在某些實施例中，EBI3 多肽為一融合多肽，例如，除了 EBI3 基團外亦包括 Fc 結構域之多肽。

【0044】 **EBI3 蛋白**：術語「EBI3 蛋白」係指包括 EBI3 基團的單體或多聚(例如，二聚)蛋白(例如，包括 EBI3 基團的 Fc 二聚體)。術語「EBI3 蛋白」係包括 EBI3 多肽。

【0045】 **EC50**：術語「EC50」係指一分子(例如 IL27 促效劑)的半數最大有效濃度，其係在特定的暴露時間後誘導基線和最大值之間的半數反應。EC50 基本上係代表其中觀察到 50%最大效應之抗體或 IL27 促效劑的濃度。在特定的實施例中，EC50 係等於如 7.1.2 章節所述於一分析中得到的半數最大 STAT3 活化之 IL27 促效劑濃度。

【0046】 **表位**：術語「表位」為被抗體或其他抗原結合部分所辨識之抗原(例如，標靶分子)的一部分。表位可為線性或構象。

【0047】 **Fab**：術語「Fab」在本文之靶向基團的上下文中係指一對多肽鏈，第一條係包含抗體 N 端的可變重鏈(VH)結構域連接第一恆定結構域(文中稱為 C1)，及第二條係包含抗體 N-端之可變輕鏈(VL)結構域連接能夠與第一恆定結構域對應的第二恆定結構域(本文稱為 C2)。在天然抗體中，VH 為 N-端連接重鏈的第一個恆定結構域(CH1)而 VL 為 N 端連接輕鏈恆定結構域(CL)。本文之 Fab 可根據天然方向排列或包括促進正確 VH 和 VL 配對之結構域取代或交換。例如，可以一對 CH3 結構域替換 Fab 中的成對的 CH1 和 CL 結構域用以促進異二聚體分子中正確修飾的 Fab 鏈配對。亦可以將 CH1 和 CL 對調，使得 CH1 與 VL 相連接，而 CL 與 VH 相連接，此種一般稱為 Crossmab 的組態。

【0048】 **Fc 結構域和 Fc 區**：術語「Fc 結構域」係指與另外重鏈之對應部配對的重鏈部。術語「Fc 區」係指藉由二個重鏈 Fc 結構域連結所形成之抗體為基礎結合分子的區域。Fc 區內的二個 Fc 結構域可彼此相同或不同。在天然抗體中，Fc 結構域典型為相同的，但一或二個 Fc 結構域有利地可經修飾以允許異二聚化，例如，經由旋鈕在孔洞相互作用。再者，Fc 結構域可包括來自多於一種免疫球蛋白同型的嵌合序列。

【0049】 **宿主細胞**：術語「宿主細胞」如本文中所用係指已導入本發明核酸的細胞。術語「宿主細胞」和「重組宿主細胞」在本文中可互換使用。應理解的是，此等術語係指特定的主體細胞和此等細胞之子代或潛在子代。由於突變或環境影響可能在繼代中發生特定修飾，因此，此等子代實際上可能與親代細胞不相同，但仍包括在本文中所用的術語範圍內。典型的宿主細胞為真核宿主細胞，例如哺乳動物宿主細胞。示例的真核宿主細胞包括酵母和哺乳動物細

胞，例如脊椎動物細胞，例如小鼠、大鼠、猴或人類細胞株，例如 HKB11 細胞、PER.C6 細胞、HEK 細胞或 CHO 細胞。

【0050】 IL27 促效劑或 IL27 受體促效劑：術語「IL27 促效劑」和「IL27 受體促效劑」在文中可交換使用，係指包括或由 IL27 突變蛋白所組成並具有 IL27 活性之分子。在一或多種活體外或活體內生物分析，例如描述於 7.1.2 章節中 STAT3 驅動的螢光素酶-為基礎之報導子分析中，IL27 活性可大於、低於或等於野生型或重組 IL27(例如人類或鼠類 IL27)之活性。在各種實施例中，IL27 促效劑，相對於重組的 IL27，係具有範圍從 5%至 90%、從 5%至 85%、從 5%至 80%、從 10%至 80%、從 15%至 80%、從 20%到 80%、從 25%到 80%、從 30%到 80%、從 35%到 80%、從 45%到 80%、從 50%到 80%、從 5%到 70%、從 10%到 70%、從 15%到 70%、從 20%到 70%、從 25%到 70%、從 30%到 70%、從 35%到 70%、從 45%到 70%、或從 50%到 70%的活性。

【0051】 **IL27 基團(moiety)**：術語「IL27 基團」如本文中所用係指一 EBI3 基團(例如，如 5.3.1 章節中所述)或 p28 基團(例如，如 5.3.2 章節中所述)。因此，相關術語「IL27 基團內連接子」係指連接二個 IL27 基團，例如 EBI3 基團和 p28 基團的連接子。

【0052】 **IL27 單體或單體**：術語單體或 IL27 單體如文中所用係指包括一第一多肽鏈之分子，該第一多肽鏈(a)係包括一 EBI3 基團和一 p28 基團且能與第二多肽鏈連結；(b)係包括一 EBI3 基團且能與第二多肽鏈上的一 p28 基團連結；(c)係包括一 p28 基團且能與第二多肽鏈上的一 EBI3 基團連結；(d)係包括一多聚化基團(例如，一 Fc 結構域)且能與第二多肽鏈上的對應多聚化基團(例如，另外的 Fc 結構域)連結；(e)係包括一穩定化基團(例如，人類血清蛋白)和一 p28 基團及/或一 EBI3 基團；或(f)上述(a)、(b)、(c)、(d)和(e)之任何組合。在某些實施例中，單體能經由 EBI3/p28 基團配對及/或經由多聚化基團(例如，Fc 結構域)配對與其他單體連結。在某些實施例中，單體係經由絞鏈序列或 Fc 結構域的其他部分形成連結。因此，本文之單體能與另外的單體連結，形成二聚體。二聚體可為同二聚體，其中各組成單體為相同的，或異二聚體，在該情況下各組成單體為不同的。如本文中所用，有關「單體」並不排除未包含 EBI3、p28 或多聚化

基團之第二多肽鏈的存在，例如 Fab 結構域的輕鏈。因此，二個單體之「二聚體」可包括二條以上的多肽鏈，例如，可包括三或四條多肽鏈。

【0053】 在某些實施例中，二或更多個 IL27 單體(例如，二、三或四個 IL27 單體)彼此相連結形成本文之 IL27 受體促效劑。在其他的實施例中，單一 IL27 單體形成本文之 IL27 受體促效劑。

【0054】 **IL27 突變蛋白**：「IL27 突變蛋白」為由一或更多條多肽鏈(一、二、三或四條多肽鏈)所組成的變體 IL27 分子，其包括一 IL27 EBI3(稱「EBI3」)基團和一 IL27 p28(「p28」)基團彼此相互連結，且與天然 IL27 不同之處在於(a)一級胺基酸序列及/或(b)和天然不與 IL27 連結的其他結構域相連結，例如(i)多聚化基團(例如，二聚化結構域，例如 Fc 結構域)及/或(ii)靶向基團及/或(iii)穩定化基團。

【0055】 在某些實施例中，術語突變蛋白係指結構(a)有或無靶向基團及/或(b)有或無穩定化基團及/或(c)有或無多聚化基團。除非本文另有說明，否則在本文之 IL27 促效劑的上下文中，術語「IL27 突變蛋白」有時係指變體 IL27 分子的核心組份，即 EBI3 和 p28 基團，且有時亦指多聚化基團，例如 Fc 結構域和任何/或連結的連接子基團，及/或穩定基團，例如人類血清白蛋白(HSA)，並且應了解的是，術語「IL27 突變蛋白」亦延伸至包括額外特徵的 IL27 分子，例如，一或多個靶向基團、一或多個穩定基團、一或多個多聚化基團、一或多個連接子基團以及前述的任何組合。

【0056】 因此，IL27 突變蛋白可包括與野生型 EBI3 及/或 p28 相比具有一或多個胺基酸取代、刪除及/或插入的 EBI3 或 p28 基團。

【0057】 在某些實施例中，IL27 突變蛋白在其 p28 基團中具有一或多個突變。示例的突變，例如取代，係揭示於，尤其是 5.3.2 章節及其小節、表 1 及經編號的實施例 1 至 23 中。IL27 突變蛋白的 EBI3 和 p28 次單元可包括在相同的多肽鏈中，或可包括在不同的多肽鏈中。本文之 IL27 突變蛋白和促效劑的示例組態係揭示於，尤其是圖 3 至 6、5.2 章節以及經編號的實施例 24 至 318 中。

【0058】 IL27 突變蛋白就 EBI3 和 p28 可為單價的(亦即，具有單一 EBI3 基團和單一 p28 基團)或就 EBI3 和 p28 為多價的(亦即，具有多個 EBI3 基團和 p28 基團)。在某些實施例中，IL27 突變蛋白對於 EBI3 和 p28 為二價的(亦即，

具有二個EBI3基團和二個p28基團)。當IL27突變蛋白就EBI3和p28為多價時，多個 EBI3 基團彼此可為相同或不同的及/或多個 p28 基團彼此可為相同或不同的。

【0059】 相較於野生型 IL27，IL27 突變蛋白可具有改變的功能(例如，受體結合、親和力、細胞激素活性)及/或改變的藥物動力學。

【0060】 **主要組織相容性複合物和 MHC**：這些術語係指天然生成的 MHC 分子、MHC 分子的獨立鏈(例如，第 I 類 MHC α(重)鏈、β2 微球蛋白、第 II 類 MHC α 鏈和第 II 類 MHC β 鏈)、此類 MHC 分子鏈的獨立次單元(例如，第 I 類 MHC α 鏈的 α1、α2、及/或 α3 次單元、第 II 類 MHC α 鏈的 α1-α2 次單元、第 II 類 MHC β 鏈的 β1-β2 次單元)以及部分(例如胜肽結合部分，例如肽結合槽)、突變體和其各種衍生物(包括融合蛋白)，其中此等部分、突變體和衍生物係保留展現抗原胜肽的能力，以供被 T 細胞受體(TCR)，例如抗原特異性 TCR 辨識。第 I 類 MHC 分子係包含由重鏈之 α1 和 α2 結構域所形成的肽結合槽，其可容納大約 8 至 10 個胺基酸的胜肽。儘管二類 MHC 皆結合一胜肽內約 9 個胺基酸(例如 5 至 17 個胺基酸)的核心，但第 II 類 MHC 胜肽結合槽的開放式性質(第 II 類 MHC α 多肽的 α1 結構域與第 II 類 MHC β 多肽的 β1 結構域結合)允許更廣範圍的胜肽長度。結合第 II 類 MHC 的胜肽長度通常在 13 至 17 個胺基酸之間變化，但較短或較長的長度並不少見。因此，胜肽可能會在第 II 類 MHC 胜肽結合槽內移動，在任何特定時間改變直接位於槽內的 9-mer。本文中係使用特定 MHC 變體之習用鑑別。此等術語係涵蓋「人類白血球抗原」或「HLA」。

【0061】 **單價**：術語「單價」如本文中所用有關 IL27 受體促效劑中的 IL27 及/或靶向基團係指分別僅具有單一 IL27 異二聚體(亦即，一 EBI3xp28 異二聚體)及/或靶向基團之 IL27 受體促效劑。

【0062】 **操作上連接**：術語「操作上連接」如本文中所用係指多肽鏈之二或更多個區間的功能關係，其中該二或更多個區係相連接而得以產生一功能性多肽，或二或更多個核酸序列，例如，用以產生二個多肽組份之框內融合或將一調節序列連接至一編碼序列。

【0063】 **p28 基團或 IL27 p28 基團**：術語「p28 基團」和「IL27 p28 基團」係指包括與哺乳動物，例如人類或鼠類，p28 蛋白的 IL27Ra (IL27Rα)結合部分

及/或 gp130 結合部分具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性之胺基酸序列。全長的人類 p28 序列係具有 Uniprot 識別符 Q8NEV9(uniprot.org/uniprot/Q8NEV9)。全長的鼠類 p28 序列係具有 Uniprot 識別符 Q8K3I6(uniprot.org/uniprot/Q8K3I6)。

【0064】 在某些實施例中，p28 基團係包括一包含與成熟哺乳動物 p28 蛋白，例如人類或鼠類 EBI3(例如，全長人類 EBI3 之胺基酸 29 至 243)具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0065】 EBI3 基團的另外實施例係描述於 5.3.1 章節中。

【0066】 **p28 多肽**：術語「p28 多肽」係指包括 p28 基團的多肽(例如，如 5.3.2 章節中所述)。在某些實施例中，p28 多肽為一融合多肽，例如除了 p28 基團之外亦包括 Fc 結構域之多肽。

【0067】 **p28 蛋白**：術語「p28 蛋白」係指包括 p28 基團的單體或多聚(例如，二聚)蛋白(例如，包括 p28 基團的 Fc 二聚體)。術語「p28 蛋白」係涵蓋 p28 多肽。

【0068】 **胜肽-MHC 複合物、pMHC 複合物、槽中胜肽(peptide-in-groove)**：「胜肽-MHC 複合物」、「pMHC 複合物」和「槽中胜肽」係指(i)MHC 結構域(例如，人類 MHC 分子或其部分(例如，其胜肽結合槽和例如，其胞外部分)，(ii)抗原胜肽，及，任選地，(iii)β2 微球蛋白結構域(例如，人類 β2 微球蛋白或其部分)，其中 MHC 結構域、抗原胜肽和視情況存在的 β2 微球蛋白結構域係以允許與 T 細胞受體特異性結合之方式加以複合。在某些實施例中，pMHC 複合物係包含至少人類第 I 類 HLA/人類 β2 微球蛋白分子及/或人類第 II 類 HLA 分子之胞外結構域。

【0069】 **單鏈 Fv 或 scFv**：術語「單鏈 Fv」或「scFv」如本文中所用係指包括抗體之 VH 和 VL 結構域之多肽鏈，其中這些結構域係以單一多肽鏈存在。

【0070】 **特異性(或選擇性)結合**：術語「特異性(或選擇性)結合」如本文中所用係指靶向基團，例如抗體、或其抗原結合結構域(「ABD」)與標靶分子形成一複合物，其在生理狀況下為相當穩定的。特異性結合其特徵可為約 $5x10^{-2}M$ 或更低(例如，低於 $5x10^{-2}M$、低於 $10^{-2}M$、低於 $5x10^{-3}M$、低於 $10^{-3}M$、低於 $5x10^{-4}M$、低於 $10^{-4}M$、低於 $5x10^{-5}M$、低於 $10^{-5}M$、低於 $5x10^{-6}M$、低於 $10^{-6}M$、低於 $5x10^{-7}M$、低於 $10^{-7}M$、低於 $5x10^{-8}M$、低於 $10^{-8}M$、低於 $5x10^{-9}M$、低於 $10^{-9}M$、或低於 $10^{-10}M$)之 K_D。測定抗體或抗體片段，例如 IL27 促效劑或組份靶向基團與標靶分子之結合親和力的方法已為本領域所熟知並包括，例如平衡透析、表面電漿共振(例如，Biacore 分析)、螢光活化細胞分選(FACS)結合分析及類似方法。然而，與來自一物種之標靶分子特異性結合之包括一靶向基團或其 ABD 的本文 IL27 促效劑，對於來自一或多種其他物種的標靶分子可能具有與交叉反應性。

【0071】 **對象**：術語「對象」係包括人類和非人類動物。非人類動物包括所有的脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物，例如非人類靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲類和爬蟲類。除非有標註，否則術語「病患」或「對象」在本文中可交換使用。

【0072】 **標靶分子**：術語「標靶分子」如本文中所用係指在細胞表面上或胞外基質中表現的任何生物分子(例如，蛋白質、碳水化合物、脂質或其組合)其可與本文 IL27 促效劑中的靶向基團特異性結合。

【0073】 **靶向基團**：術語「靶向基團」如文中所用係指任何分子或其結合部分(例如，免疫球蛋白或抗原結合片段)，其可在本文之 IL27 促效劑所定位的位置與細胞表面或胞外基質分子結合，例如在涉及一自體免疫疾病的淋巴細胞上。除了將 IL27 促效劑定位到特定位置之外，靶向基團亦可具有功能活性。例如，作為抗 PD1 抗體或其抗原結合部分的靶向基團亦可增強 IL27 突變蛋白的活性，及作為 IL27 受體組份的靶向基團可隔離和抑制 IL27 活性直到到達其目標細胞或組織。

【0074】 **治療**：如文中所用，術語「治療」係指因投予一或多種本文之 IL27 促效劑所產生之降低或改善如本文中所述病症之進程、嚴重性及/或持續時間，或改善如本文中所述之症狀或病症，例如發炎或免疫病症之一或多個症候(較佳地，一或多個可辨別的症候)。在特定的實施例中，術語「治療」係指改善至少

一病症，例如自體免疫病症之一個並不一定可由病人辨別的可測量身體參數。在其他的實施例中，術語「治療」係指在身體上，藉由，例如穩定可辨別的症狀，在生理上，藉由穩定生理參數，或二者，抑制一病症的進程。

【0075】 **腫瘤**：術語「腫瘤」與術語「癌症」在本文中可交換使用，例如二個術語係涵蓋實體和液體，例如瀰漫或循環腫瘤。如本文中所用，術語「癌症」或「腫瘤」係包括癌前，以及惡性癌症和腫瘤。

【0076】 **腫瘤相關抗原**：術語「腫瘤相關抗原」或「tumor-associated antigen，TAA」係指完全或作為片段(例如，MHC/肽)，表現在癌細胞表面上的分子(通常是蛋白質、碳水化合物、脂質或其某些組合)，且其可用於優先靶向針對癌細胞之藥劑。在某些實施例中，TAA 為由正常細胞和癌細胞表現的標記，例如，譜系標記，例如 B 細胞上的 CD19。在某些實施例中，TAA 為一細胞表面分子，相較於正常細胞，係在癌細胞中過度表現，例如，1 倍過度表現、2 倍過度表現、3 倍過度表現或更高。在某些實施例中，TAA 為癌細胞中不適當合成的細胞表面分子，例如，相較於正常細胞上表現的分子，含有缺失、添加或突變的分子。在某些實施例中，TAA 將完全或作為片段(例如 MHC/肽)僅表現於癌細胞的細胞表面，而不會在正常細胞表面合成或表現。因此，術語「TAA」係涵蓋對癌細胞具特異性的抗原，有時在本領域中稱為腫瘤特異性抗原(「tumor-specific antigens，TSA」)。

【0077】 **通用輕鏈**：術語「通用輕鏈」如本文中所用，在靶向基團之內容中係指能與靶向基團的重鏈區配對且亦能與其他重鏈區配對之輕鏈多肽。通用輕鏈亦稱為「普通輕鏈」。

【0078】 **VH**：術語「VH」係指抗體的免疫球蛋白重鏈之可變區，包括 scFv 或 Fab 之重鏈。

【0079】 **VL**：術語「VL」係指免疫球蛋白輕鏈之可變區，包括 scFv 或 Fab 之輕鏈。

5.2 IL27 受體促效劑

【0080】 本文係提供包括或由 IL27 單體及/或 IL27 突變蛋白所組成之 IL27 促效劑。IL27 促效劑係包括一 EBI3 基團和一 p28 基團，且與野生型 IL27 之差

異係在於(a)一級胺基酸序列(例如，相較於 EBI3 及/或 p28 或任何前述組合，胺基酸插入、缺失或取代)及/或(b)和天然不與 IL27 連結的另外結構域連結，例如(i)多聚化基團(例如，二聚化結構域如 Fc 結構域)結構域及/或(ii)靶向基團及/或(iii)穩定基團(例如，人類血清白蛋白(HSA))。

【0081】 在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白和 IL27 單體可包括 IL27 受體序列，例如 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 序列，第 5.6 章節及其小節中所述，其可減弱 IL27 受體促效劑治療之異位效應 (off-site effect)。

【0082】 IL27 受體促效劑或 IL27 突變蛋白可由一或多條多肽組成，例如一或多個 IL27 單體。在某些實施例中，IL27 受體促效劑係由多數個(例如二個)包含 EBI3 或 p28 基團之 IL27 單體所組成，且在某些實施例中亦包括多聚化及/或穩定基團。

【0083】 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白或 IL27 單體可進一步包括一或多個靶向基團及/或一個或多個穩定基團及/或一或多個 IL27R1 基團及/或一或多個 gp130 基團。示例的多聚化基團係描述於 5.4 章節中並包括賦予 IL27 受體促效劑同二聚化或異二聚化能力的 Fc 結構域。示例的穩定基團係描述於 5.5 章節中並包括人類血清白蛋白(HSA)。游離的 IL27 具有拙劣的藥物動力學(血清半衰期小於約 2 h)且，不受限於理論，咸信包括多聚化結構域，例如 Fc 結構域及/或穩定化基團，例如 HSA，改善了血清穩定性和 IL27 受體促效劑的藥物動力學概況。因此，Fc 結構域可為雙重目的之結構域，如 5.5 章節所述賦予穩定化基團之穩定性質。

【0084】 示例的靶向基團係描述於 5.7 章節中並包括與細胞表面分子結合、與免疫細胞相關細胞表面分子結合、與腫瘤相關抗原結合，與腫瘤微環境抗原結合，或與腫瘤淋巴細胞結合，以及辨識腫瘤淋巴細胞的胜肽-MHC 複合物之抗原結合結構域(例如，scFv 或 Fab)。

【0085】 在某些實施例中，IL27 受體促效劑係包括 IL27Ra (IL27Rα)基團、gp130 基團、或 IL27Ra (IL27Rα 基團)和 gp130 基團二者。示例的 IL27Ra (IL27Rα)基團係描述於 5.6.1 章節中。

【0086】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑係由二個 IL27 單體所組成，視情況地與一或多條另外的多肽鏈(例如，包含 Fab 靶向基團之輕鏈的多肽鏈)

連結。單體可為相同的，從而形成同二聚體，或為不同的，從而形成異二聚體。各 IL27 受體單體的多聚化基團可經配置共同二聚化。示例的多聚化基團係描述於 5.4 章節。

【0087】 在某些實施例中，IL27 突變蛋白或 IL27 受體促效劑可包括一或多個連接子序列，連接其一或多條多肽鏈的各種組份，例如(1)當存在於相同多肽鏈時，係藉由 IL27 基團內的連接子，連接 IL27 的 EBI3 基團和 p28 基團，(2)經由多聚化基團連接子連接 EBI3 基團和多聚化基團(例如，Fc 結構域)，(3)經由多聚化基團連接子連接 p28 基團和多聚化結構域(例如，Fc 結構域)，(4)多聚化結構域(例如，Fc 結構域)和靶向基團或其組份(例如，scFv 或 Fab 的重鏈)，(5)EBI3 基團、p28 基團、多聚化結構域或靶向基團或其組份和 IL27Ra (IL27Ra)基團，(6)EBI3 基團、p28 基團、多聚化結構域或靶向基團或其組份和 gp130 基團，或(8)任何前述之組合。示例的連接子係描述於 5.8 章節中。

【0088】 在某些實施例中，IL27 促效劑係包括 EBI3 基團、p28 基團和多聚化基團(例如，能夠與另外的 Fc 結構域同二聚化或異二聚化而形成 Fc 區之 Fc 結構域)及/或穩定化基團(例如，HSA)，其中 EBI3 基團和 p28 基團係經配置使其能相連結而形成功能性 IL27 受體促效劑。示例的 IL27 受體促效劑之組態，稱為 IL27M2、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M7、IL27M8、IL27M9、IL27M10、IL27M11、IL27M12、IL27M13、IL27M14、IL27M15、IL27M16、IL27M17、IL27M18、IL27M19、IL27M20 和 IL27M21 係如圖 3 至圖 6 中所描繪。

【0089】 當 IL27 促效劑係包括多聚化基團例如 Fc 結構域時，EBI3 及/或 p28 基團可融合至 Fc 區之 Fc 結構域的 N 端或 C 端。如圖 3A 至圖 3G 所示，命名為 IL27M2、IL27M3、IL27M9、IL27M10、IL27M12、IL27M13、IL27M14 和 IL27M15 的 IL27 促效劑係在 Fc 結構域的 N 端含有 EBI3 和 p28 基團。如圖 4A 至圖 4G 所示，命名為 IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M7、IL27M8、IL27M11、IL27M16、IL27M17、IL27M18 和 IL27M19 的 IL27 促效劑係在 Fc 結構域的 C 端含有 EBI3 和 p28 基團。

【0090】 大多數的 IL27 突變蛋白和 IL27 促效劑為多聚化的，例如藉由與存在不同多肽鏈上的 EBI3 基團及/或 p28 基團相連結及/或藉由經配置用於彼此相互連結之多聚化基團(例如，Fc 結構域)的連結二聚化。在某些實施例中，相連

結的 EBI3 基團和 p28 基團係位於相同的多肽鏈上(例如，在分別如圖 3A、3C、4A、4B、6B、6C、3D、3G、4D 和 4G 所示之 IL27M1、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M8、IL27M9、IL27M12、IL27M15、IL27M16 和 IL27M19 中)。再者，當 EBI3 和 p27 結構域係存在相同的多肽鏈時，EBI3 基團可以 N 端連接 p28 基團(例如，在分別如圖 4A、6B、3D 和 3G 所示之 IL27M4、IL27M8、IL27M12 和 IL27M15 中)或 C 端連接 p28 基團(例如，在分別如圖 3C、4B 和 6C 所示之 IL27M3、IL27M5 和 IL27M9 中)。

【0091】 在其他實施例中，連結的 EBI3 基團和 p28 基團係位於經由多聚化基團(例如，形成 Fc 區的 Fc 結構域)連結的不同多肽鏈上(例如，在分別如圖 3B、4C 和 6A 所示之 IL27M2、IL27M6 和 IL27M7 中)。

【0092】 在又一其他實施例中，連結的 EBI3 基團和 p28 基團係存在雙分子結構中，其中 EBI3 基團和 p28 基團係存在不同的多肽上，例如藉由將 EBI 多肽或 EBI 蛋白中的 EBI3 基團與 p28 多肽或 p28 蛋白中的 p28 基團連結(例如，分別如圖 6C、6D、6E 和 5B 中所示之 IL27M9、IL27M10、IL27M11、IL27M21)。

【0093】 本發明一般係指能與另外含有 EBI3 基團及/或 p28 基團及/或對應多聚化基團(例如，第二個 Fc 結構域)的多肽鏈結合，分別作為「單體」或「IL27 單體」之含有 EBI3 基團及/或 p28 基團，及/或多聚化基團(例如，第一 Fc 結構域)的多肽鏈。術語「單體」亦涵蓋含有 EBI3 基團及/或 p28 基團，及/或穩定化基團(例如第一個 HSA 結構域)的多肽鏈。在某些實施例中，一包括穩定化基團的單體能經由二個單體的 EBI3 和 p28 基團與包括穩定化基團的另外單體(例如，第二個 HSA 結構域)連結。以下為某些本文 IL27 單體之說明性實例，係以 N 至 C 端的方向描述。各單體的個別元件係詳述於本文中，例如在下列小節和經編號的實施例中。

【0094】 (1)示例單體 1：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3B(左邊單體)、3E)。

【0095】 (2)示例單體 2：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3B，右邊單體)。

【0096】 (3)示例單體 3：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團– IL27 p28 基團(參見，例如圖 4C(左邊單體)、4E、6A(左邊單體)、6D(左側結構之右邊單體))。

【0097】 (4)示例單體 4：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–多聚化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團(參見，例如圖 4C(右邊單體)、6A(右邊單體)、6D(右側結構之左邊單體))。

【0098】 (5)示例單體 5：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3A(二個單體)、3D(左邊單體)和 3G)。

【0099】 (6)示例單體 6：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 4C，二個單體)。

【0100】 (7)示例單體 7：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團–視情況存在的連接子-IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團(參見，例如圖 4A (二個單體)、4D、6B (左邊單體))。

【0101】 (8)示例單體 8：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團– IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團(參見，例如圖 4B(二個單體))。

【0102】 (9)示例單體 9：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖 5B，右邊多肽)。

【0103】 (10)示例單體 10：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖 5B，右邊多肽)。

【0104】 (11)示例單體 11：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團。

【0105】 (12)示例單體 12：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團。

【0106】 (13)示例單體 13：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖 5A)。

【0107】(14)示例單體 14：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團。

【0108】(15)示例單體 15：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團。

【0109】(16)示例單體 16：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團。

【0110】其中本文指出一包括靶向基團組份之單體，且除非內容中另有規定，否則所指稱的單體係涵蓋與包括一對應靶向基團組份，例如，Fab 的對應 VL 或 VH 的另外多肽鏈連結之單體。

【0111】示例的單體之示例性組合係提供於經編號的實施例 31 至 79 中。

【0112】在特定方面，L27 促效劑係包括有或無視情況存在的靶向基團之具有 IL27M2、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M12、IL27M13、IL27M14、IL27M15、IL27M16、IL27M17、IL27M18、IL27M19、IL27M20 或 IL27M21 組態的 IL27 突變蛋白。在其他方面，IL27 促效劑係包括一具有 IL27M7、IL27M8、IL27M10 或 IL27M11 組態的 IL27 突變蛋白並包括一標靶基團。

【0113】提及特定的 IL27 突變蛋白或 IL27 受體受體促效劑結構(例如 IL27M1、IL27M2 等)並不希望受限，而是作為 IL27 受體促效劑亞屬之通用結構的指標。因此，特定的 IL27 突變蛋白或 IL27 受體促效劑結構並非意在限制，例如形成 IL27 突變蛋白或 IL27 受體促效劑之多肽的特定胺基酸序列或胺基酸序列對。舉例來說，IL27M1 係包括二條多肽(亦即，IL27 單體)，其中第一多肽和第二多肽各自具有示例單體 5 之組態(IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團)。在此實例中，各單體之 EBI3 基團可為任何本文中所述之 EBI3 基團。二個單體上的 EBI3 基團可為相同的，或可為不同的。同樣地，各單體的 p28 基團可為任何本文中所述之 p28 基團。二個單體上的 p28 基團可為相同的，或可為不同的。各單體之多聚化基團可為任何本文中所述之多聚化基團。二個單體上的多聚化基團(例如，Fc 結構域)可為相同的(例如，允許同二聚化)，或可為不同的(例如，允許異二聚化)。再者，連接子可存在或不存在，且當存在時可為相同或不同的。有鑑於本文，對於本領域具有通常知識者應為顯而易見的，IL27M_命名法因此係用於代表 IL27 促效劑亞屬之

一般結構，其中各個種類係共享整體結構，但胺基酸序列可能不同，或有或無如上文在示例性單體之描述中所提供的視情況存在的基團(例如，視情況存在的靶向基團)。在某些情況下，包括一或多個視情況存在的基團(例如，靶向基團)的 IL27 促效劑係給予一不同的參照(例如，IL27M7)用以定義另一亞屬之 IL27 突變蛋白或IL27受體促效劑組態。有關示例單體，示例的IL27結構係如下所述。

【0114】 (1) IL27M1：第一示例單體 5 與第二示例單體 5 連結(例如，如圖 3A 中所示)。

【0115】 (2) IL27M2：示例單體 1 與示例單體 2 連結(例如，如圖 3B 中所示)。

【0116】 (3) IL27M3：第一示例單體 6 與第二示例單體 6 連結(例如，如圖 3C 中所示)。

【0117】 (4) IL27M4：第一示例單體 7 與第二示例單體 7 連結(例如，如圖 4A 中所示)。

【0118】 (5) IL27M5：第一示例單體 8 與第二示例單體 8 連結(例如，如圖 4B 中所示)。

【0119】 (6) IL27M6：示例單體 3 與示例單體 4 連結(例如，如圖 4C 中所示)。

【0120】 (7) IL27M7：包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 3，與包括第二靶向基團或第二靶向基團組份的示例單體 4 連結(例如，如圖 6A 中所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M7 進一步係包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0121】 (8) IL27M8：包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 7，與包括第二靶向部分或第二靶向基團組份和多聚化基團之多肽相連結(例如，如圖 6B 所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M8 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0122】 (9) IL27M9：示例單體 6 與包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之多肽和多聚化基團(例如，如圖 6C 所示)連結，視情況地，其中當包含第一

靶向基團組份時，IL27M9 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0123】(10) IL27M10：第一蛋白，係包括(i)示例單體 1 與(ii)包括第一靶向基團或第一靶向基團組份和多聚化基團之多肽連結；與第二蛋白相連結，而該第二蛋白係包括(i)示例單體 2 與(ii)包括第二靶向基團或第二靶向基團組份的多肽及多聚化基團連結(例如，如圖 6D 所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M10 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0124】(11) IL27M11：第一蛋白，係包括(i)包含第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 3 與(ii)包括第二靶向基團或第二靶向基團組份和多聚化基團之多肽連結；與第二蛋白相連結，該第二蛋白係包括(i)包含第三靶向基團或第三靶向基團組份之示例單體 4 與(ii)包括第四靶向基團或第四靶向基團組份和多聚化基團的多肽連結(例如，如圖 6E 所示)，視情況地，其中當包括第一、第二、第三及/或第四靶向基團組份時，IL27M11 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第五靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第六靶向基團組份，及/或能與第三靶向基團組份連結的第七靶向基團組份及/或能與第四靶向基團組份連結的第八靶向基團組份。

【0125】(12) IL27M12：示例單體 5 與包括多聚化基團和視情況存在的第一靶向基團或靶向基團組份之多肽相連結(例如，如圖 3D 所示)，視情況地，其中當包括第一靶向基團組份時，IL27M12 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0126】(13) IL27M13：第一示例單體 1 與第二示例單體 1 連結(例如，如圖 3E 所示)。

【0127】(14) IL27M14：具有能與第一示例單體 1 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第一示例單體 1，與具有能與第二示例單體 1 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第二示例單體 1 相連結(例如，如圖 3E 所示)。

【0128】(15) IL27M15：示例單體 5(例如，如圖 3G 所示)。

【0129】(16) IL27M16：示例單體 7 與包括多聚化基團和視情況存在的靶向基團或第一靶向基團組份之多肽相連結(圖 4D)，視情況地，其中當包括第一

靶向基團組份時，IL27M16 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0130】 (17) IL27M17：第一示例單體 3 與第二示例單體 3 連結(例如，如圖 4E 所示)。

【0131】 (18) IL27M18：具有能與第一示例單體 3 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第一示例單體 3，與具有能與第二示例單體 3 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第二示例單體 3 相連結(例如，如圖 4F 所示)。

【0132】 (19) IL27M19：示例單體 7(例如，如圖 4G 所示)。

【0133】 (20) IL27M20：示例單體 18 或示例單體 21(例如，如圖 5A 所示)。

【0134】 (21) IL27M21：IL27M21 一般具有如圖 5B 所示之組態。IL27M21 之具體實施例包括(1)示例單體 14 與示例單體 15 相連結；(2)示例單體 14 與示例單體 17 相連結；(3)示例單體 16 與示例單體 15 相連結；及(4)示例單體 16 與示例單體 17 相連結。

【0135】 在本文之 IL27 受體促效劑中，當靶向基團為一抗體之抗原結合結構域(「ABD」)時，各單體可包括一靶向基團組份(例如，重鏈可變區(VH)或輕鏈可變區(VL))和對應的(counterpart)靶向基團組份(例如，其中靶向基團為 VH 之 VL)。靶向基團組份可與對應的靶向基團組份連結形成靶向基團。因此，單一單體可由二條多肽鏈組成，一多肽鏈帶有一靶向基團組份(例如，VH)而另一多肽鏈帶有一對應的靶向基團組份(例如 VL)。因此，靶向基團本身可在分開的多肽鏈上包含重鏈和輕鏈可變結構域。例如，就包括一靶向基團的 IL27 受體促效劑而言，該單體可由多肽 A 和多肽 B 組成。多肽 A 可包括例如，從 N-末端到 C-末端：靶向基團的重鏈可變結構域(例如，靶向基團組份)–視情況存在的連接子–多聚化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–IL27 p28 基團；而多肽 B 可包括靶向基團的輕鏈可變結構域(亦即，該對應的靶向基團組份)。靶向基團進一步係描述和定義於 5.7 章節和經編號的實施例 259 至 315 中。

【0136】 或者，可使用 scFv 作為靶向基團，其中靶向基團的重鏈和輕鏈可變區係在單一多肽中彼此融合。

【0137】 在各種實施例中，IL27 受體促效劑不包括(a)IL27 以外的細胞激素；(b)抗-IL27 抗體或抗體片段；(c)抗-DNA 抗體或抗體片段；(d)非結合抗體可變結構域；或此等二、三或所有四項之任何組合。

【0138】 本文進一步係提供如圖 3D 和圖 3E 所示之雙分子 IL27 促效劑的 EBI3 蛋白和 p28 蛋白組份。此等多肽尤其可用於與彼此相結合，供組合治療且在本文中亦稱為 IL27 促效劑。

【0139】 本文之 IL27 受體促效劑及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 突變蛋白及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 單體，相較於野生型 IL27，可具有造成對 IL27 受體複合物(例如，包含 gp130 和 IL27Ra (IL27Rα)的受體複合物)之結合親和力下降的胺基酸修飾。整體而言，本文之 IL27 受體促效劑及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 突變蛋白及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 單體，對於 IL27 受體複合物可具有正常或減弱的結合(亦即，降低的親和力)(例如，至高 10 倍、至高 50 倍、至高 100 倍、至高 200 倍、至高 500 倍、至高 1000 倍或至高 5000 倍)。經由 EBI3 及/或 p28 序列中的一或多個胺基酸取代及/或在 IL27 受體促效劑中包括一或多各 IL27Ra (IL27Rα)基團可減弱結合。

【0140】 在特定實施例中，本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白及/或 IL27 單體在 IL27 EBI3 基團、IL27 p28 基團或 IL27 EBI3 和 p28 基團二者中具有一或多個胺基酸取代，進而降低與 IL27 受體複合物結合，例如如 5.6 章節及其小節中所揭示。例如，在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27，IL27 突變蛋白與人類 IL27 受體複合物的結合可減弱至高 100 倍至 1000 倍。

【0141】 IL27 與其受體複合物的結合親和力係藉由，例如表面電漿共振(SPR)技術(於 Biacore 儀器上分析)來分析(Liljeblad et al., 2000, Glyco J, 17：323-329)。

【0142】 本文進一步係提供 p28 蛋白和 EBI3 蛋白。某些本文之 IL27 受體促效劑和突變蛋白係包括與 EBI3 蛋白連結的 p28 蛋白。

【0143】 在某些實施例中，EBI3 蛋白係由二條多肽所組成。在某些實施例中，EBI3 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第一多肽；以及一包含(i)EBI3 基團，(ii)視情況存在的第二連

接子，和(iii)與第一個多聚化基團連接的第二個多聚化基團之第二肽。圖 6D 右側的異二聚體係描繪一第一示例的 EBI3 蛋白。

【0144】 在其他實施例中，EBI3 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、視情況存在的第一連接子和第一多聚化基團之第一多肽，以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第二多肽；以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第二連接子，(iii)與第一多聚化基團連結的第二多聚基團，(iv)視情況存在的第三連接子，和(v)EBI3 基團之第二多肽。圖 6E 右側的異二聚體係描繪第二示例的 EBI3 蛋白。

【0145】 在特定方面，本文之 EBI3 蛋白係缺乏 p28 基團(但能與 p28 基團例如，p28 蛋白中的 p28 基團連結)。

【0146】 在某些實施例中，p28 蛋白係由二條多肽所組成。在某些實施例中，p28 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第一多肽;和一包含(i)p28 基團,(ii)視情況存在的第二連接子,和(iii)與第一個多聚化基團連結的第二個多聚化基團之第二多肽。圖 6D 左側的異二聚體係描繪第一示例的 p28 蛋白。

【0147】 在其他實施例中，p28 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、視情況存在的第一連接子和第一多聚化基團之第一多肽，以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第二多肽；以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第二連接子，(iii)與第一多聚化基團連結的第二多聚基團，(iv)視情況存在的第三連接子，和(v)p28 基團之第二多肽。圖 6E 左側的異二聚體係描繪第二示例的 EBI3 蛋白。

【0148】 在特定方面,本文之 p28 蛋白係缺乏 EBI3 基團(但能與 EBI3 基團例如，EBI3 蛋白中的 EBI3 基團連結)。

【0149】 p28 蛋白典型地係配置為與 EBI3 基團，例如 EBI3 蛋白的 EBI3 基團相連結(參見，例如圖 6D 和圖 6E)。EBI3 蛋白典型地係配置為與 p28 基團，例如 p28 蛋白的 p28 基團(參見，例如圖 6D 和圖 6E)相連結。本文之 EBI3 蛋白可與本文之 p28 蛋白相連結，形成 IL27 促效劑。

【0150】 本文之 IL27 受體促效劑、EBI3 蛋白和 p28 蛋白組份之進一步詳情係如下所示。

5.3 IL27 EBI3 和 p28 基團

【0151】 本文係提供帶有 EBI3 和 p28 基團的 IL27 受體促效劑，其中 EBI3 和 p28 基團係具有野生型或變體 EBI3 和 p28 序列。本文進一步係提供帶有變體 p28 序列的 p28 基團。示例的 EBI3 基團係揭示於 5.3.1 章節中，而示例的 p28 基團係揭示於 5.3.2 章節中。

【0152】 IL27 為一由艾司坦-巴爾病毒誘導基因 3(EBI3)和 p28 次單元所組成的異二聚體。因此，如本文中所用，術語「IL27 結構域」係指 EBI3 基團及/或 p28 基團。

【0153】 IL27 結構域係涵蓋成熟的人類和非人類(例如，鼠類、大鼠、豬、非人類靈長類)EBI3 和 p28 多肽，包括其同源物、變體和片段，以及具有例如，前導序列(例如，訊號胜肽)和前述的修飾形式之 EBI3 和 p28 多肽。在特定實施例中，相較於野生型或天然生成的 IL27 變體中的該等基團或結構域，本文之 IL27 促效劑係在 EBI3 基團或其 p28 結合結構域中，及/或在 p28 基團或其 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域及/或 gp130 結合結構域中具有一個或多個胺基酸修飾，例如，取代、缺失或插入。因此，術語「EBI3 基團」和「p28 基團」係涵蓋分別與成熟野生型人類、鼠類、豬或大鼠 EBI3 和 p28 序列基本上相似的蛋白，更佳地分別與成熟野生型人類 EBI3 和 p28 序列基本上相似的蛋白。

【0154】 在各種實施例中，EBI3 基團及/或 p28 基團係包括與人類、鼠類、豬或大鼠 EBI3 及/或 p28 基團序列具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%序列同一性的胺基酸序列，例如分別在 5.3.1 章節和 5.3.2 章節中作為例示的序列。

5.3.1 EBI3 基團

【0155】 EBI3 最初係描述為在經艾司坦-巴爾病毒感染的 B 淋巴細胞中表現。EBI3 結構係由一對串聯的修飾第 III 型纖連蛋白 (FnIII)結構域，稱為細胞激素結合結構域(CBD)所組成(參見圖 1A)。此結構域典型地係含有二對涉及雙硫橋形成的半胱胺酸殘基及一特徵性 WSXWS 特徵基序(signature motif)。已知 EBI3 係以三種形式存在，其中一種為帶有 p28 的異二聚體。

【0156】 本文 IL27 受體促效劑之各 IL27 EBI3 基團係包括一野生型或變體 IL27 EBI3 之 p28-結合結構域。在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑係包括單一 IL27 EBI3 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為單價之實施例中，位於第一單體或第二單體上的 IL27EBI3 基團)。在某些實施例中，本文係包括二個 IL27EBI3 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為二價之實施例中，位於第一單體上的第一 IL27 EBI3 基團和位於第二單體上的 IL27 EBI3 基團)。在此等實施例中，二個 IL27 EBI3 基團可相同，或其可不相同。

【0157】 在某些實施例中，IL27 EBI3 基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類 EBI3 的 p28 結合結構域為至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0158】 在某些實施例中，EBI3 的 p28 結合結構域係包括對應於全長人類 EBI3 之 F97、E124、E159 和 D210 的胺基酸。F97、E124、E159 和 D210 預期係涉及 EBI3 與 p28 的結合(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。因此，在某些實施例中，EBI3 的 p28 結合結構域係包括全長人類 EBI3 的胺基酸 97 至 210，或另外的哺乳動物例如，鼠類，EBI3 之同等胺基酸。

【0159】 在某些實施例中，該哺乳動物 EBI3 為全長的人類 EBI3。在其他實施例中，該哺乳動物的 EBI3 為成熟的人類 EBI3。該人類 EBI3 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q14213(uniprot.org/uniprot/Q14213)。在某些實施例中，該哺乳動物 EBI3 基團為全長的鼠類 EBI3。在某些實施例中，該哺乳動物 EBI3 為成熟的鼠類 EBI3。該鼠類 EBI3 之序列係具有 Uniprot 識別符 O35228(uniprot.org/uniprot/O35228)。

【0160】 人類 EBI3 經合成為一 229 個胺基酸的前驅物多肽，從其移除 20 個胺基酸，以產生成熟分泌型 EBI3。第一纖連蛋白 III 結構域係跨越 EBI3 的胺基酸 24 至 130 而第二纖連蛋白 III 結構域係跨越 EBI3 的胺基酸 131 至 227。因此，在某些實施例中，本文之 EBI3 基團係包括全長的人類 EBI3。在其他實施例中，本文之 EBI3 基團係包括成熟的人類 EBI3，其係相當於如下文所示之 229

個胺基酸前驅物序列的位置 21 至 229，或二個纖連蛋白結構域，其係相當於如下文所示之 229 個胺基酸前驅物序列的位置 24 至 228：

```
                10                  20                  30                  40                  50
MTPQLLLALV LWASCPPCSG RKGPPAALTL PRVQCRASRY PIAVDCSWTL
            60                  70                  80                  90                  100
PPAPNSTSPV SFIATYRLGM AARGHSWPCL QQTPTSTSCT ITDVQLFSMA
                110                 120                 130                 140                 150
PYVLNVTAVH PWGSSSSFVP FITEHIIKPD PPEGVRLSPL AERQLQVQWE
            160                 170                 180                 190                 200
PPGSWPFPEI FSLKYWIRYK RQGAARFHRV GPIEATSFIL RAVRPRARYY
                210                 220
VQVAAQDLTD YGELSDWSLP ATATMSLGK (SEQ ID NO: 1).
```

【0161】 全長的人類 EBI3 之胺基酸 24 為成熟的人類 EBI3 之胺基酸 1。

【0162】 天然存在的 EBI3 序列變體已有報導。具有歐洲核苷酸檔案(European Nucleotide Archive)登錄號 AAA93193.1 之 EBI3 序列在上文所示的胺基酸序列之 144-145 位置具有一 QL→HV 取代。SNP 變體 rs1803524 係在 174 位置具有一 A→V 取代。SNP 變體 rs4740 係在 201 位置具有一 V→I 取代。因此，本文之 EBI3 基團可含有前述變體之任何組合，例如，一、二或全部三個(1)144-145 位置之 QL→HV 取代；(2)174 位置之 A→V 取代；以及 201 位置之 V→I 取代。

【0163】 人類 EBI3 係在胺基酸 55 和 105 含有潛在的 N-連接糖基化位點。本文係涵蓋在 N55 及/或 N105 或其他物種之 EBI3 中的同等位點有或無 N-連接聚醣之 EBI3 基團分子。

【0164】 EBI3 基團可在其 N-端或 C-端包括一胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0165】 在某些實施例中，該 EBI3 基團係包括一如 5.1.1 章節中所示的 EBI3 胺基酸序列。

5.3.2 p28 基團

【0166】 p28 為一帶有四螺旋束折疊之「長鏈」細胞激素；這四個螺旋從 N 端到 C 端係命名為 A-D。p28 含有同-或異二聚體指標的白胺酸拉鏈基序(參見圖 1A)。通常發現 p28 係在活化的巨噬細胞和樹突細胞中與 EBI3 共表現，形成非共價連接的異二聚體。

【0167】 本文之 IL27 受體促效劑之各 IL27 p28 基團係包括一野生型或變體 IL27 p28 基團。在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑係包括單一 IL27 p28 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為單價之實施例中，位於第一單體或第二單體上的 IL27EBI3 基團)。在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑係包括二個 IL27 p28 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為二價之實施例中，位於第一單體上的第一 IL27 EBI3 基團和位於第二單體上的 IL27 EBI3 基團)。在此等實施例中，二個 IL27 EBI3 基團可相同，或其可不相同。

【0168】 在某些實施例中，IL27 EBI3 基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類 p28 之 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域為至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0169】 在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包含 p28 接觸位點 2 (參見，例如 Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。接觸位點 2 係包括 p28 之 αA 和 αC 螺旋的溶劑-暴露殘基(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。在某些實施例中，p28 的 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包括相當於於全長人類 p28 之 H52、K56、S59、E60、W138、L142、R145、D146、R149 和 H150 的胺基酸。在某些實施例中，p28 的 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包括全長人類 p28 的胺基酸 52 至 150，或另外哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。

【0170】 在某些實施例中，IL27 p28 基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類 p28 之 gp130 結合結構域為至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0171】 在某些實施例中，gp130 結合結構域係包含 p28 接觸位點 3(參見，例如 Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。接觸位點 3 係位於 αD 螺旋的 N 端並與一 gp130 的 Ig 結構域接合(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。在某些實施例中，p28 的 gp130

結合結構域係包括相當於全長人類 p28 之 W197、L200、L201、Y204 和 R205 的胺基酸。在某些實施例中，p28 的 gp130 結合結構域係包括全長人類 p28 之胺基酸 197 至 205，或另外的哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。在特定的實施例中，gp210 結合結構域除了全長人類 p28 之 W197、L200、L201、Y204 和 R205 之外，進一步係包括 L73 和 V76。因此，在特定的實施例中，p28 的 gp130 結合結構域係包括全長人類 p28 的胺基酸 73 至 205，或另外的哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。

【0172】 在某些實施例中，該哺乳動物 p28 為全長人類 p28。在其他實施例中，該哺乳動物 p28 為成熟的人類 p28。該人類 p28 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q8NEV9 (uniprot.org/uniprot/Q8NEV9)。在某些實施例中，該哺乳動物 p28 基團為全長鼠類 p28。在某些實施例中，該哺乳動物 p28 為成熟的鼠類 p28。該鼠類 p28 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q8K3I6 (uniprot.org/uniprot/Q8K3I6)。

【0173】 人類 p28 經合成為一 243 個胺基酸的前驅物多肽，從其移除 28 個胺基酸，以產生成熟分泌型 p28。因此，在某些實施例中，本文之 p28 基團係包括成熟的人類 p28，其係相當於如下文所示之 243-個胺基酸前驅物序列的位置 29 至 243：

10 20 30 40 50
MGQTAGDLGW RLSLLLLPLL LVQAGVWGFP RPPGRPQL**SL QELRREFTVS**
60 70 80 90 100
LHLARKLLSE VRGQAHRFAE SHLPGVNLYL LPLGEQLPD**V SLTFQAWRRL**
110 120 130 140 150
SDPERLCFIS TTLQPFHALL GGLGTQGRW**T NMERMQLWAM RLDLRDLQRH**
160 170 180 190 200
LRFQVLAAGF NLPEEEEEEE EEEEEERKGL LPGALGSALQ GPAQVSWPQL
210 220 230 240
LSTYRLLHSL ELVLSRAVRE LLLLSKAGHS VWPLGFPTLS PQP (SEQ ID NO: 2).

【0174】 全長的人類 p28 之胺基酸 29 為成熟的人類 p28 之胺基酸 1。

【0175】 p28 的四個螺旋(A、B、C 和 D)係如上以粗黑字體顯示。在某些實施例中，本文之 p28 基團係包括跨越 p28 之四個螺旋的區域，相當於上文所示之 243 個胺基酸前驅物序列的 39 至 224 位置。

【0176】 天然存在的 p28 之序列變體已有報導。SNP 變體 rs17855740 在位置 59 具有一 S→A 取代。SNP 變體 rs181206 在位置 119 具有一 L→P 取代。因

此，本文之 p28 基團可含有(1)在位置 59 之 S→A 取代及/或(2)位置 119 之 L→P 取代之一或二者。

【0177】 在特定實施例中，IL27 p28 基團係包括一或多個可降低與 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 結合的胺基酸取代。例如，在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27 p28，IL27 p28 基團與人類 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 的結合可減弱至高 1,000 倍。在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27 p28，IL27 p28 基團與人類 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 的結合可減弱至高 100 倍、至高 50 倍、至高 25 倍、至高 20 倍、至高 15 倍、至高 10 倍或 5 倍。

【0178】 示例的胺基酸取代包括，但不限於胺基酸 H52、K56、S59、E60、L73、V76、W138、L142、R145、D146、R149、H150、W197、L200、L201、Y204 和 R205 之取代，其中胺基酸位置係相對於全長人類 IL27 p28 胺基酸序列。成熟人類序列、全長鼠類序列和成熟鼠類序列中的對應胺基酸位置係提供於表 1 中。在特定的實施例中，在各鑑定殘基處之胺基酸係經丙胺酸取代。

表 1
IL27 p28 基團胺基酸取代

胺基酸 (人類–全長)	胺基酸 (人類–成熟)	胺基酸 (鼠類–全長)	胺基酸 (鼠類–成熟)
H52	H24	Y48	Y20
K56	K28	K52	K24
S59	S31	S55	S27
E60	E32	E56	E28
L73	L45	L69	L41
V76	V48	V72	V44
W138	W110	W134	W106
L142	L114	L138	L110
R145	R117	R141	R113
D146	D118	D142	D114
R149	R121	R145	R117
H150	H122	H146	H118

表 1 IL27 p28 基團胺基酸取代			
胺基酸 (人類–全長)	胺基酸 (人類–成熟)	胺基酸 (鼠類–全長)	胺基酸 (鼠類–成熟)
W197	W169	W195	W167
L200	L172	L198	L170
L201	L173	L199	L171
Y204	Y176	Y202	Y174
R205	R177	Q203	Q175

【0179】在全長人類 p28 H52 之一示例的胺基酸取代為 H52A。

【0180】在全長人類 p28 K56 之一示例的胺基酸取代為 K56A。

【0181】在全長人類 p28 S59 之一示例的胺基酸取代為 S59A。

【0182】在全長人類 p28 E60 之一示例的胺基酸取代為 E60A。

【0183】在全長人類 p28 L73 之一示例的胺基酸取代為 L73A。

【0184】在全長人類 p28 V76 之一示例的胺基酸取代為 V76A。

【0185】在全長人類 p28 W138 之一示例的胺基酸取代為 W138A。

【0186】在全長人類 p28 L142 之一示例的胺基酸取代為 L142A。

【0187】在全長人類 p28 R145 之一示例的胺基酸取代為 R145A.

【0188】在全長人類 p28 D146 之一示例的胺基酸取代為 D146A。

【0189】在全長人類 p28 R149 之一示例的胺基酸取代為 R149A。

【0190】在全長人類 p28 H150 之一示例的胺基酸取代為 H150A。

【0191】在全長人類 p28 HW197 之一示例的胺基酸取代為 HW197A。

【0192】在全長人類 p28 L200 之一示例的胺基酸取代為 L200A。

【0193】在全長人類 p28 L201 之一示例的胺基酸取代為 L201A。

【0194】在在全長人類 p28 Y204 之一示例的胺基酸取代為 Y204A。

【0195】在全長人類 p28 R205 之一示例的胺基酸取代為 R205A。

【0196】在某些實施例中，p28 基團係直接或間接，視情況存在的經由一連接子，與 IL27Ra (IL27Rα) (亦即，IL27Ra (IL27Rα)基團)的 IL27 p28 結合結構

域融合(例如，如5.8 章節中所述)。當存在時，IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域可以 N 端或 C 端連接 IL27 p28 基團。當 p28 基團係「直接」與 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27p28 結合結構域係相鄰位於相同的單體上，僅藉由一連接子(若存在)隔開。當 p28 基團係「間接」與 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域係位於相同的單體上，藉由一或多個其他的結構域(例如，IL27 EBI3 基團)隔開，或可位於獨立的單體上。

【0197】 在某些實施例中，p28 基團係直接或間接，視情況地經由一連接子(例如，如 5.8 章節中所述)，與 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域(亦即 gp130 基團)融合。當存在時，gp 130 的 IL27 p28 結合結構域可以 N 端或 C 端連接 IL27 p28 基團。當 p28 基團係「直接」與 gp130 的 IL27 p28 結合結構域融合時，p28 基團和 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域係相鄰地位於相同的單體上，則僅藉由一連接子(若存在)隔開。當 p28 基團係「間接」與 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域位於相同的單體上藉由一或多個其他結構域(例如，IL27 EBI3 基團)隔開，或位於不同的單體上。

【0198】 人類 p28 含有數個潛在的 O-連接的糖基化位點，但無 N-連接的糖基化位點。鼠類 p28 在胺基酸 85 含有一潛在的 N-連接的糖基化位點。本文係涵蓋有或無 N-連接的聚醣及/或 O-連接的聚醣之 p28 基團。

【0199】 p28 基團可在其 N-端或 C-端包括一胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0200】 在某些實施例中，該 p28 基團係包括一如 5.1.1 章節中所示的 p28 胺基酸序列。

5.4 多聚化基團

5.4.1 Fc 結構域

【0201】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑和 IL27 單體係包括一或多個多聚化基團。在特定實施例中，本文之 IL27 單體係包括單一多聚化基團(例如，

單一 Fc 結構域)及/或本文之 IL27 促效劑係包括二個多聚化基團(例如，二個可相連結形成 Fc 區的 Fc 結構域)。

【0202】 本文之 IL27 促效劑和 IL27 單體可包括衍生自任何適合物種，經連結用以形成一 Fc 區之 Fc 結構域或成對 Fc 結構域。在一實施例中，該 Fc 結構域係衍生自人類 Fc 結構域。在較佳的實施例中，本文之 IL27 促效劑或 IL27 單體的 EBI3 及/或 p28 基團係與一 IgG Fc 分子(例如，和 IgGl 或 IgG4 Fc 結構域)融合。

【0203】 EBI3 及/或 p28 基團可與 Fc 分子，例如，IgG Fc 結構域的 N-端或 C-端融合(例如，如圖 3 和圖 4 中所示)。

【0204】 本文之一實施例係關於包括二個 Fc 融合多肽單體的二聚體，其係藉由將一 IL27 結構域(例如，一 EBI3 及/或 p28 基團)與抗體的 Fc 區融合所製造，例如，藉由將 EBI3 基團及/或 p28 基團與 Fc 結構域融合，其可在表現後形成能二聚化的 IL27 單體，或藉由將 EBI3 基團與第一 Fc 結構域融合並將 p28 基團與第二 Fc 結構域融合，其在表現後形成二個能二聚化之不同的 IL27 單體。二聚體可藉由例如將編碼融合蛋白的基因融合物插入一適當的表現載體中，在以重組表現載體所轉化的宿主細胞中表現基因融合物，並允許表現的融合蛋白組裝成很像抗體的分子所製造，據此在 Fc 結構域之間形成鏈間鍵用以產生二聚體。在某些實施例中，Fc 二聚體多肽係含有一 EBI3 基團或 p28 基團，而 IL27 促效劑係藉由連結二個 Fc 結構域所形成。在其他實施例中，Fc 二聚體多肽係在不同的 Fc 多肽單體或相同的 Fc 多肽單體上包括 EBI3 基團和 p28 基團二者。因此，在各種實施例中，本文之 IL27 促效劑係具有 1：1、2：1 或 4：1 的 Fc 結構域：EBI3 基團或 Fc 結構域：p28 基團化學計量比。

【0205】 可併入 IL27 單體的 Fc 結構域可衍生自任何適合的抗體類別，包括 IgA(包括 lgA1 和 lgA2 亞類)、IgD、IgE、IgG(包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 亞類)及 IgM。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG1。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG4。

【0206】 Fc 區內的二個 Fc 結構域彼此可相同或不同。在天然的抗體中，Fc 結構域典型為相同的，但就製造多特異性結合分子之目的，例如，本文之 IL27 促效劑，Fc 結構域有利地可能不同，以便允許異二聚化，如下文 5.4.2 章節所述。

【0207】 在天然的抗體中，IgA、IgD 和 IgG 的重鏈 Fc 結構域係由二個重鏈恆定結構域(CH2 和 CH3)所組成，而 IgE 和 IgM 的重鏈 Fc 結構域係由三個重鏈恆定結構域(CH2、CH3 和 CH4)所組成。這些經二聚化用以產生 Fc 區。

【0208】 在本文之 IL27 促效劑中，Fc 區及/或其中的 Fc 結構域可為嵌合的，組合衍生自一或多種不同類別抗體之序列。因此，Fc 區及/或其內的 Fc 結構域可包括來自一或多種不同類別抗體，例如一、二或三種不同類別的重鏈恆定結構域。

【0209】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG1 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0210】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG2 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0211】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG3 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0212】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG4 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0213】 在一實施例中，該 Fc 區係包括來自 IgM 的 CH4 結構域，其典型地係位於 CH3 結構域的 C-端。

【0214】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG 的 CH2 和 CH3 結構域以及衍生自 IgM 的 CH4 結構域。

【0215】 在另一實施例中，嵌合的 Fc 結構域可包含部分或全部衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 CH2 區的 CH2 序列，以及部分或全部衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 的 CH3 序列。如 5.8.2.1 章節所述，嵌合的 Fc 結構域亦可含有嵌合的絞鏈區。例如，嵌合的絞鏈可包括衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區的「上絞鏈」序列，與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區的「下絞鏈」序列組合。可包括在文中所述之任何 IL27 突變蛋白中的嵌合 Fc 結構域之特定實例，從 N-端到 C-端係包括：[IgG4CH1]-[IgG4

上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]-[IgG4 CH3]。可包括在文中所述之任何抗原結合分子中的嵌合 Fc 結構域的另外實例，從 N-到 C-末端係包括：[IgG1 CH1]-[IgG1 上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]–[IgG1 CH3]。可包括在本發明之任何抗原結合分子中的嵌合 Fc 結構域之這些和其他實例係描述於 WO2014/121087 中。具有這些通用結構排列的嵌合 Fc 區及其變體可具有改變的 Fc 受體結合，其轉而影響 Fc 效應子功能。

【0216】 應了解的是，用於製造本文 IL27 促效劑之 Fc 區的重鏈恆定結構域可包括天然生成的恆定結構域之變體。相較於野生型恆定結構域，此等變體可包括一或多項胺基酸變異。在一實例中，本文之 Fc 區係包括至少一個在序列上與野生型恆定結構域不同的恆定結構域。應了解的是，該變體恆定結構域可能比野生型恆定結構域更長或更短。較佳地，該變體恆定結構域與一野生型恆定結構域為至少 60%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 70%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 80%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 90%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 95%相同或相似。

【0217】 IgM 和 IgA 係在人體中自然生成，作為普通 H2L2 抗體單元的共價多聚體。當 IgM 併入一 J 鏈時，其係生成為五聚體，或當其缺少 J 鏈時，其為六聚體。IgA 係以單體和二聚體形式生成。IgM 和 IgA 的重鏈具有 18 個胺基酸延伸至 C 端恆定結構域，稱為尾片。尾片係包括一個半胱胺酸殘基，在聚合物中的重鏈之間形成雙硫鍵，且咸信在多聚化中具有重要作用。尾片亦含有一糖基化位點。在特定的實施例中，本發明之 IL27 促效劑不包括尾片。

【0218】 併入本文 IL27 促效劑之 Fc 結構域可包括一或多個改變蛋白功能性質的修飾，例如，結合 Fc 受體如 FcRn 或白血球受體，結合補體，修飾的雙硫鍵結構，或改變的糖基化模式。改變效應子功能的示例 Fc 修飾係描述於 5.4.2 章節中。

【0219】 Fc 結構域亦可經改變用以包括改進不對稱 IL27 促效劑的可製造性的修飾，例如藉由允許異二聚化，其為不同 Fc 結構域優先於相同 Fc 結構域的配對。異二聚化使 IL27 促效劑得以製造，其中不同多肽組份係藉由含有序列不

同之 Fc 結構域的 Fc 區彼此相互連接。異二聚化策略之實例係舉例說明於 5.4.2.1 章節中。

【0220】 或者，Fc 結構域可為具有降低的連結能力之可溶性單體 Fc 結構域。參見，例如 Helm et al., 1996, J. Biol. Chem. 271：7494-7500 and Ying et al., 2012, J Biol Chem. 287(23)：19399–19408。IL27 促效劑仍可經由 EBI3 基團和 p28 基團的連結而二聚化。如美國專利公開案號 2019/0367611 中所述，一可溶性單體 Fc 結構域之實例係在相當於 CH3 中的 T366 及/或 Y407 位置包括胺基酸取代。如 5.4.2 章節中所述，單體 Fc 結構域可為任何 Ig 亞型並可包括降低效應子功能的額外取代。

【0221】 如本文中所用，術語「Fc 區」可包括有或無絞鏈序列的 Fc 結構域。在其中 Fc 區係包含一包含絞鏈結構域之重鏈恆定區的各種實施例中，絞鏈結構域內的位置 233-236 可為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位，空位和空位；或全部空位，其中位置係以 EU 編號加以編碼。視情況地，重鏈恆定區從 N 端到 C 端係包括絞鏈結構域、CH2 結構域和 CH3 結構域。視情況地，重鏈恆定區從 N 端到 C 端係包括 CH1 結構域、絞鏈結構域、CH2 結構域和 CH3 結構域。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為相同的人類同型。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG1。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG2。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG4。

【0222】 視情況地，該恆定區係具有一經修飾的 CH3 結構域用以降低與蛋白 A 的結合。

【0223】 可包括在本文之 IL27 突變蛋白中之 Fc 區的此等和其他實例係描述於 2016/161010 中。示例的絞鏈序列係闡述於 5.8.2 章節及其小節中。

【0224】 應了解的是，上文提及的任何修飾可以任何適合的方式組合以達到所欲的功能性質及/或與其他修飾組合以改變 IL27 促效劑的性質。

5.4.2. 具有改變的效應子功能之 Fc 結構域

【0225】 在某些實施例中，該 Fc 結構域係包括一或多個降低與 Fc 受體結合及/或效應子功能的胺基酸取代。

【0226】 在一特定的實施例中，此 Fc 受體為 Fcγ 受體。在一實施例中，此 Fc 受體為人類 Fc 受體。在一實施例中，此 Fc 受體為活化的 Fc 受體。在一特定的實施例中，此 Fc 受體為一活化的人類 Fcγ 受體，更特言之人類 FcγRIIIa、FcγRI 或 FcγRIIa，最特定為人類 FcγRIIIa。在一實施例中，效應子功能係由下列一或多種群組中選出：補體依賴的細胞毒性作用(CDC)、抗體依賴的細胞媒介細胞毒性作用(ADCC)、抗體依賴的細胞吞噬作用(ADCP)，以及細胞激素分泌作用。在一特定的實施例中，此效應子功能為 ADCC。

【0227】 在一實施例中，Fc 結構域(例如，IL27 單體的 Fc 結構域)或 Fc 區(例如，可經連結形成 Fc 區的 IL27 受體促效劑的一或二個 Fc 結構域)係在選自 E233、L234、L235、N297、P331 和 P329(根據 Kabat EU 索引編號)之群組的位置包括一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係在選自 L234、L235 和 P329(根據 Kabat EU 索引編號)之群組的位置上包括一胺基酸取代。在某些實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係包括胺基酸取代 L234A 和 L235A(根據 KabatEU 索引編號)。在一此實施例中，該 Fc 結構域或 Fc 區為 IgdFc 結構域或 Fc 區，特言之人類 IgdFc 結構域或 Fc 區。在一實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329 包括一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，該胺基酸取代為 P329A 或 P329G，特言之 P329G(根據 Kabat EU 索引編號)。在一具體實例中，Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329 包括一胺基酸取代及在一選自 E233、L234、L235、N297 和 P331(根據 KabatEU 索引編號)的位置包括另一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，該另外的胺基酸取代為 E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S。在一特定的實施例中，該 Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329、L234 和 L235(根據 KabatEU 索引編號)包括胺基酸取代。在更特定的實施例中，Fc 結構域係包括胺基酸突變 L234A、L235A 和 P329G(「P329GLALA」、「PGLALA」或「LALAPG」)。

【0228】 典型地，相同的一或多個胺基酸取代係存在 Fc 區之各自二個 Fc 結構域中。因此，在一特定的實施例中，Fc 區的各 Fc 結構域係包括胺基酸取代 L234A、L235A 和 P329G(Kabat EU 索引編號)，亦即在 Fc 區的各第一和第二 Fc 結構域中，位於 234 位置的白胺酸殘基位係經一丙胺酸殘基取代(L234A)，位於

235 位置的白胺酸殘基係經一丙胺酸殘基取代(L235A)，位於 329 位置的脯胺酸殘基係經一甘胺酸殘基取代(P329G)(根據 Kabat EU 索引編號)。

【0229】 在一實施例中，該 Fc 結構域為 IgG1 Fc 結構域，特言之人類 IgG1 Fc。在某些實施例中，IgG1 Fc 結構域為一包括 D265A、N297A 突變(EU 編號) 之變體 IgG1，用以降低效應子功能。

【0230】 在另外的實施例中，該 Fc 結構域為一帶有降低與 Fc 受體結合的 IgG4 Fc 結構域。帶有降低與 Fc 受體結合之示例的 IgG4 Fc 結構域可包括選自下表 2 的胺基酸序列。在某些實施例中，該 Fc 結構域僅包括如下所示之序列的粗黑字體部分：：

表 2

Fc 結構域	**序列**
SEQ ID NO：3 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：1)	Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
SEQ ID NO：4 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

2)	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
SEQ ID NO：5 (WO2014/121087之SEQ ID NO：30)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn**

	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
SEQ ID NO：6 (WO2014/121087之SEQ ID NO：31)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys**
SEQ ID NO：7 (WO2014/121087之SEQ ID NO：37)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**
SEQ ID NO：8 (WO2014/121087之SEQ ID NO：38)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp**

	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

【0231】 在一特定的實施例中，帶有降低的效應子功能之 IgG4 係包括 SEQ ID NO：6 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：31)胺基酸序列的粗黑字體部分，在本文中有時稱為 IgG4 或 hIgG4。

【0232】 就作為異二聚體之本文 IL27 促效劑，可能併入上述變體 IgG4 Fc 序列的組合，例如包括一包含 SEQ ID NO：5 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域和一包含 SEQ ID NO：7 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域的 Fc 區，或包括一包含 SEQ ID NO：6 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域和包含 SEQ ID NO:8 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域的 Fc 區(分別相當於 SEQ ID NO: 30、37、31 和 38)。

【0233】 在一特定的實施例中，該 Fc 結構域係包括 7.1.1 章節中指稱為 hIgG4 的胺基酸序列。

【0234】 在另外特定的實施例中，該 Fc 結構域係包括 7.1.1 章節指稱為 hIgG1 的胺基酸序列，其為一包括 D265A、N297A 突變(EU 編號)用以降低效應子功能之以 IgG1 為基礎的變體 Fc 序列。

5.4.2.1. Fc 異二聚化變體

【0235】 特定的 IL27 促效劑帶有二個 Fc 結構域之間的二聚化，其與天然免疫球蛋白不同，係操作上連接到不同的 N 端區，例如，一 Fc 結構域連接一 Fab 而另一 Fc 結構域連接一 IL27 結構域。二個 Fc 結構域之不充分異二聚化形成 Fc 區可能為增加所欲異二聚體分子產率之障礙，且代表了純化之挑戰。本領

域中可取得的各種方法可用於增強可能存在本文之IL27促效劑中的Fc結構域之二聚化，例如，如 EP 1870459A1 號；美國專利第 5,582,996 號；美國專利第 5,731,168 號；美國專利第 5,910,573 號；美國專利第 5,932,448 號；美國專利第 6,833,441 號；美國專利第 7,183,076 號；美國專利申請公開案第 2006204493A1 號；及 PCT 公開案第 WO 2009/089004A1 號中所揭示。

【0236】 本文係提供包括 Fc 異二聚體的 IL27 促效劑，亦即包括異源、不相同的 Fc 結構域之 Fc 區。典型地，Fc 異二聚體中的各 Fc 結構域係包括一抗體的 CH3 結構域。該 CH3 結構域係衍生自任何同型、類別或亞類之抗體的恆定區，且較佳地，如前面章節所述，IgG(IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4)類別。

【0237】 在 CH3 結構域之二條不同重鏈的異二聚化產生所欲的 IL27 促效劑，而相同重鏈的同二聚化則降低所欲 IL27 促效劑的產率。因此，在一較佳的實施例中，經連結形成本文之 IL27 促效劑的多肽將含有帶有修飾的 CH3 結構域，其相對於未修飾的 Fc 結構域係有利於異二聚體連結。

【0238】 在一特定的實施例中，該促進 Fc 異二聚體形成之修飾為所謂的「旋鈕入孔洞(knob-into-hole)」或「旋鈕在孔洞(knob-in-hole)」修飾，包括在一個 Fc 結構域中的「旋鈕(knob)」修飾以及在另一 Fc 結構域中的「孔洞(hole)」修飾。該旋鈕入孔洞技術係描述於例如，美國專利第 5,731,168 號；US 7,695,936；Ridgway et al., 1996, Prot Eng 9：617-621 和 Carter, 2001, Immunol Meth 248：7-15 中。一般而言，該方法涉及在第一多肽的界面導入一突起(「旋鈕」)及在第二多肽的界面中導入對應的腔室(「孔洞」)，使得突起可定位在腔室中以便促進異二聚體形成並阻礙同二聚體形成。藉由以較大側鏈(例如，酪胺酸或色胺酸)替換來自第一多肽界面的小胺基酸側鏈來構建突起。藉由以較小側鏈(例如，丙胺酸或蘇胺酸)替換大胺基酸側鏈，在第二多肽的界面中製造與突起相同或相似大小的互補腔室。

【0239】 因此，在某些實施例中，在 Fc 結構域之第一次單元的 CH3 結構域中的胺基酸殘基係經具有較大側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而在第一次單元之 CH3 結構域內製造一突起，該突起可定位在第二次單元之 CH3 結構域內的腔室中，並將 Fc 結構域之第二次單元的 CH3 結構域中的胺基酸殘基以具有較小側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而產生在第二次單元之 CH3 結構域內的腔室，

在其內可定位第一次單元之 CH3 結構域內的突起。較佳地，該具有較大側鏈體積的胺基酸殘基係由下列組成之群組中選出：精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)和色胺酸(W)。較佳地，該具有較小側鏈體積的胺基酸殘基係由下列組成之群組中選出：丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)和纈胺酸(V)。藉由改變編碼多肽的核酸，例如，藉由位點特異性突變，或藉由胜肽合成可製造突起和腔室。一示例的取代為 Y470T。

【0240】 在一特定的此類實施例中，在第一 Fc 結構域中，位置 366 的蘇胺酸殘基係經色胺酸殘基取代(T366W)，且在該 Fc 結構域中，位置 407 的酪胺酸殘基係經纈胺酸殘基取代(Y407V)，及視情況地位置 366 的蘇胺酸殘基係經絲胺酸殘基取代(T366S)及位置 368 的白胺酸殘基係經丙胺酸殘基取代(L368A)(根據 Kabat EU 索引編號)。在另一實施例中，在第一 Fc 結構域中另外地位置 354 的絲胺酸殘基係經半胱胺胺酸殘基取代(S354C)或位置 356 的麩胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代(E356C)(特言之位置 354 的絲胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代)，而在第二 Fc 結構域中，另外地位置 349 的酪胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代(Y349C)(根據 Kabat EU 索引編號)。在一特定的實施例中，第一 Fc 結構域係包括胺基酸取代 S354C 和 T366W，而第二 Fc 結構域係包括胺基酸取代 Y349C、T366S、L368A 和 Y407V(根據 Kabat EU 索引編號)。

【0241】 在某些實施例中，靜電轉向(例如，描述於 Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285(25)：19637-46 中)可用於提升 Fc 區之第一和第二 Fc 結構域的連結。

【0242】 作為替代，或除了使用經修飾用以提升異二聚化之 Fc 結構域之外，Fc 結構域可經修飾而使其允許能選擇 Fc 異二聚體之純化策略。在一此實施例中，一多肽係包括一消除其與蛋白 A 結合之修飾的 Fc 結構域，因而能進行產生異二聚化蛋白之純化方法。參見，例如美國專利第 8,586,713 號。因此，IL27 促效劑係包括一第一 CH3 結構域和一第二 Ig CH3 結構域，其中該第一和第二 Ig CH3 結構域彼此為至少一個胺基酸不相同，且相較於缺乏此胺基酸差異的對應 IL27 促效劑，其中該至少一個胺基酸差異係降低了 IL27 促效劑與蛋白 A 的結合。在一實施例中，第一 CH3 結構域係與蛋白 A 結合而第二 CH3 結構域係含有一降低或消除蛋白 A 結合之突變/修飾，例如 H95R 修飾(IMGT 外顯子編號；EU 編號

為 H435R)。第二 CH3 可進一步包括 Y96F 修飾(IMGT；EU 為 Y436F)。此類修飾在文中係稱為「星狀(star)」突變。

5.5 穩定化基團

【0243】 本文之 IL27 促效劑可包括一可進一步延長 IL27 促效劑之活體內半衰期的穩定化基團。血清半衰期通常分為 α 期和 β 期。藉由加入適當的穩定化基團，可顯著提升任一或二個時期。例如，相對於不含有穩定化基團的對應 IL27 促效劑，穩定化基團可增加 IL27 促效劑的血清半衰期 5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150、200、400、600、800、1000%或更高。出於本文之目的，血清半衰期可指在人類或其他哺乳動物(例如，小鼠或非人類靈長類動物)中的半衰期。再者，確認在 IL27 促效劑中包括 Fc 結構域延長了 IL27 結構域的半衰期；在本文的內容中，術語「穩定化基團」係指 Fc 結構域/Fc 區以外的基團。

【0244】 野生型 IL27 具有小於 2 小時的血清半衰期。本文之 IL27 促效劑較佳地在人類及/或小鼠中具有至少約 3 小時、至少約 4 小時、至少約 6 小時、或至少約 8 小時的血清半衰期。在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑具有至少 10 小時、至少 12 小時、至少 15 小時、至少 18 小時、至少 24 小時、至少 36 小時、至少 48 小時、至少約 60 小時、或至少約 72 小時的血清半衰期。

【0245】 穩定基團包括聚氧化伸烷基基團(例如，聚乙二醇)、糖(例如，唾液酸)和耐受良好的蛋白基團(例如，運鐵蛋白和血清白蛋白)。

【0246】 可用於本文之 IL27 促效劑中的其他穩定化基團包括該等描述於 Kontermann et al., 2011, Current Opinion in Biotechnology 22：868-76 中的穩定化基團。此等穩定化基團包括但不限於人類血清白蛋白融合物、人類血清白蛋白接合物、人類血清白蛋白結合劑(例如，Adnectin PKE、AlbudAb、來自蛋白 G 的白蛋白結合結構域)、XTEN 融合物、PAS 融合物(亦即，三種胺基酸脯胺酸、丙胺酸和絲胺酸為基礎的重組 PEG 模擬物)、碳水化合物接合物(例如，羥乙基澱粉(HES))、糖基化、聚唾液酸接合物和脂肪酸接合物。

【0247】 因此，在某些實施例中，本文係提供包括一聚合糖作為穩定化基團的 IL27 促效劑。

【0248】 血清白蛋白亦可經由具有與白蛋白非共價相互作用能力的模組進行半衰期延長。因此，本文之 IL27 促效劑可包括一白蛋白結合蛋白作為穩定化基團。白蛋白-結合蛋白可與一或多個本文 IL27 促效劑之其他組份接合或基因上融合。已知具有白蛋白結合活性的蛋白係來自特定細菌。例如，鏈球菌蛋白 G 係含有數個由大約 50 個胺基酸殘基所組成的小白蛋白結合結構域(6 kDa)。血清白蛋白結合蛋白的另外實例，例如該等描述於美國公開案號 2007/0178082 和 2007/0269422 之血清白蛋白結合蛋白。白蛋白結合結構域與蛋白融合導致半衰期顯著延長(參見 Kontermann et al., 2011, Current Opinion in Biotechnology 22：868-76)。

【0249】 在其他實施例中，如下文 5.5.1 章節中所述，該穩定化基團為人類血清白蛋白。參見，例如 IL27M20 和 IL27M21(圖 5A 和圖 5B)。在其他實施例中，該穩定化基團為運鐵蛋白。

【0250】 在又一其他實施例中，如下文 5.5.1 章節中所述，該穩定化基團為聚乙二醇基團或另外的聚合物。

【0251】 穩定化基團可在其 N-端或 C-端包括胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0252】 例如如下文 5.8 章節中所述，穩定化基團可經由連接子與一或多個本文 IL27 促效劑之其他組份相連接。

5.5.1.人類血清白蛋白

【0253】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑係包括人類血清白蛋白(HSA)、其天然變體、其工程變體或其任一種片段。

【0254】 EBI3 及/或 p28 基團可與 HSA 的 N-端或 C-端融合(例如，如圖 5A 和圖 5B 所示)。在特定的實施例中，EBI3 及/或 p28 基團係與 HSA 的 N-端融合。

【0255】 本文之一實施例係關於包含經由 EBI3 基團與 p28 基團的連結所製造的二個 HSA 多肽之二聚體，其中各 EBI3 基團和 p28 基團係與獨立的 HSA 多肽融合。

【0256】 本文之另外的實施例係關於包含單一 HSA 多肽的單體，而該多肽已與 EBI3 基團和 p28 基團二者融合(例如，如圖 5A 所示)。在某些實施例中，

該單體從 N–至 C-端係以下列順序排列：EBI3 基團–視情況存在的連接子–p28 基團–視情況存在的連接子–HSA。在其他的實施例中，該單體從 N–至 C-端係以下列順序排列：p28 基團–視情況存在的連接子–EBI3 基團–視情況存在的連接子–HSA。

【0257】 HSA 多肽，或當 IL27 促效劑係包括二或更多條 HSA 多肽時的各 HSA 多肽，係包括野生型或變體 HSA 多肽，或其片段。變體可為天然變體或工程改造變體。

【0258】 在某些實施例中，HSA 多肽為或包括一包含與 HSA 為至少 70% 序列同一性，例如，至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性之胺基酸序列。

【0259】 在某些實施例中，HSA 多肽為全長的 HSA。在其他的實施例中，HSA 多肽為成熟的 HSA。HSA 之序列具有 Uniprot 識別符 P02768 (uniprot.org/uniprot/P02768)。HSA 經合成為一 609 個胺基酸的前驅物多肽，包括信號胜肽(胺基酸 1 至 18)和前胜肽(胺基酸 19 至 24)。成熟的 HSA 係包括胺基酸 25 至 609。在某些實施例中，本文之 HSA 係包括全長的 HSA。在其他的實施例中，本文之 HSA 係包括成熟的 HSA。HSA 之胺基酸序列係提供如下：

```
          10         20         30         40         50
MKWVTFISLL FLFSSAYSRG VFRRDAHKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIA
          60         70         80         90        100
FAQYLQQCPF EDHVKLVNEV TEFAKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT
         110        120        130        140        150
VATLRETYGE MADCCAKQEP ERNECFLQHK DDNPNLPRLV RPEVDVMCTA
         160        170        180        190        200
FHDNEETFLK KYLYEIARRH PYFYAPELLF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA
         210        220        230        240        250
CLLPKLDELR DEGKASSAKQ RLKCASLQKF GERAFKAWAV ARLSQRFPKA
         260        270        280        290        300
EFAEVSKLVT DLTKVHTECC HGDLLECADD RADLAKYICE NQDSISSKLK
         310        320        330        340        350
ECCEKPLLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFVESKDVC KNYAEAKDVF
         360        370        380        390        400
LGMFLYEYAR RHPDYSVVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE
```

410 420 430 440 450
FKPLVEEPQN LIKQNCELFE QLGEYKFQNA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV
460 470 480 490 500
SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDYLSVV LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC
510 520 530 540 550
CTESLVNRRP CFSALEVDET YVPKEFNAET FTFHADICTL SEKERQIKKQ
560 570 580 590 600
TALVELVKHK PKATKEQLKA VMDDFAAFVE KCCKADDKET CFAEEGKKLV

AASQAALGL (SEQ ID NO: 9).

【0260】 全長 HSA 之胺基酸 25 為成熟 HSA 之胺基酸 1。

【0261】 天然生成 HSA 變體的有效數目已有報導並彙整於 uniprot.org/uniprot/P02768，其任一個皆可用於本文之穩定化基團中。

5.5.2.聚乙二醇

【0262】 在某些實施例中，IL27 促效劑係包括聚乙二醇(PEG)或另外的親水性聚合物作為穩定化基團，例如乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、葡聚醣或聚(正乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、丙二醇/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚合物可為任何分子量，並可為支鏈或非支鏈。

【0263】 PEG 為一熟知的水溶性聚合物，其可從市面上購得或可根據本領域熟知的方法藉由乙二醇的開環聚合來製備(Sandler 和 Karo，Polymer Synthesis，Academic Press，New York , Vol. 3, pages 138-161)。術語「PEG」係廣泛用來涵蓋任何聚乙二醇分子，不考慮大小或 PEG 末端的修飾，並可用下式表示：X--O(CH_2CH_2O)$_n$-1CH_2CH_2OH，其中 n 為 20 至 2300 而 X 為 H 或端點修飾，例如 C_{1-4} 烷基。PEG 可含有結合反應所必需，由分子的化學合成所產生的另外化學基團；或作為用於分子部分最佳距離之間隔子。此外，此一 PEG 可由一或多條連接一起的 PEG 側鏈所組成。具有一條以上 PEG 鏈的 PEG 稱為多臂或支鏈 PEG。支鏈的 PEG 係描述於，例如，歐洲申請案號 473084A 和美國專利第 5,932,462 號中。

【0264】 一或多個 PEG 分子可連接於 IL27 促效劑的不同位置，且此連接可藉由與胺、硫醇或其他適合的反應基團反應來進行。胺基團可為例如在 IL27 促效劑(或其組份)之 N 端所發現的初級胺或存在於胺基酸例如離胺酸或精胺酸中的胺基。

【0265】 PEG 化可藉由定點 PEG 化來進行，其中係將一適合的反應基團導入蛋白中用以製造一優先發生 PEG 化的位點。在某些實施例中，IL27 促效劑係經修飾，在所欲位置導入半胱胺酸殘基，允許半胱胺酸上的定點 PEG 化。可將突變導入本文之 IL27 促效劑的編碼序列中，用以產生半胱胺酸殘基。此項可例如藉由將一或多個胺基酸殘基突變為半胱胺酸來進行。用於突變為半胱胺酸殘基的較佳胺基酸包括絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸和其他親水殘基。較佳地，欲突變為半胱胺酸的殘基為表面暴露的殘基。就以一級序列或三維結構為基礎，預測殘基的表面可及性之演算法已為本領域所熟知。IL27的三維結構係描述於，例如，Wang et al., 2005, Science 310(5751)：1159-63 中，並可用於鑑別可突變成半胱胺酸的表面暴露殘基。突變可經選擇用以避免破壞 IL27 與一或多個其受體之間的相互作用。可使用例如 PEG-馬來醯亞胺、PEG-乙烯基碸、PEG-碘乙醯胺或 PEG-鄰吡啶基二硫化物進行半胱胺酸殘基的 PEG 化。

【0266】 PEG 典型地係以適合與多肽上所欲位置偶合的適合活化基團活化。PEG 化方法已為本領域所熟知並進一步描述於 Zalipsky et al., “Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides” in Polyethylene Glycol Chemistry：Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992)和 Zalipsky, 1995, Advanced Drug Reviews 16：157-182 中。

【0267】 PEG 基團的分子量可廣泛變化並可為支鏈或直鏈。典型地，PEG 的重量平均分子量為約 100 道耳頓至約 150,000 道耳頓。PEG 的示例重量平均分子量包括約 20,000 道耳頓、約 40,000 道耳頓、約 60,000 道耳頓和約 80,000 道耳頓。在特定的實施例中，PEG 的分子量為 40,000 道耳頓。亦可使用具有任何上述之總分子量的支鏈形式 PEG。在某些實施例中，PEG 有二條支鏈。在其他實施例中，PEG 具有四條支鏈。在另外的實施例中，PEG 為雙-PEG(NOF Corporation，DE-200MA)，其中二條含 IL27 的多肽鏈為接合的。

【0268】 本領域中已知的慣用分離和純化技術可用於純化 PEG 化的 IL27 促效劑，例如尺寸排阻(例如，凝膠過濾)和離子交換層析。亦可使用 SDS-PAGE 分離產物。可分離的產物包括單-、二-、三-、多-和非-PEG 化的 IL27 促效劑，以及游離 PEG。單 PEG 接合物的百分比可藉由在溶離波峰周圍匯集更廣的溶離份來控制，用以增加組成物中單 PEG 的百分比。大約 90%的單 PEG 接合物係代表良好的產率和活性平衡。

【0269】 在某些實施例中，PEG 化的 IL27 促效劑較佳地將保留至少約 25%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或 100%之與未修飾 IL27 促效劑相關的生物活性。在某些實施例中，生物活性係指其與 IL27Ra (IL27Rα)、gp130 或包括 IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 之 IL27 二聚體結合的能力。與 IL27 受體或其組成份次單元之結合可藉由 K_D、k_{on} 或 k_{off} 來評估。

5.6.IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 基團

【0270】 本文係提供帶有能結合本文之 p28 基團的 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 基團之 IL27 受體促效劑。示例的 IL27Ra (IL27Rα)基團係揭示於 5.6.1 章節，而示例的 gp130 基團係揭示於 5.6.2 章節中。

【0271】 IL27 受體為一由介白素-27 受體次單元 α (IL27Ra 或 IL27Rα)和 gp130 次單元所組成的異二聚體。因此，如本文中所用，術語「IL27 受體基團」係指 IL27Ra (IL27Rα)基團及/或 gp130 基團。

【0272】 IL27 受體基團係涵蓋成熟的人類和非人類(例如，鼠類、大鼠、豬、非人類靈長類動物) IL27Ra (IL27Ra)和 gp130 多肽，包括其同源物、變體和片段，以及具有，例如，前導序列(例如，訊號胜肽)，以及前述修飾形式之 IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 多肽。在特定的實施例中，相較於野生型或天然生成的 IL27 變體，本示文之 IL27 受體基團在 IL27Ra (IL27Rα)基團和/或 gp130 基團的 p28 結合結構域中具有一或多個胺基酸修飾，例如取代、缺失或插入。因此，術語「IL27Ra 基團」(亦稱為「IL27Rα 基團」)和「gp130 基團」分別涵蓋與成熟野生型人類、鼠類、豬或大鼠 IL27Ra 和 gp130 實質上相似序列的蛋白，更佳地分別與成熟野生型人類 IL27Ra 和 gp130 實質上相似序列的蛋白。在各種實施例中，IL27Ra 結構域及/或 gp130 結構域係包括與人類、鼠類、豬或大鼠 IL27Ra 及/或

gp130 結構域序列為至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性的胺基酸序列，例如該等分別在 5.6.1 章節和 5.6.2 章節中作為例示的序列。

5.6.1.IL27Ra (IL27Rα)基團

【0273】 IL27Ra 或 IL27Rα (先前稱為 T 細胞細胞激素受體(TCCR)或 WSX-1)，最初在淋巴細胞(包括初始 T 細胞)鑑別出，並在活體外顯示與 IL27 結合。IL27Ra 為一單通道第 I 型細胞激素受體膜蛋白且其結構係由(i)一包括三個修飾的第 III 型纖連蛋白(FnIII)結構域，稱為細胞激素結合結構域(CBD)之胞外結構域所組成(見圖 1B)；(ii)單一螺旋跨膜結構域；和(iii)含有 JAK 相互作用及/或活化所需之 Box1 基序的細胞質結構域。CBD 典型地係含有二對涉及雙硫鍵形成的半胱胺酸殘基和一特徵性的 WSXWS 特徵基序。亦已知 IL27Ra 係以可溶形式存在，至少在人類中，在其中其係以 70/90kDa 的 N-糖基化蛋白經由金屬蛋白酶的蛋白水解從細胞中自發性釋放。該可溶形式可在活體外結合 IL27，在活體內與 IL27 複合，並抑制 IL27 訊號傳遞。

【0274】 本文之 IL27 受體促效劑視情況地係包括一或多個 IL27Ra (IL27Rα)基團。各一或多個 IL27Ra (IL27Rα)基團能結合本文之 IL27 p28 基團。IL27Ra (IL27Rα)基團為或包括一包含與哺乳動物的 IL27 p28 結合部分例如，人類或鼠類，IL27 受體次單元 α (IL27Ra 或 IL27Rα)為至少 70%序列同一性，例如，至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列。IL27Ra 的 IL27 p28 結合部分(IL27Rα)係包括或由受體次單元的胞外結構域或其 p28 結合片段所組成。人類 IL27Ra (IL27Rα) 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q6UWB1(uniprot.org/uniprot/Q6UWB1)，帶有構成胞外結構域的胺基酸 33 至 516。鼠類 IL27Ra (IL27Rα) 的序列係具有 Uniprot 識別符 O70394(uniprot.org/uniprot/O70394)，帶有構成胞外結構域的胺基酸 25 至 510。

【0275】 人類 IL27Ra (IL27Rα)經合成為一 636 個胺基酸的前驅物多肽，從中移除 32 個胺基酸，以產生成熟的 IL27Ra (IL27Rα)。IL27Ra (IL27Rα)的胞外結

構域跨越胺基酸 33 至 516 並包括跨越 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 131 至 231 的第一纖連蛋白 III 結構域，跨越 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 322 至 417 的第二纖連蛋白 III 結構域，和跨越 IL27Ra(IL27Rα)之胺基酸 419 至 511 的第三纖連蛋白 III 結構域。因此，在某些實施例中，本文之 IL27Ra (IL27Rα)結構域係包括人類 IL27Ra (IL27Rα)的胞外結構域，相當於下文所示的 636 個胺基酸前驅物序列之位置 33 至 516，或三個纖連蛋白結構域，相當於下文所示的 636 個胺基酸前驅物序列之位置 131 至 511：

10 20 30 40 50

MRGGRGAPFW LWPLPKLALL PLLWVLFQRT RPQGSAGPLQ CYGVGPLGDL

60 70 80 90 100

NCSWEPLGDL GAPSELHLQS QKYRSNKTQT VAVAAGRSWV AIPREQLTMS

110 120 130 140 150

DKLLVWGTKA GQPLWPPVFV NLETQMKPNA PRLGPDVDFS EDDPLEATVH

160 170 180 190 200

WAPPTWPSHK VLICQFHYRR CQEAAWTLLE PELKTIPLTP VEIQDLELAT

210 220 230 240 250

GYKVYGRCRM EKEEDLWGEW SPILSFQTPP SAPKDVWVSG NLCGTPGGEE

260 270 280 290 300

PLLLWKAPGP CVQVSYKVWF WVGGRELSPE GITCCCSLIP SGAEWARVSA

310 320 330 340 350

VNATSWEPLT NLSLVCLDSA SAPRSVAVSS IAGSTELLVT WQPGPGEPLE

360 370 380 390 400

HVVDWARDGD PLEKLNWVRL PPGNLSALLP GNFTVGVPYR ITVTAVSASG

410 420 430 440 450

LASASSVWGF REELAPLVGP TLWRLQDAPP GTPAIAWGEV PRHQLRGHLT

460 470 480 490 500

HYTLCAQSGT SPSVCMNVSG NTQSVTLPDL PWGPCELWVT ASTIAGQGPP

510 520 530 540 550

GPILRLHLPD NTLRWKVLPG ILFLWGLFLL GCGLSLATSG RCYHLRHKVL

560 570 580 590 600

PRWVWEKVPD PANSSSGQPH MEQVPEAQPL GDLPILEVEE MEPPPVMESS

610 620 630

QPAQATAPLD SGYEKHFLPT PEELGLLGPP RPQVLA (SEQ ID NO: 10).

【0276】 在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)基團係包括一哺乳動物，例如，人類或鼠類，IL27Ra (IL27Rα)之胞外結構域(或一包含與該胞外結構域為至少

70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列)。

【0277】 在特定方面，IL27Ra (IL27Rα)基團可包括或由與全長人類 IL27Ra (IL27Rα)的胺基酸 33 至 516(亦即 Uniprot 識別符 Q6UWB1)具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%序列同一性的胺基酸序列所組成，視情況地其中結合部分係具有(a)至少 160 個胺基酸、至少 161 個胺基酸、至少 162 個胺基酸、至少 164 個胺基酸、或至少 165 個胺基酸及/或(b)至高 251 個、至高 240 個、至高 230 個、至高 220 個、至高 210 個、至高 200 個、至高 190 個、至高 180、或至高 170 個來自全長人類 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 33 至 516 的胺基酸之胺基酸序列。在特定的實施例中，人類 IL27Ra (IL27Rα)的部分係由上句中任一的(a)和(b)所界定，例如，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 160 個和至高 180 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 162 和至高 200 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 160 和至高 220 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 164 和至高 190 個胺基酸等等及以此類推。

【0278】 在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)基團係包括或由與全長人類 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 33 至 516 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性的胺基酸序列所組成，有或無額外的至高 5 個胺基酸，至高 10 個胺基酸，至高 15 個胺基酸，至高 20 個胺基酸，至高 30 個胺基酸、或至高 40 個胺基酸 C 端與 IL27Ra (IL27Rα)的胺基酸殘基 516 相連接。

【0279】 當位於相同的單體時，含有 IL27Ra (IL27Rα)基團的本文 IL27 受體促效劑可在 IL27 p28 基團的 N–或 C-端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。在某些實施例中，含有 IL27Ra (IL27Rα)基團的本文 IL27 受體促效劑係在 IL27 p28 基團的 N–端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。

【0280】 人類 IL27Ra (IL27Rα)在胺基酸 51、76、302、311、373、382 和 467 含有潛在的 N-連接糖基化位點。本文係涵蓋在 N51 及/或 N76 及/或 N302 及

/或 N311 及/或 N373 及/或 N382 及/或 N467 或其他物種之 IL27Ra 中的同等位點有或無 N-連接聚醣之 IL27Ra (IL27Rα)結構域分子。

5.6.2. gp130 基團

【0281】 gp130 經鑑別為一媒介 IL27Ra (IL27Rα)回應 IL27 之胞內訊號傳遞所需之第 I 型細胞激素受體。第 I 類細胞激素受體其特徵為存有至少一個由二個類-第 III 型纖連蛋白(FNIII)結構域所組成的細胞激素結合結構域(CBM)。N-端結構域含有一組四個保守的半胱胺酸殘基，C-端結構域含有 WSXWS 基序或密切相關的序列。屬於此家族的受體係連接由四個緊密排列的 α-螺旋所組成的螺旋細胞激素。gp130 為一混雜的細胞激素受體，涉及包括 IL27 在內的至少八個細胞激素之轉導。gp130 為「高」受體 IL-6/IL-12 家族的創始成員。

【0282】 gp130 的胞外部分係含有一類 Ig 結構域(D1)，接著一單一 CBD (D2 和 D3)和三個 FNIII 結構域(D4、D5 和 D6)。保守的雙結構域 CBD Ig-結構域以及三個 FNIII 結構域為活化所必需。

【0283】 本文之 IL27 受體促效劑視情況地係包括一或多個 gp130 基團。各一或多個 gp130 基團能結合本文之 IL27 p28 基團。gp130 基團為或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類，膜糖蛋白 130(gp130)的 IL27 p28 結合部分為至少 70%序列同一性，例如，至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列。gp130 之 IL27 p28 結合部分係包括或由受體次單元的胞外結構域或其 p28 結合片段所組成。人類 gp130 之序列係具有 Uniprot 識別符 P40189 (uniprot.org/uniprot/P40189)，帶有構成細胞外結構域之胺基酸 23 至 619。鼠類 gp130 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q00560 (uniprot.org/uniprot/Q00560)，帶有構成細胞外結構域之胺基酸 23 至 617。

【0284】 人類 gp130 經合成為一 918 個胺基酸的前驅物多肽，從中移除 22 個胺基酸，以產生成熟的 gp130。gp130 的胞外結構域係跨越 gp130 的胺基酸 23 至 619，包括跨越胺基酸 26 至 120 的類 IgG 結構域、跨越 gp130 之胺基酸 125 至 216 的第一纖連蛋白 III 結構域、跨越 gp130 之胺基酸 224 至 324 的第二纖連

蛋白 III 結構域，跨越 gp130 之胺基酸 329 至 424 的第三纖連蛋白 III 結構域，跨越 gp130 之 426 至 517 胺基酸的第四纖連蛋白結構域和跨越 gp130 之胺基酸 518 至 613 的第五纖連蛋白結構域。因此，在某些實施例中，本文之 gp130 結構域係包括人類 gp130 的胞外結構域，其係相當於如下所示之 918 個胺基酸前驅物序列的位置 23 至 619，或類 IgG 結構域和五個纖連蛋白結構域，其係相當於如下所示之 918-胺基酸前驅物序列的位置 26 至 613：

```
          10         20         30         40         50
MLTLQTWLVQ ALFIFLTTES TGELLDPCGY ISPESPVVQL HSNFTAVCVL
          60         70         80         90        100
KEKCMDYFHV NANYIVWKTN HFTIPKEQYT IINRTASSVT FTDIASLNIQ
         110        120        130        140        150
LTCNILTFGQ LEQNVYGITI ISGLPPEKPK NLSCIVNEGK KMRCEWDGGR
         160        170        180        190        200
ETHLETNFTL KSEWATHKFA DCKAKRDTPT SCTVDYSTVY FVNIEVWVEA
         210        220        230        240        250
ENALGKVTSD HINFDPVYKV KPNPPHNLSV INSEELSSIL KLTWTNPSIK
         260        270        280        290        300
SVIILKYNIQ YRTKDASTWS QIPPEDTAST RSSFTVQDLK PFTEYVFRIR
         310        320        330        340        350
CMKEDGKGYW SDWSEEASGI TYEDRPSKAP SFWYKIDPSH TQGYRTVQLV
         360        370        380        390        400
WKTLPPFEAN GKILDYEVTL TRWKSHLQNY TVNATKLTVN LTNDRYLATL
         410        420        430        440        450
TVRNLVGKSD AAVLTIPACD FQATHPVMDL KAFPKDNMLW VEWTTPRESV
         460        470        480        490        500
KKYILEWCVL SDKAPCITDW QQEDGTVHRT YLRGNLAESK CYLITVTPVY
         510        520        530        540        550
ADGPGSPESI KAYLKQAPPS KGPTVRTKKV GKNEAVLEWD QLPVDVQNGF
```

560 570 580 590 600

IRNYTIFYRT IIGNETAVNV DSSHTEYTLS SLTSDTLYMV RMAAYTDEGG

610 620 630 640 650

KDGPEFTFTT PKFAQGEIEA IVVPVCLAFL LTTLLGVLFC FNKRDLIKKH

660 670 680 690 700

IWPNVPDPSK SHIAQWSPHT PPRHNFNSKD QMYSDGNFTD VSVVEIEAND

710 720 730 740 750

KKPFPEDLKS LDLFKKEKIN TEGHSSGIGG SSCMSSSRPS ISSSDENESS

760 770 780 790 800

QNTSSTVQYS TVVHSGYRHQ VPSVQVFSRS ESTQPLLDSE ERPEDLQLVD

810 820 830 840 850

HVDGGDGILP RQQYFKQNCS QHESSPDISH FERSKQVSSV NEEDFVRLKQ

860 870 880 890 900

QISDHISQSC GSGQMKMFQE VSAADAFGPG TEGQVERFET VGMEAATDEG

910

MPKSYLPQTV RQGGYMPQ (SEQ ID NO: 11).

【0285】 在某些實施例中，gp130 基團係包括一哺乳動物，例如，人類或鼠類，gp130 之細胞外結構域(或一包含與該胞外結構域至少為 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列)。

【0286】 在特定方面，gp130 基團可包括或由與全長人類 gp130 的胺基酸 23 至 619(亦即 Uniprot 識別符 P40189)具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%序列同一性的胺基酸序列所組成，視情況地其中結合部分係具有(a)至少 160 個胺基酸、至少 161 個胺基酸、至少 162 個胺基酸、至少 164 個胺基酸、或至少 165 個胺基酸及/或(b)至高 251 個、至高 240 個、至高 230 個、至高 220 個、至高 210 個、至高 200 個、至高 190 個、至高 180、或至高 170 個來自全長人類

gp130之胺基酸33至516的胺基酸之胺基酸序列。在特定的實施例中，人類gp130的部分係由上句中任一的(a)和(b)所界定，例如，來自人類 gp130 的至少 160 個和至高 180 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 162 和至高 200 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 160 和至高 220 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 164 和至高 190 個胺基酸等等及以此類推。

【0287】 在某些實施例中，gp130 基團係包括或由與全長人類 gp130 之胺基酸 23 至 619 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性之的胺基酸序列所組成，有或無額外的至高 5 個胺基酸，至高 10 個胺基酸，至高 15 個胺基酸，至高 20 個胺基酸、至高 30 個胺基酸、或至高 40 個胺基酸 C 端與 gp130 的胺基酸殘基 619 相連接。

【0288】 當位於相同的單體時，含有 gp130 基團的本文 IL27 受體促效劑可在 IL27 p28 基團的 N–或 C-端具有 gp130 胞外結構域。在某些實施例中，含有 gp130 基團的本揭示文 IL27 受體促效劑較佳地係在 IL27 p28 基團的 N–端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。

【0289】 在蛋白的胞外結構域中已有報導多數個天然存在的 gp130 之序列變體(參見 www.uniprot.org/uniprot/EBI3189)。因此，本文 gp130 結構域可含有存在於一或多個天然變體中的胺基酸取代。示例的序列變體包括 SNP 變體 rs2228044，其係在位置 148 具有一 G→R 取代；SNP 變體 rs199905033，其係在位置 200 具有一 A→G 取代；和 SNP 變體 rs34417936，其係在位置 499 具有一 V→I 取代。

【0290】 人類 gp130 含有多數個 N-連接的糖基化位點。本文係涵蓋有或無 N-連接聚醣之 gp130 結構域。

5.7.靶向基團

【0291】 在本文之 IL27 促效劑中併入一或多個靶向基團允許了將高濃度 IL27 遞送至所欲的微環境或疾病反應性淋巴細胞，例如 CD4+ CD8+ T 淋巴細胞，在該處其可發揮定位化效應。

【0292】 適合的靶向基團模式係描述於 5.7.2 章節和5.7.3 章節中。靶向基團較佳地為一抗原結合基團，例如抗體或抗體的抗原結合片段，例如，如 5.7.2.1 章節中所述之 scFv，或如 5.7.2.2 章節中所述之 Fab。

【0293】 在其他的實施例中，靶向基團為一胜肽-MHC 複合物，如 5.7.3 章節中所述，例如，為腫瘤淋巴細胞所辨識的胜肽-MHC 複合物。

【0294】 某些 IL27 促效劑模式包含一個以上的靶向基團。當本文之 IL27 促效劑係包括二或更多個不同的靶向基團時(例如，具有圖 3D 或圖 3E 中圖示模式的 IL27 促效劑)，不同的靶向基團可適當地與相同的細胞(無論是與不同的多肽結合或是與相同多肽的不同表位結合)或組織類型結合。或者，不同的靶向基團可與不同的細胞或組織結合，且因為該結合使其接近彼此。

【0295】 某些示例的靶向基團和模式係描述於下文中。

5.7.1.標靶分子

【0296】 抗體和抗原結合片段一般係與特定的抗原決定位結合並且能將 IL27 促效劑引導至標靶位置，例如引導至攜帶該抗原決定位之特定類型的疾病細胞。

【0297】 經本文之 IL27 促效劑的靶向基團所辨識的標靶分子一般係於，例如免疫細胞的細胞表面上或組織的細胞表面上發現。

【0298】 在免疫細胞的細胞表面上所發現的標靶分子之非限制性實例包括 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a 和 CD20。

【0299】 在組織的細胞表面上所發現的標靶分子之非限制性實例包括 MADCAM、a4b7 整合素、TSHR 和 EpCam。

【0300】 在某些實施例中，該靶向基團係與一細胞激素，例如 IL27 或其次單元結合。在某些實施例中，該靶向基團為一 IL27 受體之 IL27-結合結構域。

【0301】 在某些實施例中，該靶向基團為一胜肽-MHC 複合物，例如一靶向自體反應性 T 細胞的胜肽-MHC 複合物。

【0302】 由本文之 IL27 受體促效劑所辨識的其他標靶分子可，例如，在活化的 T 細胞表面上，在腫瘤細胞表面上，在病毒-感染的細胞表面上，在其他罹病的細胞表面上，游離於血清中，在胞外基質(ECM)中，或存在鏢靶位置的免疫

細胞，例如，腫瘤反應性淋巴細胞發現。在其中免疫細胞係以外源性施予下(例如，表現 T 細胞的嵌合抗原受體(「CAR」))，靶向基團可辨識該嵌合的抗原受體(CAR)或在 CAR T 細胞表面上所發現的另外分子。在各種實施例中，CAR 係包括特異性辨識 TAA 或 pMHC 複合物的 CDR 或 VH 和 VL 序列(例如，以 scFv 之形式)。

【0303】示例的標靶分子有纖維母細胞活化蛋白(FAP)、肌腱蛋白(Tenascin)-C 的 A1 結構域(TNC A1)、肌腱蛋白-C 的 A2 結構域(TNC A2)、纖連蛋白的額外結構域 B (EDB)、黑色素瘤-相關硫酸軟骨素蛋白聚醣(MCSP)、MART-1/Melan-A、gp100、二肽基胜肽酶 IV(DPPIV)、腺苷去胺酶結合蛋白(ADAbp)、親環蛋白 b、結腸直腸相關抗原(CRC)-C017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其致免疫表位 CAP-1 和 CAP-2、etv6、aml1、前列腺特異性抗原(PSA)及其致免疫表位 PSA-1、PSA-2 和 PSA-3、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、T 細胞受體/CD3-ζ 鏈、MAGE-家族之腫瘤抗原(例如，MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE-家族之腫瘤抗原(例如，GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪胺酸酶、p53、MUC 家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎兒蛋白、E-鈣黏素(cadherin)、α-連環蛋白(catenin)、β-連環蛋白和 γ-連環蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性結腸息肉症蛋白(APC)、fodrin、連接蛋白 37(Connexin 37)、Ig-獨特型(idiotype)、p15、gp75、GM2 和 GD2 神經節苷脂、病毒產物例如人類乳突病毒蛋白、Smad 家族之腫瘤抗原、Imp-1、P1A、EBV 編碼的核抗原(EBNA)-1、腦肝糖磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1 和 CT-7、c-erbB-2、Her2、EGFR、IGF-1R、CD2 (T-細胞表面抗原)、CD3 (與 TCR 有關的異多聚體)、CD22 (B-細胞受體)、CD23 (低親和力 IgE 受體)、CD30 (細胞激素受體)、CD33 (骨髓細胞表面抗原)、CD40 (腫瘤壞死因子受體)、IL-6R-(IL6 受體)、CD20、MCSP、

PDGFβR (β-血小板衍生的生長因子受體)、ErbB2 上皮細胞黏附分子(EpCAM)、EGFR 變體 III (EGFRvIII)、CD19、二唾液酸神經節苷脂 GD2、管腔-上皮黏蛋白、gp36、TAG-72、膠質瘤相關抗原、β-人類絨毛膜促性腺激素、α 胎兒蛋白(AFP)、凝集素反應性 AFP、甲狀腺球蛋白、MN-CA IX、人類端粒酶反轉錄酶、RU1、RU2(AS)、腸羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺酶特異性抗原(PSA)、PAP、LAGA-1a、p53、前列腺素、PSMA、存活和端粒酶、前列腺-癌腫瘤抗原 1 (PCTA-1)、ELF2M、嗜中性粒細胞彈性蛋白酶、ephrin B2、胰島素生長因子(IGF1)-I、IGF-II、IGFI 受體、5T4、ROR1、Nkp30、NKG2D、腫瘤基質抗原、CA166-9、纖連蛋白之額外結構域 A (EDA)和額外結構域 B (EDB)及肌腱蛋白-C (TnC A1)的 A1 結構域。

【0304】 病毒抗原之非限定實例包括 EBV 抗原(例如，艾司坦-巴爾病毒 LMP-1)、C 型肝炎病毒抗原(例如，C 型肝炎病毒 E2 糖蛋白)、HIV 抗原(例如，HIV gp160 和 HIV gp120)；CMV 抗原；HPV 特異性抗原，或流感病毒抗原(例如，流感病毒血球凝集素)。

【0305】 ECM 抗原的非限制性實例包括多配體聚醣(syndecan)、肝素酶(heparanase)、整合素(integrin)、骨橋蛋白(osteopontin)、鏈接(link)、鈣黏蛋白(cadherin)、層黏連蛋白(laminin)、層黏連蛋白 EGF 型、凝集素、纖連蛋白、纖連蛋白的額外結構域 B (ED-B)、刻痕蛋白(notch)、肌腱蛋白、膠原蛋白和基質蛋白(matrixin)。

【0306】 其他的標靶分子有腫瘤或病毒淋巴細胞之細胞表面分子，例如 T 細胞共刺激蛋白如 CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原 1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C 和 B7-H3。

【0307】 在特定的實施例中，標靶分子為檢查點抑制劑，例如 CTLA-4、PD1、PDL1、PDL2、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2。在特定實施例中，該標靶分子為 PD1。在其他的實施例中，該標靶分子為 LAG3。

【0308】 在某些實施例中，靶向基團係靶向下表 3 中所列的示例標靶分子，以及有關靶向基團可作為基礎之示例的抗體或抗體序列。

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
1-92-LFA-3	Amevive™ (alefacept)
5T4	GEN1044
1B 型活化素受體	比馬魯單抗(Bimagrumab) 美國專利案號 8,388,968 B2 之 VH：SEQ ID NO：107、109 美國專利案號 8,388,968 B2 之 VL：SEQ ID NO：93、95
B7-H3	Obrindatamab (MGD009)
B7-H3 (CD276)	伊布妥組單抗(Enoblituzumab) (MGA271)
B7-H3 (CD276)	MGC018
B7-H3 (CD276)	MGA012
B7-H3 (CD276)	8H9
B7-H3 (CD276)	VH：US 2021/0171641 A1 之 SEQ ID NO：21、26 或 31 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2021/0171641 A1 之 SEQ ID NO：20、22 或 30 之輕鏈的 VL 序列
B7-H3 (CD276)	VH：US 2019/0002563 A1 之 SEQ ID NO：21、29 或 37 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2019/0002563 A1 之 SEQ ID NO：17、25 或 33 之輕鏈的 VL 序列
B7-H3 (CD276)	VH：美國專利案號 10,640,563 之 SEQ ID NO：146、147 或 148 之重鏈的 VH 序列 VL：美國專利案號 10,640,563 之 SEQ ID NO：143、144 或 145 之輕鏈的 VL 序列
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	Benlysta™ (velimumab)

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	VH：美國專利案號 7,138,501 之 SEQ ID NO：327 的胺基酸 1 至 123 VL：美國專利案號 7,138,501 之 SEQ ID NO：327 的胺基酸 139 至 249
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	VH：美國專利案號 7,605,236 之 SEQ ID NO：1321 的胺基酸 1 至 126 VL：美國專利案號 7,605,236 之 SEQ ID NO：1049 的胺基酸 143 至 251
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	貝利尤單抗(Belimumab)
BCMA	VH：US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 126 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 129 或 SEQ ID NO. 132 之輕鏈的 VL 序列
CA125	Igobumab
CA125	OvaRex™ (奧曲果單抗(oregobumab))
鈣黏蛋白(Cadherin)	描述於美國公開案號 US 2006/0039915 之抗體
N-鈣黏蛋白	與美國公開案號 US 2010/0278821 之 SEQ ID NO：10、17 或 18 的胺基酸序列結合的抗體
CD3	卡妥索單抗(Catumaxomab)
CD3	厄妥索單抗(Ertumaxomab)
CD3	描述於 WO2011121110A1 之抗-PSMA 抗-CD3 抗體的 CD3 部分
CD3	US10266593B2 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 8846042B2 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 2016/0355600 中之抗-CD3 抗體序列

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
CD3	WO 2014/110601 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2014/145806 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 10,066,015 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2019/034580 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2014/056783 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2013/055809 A1 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 10,066,016 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 2010/0150918 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	MT110
CD3	阿卡帕單抗(Acapatamab) (AMG160)
CD3	AMG199
CD3	AMG330
CD3	AMG427
CD3	AMG562
CD3	AMG596
CD3	AMG673
CD3	AMG701
CD3	塔拉妥單抗(Tarlatamab) (AMG757)
CD3	AMG910
CD3	BAY2010112
CD3	AMG420
CD3	AMG424
CD3	AMG509
CD3	AMV564
CD3	APVO436

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
CD3	Alnuctamab (CC-93269)
CD3	ERY974
CD3	A-319
CD3	GEM333
CD3	GEM3PSCA
CD3	頭孢他單抗(Cevostamab)
CD3	瑞尼莫他單抗(Runimotamab)
CD3	GEN1044
CD3	依波利他單抗(Epcoritamab)
CD3	HPN424
CD3	ISB1302
CD3	ISB1342
CD3	IGM-2323
CD3	IMC-F106C
CD3	IMC-C103C
CD3	IMCnyeso
CD3	JNJ-63709178
CD3	JNJ-63898081
CD3	特立妥單抗(Teclistamab)
CD3	泰克單抗(Talquetamab)
CD3	JNJ-67571244
CD3	MGD007
CD3	奧洛他單抗(Orlotamab)
CD3	度伏妥昔單抗(Duvortuxizumab)
CD3	氟妥珠單抗(Flotetuzumab)

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
CD3	MCLA-117
CD3	PF-06671008
CD3	艾拉那他單抗(Elranatamab)
CD3	奧瑞昔單抗(Odronextamab)
CD3	REGN5458
CD3	REGN5459
CD3	REGN4018
CD3	格羅非單抗(Glofitamab)
CD3	RO6958688
CD3	SAR440234
CD3	TNB-383B
CD3	M802
CD3	Xmab13676
CD3	Xmab18087
CD3	維貝科他單抗(Vibecotamab)
CD3	尼伐他單抗(Nivatrotamab)
CD3	US20190211100 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	EP1629011B 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NOS. 90 和 98 的 VH 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 92 和 100 的 CDR-H1 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 94 和 102 的 CDR-H2 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 96 和 104 的 CDR-H3

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 127 或 SEQ ID NO. 128 的 HC 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 129 或 SEQ ID NO. 132 的 LC
CD3	揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO：2 的抗-CD3 重鏈 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 5 的抗-CD3 VH 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 6 的抗-CD3 VL 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 10 的抗-CD3 CDR-H1 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 11 的抗-CD3 CDR-H2 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 12 的抗-CD3 CDR-H3
CD3	揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO：92、102、112、122、132、142、156、166、176、186、196 或 206 的抗-CD3 VH 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 93、103、113、123、133、143、157、167、177、187、197 或 207 的抗-CD3 CDR-H1 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 94、104、114、124、134、144、158、168、178、188、198 或 208 的抗-CD3 CDR-H2 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 95、105、

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	115、125、135、145、159、169、179、189、199 或 209 的抗-CD3 CDR-H3 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 96、106、116、126、136、146、152、162、172、182、192 或 202 的抗-CD3 VL 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 97、107、117、127、137、147、153、163、173、183、193 或 203 的抗-CD3 CDR-L1 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 98、108、118、128、138、148、154、164、174、184、194 或 204 的抗-CD3 CDR-L2 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 99、109、119、129、139、149、155、165、175、185、195 或 205 的抗-CD3 CDR-L3
CD11a	Raptiva™ (依法珠單抗(efalizumab)) Werther *et al.*, 1996, The Journal of Immunology 157(11)：4986-4995 中的序列
CD19	Blincyto™ (博納吐單抗(blinatumomab))
CD19	SGN-CD19A
CD20	Bexxar™ (托西莫單抗(tositumomab)) VH：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：124 之重鏈的 VH 序列 VL：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：125 之輕鏈的 VL 序列
CD20	Zevalin™ (替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan))

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	VH：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：6
CD20	Rituxan™ (利妥昔單抗(rituximab)) VH：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：6
CD20	Ocrevus™ (奧瑞珠單抗(ocrelizumab))
CD20	奧卡拉珠單抗(Okaratuzumab)
CD20	Arzerra™(法木單抗) VH：美國專利案號 8,529,902 之 SEQ ID NO：2 VL：美國專利案號 8,529,902 之 SEQ ID NO：4
CD20	Gazyva™(奧比妥珠單抗)
CD20	VH： US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO：4 VL：US 2021/0206870 A1 之 of SEQ ID NO：6
CD20	依波利他單抗(Epcoritamab)
CD22	貝利木單抗(Belimumab)
CD22	依帕妥珠單抗(Epratuzumab)
CD22	Besponsa ™ (奧加伊妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin))
CD22	Lumoxiti ™ (帕西妥莫單抗(moxetumumab pasudox))
CD22	維汀匹那妥-單抗(pinatuzumab vedotin)
CD25	Zenapax™(達利珠單抗(daclizumab)) VH：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：10
CD30	Adcetris™ (brentuximab vedotin) VH：美國專利案號 7,090,843 之 SEQ ID NO：2 VL：美國專利案號 7,090,843 之 SEQ ID NO：10
CD33	Myelotarg™ (吉妥珠單抗(gemtuzumab))

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	Man Sung, *et al.*, 1993, Molecular immunology 30：1361-1367 中的序列
CD33	林妥珠單抗(Lintuzumab)
CD38	Darzalex™ (達雷妥尤單抗(daratumumab))
CD40	盧卡木單抗(Lukatumumab)
CD40	達西珠單抗(Dacetuzumab)
CD40L	Hu5c8(魯普利單抗(ruplizumab))
CD44v6	美坦新-比伐珠單抗(vibatuzumab mertansine)
CD52	Campath™ (阿崙單抗(alemtuzumab)) VH：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 SEQ ID NO：2
CD70	Blenrep ™ (borsetuzumab mafodotin)
CD123	氟妥珠單抗(Flotetuzumab)
CD221	Tepezza ™ (teprotumumab)
CEA	Hybri-Ceaker® (戊酸替木單抗(altumomab pentetate)
CEA	Scintimun™ (貝西索單抗(besilesomab))
CEA	CEA-CIDE™ (labetuzumab))
CEA	CEA-Scan ™ (阿西莫單抗(arcitumomab))
CEA	hMN-15 美國專利案號 8,771,690 B2 之 SEQ ID NOs：4-6 的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3 序列 美國專利案號 8,771,690 B2 之 SEQ ID NOs：1-3 的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 序列
CEA	來自臨床試驗 NCT02324257 之 RO6958688/RG7802 的

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	CEA 結合部分
CEA	西比沙他單抗(Cibisatamab)
CEA	來自臨床試驗 NCT01284231 和 NCT02291614 之 MEDI-565/MT110/AMG211 的 CEA 結合部分 VH： PCT 公開案號 WO 2013/012414 A1 之 SEQ ID NO：49 或 51 VL： PCT 公開案號 WO 2013/012414 A1 之 SEQ ID NO：48
CEA	雷貝珠單抗(Rabetuzumab)
CEA	阿特珠單抗(Atezolizumab)
CEA	西比沙單抗(Cibisatamab)
CEA	MEDI-565 (AMG211、MT111)
CEA	RO6958688
CEA	VH：描述於 WO2022/048883A1 之 SEQ ID No. 9 VL：描述於 WO2022/048883A1 之 SEQ ID No. 10
CLDN18.2	AMG910
膠原蛋白 α-4 鏈	TRC093 (MT293)
膠原蛋白	描述於 Liang, H. et al. A collagen-binding EGFR antibody fragment targeting tumors with a collagen-rich extracellular matrix. Sci. Rep. 5, 18205; doi: 10.1038/srep18205 (2016)之膠原蛋白結合抗體片段。
第 I 型膠原蛋白	西妥昔單抗(Cetuximab) (Erbitux)
第 X 型膠原蛋白	PCT 公開案號 WO 2019/020797 之 SEQ ID NO：1 或 2 的胺基酸序列
第 X 型膠原蛋白	PCT 公開案號 WO 2014/180992 之 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
第 X 型膠原蛋白	抗體 X34，如描述於 I. Girkontaite et al., "Immunolocalization of type X collagen in normal fetal and adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies," Matrix Biol 15、231-238 (1996)
第 X 型膠原蛋白	由 ThermoFisher Scientific 公司以型號 PA5-115039 或 PA5-116871 或 PA5-97603 或 PA5-49198 所販售的抗體 X53 或 1H8 或 ARC0659 或 JF0961 膠原蛋白 X 多株抗體
第 X 型膠原蛋白	由 RDI 公司以型號 RDI-COLL10abr 所販售的抗體
補體 C5	Soliris™ (依庫珠單抗(eculizumab)) VH：美國專利案號 6,355,245 之 SEQ ID NO：10 的胺基酸 1 至 122 VL：美國專利案號 6,355,245 之 SEQ ID NO：9 的胺基酸 3 至 110
CTLA-4	Yervoy™ (伊匹單抗(ipilimumab)) VH： WO 2001/014424 A2 之 SEQ ID NO：17 VL： WO 2001/014424 A2 之 SEQ ID NO：7
CTLA-4	(曲美木單抗(tremelimumab))
CTLA-4	Orencia™ (阿巴西普(abatacept))
DLL3	AMG757
EGFR	Erbitux™ (西妥昔單抗(cetuximab)) VH：美國專利案號 6,217,866 之 SEQ ID NO：11 VL：美國專利案號 6,217,866 之 SEQ ID NO：13
EGFR	Vectibix™ (帕尼單抗(panitumumab)) VH：美國專利案號 6,235,883 之 SEQ ID NO：37 VL：美國專利案號 6,235,883 之 SEQ ID NO：38

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
EGFR	扎魯木單抗(Zalutumumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：64 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：69
EGFR	馬帕木單抗(mapatumumab)
EGFR	馬妥珠單抗(matuzumab)
EGFR	尼妥珠單抗(nimotuzumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：51 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：56
EGFR	ICR62
EGFR	mAb 528
EGFR	CH806
EGFRv3	AMG596
EGFRv3	AMG404
EGFR/CD64	MDX-447
EpCAM	Panorex ™(依決洛單抗(edrecolomab)) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：129 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：134
EpCAM	阿德木單抗(Adecatumumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：142 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：147
EpCAM	西莫白介素單抗(tucotuzumab celmoleukin)
EpCAM	泊西他珠單抗(citatuzumab bogatox)
EpCAM	EP1629013 B1 VH：SEQ ID NOs：80、84、88、92 或 96 VL：SEQ ID NOs：82、86、90、94 或 98
EpCAM	G8.8

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	HC：美國專利公開案 No. US 2020/0317806 A1 之 SEQ ID NO：4 HL：美國專利公開案 No. US 2020/0317806 A1 之 SEQ ID NO：3
EpCAM	VH： WO 2021/211510 A2 之 SEQ ID NOs：17 至 22 VL： WO 2021/211510 A2 之 SEQ ID NO：15 至 16
EpCAM	Removab ™(c 卡妥昔單抗(atumaxomab))
EpCAM	Vicineum ™ (莫妥組單抗(oportuzumab monatox))
EpCAM	M701
RSV 的 F 蛋白	Synagic™ (帕利珠單抗(palivizumab))
GD2	3F8
糖蛋白受體 IIb/IIIa	ReoPro™ (阿昔單抗(abiciximab))
gpA33	MGD007
GPC3	ERY974
GUCY2C	PF-07062119
Heparanase	選自 HP130、HP 239、HP 108.264、HP 115.140、HP 152.197、HP 110.662、HP 144.141、HP 108.371、HP 135.108、HP 151.316、HP 117.372、HP 37/33、HP3/17、HP 201 或 HP 102 之抗體或描述於美國專利公開案 US 2004/0170631 之 SEQ ID NO：1 至 11 的胺基酸序列
Her2	Herceptin™ (曲妥珠單抗(trastuzumab))
Her2	Aldesleukin(普留淨(proleukine))
Her2	沙格司亭(Sargramustim)(leukine)
Her2	M802
Her2	Runimotamab (BTRC4017A、R07227780)

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
Her2	ISB1302
Her2-neu	Perjeta™ (帕妥珠單抗(pertuzumab)) VH： WO 2013/096812 A1 之 SEQ ID NO：16 VL： WO 2013/096812 A1 之 SEQ ID NO：15
Her2-neu	Rexomun™ (厄妥昔單抗(ertumaxomab))
IgE	Xolair™ (奧馬珠單抗(omalizumab))
IGFIR	(芬妥木單抗(figitumumab))
IL1β	Ilaris™(卡那單抗(canakinumab)) VH：美國專利案號 7,446,175 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利案號 7,446,175 之 SEQ ID NO：2
IL1Ra	Antril™、Kineret™ (阿那白滯素(ankinra))
IL2R	Simulect™(巴利昔單抗(basiliximab)) VH：美國專利案號 6,383,487 之 SEQ ID NO：3 VL：美國專利案號 6,383,487 之 SEQ ID NO：6
IL6	克拉扎珠單抗(Clazakizumab)
IL6 受體	Actemra™ (托珠單抗(tocilizumab)) VH：美國專利案號 7,479,543 之 SEQ ID NO：31 VL：美國專利案號 7,479,543 之 SEQ ID NO：29
整合素 α4	Tysabri™(那他珠單抗(natalizumab)) VH：美國專利案號 5,840,299 之 SEQ ID NOs：11 至 13 VL：美國專利案號 5,840,299 之 SEQ ID NOs：7 至 8
整合素 α4 β7	Entyvio ™ (維多珠單抗(vedolizumab)) HC：美國專利公開案 US 2012/0282249 之 SEQ ID NO：2 LC：美國專利公開案 US 2012/0282249 之 SEQ ID

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	NO：4
整合素 α5 β1	VH：歐洲專利第 1 755 659 號之 SEQ ID NO：2 VL：歐洲專利第 1 755 659 號之 SEQ ID NO：4
整合素 β1	VH：美國專利公開案 US 2022/0089744 之 SEQ ID NO：2、6、8、10、12、14、29 至 43 或 91 至 100 VL：美國專利公開案 US 2022/0089744 之、SEQ ID NO：4、16、18、20、22、44 至 57 或 107 至 116
LAG3	Relatlimab (BMS-98016)
LAG3	Sym022
LAG3	HLX26
LAG3	TSR-033
LAG3	ABL501
LAG3	INCAGN02385
LAG3	弗安利單抗(Fianlimab)(REGN3767)
LAG3	RO7247669
LAG3	EMB-02
LAG3	FS118
LAG3	GSK2831781
LAG3	IBI323
LAG3	IBI110
LAG3	LAG525
LAG3	XmAb®22841
LAG3	LBL-007
LAG3	VH：美國專利案號 9,902,772 之 SEQ ID NO：1、8、10 或 12 VL：美國專利案號 9,902,772 之 SEQ ID NO：2、3、

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	4、5、6、7、9、11、13 或 14
LAG3	VH：美國專利公開案 US 2021/0095026 之 SEQ ID NO：182 VL：美國專利公開案 US 2021/0095026 之 SEQ ID NO：88
LAG3	具有美國公開案 US2022/0056126A1 之 SEQ ID NOs 23/24、3/4 及 11/12 之 VH/VL 胺基酸序列的抗體
Laminin	來自 Sigma Aldrich 公司的 Lam-89
Mesothelin	阿馬妥昔單抗(Amatuximab)
Mesothelin	BPN536
MUC1	西利妥珠單抗(civatuzumab tetraxetane)
MUC1	Pankomab ™ (加帕珠單抗(gatipotuzumab))
MUC1	Femtumumab
MUC1	坎妥珠單抗(Cantuzumab ravtansine)
MUC16 (CA125)	具有在下列來自 US 2018/0118848A1 之成對 SEQ ID NO：18/26；82/858；98/170 的胺基酸序列之 VH 和 VL 序列的抗 MUC16 抗體
MUC17	AMG199
Nectin-4	恩弗妥單抗(Enfortumab) (ASP7465、ASG-22CE、ASG-22ME) VH：PCT 公開案 WO 2021/151984 之 SEQ ID NO：3 VL：PCT 公開案 WO 2021/151984 之 SEQ ID NO：4
Nectin-4	SBT290
Nectin-4	VH：美國專利案號 11,274,160 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利案號 11,274,160 之 SEQ ID NO：2
NGF	蒂尼珠單抗(tanezumab)

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
Osteopontin	HC： PCT 公開案 WO 2021/030209 之 SEQ ID NO：22 LC： PCT 公開案 WO 2021/030209 之 SEQ ID NO：24
PD1	MDX-1106/BMS-936558(納武單抗(nivolumab))，一種帶有 WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)中所述結構之人類 IgG4 mAb 且其重鏈和輕鏈序列係揭示於美國公開案號 US20190270812A1 之圖 7 中
PD1	MK-3475(帕博利珠單抗(pembrolizumab))，一種帶有 WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)中所述結構之人源化 IgG4 mAb 且其重鏈和輕鏈序列係揭示於美國公開案號 US20190270812A1 之圖 6 中
PD1	REGN2810(如 美 國 公 開 案 號 20150203579 中 H4H7798N 所揭示)
PD1	抗-PD1 抗體，其係具有相當於下列美國專利案號 11,034,765 B2 之 SEQ ID NO 的 CDR H1-H3 和 CDR L1-L3 序列： a)分別為 SEQ ID NOs：18、19、20、21、22 和 23； b)分別為 SEQ ID NOs：24、25、26、27、28 和 29； c)分別為 SEQ ID NOs：30、31、32、33、34 和 35； d)分別為 SEQ ID NOs：36、37、38、39、40 和 41； e)分別為 SEQ ID NOs：42、43、44、45、46 和 47； f)分別為 SEQ ID NOs：48、49、50、51、52 和 53； g)分別為 SEQ ID NOs：54、55、56、57、58 和 59；及 h)分別為 SEQ ID NOs：60、61、62、63、64 和 65；
PD1	揭示於 PCT 公開案 WO2015112800A1 之表 1 至 3 中的抗-PD1 抗體，其係包括(但不限於)具有成對 VH/VL 之

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	抗-PD1 抗體，而該 VH/VL 係具有 PCT 公開案 WO2015112800A1 之 SEQ ID NOs：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、1 14/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/202、218/202、226/202、234/202、242/202、250/202、258/202、266/202、274/202、282/202、290/202、298/186、306/186 和 314/186
PD1	揭示於美國專利案號 10,294,299 B2 之抗-PD1 抗體，係具有下列成對 SEQ ID NO 之重鏈和輕鏈可變結構域： SEQ ID NOs. 164/178 SEQ ID NOs. 165/179 SEQ ID NOs. 166/180 SEQ ID NOs. 167/181 SEQ ID NOs. 168/182 SEQ ID NOs. 169/183 SEQ ID NOs. 170/184 SEQ ID NOs. 171/185 SEQ ID NOs. 172/186 SEQ ID NOs. 173/187 SEQ ID NOs. 174/188 SEQ ID NOs. 175/189 SEQ ID NOs. 176/190 SEQ ID NOs. 177/190
PD1	MEDI-0680 (AMP-514)
PD1	PDR001
PD1	BGB-108

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
PD1	h409A11，描述於 WO2008/156712 中
PD1	h409A16，描述於 WO2008/156712 中
PD1	h409A17，描述於 WO2008/156712 中
PD1	描述於美國專利案號 7488802 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 7521051 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8008449 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8354509 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8168757 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/004771 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/056875 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/072286 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國公開案號 US2011/0271358 之抗-PD1 抗體
PDL1	度伐魯單抗(Durvalumab)(MEDI4736)
PDL1	阿替利珠單抗(Atezolizumab) (Tecentriq, MPDL3280A))
PDL1	MDX 1105 (BMS-936559)
PDL1	Avelumab
PDL1	ZKAB001(首克注利單抗(Socazolimab))
PDL1	TQB2450
PDL1	MEDI4736
PDL1	HLX20
PDL1	KN035
PDL1	LY3434172
PDL1	LY3300054
PDL1	LDP
PDL1	EMB-09

表 3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
PDL1	ABL501
PDL1	INBRX-105
PDL1	SHR-1210
PDL1	STI-3031 (IMC-001)
PDL1	MPDL3280A (RG7446)
PDL1	KN035
PDL1	BGB-A333
PDL1	HLX301
PDL1	Y101D
PDL1	ES101
PDL1	IBI322
PDL1	恩沃利單抗(Envafolimab)
PDL1	VH：美國專利案號 11,168,144 之 SEQ ID NO：46、48、50 或 52 VL：美國專利案號 11,168,144 之 SEQ ID NO：58、137 或 12
PDL1	VH：美國專利案號 11,208,486 之 SEQ ID NO：23、124、126、127、128、130、140 或 145 VL：美國專利案號 11,208,486 之 SEQ ID NO：24 或 125
磷脂醯絲胺酸	巴維昔單抗(bavituximab)
PSCA	GEM3PSCA
PSMA	huJ591
PSMA	具有任一下列來自 WO 2017/023761A1 之成對的 SEQ ID NO：2/1642；10/1642；18/1642；26/1642；34/1642；42/1642；50/1642；58/1642；66/1642；

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	74/1642；82/1642；90/1642；98/1642；106/1642；114/1642；122/130；和 138/146 之 VH 和 VL 序列的抗-PSMA 抗體
PSMA	一種抗體，例如：描述於 WO2003034903A2 之 PSMA 3.7、PSMA 3.8、PSMA 3.9、PSMA 3.11、PSMA 5.4、PSMA 7.1、PSMA 7.3、PSMA 10.3、PSMA 1.8.3、PSMA A3.1.3、PSMA A3.3.1、Abgenix 4.248.2、Abgenix 4.360.3、Abgenix 4.7.1、Abgenix 4.4.1、Abgenix 4.177.3、Abgenix 4.16.1、Abgenix 4.22.3、Abgenix 4.28.3、Abgenix 4.40.2、Abgenix 4.48.3、Abgenix 4.49.1、Abgenix 4.209.3、Abgemx 4.219.3、Abgenix 4.288.1、Abgenix 4.333.1、Abgemx 4.54.1、Abgenix 4.153.1、Abgenix 4.232.3、Abgenix 4.292.3、Abgenix 4.304.1、Abgenix 4.78.1 和 Abgenix 4.152.1 一種雜交瘤細胞株，例如：描述於 WO 2003/034903A2 之 PSMA 3.7 (PTA-3257)、PSMA 3.8、PSMA 3.9 (PTA–3258)、PSMA 3.11 (PTA-3269)、PSMA 5.4 (PTA-3268)、PSMA 7.1 (PTA-3292)、PSMA 7.3 (PTA-3293)、PSMA 10.3 (PTA-3247)、PSMA 1.8.3 (PTA-3906)、PSMA A3.1.3 (PTA–3904)、PSMA A3.3.1 (PTA-3905)、Abgenix 4.248.2 (PTA-4427)、Abgenix 4.360.3 (PTA–4428)、Abgenix 4.7.1 (PTA-4429)、Abgenix 4.4.1 (PTA-4556)、Abgenix 4.177.3 (PTA-4557)、Abgenix 4.16.1 (PTA-4357)、Abgenix 4.22.3 (PTA-4358)、Abgenix 4.28.3

表 3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	(PTA-4359)、Abgenix 4.40.2 (PTA-4360)、Abgenix 4.48.3 (PTA-4361)、Abgenix 4.49.1 (PTA-4362)、Abgenix 4.209.3 (PTA-4365)、Abgenix 4.219.3 (PTA-4366)、Abgenix 4.288.1 (PTA-4367)、Abgenix 4.333.1 (PTA-4368)、Abgenix 4.54.1 (PTA-4363)、Abgenix 4.153.1 (PTA-4388)、Abgenix 4.232.3 (PTA-4389)、Abgenix 4.292.3 (PTA-4390)、Abgenix 4.304.1 (PTA-4391)、Abgenix 4.78.1 (PTA-4652) 和 Abgemx 4.152.1(PTA-4653) 描述於 WO 2003/034903A2 中之 SEQ ID NOs：2 至 7 的 VH 描述於 WO 2003/034903A2 中之 SEQ ID NOs：8 至 13 的 VL
PMSA	描述於 WO 2011/121110A1 之 VH：SEQ ID NOs：225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505、519、533、547、561、575、589、603 或 617 描述於 WO 2011/121110A1 之 VL SEQ ID NOs：230、244、258、272、286、300、314、328、342、356、370、384、398、412、426、440、454、468、482、496、510、524、538、552、566、580、594、608 或 622 描述於 WO 2011/121110A1 之 VH 和 VL SEQ ID Nos：235、249、263、277、291、305、319、333、347、361、375、389、403、417、431、445、459、473、

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	487、501、515、529、543、557、571、585、599、613 或 627
PMSA	一抗-PMSA 抗體，其係具有任一 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NOs：229 至 312 的 VL 胺基酸序列及一 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO：217 的 VH
PMSA	ES414
PMSA	BAY2010112 (帕妥昔單抗(pasotuxizumab))
PMSA	CCW702
PMSA	JNJ-63898081
PMSA	CC-1
PMSA	阿卡帕單抗(Acapatamab)
PSMA	HPN424
RAAG12	RAV12
RANKL	Prolia™ (地舒單抗(denosumab)) VH：美國專利公開案 2017/0002060 之 SEQ ID NO：51 VL：美國專利公開案 2017/0002060 之 SEQ ID NO：52
SLAMF7	Empliciti™ (埃羅妥珠單抗(elotuzumab))
SSTR2	XmAb®18087
STEAP1	描述於 US20210179731A1 之 VHCDR1 SEQ ID NOs：14、33、182、184 或 185 描述於 US20210179731A1 之 VHCDR2 SEQ ID NOs：15、21、34、182、184 或 185 描述於 US20210179731A1 之 VHCDR3 SEQ ID NOs：16 和 35 描述於 US20210179731A1 之 VH SEQ ID NOs：182 或

表 3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	184 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR1 SEQ ID NOs：11 或 30 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR2 SEQ ID NOs：12 或 31 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR3 SEQ ID NOs：13 或 32 描述於 US20210179731A1 之 VL SEQ ID NOs：183 或 186
STEAP1	AMG509
STEAP2	具有選自下列 SEQ ID NO 之 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 序列的抗-STEAP 2 抗體：美國專利案號 10,772,972 B2 之(1) 4-6-8-12-14-16 ； (2) 20-22-24-28-30-32 ； (3) 36-38-40-44-46-48 ； (4) 52-54-56-60-62-64 ； (5) 68-70-72-60-62-64 ； (6) 76-78-80-60-62-64 ； (7) 84-86-88-60-62-64 ； (8) 92-94-96-60-62-64 ； (9) 100-102-104-60-62-64 ； (10) 108-110-112-116-118-120 ； (11) 124-126-128-132-134-136 ； (12) 140-142-144-148-150-152 ； (13) 156-158-160-164-166-168 ； (14) 172-174-176-180-182-184 ； (15) 188-190-192-196-198-200 ； (16) 204-206-208-212-214-216 ； (17) 220-222-224-228-230-232 ； (18)

表 3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	236-238-240-244-246-248 ; (19) 252-254-256-260-262-264 ; (20) 268-270-272-276-278-280 ; (21) 284-286-288-292-294-296 ; (22) 300-302-304-308-310-312 ; (23) 316-318-320-324-326-328 ; (24) 332-334-336-340-342-344 ; (25) 348-350-352-356-358-360 ; (26) 364-366-368-372-374-376 ; 和 (27) 380-382-384-388-390-392 抗-STEAP 2 抗體，其係具有(a)一包括任一美國專利案號 10,772,972 B2 之 SEQ ID NOs：2、18、34、50、66、74、82、90、98、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362 和 378 之胺基酸序列的 VH；及(b)一包括任一美國專利案號 10,772,972 B2 之 SEQ ID NOs：10、26、42、58、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、和 386 之胺基酸序列的 VL。 抗-STEAP 2 抗體，其係具有一包括任何下列美國專利案號 10,772,972 B2 之成對 SEQ ID NO 之胺基酸序列的 VH/VL 對：2/10；18/26、34/42、50/58、66/58、74/58、82/58、90/58、98/58、106/114、122/130、138/146、154/162、170/178、186/194、202/210、218/226、234/242、

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	250/258、266/274、282/290、298/306、314/322、330/338、346/354、362/370、和 378/386
Syndecan-1 (CD 138)	描述於 Wijdenes *et al.*, 1996,Br. J. Haematol., 94：318-323 中的 B-B4 抗體
Syndecan-4	描述於歐洲專利公開案 EP 2 603 236 之 SEQ ID NO：1 之胺基酸 93 和 121 的胺基酸序列或 SEQ ID NO：2 之胺基酸 92 和 122 的胺基酸序列
TCRαβ	揭示於 US 2012/0034221 之 BMA031 序列
TCRγδ	揭示於 US 5,980,892 之 6TCS1 抗體
TGFβ	GC1008
TNFR	Enbrel™ (依那西普(etanercept))
TNFα	Remicade™ (英夫利昔單抗(infliximab)) VH：國際專利公開案 WO201/3087911 A1 之 SEQ ID NO：2 VH：國際專利公開案 WO2013/ A1087911 之 SEQ ID NO：3
TNFα	Humira™ (阿達木單抗(adalimumab)) VH： 美國專利案號 6,258,562 之 SEQ ID NO：4 VL：美國專利案號 6,258,562 之 SEQ ID NO：3
TNFα	Cimzia™(塞妥珠單抗(certolizumab pegol)) VH：美國專利案號 7,012,135 之 SEQ ID NO：14 VL：美國專利案號 7,012,135 之 SEQ ID NO：9
TNFα	Simponi™(戈利木單抗(golimumab)) VH：美國專利案號 7,250,165 之 SEQ ID NO：7 VL：美國專利案號 7,250,165 之 SEQ ID NO：8
VEGF	Avastin™(貝伐珠單抗(bevacizumab))

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	VH：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：10
VEGF	Lucentis™(雷珠單抗(ranibizumab)) VH：美國專利案號 9,914,770 之 SEQ ID NO：4 VL：美國專利案號 9,914,770 之 SEQ ID NO：2

【0309】 在某些方面，靶向基團係和上述抗體，包括表 3 中所列的抗體，競爭與標靶分子結合。在另外方面，靶向基團係包括具有上述抗體，包括表 3 中所列的抗體之CDR序列的CDR。在某些實施例中，靶向基團係包括上述抗體，包括表 3 中所列的抗體之全部 6 個 CDR 序列。在其他實施例中，靶向基團係包括至少此抗體之重鏈 CDR 序列(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)和通用輕鏈之輕鏈 CDR 序列。在另外方面，靶向基團係包括一包含上文所述抗體例如，表 3 中抗體之 VH 胺基酸序列的 VH。在某些實施例中，靶向基團進一步係包括一包含上文所述抗體例如，表 3 中抗體之 VL 胺基酸序列的 VL。在其他的實施例中，靶向基團進一步係包括一通用輕鏈 VL 序列。

【0310】 在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向基團對於配體-受體結合為非阻斷或阻斷性拙劣的。非阻斷性或阻斷性拙劣的抗-PD1 抗體之實例包括具有下列VH/VL胺基酸序列之抗體：PCT公開案號WO2015/112800A1之SEQ ID NOs：2/10；美國專利案號 11,034,765 B2 之 SEQ ID NOs：16/17；美國專利案號 10,294,299 B2 之 SEQ ID NOs. 164/178、165/179、166/180、167/181、168/182、169/183、170/184、171/185、172/186、173/187、174/188、175/189、176/190 和 177/190。非阻斷性或阻斷性拙劣的抗-LAG3 抗體之實例包括具有美國公開案 US2022/0056126A1 之 SEQ ID NO 23/24、3/4 和 11/12 之 VH/VL 胺基酸序列的抗體。

5.7.2.抗體和抗原結合結構域

【0311】 在特定方面，靶向基團可為保留與抗原決定位特異性結合之任何類型的抗體或其片段。在一實施例中，此抗原結合基團為一全長的抗體。在一實施例中，此抗原結合基團為一免疫球蛋白分子，特言之 IgG 類免疫球蛋白分子，更特言之 IgG_1 或 IgG_4 免疫球蛋白分子。抗體片段包括，但不限於 VH(或 V_H)片段、VL(或 V_L)片段、Fab 片段、$F(ab')_2$片段、scFv 片段、Fv 片段、微型抗體、雙抗體、三抗體和四抗體。在特定的實施例中，抗體的抗原結合片段為 scFv 或 Fab，例如與 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a、CD20、MACCAM、a4b7 整合素、TSHR 和 EpCam 結合的 scFv 或 Fab。

5.7.2.1.scFv

【0312】 單鏈 Fv 或「scFv」抗體片段係包括單一多肽鏈中的 VH 和 VL 結構域，能以單鏈多肽表現並保留衍生該等單鏈 Fv 或「scFv」抗體片段之完整抗體的特異性。一般而言，此 scFv 多肽進一步係包括一介於 VH 和 VL 結構域之間的多肽連接子，其能使 scFv 形成用於標靶結合之所欲結構。適合連接 scFV 之 VH 和 VL 鏈的連接子之實例為 5.8 章節中所確立的連接子。

【0313】 除非有指出，否則如本文中所用，scFv 可具有任一順序的 VL 和 VH 可變區，例如就多肽的 N-端和 C-端而言，scFv 可包括 VL-連接子-VH 或可包括 VH-連接子-VL。

【0314】 此 scFv 可包括來自任何適合物種的 VH 和 VL 序列，例如鼠類、人類或人源化 VH 和 VL 序列。

【0315】 就製造一 scFv-編碼核酸，VH 和 VL-編碼 DNA 片段係操作上連接另一編碼一連接子之片段，例如編碼任何如 5.8 章節中所述的連接子(典型地含有胺基酸甘胺酸和絲胺酸之重複序列，例如胺基酸序列$(Gly4\sim Ser)_3$，使得 VH 和 VL 序列可以連續的單鏈蛋白表現，其中 VL 和 VH 區係藉由彈性連接子連結(參見，例如，Bird *et al.*, 1988, Science 242：423-426；Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85：5879-5883；McCafferty *et al.*, 1990, Nature 348：552-554)。

5.7.2.2.Fab

【0316】 Fab 結構域傳統上係使用酵素，例如木瓜酵素，從藉由免疫球蛋白分子的蛋白裂解來製造。在本文之 IL27 促效劑中，此 Fab 結構域典型地係經重組表現作為 IL27 促效劑之部分。

【0317】 Fab 結構域可包括來自任何適合物種的恆定區和可變區序列，且因此可為鼠類、嵌合、人類或人源化。

【0318】 Fab 結構域典型地係包括連附 VH 結構域之 CH1 結構域，而該結構域係與連附 VL 結構域的 CL 結構域配對。在一野生型的免疫球蛋白中，VH 結構域係與 VL 結構域配對用以建構 Fv 區，而 CH1 結構域係與 CL 結構域配對進一步安定該結合模組。二個恆定區域之間的雙硫鍵可進一步安定該 Fab 結構域。

【0319】 就本文之 IL27 促效劑，特言之當 IL27 含有二個不同的 Fab 結構域且輕鏈不是普通或通用輕鏈時，有利的係使用 Fab 異二聚化策略以允許屬於相同 Fab 之 Fab 結構域的正確連結並最小化屬於不同 Fab 之 Fab 結構域的異常配對。例如，可使用下表 4 中所示的 Fab 異二聚化策略：

表 4

Fab 異二聚化策略

策略	VH	CH1	VL	CL	參考文獻
CrossMab CH1-CL	WT	CL 結構域	WT	CH1 結構域	Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell 2011；20：472-86；PMID：22014573.
正交 Fab VHVRD1 CH1CRD2 – VLVRD1 CλCRD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32：191-8
正交 Fab	39Y	WT	38R	WT	Lewis *et al.*,

表 4

Fab 異二聚化策略

策略	VH	CH1	VL	CL	參考文獻
VHVRD2 CH1wt – VLVRD2 Cλwt					2014, Nat Biotechnol 32：191-8
TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu *et al.*, 2015, MAbs 7：364-76
CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196：3199-211.
MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196：3199-211.
DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7：377-89；Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7：461-669.
結構域交換	WT	CH3+ 旋鈕或孔洞突變	WT	CH3+ 孔洞或旋鈕突變	Wozniak-Knopp *et al.*, 2018, PLoSONE13(4)：e0195442

【0320】 因此，在特定的實施例中，二個 Fab 之多肽間的正確連結可藉由相互交換 Fab 的 VL 和 VH 結構域或相互交換 CH1 和 CL 結構域來提升，例如，如 WO 2009/080251 中所述。

【0321】 正確的 Fab 配對亦可藉由在 CH1 結構域中導入一或多個胺基酸修飾或在 Fab 之 CL 結構域中導入一或多個胺基酸修飾及/或在 VH 結構域中導入一

或多個胺基酸修飾和在 VL 結構域中導入一或多個胺基酸修飾，加以提升。經修飾的胺基酸典型地為 VH：VL 和 CH1：CL 界面的部份，使得 Fab 組份相互優先配對，而不是與其他 Fab 的組份配對。

【0322】 在一實施例中，此一或多個胺基酸修飾係局限於如 Kabat 殘基之編號所示的可變(VH、VL)和恆定結構域(CH1、CL)區之保守性框架殘基。Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13：1619-1633 提供了以 Kaba、Chothia 和 IMGT 編號排列為基礎之框架殘基的定義。

【0323】 在一實施例中，在 VH 和 CH1 及/或 VL 和 CL 結構域中所導入的修飾為彼此互補的。在重鏈和輕鏈界面的互補性可以立體和疏水性接觸、靜電/電荷相互作用或各種相互作用的組合為基礎來達成。蛋白界面間的互補性係就鎖和鑰匙配合，旋鈕(knob)入孔洞(hole)，突出和凹洞，供體和受體等，廣泛地描述於文獻中，全部皆意味著二個相互作用界面間結構和化學匹配的性質。

【0324】 在一實施例中，此一或多個導入的修飾係導入一跨越 Fab 組份之界面的新氫鍵。在一實施例中，此一或多個導入的修飾係導入一跨越 Fab 組份之界面的新鹽橋。作為例示的取代係描述於 WO 2014/150973 和 WO 2014/082179 中，其內容係以引用的方式併入。

【0325】 在某些實施例中，Fab 結構域係包括一 CH1 結構域中的 192E 取代和 CL 結構域中的 114A 和 137K 取代，其係在 CH1 和 CL 結構域之間導入一鹽橋(參見，例如 Golay et al., 2016, J Immunol 196：3199-211)。

【0326】 在某些實施例中，Fab 結構域係包括 CH1 結構域中的 143Q 和 188V 取代及 CL 結構域中的 113T 和 176V 取代，其係用於交換 CH1 和 CL 結構域之間接觸的疏水和極性區(參見，例如 Golay et al., 2016, J Immunol 196：3199-211)。

【0327】 在某些實施例中，Fab 結構域可在某些或所有的 VH、CH1、VL、CL 結構域中包括修飾用以導入正交 Fab 界面，提升正確的 Fab 結構域組配(Lewis et al., 2014 Nature Biotechnology 32：191-198)。在一實施例中，係在 VH 結構域中導入 39K、62E 修飾，在 CH1 結構域中導入 H172A、F174G 修飾，在 VL 結構域中導入 1R、38D、(36F)修飾，及在 CL 結構域中導入 L135Y、S176W

修飾。在另外的實施例中，係在 VH 結構域中導入 39Y 修飾及在 VL 結構域中導入 38R 修飾。

【0328】 Fab 結構域亦可經修飾以一工程改造的雙硫鍵置換原生的 CH1：CL 雙硫鍵，藉此增加 Fab 組份配對的效率。例如，工程改造的雙硫鍵可藉由在 CH1 結構域中導入一 126C 及在 CL 結構域中導入一 121C 來導入(參見，例如 Mazor et al., 2015, MAbs 7：377-89)。

【0329】 Fab 結構域亦可藉由以提升正確組配之替代結構域置換 CH1 結構域和 CL 結構域來加以修飾。例如，Wu et al., 2015, MAbs 7：364-76 描述了以 T 細胞受體的恆定結構域取代 CH1 結構域，及以 T 細胞受體的 b 結構域取代 CL 結構域，並藉由在 VL 結構域中導入一 38D 修飾和在 VH 結構域中導入一 39K 修飾，以 VL 和 VH 結構域之間的另外電荷-電荷相互作用與這些區域取代配對。

【0330】 替代的，或除此之外，使用 Fab 異二聚化策略提升正確的 VH–VL 配對，普通輕鏈(亦稱為通用輕鏈)的 VL 可用於本文 IL27 促效劑之各 Fab VL 區。在各種實施例中，相較於應用原來的同源 VL，應用如文中所述的普通輕鏈降低了不適當的 IL27 促效劑種類的數目。在各種實施例中，IL27 促效劑之 VL 結構域係從包括一普通輕鏈之單特異性抗體來鑑別。在各種實施例中，IL27 促效劑的 VH 區係包括在活體內於小鼠 B 細胞內重排之人類重鏈可變基因片段，其先前已經工程改造用以表現一限制人類輕鏈組庫或單一人類輕鏈，與人類重鏈同源及回應暴露於感興趣抗原，產生含有多數個與其中一或二個可能的人類 VL 同源的人類 VH 之抗體組庫，其中該抗體組庫對感興趣抗原係具有特異性。普通輕鏈為該等衍生自重排的人類 Vκ1-39Jκ5 序列或重排的人類 Vκ3-20Jκ1 序列之輕鏈，並包括體細胞突變(例如，親和力成熟)版本。參見，例如，美國專利第 10,412,940 號。

5.7.3.胜肽-MHC 融合

【0331】 本文 IL27 促效劑之靶向基團可為胜肽-MHC 複合物(「pMHC」複合物)，例如，與第 I 類 MHC 結構域複合的胜肽或與第 II 類 MHC 結構域複合的胜肽，視情況地與 β2 微球蛋白結構域複合。

【0332】 天然生成的 MHC 係由人類 6 號染色體上的一簇基因所編碼。MHC 係包括(但不限於)HLA 特異性，例如 A(例如，A1-A74)、B(例如，B1-B77)、C(例如，C1-C11)、D(例如，D1-D26)、DR(例如，DR1-DR8)、DQ(例如，DQ1-DQ9)和 DP(例如，DP1-DP6)。HLA 特異性包括 A1、A2、A3、All、A23、A24、A28、A30、A33、B7、B8、B35、B44、B53、B60、B62、DR1、DR2、DR3、DR4、DR7、DR8 和 DR11。

【0333】 天然生成的第 I 類 MHC 分子係結合衍生自蛋白水解降解蛋白之胜肽。因此所獲得的小胜肽被轉運至內質網，在該處其與新生的第 I 類 MHC 分子連結，之後通過高爾基體並展現在細胞表面供細胞毒性 T 淋巴細胞辨識。

【0334】 天然生成的第 I 類 MHC 分子係由與 β2 微球蛋白連結的 α(重)鏈所組成。該重鏈係由次單元 α1-α3 所組成。β2 微球蛋白和重鏈的 α3 次單元相連結。在特定的實施例中，β2 微球蛋白和 α3 次單元係藉由共價結合相連結。在特定的實施例中，β2 微球蛋白和 α3 次單元為非共價連結。重鏈的 α1 和 α2 次單元折疊形成一個凹槽，供胜肽，例如抗原決定位展現並由 TCR 辨識。

【0335】 第 I 類分子一般係與長度約為 8 至 9 個胺基酸(例如，7 至 11 個胺基酸)的胜肽連結。所有的人類皆具有 3 至 6 種不同的第 I 類分子，其各自可結合許多不同類型的胜肽。在一特定的實施例中，第 I 類 MHC 多肽為選自 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F 和 HLA-G 組成之群組的人類第 I 類 MHC 多肽。

【0336】 在某些實施例中，靶向基團係包括無跨膜結構域之第 I 類 MHC α 重鏈胞外結構域(人類 α1、α2、及/或 α3 結構域)。在某些實施例中，該第 I 類 α 重鏈多肽為 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-K 或 HLA-L。在某些實施例中，HLA-A 序列可為一 HLA-A*0201 序列。

【0337】 pMHC 複合物中的胜肽可具有可與例如以 MHC 第 I 類分子呈現相連結之胜肽的胺基酸序列。在特定的實施例中，該序列可包括 6 至 20 個連續的胺基酸。在特定的實施例中，胜肽序列可為蛋白片段的序列，其中該蛋白係衍生自，例如，細胞表面蛋白的一部分，例如與免疫細胞或與組織連結的細胞表面蛋白，且其中該胜肽可與第 I 類 MHC 重鏈結合。

【0338】 在某些實施例中，pMHC 複合物靶向基團係包括(i)抗原胜肽；(ii)第 I 類 MHC 多肽或其片段、突變體或衍生物(例如，胞外結構域)，及視情況地，(iii)β2 微球蛋白多肽或其片段、突變體或衍生物。例如，pMHC 複合物從 N 端到 C 端可包括，(i)抗原胜肽，(ii)β2M 序列，和(iii)第 I 類 α(重)鏈序列。或者，pMHC 複合物從 N 端到 C 端可包括，(i)抗原胜肽，(ii)第 I 類 α(重)鏈序列，和(iii)β2M 序列。

【0339】 在一特定的實施例中，抗原胜肽和 MHC 序列及/或 MHC 序列和 β2M 結構域係經由胜肽連接子彼此相連接，例如，如 5.8 章節中所述。在某些實施例中，單鏈 pMHC 複合物可在胜肽片段和 β2 微球蛋白片段之間包括一第一彈性連接子。例如，連接子可從胜肽的羧基端延伸並將胜肽的羧基端與 β2 微球蛋白片段的胺基端相連接。在某些實施例中，連接子係經建構，允許該胜肽折疊進入結合槽中，產生功能性 pMHC 複合物。在某些實施例中，此連接子可包括至少 3 個胺基酸，至高約 15 個胺基酸(例如，20 個胺基酸)。pMHC 連接子可包括插入 β2 微球蛋白和 MHC I 重鏈片段之間的第二彈性連接子。例如，連接子可從 β2 微球蛋白片段的羧基端延伸並將 β2 微球蛋白片段的羧基端與 MHC I 重鏈片段的氨基端相連接。在特定的實施例中，β2 微球蛋白和 MHC I 重鏈可折疊進入結合槽中，產生一可進行提升 T 細胞擴增功能的分子。

【0340】 當 β2M 存在時，pMHC 複合物可包括 β2M 和第 I 類 MHC α 重鏈結構域中的突變，使得可在彼等之間形成雙硫鍵。可經半胱胺酸取代而允許二個結構域之間雙硫鍵結合之作為示例的胺基酸對係確立於在下表 5 中或如 PCT 公開案 WO/2015195531 所述，其係以全文引用的方式併入本文中：

表 5

β2M 結構域	**MHC 結構域**
12	236
12	237
8	234
10	235
24	236
28	232

表 5	
β2M 結構域	**MHC 結構域**
98	192
99	234
3	120
31	96
53	35
60	96
60	122
63	27
R3	G120
H31	Q96
D53	R35
W60	Q96
W60	D122
Y63	Y27
K6	E232
Q8	R234
Y10	P235
S11	Q242
N24	A236
S28	E232
D98	H192
M99	R234
R12	G237

【0341】 在另外的實施例中，單鏈 pMHC 複合物可包括一經由雙硫橋(亦即，二個半胱胺酸之間的雙硫鍵)與第 I 類 MHC α(重)鏈之胜肽共價連接。參見，例如美國專利第 8,992,937 號和第 8,895,020 號，其各自係以全文引用的方式併入本文中。在特定的實施例中，雙硫鍵係包括位於從胜肽羧基端延伸之連接子內

的第一半胱胺酸，以及位於第 I 類 MHC 重鏈(例如，具有抗原胜肽之非共價結合位置之第 I 類 MHC α(重)鏈)內的第二半胱胺酸。在特定的實施例中，第二半胱胺酸可為第 I 類 MHC α(重)鏈中的突變(添加或取代)。較佳地，pMHC 複合物可包含一相連的多肽鏈和雙硫橋。或者，pMHC 複合物可包括二條經由雙硫橋鍵作為唯一共價鍵聯所連附之相連多肽鏈。在某些實施例中，該連接序列除了半胱胺酸外可包括至少一個胺基酸，包括一或多個甘胺酸、一或多個丙胺酸及/或一或多個絲胺酸。在某些實施例中，單鏈分子從 N 端至 C 端係包括第 I 類 MHC 胜肽(例如，抗原肽)、包含一第一半胱胺酸之第一連接子、β2 微球蛋白序列、第二連接子、及包含第二半胱胺酸之第 I 類 MHC 重鏈序列，其中第一半胱胺酸和第二半胱胺酸係包含雙硫橋鍵。在某些實施例中，第二半胱胺酸為由下列組成之群組中選出的第 I 類 MHC 重鏈之胺基酸的取代：T80C、Y84C 和 N86C (Y84C 係指成熟蛋白中位置 108 的突變，其中成熟蛋白係缺乏訊號序列。或者，當蛋白仍包括 24 聚體訊號序列時，該位置取而代之係稱為 Y108C)。

【0342】 在特定的實施例中，若 pMHC 複合物在胜肽之 C 端與 β2 微球蛋白間延伸的Gly-Ser連接子中包括一第一半胱胺酸且在近端重鏈位置中包括一第二半胱胺酸，則該雙硫橋鍵可連接 pMHC 複合物之第 I 類凹槽中的胜肽。

【0343】 當存在時，β2 微球蛋白序列可包括一全長(人類或非人類)β2 微球蛋白序列。在特定的實施例中，β2 微球蛋白係缺乏前導胜肽序列。因此，β2 微球蛋白序列可包括約 99 個胺基酸。一示例的人類 β2 微球蛋白序列為 Genbank 登錄號 AF072097.1。

【0344】 作為第 I 型 MHC-為基礎的 pMHC 複合物之替代物，本文之 IL27 促效劑可包括一第 II 類 MHC-為基礎的 pMHC 複合物作為靶向基團。第 II 類 MHC-為基礎的 pMHC 複合物一般係包括第 I 類 MHC 多肽或其片段、突變體或衍生物。在一特定的實施例中，MHC 係包括第 II 類 MHC 分子之 α 及 β 多肽或其片段、突變體或衍生物。在一特定的實施例中，α 及 β 多肽係藉由一胜肽連接子相連接。在一特定的實施例中，MHC 係包括由下列組成之群中選出的人類第 II 類 MHC 分子之 α 及 β 多肽：HLA-DP、HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DM 和 HLA-DO。

【0345】 第 II 類 MHC 分子一般係由二條多肽鏈 α 及 β 所組成。該等鏈可來自 DP、DQ 或 DR 基因群。有大約 40 種已知的不同人類第 II 類 MHC 分子。全部皆具有相同的基本結構但在其分子結構有細微變化。第 II 類 MHC 分子係結合長度為 13 至 18 個胺基酸之胜肽。

【0346】 在某些實施例中，pMHC 複合物係包括一或多條第 II 類 MHC α 鏈或其胞外部分。在某些實施例中，第 II 類 α 鏈為 HLA-DMA、HLA-DOA、HLA-DPA、HLA-DQA 或 HLA-DRA。

【0347】 在其他的實施例中，pMHC 複合物係包括一或多條第 II 類 MHC β 鏈或其胞外部分。在某些實施例中，第 II 類鏈 β 為 HLA-DMB、HLA-DOB、HLA-DPB、HLA-DQB or HLA-DRB。

【0348】 pMHC 複合物中的胜肽可為任何能以使得 pMHC 複合物可與 TCR 結合之方式，例如特異性方式與 MHC 蛋白結合的胜肽。

【0349】 實例包括藉由水解所產生的胜肽以及最典型地經合成所產生的胜肽，包括隨機產生的胜肽、經特定設計的胜肽，以及其中在數條胜肽中至少某些胺基酸位置為保守的而其餘位置為隨機的胜肽。

【0350】 在自然界中，藉由水解所產生的胜肽係在抗原與 MHC 蛋白結合之前進行水解。第 I 類 MHC 典型地係呈現衍生自細胞之細胞質中有效合成之蛋白的胜肽。相反的，第 II 類 MHC 典型地係呈現衍生自進入細胞內吞路徑之外源性蛋白或衍生自 ER 中所合成之蛋白的胜肽。胞內運輸允許胜肽能與 MHC 蛋白連結。

【0351】 胜肽與 MHC 胜肽結合溝之結合可控制 MHC 及/或由 TCR 所辨識之胜肽胺基酸殘基，或由如本文中所揭示之經基因改造之動物產生的 pMHC-結合蛋白之空間排列。此空間控制部分係由於胜肽與 MHC 蛋白之間所形成的氫鍵。以胜肽如何與各種 MHC 結合之知識為基準，可決定主要的 MHC 錨定胺基酸及在不同胜肽之間不同的表面暴露胺基酸。在某些實施例中，MHC-結合胜肽之長度為 5 至 40 個胺基酸殘基，例如 6 至 30 個胺基酸殘基，例如 8 至 20 個胺基酸殘基，例如 9 至 11 個胺基酸殘基，包括長度為 5 至 40 個胺基酸之間以整個整數遞增之任何大小的胜肽(亦即，5、6、7、8、9...40)。當天然地第 II 類 MHC 結合

胜肽係在約 9 至 40 個胺基酸變化的同時，在幾乎所有情況，在無喪失 MHC 結合活性或 T 細胞辨識之下，胜肽可經截短至 9 至 11 個胺基酸核心。

【0352】 就自體免疫疾病之治療，與 MHC 結合的胜肽可與自體免疫抗原連結。此等胜肽的實例包括與類風濕性關節炎相關的人軟骨糖蛋白-39 胜肽(參見，例如 Steenbakkers et al., 2003, J. Immunol. 170：5719–5727，與第 I 型糖尿病有關的胰島素胜肽(參見，例如 Zhang et al., 2014, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 111(7) 2656-2661；與多發性硬化症有關的髓鞘鹼性蛋白胜肽(Krogsgaard et al., 2000, J Exp Med. 191(8)：1395–1412)，以及與乳糜瀉有關的麩質胜肽(參見，例如 Hoydahl et al., 2019, Gastroenterology. 156(5)：1428–1439.e10)。

5.8.連接子

【0353】 在特定方面，本文係提供 IL27 促效劑其中二或更多個 IL27 促效劑組份係藉由一胜肽連接子彼此相連接。舉例而言且非限制，連接子可用於連接(a)IL27 結構域和 Fc 結構域；(b)IL27 結構域和 HSA 多肽；(c)IL27 結構域和靶向基團；(d)Fc 結構域和靶向基團(例如，Fab 結構域或 scFv)；(e)靶向基團內的不同結構域(例如，scFv 中的 VH 和 VL 結構域)；及/或(f)二個 IL27 結構域(例如，p28 基團和 EBI3 基團)。

【0354】 胜肽連接子範圍可從 2 個胺基酸至 60 個或更多個胺基酸，且在特定方面，一胜肽連接子長度範圍係從 3 個胺基酸至 50 個胺基酸，從 4 個至 30 個胺基酸，從 5 個至 25 個胺基酸，從 10 個至 25 個胺基酸，10 個胺基酸至 60 個胺基酸，從 12 個胺基酸至 20 個胺基酸，從 20 個胺基酸至 50 個胺基酸，或從 25 個胺基酸至 35 個胺基酸。

【0355】 在特定方面，胜肽連接子長度為至少 5 個胺基酸，至少 6 個胺基酸，至少 7 個胺基酸，及視情況地長度為至高 30 個胺基酸，至高 40 個胺基酸，至高 50 個胺基酸、或至高 60 個胺基酸。

【0356】 在某些實施例中，連接子長度範圍係從 5 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 5 個至 50 個、從 5 個至 45 個、從 5 個至 40 個、從 5 個至 35 個、從 5 個至 30 個、從 5 個至 25 個、或從 5 個至 20 個胺基酸。在前述其他的實施例中，連接子長度範圍係從 6 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 6 個至

50 個、從 6 個至 45 個、從 6 個至 40 個、從 6 個至 35 個、從 6 個至 30 個、從 6 個至 25 個、或從 6 個至 20 個胺基酸。又在前述其他的實施例中，連接子長度範圍係從 7 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 7 個至 50 個、從 7 個至 45 個、從 7 個至 40 個、從 7 個至 35 個、從 7 個至 30 個、從 7 個至 25 個、或從 7 個至 20 個胺基酸。

【0357】 帶電(例如，帶電親水性連接子)及/或彈性連接子為特佳的。

【0358】 可用於本文 IL27 受體促效劑之彈性連接子的實例包括該等由 Chen et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10)：1357-1369 和 Klein et al., 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10)：325-330 所揭示的彈性連接子。特別有用的彈性連接子為或包括甘胺酸和絲胺酸的重複單元，例如 GnS 或 SGn 之單體或多聚體，其中 n 為 1 至 10 之整數，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一實施例中，該連接子為或包括 G4S(SEQ ID NO：38)之單體或多聚體，例如(GGGGS)n(SEQ ID NO：81)。

【0359】 聚甘胺酸連接子可適合地用於本文之IL27受體促效劑。在某些實施例中，該胜肽連接子係包括二個連續的甘胺酸(2Gly)，三個連續的甘胺酸(3Gly)，四個連續的甘胺酸(4Gly (SEQ ID NO：82))，五個連續的甘胺酸(5Gly (SEQ ID NO：83))，六個連續的甘胺酸(6Gly (SEQ ID NO：84))，七個連續的甘胺酸(7Gly (SEQ ID NO：85))，八個連續的甘胺酸(8Gly (SEQ ID NO：86))或九個連續的甘胺酸(9Gly (SEQ ID NO：87))。

5.8.1.pMHC 連接子

【0360】 就 pMHC 複合物，適合的連接子範圍可以從 1 個胺基酸(例如，Gly)至 20 個胺基酸，從 2 個胺基酸至 15 個胺基酸，從 3 個胺基酸至 12 個胺基酸，包括 4 個胺基酸至 10 個胺基酸 胺基酸、5 個胺基酸至 9 個胺基酸、6 個胺基酸至 8 個胺基酸、或 7 個胺基酸至 8 個胺基酸，並可為 1、2、3、4、5、6 或 7 個胺基酸。除了上述連接子之外，pMHC 連接子係包括甘胺酸聚合物(G)n、甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括，例如，(GS)n、(GSGGS)n(SEQ ID NO：88)和(GGGS)n(SEQ ID NO：89)，其中 n 為至少 1 之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物以及本領域中已知的其他彈性連接子。可使用甘胺酸和甘

胺酸-絲胺酸聚合物；Gly 和 Ser 二者為相對非結構化，且因此可作為組份之間的中性繫鏈。可使用甘胺酸聚合物；甘胺酸甚至比丙胺酸明顯可進入更多的φ-ψ(phi-psi)空間，並且比具有較長側鏈的殘基限制少得多(參見 Scheraga, 1992, Rev. Computational Chem. 1 1173-142, incorporated herein in its entirety by reference)。示例的連接子包括(但不限於)包含下列之胺基酸序列：GGSG (SEQ ID NO：12)、GGSGG (SEQ ID NO：13)、GSGSG (SEQ ID NO：14)、GSGGG (SEQ ID NO：15)、GGGSG (SEQ ID NO：16)、GSSSG (SEQ ID NO：17)、GCGASGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：18)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO：19)、GGGASGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：20)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：21)、GGGASGGGGS (SEQ ID NO：22)、、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：23)、GCGGS (SEQ ID NO：24)及諸如此類。在某些實施例中，連接子多肽係包括可與存在 pMHC 複合物之另外部分中的半胱胺酸殘基形成雙硫鍵之半胱胺酸殘基。在特定的實施例中，該連接子係包括胺基酸序列 GCGGS(SEQ ID NO:24)。G_4S 連接子中的甘胺酸經半胱胺酸取代可導致雙硫鍵形成，例如在 HLA.A2 中帶有一對應半胱胺酸取代的 MHC 靶向基團，其可穩定 MHC 複合物中的 MHC 胜肽。

5.8.2.絞鏈序列

【0361】 在其他的實施例中，本文之 IL27 促效劑係包括一絞鏈區之連接子。特言之，當 IL27 促效劑含有一免疫球蛋白為基礎的靶向基團時，該絞鏈可用於連接靶向基團，例如，Fab 結構域與多聚化結構域，例如 Fc 結構域。即使在缺乏靶向基團時，絞鏈序列可用來穩定 IL27 促效劑二聚體。

【0362】 絞鏈區可為天然的或經修飾的絞鏈區。絞鏈區典型地係在 Fc 區的 N-端發現。

【0363】 原生的絞鏈區為一般可在天然生成抗體中 Fab 和 Fc 結構域之間發現的絞鏈區。修飾的絞鏈區為長度及/或組成與原生絞鏈區不相同的任何絞鏈。此等絞鏈可包括來自其他物種的絞鏈區，例如人類、小鼠、大鼠、兔、鯊、豬、倉鼠、駱駝、大羊駝或山羊絞鏈區。其他修飾的絞鏈區可包括衍生自不同類型或亞型抗體之重鏈 Fc 區的完整絞鏈區。另一種選擇，此修飾的絞鏈區可包括部

分天然絞鏈或其中各重複的單元係衍生自天然絞鏈區的重複單元。在另一替代的選擇中，天然絞鏈區可藉由將一或多個半胱胺酸或其他殘基轉變成中性殘基，例如絲胺酸或丙胺酸來改變，或藉由將適當置入的殘基轉變成半胱胺酸殘基來改變。藉由此等方法，絞鏈區中的半胱胺酸殘基數目可增加或減少。其他修飾的絞鏈區可完全為合成的或可經設計而具有所欲的性質，例如長度、半胱胺酸組成和彈性。

【0364】 許多修飾的絞鏈區已描述於，例如美國專利第 5,677,425 號、WO99/15549、WO2005/003170、WO2005/003169、WO2005/003170、WO98/25971 和 WO2005/003171 中且這些專利係以引用的方式併入本文中。

【0365】 在各種實施例中，絞鏈結構域內的位置 233 至 236 可為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位、空位和空位；或全部為空位，其中位置號碼係以 EU 編號。

【0366】 在某些實施例中，本文之 IL27 突變蛋白係包括一相對於相同同型(例如，人類 IgG1 或人類 IgG4)之野生型絞鏈結構域，對 Fcγ 受體之結合親和力降低的修飾絞鏈結構域。

【0367】 在一實施例中，本文二聚體 IL27 促效劑之其中一條或二條鏈的 Fc 結構域係在其 N-端具有完整的絞鏈區。

【0368】 在一實施例中，本文二聚體 IL27 促效劑之其中一條或二條鏈的 Fc 結構域和絞鏈區係衍生自 IgG4 且該絞鏈區係包括修飾的 CPPC 序列(SEQ ID NO：25)。相較於含有 CPPC 序列(SEQ ID NO：25)的 IgG1，人類 IgG4 之核心絞鏈區係含有 CPSC 序列(SEQ ID NO：26)。存在 IgG4 序列中的絲胺酸殘基使得此區的彈性增加，且因此一定比例的分子在相同蛋白鏈內形成雙硫鍵(鏈內雙硫鍵)，而不是與 IgG 分子中的另一重鏈橋連而形成鏈間雙硫鍵。(Angel et al., 1993, Mol Immunol 30(1)：105-108)。將絲胺酸殘基換成脯胺酸得到如同 IgG1 的相同核心序列，得以在 IgG4 絞鏈區中完全形成鏈間雙硫鍵，因此降低純化產物的異質性。此經改變的同型係稱為 IgG4P。

5.8.1.2.嵌合的絞鏈序列

【0369】 絞鏈區可為嵌合的絞鏈區。

【0370】例如，嵌合的絞鏈可包括衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「上絞鏈」序列，與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「下絞鏈」序列組合。

【0371】在特定的實施例中，嵌合的絞鏈區係包括胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA(SEQ ID NO：27；WO2014/121087 之 SEQ ID NO：8，其係以全文引用的方式併入本文中)或 ESKYGPPCPPCPAPPVA(SEQ ID NO：28；WO2014/121087 之 SEQ ID NO：9)。此等嵌合的絞鏈序列可適當與 gG4 CH2 區連接(例如，藉由併入一 IgG4 Fc 結構域，例如人類或鼠類 Fc 結構域，其可進一步在 CH2 及/或 CH3 區中經修飾用以降低效應子功能，例如，如 5.4.2 章節中所述)。

5.8.2.2.具有降低的效應子功能之絞鏈序列

【0372】在另外的實施例中，絞鏈區可經修飾用以降低效應子功能，例如，如 WO2016161010A2 中所述(其係以全文引用的方式併入本文中)。在各種實施例中，此修飾絞鏈區的位置 233 至 236 為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位、空位和空位；或全部為空位，其中位置號碼係以 EU 編號(如 WO2016161010A2 的圖 1 中所示)。這些片段可以 GGG-、GG--、G---或----表示，「-」係代表空位。

【0373】在標準的人類 IgG2 中位置 236 為空位，但在其他標準的人類 IgG 同型中則為佔用的。在全部四種人類同型中，位置 233 至 235 係被 G 以外的殘基佔據(如 WO2016161010A2 之圖 1 中所示)。

【0374】位置 233 至 236 內的絞鏈修飾可與被 P 佔據之位置 228 組合。位置 228 天然地在人類 IgG1 和 IgG2 中係被 P 佔據，但在人類 IgG4 中係被 S 佔據而在人類 IgG3 中係被 R 佔據。IgG4 抗體中的 S228P 突變在穩定 IgG4 抗體和降低外源性和內源性抗體間的成對重鏈輕鏈之交換為有利的。較佳地位置 226 至 229 係分別被 C、P、P 和 C 佔據。

【0375】作為例示的絞鏈區係具有殘基 226 至 236，有時候稱為中(或核心)和下絞鏈，其係由指定為 GGG-(233-236)、GG--(233-236)、G---(233-236)和無 G(233-236)之修飾的絞鏈序列所佔據。視情況地，此絞鏈區胺基酸序列係包括

CPPCPAPGGG-GPSVF (SEQ NO：29； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：1)、CPPCPAPGG--GPSVF (SEQ ID NO：30； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：2)、CPPCPAPG---GPSVF (SEQ ID NO：31； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：3)或 CPPCPAP----GPSVF (SEQ ID NO：32； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：4)。

【0376】 上述之修飾絞鏈區可併入重鏈恆定區，而該重鏈恆定區典型地係包括 CH2 和 CH3 結構域，且可具有位於指定區側邊的另外絞鏈片段(例如，上絞鏈)。雖然此等存在的另外恆定區片段可為不同的同型之雜交體，但典型地為相同的同型，較佳地人類同型。此等另外的人類恆定區片段之同型較佳地為人類 IgG4，但亦可為人類 IgG1、IgG2 或 IgG3 或其中結構域為不同之同型的其雜交體。作為例示的人類 IgG1、IgG2 和 IgG4 之序列係如 WO2016161010A2 之圖 2-4 中所示。

【0377】 在特定的實施例中，此修飾的絞鏈序列可與 IgG4 CH2 區連接(例如藉由併入 IgG4 Fc 結構域，例如人類或鼠類 Fc 結構域，其可進一步在 CH2 及/或 CH3 區經修飾用以降低效應子功能，例如，如 5.4.2.章節中所述)。

5.9.核酸和宿主細胞

【0378】 在另外方面，本文係提供編碼本文之 IL27 促效劑的核酸。在某些實施例中，IL27 促效劑係由單一核酸所編碼。在其他實施例中，例如在異二聚體分子或包括由一條以上的多肽鏈所組成的靶向基團之分子的情況下，該 IL27 促效劑可由多數個(例如二、三、四或更多個)核酸所編碼。

【0379】 單一核酸可編碼包括單一多肽鏈的 IL27 促效劑，包括二或多條多肽鏈的 MBM，或包括二條以上多肽鏈的 IL27 促效劑之一部份(例如，單一核酸可編碼包括三、四或更多條多肽鏈之 IL27 促效劑的二條多肽，或包括四或更多條多肽鏈之 IL27 促效劑的三條多肽)。就表現的個別控制而言，編碼二或更多條多肽鏈的開放閱讀框可在個別轉錄調節元件(例如，啟動子及/或增強子)之控制下。編碼二或更多條多肽鏈的開放閱讀框亦可藉由相同的轉錄調節元件控制，由內部核糖體進入位點(IRES)序列隔開供轉譯成獨立的多肽。

【0380】 在某些實施例中，包括二或更多條多肽鏈的 IL27 促效劑係由二或更多個核酸所編碼。編碼 IL27 促效劑的核酸數目可等於或低於 IL27 促效劑中多肽鏈的數目(例如，當一條以上的多肽鏈係由單一核酸所編碼時)。

【0381】 本文之核酸可為 DNA 或 RNA(例如，mRNA)。

【0382】 在另外方面，本文係提供含有本文核酸之宿主細胞和載體。此等核酸可存在單一載體中或存在相同宿主細胞或個別宿主細胞的個別的載體中，如下文更詳細說明。

5.9.1.載體

【0383】 本文係提供包括編碼文中所述之 IL27 促效劑或 IL27 促效劑組份，例如二聚體 IL27 促效劑之一或二條多肽鏈的核苷酸序列之載體。此等載體係包括，但不限於病毒、質體、黏質體、λ噬菌體或酵母菌人工染色體(YAC)。

【0384】 可運用許多的載體系統。例如，其中一種載體係利用衍生自動物病毒，例如，舉例而言，牛乳突病毒、多瘤病毒、腺病毒、牛痘病毒、桿狀病毒、反轉錄病毒(勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma virus)、MMTV 或 MOMLV)或 SV40 病毒之 DNA 元件。另一類載體係利用衍生自 RNA 病毒，例如塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、東方馬腦炎病毒和黃病毒的 RNA 元件。

【0385】 另外，可藉由導入一或多個允許選擇轉染宿主細胞之標記來選擇已穩定整合 DNA 至其染色體中的細胞。此標記可提供，例如，質子移動作用給營養缺陷的宿主、殺微生物劑阻抗性(例如，抗生素)，或對重金屬，例如銅或諸如此類之阻抗性。可選擇標記基因可直接連接所欲表現的 DNA 序列，或藉由共轉化導入到相同細胞。就 mRNA 之最佳合成亦可能需要另外的元件。這些元件可包括剪接訊號，以及轉錄啟動子、增強子和終止訊號。

【0386】 一但含有該結構的表現載體或 DNA 序列已備妥供表現，則表現載體可轉染或導入到適當的宿主細胞。此項可運用各種技術來完成，例如，舉例而言，原生質融合、磷酸鈣沉澱、電穿孔、反轉錄病毒轉導、病毒轉染、基因槍、脂質為基礎的轉染或其他習用的技術。用於培養所產生的轉染細胞和用於回收所表現多肽之方法及條件已為熟習本項技術者所知，且依照特定的表現載體和所用的哺乳動物細胞，以本說明書為基準，可變化或最佳化。

5.9.2.細胞

【0387】 本文亦提供包括本文核酸之宿主細胞。

【0388】 在一實施例中，此宿主細胞係經基因工程改造而包括一或多個文中所述的核酸。

【0389】 在一實施例中，此宿主細胞細係藉由使用表現匣加以基因工程改造。詞語「表現匣」係指能在與此序列相容的宿主中使基因表現之核苷酸序列。此等表現匣可包括一啟動子，有或無內含子之開放閱讀框和終止訊號。亦可使用必要的或有助於進行表現之另外的因子，例如，舉例而言，誘導性啟動子。

【0390】 本文亦提供包括文中所述之載體的宿主細胞。

【0391】 此細胞可為，但不限於，真核細胞、細菌細胞、昆蟲細胞或人類細胞。適合的真核細胞包括，但不限於 Vero 細胞、HeLa 細胞、COS 細胞、CHO 細胞、HEK293 細胞、BHK 細胞和 MDCKII 細胞。適合的昆蟲細胞包括，但不限於 Sf9 細胞。

5.10.醫藥組成物

5.10.1.包括 IL27 促效劑多肽的醫藥組成物

【0392】 本文之 IL27 促效劑可為包括 IL27 促效劑和一或多種載劑、賦形劑及/或稀釋劑之組成物形式。組成物可針對特定用途調配，例如用於獸藥用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如，乾粉、液體調配物等)和所用的賦形劑、稀釋劑及/或載劑將依照所希望的 IL27 促效劑用途，及治療用途，給藥模式而定。

【0393】 就治療用途，組成物可以包括一醫藥上可接受載劑之無菌醫藥組成物的部份來供應。此組成物可為任何適合的形式(依照將其投予病患之所欲方法而定)。此醫藥組成物可藉由各種路徑投予病患，例如口服、經皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、鞘內或局部地。在任何特定案例中最適合的給藥路徑將依照特定抗體、對象和疾病性質與嚴重度以及該對象的身體狀況而定。典型地，此醫藥組成物將以靜脈內或皮下給藥。

【0394】 醫藥組成物方便地可以每劑含有預定量之本揭示文 IL27 促效劑的單位劑型存在。包括在單位劑量內的 IL27 促效劑之量將依照所欲治療的疾病

以及本領域中熟知的其他因子而定。此等單位劑型可為含有一適用於單一給藥之 IL27 促效劑量的凍乾粉末，或為液體形式。乾粉單位劑型可包裝成帶有注射器、適合量之稀釋劑及/或可用於給藥的其他組份之套組。液體形式的單位劑量方便地可以預充填一適用於單一給藥之 IL27 促效劑量的注射器形式來供應。

【0395】 醫藥組成物亦可以含有適用於多次給藥之 IL27 促效劑量的散裝形式來供應。

【0396】 醫藥組成物可藉由將具有所欲純度之 IL27 促效劑與視情況地典型用於本項技術之醫藥上可接受載劑、賦形劑或安定劑(其全部在文中係稱為「載劑」)，亦即緩衝劑、安定劑、防腐劑、等張劑、非離子清潔劑、抗氧化劑和其他的各式各樣添加劑混合來製備成凍乾調配物或水溶液供儲存。參見，Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。此等添加劑在所用的劑量和濃度上對於接受者應為無毒的。

【0397】 緩衝劑係幫助維持近似生理條件之範圍內的 pH。其可以廣泛的各種濃度存在，但典型地將以從約 2 mM 至約 50 mM 之濃度範圍存在。適合本文使用的緩衝劑包括有機和無機酸及其鹽類，例如檸檬酸鹽緩衝劑(例如，檸檬酸二氫鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸二氫鈉混合物等)，琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)，酒石酸鹽緩衝劑(例如，酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)，延胡索酸鹽緩衝劑(例如，延胡索酸-延胡索酸一鈉混合物、延胡索酸-延胡索酸二鈉混合物、延胡索酸一鈉-延胡索酸二鈉混合物等)，葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如，葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)，草酸鹽緩衝劑(例如，草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)，乳酸鹽緩衝劑(例如，乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)及乙酸鹽緩衝液(例如，乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可使用磷酸鹽緩衝劑、組胺酸緩衝劑和三甲基胺鹽類，例如 Tris。

【0398】 可加入防腐劑延緩微生物生長，且可以範圍從約 0.2%至 1 %(w/v)之量加入。適合本揭示文使用的防腐劑包括酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲

酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苄基氯化銨、苯紮氯銨鹵化物(benzalconium halide)(例如氯化物、溴化物和碘化物)、氯化六甲二銨(hexamethonium chloride)和對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯、鄰苯二酚、間苯二酚、環己醇和 3-戊醇。等張劑，有時候稱為「安定劑」，可加入用以確保本文之液體組成物的等張性，並包括多元糖醇，例如三元或更高級糖醇，例如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露醇。安定劑係指種類廣泛的賦形劑，其功能範圍係從填充劑至溶解治療劑或幫助防止變性或黏附在器壁之添加劑。典型的安定劑可為多元糖醇(列舉於上)；胺基酸，例如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等，有機糖類或糖醇，例如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油及諸如此類，包括環醇類，例如肌醇；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，例如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、巰基乙酸鈉、硫甘油、a-巰基甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如 10 個或更少殘基的多肽)；蛋白，例如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，例如聚乙烯吡咯酮，單醣類，例如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣類，例如乳糖、麥芽糖、蔗糖和海藻糖；及三醣類，例如棉子糖；及多醣類，例如右旋糖酐。安定劑可以範圍從 0.5 至 10 wt %之 IL27 促效劑重量之量存在。

【0399】 可加入非離子界面活性劑或清潔劑(亦稱為「濕化劑」)幫助溶解糖蛋白以及保護糖蛋白防止攪動引發的聚集作用，其亦允許調配物暴露於剪切表面應力而不會造成蛋白變性。適合的非離子界面活性劑包括聚山梨醇酯(20、80 等)、泊洛沙姆(polyoxamer) (184、188 等)及複合多元醇(pluronic polyol)。非離子界面活性劑可以約 0.05 mg/mL 至約 1.0 mg/mL 範圍存在，例如約 0.07 mg/mL 至約 0.2 mg/mL。

【0400】 另外的各式各樣賦形劑包括體積膨脹劑(例如，澱粉)，螯合劑(例如，EDTA)，抗氧化劑(例如，抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素 E)和共溶劑。

5.10.2.用於遞送 IL27 促效劑編碼核酸之醫藥組成物

【0401】 本文之 IL27 激動劑可藉由任何可用於基因治療的方法來遞送，例如以 mRNA 或於適合的啟動子控制下經由編碼 IL27 促效劑的病毒載體。

【0402】 示例的病毒載體包括重組腺病毒和腺相關病毒載體(rAAV)。rAAV 載體係以缺陷型和非病原性細小病毒第 2 型腺相關病毒為基礎。大多數的此等載體係衍生自僅保留轉殖基因表現匣側邊的 AAV 反向末端重複序列的質體。由於整合至轉導細胞的基因體中，有效的基因轉移和穩定的轉殖基因遞送為該載體系統的關鍵特徵。可用於遞送 IL27 轉殖基因 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV8、AAV 8.2、AAV9 和 AAV rh10 的 AAV 血清型以及假型 AAV，例如 AAV2/8、AAV2/5 和 AAV2/6。

【0403】 AAV 可在臨床規模上藉有許多不同的方法製造。可使用的系統之實例包括(1)哺乳動物細胞中的質體 DNA 轉染，(2)穩定哺乳動物細胞株之 Ad 感染，(3)以重組單純皰疹病毒(rHSV)感染哺乳動物細胞，以及(4)以重組桿狀病毒感染昆蟲細胞(Sf9 細胞)(Penaud-Budloo et al., 2018, Mol Ther Methods Clin Dev. 8：166-180 之綜述)。

【0404】 可以高效價製造複製缺陷重組腺病毒載體(Ad)並容易感染許多不同的細胞類型。大多數腺病毒載體係經工程改造，使得轉殖基因取代 AdEla、Elb、及/或 E3 基因；隨後，該複製缺陷載體在人類 293 細胞中繁殖，以反式提供了刪除基因功能。Ad 載體可在活體內轉導多種類型的組織，包括不分裂的分化細胞，例如該等在肝臟、腎臟和肌肉中發現的細胞。習知的 Ad 載體具有大的承載力。

【0405】 包裝細胞係用來形成能感染宿主細胞的病毒顆粒。此等細胞包括包裝腺病毒的 293 細胞和包裝反轉錄病毒的 w2 細胞或 PA317 細胞。用於基因治療的病毒載體通常係由將核酸載體包裝到病毒顆粒中的生產細胞株所產生。載體典型地係含有包裝和隨後整合到宿主中所需的最小病毒序列(若適用)、其他經編碼所欲表達蛋白之表現匣所置換的病毒序列。缺失的病毒功能係由包裝細胞以反式提供。例如，用於基因治療的 AAV 載體典型地僅具有包裝和整合至宿主基因體中所需之來自 AAV 基因體的反向末端重複(ITR)序列。病毒 DNA 係包裝在一個細胞株中，其係含有一編碼其他 AAV 基因，亦即 rep 和 cap，但缺乏 ITR 序列之輔助質體。以腺病毒感染該細胞株亦作為輔助感染。輔助病毒係促進 AAV

載體的複製及來自輔助質粒之 AAV 基因表現。由於缺乏 ITR 序列，輔助質體並未大量包裝。可藉由例如腺病毒比 AAV 更敏感的熱處理來減少腺病毒的污染。

【0406】 核酸分子(例如，mRNA)或病毒可調配成醫藥組成物中的唯一藥物活性成分，或可與用於特定病症治療的其他活性劑組合。視情況地，本文中所提供的組成物中可以包括其他藥劑、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑。例如，任何一或多種的潤濕劑、乳化劑和潤滑劑，例如十二烷基硫酸鈉和硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、包膜劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、螯合劑和惰性氣體亦可存在組成物中。可包括在組成物中的示例性其他試劑和賦形劑包括，例如，水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉；油溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚；以及金屬螯合劑，如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸和磷酸。

5.11.治療適應症和治療方法

【0407】 本文之 IL27 促效劑可用於可以 IL27 治療的症狀，例如，發炎和免疫相關的症狀和病症，例如，自體免疫病症。

【0408】 在某些實施例中，本文係提供一種以靶向所欲微環境或疾病反應性淋巴細胞之 IL27 受體促效劑來治療發炎或免疫(例如，自體免疫)症狀的方法，該方法係包括於一有此需要之對象中投予一如本文中所述的 IL27 受體促效劑或醫藥組成物，其中該 IL27 受體促效劑係包括一辨識表現在疾病微環境的標靶分子或以疾病反應性淋巴細胞為靶向的靶向基團。

【0409】 本文進一步係提供醫局部遞送 IL27 蛋白的方法，該方法係包括將如本文中所述之 IL27 受體促效劑或醫藥組成物投予一對象，其中該 IL27 受體促效劑係包括一辨識由組織所表現的靶向基團，而該組織為 IL27 受體促效劑所局部遞送之組織。如本文中所用，術語「局部遞送」並不需要局部給藥，而是表示 IL27 受體促效劑在給藥後係選擇性地定位於感興趣之組織。

【0410】 本文進一步係提供一投予該對象具有降低的全身暴露及/或降低的全身毒性之 IL27 治療的方法，該方法係包括投予該對象如本文中所述之 IL27

受體促效劑或醫藥組成物形式的 IL27 治療方法。因此，前述方法係藉由將 IL27 受體促效劑優先靶向特定標靶細胞或組織及/或減弱及/或遮蔽 IL27 基團直到在希望活動的位置，得以進行具有降低的脫靶副作用之 IL27 治療。

【0411】 本文係提供進一步係提供在標靶細胞或組織中局部調節免疫反應的方法，該方法係包括將如文中所述之具有一或多個能與表現在疾病微環境中或由疾病反應性淋巴細胞表現的標靶分子結合之靶向基團的 IL27 促效劑或醫藥組成物投予一對象。然後，IL27 受體促效劑可在該標靶組織中針對至少一細胞類型調節免疫反應。

【0412】 在某些實施例中，給藥並非侷限於該組織。例如，給藥可為全身或皮下給藥。

【0413】 在特定的實施例中，本文之 IL27 促效劑所治療的症狀為自體免疫症狀、移植排斥(例如，器官或骨髓移植排斥)、創傷後免疫反應、傳染性疾病(例如，寄生蟲感染)或移植物抗宿主病。自體免疫症狀之特定實例包括關節炎、類風濕性關節炎、乾癬關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症肌無力、幼年型糖尿病、第 1 型糖尿病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’s thyroiditis)、僵直性脊椎炎、乾癬、休格倫氏症候群(sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克隆氏症(Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、乾癬、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸疾病、愛迪生氏病(Addison's disease)、白斑症、氣喘、硬皮病、全身性硬化症或過敏性氣喘。

【0414】 本文之 IL27 促效劑一般將以有效達到希望目的之量來使用。就用於治療或預防疾病症狀，本文之 IL27 促效劑或其醫藥組成物係以治療上有效量來給藥或施用。決定治療上有效量係完全在熟習本項技術者的能力範圍內，尤其是根據本文中所提供的詳細揭示內容。具有通常知識者可容易了解，在許多情況下，以 IL27 促效劑治療可能無法提供治癒，但可能僅提供部分利益。在某些實施例中，具有某些利益的生理變化亦視為治療上有利的。因此，術語「有效量」和「治療上有效量」係涵蓋賦予部分利益之劑量和給劑療法。

【0415】 需要治療的對象、病患或個體典型地為哺乳動物，更特言之為人類。就疾病的預防或治療，本文之 IL27 促效劑的適當劑量(當單獨使用或與一或多種其他另外的治療劑組合時)將取決於所欲治療疾病的類型、給藥路徑、病患體重、特定的 IL27 促效劑、疾病的嚴重度和病程、抗體是否係就預防或治療目的給藥、先前或同時的治療干預、病患的臨床病史和對 IL27 促效劑的反應，以及主治醫師的判斷。無論如何，負責給藥的醫師將決定組成物中活性成份的濃度和就個別對象的適當劑量。本文中考量了各種給劑療程，包括，但不限於，在各種時間點的單次或多次給藥、團注給藥和脈衝輸注。

【0416】 未接合的 IL27 促效劑之單次給藥範圍可從約 50,000 IU/kg 至約 1,000,000 IU/kg 或更多，更典型地為約 600,000 IU/kg 的 IL27 促效劑。此項可每天重複數次(例如，2 至 3 次)，持續數天(例如，大約連續 3 至 5 天)，然後可在休息一段時間後(例如，大約 7 至 14 天)重複一或多次。因此，治療上有效量可包括在一段時間內僅單次給藥或多次給藥(例如，約 20 至 30 次之約 600,000 IU/kg IL27 促效劑的單獨給藥，每次係在約 10 至 20 天的期間內給藥)。

【0417】 同樣地，IL27 促效劑劑適當地係一次或以一系列治療投予病患者。依照疾病的類型和嚴重度，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg(例如，0.1 mg/kg 至 10 mg/kg)的 IL27 促效劑可為投予病患的起始候選劑量，無論是，例如，藉由一或多次個別給藥，或藉由連續輸注。依照上文所提之因素，一典型的每日劑量範圍可從約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更高。就數天或更長時間的重複給藥，依照症狀，一般應會持續治療直到出現抑制所欲的疾病症狀。一 IL27 促效劑之示例劑量將在約 0.005 mg/kg 至約 10 mg/kg 的範圍內。在其他非限制性實例中，劑量亦可包括每次給藥約 1 μg/kg/體重、約 5 μg/kg/體重、約 10 μg/kg/體重、約 50 μg/kg/體重、約 100 μg/kg/體重、約 200 μg/kg/體重、約 350μ g/kg/體重、約 500 μg/kg/體重、約 1 mg/kg/體重、約 5 mg/kg/體重，約 10 mg/kg/體重，約 50 mg/kg/體重，約 100 mg/kg/體重，約 200 mg/kg/體重，約 350 mg/kg/體重，約 500 mg/kg/體重，至約 1000 mg/kg/體重或更多，以及其中可衍生的任何範圍。在可從文中所列數字衍生範圍之非限制性實例中，依照上述數字，可投予約 5 mg/kg/體重至約 100 mg/kg/體重、約 5 μg/kg/體重至約 500 mg/kg/體重之範圍等。因此，可投予病患一或多個約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、5.0 mg/kg 或 10 mg/kg(或其任何組合)之劑量。此等

劑量可間歇給藥，例如，每週或每三週(例如，使得患者接受約二至約二十劑，或例如，約六劑 IL27 促效劑)。可投予起初較高的負荷劑量，接著一或多個較低劑量。然而，其他劑量療法可能為有用的。此療法的進程可容易藉由習知技術和分析來監測。

【0418】 就全身給藥，治療上有效劑量最初可從活體外分析，例如細胞培養分析來估算。然後可在動物模型中條配劑量用以達到包括如於細胞培養中所測定之 EC50 的循環濃度範圍。此等資訊可用於更準確地測定人體中的有用劑量。

【0419】 最初劑量亦可使用本項技術熟知的技術從活體內數據，例如動物模型中估算。本領域具有通常知識者應可以動物數據為基礎容易地最適化對人體的給藥。

【0420】 劑量和間隔可個別調整用以提供足以維持治療效用之 IL27 促效劑的血漿量。通常藉由注射給藥之病患劑量範圍為約 0.1 至 50 mg/kg/天，典型地為約0.5至1 mg/kg/天。治療上有效的血漿量可藉由每天投予多個劑量來進行。血漿中的量可例如，藉由 ELISA HPLC 來測量。

【0421】 在局部給藥或選擇性攝入的情況下，IL27 促效劑的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。本領域具有通常知識者將能在無需過度實驗下最適化治療上有效的局部劑量。

【0422】 本文中所述的 IL27 促效劑之治療上有效劑量一般將在無造成實質毒性下提供治療利益。IL27 促效劑的毒性和治療效用可藉由細胞培養或實驗動物中的標準醫藥程序來測定。細胞培養分析和動物研究可用來測定 LD50 (50% 群體之致死劑量)和 ED50 (50% 群體之治療上有效劑量)。毒性和治療效用之間的劑量比為治療指數，其可以 LD50/ED50 比值來表示。展現較大治療指數之 IL27 促效劑為較佳的。在一實施例中，根據本文之 IL27 促效劑展現出高治療指數。從細胞培養分析和動物研究中所獲得的數據可用於調配適用於人類之劑量範圍。劑量較佳地係在包括具有極小毒性或無毒性之 ED50 的循環濃度範圍內。依照各種因素，例如，所用的劑型、所用的給藥路徑、該對象的症狀及諸如此類，劑量可在此範圍內變化。確切的調配物、給藥途徑和劑量可由個別醫師基於病患

的症狀做選擇。(參見，例如 Fingl et al., 1975, In：The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p. 1，其係以全文引用的方式併入本文中)。

【0423】 以本文之 IL27 促效劑治療病患的主治醫師應知曉如何以及何時因毒性、器官功能障礙及諸如此類而終止、中斷或調整給藥。相反地，若臨床反應不足(排除毒性)，主治醫師亦應知曉將治療調整至較高的量。在管理感興趣病症時，給藥劑量之幅度將隨著所欲治療之症狀的嚴重度、給藥路徑及諸如此類而變。症狀的嚴重度可，例如，部分藉由標準的預後評估方法來評估。再者，劑量和可能的給劑頻率亦將根據個別病患的年齡、體重和反應而變。

5.12.組合治療

【0424】 根據本文之 IL27 促效劑可在治療中與一或多種其他另外的藥劑組合給藥。例如，本文之 IL27 促效劑可與至少一另外的治療劑共同投予。術語「治療劑」係涵蓋治療需要此治療之對象之症候或疾病所投予的任何藥劑。此另外的治療劑可包括任何適用於所欲治療之特定適應症的活性成份，較佳地該等相互不會有不利影響之具有互補活性的活性成份。

【0425】 IL27 促效劑一般係以與本文中所述相同的劑量和給藥路徑，或以本文中所述劑量之約 1%至 99%，或以經驗上/臨床上確定為適合的任何劑量和任何途徑來使用。

【0426】 就免疫和發炎症狀的治療，本文之 IL27 促效劑可與免疫抑制或免疫調節治療組合使用。免疫抑制治療的非限制性實例包括免疫抑制化合物，例如環孢菌素 A(cyclosporin A)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、FK506、他克莫司(tacrolimus)、皮質類固醇、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)、西羅莫司(sirolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、雷帕黴素類似物、脫氧肝素(deoxyspagarin)、潑尼松(prednisone)及諸如此類。

【0427】 上述此等組合治療包括組合給藥(其中二或多種治療劑係包含在相同或個別的組成物中)和個別給藥，在該情況下，本文 IL27 促效劑之給藥可在投予該另外的治療劑及/或佐劑之前，同時，及/或之後。

6.經編號的實施例

【0428】在已經說明和描述了各種具體實施例的同時，應了解，在不悖離本文之精神和範圍下可進行各種改變。本文係藉由下列之經編號的實施例作為例示。除非另有說明，否則在上述詳細說明中所描述的任何概念、態樣及/或實施例之特徵係比照適用於任何下列的經編號的實施例。

【0429】在下文經編號的實施例和隨後的申請專利範圍之較佳方面中，EBI3 基團、p28 基團、Fc 結構域及其變體較佳地係包括人類 EBI3、人類 p28、人類 Fc 結構域及其變體的胺基酸序列，例如與此人類序列具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性的變體。

1. 一種包括變體 p28 結構域之 p28 基團，其中該變體 p28 結構域：

(a) 係具有與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 結合結構域具有至少 90%、至少 95%、或至少 97%序列同一性之胺基酸序列並在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代：

(i) 全長人類 p28 之胺基酸 H52 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y48，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類 p28 之胺基酸 K56 或全長鼠類 p28 之胺基酸 K52，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iii) 全長人類 p28 之胺基酸 S59 或全長鼠類 p28 之胺基酸 S55，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類 p28 之胺基酸 E60 或全長鼠類 p28 之胺基酸 E56，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類 p28 之胺基酸 W138 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W134，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類 p28 之胺基酸 R145 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R141，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(viii) 全長人類 p28 之胺基酸 D146 或全長鼠類 p28 之胺基酸 D142，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ix) 全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(x) 全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(xi) (a)(i)至(a)(x)之任何組合；及/或

(b) 係具有與成熟人類或鼠類 p28 之 gp130 結合結構域具有至少 90%、至少 95%、或至少 97%序列同一性之胺基酸序列並在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代：

(i) 全長人類 p28 之胺基酸 L73 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L69，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類 p28 之胺基酸 V76 或全長鼠類 p28 之胺基酸 V72，其中該取代視情況地為丙胺酸；；

(iii) 全長人類 p28 之胺基酸 W197 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W195，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類 p28 之胺基酸 L201 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(viii) (b)(i)至(b)(vii)之任何組合。

2. 如實施例 1 之 p28 基團，其中該 p28 基團係具有單一變體 p28 結構域。

3. 如實施例 1 或實施例 2 之 p28 基團，其中該 p28 基團無 EBI3 結構域。

4. 如實施例 1 至 33 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之於胺基酸 H52 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y48 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

5. 如實施例 1 至 4 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 K56 或全長鼠類 p28 之胺基酸 K52 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
6. 如實施例 1 至 5 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 S59 或全長鼠類 p28 之胺基酸 S55 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
7. 如實施例 1 至 6 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 E60 或全長鼠類 p28 之胺基酸 E56 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
8. 如實施例 1 至 7 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L73 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L69 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
9. 如實施例 1 至 8 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 V76 或全長鼠類 p28 之胺基酸 V72 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
10. 如實施例 1 至 9 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 W138 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W134 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
11. 如實施例 1 至 10 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
12. 如實施例 1 至 1111 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R145 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R141 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
13. 如實施例 1 至 12 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 D146 或全長鼠類 p28 之胺基酸 D142 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

14. 如實施例 1 至 13 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
15. 如實施例 1 至 14 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
16. 如實施例 1 至 15 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 W197 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W195 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
17. 如實施例 1 至 1616 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
18. 如實施例 1 至 17 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 胺基酸 L201 之或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
19. 如實施例 1 至 18 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
20. 如實施例 1 至 1919 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
21. 如實施例 1 至 3 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198；及全長人類 p28 之胺基酸 L201 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199 的位置包括胺基酸取代，其中各取代視情況地為丙胺酸。
22. 如實施例 1 至 33 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202；及全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203 的位置包括胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸，其中各取代視情況地為丙胺酸。

23. 如實施例 1 至 3 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138；全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145；及全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸，其中各取代視情況地為丙胺酸。
24. 一種 IL27 受體促效劑，係包括
    (a) 一 p28 基團，該 p28 基團係包含一 p28 之 IL27Rα 結合結構域及/或 gp130 結合結構域，視情況地其中該 p28 基團為一根據實施例 1 至 23 中任一例之 p28 基團；及
    (b) 一 EBI3 基團，該 EBI3 基團係包含一 EBI3 之 p28 結合結構域；或
    (c) 如(a)中所定義之 p28 基團及如(b)中所定義之 EBI3 基團二者。
25. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為包括一、二或更多個 IL27 單體之根據實施例 24 的 IL27 受體促效劑。
26. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一包括二個 IL27 單體之根據實施例 25 的 IL27 促效劑，而該等單體係具有示例單體 1 之組態。
27. 如實施例 26 之 IL27 受體促效劑，其中各 p28 基團係與 EBI3 基團相連結。
28. 如實施例 27 之 IL27 受體促效劑 27，其中各 EBI3 基團係包括一 myc-myc-his (mmh)標籤。
29. 如實施例 28 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 N-端連接各 EBI3。
30. 如實施例 28 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 C-端連接各 EBI3。
31. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，係包括一具有示例單體 1 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 2 之組態的第二 IL27 單體。
32. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 1 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 1 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。
33. 如實施例 32 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

34. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

35. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 2 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 2 連結的多聚化基團之獨立多肽鏈。

36. 如實施例 35 之 IL27 受體促效劑 35，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

37. 如實施例 36 之 IL27 受體促效劑 36，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

38. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一包括二個 IL27 單體之根據實施例 25 的 IL27 促效劑，而該 IL27 單體係具有示例單體 3 之組態。

39. 如實施例 38 之 IL27 受體促效劑 38，其中各 p28 基團係與 EBI3 基團相連結。

40. 如實施例 39 之 IL27 受體促效劑，其中各 EBI3 基團係包括一 myc-myc-his (mmh)標籤。
41. 如實施例 40 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 N-端連接各 EBI3。
42. 如實施例 40 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 C-端連接各 EBI3。
43. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 3 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 4 之組態的第二 IL27 單體。
44. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據具體實例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 3 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 3 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。
45. 如實施例 44 之 IL27 受體促效劑 44，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：
    (a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或
    (b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。
46. 如實施例 45 之 IL27 受體促效劑，其中：
    (a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或
    (b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。
47. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 4 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 4 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。
48. 如實施例 53 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：
    (a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

49. 如實施例 48 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

50. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體。

51. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體。

52. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 6 之組態的第二 IL27 單體。

53. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 5 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

54. 如實施例 53 之 IL27 受體促效劑 53，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

55. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

56. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體。

57. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體。

58. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 6 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

59. 如實施例 58 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

60. 如實施例 59 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

61. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體。

62. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體。

63. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 8 之組態的第二 IL27 單體。

64. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 7 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

65. 如實施例 64 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

66. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

67. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 8 之組態的 IL27 單體。

68. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 8 之組態的 IL27 單體。

69. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 8 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 8 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

70. 如實施例 69 之 IL27 受體促效劑 69，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

71. 如實施例 70 之 IL27 受體促效劑，其中：
    (a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或
    (b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。
72. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 9 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 10 之組態的第二 IL27 單體。
73. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 9 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 12 之組態的第二 IL27 單體。
74. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 11 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 10 之組態的第二 IL27 單體。
75. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 11 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 12 之組態的第二 IL27 單體。
76. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 13 之組態的 IL27 單體。
77. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 14 之組態的 IL27 單體。
78. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 15 之組態的 IL27 單體。
79. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 16 之組態的 IL27 單體。
80. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括如實施例 33 之 IL27 受體促效劑和如實施例 36 之 IL27 受體促效劑，其中該如實施例 33 之 IL27 受體促效劑的 p28 基團係與如實施例 36 之 IL27 受體促效劑的 EBI3 基團相連結。

81. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括如實施例 45 之 IL27 受體促效劑和如實施例 48 之 IL27 受體促效劑，其中該如實施例 45 之 IL27 受體促效劑的 p28 基團係與如實施例 48 之 IL27 受體促效劑的 EBI3 基團相連結。

82. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括：

(a) 一包括下列之第一多肽鏈：

(i) 視情況存在的，一第一多聚化基團；

(ii) 視情況存在的，(A)一第一靶向基團或第一靶向基團組份或(B)一用於與標靶分子或其組份結合的第一工具；及

(iii) 視情況存在的，一穩定化基團；和

(b) 一包括下列之第二多肽鏈：

(i) 視情況存在的，一第二多聚化基團；

(ii) 視情況存在的，(A)一第二靶向基團或第二靶向基團組份或(B)一用於與標靶分子或其組份結合的第二工具；和

(iii) 視情況存在的，一第二穩定化基團；

(c) 一第一 p28 基團，其視情況地為一如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；及

(d) 一第一 EBI3 基團。

83. 如實施例 82 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為二價的。

84. 如實施例 82 或實施例 83 之 IL27 受體促效劑 82，其中：

(a) 該第一多肽係包括該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團；及

(b) 該第二多肽係包括一第二 p28 基團和第二 p28 基團，其視情況地為一如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團。

85. 如實施例 82 至 84 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一 IL27 單體和一第二 IL27 單體。

86. 如實施例 85 之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 單體和該第二 IL27 單體為不同的。

87. 如實施例 85 之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 單體和第二 IL27 單體為相同的。
88. 如實施例 84 至 87 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團係以 N-端連接第一多聚化基團，而該第二 p28 基團和第二 EBI3 基團係以 N-連接第二多聚化基團。
89. 如實施例 84 至 87 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團係以 C-端連接第一多聚化基團，而該第二 p28 基團和第二 EBI3 基團係以 C-連接第二多聚化基團。
90. 如實施例 84 至 89 中任一例之 IL 促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接第一 p28 基團，而該第二 EBI3 基團係以 N-端連接第二 IL27 基團的 p28 基團。
91. 如實施例 84 至 89 中任一例之 IL 促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接第一 p28 基團，而該第二 EBI3 基團係以 C-端連接第二 IL27 基團的 p28 基團。
92. 如實施例 84 至 91 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中：
    (a) 該第一多聚化基團和任一第一 EBI3 基團或第一 p28 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接；及
    (b) 該第二多聚化基團和任一第二 EBI3 基團或第二 p28 基團係經由一第二多聚化基團連接子相連接。
93. 如實施例 92 之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
94. 如實施例 92 或實施例 93 之 IL27 受體促效劑 92，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
95. 如實施例 92 至 94 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。

96. 如實施例 92 至 95 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
97. 如實施例 96 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
98. 如實施例 84 至 97 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係經由一第一 IL27 基團內的連接子相連接，而該第二 EBI3 基團和第二 p28 基團係經由一第二 IL27 基團內的連接子相連接。
99. 如實施例 98 之 IL27 受體促效劑 98，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
100. 如實施例 98 或 99 之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
101. 如實施例 98 至 100 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。
102. 如實施例 98 至 101 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
103. 如實施例 102 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
104. 如實施例 82 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為單價的。
105. 如實施例 104 之 IL27 受體促效劑 104，其中：
    (a) 該第一多肽係包括該第一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；及
    (b) 該第二多肽係包括該第一 EBI3 基團。
106. 如實施例 105 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接該第一多聚化基團且該第一 p28 基團係以 N-端連接該第二多聚化基團。

107. 如實施例 105 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接該第一多聚化基團且該第一 p28 基團係以 C-端連接該第二多聚化基團。
108. 如實施例 105 至 107 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中：
    (a) 該第一多聚化基團和第一 EBI3 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接；及
    (b) 該第二多聚化基團和第一 p28 基團係經由一第二多聚化基團連接子相連接。
109. 如實施例 108 之 IL27 受體促效劑 108，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
110. 如實施例 108 或實施例 109 之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
111. 如實施例 108 至 110 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)。
112. 如實施例 108 至 111 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
113. 如實施例 112 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
114. 如實施例 104 之 IL27 受體促效劑，其中：
    (a) 該第一多肽係包括該第一 EBI3 基團和第一 28 基團；及
    (b) 該第二多肽係缺乏 EBI3 基團和 p28 基團。
115. 如實施例 114 之 IL27 受體促效劑 114，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係以 N-端連接該第一多聚化基團。
116. 如實施例 114 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係以 C-端連接該第一多聚化基團。

117. 如實施例 114 至 116 中任一例之 IL27 促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接該第一 p28 基團。
118. 如實施例 114 至 116 中任一例之 IL27 促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接該第一 p28 基團。
119. 如實施例 114 至 118 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一多聚化基團和任一 EBI3 基團或第一 p28 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接。
120. 如實施例 119 之 IL27 受體促效劑 119，其中該第一多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
121. 如實施例 119 或具體實例 120 之 IL27 受體促效劑，其中該第一多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
122. 如實施例 119 至 121 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)。
123. 如實施例 119 至 122 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
124. 如實施例 123 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
125. 如實施例 114 至 124 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係經由一 IL27 基團內連接子相連接。
126. 如實施例 125 之 IL27 受體促效劑 125，其中該 IL27 基團內連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
127. 如實施例 125 或 126 之 IL27 促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
128. 如實施例 125 至 127 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子係包括胺基酸序列 G_4S。
129. 如實施例 125 至 128 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子為或包括胺基酸序列 G_4S 之重複序列。

130. 如實施例 129 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S 之重複序列。
131. 如實施例82至130中任一例之IL27促效劑，其係具有1：1之多聚化基團：EBI3 基團理想配比(stoichiometry)。
132. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 促效劑，其係具有 2:1 之多聚化基團：p28 基團理想配比。
133. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 促效劑，其係具有 4:1 之多聚化基團：p28 基團理想配比。
134. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 促效劑，其係具有 1：1 之 Fc 結構域：p28 基團理想配比。
135. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 促效劑，其係具有 2：1 之 Fc 結構域：EBI3 基團理想配比。
136. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 促效劑，其係具有 4：1 之 Fc 結構域：EBI3 基團理想配比。
137. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為根據實施例 25 之 IL27 促效劑，其係包括一包含下列之多肽鏈：
    (a) 一穩定化基團；及
    (b) 一 EBI3 基團、一 p28 基團，或 EBI3 基團和 p28 基團二者，視情況地，其中該 p28 基團係如實施例 1 至 23 中任一例所定義者。
138. 如實施例 137 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為單價的。
139. 如實施例 137 或實施例 138 之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和 p28 基團係以 N-端連接該穩定化基團。
140. 如實施例 137 至 139 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和 p28 基團係以 C-端連接該穩定化基團。
141. 如實施例 137 至 140 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團係以 N-端連接該 p28 基團。
142. 如實施例 137 至 140 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團係以 C-端連接該 p28 基團。

143. 如實施例 137 至 142 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團和任一 EBI3 基團或 p28 基團係經由一穩定化基團連接子相連接。
144. 如實施例 143 之 IL27 受體促效劑 143，其中該穩定化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
145. 如實施例 143 或實施例 144 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
146. 如實施例 143 至 145 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。
147. 如實施例 143 至 146 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)之重複序列。
148. 如實施例 147 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
149. 如實施例 137 至 148 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和該 p28 基團係經由一 IL27 基團內連接子相連接。
150. 如實施例 149 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
151. 如實施例 149 或實施例 150 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
152. 如實施例 149 至 151 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。
153. 如實施例 143 至 146 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
154. 如實施例 153 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
155. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

156. 如實施例 82 至 155 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
157. 如實施例 82 至 156 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
158. 如實施例 82 至 157 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
159. 如實施例 82 至 158 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
160. 如實施例 82 至 159 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
161. 如實施例 82 至 160 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
162. 如實施例 82 至 161 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
163. 如實施例 82 至 162 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
164. 如實施例 82 至 163 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

165. 如實施例 82 至 164 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

166. 如實施例 82 至 165 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

167. 如實施例 82 至 166 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 結合結構域及/或成熟人類或鼠類 p28 之 gp130 結合結構域具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列，視情況地，其中該 p28 基團係如實施例 1 至 23 中任一例所定義者。

168. 如實施例 82 至 167 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。

169. 如實施例 82 至 168 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。

170. 如實施例 82 至 169 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

171. 如實施例 82 至 170 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

172. 如實施例 82 至 171 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

173. 如實施例 82 至 172 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

174. 如實施例 82 至 173 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
175. 如實施例 82 至 174 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
176. 如實施例 82 至 175 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
177. 如實施例 82 至 176 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
178. 如實施例 82 至 177 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
179. 如實施例 84 至 178 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
180. 如實施例 84 至 179 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
181. 如實施例 84 至 180 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
182. 如實施例 84 至 181 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
183. 如實施例 84 至 182 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
184. 如實施例 84 至 183 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

185. 如實施例 84 至 184 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
186. 如實施例 84 至 185 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
187. 如實施例 84 至 186 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
188. 如實施例 84 至 187 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
189. 如實施例 84 至 188 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
190. 如實施例 84 至 189 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
191. 如實施例 84 至 190 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 結合結構域及/或成熟人類或成熟鼠類 p28 之 gp130 結合結構域具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列，視情況地，其中該 p28 基團係如實施例 1 至 23 中任一例所定義者。
192. 如實施例 84 至 191 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
193. 如實施例 84 至 192 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。

194. 如實施例 84 至 193 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
195. 如實施例 84 至 194 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
196. 如實施例 84 至 195 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
197. 如實施例 84 至 196 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
198. 如實施例 84 至 197 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
199. 如實施例 84 至 198 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
200. 如實施例 84 至 199 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
201. 如實施例 84 至 200 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
202. 如實施例 84 至 201 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
203. 如實施例 82 至 202 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中第一多肽和第二多肽二者皆不包括 IL27(例如，p28 或 EBI3)基團以外的細胞激素基團。

204. 如實施例 82 至 203 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括至少一胺基酸取代。

205. 如實施例 82 至 204 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52(例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一胺基酸取代。

206. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 205 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52 (例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52 (例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一丙胺酸取代。

207. 如實施例 82 至 206 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一胺基酸取代。

208. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 207 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一丙胺酸取代。

209. 如實施例 82 至 208 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一胺基酸取代。

210. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 209 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一丙胺酸取

代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一丙胺酸取代。

211. 如實施例 82 至 210 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一胺基酸取代。

212. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 211 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一丙胺酸取代。

213. 如實施例 82 至 212 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一胺基酸取代。

214. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 213 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一丙胺酸取代。

215. 如實施例 82 至 214 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一胺基酸取代。

216. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 215 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全

長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一丙胺酸取代。

217. 如實施例 82 至 216 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一胺基酸取代。

218. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 217 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一丙胺酸取代。

219. 如實施例 82 至 218 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一胺基酸取代。

220. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 219 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一丙胺酸取代。

221. 如實施例 82 至 220 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一胺基酸取代。

222. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 221 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一丙胺酸取代。
223. 如實施例 82 至 222 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一胺基酸取代。
224. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 223 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一丙胺酸取代。
225. 如實施例 82 至 224 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一胺基酸取代。
226. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 225 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一丙胺酸取代。
227. 如實施例 82 至 226 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當

於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一胺基酸取代。

228. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 227 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一丙胺酸取代。

229. 如實施例 82 至 228 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一胺基酸取代。

230. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 229 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一丙胺酸取代。

231. 如實施例 82 至 230 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一胺基酸取代。

232. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 231 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一丙胺酸取代。

233. 如實施例 82 至 232 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 201(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一胺基酸取代。

234. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 233 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 201(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一丙胺酸取代。

235. 如實施例 82 至 234 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一胺基酸取代。

236. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 235 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一丙胺酸取代。

237. 如實施例 82 至 236 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一胺基酸取代。

238. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 237 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而

該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一丙胺酸取代。

239. 如實施例 24 至 238 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，其中該第一多聚化基團和該第二多聚化基團係經配置用來共同二聚化。

240. 如實施例 24 至 239 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，其中該第一多聚化基團和該第二多聚化基團各自為或包括一 Fc 結構域。

241. 如實施例 240 之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係包括一絞鏈結構域。

242. 如實施例240或實施例241之IL27受體促效劑，其中該Fc結構域為一IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域。

243. 如實施例 240 至 242 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域具有降低的效應子功能。

244. 如實施例 240 至 243 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域為一 IgG4 Fc 結構域。

245. 如實施例 240 至 244 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係包括胺基酸序列

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO：80)或其一部分。

246. 如實施例 82 至 245 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團為人類血清白蛋白或其天然變體、人類血清白蛋白結合劑、XTEN、PAS、碳水化合物、聚唾液酸、親水性聚合物或脂肪酸。

247. 如實施例 246 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%之胺基酸序列。

248. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑 247，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 90%序列同一性之胺基酸序列。
249. 如實施例 247 或實施例 248 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 95%序列同一性之胺基酸序列。
250. 如實施例 247 至 249 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 97%序列同一性之胺基酸序列。
251. 如實施例 247 至 250 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 98%序列同一性之胺基酸序列。
252. 如實施例 247 至 251 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 99%序列同一性之胺基酸序列。
253. 如實施例 246 之 IL27 受體促效劑 246，其中該穩定化基團為一人類血清白蛋白結合劑。
254. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑，其中該人類血清白蛋白結合劑為 Adnectin PKE、AlbudAb 或白蛋白結合結構域。
255. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團為親水性聚合物。
256. 如實施例 255 之 IL27 受體促效劑，其中該親水性聚合物為聚乙二醇(PEG)。
257. 如實施例 256 之 IL27 受體促效劑 256，其中該 PEG 係具有範圍從約 7.5 kDa 至約 80 kDa 之分子量。
258. 如實施例 257 之 IL27 受體促效劑 257，其中該 PEG 係具有範圍從約 30 kDa 至約 80 kDa 之分子量，視情況地其中該分子量為約 50 kDa。
259. 如實施例 24 至 258 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第一靶向基團或(B)一用於結合標靶分子之第一工具。
260. 如實施例 259 之 IL27 受體促效劑 259，其係包括：

(a) 在第一多肽鏈上的第一靶向基團組份且進一步係包括一第三靶向基團組份，其係用來與第一靶向基團組份連結而形成第一靶向基團，其中該第三靶向基團組份並非該第一多肽或該第二多肽的部份；或

(b) 用於與第一多肽鏈上的標靶分子結合之一第一工具的組份以及一並非該第一多肽或該第二多肽之部分的配對組份。

261. 如實施例 24 至 260 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第二靶向基團或(B)一用於結合標靶分子之第二工具。

262. 如實施例 261 之 IL27 受體促效劑，其係包括：

(a) 在第二多肽鏈上的第二靶向基團組份且進一步係包括一第四靶向基團組份，其係配置用來與第二靶向基團組份連結而形成第二靶向基團，其中該第四靶向基團組份並非該第一多肽或該第二多肽的部份；或

(b) 用於與第一多肽鏈上的標靶分子結合之一第二工具的組份以及一並非該第一多肽或該第二多肽之部分的配對組份。

263. 如實施例 259 至 262 中任一例之 IL27 受體，其中

(a)

(i) 該第一靶向基團或第一靶向基團組份，若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團；

及/或

(b)

(i) 該第二靶向基團或第二靶向基團組份，若存在於第二多肽鏈上，係以 N 端連接第二多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第二工具，若存在於第二多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團。

264. 如實施例 259 至 262 中任一例之 IL27 受體，其中

(a)

(i) 該第一多肽鏈上之用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；

及/或

(b)

(i) 該第二靶向基團或第二靶向基團組份，若存在於第二多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第二工具，若存在於第二多肽鏈上，係以 C 端連接第二多聚化基團；若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團至第一多聚化基團。

265. 如實施例 259 至 264 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第一靶向基團或用於結合一標靶分子之第一工具及/或(B)一第二靶向基團或用於結合一標靶分子之第二工具，且其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二標靶分子或第一工具：

(a) 係與疾病相關的，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病相關的抗原結合；

(b) 係與疾病微環境，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境結合；

(c) 係與疾病反應性，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病反應性、淋巴細胞之細胞表面分子結合；

(d) 係與檢查點抑制劑結合；

(e) 係與胜肽-MHC 複合物結合；

(f) 為一胜肽-MHC 複合物；

(g) 係與自體免疫反應相關或以其為靶向之抗原結合；或

(h) 係獨立選自上述(a)至(g)。

266. 如實施例 265 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具和該第二靶向基團或第二工具為相同的。

267. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病相關的，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病相關的抗原結合。

268. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與纖維母細胞活化蛋白(FAP)、

肌腱蛋白(Tenascin)-C 的 A1 結構域(TNC A1)、肌腱蛋白-C 的 A2 結構域(TNC A2)、纖連蛋白的額外結構域 B(EDB)、黑色素瘤-相關硫酸軟骨素蛋白聚醣(MCSP)、MART-1/Melan-A、gp100、二肽基胜肽酶 IV(DPPIV)、腺苷去氨酶結合蛋白(ADAbp)、親環蛋白 b、結腸直腸相關抗原(CRC)-C017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其致免疫表位 CAP-1 和 CAP-2、etv6、aml1、前列腺特異性抗原(PSA)及其致免疫表位 PSA-1、PSA-2 和 PSA-3、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、T 細胞受體/CD3-ζ 鏈、MAGE-家族之腫瘤抗原(例如，MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE-家族之腫瘤抗原(例如，GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪胺酸酶、p53、MUC 家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎兒蛋白、E-鈣黏素(cadherin)、α-連環蛋白(catenin)、β-連環蛋白和 γ-連環蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性結腸息肉症蛋白(APC)、fodrin、連接蛋白 37(Connexin 37)、Ig-獨特型(idiotype)、p15、gp75、GM2 和 GD2 神經節苷脂、病毒產物例如人類乳突病毒蛋白、Smad 家族之腫瘤抗原、Imp-1、P1A、EBV 編碼的核抗原(EBNA)-1、腦肝糖磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1 和 CT-7、c-erbB-2、Her2、EGFR、IGF-1R、CD2 (T-細胞表面抗原)、CD3 (與 TCR 有關的異多聚體)、CD22 (B-細胞受體)、CD23 (低親和力 IgE 受體)、CD30 (細胞激素受體)、CD33 (骨髓細胞表面抗原)、CD40 (腫瘤壞死因子受體)、IL-6R-(IL6 受體)、CD20、MCSP、PDGFβR (β-血小板衍生的生長因子受體)、ErbB2 上皮細胞黏附分子(EpCAM)、EGFR 變體 III (EGFRvIII)、CD19、二唾液酸神經節苷脂 GD2、管腔-上皮黏蛋白、gp36、TAG-72、膠質瘤相關抗原、β-人類絨毛膜促性腺激素、α 胎兒蛋白(AFP)、凝集素反應性 AFP、甲狀腺球蛋白、MN-CA

IX、人類端粒酶反轉錄酶、RU1、RU2(AS)、腸羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺酶特異性抗原(PSA)、PAP、LAGA-1a、p53、前列腺素、PSMA、存活和端粒酶、前列腺-癌腫瘤抗原 1 (PCTA-1)、ELF2M、嗜中性粒細胞彈性蛋白酶、ephrin B2、胰島素生長因子(IGF1)-I、IGF-II、IGFI 受體、5T4、ROR1、Nkp30、NKG2D、腫瘤基質抗原、CA166-9、纖連蛋白之額外結構域 A(EDA)和額外結構域 B (EDB)及肌腱蛋白-C (TnC A1)的 A1 結構域結合。

269. 如實施例 265 至 268 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與一病毒抗原結合。

270. 如實施例 265 至 269 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該病毒抗體為艾司坦-巴爾病毒 LMP-1、C 型肝炎病毒 E2 糖蛋白、HIV gp160 或 HIV gp120、HPV E6、HPV E7、CMV 早期膜抗原(EMA)或 CMV 晚期膜抗原(LMA)。

271. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境抗原結合。

272. 如實施例 271 之 IL27 受體促效劑 271，其中該疾病，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境抗原為一胞外基質蛋白。

273. 如實施例 272 之 IL27 受體促效劑，其中該胞外基質蛋白為多配體聚醣(syndecan)、肝素酶(heparanase)、整合素、骨橋蛋白(osteopontin)、鏈接(link)、鈣黏蛋白(cadherin)、層黏連蛋白(laminin)、層黏連蛋白 EGF 型、凝集素、纖連蛋白、刻痕蛋白(notch)、肌腱蛋白、膠原蛋白和基質蛋白(matrixin)。

274. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病反應性，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病反應性、淋巴細胞之細胞表面分子結合。

275. 如實施例 274 之 IL27 受體促效劑，其中該細胞表面分子為 CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、LAG3、TIM3 或 B7-H3。

276. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑 275，其中該細胞表面分子為 PD1。

277. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為抗-PD1 抗體或其抗原結合片段。
278. 如實施例 277 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段係抑制 PD1 訊號傳遞。
279. 如實施例 277 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段不會抑制 PD1 訊號傳遞。
280. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑 275，其中該細胞表面分子為 LAG3。
281. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑，其中該細胞表面分子為 MADCAM、a4b7、整合素、TSHR 或 Epcam。
282. 如實施例 265 之 IL27 受體促效劑 265，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與檢查點抑制劑結合。
283. 如實施例 281 之 IL27 受體促效劑，其中該檢查點抑制劑為 CTLA-4、PD1、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、VISTA、PSGL1 或 CHK2。
284. 如實施例 283 之 IL27 受體促效劑，其中該檢查點抑制劑為 PD1。
285. 如實施例 284 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為抗-PD1 抗體或其抗原結合片段。
286. 如實施例 285 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段係抑制 PD1 訊號傳遞。
287. 如實施例 285 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段不會抑制 PD1 訊號傳遞。
288. 如實施例 283 之 IL27 受體促效劑 283，其中該檢查點抑制劑為 LAG3。
289. 如實施例 284 之 IL27 受體促效劑，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與 MHC-胜肽複合物結合。
290. 如實施例 289 之 IL27 受體促效劑，其中胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一腫瘤抗原。
291. 如實施例 290 之 IL27 受體促效劑 290，其中腫瘤新生抗原為衍生自下列的 LCMV：胜肽 gp33-41、APF (126-134)、BALF(276-284)、CEA (571-579)、

CMV pp65 (495-503)、FLU-M1 (58-66)、gp100 (154-162)、gp100 (209-217)、HBV Core (18-27)、Her2/neu (369-377；V2v9)；HPV E7 (11-20)、HPV E7 (11-19)、HPV E7 (82-90)、KLK4 (11-19)、LMP1 (125-133)、MAG-A3 (112-120)、NYESO1 (157-165、C165A)、NYESO1 (157-165、C165V)、p54 WT (264-272)、PAP-3 (136-143)、PSMA (4-12)、PSMA (135-145)、Survivin (96-014)、酪胺酸酶(369-377、371D)或 WT1 (126-134)。

292. 如實施例 289 至 291 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係包括一具有互補決定區(「CDR」)之抗體或其抗原結合片段，而該 CDR 係包括：

(a) 一 CDR-H1，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：4、20、36、52、68、84、100、1 16、132、148、164、180、196、212、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508 和 524 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(b) 一 CDR-H2，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：6、22、38、54、70、86、102、1 18、134、150、166、182、198、214、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、414、430、446、462、478、494、510 和 526 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(c) 一 CDR-H3，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512 和 528 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(d) 一 CDR-L1，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、204、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516 和 532 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(e) 一 CDR-L2，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：14、30、46、62、78、94、1 10、126、142、158、174、190、206、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518 和 534 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；及

(f) 一 CDR-L3，其係具有一選自國際專利公開案號 SEQ ID NOs：16、32、48、64、80、96、1 12、128、144、160、176、192、208、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520 和 536 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

293. 如實施例 292 之 IL27 受體促效劑，其中該抗體或抗原結合片段係具有選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、1 14/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/202、218/226、234/242、250/258、266/274、282/290、298/306、314/322、330/338、346/354、362/370、378/386、394/402、410/418、426/434、442/450、458/466、474/482、490/498、506/514 和 522/530 的 VH-VL 胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

294. 如實施例 293 之 IL27 受體促效劑，其中該抗體或抗原結合片段係具有選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：2/10、34/42、82/90、194/202、282/290 和 506/514 的 VH-VL 胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

295. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與自體免疫相關或自體免疫標靶所靶向之抗原相結合。

296. 如實施例295之IL27受體促效劑，其中該胜肽係衍生自麥醇溶蛋白(gliadin)、GAD 65、IA-2、胰島素 B 鏈、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)(GA)、乙醯膽鹼受體 (AChR)、p205、胰島素、甲狀腺刺激素、酪胺酸酶、TRP I、或髓鞘抗原。

297. 如實施例 296 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽係衍生自 IL-4R、IL-6R 或 DLL4。
298. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與免疫細胞結合。
299. 如實施例 298 之 IL27 受體促效劑 298，其中該免疫細胞為 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞或樹突細胞。
300. 如實施例 299 之 IL27 受體促效劑，其中該免疫細胞為 T 淋巴細胞且該標靶為 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a 或 CD20。
301. 如實施例 265 至 300 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一抗體或其抗原結合片段。
302. 如實施例 265 至 301 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一 Fab。
303. 如實施例 265 至 301 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一 scFv。
304. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一胜肽-MHC 複合物。
305. 如實施例 304 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物係與腫瘤淋巴細胞的 T 細胞受體結合。
306. 如實施例 304 或實施例 305 之 IL27 受體促效劑，其中胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一腫瘤新生抗原。
307. 如實施例 306 之 IL27 受體促效劑 306，其中該腫瘤新生抗原為 LCMV 衍生胜肽 gp33-41、APF(126-134)、BALF(276-284)、CEA(571-579)、CMV pp65 (495-503)、FLU-M1 (58-66)、gp100 (154-162)、gp100 (209-217)、HBV Core 18-27)、Her2/neu (369-377；V2v9)；HPV E7 (11-20)、HPV E7 (11-19)、HPV E7 (82-90)、KLK4 (11-19)、LMP (125-133)、MAG-A3 (112-120)、NYESO1 (157-165、C165A)、NYESO1 (157-165、C165V)、p54 WT (264-272)、PAP-3 (136-143)、PSMA (4-12)、PSMA (135-145)、Survivin (96-014)、酪胺酸酶 (369-377、371D)或 WT1 (126-134)。

308. 如實施例 304 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一病毒抗原。
309. 如實施例 308 之 IL27 受體促效劑 308，其中該病毒抗原為 CMVpp65 或 HPV16E7。
310. 如實施例 304 至 309 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物進一步係包括 β2 微球蛋白或其片段。
311. 如實施例 310 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽 MHC 複合物係包括第 I 型 MHC 結構域。
312. 如實施例 311 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽 MHC 複合物，從 N-端至 C-端的方向，係包括一 MHC 胜肽、一連接子、一 β2-微球蛋白結構域、一連接子及一第 I 型 MHC 結構域。
313. 如實施例 312 之 IL27 受體促效劑 312，其中該連接 MHC 胜肽和 β2-微球蛋白結構域之連接子係包括胺基酸序列 GCGGS(SEQ ID NO：24)。
314. 如實施例 304 至 309 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物不包括 β2 微球蛋白或其片段。
315. 如實施例 314 之 IL27 受體促效劑 314，其中該 胜肽 MHC 複合物係包括一第 II 型 MHC 結構域。
316. 如實施例 2 至 315 中任一例之 IL27 受體促效劑，進一步係包括一 IL27 受體次單元或其 IL27 結合部分。
317. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 受體次單元為 IL27Ra (IL27Rα)。
318. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 受體次單元為 gp130。
319. 一種 p28 蛋白，係包括：
    (a) 一第一多肽，其係包括：
        (i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；
        (ii) 一任選之第一連接子；和
        (iii)一第一多聚化基團；及
    (b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；

(ii) 一任選之第二連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

320. 如實施例 319 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 Fab。

321. 如實施例 319 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 scFv。

322. 一種 p28 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之第一連接子；和

(iii)一第一多聚化基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第二靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第二工具；

(ii) 一任選之第二連接子；

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團；

(iv)一任選之第三連接子；和

(v) 一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團。

323. 如實施例 322 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 Fab。

324. 如實施例 322 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 scFv。

325. 如實施例 322 至 324 中任一例之 p28 蛋白，其中該第一和第二靶向基團(或第一和第二工具)為相同的。

326. 如實施例 319 至 325 中任一例之 p28 蛋白，其係缺乏 EBI3 基團。

327. 一種 EBI3 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一 EBI3 基團；

(ii) 一任選之第一連接子；和

(iii)一第一多聚化基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之第二連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

328. 如實施例 327 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 Fab。

329. 如實施例 327 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 scFv。

330. 一種 EBI3 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之連接子；

(iii)一第一多聚化基團；

(iv)一任選之第二連接子；和

(v) 一 EIB3 基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第二靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第二工具；

(ii) 一任選之第三連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

331. 如實施例 330 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 Fab。

332. 如實施例 330 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團 (或第二工具)為 scFv。

333. 如實施例 330 至 332 中任一項之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團 (或第二工具)為相同的。

334. 如實施例 330 至 333 中任一例之 EBI3 蛋白，其係缺乏 p28 基團。
335. 一種或多數種編碼任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑的核酸。
336. 一種或多數種編碼如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白的核酸。
337. 一種或多數種編碼如實施例 1 至 23 及 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的核酸。
338. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑或如實施例 335 之核酸或多數種核酸。
339. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白或如實施例 336 之核酸或多數種核酸。
340. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白或如實施例 337 之核酸或多數種核酸。
341. 一種製造任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑的方法，其係包括培養如實施例 338 之宿主細胞並回收由其表現的 IL27 促效劑。
342. 一種製造如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白的方法，其係包括培養如實施例 339 之宿主細胞並回收由其表現的 p28 蛋白。
343. 一種製造如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的方法，其係包括培養如實施例 340 之宿主細胞並回收由其表現的 EBI3 蛋白。
344. 一種醫藥組成物，其係包括任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑和一賦形劑。
345. 一種醫藥組成物，其係包括如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白和一賦形劑。
346. 一種醫藥組成物，其係包括如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白和一賦形劑。
347. 一種調節免疫反應或治療自體免疫症狀之方法，其係包括投予一有此需要的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合。

348. 一種靶向治療發炎或免疫症狀之方法，其係包括投予一有此需要的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白係包括一或二個靶向基團(一或二個與標靶分子結合的工具)，視情況地，其中一或二個靶向基團(或一或二個用於與標靶分子結合的工具)係如前述實施例中任一例所定義者或如 5.7 章節所述。

349. 一種局部化遞送 IL27 蛋白、p28 蛋白或 EBI3 蛋白或其組合之方法，係包括投予一有此需要之對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團(或一或二個用於與標靶分子結合的工具)係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述。

350. 一種將具有降低的全身暴露及/或降低的全身毒性之 IL27 治法投予一對象的方法，係包括對該對象投予：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

視情況地，其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合(a)係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述及/或(b)一 IL27(例如，p28 及/或 EBI3)基團，其係經由突變及/或遮蔽(例如，藉由 IL27 受體)或如 5.6 章節所述減弱。

351. 一種於一目標組織局部調節調免疫反應之方法，其係包括投予一有此需一的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

視情況地，其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合(a)係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述及/或(b)一 IL27(例如，p28 及/或 EBI3)

基團，其係經由突變及/或遮蔽(例如，藉由 IL27 受體)或如 5.6 章節所述減弱。

352. 如實施例 347 至 351 中任一例之方法，其中該方法係用於治療及/或其中該對象係患有自體免疫症狀。

353. 如實施例 352 之方法，其中該自體免疫症狀為關節炎、類風濕性關節炎、乾癬關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症肌無力、幼年型糖尿病、第 1 型糖尿病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’s thyroiditis)、僵直性脊椎炎、乾癬、休格倫氏症候群(sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克隆氏症(Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、乾癬、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸疾病、愛迪生氏病(Addison's disease)、白斑症、氣喘、硬皮病、全身性硬化症或過敏性氣喘。

354. 如實施例 347 至 352 中任一例之方法，其中該給藥為全身性的，視情況地靜脈內給藥。

355. 如實施例 347 至 352 中任一例之方法，其中該給藥為皮下給藥。

7.實例

7.1.材料和方法

7.1.1.製造 IL27 促效劑

【0430】 產生列於下表 6 中之編碼 IL27 和 IL27 之突變蛋白(識別為 IL27M_)的結構和 Fc 對照物。請注意，本文中 IL27M1 至 IL27M21 和相關示意圖的描述(例如，在圖 3B 至 3G、4A 至 4G、5A 至 5B 和 6A 至 6E 以及 5.2 章節中)旨在描述整體 IL27 促效劑結構而非任何特定的胺基酸序列。因此，在這些實例中提及與特定胺基酸序列(或成對的胺基酸序列)相關的特定突變蛋白結構(例如，IL27M1、IL27M2 等)並非旨在限制，而是作為特定胺基酸序列(或成對的胺基酸序列)結構。因此，IL27M__命名法係為了區分 IL27 促效劑之屬別的通用結構組態。

【0431】 IL27突變蛋白結構係包括鼠類或人類IL27、IgG1或IgG4 Fc結構域的不同組態，以及來自不同G_4S(SEQ ID NO：38)或G_3S(SEQ ID NO：90)重複序列之不同長度的連接子：

人類 EBI3： (SEQ ID NO：33)
MTPQLLLALVLWASCPPCSGRKGPPAALTL
PRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVS
FIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTI
TDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPF
ITEHIIKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPP
GSWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGP
IEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYG
ELSDWSLPATATMSLGK

人類 p28： (SEQ ID NO：34)
MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWG
FPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLS
EVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPD
VSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALL
GGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDL
QRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEER
KGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLL
HSLELVLSRAVRELLLLSKAGHSVWPLGFP
TLSPQP

鼠類 EBI3： (SEQ ID NO：35)
MSKLLFLSLALWASRSPGYTETALVALSQP
RVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTS
FIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP
DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFV
AERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPA
SWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIE
ATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKP

SDWSLPGQVESAPHKP

鼠類 p28： MGQVTGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGSWGF
(SEQ ID NO：36) PTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQG
YVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLT
FQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGL
GTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLR
FQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKL
PLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL
ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

mIgG1-Fc VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL
(SEQ ID NO：37) TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDD
具有 N276D, N278D 之 IgG1 VEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQ
DWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKG
RPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITD
FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT
DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLH
EGLHNHHTEKSLSHSPGK

G_4S： GGGGS
(SEQ ID NO：38)

【0432】藉由過渡性轉染將結構表現於 Expi293FTM 細胞(Thermo Fisher Scientific)。使用帶有 HiTrapTM Protein G HP 或 MabSelect SuRe pcc 管柱(Cytiva)的 ProteinMaker 系統(Protein BioSolutions，Gaithersburg，MD)純化 Expi293FTM 上清液中的蛋白。在單步驟溶析後，抗體被中和，透析至含 5%甘油的最終磷酸鹽緩衝液緩衝鹽水(PBS)，分成等分並儲存於-80°C。

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：39	IL27	mIL27	重組的鼠類 IL27(得自 R&D Systems 型號 #2700-ML-010/CF) 小鼠 EBI3-$(GGGS)_4$-小鼠 p28-6-His 標籤	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGS GGGSGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEV QGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAW HHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSE REQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEED KEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLY TYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSHH HHHH
SEQ ID NO：40	IL27	hIL27	重組的人類 IL27(得自 R&D Systems 型號	RKGPPAALTLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNST SPVSFIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTITDV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			#2526-IL-010/CF) 人類 EBI3–GSGSSRGGSGSGGSGGGGSKL-人類 p28-6-His 標籤	QLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPFITEHIIKPDPP EGVRLSPLAERQLQVQWEPPGSWPFPEIFSLKYWIRY KRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAA QDLTDYGELSDWSLPATATMSLGKGSGSSRGGSGS GGSGGGGSKLAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTV SLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGE QLPDVSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGG LGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVL AAGFNLPEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPA QVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGH SVWPLGFPTLSPQPHHHHHH
SEQ ID NO：41	IL27M1	IL27 突變蛋白 1	小鼠 EBI3-$(GGGS)_4$-p28–$(GGGGS)_3$-Fc Fc 為 WO2014/121087 之 SEQ ID NO：31，其為一具	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			有降低的效應子功能之 IgG4	SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGS GGGSGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEV QGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAW HHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSE REQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEED KEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLY TYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGG GGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：42	IL27M2-A 鏈	IL27 突變蛋白 2 之 A 鏈	小鼠 p28-$(GGGGS)_3$-Fc	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			隱藏 T245W 突變(旋鈕(Knob))之 Fc hIgG4	LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：43	IL27M2-B 鏈	IL27 突變蛋白 2 之 B 鏈	小鼠 EBI3-$(GGGGS)_3$-Fc Fc hIgG4 隱藏/星狀帶有 T245S、L247V、Y286V 突變(孔洞(Hole))	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO：44	IL27M3		二價 p28-EBI3-Fc Fc 為人類 IgG4s	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASR YPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQ

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHP GGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLW HPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEAT TFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQ VESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：45	IL27M4		二價 Fc-EBI3-p28 Fc 為人類 IgG4s	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：46	IL27M5		二價 Fc-p28-EBI3	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為人類 IgG4s	REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSL QELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGV NLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATT LRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDL HRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLP LGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRA VRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVD CSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQR SPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLL AFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWP FPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				KPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPH KP
SEQ ID NO：47	IL27M6-A 鏈	Fc-p28	與 Fc-EBI3 異二聚化，形成單價 Fc-p28xEBI3 Fc 為人類 IgG4s(旋鈕(Knob))	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSL QELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGV NLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATT LRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDL HRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLP LGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRA VRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID	IL27M6-B 鏈	Fc-EBI3	與 Fc-p28 異二聚化，形成	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
NO：48			單價 Fc-p28xEBI3 Fc 為人類 IgG4s(孔洞(Hole)/星狀(Star))	EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVA LSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIA TYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVP YMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLR TAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGAS HFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDY GKPSDWSLPGQVESAPHKP
SEQ ID NO：49	IL27M12-A 鏈	EBI3-p28-Fc(旋鈕)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 EBI3-p28 x Fc	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARK LLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSL TFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGT WTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCS KEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSW PQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSA WDSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID	IL27M13	p28-Fc	二價 p28-Fc	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
NO：50			Fc 為人類 IgG4s	ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
	IL27M14		IL27M13(p28-Fc) 和 EBI3-mmh 之間的 2：2 複合物	
SEQ ID	IL27M16-A 鏈	Fc-EBI3-p2	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
NO：51		8(旋鈕)	聚化，形成單價 Fc x EBI3-p28 Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：52	IL27M17	Fc-p28	二價 Fc-p28 Fc 為人類 IgG4s	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
	IL27M18		IL27M17 (Fc-p28) 和	

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			EBI3-mmh 之間的 2：2 複合物	
SEQ ID NO：53	IL27M20		EBI3-p28-HSA-mmh	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARK LLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSL TFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGT WTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCS KEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSW PQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSA WDSGGGGSGGGGSGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGE ENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM ADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDV MCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFA KRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECY AKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPE AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADIC TLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：54	IL27M21-A 鏈	p28-HSA		FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSL HTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNEC FLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK KYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFG ERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				AKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ NLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTP TLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALE VDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTAL VELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADD KETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQ KLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：55	IL27M21-B 鏈	EBI3-has		YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN ECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQA ADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKF GERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLR LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEP QNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST PTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSV VLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGE QKLISEEDLHHHHHH

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：56			EBI3-mmh	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPEQKLISEED LGGEQKLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：57			IgG4sFc(孔洞/星狀)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO：58	IL27M22	mEB13-mp 28 hIgG1 Fc		YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQ GYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWH HLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSER EQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDK EEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYT YQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				QKSLSLSPGK
SEQ ID NO：59	IL27M23-Chain A	IL27M16 (Y202A, Q203A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (Y202A、Q203A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETAL VALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTS FIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFS TVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGV RLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRR GASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLT DYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQG YVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHH

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				LSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSERE QLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKE EEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTA ALLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：60	IL27M24-A 鏈	IL27M16 (K52A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (K52A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARALLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：61	IL27M25-A 鏈	IL27M16 (L138A、R145A、H146A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (L138A、R145A、H146A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：62	IL27M26-A 鏈	IL27M16 (L198A、L199A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (L198A、L199A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：63	IL27M27-A 鏈	IL27M16 (W195A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀) 異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (W195A)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSAPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NOs：64、65、66		同型-IL27(L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s**(旋鈕–**SEQ ID NO：64)：** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：65)：** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：66)：** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：67、68、69		抗 mPD1-IL27 (L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：67)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：68)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：69)： DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTY LNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSG TDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQGLEFPTFGGGTKLEL KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs： 67、68、 70		抗 hPD1-IL27(L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：67)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：68)：** 抗 -mPD1 序列–視情況存在的連接子–

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：70)：** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID		同型	CH1-CH3 序列為人類	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：71)：**

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
NOs：71、65、66		-IL27(L138A、R145A、H146A)	IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：65)：** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：66)：** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NOs：72、73、69		抗 mPD1–IL27(L138A、R145A、H146A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：72)：** EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWN WIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNPSLKRRISITRD TSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：73)：** EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWN WIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNPSLKRRISITRD TSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：69)：** DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTY LNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSG TDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQGLEFPTFGGGTKLEL KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：74、75、70)		抗 hPD1–IL27(L138A、R145A、H146A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：74)：** QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIW VRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQSFQGRVTITP DESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTET ALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				TSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHL FSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPE GVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYR RRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQ DLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSE VQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQA WHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSS EREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEE DKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLL YTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s (孔洞/星狀–SEQ ID NO：75)：** QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIW VRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQSFQGRVTITP DESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGF

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNRFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ：(SEQ ID NO：70)** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：76、77	mIgG1	N/A（帶有鼠類 IgG1 序列之對照抗體)	鼠類 IgG1 Fc 同型對照	**重鏈；可變區(VR) + mIgG1 (SEQ ID NO：76)：** QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTFGVHWV RQSPGKGLEWLGVIWADETTNYNSALMSRLSISKDN SKSQVFLKMNGLRTDDTAIYSCARSKVSYYFDYWG RGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTC VVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMIT DFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKS LSHSPGK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				輕鏈；VR+小鼠 κ(SEQ ID NO：77) NIMMTQSPSSLPVSPGEKVTMNCKSSRSVLYSLNQK NYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGS GSGTDFSLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSWTFGGGT KLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNF YPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR GEC
SEQ ID NOs：78、70	hIgG4s	N/A（帶有hIgG4s序列之對照抗體)	人類 IgG4 Fc 同型對照 Fc 為 IgG4s	**重鏈 VR+hIgG4s(SEQ ID NO：78)** EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMT WVRQAPGKGLEWVSAINYRAANTWYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCAQDRVIIKD YYVMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK **輕鏈 VR+人類 κ(SEQ ID NO：70)** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NOs：79、66	hIgG1	N/A(帶有hIgG1序列之對照抗體)	抗-FelD1人類IgG1 Fc同型對照	**重鏈(SEQ ID NO：79)** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

表 6				
SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				輕鏈(SEQ ID NO：66) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

7.1.2. STAT3-報導子分析之測量

【0433】 將小鼠肥大細胞株MC/9以編碼STAT3驅動的螢光素酶報導子之慢病毒載體轉導，單細胞選殖並重新命名為 MC9/STAT3-Luc。隨後，使用CRISPR/Cas9技術敲除 IL27Rα，並將生成的細胞株 MC9/STAT3-Luc/IL27Rα KO藉由流式細胞儀驗證。將 MC9/STAT3-Luc(ACL8878)細胞以分析培養基(RPMI + 10% FBS + 1% P/S/G + 50 μM BME + 36 μg/mL L-天門冬醯胺酸 +1% NEAA)培養至隔夜(O/N)。將細胞離心並再懸浮於分析培養基中。每孔以 50 μL 植入 $5x10^4$ 個 MC9 報導子細胞。將重組 IL27(R&D Systems 型號 2700-ML-010/CF)、EBI3-p28-Fc(二價)或 EBI3-p28-Fc(單價)結構或同型對照(H4sH10154P3，亦稱為REGN7540)以 50 nM 再懸浮(2x)，然後依循 11 點滴定稀釋(其中第 12 點並無蛋白)。每孔加入 50 μL 滴定液，雙重複，至最終體積 100 μL。將細胞於 37°C 培養 5.5 小時。加入 100 μL OneGlo，並在室溫培養 3 分鐘。於 Envision 盤式判讀儀上偵測螢光素酶活性。

7.1.3. IL27 嵌合體和突變蛋白結合之流式細胞術評估

【0434】 將 MC9/STAT3-Luc 和 MC9/STAT3-Luc/IL27Rα KO 細胞在 FACS 緩衝液(PBS+2% FBS)中與 Fc 受體阻斷抗體(Biolegend，#156604)預結合，之後與 500 nM 9 點 1：5 滴定結合，其中第 9 點缺少 IL27-Fc 嵌合體。將細胞在冰上培養 30 分鐘後，將其以 FACS 緩衝液清洗一次然後以 5 μg/mL AF647 接合的 F(ab')2 山羊抗人類 Fcg 特異性抗體(Jackson Immunoresearch, #109-606-170)於冰上另再培養 30 分鐘。接著，將細胞清洗一次，以 1：500 溶於 PBS 的活力標記物(Invitrogen，#L34970)培養 30 分鐘，清洗一次並以 Cytofix (BD，#554655)固定。使用 Beckman Cytoflex™ 儀器藉由流式細胞術評估細胞。將所產生的數據作圖用以代表 ahuFC 訊號的幾何平均螢光強度(MFI)。

7.1.4. pSTAT1 之流式細胞術評估

【0435】 從原生 C57Bl/6 小鼠中收集脾臟，並經由 70 μm 過濾器解離，產生單細胞懸浮液。使用 ACK 緩衝液(Lonza 型號 10-548E)裂解紅血球細胞。藉由負向選擇微珠富集(Miltenyi 型號 130-104-454)分離總 CD4+ T 細胞並植入含有 1:1 比例之抗-CD3/抗-CD28 T 細胞活化微珠(Gibco by Life Technologies，型號：

11453D)的 T25 燒瓶中。將細胞於 37°C 培養 72 小時。使用磁體去除微珠並將細胞以 $2x10^7$/mL 再懸浮於 0.5% BSA/RPMI 中，及以 50 uL/孔植入 96 孔盤中。將細胞於冰上靜置 30 分鐘，之後以重組的 IL27(R&D Systems 型號 2700-ML-010/CF)、EBI3-p28-Fc (二價)或 EBI3-p28-Fc (單價)結構於 37°C 刺激 20 分鐘。將細胞立即藉由加入等體積的 4% PFA 於冰上固定 20 分鍾。將細胞以 Biolegend 細胞染色緩衝液(Biolegend cat#420201)清洗二次，之後以 90%甲醇固定。將細胞以細胞染色緩衝液清洗二次並於細胞染色緩衝液中染色至隔夜。藉由流式細胞術使用 LSR Fortessa (BD Biosciences)評估細胞。使用來自所指來源之下列抗小鼠抗原的單株抗體進行染色：BD Biosciences：pSTAT1 (4a，型號 562985)、pSTAT3 (4/P-STAT3，型號 612569)、Fc Block (93，型號 101302)。Biolegend：CD8a (53-6.7，型號 100730)、CD45 (30-F11，型號 103140)、CD4 (RM4-5，型號 100529)、CD3 (17A2，型號 100236)。Thermo Fisher：Live Dead Fixable Dye(型號 L34962)。

7.1.5.活體外 T 細胞極化

【0436】 從原生 C57Bl/6 小鼠中收集脾臟，並經由 70 μm 過濾器解離，產生單細胞懸浮液。使用 ACK 緩衝液(Lonza 型號 10-548E)裂解紅血球細胞。藉由負向選擇微珠富集(Miltenyi 型號 130-104-454)分離總 CD4+ T 細胞並在所指刺激物(Th0：10 ug/mL 抗-IFNg (BioXcell 型號 BE0055) + 10 μg/mL 抗-IL4 (BioXcell 型號 BE0045)、Th2：10 ug/mL 抗-IFNg + 50 μg/mL rIL4 (eBiosciences 型號 BMS338)、Th17：10 μg/mL 抗-IFNg + 10 μg/mL 抗-IL4 + 1 ng/mL rhTGFb (R&D Systems240-B-002)+10 ng/mL rIL6 (eBiosciences 型號 RMIL6I)) +/–50 ng/mL 所指 IL27 結構之存在下植入塗覆抗-CD3/抗-CD28 抗體(Tonbo 型號 70-0031-U500，70-0281-500U)的 96 孔盤。將細胞於 37°C 培養 4 天，在 72 小時時補充新鮮培養基和試劑。以 PBS 清洗細胞並以細胞染色緩衝液對表面標記進行染色。依製造商的說明，以 eBioscience 細胞內固定&通透化緩衝液組(eBiosciences 型號 88-8824-00)將細胞清洗、固定及胞內染色。使用 LSR Fortessa (BD Biosciences)藉由流式細胞術評估細胞。使用來自所指來源之下列抗小鼠抗原的單株抗體進行染色：BD Biosciences：Gata3 (L50-823，型號 560405)、Fc Block (2.4G2，型號 553142)。Biolegend：CD8a (53-6.7，型號 100714)、CD45 (30-F11，型號 103138)、

CD4 (RM4-5，型號 100547)、TCRb (H57-597，型號 109243))。Thermo Fisher：Live Dead Fixable Dye (型號 L34962)、Foxp3 (FJK-16s，型號 56-5773-82)。

7.2.實例 1：STAT3 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0437】 以如 7.1.2 章節中所描述之 STAT3 報導子細胞為基礎的生物分析評估重組 IL27 突變蛋白刺激 IL27 受體之能力。

【0438】 以重組人類和鼠類 IL27、IL27 突變蛋白或人 IgG4s 同型對照培養之工程改造報導子細胞 MCSTAT3-Luc 細胞的活化曲線，係如圖 7A 所示。圖 7B 和 7C 係顯示 EBI3-p28-Fc 二價形式(例如，IL27M1 之組態)和 EBI3xp28 Fc 單價形式(例如，IL27M2 之組態)之尺寸排除跡線。

【0439】 當報導子細胞以對照蛋白處理時，並未偵測到螢光素酶活性增加。相反的，以鼠類 IL27 培養報導子細胞 MC/STAT3-Lu 引發螢光素酶活性，EC50 值約為 $6.3x10^{-12}M$。以鼠類 IL27 突變蛋白培養 MC9/STAT3-Luc 亦引發螢光素酶活性，EC50 值約為 $4.8x10^{-10}M$ 和 $3.2x10^{-12}M$。因此，EBI3-p28-Fc(單價)訊號傳遞與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。相較於單價形式(EBI3-p28-Fc(單價))，突變蛋白的二價形式(EBI3-p28-Fc(二價))展現更高程度的聚集。

7.3.實例 2：pSTAT1 分析中 IL27 突變蛋白之活性

【0440】 以如 7.1.3 章節中所描述之 pSTAT1-流式細胞術生物分析評估重組 IL27 突變蛋白刺激 IL27 受體之能力。

【0441】 以重組 IL27 和 IL27 突變蛋白培養之 CD4+ T-細胞的 MFI 曲線，係如圖 8 所示。

【0442】 以鼠類 IL27 和 EBI3-P28-FC(單價)培養 CD4+ T 細胞，引發 STAT1 磷酸化，EC50 值分別為約 24.4 ng/mL 和 22.37 ng/mL。相反的，以 EBI3-p28-Fc(二價) (EC50 值為約 1999 ng/mL)處理的細胞未見到 STAT1 磷酸化增加，其再次顯示 EBI3-p28-Fc(單價)訊號號傳遞與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。

7.4.實例 3：IL27 突變蛋白之粒度分離

【0443】 應用尺寸排阻超高效液相層析(SE-UPLC)評估不同突變蛋白的寡聚狀態。SEC 分析係於 Waters Acquity UPLC H-Class 系統上進行。將 10 μg 的各蛋白樣本注射至 Acquity BEH SEC 管柱(200 Å, 1.7 μm, 4.6 x 300 mm)。流速設定在 0.3 ml/min。移動相緩衝液含有 10 mM 磷酸鈉、500 mM NaCl，pH 7.0。監測 280 nm 的 UV 吸光度。

【0444】 IL27 突變蛋白之 SE-UPLC 跡線係如圖 9A 至圖 9L 所示。如 SE-UPLC 跡線上顯著的 HMW 種類所顯示的，大多數的 IL27 突變蛋白展現高度的大小異質性。相較於二價形式，單價形式的 IL27 突變蛋白以較低的寡聚化顯示更有利的穩定性概況。

7.5.實例 4：IL27 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0445】 以一報導子分析評估重組 IL27 突變蛋白引發 STAT3 活性之能力。簡言之，植入 5 x 10^4 個 MC9 細胞並以 IL27 突變蛋白(11 點滴定)培養 5h 30min，然後讀取讀數(螢光素酶分析)。

【0446】 劑量反應曲線係如圖 10A 至圖 10C 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 7 所示。單價 IL27 形式比二價 IL27 形式具有更高的效力。

表 7

小鼠 IL27、小鼠 Fc-mIL27、IL27-Fc、HSA-IL27 和 IL27-HSA 標記蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 和引發倍數

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
	mIL27	2.86	4.62E-12
IL27M1	mEB13-mp28-Fc	2.95	1.01E-09
IL27M3	mp28-mEB13-Fc	3.02	8.63E-10
IL27M12	mEB13-mp28 x Fc	2.68	1.22E-11
IL27M13	mp28-Fc	1.11	ND
IL27M4	Fc-mEB13-mp28	2.78	4.71E-10
IL27M5	Fc-mp28-mEB13	2.91	4.19E-10
IL27M6	Fc-mp28 x mEB13	2.80	3.21E-11
IL27M16	Fc x mEB13-mp28	2.76	1.18E-11

表 7

小鼠 IL27、小鼠 Fc-mIL27、IL27-Fc、HSA-IL27 和 IL27-HSA 標記蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 和引發倍數

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
IL27M17	Fc-mp28	1.16	ND
IL27M14	mEB13-mmh x mp28-Fc	2.71	2.81E-10
IL27M18	mEB13-mmh x Fc-mp28	2.86	2.36E-10
IL27M22	mEB13-mp28 hIgG1 Fc	3.95	6.08E-10
IL27M20	mEB13-mp28-HSA	2.79	2.87E-12
IL27M21	mEB13-HSA x mp28-HSA	2.70	8.35E-11

ND：未測定，因為未觀察到濃度依賴的反應。

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

7.6.實例 5：IL27 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0447】 以編碼干擾素 γ 活化序列(GAS)驅動的螢光素酶報導子之慢病毒載體轉導人類漿細胞株 NCI-H929，並重新命名為 NCI-H929/GAS-Luc。藉由將 NCI-H928-Fc 以 IL27、人類 EBI328-Fc (二價)或人類 hEB13 x hp (單價)滴定培養，評估重組人類 IL27 突變蛋白引發 STAT1-驅動的報導子活性之能力。劑量反應曲線係如圖 11 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 8 所示。

表 8

人類 IL27、單價(IL27M12)和雙價(IL27M1) IL27-Fc 之 IL27 報導子分析 EC50 及引發倍數

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
	hIL27	12.34	3.34E-10
IL27M1	hEB13-hp28-Fc	15.23	5.35E-09
IL27M12	hEB13 x hp28-Fc	14.27	1.27E-10

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

7.7.實例 6：活體外 T-細胞極化中 IL27 突變蛋白之活性

【0448】 如 7.1.5 章節所描述評估在鼠類 T 細胞極化期間重組 IL27 突變蛋白抑制 GATA-3 表現之能力。

【0449】 在所指刺激物的存在下，以重組 IL27 和 IL27 突變蛋白一起培養 CD4+ T 細胞之 MFI 曲線係如圖 12 所示。

【0450】 以鼠類 IL27 和 EBI3-p28-Fc (單價)培養 D4+ T 細胞抑制了 Th2-特異性 GATA-3 轉錄因子之表現。相反的，在以 IL27 突變蛋白 EBI3-p28-Fc (二價)處理的細胞中並無見到 GATA-3 抑制，其再次顯示 EBI3-Fc (單價)訊號傳遞係與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。

7.8.實例 7：活體外 T-細胞極化中 IL27 突變蛋白之活性

【0451】 以一活體外 T 細胞極化分析評估在 Th2 極化期間重組 IL27 突變蛋白抑制 Gata3 表現之能力(10 ug/mL 抗-IFNg + 50 ng/mL IL-4)。參考圖 13A 至圖 13C，相較於重組的 IL27，EBI3-p28-HSA 和 Fc x EB13-p28 在活體外 Th0-、Th2-、Th17–細胞極化期間提升了 PDL 表現且在活體外 Th2 極化期間抑制 Gata3 表現。

7.9.實例 8：評估 IL27 突變蛋白之活體外 PK

【0452】 在活體內評估重組 IL27 突變蛋白的 PK。將 C57BL/6 小鼠以腹膜內注射 10 ug Fc x EB13-p28 或 EBI3-p28-HSA。在治療後 2、6、24 和 48 小時收集血清。進行 ELISA 用以定量在各時間點血清中各別的 IL-27 突變蛋白量。圖 14。

7.10.實例 9：鑑別涉及受體結合的 IL27p28 殘基

【0453】 小鼠 IL27p28 (SEQ ID NO：36)和人類 IL27p28 (SEQ ID NO：34)的序列比對係如圖 15 所示，箭頭表示所選的胺基酸取代之位點。

【0454】 以一報導子分析評估重組小鼠 IL27 突變蛋白引發 STAT3 活性的能力。簡言之，植入 $2.5x10^4$ 個細胞並以 IL27 突變蛋白培養 5h (11 點滴定)然後

讀取讀數(螢光素酶)。劑量反應曲線係如圖 16 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 9 所示。推定位點 2 和位點 3 的突變二者影響了 IL27 生物活性。

表 9
小鼠 IL27、單價 Fc-IL27 和 Fc-IL27 突變蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 及引發倍數 IL27

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
	mIL27	5.25	3.22E-12
IL27M16	Fc x EB13-p28	5.62	1.16E-11
IL27M27	Fc x EB13-p28 (W195A)	1.20	NC
IL27M26	Fc x EB13-p28 (L198A、L199A)	2.80	3.85E-10
IL27M23	Fc x EB13-p28 (Y202A_Q203A)	5.34	1.98E-11
IL27M24	Fc x EB13-p28 (K52A)	5.59	1.18E-11
IL27M25	Fc x EB13-p28 (L138A_R145A_H146A)	4.35	NC

NC：未計算，因為數據不符合 4 參數邏輯方程式

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

【0455】研究 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白在初級人類 T 細胞中的作用。結果係如圖 17A 至圖 17D 所示。mIL27 在人體細胞上比 hIL27 更活躍。相較於 WT mIL27，mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白在初級人類 T 細胞中顯示 pSTAT1 和 pSTAT3 下降。

【0456】進行流式結合分析用以研究 mIL27 突變蛋白與野生型和 mIL27Rα 敲除細胞之結合。簡言之，將 MC9/STAT3-Luc 和 MC9/STAT3-Luc/IL27Ra KO 細胞與 IL27 突變蛋白植入(8 點滴定)，在冰上染色 30 分鐘，接著以二級 Fab2 抗-人類 IgG Fc 特異性 AF647 培養，然後藉由流式細胞術分析。曲線係如圖 18A 至圖 18B 所示。在位點 3 突變蛋白與野生型細胞具有類似結合的同時，位點 2 突變蛋白則具有降低的結合。再者，IL27Rα 敲除破

壞了野生型而顯示 IL27 高親和力結合之位點 3 突變蛋白結合，可能係由位點 2 所媒介。

7.11.實例 10：IL27 突變蛋白之靶向

【0457】 吾等研究了靶標驅動的 Ab-IL27 捕捉用以允許 Ab 靶向的 IL27 訊號傳遞。將 MC9/Stat3-Luc 細胞經工程改造用以穩定表現小鼠 PD1 (胺基酸 M1-L288，登錄號 NP_032824.1)或人類 PD1 (胺基酸 M1-L288，登錄號 NP_005009.2，具有 2Q→E 突變)並分別重新命名為 MC9/STAT3-Luc/mPD1 和 MC9/STAT3-Luc/hPD1。PD1 靶向基團係用於靶向非表現 PD1 (負對照，圖 19A/C/E/G)、小鼠 PD 1(圖 19B/F)或人類 PD1 (圖 19D/H)表現細胞中的 IL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白，以及使用報導子分析評估其引發 STAT3 活性的能力。簡言之，植入 2.5 x 10^4 個細胞並以 IL27 突變蛋白培養(12 點滴定，其中第 12 點未含有突變蛋白)5 小時，然後讀取讀數(螢光素酶)。曲線係如圖 19A 至圖 19H 所示，當使用標靶(PD1)表現細胞上的 PD1 靶向基團靶定時，IL27 位點 2 突變蛋白係具有增加的效力。

8.引述的參考文獻

【0458】 本申請案中所引述的所有公開案、專利、專利申請案和其他文件係就所有目的以全文引用的方式併入本文中，其引用程度就如同將各個個別公開案、專利或專利申請案或其他文件個別地特定就所有目的以全文引用的方式併入。在併入文中的一或多個參考文獻之教導和本揭示文之間有不一致的情況下，係以本說明書之教導為主。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為單價的並包括：

(a) 一 p28 基團(moiety)，其係包含一 p28 之 IL27Rα 結合結構域及/或一 gp130 結合結構域；

(b) 一 EBI3 基團，其係包含一 EBI3 之 p28 結合結構域；

(c) 一第一多聚化基團或一第一穩定化基團；及

(d) 視情況存在的一第一靶向基團。

【請求項2】 如請求項 1 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一穩定化基團。

【請求項3】 如請求項 2 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括一具有示例單體 13 組態之 IL27 單體，其中示例單體 13 係包括：

(a) EBI3 基團；

(b) 一視情況存在的連接子；

(c) p28 基團；

(d) 一視情況存在的連接子；及

(e) 第一穩定化基團。

【請求項4】 如請求項 1 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一穩定化基團和一第二穩定化基團。

【請求項5】 如請求項 4 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括一具有示例單體 9 組態之第一 IL27 單體和一具有示例單體 10 組態之第二 IL27 單體，其中

(a) 示例單體 9 係包括：

(i) EBI3 基團；

(ii) 一視情況存在的連接子；和

(iii) 第一穩定化基團；及

(b) 示例單體 10 係包括：

(i) p28 基團；

(ii) 一視情況存在的連接子；和

(iii) 第一穩定化基團。

【請求項6】　如請求項 2 至 5 中任一項所述之 IL27 受體促效劑，其中該第一穩定化基團及該第二穩定化基團(若存在)係具有一與成熟人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 90%序列同一性之胺基酸序列。

【請求項7】　如請求項 1 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括一具有示例單體 7 組態之 IL27 單體，其中示例單體 7 係包括：

(a)　視情況地，第一靶向基團或第一靶向基團組份，其係與在一獨立的多肽鏈上之對應的第一靶向基團組份相連結；

(b)　一視情況存在的連接子；

(c)　第一多聚化基團；

(d)　EBI3 基團；

(e)　一視情況存在的連接子；及

(f)　p28 基團。

【請求項8】　如請求項 1 或請求項 7 所述之 IL27 受體促效劑，其係包括該第一多聚化基團和一第二多聚化基團。

【請求項9】　如請求項 8 所述之 IL27 受體促效劑，其進一步係包括一獨立的多肽鏈，該多肽鏈係包括：

(a)　第二多聚化基團，其能與該示例單體連結；及

(b)　視情況地，第二靶向基團或第二靶向基團組份，其係與在一獨立的多肽鏈上之對應的第二靶向基團組份相連結。

【請求項10】　如請求項 8 或請求項 9 所述之 IL27 受體促效劑，其中該第一多聚化基團和該第二多聚化基團各自為或包括一 Fc 結構域。

【請求項11】　如請求項 10 所述之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係包括一絞鏈結構域。

【請求項12】　如請求項 10 或請求項 11 所述之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域為一 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域。

【請求項13】　如請求項 10 至 12 中任一項所述之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係具有降低的效應子功能。

【請求項14】　如請求項 10 至 13 中任一項所述之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域為一 IgG4 Fc 結構域。

【請求項15】 如請求項10至14中任一項所述之IL27受體促效劑，其中該Fc結構域係包括胺基酸序列ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO：80)或其一部分。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項所述之IL27受體促效劑，其中該EBI3基團係具有一與成熟人類EBI3之p28結合結構域具有至少約90%序列同一性之胺基酸序列。

【請求項17】 如請求項16所述之IL27受體促效劑，其中該EBI3基團係具有一與成熟人類EBI3具有至少約90%序列同一性之胺基酸序列。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之IL27受體促效劑，其中該p28基團係具有一與成熟人類p28之IL27Rα結合結構域及/或成熟人類p28之gp130結合結構域具有至少約90%序列同一性的胺基酸序列。

【請求項19】 如請求項18所述之IL27受體促效劑，其中該p28基團係具有一與成熟人類p28具有至少約90%序列同一性之胺基酸序列。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項所述之IL27受體促效劑，其中該p28基團係具有一變體p28結構域，而該p28結構域：

(a) 係包括一與成熟人類之IL27Rα結合結構域具有至少約90%序列同一性以及在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代之胺基酸序列：

(i) 全長人類p28之胺基酸H52或全長鼠類p28之胺基酸Y48，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類p28之胺基酸K56或全長鼠類p28之胺基酸K52，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iii) 全長人類p28之胺基酸S59或全長鼠類p28之胺基酸S55，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類p28之胺基酸E60或全長鼠類p28之胺基酸E56，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類 p28 之胺基酸 W138 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W134，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類 p28 之胺基酸 R145 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R141，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(viii) 全長人類 p28 之胺基酸 D146 或全長鼠類 p28 之胺基酸 D142，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ix) 全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(x) 全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(xi) (a)(i)至(a)(x)之任何組合；及/或

(b) 係包括一與成熟人類之gp130結合結構域具有至少約90%序列同一性以及在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代之胺基酸序列：

(i) 全長人類p28之胺基酸L73或全長鼠類p28之胺基酸L69，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類 p28 之胺基酸 V76 或全長鼠類 p28 之胺基酸 V72，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iii) 全長人類 p28 之胺基酸 W197 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W195，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類 p28 之胺基酸 L201 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(viii) (b)(i)至(b)(vii)之任何組合。

【請求項21】　一或多數種核酸，其係編碼如請求項 1 至 20 中任一項所述之 IL27 促效劑。

【請求項22】　一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現如請求項 1 至 20 中任一項所述之 IL27 促效劑或如請求項 21 所述之一或多數種核酸。

【請求項23】　一種製造如請求項 1 至 20 中任一項所述之 IL27 促效劑的方法，其係包括培養如請求項 22 所述之宿主細胞並藉此回收表現的 IL27 促效劑。

【請求項24】　一種醫藥組成物，其係包括如請求項 1 至 20 中任一項所述之 IL27 促效劑和一賦形劑。

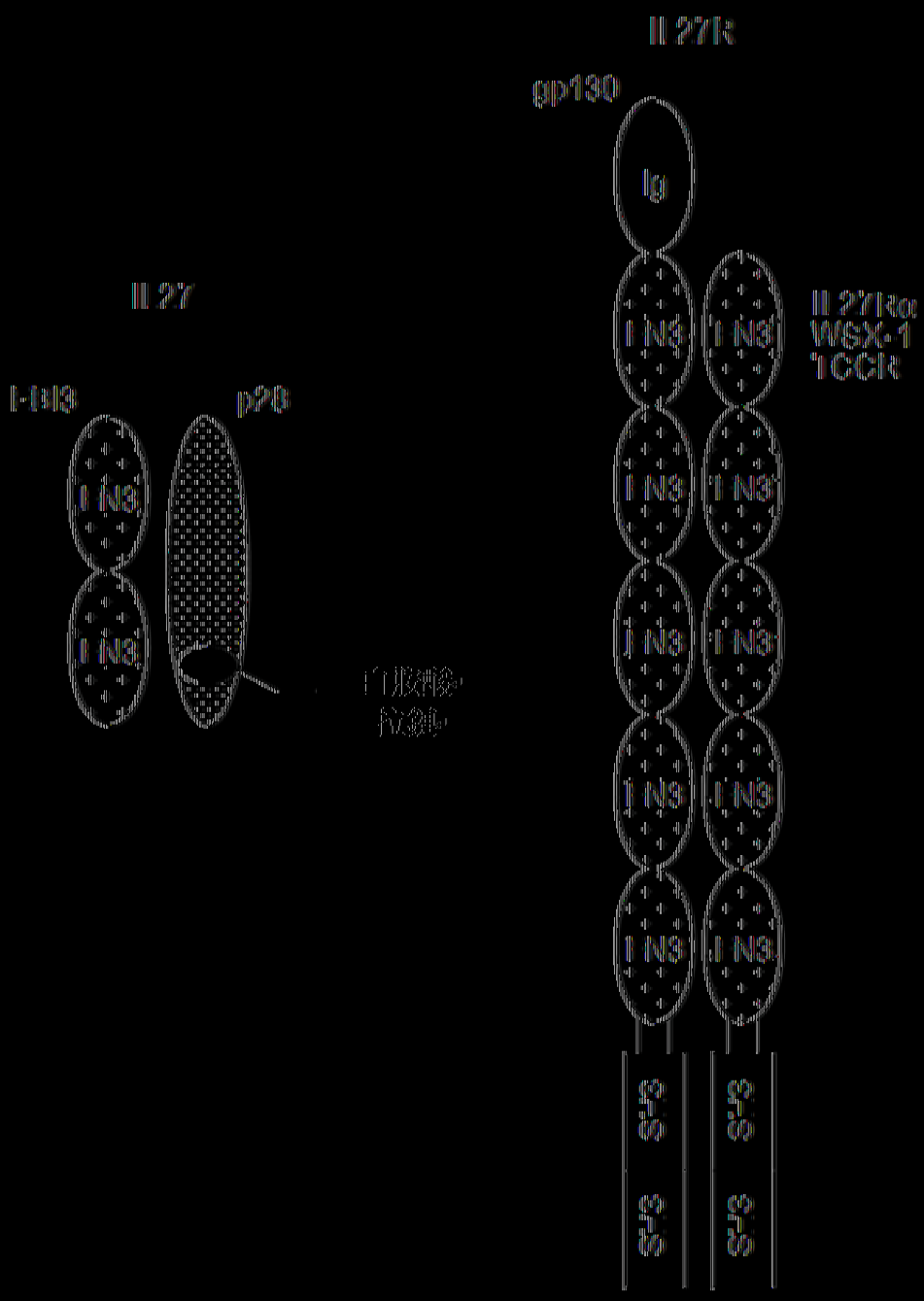
【請求項25】　一種(a)調節免疫反應；(b)治療自體免疫症狀；及/或(c)將具有降低的全身暴露及/或降低的全身毒性之 IL27 治法投予一對象之方法，其係包括對有此需要的對象投予如請求項 1 至 20 中任一項所述之 IL27 促效劑或如請求項 24 所述之醫藥組成物。

【請求項26】　如請求項 25 所述之方法，其為一治療自體免疫症狀之方法。

【請求項27】　如請求項 26 所述之方法，其中該自體免疫症狀為關節炎、類風濕性關節炎、乾癬關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症肌無力、幼年型糖尿病、第 1 型糖尿病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’s thyroiditis)、僵直性脊椎炎、乾癬、休格倫氏症候群(sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克隆氏症(Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、乾癬、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸疾病、愛迪生氏病(Addison's disease)、白斑症、氣喘、硬皮病、全身性硬化症或過敏性氣喘。

【請求項28】　一種如文所述之發明，例如，如經編號的實施例 1 至 355 中任一例所定義者。

[發明圖式]


IL-27
EBI3
p28
FN3
FN3
FN3
FN3
IL-27Rα
gp130
Ig
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
FN3
WSX-1
TCCR
SD
SD
SD
SD
SD
SD

[圖 1A]　　[圖 1B]

WT IL-27

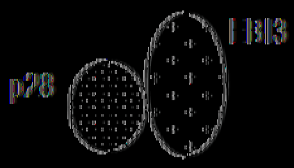


圖 2

EBI3-p28-Fc
二聚體
(IL27M1)

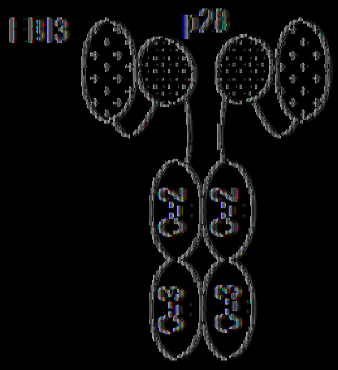


圖 3A

p28 x EBI3-Fc
異二聚體
(IL27M2)

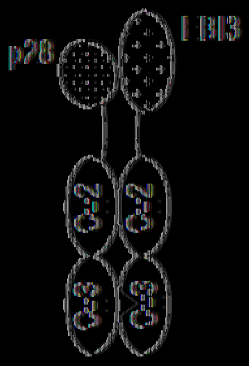


圖 3B

p28-EBI3-Fc
二聚體
(IL27M3)

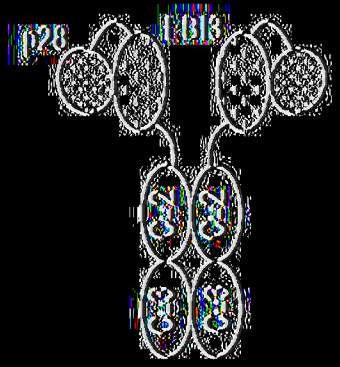


圖 3C

EBI3-p28 x Fc
異二聚體
(IL27M12)

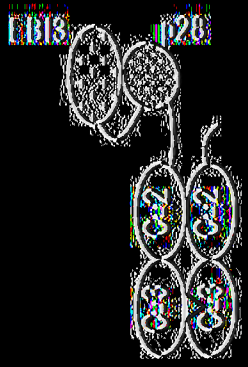


圖 3D

p28-Fc
二聚體
(IL27M13)

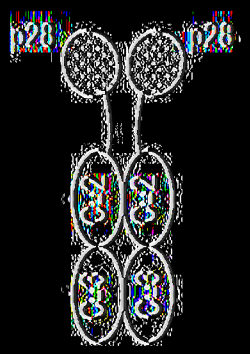


圖 3E

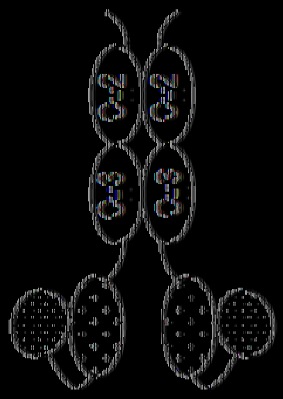
IBB3-mmh x p28-Fc
二聚體
(II 27M14)

|(圖 3F)|

IBB3-p28-Fc
單體
(II 27M15)

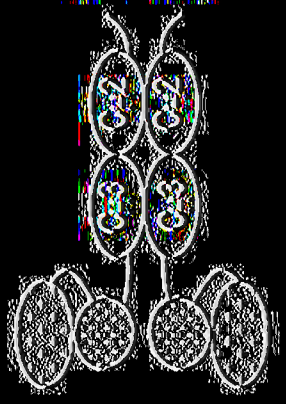
|(圖 3G)|

Fc-IBB3-p28
二聚體
(II 27M4)



|(圖 4A)|

Fc-p28-IBB3
二聚體
(II 27M5)



|(圖 4B)|

Fc-p28x IBB3
單體
(II 27M6)

|(圖 4C)|

Fcx IBB3-p28
單體
(II 27M16)

|(圖 4D)|

圖 4E

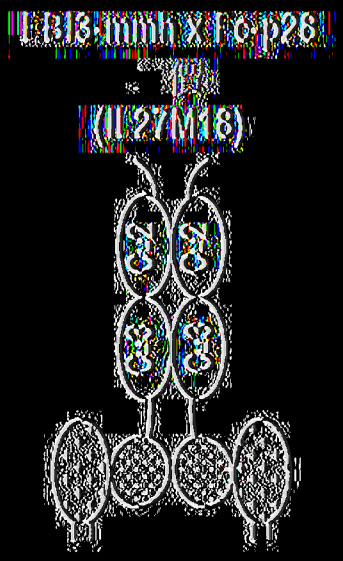


圖 4F

圖 4G

圖 5A

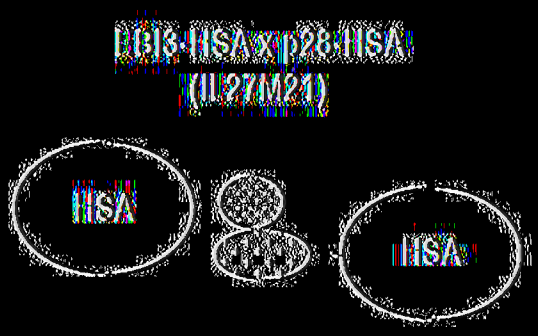
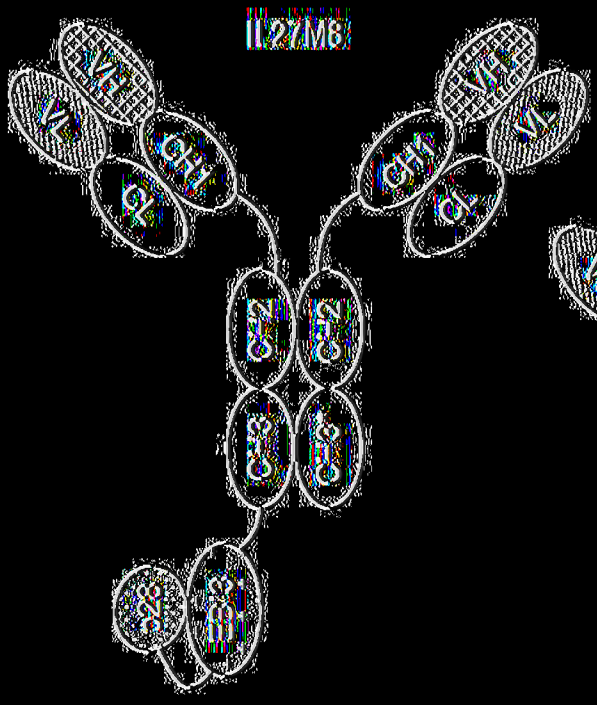


圖 5B

IL27M7
VH
VL
CH1
CL
N
N
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S

[圖 6A]


IL27M8
VH
VL
CH1
CL
N
N
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S

[圖 6B]

IL27M9
VH
VL
CH1
CL
N
N
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S
S

[圖 6C]

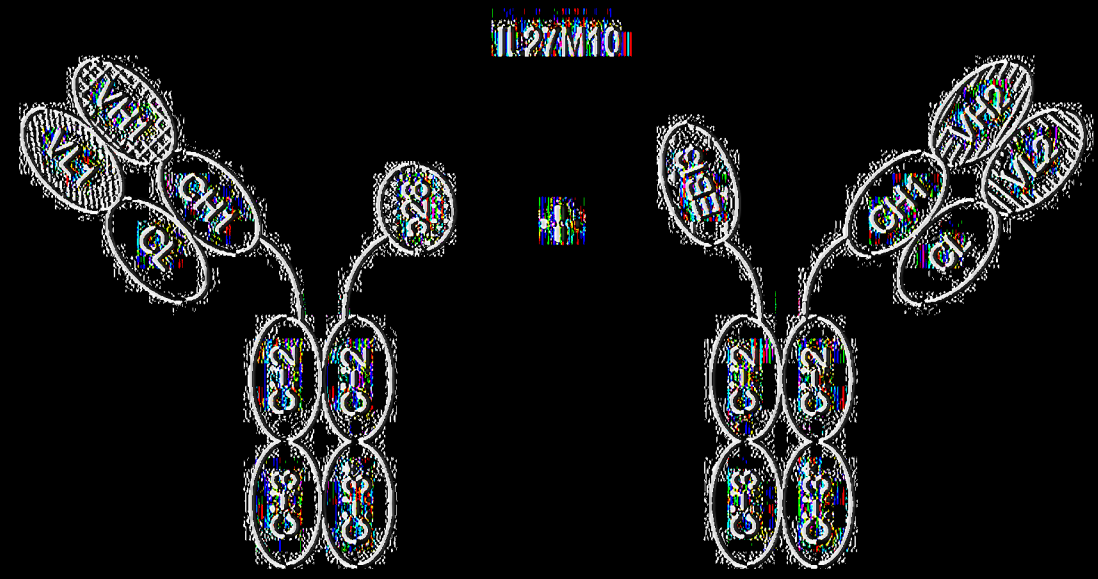

IL27M10
VH1
VL1
CH1
CL
VH2
VL2
CH1
CL

圖 6D

IL27M11
VH1
VL1
CH1
CL
VH2
VL2
CH1
CL

圖 6E

		IC50
○	mIL27	6.3e-012
△	IL13 x p28-Ig融合蛋白	3.2e-012
□	IL13-p28-Ig融合蛋白	4.0e-010

圖 7A

圖 7B

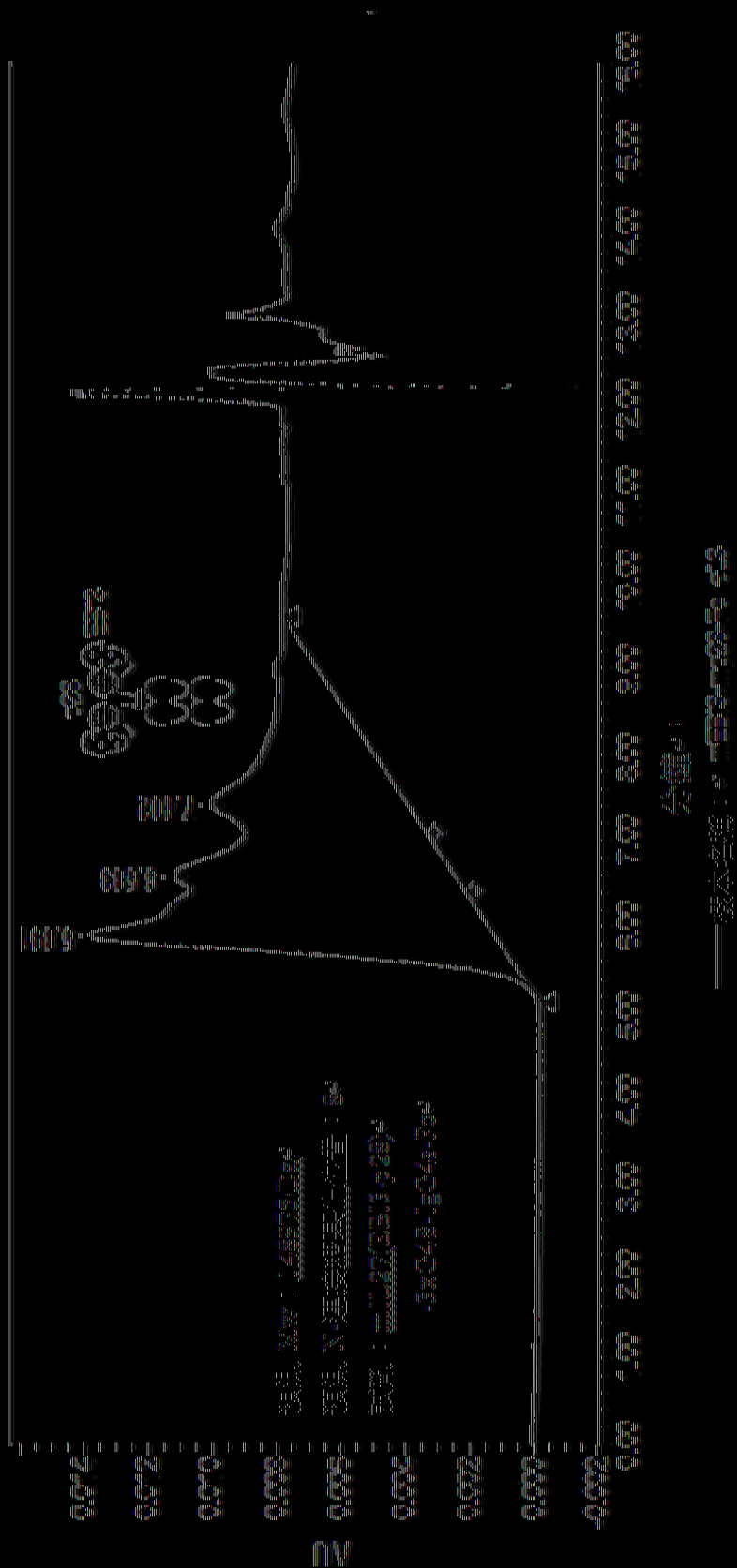
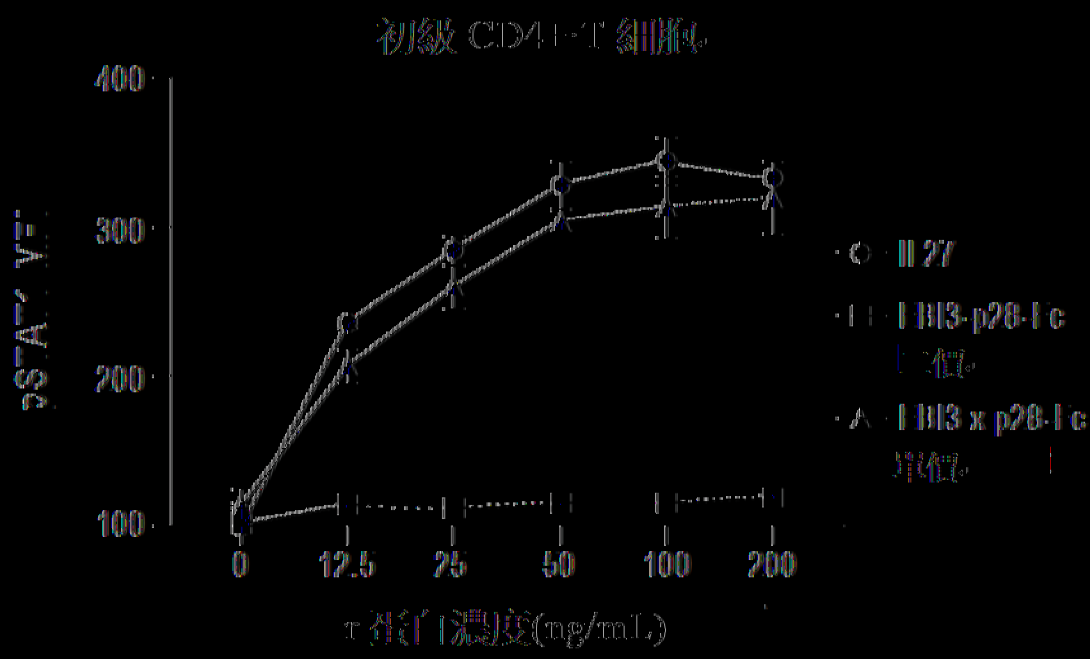
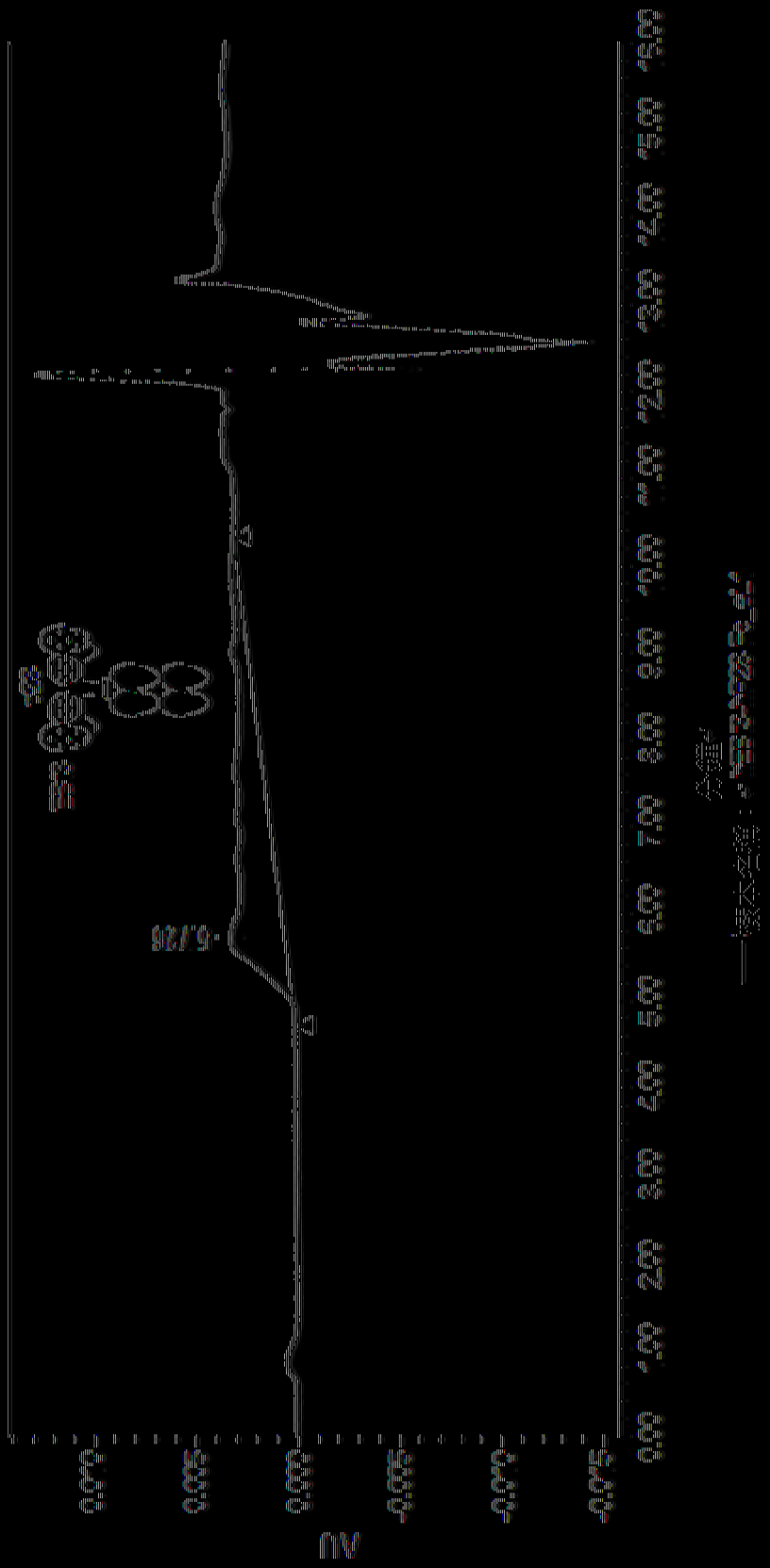


圖 7C

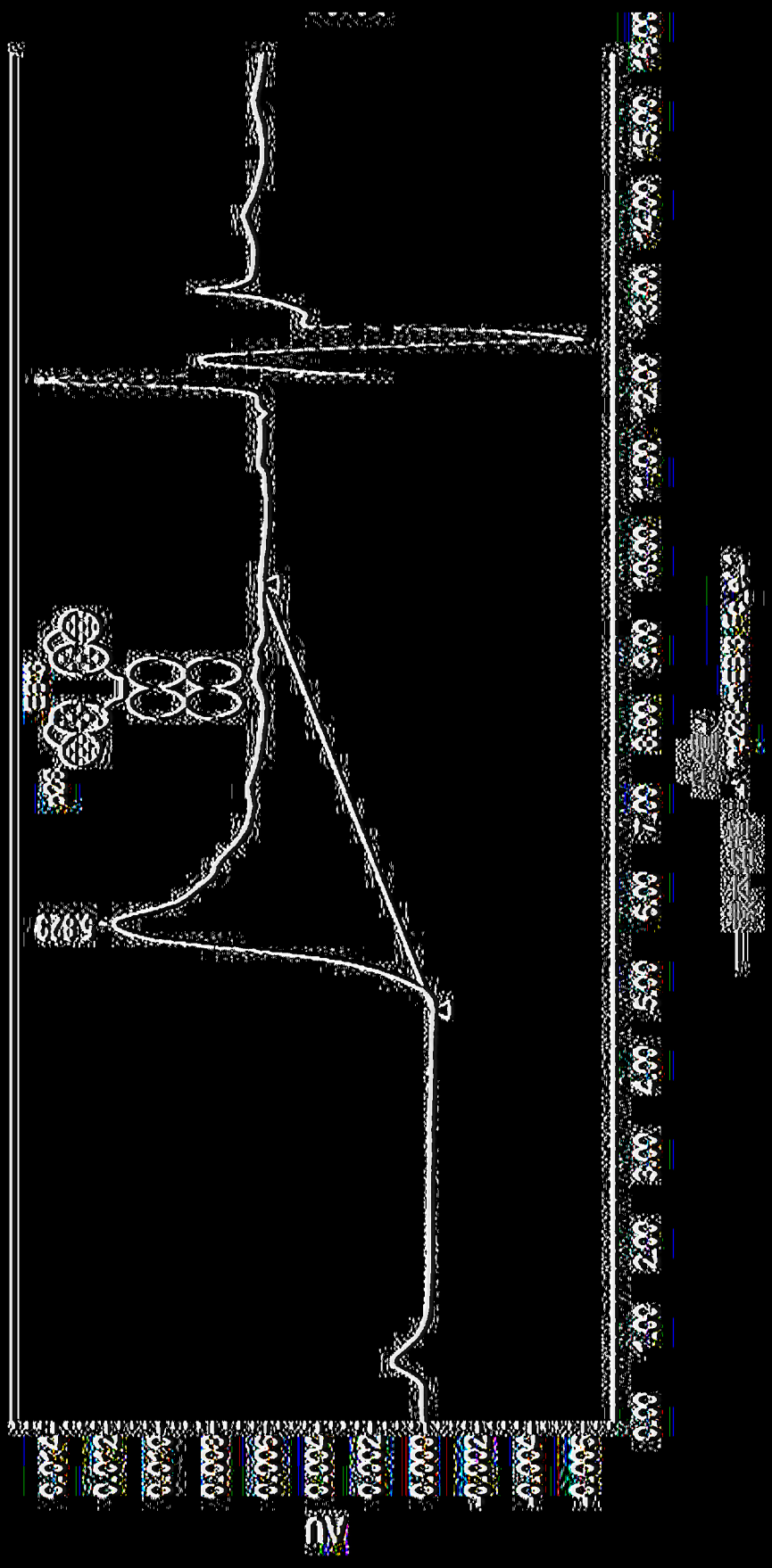

初級 CD4+T 細胞
400
300
200
100
IFN-γ (pg/mL)
0
12.5
25
50
100
200
T 細胞濃度(ng/mL)
C：II 27
I：I BB3-p28-I c 單位
A：I BB3 x p28-I c 單位

[圖 8]

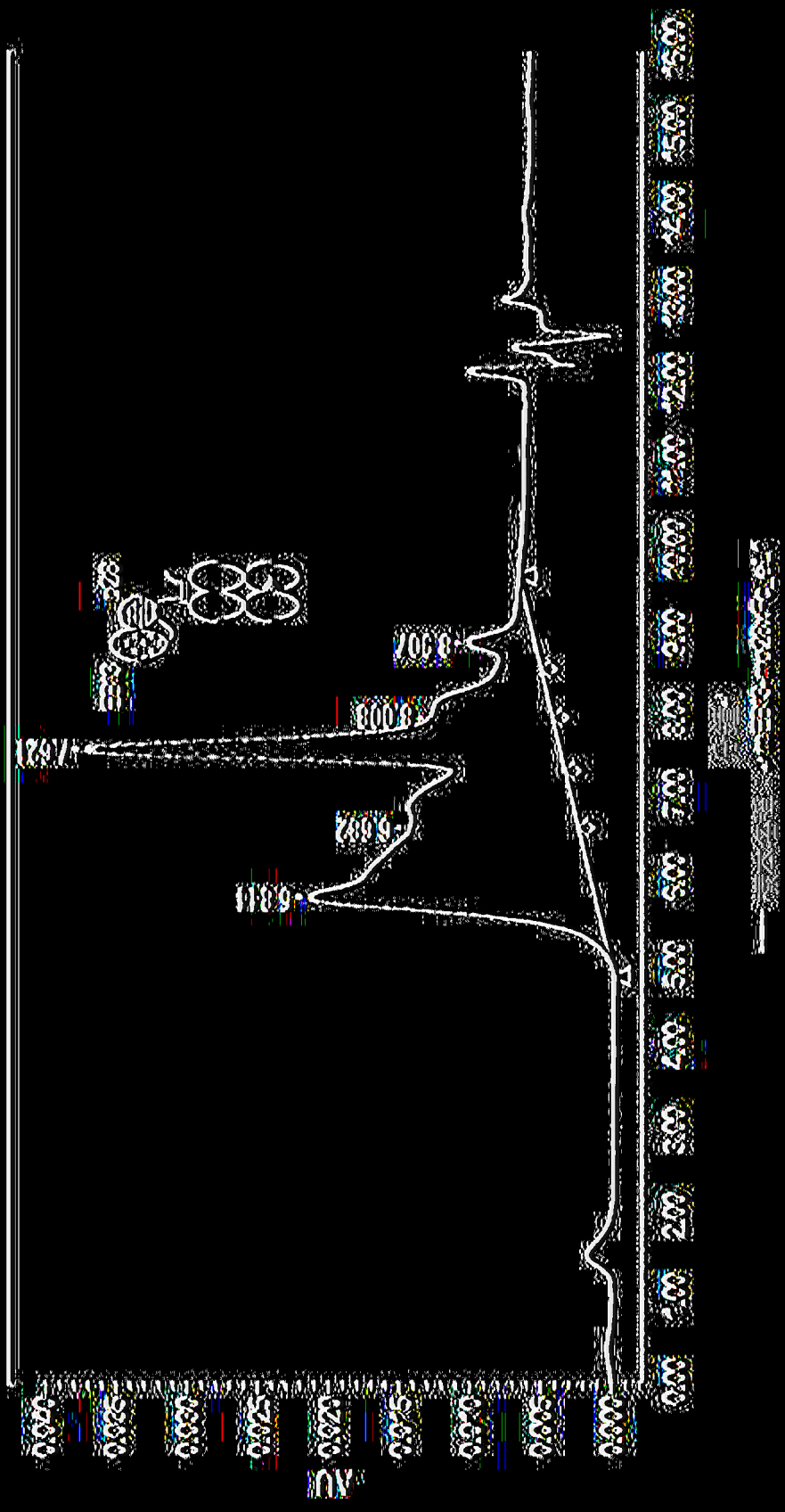


[圖 9A]

[圖 9B]



[圖 9C]



[圖 9D]

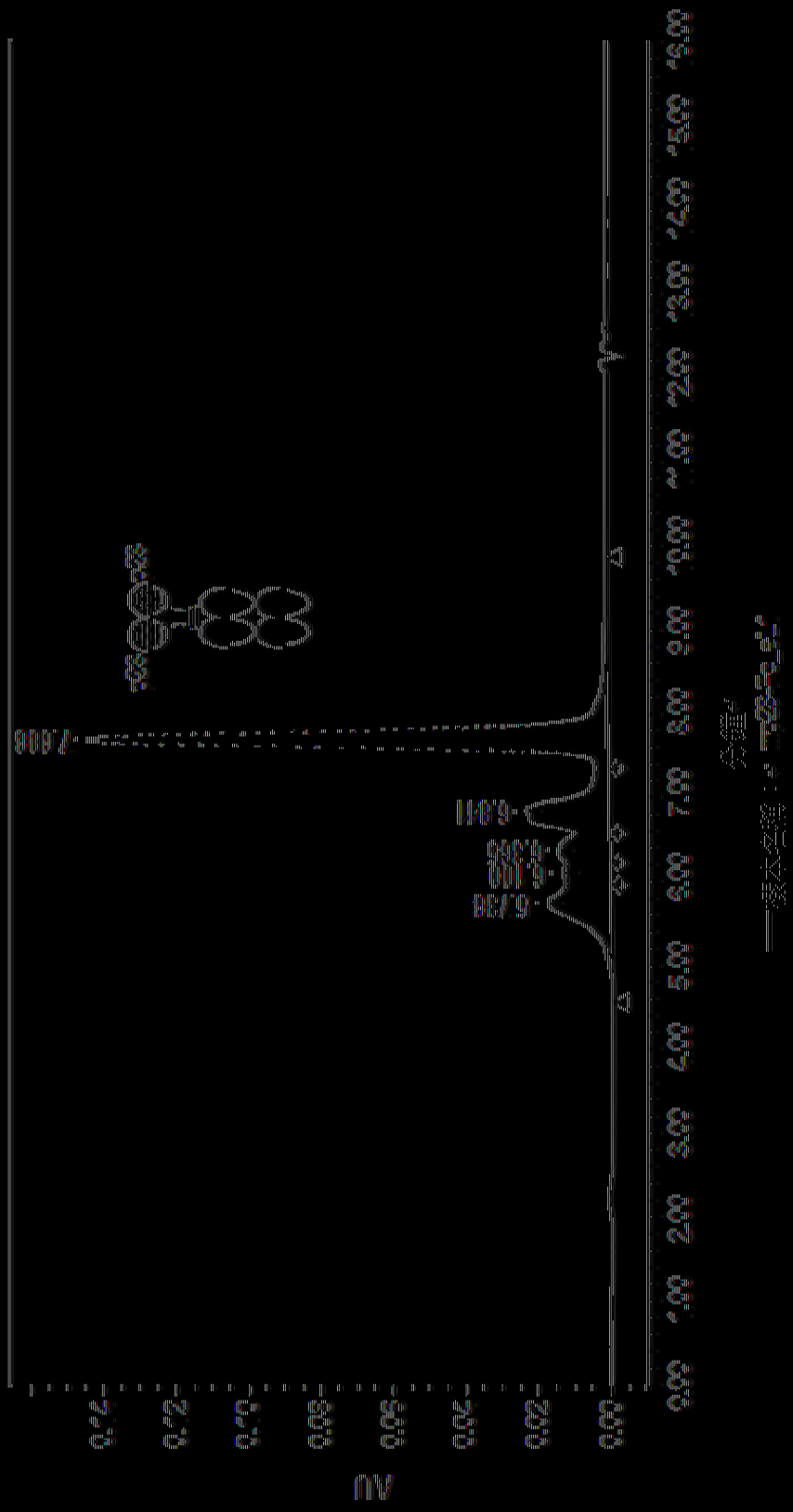
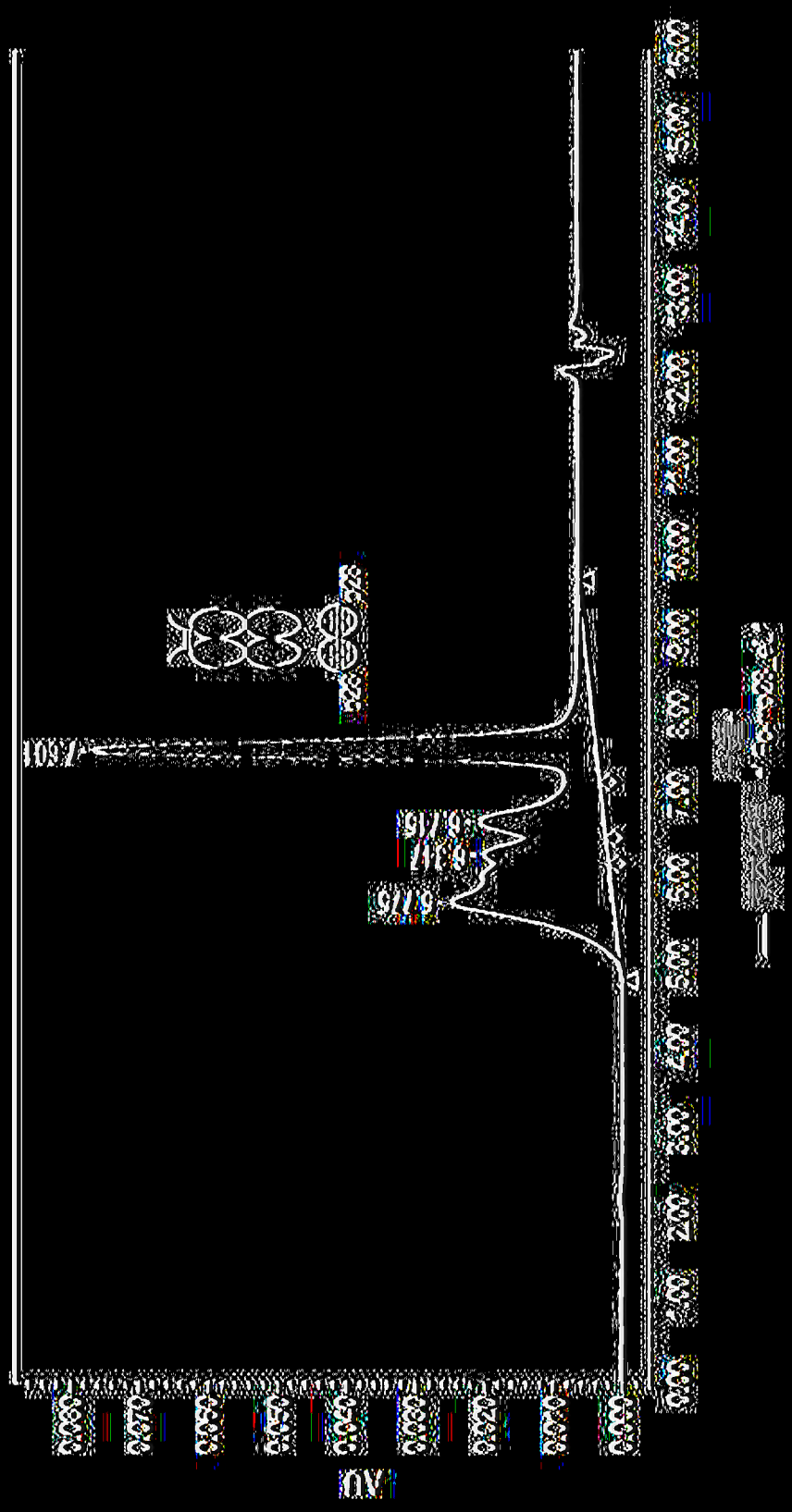
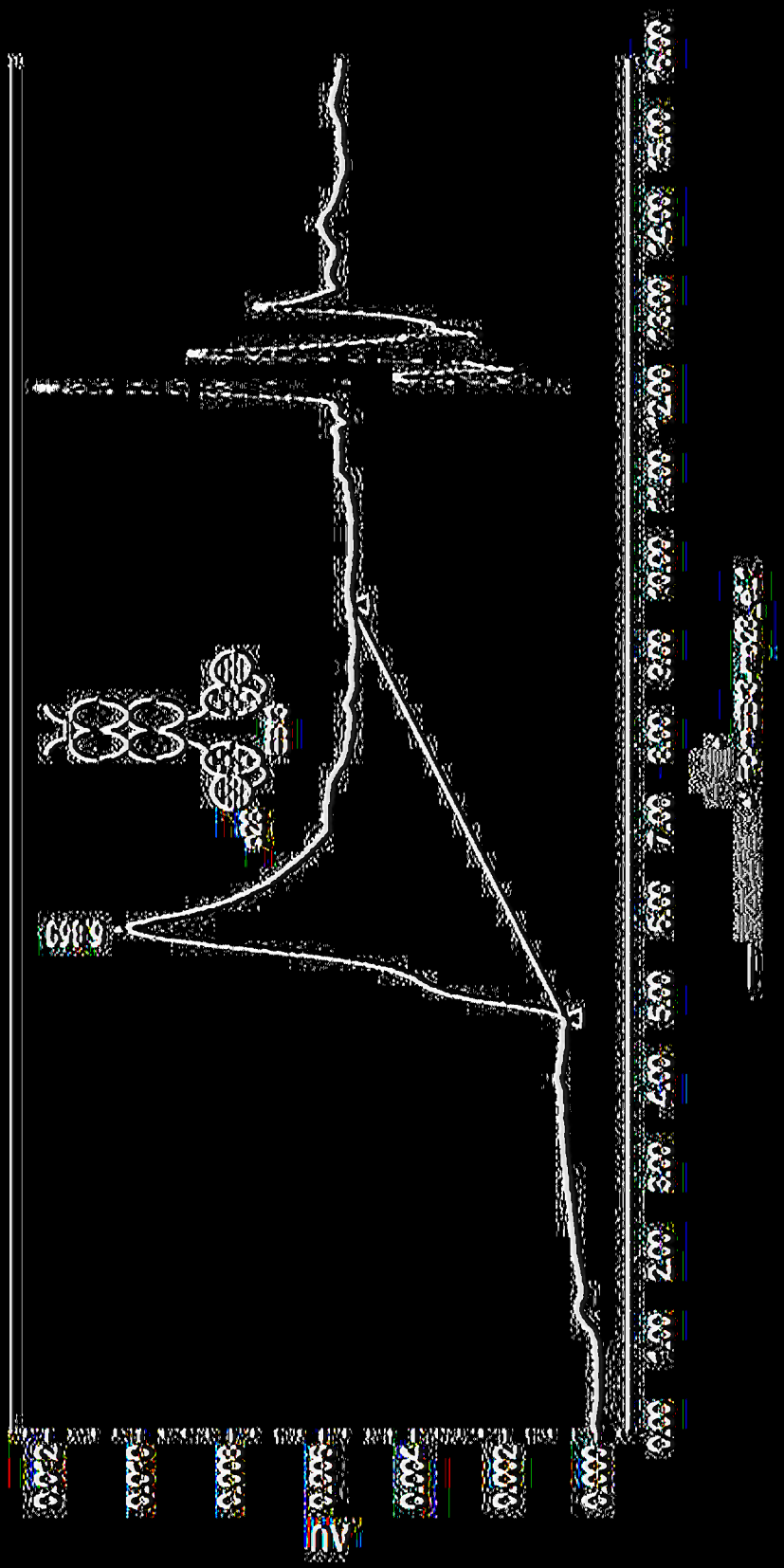


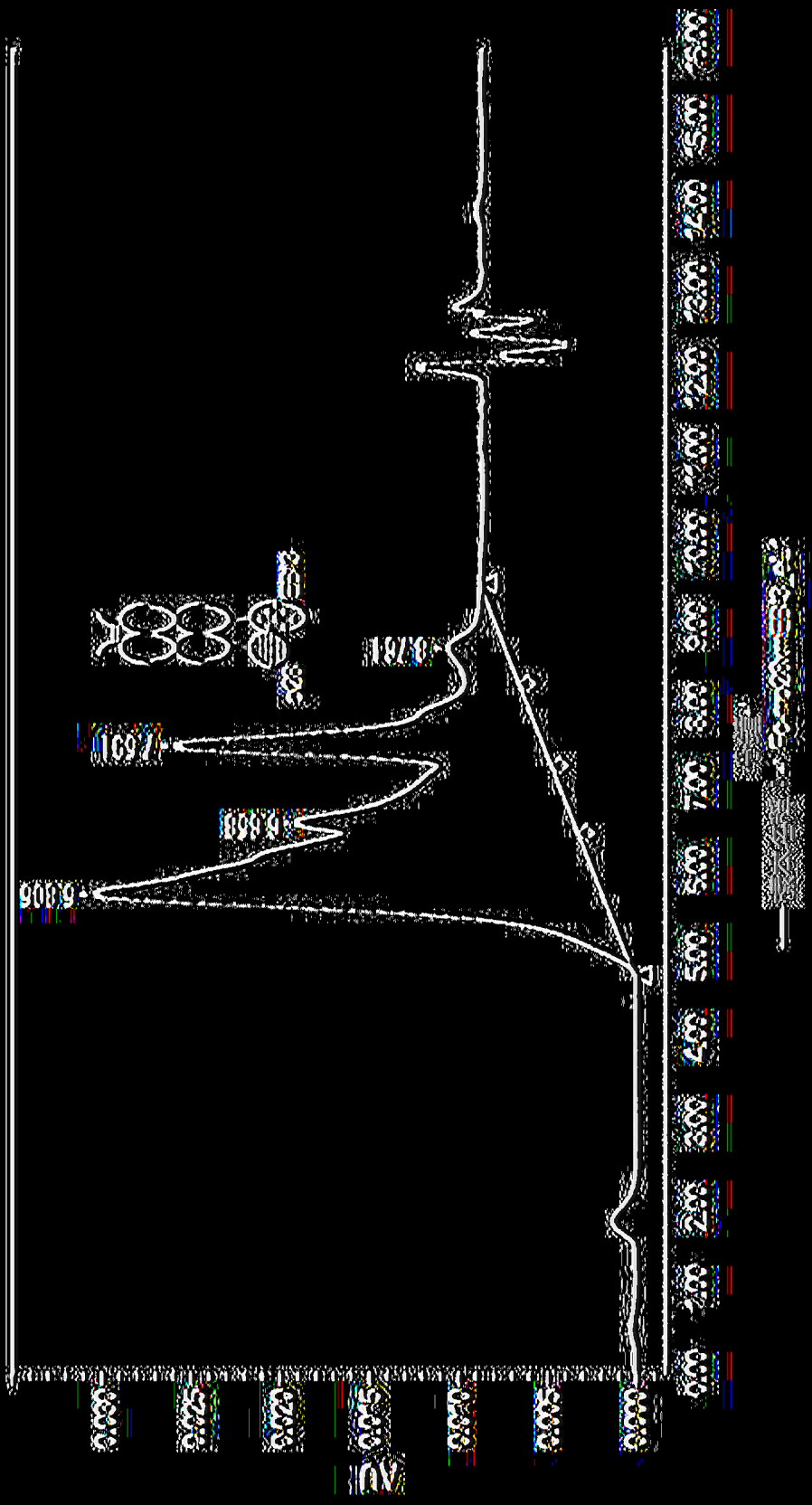
圖 9E



[圖 9F]

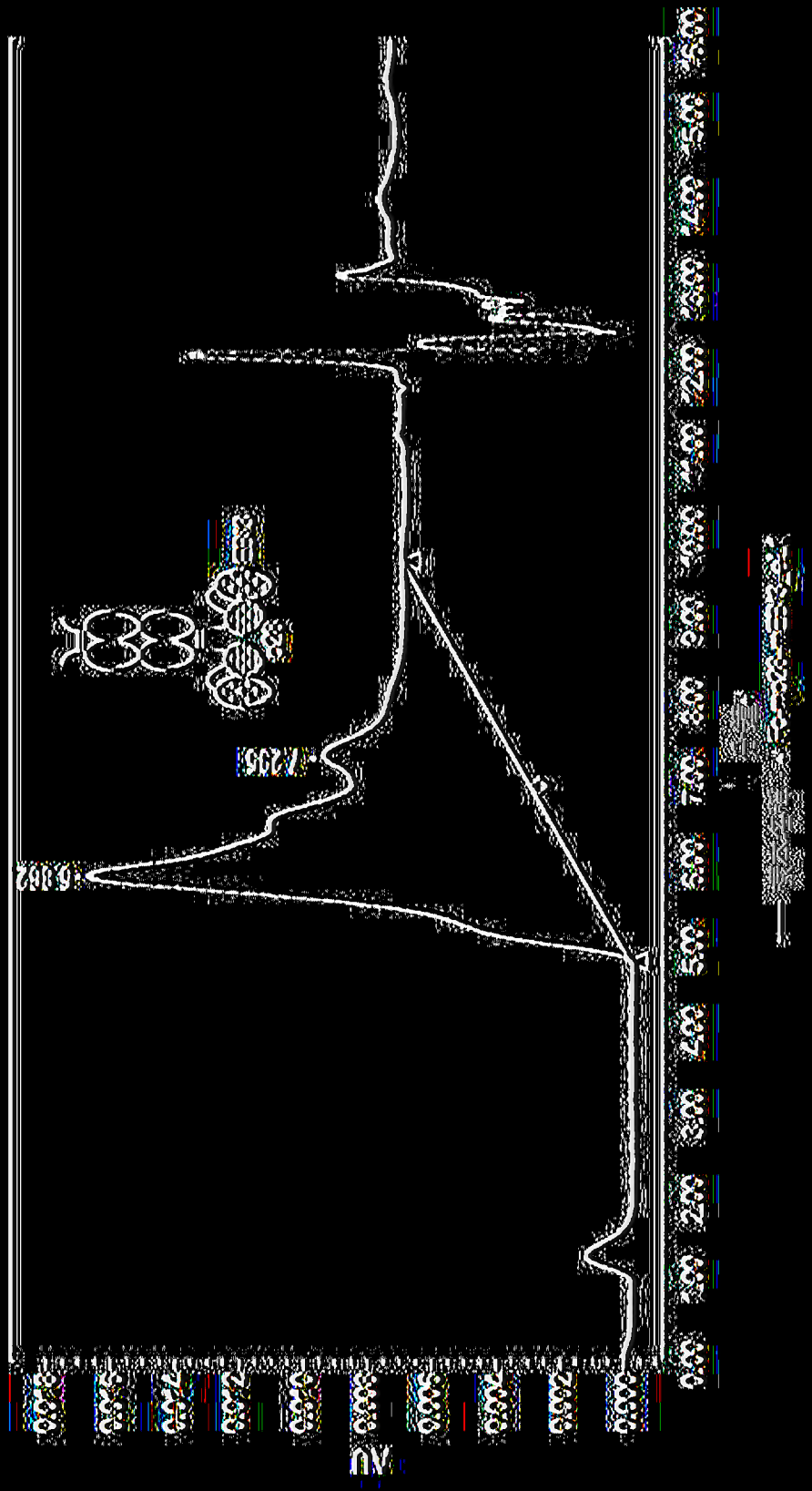


[圖 9G]



[圖 9(D)]

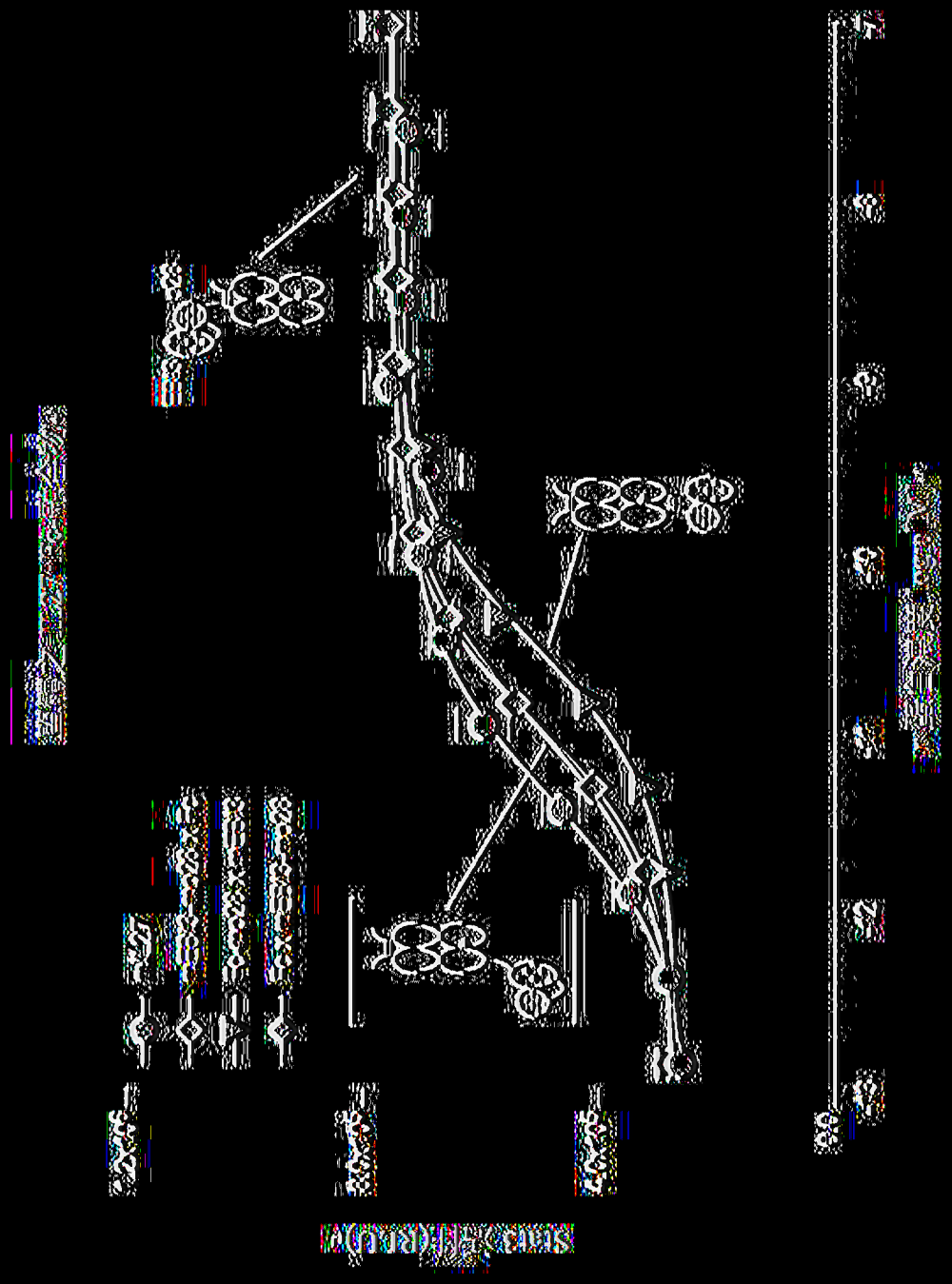
[圖 9D]



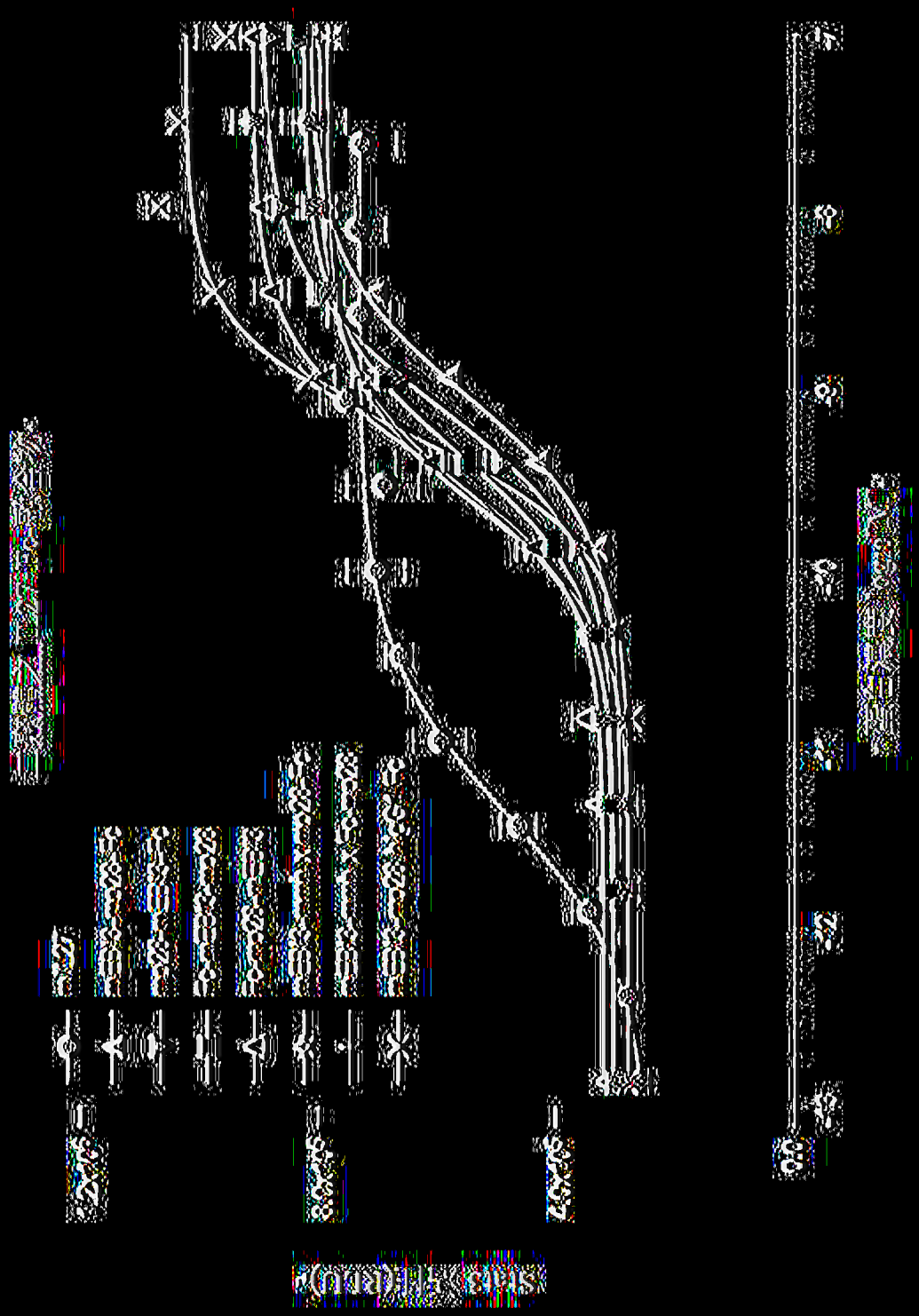
[(圖 9J)]

[圖 9K]

[圖 9L]



[圖 10A]



[(圖 10B)]

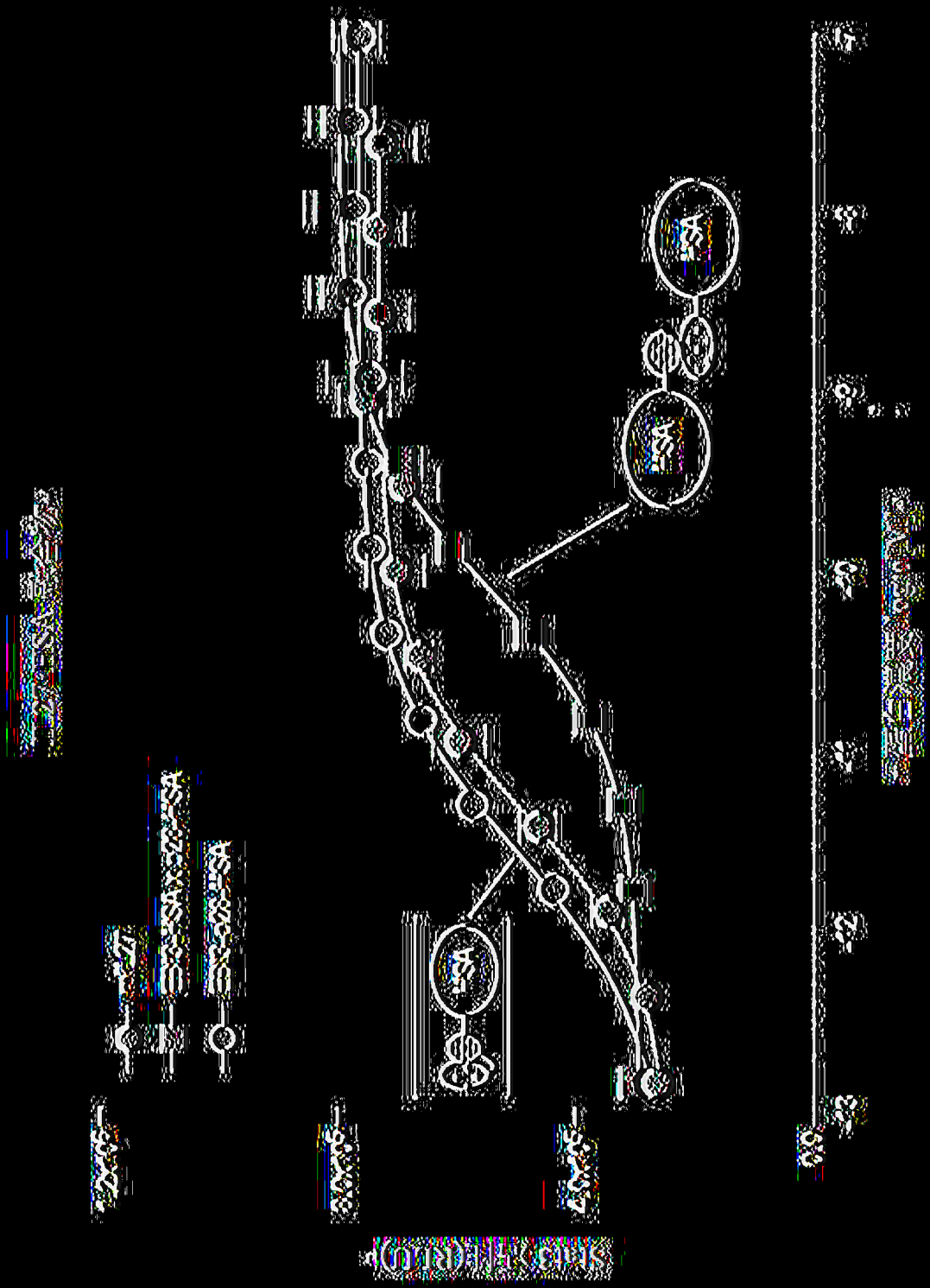
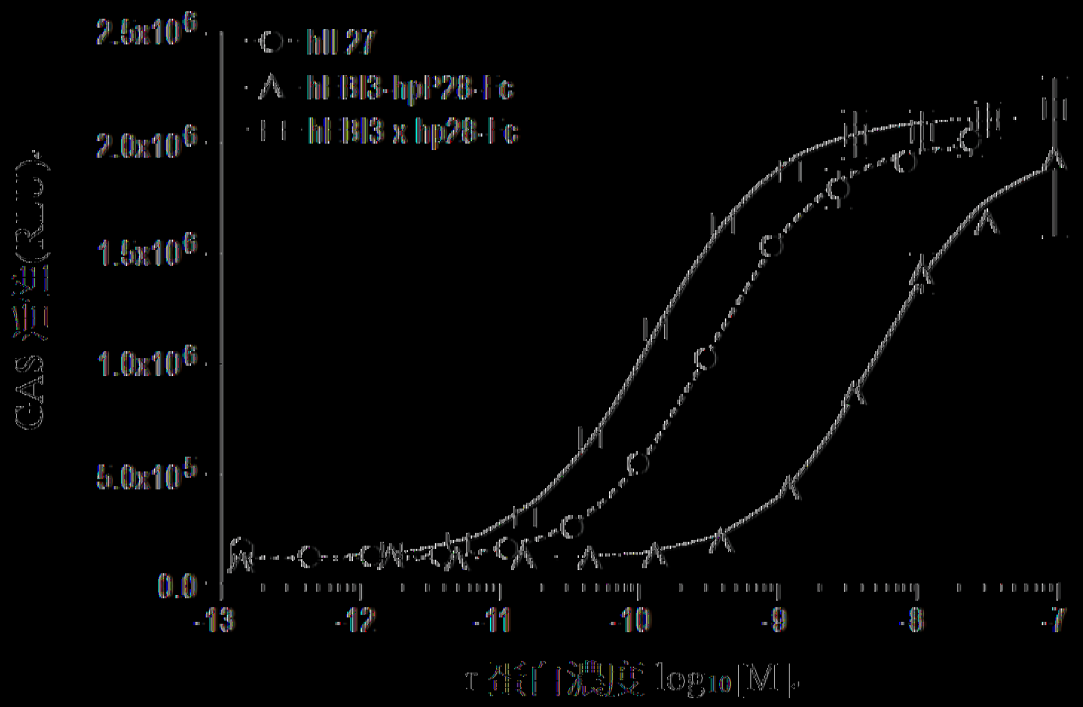
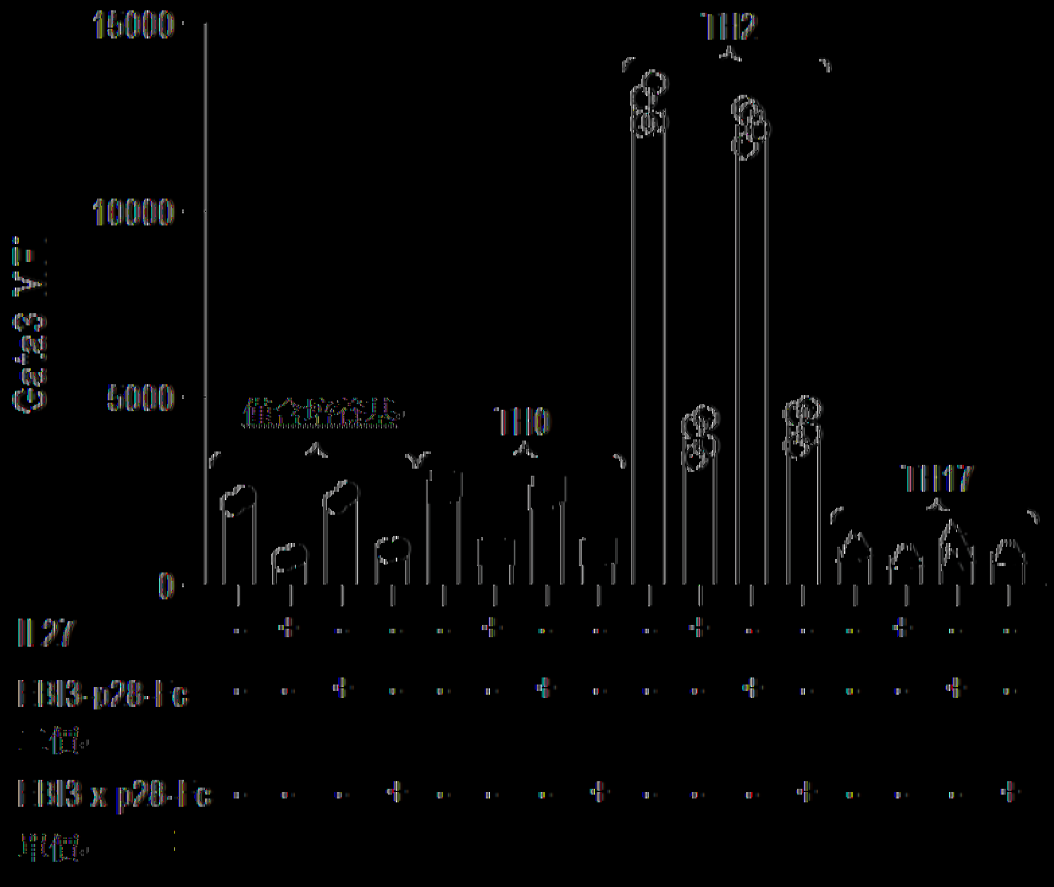


圖 10C

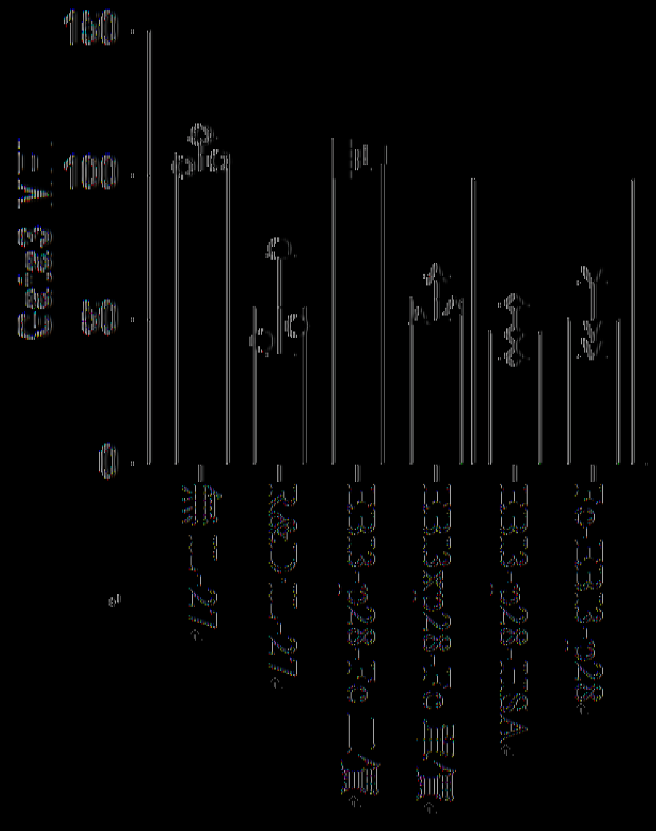

2.5x10^6
2.0x10^6
1.5x10^6
1.0x10^6
5.0x10^5
0.0
hIL27
hIL1B3-hpIL28-IFNλc
hIL1B3 x hpIL28-IFNλc
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
IFNλ濃度 log10[M]

[圖 11]

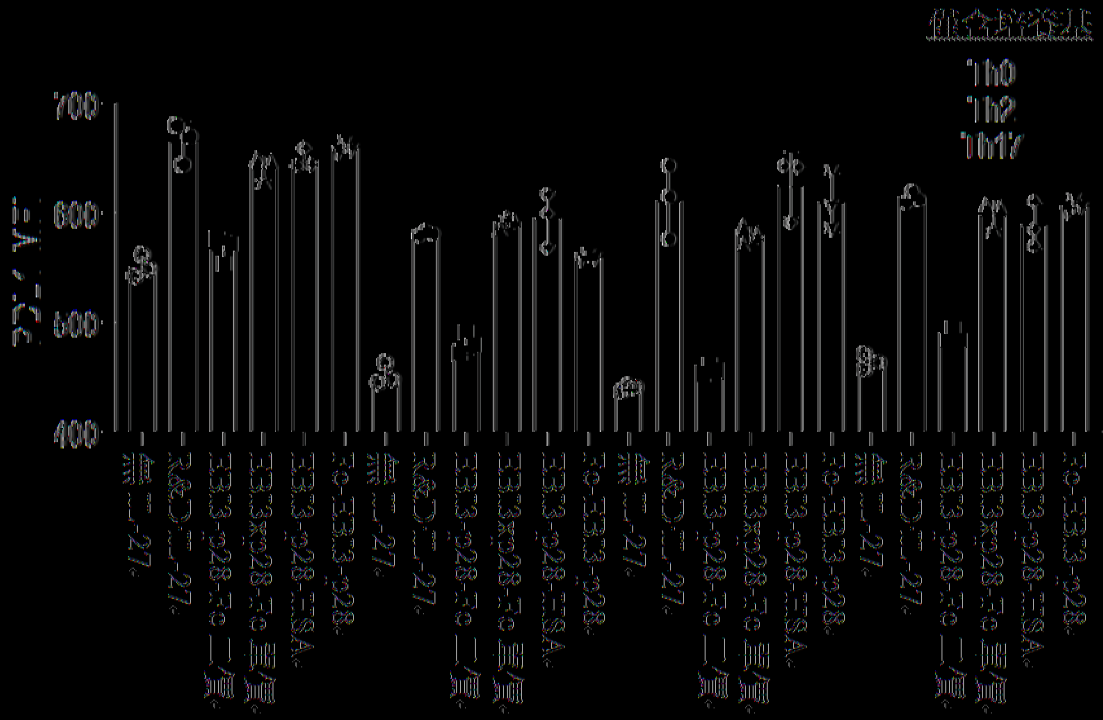

15000
10000
5000
0
重合遺伝子
TH0
TH2
TH17
hIL27
hIL1B3-p28-IFNλc
二重
hIL1B3 x p28-IFNλc
単重

[圖 12]

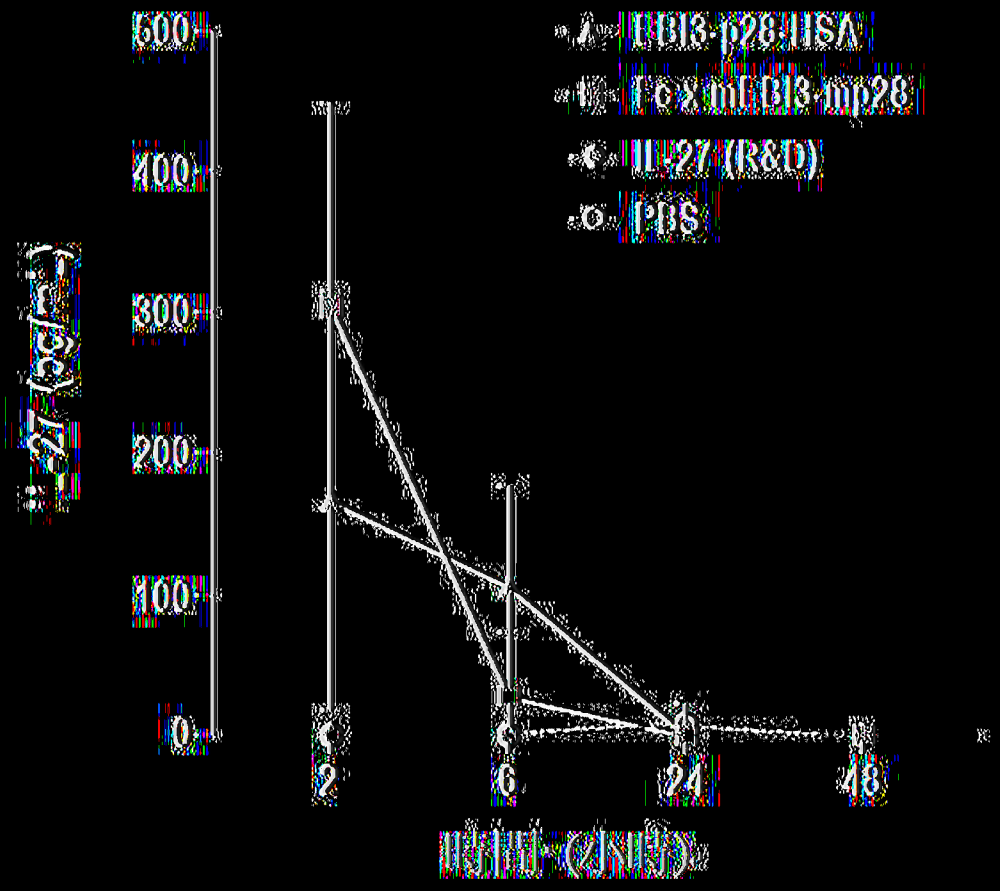
【圖 13A】


160
100
80
60
0
非 12.7
比較例2-1
比較例2-2
比較例2-3
比較例2-4

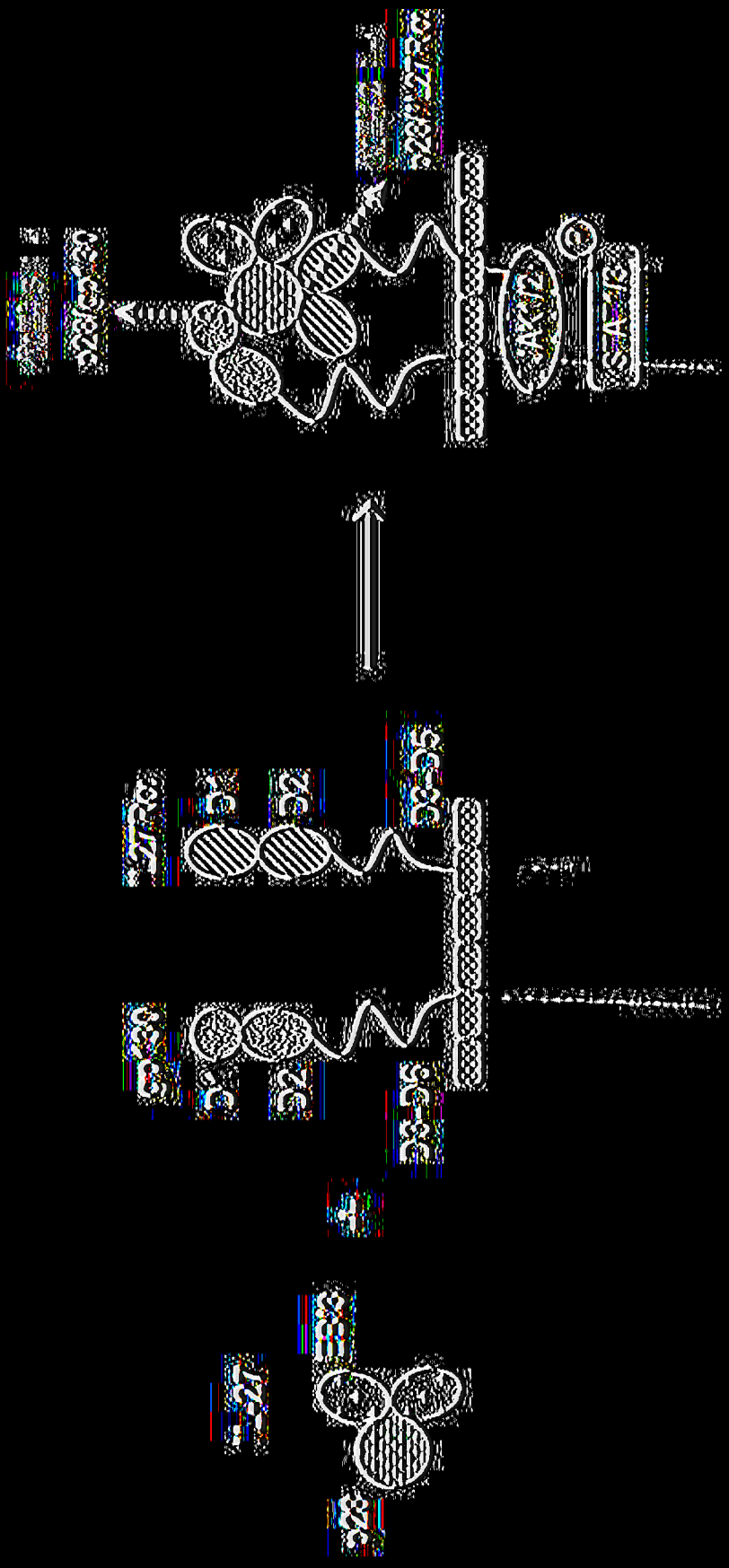
[圖 13B]


低介質損耗
1h0
1h2
1h17
700
600
500
400
非 12.7
比較例2-1
比較例2-2
比較例2-3
比較例2-4
比較例2-5
比較例2-6
比較例2-7
比較例2-8
比較例2-9
比較例2-10
比較例2-11
比較例2-12
比較例2-13
比較例2-14
比較例2-15
比較例2-16
比較例2-17
比較例2-18

[圖 13C]


600
400
300
200
100
0
2
6
24
48
IBI3-p28-HSA
4 o x mL IBI3-mp28
IL-27 (R&D)
PBS

[圖 14]



[圖 15A]

圖 15B

[圖 15C]

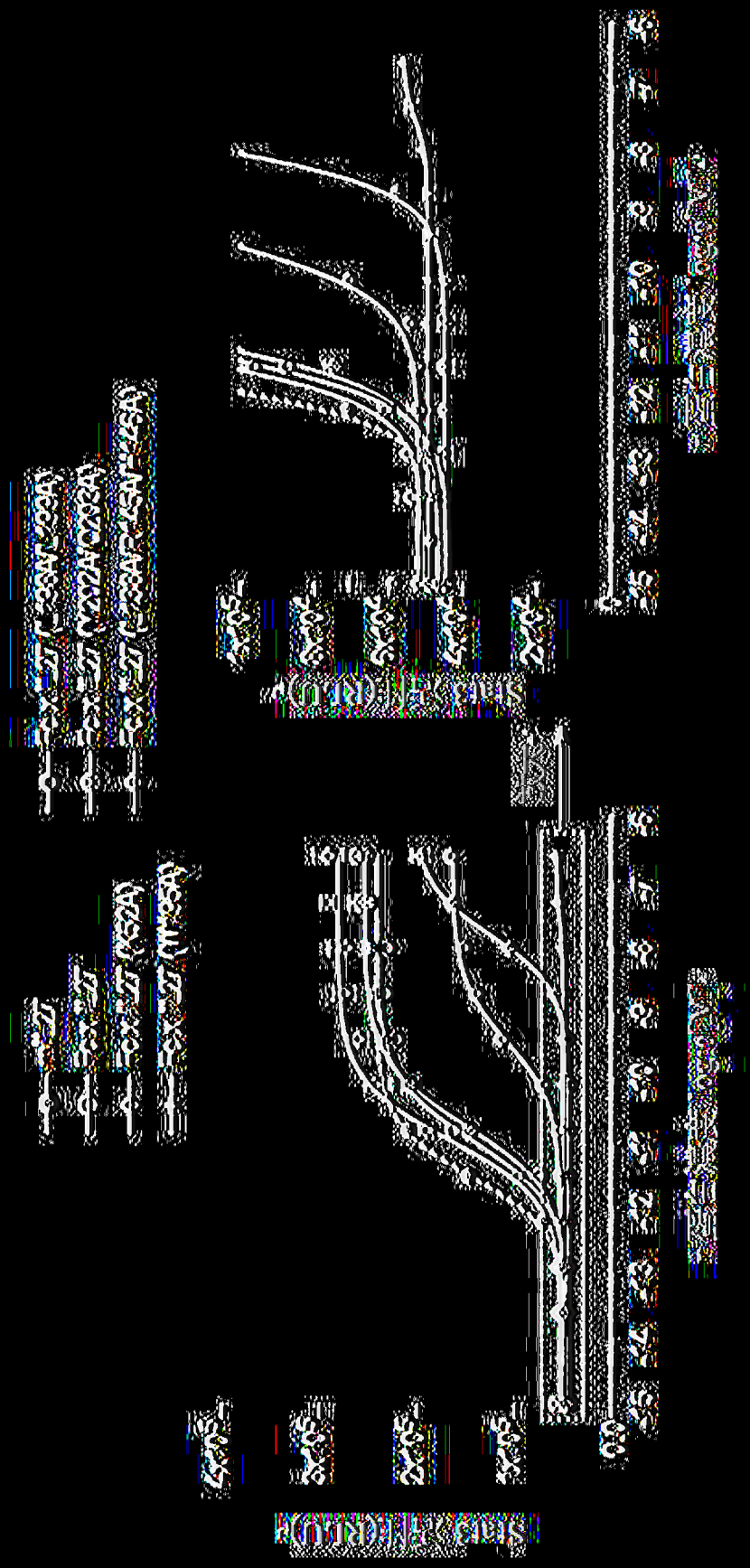
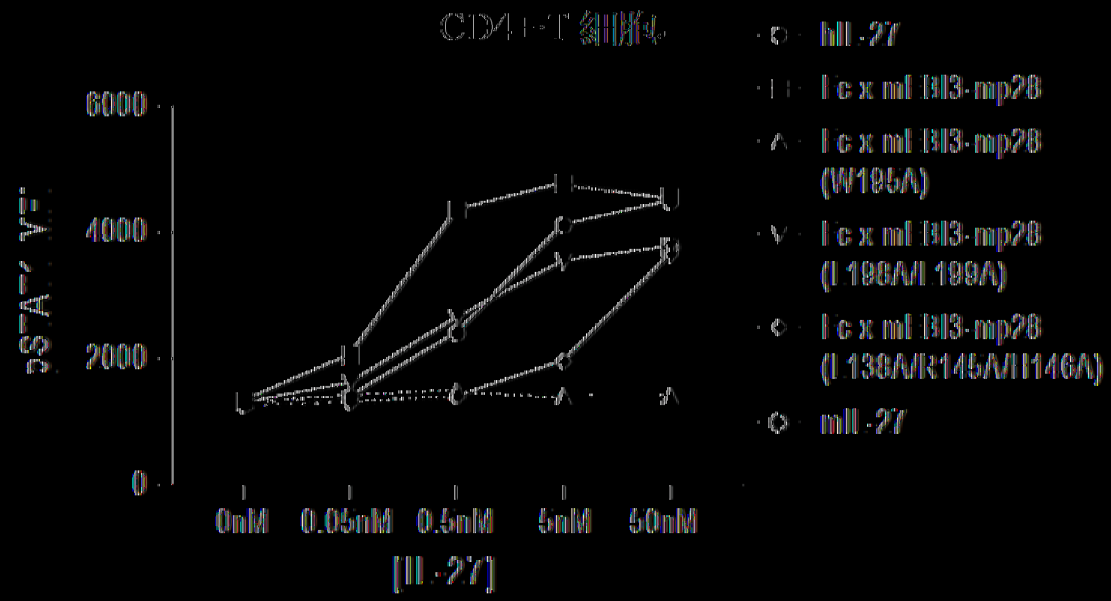
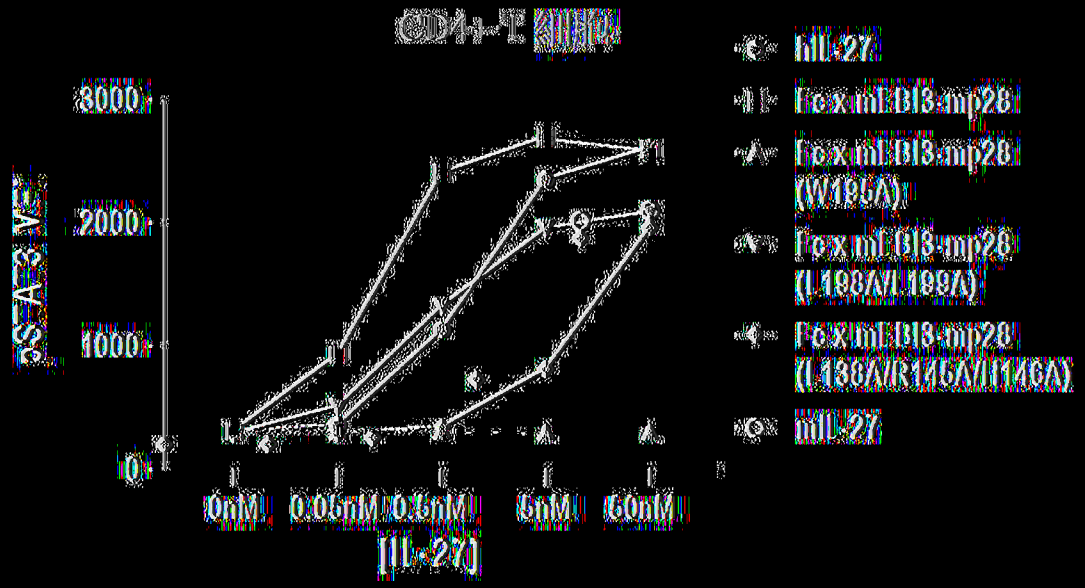


圖 16


CD4+T細胞
pSTAT3/MFI
6000
4000
2000
0
0nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
[IL-27]
IL-27
Fc x mIL-27Rα-mp28
Fc x mIL-27Rα-mp28 (W185A)
Fc x mIL-27Rα-mp28 (I 198A/M 199A)
Fc x mIL-27Rα-mp28 (I 138A/R145A/M146A)
mIL-27

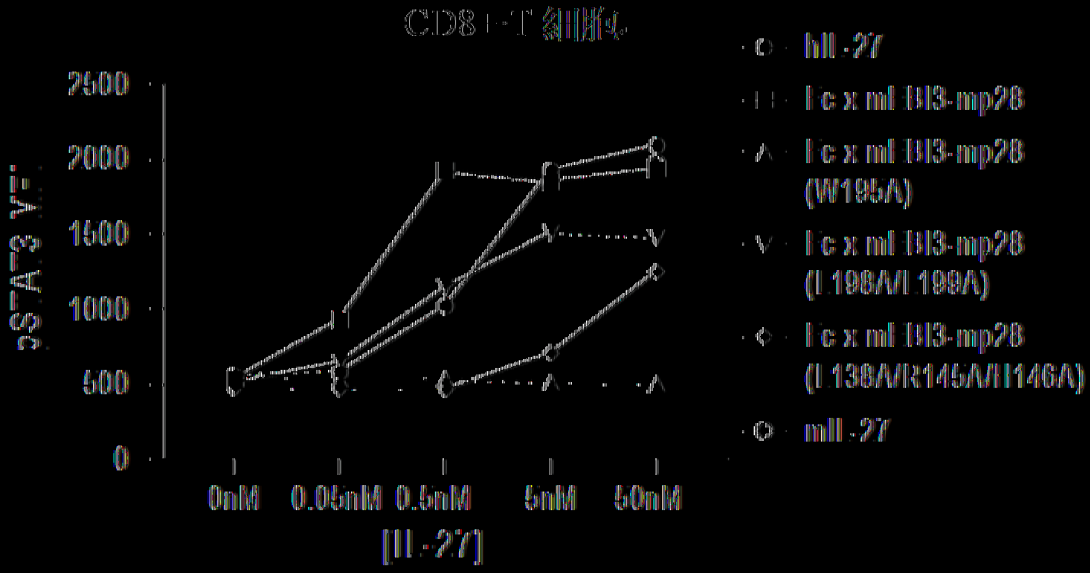
[圖 17A]


CD4+T細胞
pSTAT3/MFI
8000
2000
1000
0
0nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
[IL-27]
hIL-27
Fc x hIL-27Rα-mp28
Fc x hIL-27Rα-mp28 (W185A)
Fc x hIL-27Rα-mp28 (I 198A/M 199A)
Fc x hIL-27Rα-mp28 (I 138A/R145A/M146A)
hIL-27

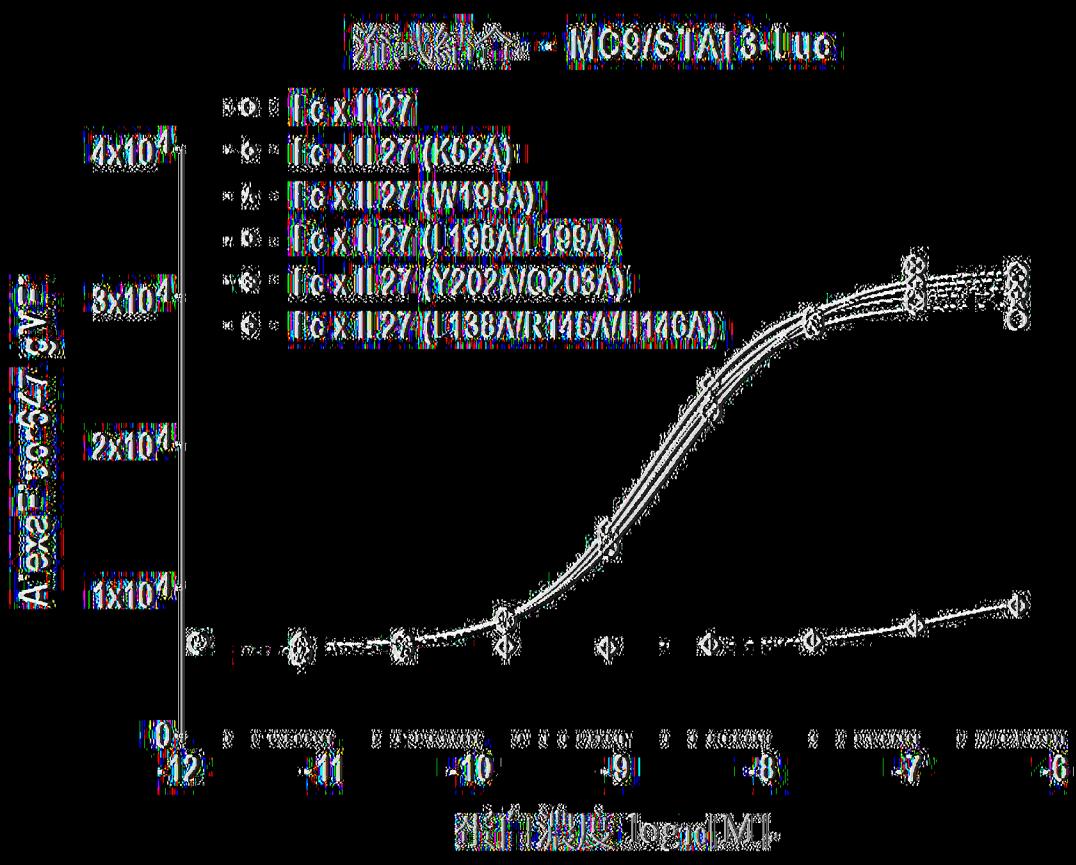
[圖 17B]

CD8+T細胞
4000
3000
2000
1000
0
IFN-γ (pg/mL)
0nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
[IL-27]
hIL-27
Fc x mIL-23-mp28
Fc x mIL-23-mp28 (W195A)
Fc x mIL-23-mp28 (I198A/I199A)
Fc x mIL-23-mp28 (I138A/R145A/H146A)
mIL-27

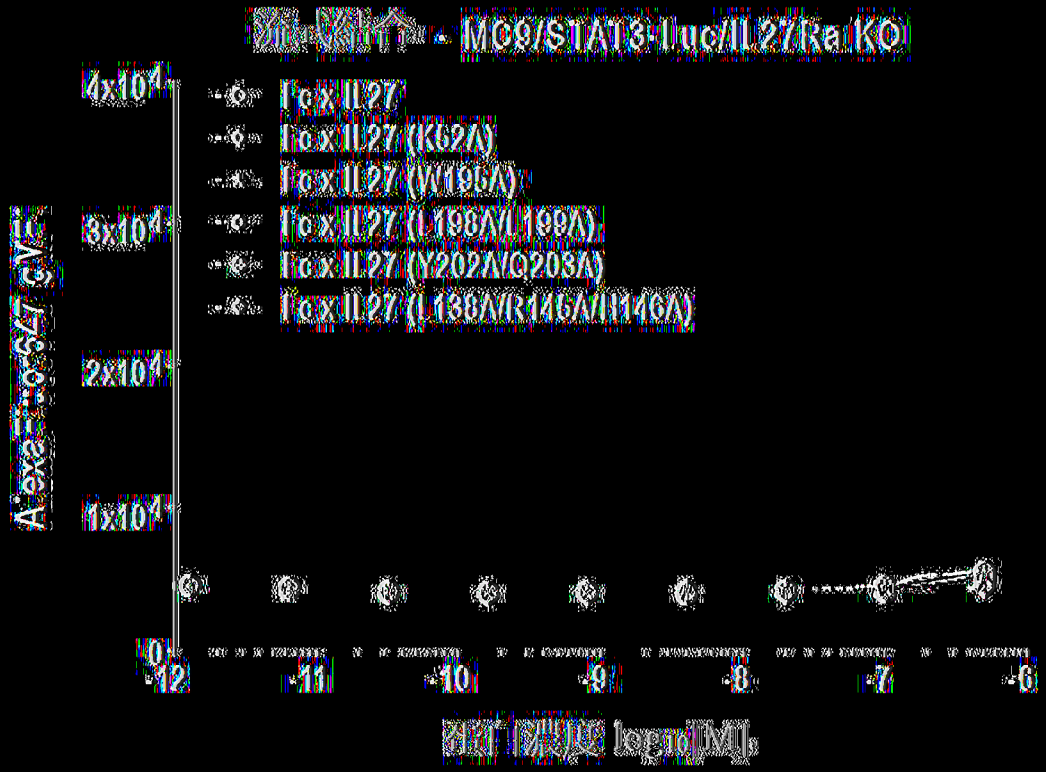
[圖 17C]


CD8+T細胞
2500
2000
1500
1000
500
0
IFN-γ (pg/mL)
0nM
0.05nM
0.5nM
5nM
50nM
[IL-27]
hIL-27
Fc x mIL-23-mp28
Fc x mIL-23-mp28 (W195A)
Fc x mIL-23-mp28 (I198A/I199A)
Fc x mIL-23-mp28 (I138A/R145A/H146A)
mIL-27

[圖 17D]


細胞株：MC9/STAT3-Luc
Fc x IL27
Fc x IL27 (K62A)
Fc x IL27 (W195A)
Fc x IL27 (L198A/L199A)
Fc x IL27 (Y202A/Q203A)
Fc x IL27 (L138A/R146A/H146A)
4x10^4
8x10^4
2x10^4
1x10^4
0
Alexa Fluor 647 cV
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
蛋白濃度 log10[M]

[圖 18A]


細胞株：MC9/STAT3-Luc/IL27Ra KO
Fc x IL27
Fc x IL27 (K62A)
Fc x IL27 (W195A)
Fc x IL27 (L198A/L199A)
Fc x IL27 (Y202A/Q203A)
Fc x IL27 (L138A/R146A/H146A)
4x10^4
8x10^4
2x10^4
1x10^4
0
Alexa Fluor 647 cV
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
蛋白濃度 log10[M]

[圖 18B]

圖 19A-19D

第3圖
第4圖
第5圖
第6圖
第7圖
第8圖
第9圖
第10圖
第11圖
第12圖
第13圖
第14圖
第15圖
第16圖
第17圖
第18圖
第19圖
第20圖
第21圖
第22圖
第23圖
第24圖
第25圖
第26圖
第27圖
第28圖
第29圖
第30圖
第31圖
第32圖
第33圖
第34圖
第35圖
第36圖
第37圖
第38圖
第39圖
第40圖
第41圖
第42圖
第43圖
第44圖
第45圖
第46圖
第47圖
第48圖
第49圖
第50圖
第51圖
第52圖
第53圖
第54圖
第55圖
第56圖
第57圖
第58圖
第59圖
第60圖
第61圖
第62圖
第63圖
第64圖
第65圖
第66圖
第67圖
第68圖
第69圖
第70圖
第71圖
第72圖
第73圖
第74圖
第75圖
第76圖
第77圖
第78圖
第79圖
第80圖
第81圖
第82圖
第83圖
第84圖
第85圖
第86圖
第87圖
第88圖
第89圖
第90圖
第91圖
第92圖
第93圖
第94圖
第95圖
第96圖
第97圖
第98圖
第99圖
第100圖
第101圖
第102圖
第103圖
第104圖
第105圖
第106圖
第107圖
第108圖
第109圖
第110圖
第111圖
第112圖
第113圖
第114圖
第115圖
第116圖
第117圖
第118圖
第119圖
第120圖
第121圖
第122圖
第123圖
第124圖
第125圖
第126圖
第127圖
第128圖
第129圖
第130圖
第131圖
第132圖
第133圖
第134圖
第135圖
第136圖
第137圖
第138圖
第139圖
第140圖
第141圖
第142圖
第143圖
第144圖
第145圖
第146圖
第147圖
第148圖
第149圖
第150圖
第151圖
第152圖
第153圖
第154圖
第155圖
第156圖
第157圖
第158圖
第159圖
第160圖
第161圖
第162圖
第163圖
第164圖
第165圖
第166圖
第167圖
第168圖
第169圖
第170圖
第171圖
第172圖
第173圖
第174圖
第175圖
第176圖
第177圖
第178圖
第179圖
第180圖
第181圖
第182圖
第183圖
第184圖
第185圖
第186圖
第187圖
第188圖
第189圖
第190圖
第191圖
第192圖
第193圖
第194圖
第195圖
第196圖
第197圖
第198圖
第199圖
第200圖
第201圖
第202圖
第203圖
第204圖
第205圖
第206圖
第207圖
第208圖
第209圖
第210圖
第211圖
第212圖
第213圖
第214圖
第215圖
第216圖
第217圖
第218圖
第219圖
第220圖
第221圖
第222圖
第223圖
第224圖
第225圖
第226圖
第227圖
第228圖
第229圖
第230圖
第231圖
第232圖
第233圖
第234圖
第235圖
第236圖
第237圖
第238圖
第239圖
第240圖
第241圖
第242圖
第243圖
第244圖
第245圖
第246圖
第247圖
第248圖
第249圖
第250圖
第251圖
第252圖
第253圖
第254圖
第255圖
第256圖
第257圖
第258圖
第259圖
第260圖
第261圖
第262圖
第263圖
第264圖
第265圖
第266圖
第267圖
第268圖
第269圖
第270圖
第271圖
第272圖
第273圖
第274圖
第275圖
第276圖
第277圖
第278圖
第279圖
第280圖
第281圖
第282圖
第283圖
第284圖
第285圖
第286圖
第287圖
第288圖
第289圖
第290圖
第291圖
第292圖
第293圖
第294圖
第295圖
第296圖
第297圖
第298圖
第299圖
第300圖
第301圖
第302圖
第303圖
第304圖
第305圖
第306圖
第307圖
第308圖
第309圖
第310圖
第311圖
第312圖
第313圖
第314圖
第315圖
第316圖
第317圖
第318圖
第319圖
第320圖
第321圖
第322圖
第323圖
第324圖
第325圖
第326圖
第327圖
第328圖
第329圖
第330圖
第331圖
第332圖
第333圖
第334圖
第335圖
第336圖
第337圖
第338圖
第339圖
第340圖
第341圖
第342圖
第343圖
第344圖
第345圖
第346圖
第347圖
第348圖
第349圖
第350圖
第351圖
第352圖
第353圖
第354圖
第355圖
第356圖
第357圖
第358圖
第359圖
第360圖
第361圖
第362圖
第363圖
第364圖
第365圖
第366圖
第367圖
第368圖
第369圖
第370圖
第371圖
第372圖
第373圖
第374圖
第375圖
第376圖
第377圖
第378圖
第379圖
第380圖
第381圖
第382圖
第383圖
第384圖
第385圖
第386圖
第387圖
第388圖
第389圖
第390圖
第391圖
第392圖
第393圖
第394圖
第395圖
第396圖
第397圖
第398圖
第399圖
第400圖
第401圖
第402圖
第403圖
第404圖
第405圖
第406圖
第407圖
第408圖
第409圖
第410圖
第411圖
第412圖
第413圖
第414圖
第415圖
第416圖
第417圖
第418圖
第419圖
第420圖
第421圖
第422圖
第423圖
第424圖
第425圖
第426圖
第427圖
第428圖
第429圖
第430圖
第431圖
第432圖
第433圖
第434圖
第435圖
第436圖
第437圖
第438圖
第439圖
第440圖
第441圖
第442圖
第443圖
第444圖
第445圖
第446圖
第447圖
第448圖
第449圖
第450圖
第451圖
第452圖
第453圖
第454圖
第455圖
第456圖
第457圖
第458圖
第459圖
第460圖
第461圖
第462圖
第463圖
第464圖
第465圖
第466圖
第467圖
第468圖
第469圖
第470圖
第471圖
第472圖
第473圖
第474圖
第475圖
第476圖
第477圖
第478圖
第479圖
第480圖
第481圖
第482圖
第483圖
第484圖
第485圖
第486圖
第487圖
第488圖
第489圖
第490圖
第491圖
第492圖
第493圖
第494圖
第495圖
第496圖
第497圖
第498圖
第499圖
第500圖
第501圖
第502圖
第503圖
第504圖
第505圖
第506圖
第507圖
第508圖
第509圖
第510圖
第511圖
第512圖
第513圖
第514圖
第515圖
第516圖
第517圖
第518圖
第519圖
第520圖
第521圖
第522圖
第523圖
第524圖
第525圖
第526圖
第527圖
第528圖
第529圖
第530圖
第531圖
第532圖
第533圖
第534圖
第535圖
第536圖
第537圖
第538圖
第539圖
第540圖
第541圖
第542圖
第543圖
第544圖
第545圖
第546圖
第547圖
第548圖
第549圖
第550圖
第551圖
第552圖
第553圖
第554圖
第555圖
第556圖
第557圖
第558圖
第559圖
第560圖
第561圖
第562圖
第563圖
第564圖
第565圖
第566圖
第567圖
第568圖
第569圖
第570圖
第571圖
第572圖
第573圖
第574圖
第575圖
第576圖
第577圖
第578圖
第579圖
第580圖
第581圖
第582圖
第583圖
第584圖
第585圖
第586圖
第587圖
第588圖
第589圖
第590圖
第591圖
第592圖
第593圖
第594圖
第595圖
第596圖
第597圖
第598圖
第599圖
第600圖
第601圖
第602圖
第603圖
第604圖
第605圖
第606圖
第607圖
第608圖
第609圖
第610圖
第611圖
第612圖
第613圖
第614圖
第615圖
第616圖
第617圖
第618圖
第619圖
第620圖
第621圖
第622圖
第623圖
第624圖
第625圖
第626圖
第627圖
第628圖
第629圖
第630圖
第631圖
第632圖
第633圖
第634圖
第635圖
第636圖
第637圖
第638圖
第639圖
第640圖
第641圖
第642圖
第643圖
第644圖
第645圖
第646圖
第647圖
第648圖
第649圖
第650圖
第651圖
第652圖
第653圖
第654圖
第655圖
第656圖
第657圖
第658圖
第659圖
第660圖
第661圖
第662圖
第663圖
第664圖
第665圖
第666圖
第667圖
第668圖
第669圖
第670圖
第671圖
第672圖
第673圖
第674圖
第675圖
第676圖
第677圖
第678圖
第679圖
第680圖
第681圖
第682圖
第683圖
第684圖
第685圖
第686圖
第687圖
第688圖
第689圖
第690圖
第691圖
第692圖
第693圖
第694圖
第695圖
第696圖
第697圖
第698圖
第699圖
第700圖
第701圖
第702圖
第703圖
第704圖
第705圖
第706圖
第707圖
第708圖
第709圖
第710圖
第711圖
第712圖
第713圖
第714圖
第715圖
第716圖
第717圖
第718圖
第719圖
第720圖
第721圖
第722圖
第723圖
第724圖
第725圖
第726圖
第727圖
第728圖
第729圖
第730圖
第731圖
第732圖
第733圖
第734圖
第735圖
第736圖
第737圖
第738圖
第739圖
第740圖
第741圖
第742圖
第743圖
第744圖
第745圖
第746圖
第747圖
第748圖
第749圖
第750圖
第751圖
第752圖
第753圖
第754圖
第755圖
第756圖
第757圖
第758圖
第759圖
第760圖
第761圖
第762圖
第763圖
第764圖
第765圖
第766圖
第767圖
第768圖
第769圖
第770圖
第771圖
第772圖
第773圖
第774圖
第775圖
第776圖
第777圖
第778圖
第779圖
第780圖
第781圖
第782圖
第783圖
第784圖
第785圖
第786圖
第787圖
第788圖
第789圖
第790圖
第791圖
第792圖
第793圖
第794圖
第795圖
第796圖
第797圖
第798圖
第799圖
第800圖
第801圖
第802圖
第803圖
第804圖
第805圖
第806圖
第807圖
第808圖
第809圖
第810圖
第811圖
第812圖
第813圖
第814圖
第815圖
第816圖
第817圖
第818圖
第819圖
第820圖
第821圖
第822圖
第823圖
第824圖
第825圖
第826圖
第827圖
第828圖
第829圖
第830圖
第831圖
第832圖
第833圖
第834圖
第835圖
第836圖
第837圖
第838圖
第839圖
第840圖
第841圖
第842圖
第843圖
第844圖
第845圖
第846圖
第847圖
第848圖
第849圖
第850圖
第851圖
第852圖
第853圖
第854圖
第855圖
第856圖
第857圖
第858圖
第859圖
第860圖
第861圖
第862圖
第863圖
第864圖
第865圖
第866圖
第867圖
第868圖
第869圖
第870圖
第871圖
第872圖
第873圖
第874圖
第875圖
第876圖
第877圖
第878圖
第879圖
第880圖
第881圖
第882圖
第883圖
第884圖
第885圖
第886圖
第887圖
第888圖
第889圖
第890圖
第891圖
第892圖
第893圖
第894圖
第895圖
第896圖
第897圖
第898圖
第899圖
第900圖
第901圖
第902圖
第903圖
第904圖
第905圖
第906圖
第907圖
第908圖
第909圖
第910圖
第911圖
第912圖
第913圖
第914圖
第915圖
第916圖
第917圖
第918圖
第919圖
第920圖
第921圖
第922圖
第923圖
第924圖
第925圖
第926圖
第927圖
第928圖
第929圖
第930圖
第931圖
第932圖
第933圖
第934圖
第935圖
第936圖
第937圖
第938圖
第939圖
第940圖
第941圖
第942圖
第943圖
第944圖
第945圖
第946圖
第947圖
第948圖
第949圖
第950圖
第951圖
第952圖
第953圖
第954圖
第955圖
第956圖
第957圖
第958圖
第959圖
第960圖
第961圖
第962圖
第963圖
第964圖
第965圖
第966圖
第967圖
第968圖
第969圖
第970圖
第971圖
第972圖
第973圖
第974圖
第975圖
第976圖
第977圖
第978圖
第979圖
第980圖
第981圖
第982圖
第983圖
第984圖
第985圖
第986圖
第987圖
第988圖
第989圖
第990圖
第991圖
第992圖
第993圖
第994圖
第995圖
第996圖
第997圖
第998圖
第999圖
第1000圖

圖 19E-19D

112 年 2 月 13 日

【發明說明書】

【中文發明名稱】新穎的IL27受體促效劑及其使用方法

【英文發明名稱】NOVEL IL27 RECEPTOR AGONISTS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】本申請係聲請2021年8月16日申請的美國臨時申請案號63/233,651之優先權，其內容係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

【0002】介白素-27(IL27 或 IL-27)為二個次單元：艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)誘導基因 3(EBI3)和 IL27 p28 (p28)所組成的異二聚體細胞激素。IL27 在結構上係與 IL27 和 IL6 細胞激素家族相關。IL27 經由與 gp130 和 IL27Ra(WSX1)組成的受體複合物結合並媒介訊號傳遞，其係活化 Janus 激酶(JAK)-訊號轉導和轉錄活化因子(STAT)和絲裂原活化蛋白激酶(MAPK)訊號傳遞(Kastelein *et al.*, 2007, Annu Rev Immunol. 25:221–242)。

【0003】IL27 最初經提出為一免疫增強細胞激素，然而後續的研究顯示 IL27 展現複雜的免疫調節功能(綜述於 Fabbi *et al.*, 2017, Mediators of Inflammation 42:1-14)。由於其多效活性，IL27 與廣範圍的疾病、病症和症狀相關聯，包括發炎症狀和免疫相關病症。

【0004】在治療中使用 IL27，及尤其是任何形式的重組 IL27 的缺點之一為其血清半衰期短。在活體內 IL27 活性的喪失可能是由於數種因素造成的，包括腎清除和蛋白水解降解。

【0005】藉由提升IL27的循環壽命(延遲清除)、溶解度和穩定性，具有一在治療期間全身暴露期間較佳耐受性之IL27受體促效劑應為有利的。帶有提升

的治療指數和最小的副作用，同時以治療上有效劑量給藥的IL27受體促效劑應為更加有利的。本文解決了本領域中此項和其他相關需求。

【發明內容】

【0006】 本文提供了新穎的 IL27 受體促效劑。在特定方面，IL27 受體促效劑解決了 IL27 治療的缺點，且其特徵為憑藉改善的半衰期及/或改善的安全性概況而改良的治療概況。在另外方面，IL27 受體促效劑解決了與傳統重組 IL27 融合結構有關的聚集問題，例如包含 p28、EBI3 和 Fc 結構域的融合蛋白。本文之 IL27 受體促效劑典型地係包括或由 IL27 突變蛋白所組成，這些突變蛋白與天然 IL27 的不同之處在於 p28 和/或 EBI3 的一級胺基酸序列及/或包含通常不存在於 IL27 中的額外結構域或基團(moiety)。IL27 受體(可與「IL27 促效劑」交換使用)和突變蛋白典型地係包括一個或一對 IL27 單體，其各自係包括一 p28 及/或 EBI3 基團和一視情況存在的多聚化基團(例如，Fc 結構域)、視情況存在的穩定化基團(例如人類血清白蛋白)及/或視情況存在的靶向基團(例如 scFv)抗體)或靶向基團之組份(例如 Fab 靶向部分的 VH 結構域)，視情況地與一或多條另外的多肽鏈相連結(例如一包括另外多聚化基團(例如，Fc 結構域)或靶向基團組份(例如，Fab 靶向基團的 VL 結構域)之多肽鏈)。示例的 IL27 單體係揭示於 05.2 章節中。示例的 IL27 受體促效劑係揭示於 05.2 章節和經編號的實施例 24 至 318，並描繪於圖 3 至 6 中。

【0007】 本文進一步係提供併入有助於改善的治療概況之胺基酸取代的變體 p28 部分。示例的變體 p28 部分係揭示於 5.3.2 章節和經編號的實施例 1 至 23 中。

【0008】 本文進一步係提供 p28 蛋白和 EBI3 蛋白。本文之某些 IL27 受體促效劑和突變蛋白係包括與 EBI3 蛋白連結的 p28 蛋白。

【0009】 在特定方面，p28 蛋白係包含一 p28 基團和一多聚化(例如，Fc)結構域。p28 蛋白可包括一、二或更多條多肽鏈且典型地係配置來與 EBI3 基團結合，例如 EBI3 蛋白的 EBI3 基團。在某些實施例中，p28 蛋白不包括 EBI3 基團。示例的 p28 蛋白係揭示於 5.2 章節和經編號的實施例 319 至 326 中。

【0010】 在特定方面，EBI3 蛋白係包括一 EBI3 基團和一多聚化(例如，Fc)結構域。EBI3 蛋白可包括一、二或更多條多肽鏈且典型地係配置來與 p28 基團結合，例如 p28 蛋白的 p28 基團。在某些實施例中，EBI3 蛋白不包括 p28 基團。示例的 EBI3 蛋白係揭示於 5.2 章節和經編號的實施例 327 至 334 中。

【0011】 本文進一步係提供編碼本文之 IL27 受體促效劑、IL2 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的核酸。編碼由二條或更多條多肽鏈組成的 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、P28 蛋白之核酸可為單一核酸(例如，編碼所有多肽鏈之載體)或多數個核酸(例如，編碼不同多肽鏈之二或更多個載體)。本文進一步係提供經工程改造用以表現本文之核酸和 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的宿主細胞和細胞株。本文進一步係提供製造本文之 IL27 受體或促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、P28 基團或 EBI3 基團的方法。示例的核酸、宿主細胞、細胞株和製造 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團之方法係描述於 5.9 章節和經編號的實例335 至343 中，見下文。

【0012】 本文進一步係提供包括本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白、IL27 單體、p28 蛋白、EBI3 蛋白、p28 基團和 EBI3 基團的醫藥組成物。示例的醫藥組成物係描述於 5.10 章節和經編號的實例 344 至 346 中，見下文。

【0013】 本文中進一步係提供使用本文之IL27受體促效劑、IL27突變蛋白、IL27單體、p28蛋白、EBI3蛋白、p28基團、EBI3基團和醫藥組成物之方法，例如，用於調節免疫反應、治療自體免疫症狀及/或局部遞送IL27受體促效劑。示例的方法係描述於5.11章節和經編號的實施例347至355中，見下文。

【圖式簡單說明】

【0014】 **圖 1A 至圖 1B** 為 IL27 異二聚體(圖 1A)和異二聚 IL27 受體(圖 1B)之示意圖。

【0015】 **圖 2** 為野生型 IL27 異二聚體之示意圖。

【0016】**圖 3A 至圖 3G** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M1 至 IL27M3 和 IL27M12 至 IL27M15 之實施例的各種方向。在其中一個 CH3 結構域中的三角形係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞(knob-in-hole)突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0017】**圖 4A 至圖 4G** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M4 至 IL27M6 和 IL27M16 至 IL27M19 之實施例的另外方向。在其中一個 CH3 結構域中的三角形係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0018】**圖 5A 至圖 5B** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M20(圖 5A)和 IL27M21(圖 5B)，包括人類血清白蛋白(HSA)之實施例的另外方向。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0019】**圖 6A 至圖 6E** 係說明本文 IL27 促效劑稱為 IL27M7 至 IL27M11 之實施例的另外方向。在其中一個 CH3 結構域中的星號係指二個 CH3 為不同的且含有一或更多個允許異二聚化之突變(例如，旋鈕在孔洞突變，星狀突變等)。此等圖例意在描繪包含在 IL27 促效劑中的結構域之組態，包括 N-至 C-端順序，且無意表達特定的序列、尺寸或三維結構。

【0020】**圖 7A 至圖 7C** 係說明在 STAT3-媒介的螢光素酶報導子活性和 IL27 突變蛋白之聚集概況的活性。重組的 IL27 和 IL27 突變蛋白在工程改造的 MC9/STAT3-Luc 報導子細胞中增加了 STAT3-反應元件驅動的螢光素酶活性。黑色實心圓代表市售的鼠類 IL27(購自 R&D Systems)，閉合實心三角形代表 EBI3 x p28-Fc(單價)(一具有 IL27M2 方向之 IL27 促效劑的實例)，閉合實心正方形代表 EBI3-p28-Fc(二價)(一具有 IL27M1 方向之 IL27 促效劑的實例)(圖 7A)。EBI3 x p28-Fc(單價)之 SE-UPLC 之概況係如圖 7B 中所示而 EBI3-p28-Fc (二價)之聚集概況係如圖 7C 中所示。

【0021】 **圖 8** 係說明 IL27 突變蛋白對分離自初始脾臟的 CD4+ T 細胞中 STAT1 磷酸化的活性。重組的 IL27 和 EBI3 x p28-Fc(單價)而非 EBI3-p28-Fc(二價)誘導分離自初始脾臟之 CD4+ T 細胞中 pSTAT1 劑量依賴性的增加。圓圈代表市售的鼠類 IL27(購自 R&D Systems)，正方形代表 EBI3-p28-Fc(二價)，三角形代表 EBI3 x p28-Fc(單價)。

【0022】 **圖 9A 至圖 9L** 係說明本文之 IL27 促效劑的 SE-UPLC 跡線。圖 9A 和 9B：IL27 促效劑的 IL27 結構域為人類來源的。圖 9C 至圖 9L：IL27 促效劑的 IL27 結構域為鼠類來源的。

【0023】 **圖 10A 至圖 10C** 係說明在一 IL27 報導子分析中本文之 IL27 促效劑對小鼠細胞株的活性。MC9/STAT3-Luc 細胞係以滴定的 mIL27 單體 IL2 Fc 融合物(圖 10A)或二聚體 IL27 Fc 融合物(圖 10B)或 IL27 HSA 融合物(圖 10C)一起培養。

【0024】 **圖 11** 係說明在一 IL27 報導子分析中本文之 IL27 促效劑對人類細胞株的活性。將 NCI-H929/GAS-Luc 細胞以滴定的人類 IL27(虛線與實心圓)或單價(hEBI3xhp28-Fc(例如，具有 IL27M2 組態)；實線與正方形)或二價(hEBI3-hp28-Fc(例如，具有 IL27M1 組態)；實線與三角形)IL27-Fc 一起培養。5 h 和 30 min 後，藉由發光讀數評估 STAT1 活性。

【0025】 **圖 12** 係說明 IL27 突變蛋白對初始 CD4+小鼠 T 細胞的 Th0、Th2 和 Th17 極化之活性。如藉由在 Th2 極化誘導條件下 Th2 相關轉錄因子 Gata3 之表達降低所測(Th0：10ug/mL 抗-IFNg + 10ug/mL 抗-IL-4)，Th2：10ug/mL 抗-IFNg + 50ng/mL rIL-4，Th17：10 ug/mL 抗-IFNg + 10 ug/mL 抗-IFNg -IL-4 + 1 ng/mL rhTGFb + 10 ng/mL rIL-6)，重組的 IL27 和 EBI3 x p28-Fc(單價)而非 EBI3-p28-Fc(二價)可抑制初始 CD4+小鼠 T 細胞的 Th2 極化。

【0026】 **圖 13A 至圖 13C** 係說明如在活體外小鼠 T 細胞極化分析中所評估的，本文之重組 IL27 突變蛋白在 Th2 極化期間抑制 Gata3 表現的能力(10 ug/mL 抗-IFNg+50 ng/mL IL-4)。(圖 13A)係顯示在 CD4+ T 細胞上顯現 Gata3 表現之流式細胞圖。(圖 13B)定量 Gata3 MFI。(圖 13C)以一活體外小鼠 T 細胞極化分析評估本文之重組 IL27 突變蛋白在 T 細胞極化條件下促進 PDL1 表現的能力(Th0: 10

ug/mL 抗-IFNg + 10ug/mL 抗-IL-4)、Th2：10 ug/mL 抗-IFNg + 50 ng/mL rIL-4、Th17：10 ug/mL 抗-IFNg + 10 ug/mL 抗-IL-4 + 1 ng/mL rhTGFb + 10 ng/mL rIL-6)。

【0027】 **圖 14** 係說明在活體內評估之本文重組 IL27 突變蛋白的 PK。將 C57BL/6 小鼠經腹膜內以 10 ug 之所示重組 IL27 突變蛋白治療。在治療後 2、6、24 和 48 小時收集血清。進行 ELISA (duoset 小鼠 IL27 p28 ELISA；R&D Systems) 用以定量每個時間點血清中各別的 IL27 突變蛋白量。

【0028】 **圖 15A 至圖 15C** 係說明 IL27 和 IL27 受體複合物之間相互作用的模型(圖 15A)、發生在 IL27 p28 上的受體結合位點之三維模型(圖 15B)以及小鼠 IL27p28(SEQ ID NO: 36)和人類 IL27p28(SEQ ID NO: 33)(圖 15C)之序列比對。實線箭頭表示涉及受體結合之結合位點 2 中的突變位點。虛線箭頭表示涉及受體結合之結合位點 3 中的突變位點。

【0029】 **圖 16** 係說明就 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白之 IL27 報導子分析。將 MC9/STAT3-Luc 以滴定的 mIL27 或單價 Fc-IL27 突變蛋白一起培養，5 h 後，藉由發光讀數評估 STAT3 活性。右側圖為左側圖上之虛線框包圍部分的放大視圖。

【0030】 **圖 17A 至圖 17D** 係說明在初級人類 T 細胞中 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白之活性。

【0031】 **圖 18A 至圖 18B** 係說明 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白與小鼠報導子細胞 MC9/STAT3-Luc(圖 18A)和 IL27Ra 敲除衍生物之流式結合(圖 18B)。

【0032】 **圖19A至圖19H**係說明IL27突變蛋白靶向標靶表現細胞(圖B、D、F和H)與非表現細胞(圖A、C、E和G)的效力。

【實施方式】

5.1定義

【0033】 **約，大約**：術語「約」、「大約」及諸如此類係用於整個說明書之數字前用以表示該數字並非必須精確(例如，所占的分數，測量精確度及/或準確度、計時等之偏差)。應理解的是，在其中 X 為一數字的情況下，「約 X」或「大約 X」之揭示亦為「X」之揭示。因此，例如，在其中一序列與另一序列具

有「約 X%序列同一性」之實施例的揭示亦為其中該序列與另一序列具有「X%序列同一性」之實施例的揭示。

【0034】 **及，或**：除非另有說明，否則「或」連接詞旨在以其正確的意義作為一布林邏輯運算子(Boolean logical operator)來使用，包括替代物中特徵之選擇(A 或 B，其中選擇 A 係與 B 互斥)和結合特徵之選擇(A 或 B，其中係選擇 A 和 B 二者)。在本文中的某些地方，術語「及/或」係用於同一目的，其不應理解為暗示「或」係用來指稱互斥的替代物。

【0035】 **抗原結合結構域或 ABD**：術語「抗原結合結構域」或「ABD」如本文中所用係指能特異性、非共價和可逆性與標靶分子結合之靶向部分。

【0036】 **連結**：術語「連結」在 IL27 受體促效劑或其組份的情況下(例如，IL27 EBI3 基團；IL27 p28 基團；靶向基團如抗體)係指二或更多條多肽鏈之間的功能關係。特言之，術語「連結」係指二或更多條多肽相互連結，例如藉由分子相互作用非共價連結或藉由一或更多個雙硫橋或化學交聯共價連結，從而產生一功能性的 IL27 受體促效劑。可能存在於本文之 IL27 受體促效劑中的連結實例包括(但不限於)IL27 EBI3 和 p28 基團之間的連結、Fc 區中同二聚體和異二聚體 Fc 結構域之間的連結、Fab 或 scFv 中 VH 和 VL 區之間的連結、Fab 中 CH1 和 CL 之間的連結、以及結構域經取代的 Fab 中 CH3 和 CH3 之間的連結。

【0037】 **二價**：術語「二價」如本文中所用有關 IL27 受體促效劑中的 IL27 及/或靶向基團係指分別具有二個 IL27 異二聚體及/或靶向基團(亦即二個 EBI3xp28 異二聚體)之 IL27 受體促效劑。典型地，對 IL27 基團及/或靶向基團為二價的 IL27 受體促效劑為二聚體(同二聚體或異二聚體)。

【0038】 **癌症**：術語「癌症」係指特徵為異常細胞不受控制(且通常快速)生長之疾病。癌細胞可局部或經由血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。本文中描述了各種癌症之實例並包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、腎上腺癌、自主神經節癌、膽道癌、骨癌、子宮內膜癌、眼癌、輸卵管癌、生殖道癌、大腸癌、腦膜癌、食道癌、腹膜癌、垂體癌、陰莖癌、胎盤癌、胸膜癌、唾液腺癌、小腸癌、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、上呼吸消化道癌、尿道癌、陰道癌、外陰癌、淋巴瘤、白血病、肺癌及諸如此類。

【0039】**互補決定區或 CDR**：術語「互補決定區」或「CDR」，如本文中所用，係指抗體可變區內賦予抗原特異性和結合親和力的胺基酸序列。一般而言，各重鏈可變區有三個 CDR(CDR-H1、CDR-H2、HCDR-H3)，各輕鏈可變區有三個 CDR(CDR1-L1、CDR-L2、CDR-L3)。可用於鑑別 CDR 邊際的示例性慣例包括例如 Kabat 定義、Chothia 定義、ABM 定義和 IMGT 定義。參見，例如 Kabat, 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (Kabat numbering scheme)；Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol. 273：927-948 (Chothia numbering scheme)；Martin et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86：9268-9272 (ABM numbering scheme)；及 Lefranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27：55-77 (IMGT numbering scheme)。公共資料庫亦可供用於鑑別抗體內的 CDR 序列。

【0040】EBI3 基團或 IL27 EBI3 基團：術語「EBI3 基團」和「IL27 EBI3 基團」係指包括與哺乳動物，例如人類或鼠類，EBI3 蛋白的 p28 結合部分具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性之胺基酸序列。人類 EBI3 的序列係具有 Uniprot 識別符 Q14213(uniprot.org/uniprot/Q14213)。鼠類 EBI3 的序列係具有 Uniprot 識別符 O35228(uniprot.org/uniprot/O35228)。

【0041】在某些實施例中，EBI3 基團係包括一包含與成熟哺乳動物 EBI3 蛋白，例如人類或鼠類 EBI3(例如，全長人類 EBI3 之胺基酸 24 至 229)具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0042】EBI3 基團的另外實施例係描述於 5.3.1 章節中。

【0043】**EBI3 多肽**：術語「EBI3 多肽」係指包括一 EBI3 基團的多肽(例如，如 5.2 章節中所述)。在某些實施例中，EBI3 多肽為一融合多肽，例如，除了 EBI3 基團外亦包括 Fc 結構域之多肽。

【0044】 **EBI3 蛋白**：術語「EBI3 蛋白」係指包括 EBI3 基團的單體或多聚(例如，二聚)蛋白(例如，包括 EBI3 基團的 Fc 二聚體)。術語「EBI3 蛋白」係包括 EBI3 多肽。

【0045】 **EC50**：術語「EC50」係指一分子(例如 IL27 促效劑)的半數最大有效濃度，其係在特定的暴露時間後誘導基線和最大值之間的半數反應。EC50 基本上係代表其中觀察到 50%最大效應之抗體或 IL27 促效劑的濃度。在特定的實施例中，EC50 係等於如 7.1.2 章節所述於一分析中得到的半數最大 STAT3 活化之 IL27 促效劑濃度。

【0046】 **表位**：術語「表位」為被抗體或其他抗原結合部分所辨識之抗原(例如，標靶分子)的一部分。表位可為線性或構象。

【0047】 **Fab**：術語「Fab」在本文之靶向基團的上下文中係指一對多肽鏈，第一條係包含抗體 N 端的可變重鏈(VH)結構域連接第一恆定結構域(文中稱為 C1)，及第二條係包含抗體 N-端之可變輕鏈(VL)結構域連接能夠與第一恆定結構域對應的第二恆定結構域(本文稱為 C2)。在天然抗體中，VH 為 N-端連接重鏈的第一個恆定結構域(CH1)而 VL 為 N 端連接輕鏈恆定結構域(CL)。本文之 Fab 可根據天然方向排列或包括促進正確 VH 和 VL 配對之結構域取代或交換。例如，可以一對 CH3 結構域替換 Fab 中的成對的 CH1 和 CL 結構域用以促進異二聚體分子中正確修飾的 Fab 鏈配對。亦可以將 CH1 和 CL 對調，使得 CH1 與 VL 相連接，而 CL 與 VH 相連接，此種一般稱為 Crossmab 的組態。

【0048】 **Fc 結構域和 Fc 區**：術語「Fc 結構域」係指與另外重鏈之對應部配對的重鏈部。術語「Fc 區」係指藉由二個重鏈 Fc 結構域連結所形成之抗體為基礎結合分子的區域。Fc 區內的二個 Fc 結構域可彼此相同或不同。在天然抗體中，Fc 結構域典型為相同的，但一或二個 Fc 結構域有利地可經修飾以允許異二聚化，例如，經由旋鈕在孔洞相互作用。再者，Fc 結構域可包括來自多於一種免疫球蛋白同型的嵌合序列。

【0049】 **宿主細胞**：術語「宿主細胞」如本文中所用係指已導入本發明核酸的細胞。術語「宿主細胞」和「重組宿主細胞」在本文中可互換使用。應理解的是，此等術語係指特定的主體細胞和此等細胞之子代或潛在子代。由於突變或環境影響可能在繼代中發生特定修飾，因此，此等子代實際上可能與親代

細胞不相同，但仍包括在本文中所用的術語範圍內。典型的宿主細胞為真核宿主細胞，例如哺乳動物宿主細胞。示例的真核宿主細胞包括酵母和哺乳動物細胞，例如脊椎動物細胞，例如小鼠、大鼠、猴或人類細胞株，例如 HKB11 細胞、PER.C6 細胞、HEK 細胞或 CHO 細胞。

【0050】 IL27 促效劑或 IL27 受體促效劑：術語「IL27 促效劑」和「IL27 受體促效劑」在文中可交換使用，係指包括或由 IL27 突變蛋白所組成並具有 IL27 活性之分子。在一或多種活體外或活體內生物分析，例如描述於 7.1.2 章節中 STAT3 驅動的螢光素酶-為基礎之報導子分析中，IL27 活性可大於、低於或等於野生型或重組 IL27(例如人類或鼠類 IL27)之活性。在各種實施例中，IL27 促效劑，相對於重組的 IL27，係具有範圍從 5%至 90%、從 5%至 85%、從 5%至 80%、從 10%至 80%、從 15%至 80%、從 20%到 80%、從 25%到 80%、從 30%到 80%、從 35%到 80%、從 45%到 80%、從 50%到 80%、從 5%到 70%、從 10%到 70%、從 15%到 70%、從 20%到 70%、從 25%到 70%、從 30%到 70%、從 35%到 70%、從 45%到 70%、或從 50%到 70%的活性。

【0051】 **IL27 基團(moiety)**：術語「IL27 基團」如本文中所用係指一 EBI3 基團(例如，如 5.3.1 章節中所述)或 p28 基團(例如，如 5.3.2 章節中所述)。因此，相關術語「IL27 基團內連接子」係指連接二個 IL27 基團，例如 EBI3 基團和 p28 基團的連接子。

【0052】 **IL27 單體或單體**：術語單體或 IL27 單體如文中所用係指包括一第一多肽鏈之分子，該第一多肽鏈(a)係包括一 EBI3 基團和一 p28 基團且能與第二多肽鏈連結；(b)係包括一 EBI3 基團且能與第二多肽鏈上的一 p28 基團連結；(c)係包括一 p28 基團且能與第二多肽鏈上的一 EBI3 基團連結；(d)係包括一多聚化基團(例如，一 Fc 結構域)且能與第二多肽鏈上的對應多聚化基團(例如，另外的 Fc 結構域)連結；(e)係包括一穩定化基團(例如，人類血清蛋白)和一 p28 基團及/或一 EBI3 基團；或(f)上述(a)、(b)、(c)、(d)和(e)之任何組合。在某些實施例中，單體能經由 EBI3/p28 基團配對及/或經由多聚化基團(例如，Fc 結構域)配對與其他單體連結。在某些實施例中，單體係經由絞鏈序列或 Fc 結構域的其他部分形成連結。因此，本文之單體能與另外的單體連結，形成二聚體。二聚體可為同二聚體，其中各組成單體為相同的，或異二聚體，在該情況下各組成單體

為不同的。如本文中所用，有關「單體」並不排除未包含 EBI3、p28 或多聚化基團之第二多肽鏈的存在，例如 Fab 結構域的輕鏈。因此，二個單體之「二聚體」可包括二條以上的多肽鏈，例如，可包括三或四條多肽鏈。

【0053】 在某些實施例中，二或更多個 IL27 單體(例如，二、三或四個 IL27 單體)彼此相連結形成本文之 IL27 受體促效劑。在其他的實施例中，單一 IL27 單體形成本文之 IL27 受體促效劑。

【0054】 **IL27 突變蛋白**：「IL27 突變蛋白」為由一或更多條多肽鏈(一、二、三或四條多肽鏈)所組成的變體 IL27 分子，其包括一 IL27 EBI3(稱「EBI3」)基團和一 IL27 p28(「p28」)基團彼此相互連結，且與天然 IL27 不同之處在於(a)一級胺基酸序列及/或(b)和天然不與 IL27 連結的其他結構域相連結，例如(i)多聚化基團(例如，二聚化結構域，例如 Fc 結構域)及/或(ii)靶向基團及/或(iii)穩定化基團。

【0055】 在某些實施例中，術語突變蛋白係指結構(a)有或無靶向基團及/或(b)有或無穩定化基團及/或(c)有或無多聚化基團。除非本文另有說明，否則在本文之 IL27 促效劑的上下文中，術語「IL27 突變蛋白」有時係指變體 IL27 分子的核心組份，即 EBI3 和 p28 基團，且有時亦指多聚化基團，例如 Fc 結構域和任何/或連結的連接子基團，及/或穩定基團，例如人類血清白蛋白(HSA)，並且應了解的是，術語「IL27 突變蛋白」亦延伸至包括額外特徵的 IL27 分子，例如，一或多個靶向基團、一或多個穩定基團、一或多個多聚化基團、一或多個連接子基團以及前述的任何組合。

【0056】 因此，IL27 突變蛋白可包括與野生型 EBI3 及/或 p28 相比具有一或多個胺基酸取代、刪除及/或插入的 EBI3 或 p28 基團。

【0057】 在某些實施例中，IL27 突變蛋白在其 p28 基團中具有一或多個突變。示例的突變，例如取代，係揭示於，尤其是 5.3.2 章節及其小節、表 1 及經編號的實施例 1 至 23 中。IL27 突變蛋白的 EBI3 和 p28 次單元可包括在相同的多肽鏈中，或可包括在不同的多肽鏈中。本文之 IL27 突變蛋白和促效劑的示例組態係揭示於，尤其是圖 3 至 6、5.2 章節以及經編號的實施例 24 至 318 中。

【0058】 IL27 突變蛋白就 EBI3 和 p28 可為單價的(亦即，具有單一 EBI3 基團和單一 p28 基團)或就 EBI3 和 p28 為多價的(亦即，具有多個 EBI3 基團和

p28 基團)。在某些實施例中，IL27 突變蛋白對於 EBI3 和 p28 為二價的(亦即，具有二個 EBI3 基團和二個 p28 基團)。當 IL27 突變蛋白就 EBI3 和 p28 為多價時，多個 EBI3 基團彼此可為相同或不同的及/或多個 p28 基團彼此可為相同或不同的。

【0059】 相較於野生型 IL27，IL27 突變蛋白可具有改變的功能(例如，受體結合、親和力、細胞激素活性)及/或改變的藥物動力學。

【0060】 **主要組織相容性複合物和 MHC**：這些術語係指天然生成的 MHC 分子、MHC 分子的獨立鏈(例如，第 I 類 MHC α(重)鏈、β2 微球蛋白、第 II 類 MHC α 鏈和第 II 類 MHC β 鏈)、此類 MHC 分子鏈的獨立次單元(例如，第 I 類 MHC α 鏈的 α1、α2、及/或 α3 次單元、第 II 類 MHC α 鏈的 α1-α2 次單元、第 II 類 MHC β 鏈的 β1-β2 次單元)以及部分(例如胜肽結合部分，例如肽結合槽)、突變體和其各種衍生物(包括融合蛋白)，其中此等部分、突變體和衍生物係保留展現抗原胜肽的能力，以供被 T 細胞受體(TCR)，例如抗原特異性 TCR 辨識。第 I 類 MHC 分子係包含由重鏈之 α1 和 α2 結構域所形成的肽結合槽，其可容納大約 8 至 10 個胺基酸的胜肽。儘管二類 MHC 皆結合一胜肽內約 9 個胺基酸(例如 5 至 17 個胺基酸)的核心，但第 II 類 MHC 胜肽結合槽的開放式性質(第 II 類 MHC α 多肽的 α1 結構域與第 II 類 MHC β 多肽的 β1 結構域結合)允許更廣範圍的胜肽長度。結合第 II 類 MHC 的胜肽長度通常在 13 至 17 個胺基酸之間變化，但較短或較長的長度並不少見。因此，胜肽可能會在第 II 類 MHC 胜肽結合槽內移動，在任何特定時間改變直接位於槽內的 9-mer。本文中係使用特定 MHC 變體之習用鑑別。此等術語係涵蓋「人類白血球抗原」或「HLA」。

【0061】 **單價**：術語「單價」如本文中所用有關 IL27 受體促效劑中的 IL27 及/或靶向基團係指分別僅具有單一 IL27 異二聚體(亦即，一 EBI3xp28 異二聚體)及/或靶向基團之 IL27 受體促效劑。

【0062】 **操作上連接**：術語「操作上連接」如本文中所用係指多肽鏈之二或更多個區間的功能關係，其中該二或更多個區係相連接而得以產生一功能性多肽，或二或更多個核酸序列，例如，用以產生二個多肽組份之框內融合或將一調節序列連接至一編碼序列。

【0063】 **p28 基團或 IL27 p28 基團**：術語「p28 基團」和「IL27 p28 基團」係指包括與哺乳動物，例如人類或鼠類，p28 蛋白的 IL27Ra (IL27Rα)結合部分及/或 gp130 結合部分具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性之胺基酸序列。全長的人類 p28 序列係具有 Uniprot 識別符 Q8NEV9(uniprot.org/uniprot/Q8NEV9)。全長的鼠類 p28 序列係具有 Uniprot 識別符 Q8K3I6(uniprot.org/uniprot/Q8K3I6)。

【0064】 在某些實施例中，p28 基團係包括一包含與成熟哺乳動物 p28 蛋白，例如人類或鼠類 EBI3(例如，全長人類 EBI3 之胺基酸 29 至 243)具有至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0065】 EBI3 基團的另外實施例係描述於 5.3.1 章節中。

【0066】 **p28 多肽**：術語「p28 多肽」係指包括 p28 基團的多肽(例如，如 5.3.2 章節中所述)。在某些實施例中，p28 多肽為一融合多肽，例如除了 p28 基團之外亦包括 Fc 結構域之多肽。

【0067】 **p28 蛋白**：術語「p28 蛋白」係指包括 p28 基團的單體或多聚(例如，二聚)蛋白(例如，包括 p28 基團的 Fc 二聚體)。術語「p28 蛋白」係涵蓋 p28 多肽。

【0068】 **胜肽-MHC 複合物、pMHC 複合物、槽中胜肽(peptide-in-groove)**：「胜肽-MHC 複合物」、「pMHC 複合物」和「槽中胜肽」係指(i)MHC 結構域(例如，人類 MHC 分子或其部分(例如，其胜肽結合槽和例如，其胞外部分)，(ii)抗原胜肽，及，任選地，(iii)β2 微球蛋白結構域(例如，人類 β2 微球蛋白或其部分)，其中 MHC 結構域、抗原胜肽和視情況存在的 β2 微球蛋白結構域係以允許與 T 細胞受體特異性結合之方式加以複合。在某些實施例中，pMHC 複合物係包含至少人類第 I 類 HLA/人類 β2 微球蛋白分子及/或人類第 II 類 HLA 分子之胞外結構域。

【0069】 **單鏈 Fv 或 scFv**：術語「單鏈 Fv」或「scFv」如本文中所用係指包括抗體之 VH 和 VL 結構域之多肽鏈，其中這些結構域係以單一多肽鏈存在。

【0070】 **特異性(或選擇性)結合**：術語「特異性(或選擇性)結合」如本文中所用係指靶向基團，例如抗體、或其抗原結合結構域(「ABD」)與標靶分子形成一複合物，其在生理狀況下為相當穩定的。特異性結合其特徵可為約 $5x10^{-2}M$ 或更低(例如，低於 $5x10^{-2}M$、低於 $10^{-2}M$、低於 $5x10^{-3}M$、低於 $10^{-3}M$、低於 $5x10^{-4}M$、低於 $10^{-4}M$、低於 $5x10^{-5}M$、低於 $10^{-5}M$、低於 $5x10^{-6}M$、低於 $10^{-6}M$、低於 $5x10^{-7}M$、低於 $10^{-7}M$、低於 $5x10^{-8}M$、低於 $10^{-8}M$、低於 $5x10^{-9}M$、低於 $10^{-9}M$、或低於 $10^{-10}M$)之 K_D。測定抗體或抗體片段，例如 IL27 促效劑或組份靶向基團與標靶分子之結合親和力的方法已為本領域所熟知並包括，例如平衡透析、表面電漿共振(例如，Biacore 分析)、螢光活化細胞分選(FACS)結合分析及類似方法。然而，與來自一物種之標靶分子特異性結合之包括一靶向基團或其 ABD 的本文 IL27 促效劑，對於來自一或多種其他物種的標靶分子可能具有與交叉反應性。

【0071】 **對象**：術語「對象」係包括人類和非人類動物。非人類動物包括所有的脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物，例如非人類靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲類和爬蟲類。除非有標註，否則術語「病患」或「對象」在本文中可交換使用。

【0072】 **標靶分子**：術語「標靶分子」如本文中所用係指在細胞表面上或胞外基質中表現的任何生物分子(例如，蛋白質、碳水化合物、脂質或其組合)其可與本文 IL27 促效劑中的靶向基團特異性結合。

【0073】 **靶向基團**：術語「靶向基團」如文中所用係指任何分子或其結合部分(例如，免疫球蛋白或抗原結合片段)，其可在本文之 IL27 促效劑所定位的位置與細胞表面或胞外基質分子結合，例如在涉及一自體免疫疾病的淋巴細胞上。除了將 IL27 促效劑定位到特定位置之外，靶向基團亦可具有功能活性。例如，作為抗 PD1 抗體或其抗原結合部分的靶向基團亦可增強 IL27 突變蛋白的活性，及作為 IL27 受體組份的靶向基團可隔離和抑制 IL27 活性直到到達其目標細胞或組織。

【0074】 **治療**：如文中所用，術語「治療」係指因投予一或多種本文之 IL27 促效劑所產生之降低或改善如本文中所述病症之進程、嚴重性及/或持續時間，

或改善如本文中所述之症狀或病症，例如發炎或免疫病症之一或多個症候(較佳地，一或多個可辨別的症候)。在特定的實施例中，術語「治療」係指改善至少一病症，例如自體免疫病症之一個並不一定可由病人辨別的可測量身體參數。在其他的實施例中，術語「治療」係指在身體上，藉由，例如穩定可辨別的症狀，在生理上，藉由穩定生理參數，或二者，抑制一病症的進程。

【0075】 **腫瘤**：術語「腫瘤」與術語「癌症」在本文中可交換使用，例如二個術語係涵蓋實體和液體，例如瀰漫或循環腫瘤。如本文中所用，術語「癌症」或「腫瘤」係包括癌前，以及惡性癌症和腫瘤。

【0076】 **腫瘤相關抗原**：術語「腫瘤相關抗原」或「tumor-associated antigen，TAA」係指完全或作為片段(例如，MHC/肽)，表現在癌細胞表面上的分子(通常是蛋白質、碳水化合物、脂質或其某些組合)，且其可用於優先靶向針對癌細胞之藥劑。在某些實施例中，TAA 為由正常細胞和癌細胞表現的標記，例如，譜系標記，例如 B 細胞上的 CD19。在某些實施例中，TAA 為一細胞表面分子，相較於正常細胞，係在癌細胞中過度表現，例如，1 倍過度表現、2 倍過度表現、3 倍過度表現或更高。在某些實施例中，TAA 為癌細胞中不適當合成的細胞表面分子，例如，相較於正常細胞上表現的分子，含有缺失、添加或突變的分子。在某些實施例中，TAA 將完全或作為片段(例如 MHC/肽)僅表現於癌細胞的細胞表面，而不會在正常細胞表面合成或表現。因此，術語「TAA」係涵蓋對癌細胞具特異性的抗原，有時在本領域中稱為腫瘤特異性抗原(「tumor-specific antigens，TSA」)。

【0077】 **通用輕鏈**：術語「通用輕鏈」如本文中所用，在靶向基團之內容中係指能與靶向基團的重鏈區配對且亦能與其他重鏈區配對之輕鏈多肽。通用輕鏈亦稱為「普通輕鏈」。

【0078】 **VH**：術語「VH」係指抗體的免疫球蛋白重鏈之可變區，包括 scFv 或 Fab 之重鏈。

【0079】 **VL**：術語「VL」係指免疫球蛋白輕鏈之可變區，包括 scFv 或 Fab 之輕鏈。

5.2 IL27 受體促效劑

【0080】 本文係提供包括或由 IL27 單體及/或 IL27 突變蛋白所組成之 IL27 促效劑。IL27 促效劑係包括一 EBI3 基團和一 p28 基團，且與野生型 IL27 之差異係在於(a)一級胺基酸序列(例如，相較於 EBI3 及/或 p28 或任何前述組合，胺基酸插入、缺失或取代)及/或(b)和天然不與 IL27 連結的另外結構域連結，例如(i)多聚化基團(例如，二聚化結構域如 Fc 結構域)結構域及/或(ii)靶向基團及/或(iii)穩定基團(例如，人類血清白蛋白(HSA))。

【0081】 在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白和 IL27 單體可包括 IL27 受體序列，例如 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 序列，第 5.6 章節及其小節中所述，其可減弱 IL27 受體促效劑治療之異位效應 (off-site effect)。

【0082】 IL27 受體促效劑或 IL27 突變蛋白可由一或多條多肽組成，例如一或多個 IL27 單體。在某些實施例中，IL27 受體促效劑係由多數個(例如二個)包含 EBI3 或 p28 基團之 IL27 單體所組成，且在某些實施例中亦包括多聚化及/或穩定基團。

【0083】 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白或 IL27 單體可進一步包括一或多個靶向基團及/或一個或多個穩定基團及/或一或多個 IL27R1 基團及/或一或多個 gp130 基團。示例的多聚化基團係描述於 5.4 章節中並包括賦予 IL27 受體促效劑同二聚化或異二聚化能力的 Fc 結構域。示例的穩定基團係描述於 5.5 章節中並包括人類血清白蛋白(HSA)。游離的 IL27 具有拙劣的藥物動力學(血清半衰期小於約 2 h)且，不受限於理論，咸信包括多聚化結構域，例如 Fc 結構域及/或穩定化基團，例如 HSA，改善了血清穩定性和 IL27 受體促效劑的藥物動力學概況。因此，Fc 結構域可為雙重目的之結構域，如 5.5 章節所述賦予穩定化基團之穩定性質。

【0084】 示例的靶向基團係描述於 5.7 章節中並包括與細胞表面分子結合、與免疫細胞相關細胞表面分子結合、與腫瘤相關抗原結合，與腫瘤微環境抗原結合，或與腫瘤淋巴細胞結合，以及辨識腫瘤淋巴細胞的胜肽-MHC 複合物之抗原結合結構域(例如，scFv 或 Fab)。

【0085】 在某些實施例中，IL27 受體促效劑係包括 IL27Ra (IL27Rα)基團、gp130 基團、或 IL27Ra (IL27Rα 基團)和 gp130 基團二者。示例的 IL27Ra (IL27Rα)基團係描述於 5.6.1 章節中。

【0086】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑係由二個 IL27 單體所組成，視情況地與一或多條另外的多肽鏈(例如，包含 Fab 靶向基團之輕鏈的多肽鏈)連結。單體可為相同的，從而形成同二聚體，或為不同的，從而形成異二聚體。各 IL27 受體單體的多聚化基團可經配置共同二聚化。示例的多聚化基團係描述於 5.4 章節。

【0087】 在某些實施例中，IL27 突變蛋白或 IL27 受體促效劑可包括一或多個連接子序列，連接其一或多條多肽鏈的各種組份，例如(1)當存在於相同多肽鏈時，係藉由 IL27 基團內的連接子，連接 IL27 的 EBI3 基團和 p28 基團，(2)經由多聚化基團連接子連接 EBI3 基團和多聚化基團(例如，Fc 結構域)，(3)經由多聚化基團連接子連接 p28 基團和多聚化結構域(例如，Fc 結構域)，(4)多聚化結構域(例如，Fc 結構域)和靶向基團或其組份(例如，scFv 或 Fab 的重鏈)，(5)EBI3 基團、p28 基團、多聚化結構域或靶向基團或其組份和 IL27Ra (IL27Ra)基團，(6)EBI3 基團、p28 基團、多聚化結構域或靶向基團或其組份和 gp130 基團，或(8)任何前述之組合。示例的連接子係描述於 5.8 章節中。

【0088】 在某些實施例中，IL27 促效劑係包括 EBI3 基團、p28 基團和多聚化基團(例如，能夠與另外的 Fc 結構域同二聚化或異二聚化而形成 Fc 區之 Fc 結構域)及/或穩定化基團(例如，HSA)，其中 EBI3 基團和 p28 基團係經配置使其能相連結而形成功能性 IL27 受體促效劑。示例的 IL27 受體促效劑之組態，稱為 IL27M2、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M7、IL27M8、IL27M9、IL27M10、IL27M11、IL27M12、IL27M13、IL27M14、IL27M15、IL27M16、IL27M17、IL27M18、IL27M19、IL27M20 和 IL27M21 係如圖 3 至圖 6 中所描繪。

【0089】 當 IL27 促效劑係包括多聚化基團例如 Fc 結構域時，EBI3 及/或 p28 基團可融合至 Fc 區之 Fc 結構域的 N 端或 C 端。如圖 3A 至圖 3G 所示，命名為 IL27M2、IL27M3、IL27M9、IL27M10、IL27M12、IL27M13、IL27M14 和 IL27M15 的 IL27 促效劑係在 Fc 結構域的 N 端含有 EBI3 和 p28 基團。如圖 4A 至圖 4G 所示，命名為 IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M7、IL27M8、IL27M11、IL27M16、IL27M17、IL27M18 和 IL27M19 的 IL27 促效劑係在 Fc 結構域的 C 端含有 EBI3 和 p28 基團。

【0090】 大多數的 IL27 突變蛋白和 IL27 促效劑為多聚化的，例如藉由與存在不同多肽鏈上的 EBI3 基團及/或 p28 基團相連結及/或藉由經配置用於彼此相互連結之多聚化基團(例如，Fc 結構域)的連結二聚化。在某些實施例中，相連結的 EBI3 基團和 p28 基團係位於相同的多肽鏈上(例如，在分別如圖 3A、3C、4A、4B、6B、6C、3D、3G、4D 和 4G 所示之 IL27M1、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M8、IL27M9、IL27M12、IL27M15、IL27M16 和 IL27M19 中)。再者，當 EBI3 和 p28 結構域係存在相同的多肽鏈時，EBI3 基團可以 N 端連接 p28 基團(例如，在分別如圖 4A、6B、3D 和 3G 所示之 IL27M4、IL27M8、IL27M12 和 IL27M15 中)或 C 端連接 p28 基團(例如，在分別如圖 3C、4B 和 6C 所示之 IL27M3、IL27M5 和 IL27M9 中)。

【0091】 在其他實施例中，連結的 EBI3 基團和 p28 基團係位於經由多聚化基團(例如，形成 Fc 區的 Fc 結構域)連結的不同多肽鏈上(例如，在分別如圖 3B、4C 和 6A 所示之 IL27M2、IL27M6 和 IL27M7 中)。

【0092】 在又一其他實施例中，連結的 EBI3 基團和 p28 基團係存在雙分子結構中，其中 EBI3 基團和 p28 基團係存在不同的多肽上，例如藉由將 EBI 多肽或 EBI 蛋白中的 EBI3 基團與 p28 多肽或 p28 蛋白中的 p28 基團連結(例如，分別如圖 6C、6D、6E 和 5B 中所示之 IL27M9、IL27M10、IL27M11、IL27M21)。

【0093】 本發明一般係指能與另外含有 EBI3 基團及/或 p28 基團及/或對應多聚化基團(例如，第二個 Fc 結構域)的多肽鏈結合，分別作為「單體」或「IL27 單體」之含有 EBI3 基團及/或 p28 基團，及/或多聚化基團(例如，第一 Fc 結構域)的多肽鏈。術語「單體」亦涵蓋含有 EBI3 基團及/或 p28 基團，及/或穩定化基團(例如第一個 HSA 結構域)的多肽鏈。在某些實施例中，一包括穩定化基團的單體能經由二個單體的 EBI3 和 p28 基團與包括穩定化基團的另外單體(例如，第二個 HSA 結構域)連結。以下為某些本文 IL27 單體之說明性實例，係以 N 至 C 端的方向描述。各單體的個別元件係詳述於本文中，例如在下列小節和經編號的實施例中。

【0094】 (1)示例單體 1：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3B(左邊單體)、3E)。

【0095】 (2)示例單體 2：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3B，右邊單體)。

【0096】 (3)示例單體 3：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團– IL27 p28 基團(參見，例如圖 4C(左邊單體)、4E、6A(左邊單體)、6D(左側結構之右邊單體))。

【0097】 (4)示例單體 4：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–多聚化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團(參見，例如圖 4C(右邊單體)、6A(右邊單體)、6D(右側結構之左邊單體))。

【0098】 (5)示例單體 5：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 3A(二個單體)、3D(左邊單體)和 3G)。

【0099】 (6)示例單體 6：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–多聚化基團(參見，例如圖 4C，二個單體)。

【0100】 (7)示例單體 7：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團–視情況存在的連接子-IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團(參見，例如圖 4A (二個單體)、4D、6B (左邊單體))。

【0101】 (8)示例單體 8：視情況存在的靶向基團(例如，scFV)或靶向基團組份(例如，Fab 之 VH 或 VL)–視情況存在的連接子–多聚化基團– IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團(參見，例如圖 4B(二個單體))。

【0102】 (9)示例單體 9：IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖 5B，右邊多肽)。

【0103】 (10)示例單體 10：IL27 p28 基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖 5B，右邊多肽)。

【0104】 (11)示例單體 11：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團。

【0105】 (12)示例單體 12：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 p28 基團。

【0106】(13)示例單體13：IL27 EBI3基團–視情況存在的連接子–IL27 p28基團–視情況存在的連接子–穩定化基團(參見，例如圖5A)。

【0107】(14)示例單體14：IL27 p28基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3基團–視情況存在的連接子–穩定化基團。

【0108】(15)示例單體 15：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3基團–視情況存在的連接子–IL27 p28基團。

【0109】(16)示例單體16：穩定化基團–視情況存在的連接子–IL27 p28基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3基團。

【0110】其中本文指出一包括靶向基團組份之單體，且除非內容中另有規定，否則所指稱的單體係涵蓋與包括一對應靶向基團組份，例如，Fab的對應VL或VH的另外多肽鏈連結之單體。

【0111】示例的單體之示例性組合係提供於經編號的實施例31至79中。

【0112】在特定方面，L27促效劑係包括有或無視情況存在的靶向基團之具有 IL27M2、IL27M3、IL27M4、IL27M5、IL27M6、IL27M12、IL27M13、IL27M14、IL27M15、IL27M16、IL27M17、IL27M18、IL27M19、IL27M20 或IL27M21組態的IL27突變蛋白。在其他方面，IL27促效劑係包括一具有IL27M7、IL27M8、IL27M10或IL27M11組態的IL27突變蛋白並包括一標靶基團。

【0113】提及特定的 IL27 突變蛋白或 IL27 受體受體促效劑結構(例如IL27M1、IL27M2等)並不希望受限，而是作為IL27受體促效劑亞屬之通用結構的指標。因此，特定的IL27突變蛋白或IL27受體促效劑結構並非意在限制，例如形成IL27突變蛋白或IL27受體促效劑之多肽的特定胺基酸序列或胺基酸序列對。舉例來說，IL27M1係包括二條多肽(亦即，IL27單體)，其中第一多肽和第二多肽各自具有示例單體 5 之組態(IL27 EBI3 基團–視情況存在的連接子–IL27 p28基團–視情況存在的連接子–多聚化基團)。在此實例中，各單體之EBI3基團可為任何本文中所述之 EBI3 基團。二個單體上的 EBI3 基團可為相同的，或可為不同的。同樣地，各單體的p28基團可為任何本文中所述之p28基團。二個單體上的 p28 基團可為相同的，或可為不同的。各單體之多聚化基團可為任何本文中所述之多聚化基團。二個單體上的多聚化基團(例如，Fc結構域)可為相同的(例如，允許同二聚化)，或可為不同的(例如，允許異二聚化)。再者，連接子可

存在或不存在，且當存在時可為相同或不同的。有鑑於本文，對於本領域具有通常知識者應為顯而易見的，IL27M_命名法因此係用於代表 IL27 促效劑亞屬之一般結構，其中各個種類係共享整體結構，但胺基酸序列可能不同，或有或無如上文在示例性單體之描述中所提供的視情況存在的基團(例如，視情況存在的靶向基團)。在某些情況下，包括一或多個視情況存在的基團(例如，靶向基團)的 IL27 促效劑係給予一不同的參照(例如，IL27M7)用以定義另一亞屬之 IL27 突變蛋白或 IL27 受體促效劑組態。有關示例單體，示例的 IL27 結構係如下所述。

【0114】 (1) IL27M1：第一示例單體 5 與第二示例單體 5 連結(例如，如圖 3A 中所示)。

【0115】 (2) IL27M2：示例單體 1 與示例單體 2 連結(例如，如圖 3B 中所示)。

【0116】 (3) IL27M3：第一示例單體 6 與第二示例單體 6 連結(例如，如圖 3C 中所示)。

【0117】 (4) IL27M4：第一示例單體 7 與第二示例單體 7 連結(例如，如圖 4A 中所示)。

【0118】 (5) IL27M5：第一示例單體 8 與第二示例單體 8 連結(例如，如圖 4B 中所示)。

【0119】 (6) IL27M6：示例單體 3 與示例單體 4 連結(例如，如圖 4C 中所示)。

【0120】 (7) IL27M7：包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 3，與包括第二靶向基團或第二靶向基團組份的示例單體 4 連結(例如，如圖 6A 中所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M7 進一步係包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0121】 (8) IL27M8：包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 7，與包括第二靶向部分或第二靶向基團組份和多聚化基團之多肽相連結(例如，如圖 6B 所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M8 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0122】(9) IL27M9：示例單體 6 與包括第一靶向基團或第一靶向基團組份之多肽和多聚化基團(例如，如圖 6C 所示)連結，視情況地，其中當包含第一靶向基團組份時，IL27M9 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0123】(10) IL27M10：第一蛋白，係包括(i)示例單體 1 與(ii)包括第一靶向基團或第一靶向基團組份和多聚化基團之多肽連結；與第二蛋白相連結，而該第二蛋白係包括(i)示例單體 2 與(ii)包括第二靶向基團或第二靶向基團組份的多肽及多聚化基團連結(例如，如圖 6D 所示)，視情況地，其中當包括第一及/或第二靶向基團組份時，IL27M10 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第三靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第四靶向基團組份。

【0124】(11) IL27M11：第一蛋白，係包括(i)包含第一靶向基團或第一靶向基團組份之示例單體 3 與(ii)包括第二靶向基團或第二靶向基團組份和多聚化基團之多肽連結；與第二蛋白相連結，該第二蛋白係包括(i)包含第三靶向基團或第三靶向基團組份之示例單體 4 與(ii)包括第四靶向基團或第四靶向基團組份和多聚化基團的多肽連結(例如，如圖 6E 所示)，視情況地，其中當包括第一、第二、第三及/或第四靶向基團組份時，IL27M11 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第五靶向基團組份及/或能與第二靶向基團組份連結的第六靶向基團組份，及/或能與第三靶向基團組份連結的第七靶向基團組份及/或能與第四靶向基團組份連結的第八靶向基團組份。

【0125】(12) IL27M12：示例單體 5 與包括多聚化基團和視情況存在的第一靶向基團或靶向基團組份之多肽相連結(例如，如圖 3D 所示)，視情況地，其中當包括第一靶向基團組份時，IL27M12 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0126】(13) IL27M13：第一示例單體 1 與第二示例單體 1 連結(例如，如圖 3E 所示)。

【0127】(14) IL27M14：具有能與第一示例單體 1 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第一示例單體 1，與具有能與第二示例單體 1 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第二示例單體 1 相連結(例如，如圖 3E 所示)。

【0128】(15) IL27M15：示例單體 5(例如，如圖 3G 所示)。

【0129】(16) IL27M16：示例單體 7 與包括多聚化基團和視情況存在的靶向基團或第一靶向基團組份之多肽相連結(圖 4D)，視情況地，其中當包括第一靶向基團組份時，IL27M16 進一步包括能與第一靶向基團組份連結的第二靶向基團組份。

【0130】(17) IL27M17：第一示例單體 3 與第二示例單體 3 連結(例如，如圖 4E 所示)。

【0131】(18) IL27M18：具有能與第一示例單體 3 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第一示例單體 3，與具有能與第二示例單體 3 之 p28 基團連結之 EBI3 基團的第二示例單體 3 相連結(例如，如圖 4F 所示)。

【0132】(19) IL27M19：示例單體 7(例如，如圖 4G 所示)。

【0133】(20) IL27M20：示例單體 18 或示例單體 21(例如，如圖 5A 所示)。

【0134】(21) IL27M21：IL27M21 一般具有如圖 5B 所示之組態。IL27M21 之具體實施例包括(1)示例單體 14 與示例單體 15 相連結；(2)示例單體 14 與示例單體 17 相連結；(3)示例單體 16 與示例單體 15 相連結；及(4)示例單體 16 與示例單體 17 相連結。

【0135】在本文之 IL27 受體促效劑中，當靶向基團為一抗體之抗原結合結構域(「ABD」)時，各單體可包括一靶向基團組份(例如，重鏈可變區(VH)或輕鏈可變區(VL))和對應的(counterpart)靶向基團組份(例如，其中靶向基團為 VH 之 VL)。靶向基團組份可與對應的靶向基團組份連結形成靶向基團。因此，單一單體可由二條多肽鏈組成，一多肽鏈帶有一靶向基團組份(例如，VH)而另一多肽鏈帶有一對應的靶向基團組份(例如 VL)。因此，靶向基團本身可在分開的多肽鏈上包含重鏈和輕鏈可變結構域。例如，就包括一靶向基團的 IL27 受體促效劑而言，該單體可由多肽 A 和多肽 B 組成。多肽 A 可包括例如，從 N-末端到 C-末端：靶向基團的重鏈可變結構域(例如，靶向基團組份)–視情況存在的連接子–多聚化基團–視情況存在的連接子–IL27 EBI3 基團–IL27 p28 基團；而多肽 B 可包括靶向基團的輕鏈可變結構域(亦即，該對應的靶向基團組份)。靶向基團進一步係描述和定義於 5.7 章節和經編號的實施例 259 至 315 中。

【0136】或者，可使用 scFv 作為靶向基團，其中靶向基團的重鏈和輕鏈可變區係在單一多肽中彼此融合。

【0137】 在各種實施例中，IL27 受體促效劑不包括(a)IL27 以外的細胞激素；(b)抗-IL27 抗體或抗體片段；(c)抗-DNA 抗體或抗體片段；(d)非結合抗體可變結構域；或此等二、三或所有四項之任何組合。

【0138】 本文進一步係提供如圖 3D 和圖 3E 所示之雙分子 IL27 促效劑的 EBI3 蛋白和 p28 蛋白組份。此等多肽尤其可用於與彼此相結合，供組合治療且在本文中亦稱為 IL27 促效劑。

【0139】 本文之 IL27 受體促效劑及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 突變蛋白及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 單體，相較於野生型 IL27，可具有造成對 IL27 受體複合物(例如，包含 gp130 和 IL27Ra (IL27Rα)的受體複合物)之結合親和力下降的胺基酸修飾。整體而言，本文之 IL27 受體促效劑及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 突變蛋白及/或本文 IL27 受體促效劑中的 IL27 單體，對於 IL27 受體複合物可具有正常或減弱的結合(亦即，降低的親和力)(例如，至高 10 倍、至高 50 倍、至高 100 倍、至高 200 倍、至高 500 倍、至高 1000 倍或至高 5000 倍)。經由 EBI3 及/或 p28 序列中的一或多個胺基酸取代及/或在 IL27 受體促效劑中包括一或多各 IL27Ra (IL27Rα)基團可減弱結合。

【0140】 在特定實施例中，本文之 IL27 受體促效劑、IL27 突變蛋白及/或 IL27 單體在 IL27 EBI3 基團、IL27 p28 基團或 IL27 EBI3 和 p28 基團二者中具有一或多個胺基酸取代，進而降低與 IL27 受體複合物結合，例如如 5.6 章節及其小節中所揭示。例如，在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27，IL27 突變蛋白與人類 IL27 受體複合物的結合可減弱至高 100 倍至 1000 倍。

【0141】 IL27 與其受體複合物的結合親和力係藉由，例如表面電漿共振(SPR)技術(於 Biacore 儀器上分析)來分析(Liljeblad et al., 2000, Glyco J, 17：323-329)。

【0142】 本文進一步係提供 p28 蛋白和 EBI3 蛋白。某些本文之 IL27 受體促效劑和突變蛋白係包括與 EBI3 蛋白連結的 p28 蛋白。

【0143】 在某些實施例中，EBI3 蛋白係由二條多肽所組成。在某些實施例中，EBI3 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第一多肽；以及一包含(i)EBI3 基團，(ii)視情況存在的第二連

接子，和(iii)與第一個多聚化基團連接的第二個多聚化基團之第二肽。圖 6D 右側的異二聚體係描繪一第一示例的 EBI3 蛋白。

【0144】 在其他實施例中，EBI3 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、視情況存在的第一連接子和第一多聚化基團之第一多肽，以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第二多肽；以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第二連接子，(iii)與第一多聚化基團連結的第二多聚基團，(iv)視情況存在的第三連接子，和(v)EBI3 基團之第二多肽。圖 6E 右側的異二聚體係描繪第二示例的 EBI3 蛋白。

【0145】 在特定方面，本文之 EBI3 蛋白係缺乏 p28 基團(但能與 p28 基團例如，p28 蛋白中的 p28 基團連結)。

【0146】 在某些實施例中，p28 蛋白係由二條多肽所組成。在某些實施例中，p28 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第一多肽；和一包含(i)p28 基團，(ii)視情況存在的第二連接子，和(iii)與第一個多聚化基團連結的第二個多聚化基團之第二多肽。圖 6D 左側的異二聚體係描繪第一示例的 p28 蛋白。

【0147】 在其他實施例中，p28 蛋白係包括一包含(i)第一靶向基團、視情況存在的第一連接子和第一多聚化基團之第一多肽，以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第一連接子和(iii)第一多聚化基團之第二多肽；以及一包含(i)第二靶向基團，(ii)視情況存在的第二連接子，(iii)與第一多聚化基團連結的第二多聚基團，(iv)視情況存在的第三連接子，和(v)p28 基團之第二多肽。圖 6E 左側的異二聚體係描繪第二示例的 EBI3 蛋白。

【0148】 在特定方面，本文之 p28 蛋白係缺乏 EBI3 基團(但能與 EBI3 基團例如，EBI3 蛋白中的 EBI3 基團連結)。

【0149】 p28 蛋白典型地係配置為與 EBI3 基團，例如 EBI3 蛋白的 EBI3 基團相連結(參見，例如圖 6D 和圖 6E)。EBI3 蛋白典型地係配置為與 p28 基團，例如 p28 蛋白的 p28 基團(參見，例如圖 6D 和圖 6E)相連結。本文之 EBI3 蛋白可與本文之 p28 蛋白相連結，形成 IL27 促效劑。

【0150】 本文之 IL27 受體促效劑、EBI3 蛋白和 p28 蛋白組份之進一步詳情係如下所示。

5.3 IL27 EBI3 和 p28 基團

【0151】 本文係提供帶有 EBI3 和 p28 基團的 IL27 受體促效劑，其中 EBI3 和 p28 基團係具有野生型或變體 EBI3 和 p28 序列。本文進一步係提供帶有變體 p28 序列的 p28 基團。示例的 EBI3 基團係揭示於 5.3.1 章節中，而示例的 p28 基團係揭示於 5.3.2 章節中。

【0152】 IL27 為一由艾司坦-巴爾病毒誘導基因 3(EBI3)和 p28 次單元所組成的異二聚體。因此，如本文中所用，術語「IL27 結構域」係指 EBI3 基團及/或 p28 基團。

【0153】 IL27 結構域係涵蓋成熟的人類和非人類(例如，鼠類、大鼠、豬、非人類靈長類)EBI3 和 p28 多肽，包括其同源物、變體和片段，以及具有例如，前導序列(例如，訊號胜肽)和前述的修飾形式之 EBI3 和 p28 多肽。在特定實施例中，相較於野生型或天然生成的 IL27 變體中的該等基團或結構域，本文之 IL27 促效劑係在 EBI3 基團或其 p28 結合結構域中，及/或在 p28 基團或其 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域及/或 gp130 結合結構域中具有一個或多個胺基酸修飾，例如，取代、缺失或插入。因此，術語「EBI3 基團」和「p28 基團」係涵蓋分別與成熟野生型人類、鼠類、豬或大鼠 EBI3 和 p28 序列基本上相似的蛋白，更佳地分別與成熟野生型人類 EBI3 和 p28 序列基本上相似的蛋白。

【0154】 在各種實施例中，EBI3 基團及/或 p28 基團係包括與人類、鼠類、豬或大鼠 EBI3 及/或 p28 基團序列具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%序列同一性的胺基酸序列，例如分別在 5.3.1 章節和 5.3.2 章節中作為例示的序列。

5.3.1 EBI3 基團

【0155】 EBI3 最初係描述為在經艾司坦-巴爾病毒感染的 B 淋巴細胞中表現。EBI3 結構係由一對串聯的修飾第 III 型纖連蛋白 (FnIII)結構域，稱為細胞激素結合結構域(CBD)所組成(參見圖 1A)。此結構域典型地係含有二對涉及雙硫橋形成的半胱胺酸殘基及一特徵性 WSXWS 特徵基序(signature motif)。已知 EBI3 係以三種形式存在，其中一種為帶有 p28 的異二聚體。

【0156】本文IL27受體促效劑之各IL27 EBI3基團係包括一野生型或變體IL27 EBI3之p28-結合結構域。在某些實施例中，本文之IL27受體促效劑係包括單一IL27 EBI3基團(例如，在其中IL27受體促效劑對於IL27為單價之實施例中，位於第一單體或第二單體上的IL27EBI3基團)。在某些實施例中，本文係包括二個IL27EBI3基團(例如，在其中IL27受體促效劑對於IL27為二價之實施例中，位於第一單體上的第一IL27 EBI3基團和位於第二單體上的IL27 EBI3基團)。在此等實施例中，二個IL27 EBI3基團可相同，或其可不相同。

【0157】在某些實施例中，IL27 EBI3基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類EBI3的p28結合結構域為至少70%序列同一性，例如至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的胺基酸序列。

【0158】在某些實施例中，EBI3的p28結合結構域係包括對應於全長人類EBI3之F97、E124、E159和D210的胺基酸。F97、E124、E159和D210預期係涉及EBI3與p28的結合(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。因此，在某些實施例中，EBI3的p28結合結構域係包括全長人類EBI3的胺基酸97至210，或另外的哺乳動物例如，鼠類，EBI3之同等胺基酸。

【0159】在某些實施例中，該哺乳動物EBI3為全長的人類EBI3。在其他實施例中，該哺乳動物的EBI3為成熟的人類EBI3。該人類EBI3之序列係具有Uniprot識別符Q14213(uniprot.org/uniprot/Q14213)。在某些實施例中，該哺乳動物EBI3基團為全長的鼠類EBI3。在某些實施例中，該哺乳動物EBI3為成熟的鼠類EBI3。該鼠類EBI3之序列係具有Uniprot識別符O35228(uniprot.org/uniprot/O35228)。

【0160】人類EBI3經合成為一229個胺基酸的前驅物多肽，從其移除20個胺基酸，以產生成熟分泌型EBI3。第一纖連蛋白III結構域係跨越EBI3的胺基酸24至130而第二纖連蛋白III結構域係跨越EBI3的胺基酸131至227。因此，在某些實施例中，本文之EBI3基團係包括全長的人類EBI3。在其他實施例中，本文之EBI3基團係包括成熟的人類EBI3，其係相當於如下文所示之229

個胺基酸前驅物序列的位置 21 至 229，或二個纖連蛋白結構域，其係相當於如下文所示之 229 個胺基酸前驅物序列的位置 24 至 228：

10 20 30 40 50
MTPQLLLALV LWASCPPCSG RKGPPAALTL PRVQCRASRY PIAVDCSWTL
60 70 80 90 100
PPAPNSTSPV SFIATYRLGM AARGHSWPCL QQTPTSTSCT ITDVQLFSMA
110 120 130 140 150
PYVLNVTAVH PWGSSSSFVP FITEHIIKPD PPEGVRLSPL AERQLQVQWE
160 170 180 190 200
PPGSWPFPEI FSLKYWIRYK RQGAARFHRV GPIEATSFIL RAVRPRARYY
210 220
VQVAAQDLTD YGELSDWSLP ATATMSLGK (SEQ ID NO: 1).

【0161】 全長的人類 EBI3 之胺基酸 24 為成熟的人類 EBI3 之胺基酸 1。

【0162】 天然存在的 EBI3 序列變體已有報導。具有歐洲核苷酸檔案(European Nucleotide Archive)登錄號 AAA93193.1 之 EBI3 序列在上文所示的胺基酸序列之 144-145 位置具有一 QL→HV 取代。SNP 變體 rs1803524 係在 174 位置具有一 A→V 取代。SNP 變體 rs4740 係在 201 位置具有一 V→I 取代。因此，本文之 EBI3 基團可含有前述變體之任何組合，例如，一、二或全部三個(1)144-145 位置之 QL→HV 取代；(2)174 位置之 A→V 取代；以及 201 位置之 V→I 取代。

【0163】 人類 EBI3 係在胺基酸 55 和 105 含有潛在的 N-連接糖基化位點。本文係涵蓋在 N55 及/或 N105 或其他物種之 EBI3 中的同等位點有或無 N-連接聚醣之 EBI3 基團分子。

【0164】 EBI3 基團可在其 N-端或 C-端包括一胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0165】 在某些實施例中，該 EBI3 基團係包括一如 5.1.1 章節中所示的 EBI3 胺基酸序列。

5.3.2 p28 基團

【0166】 p28 為一帶有四螺旋束折疊之「長鏈」細胞激素；這四個螺旋從 N 端到 C 端係命名為 A-D。p28 含有同-或異二聚體指標的白胺酸拉鏈基序(參見圖 1A)。通常發現 p28 係在活化的巨噬細胞和樹突細胞中與 EBI3 共表現，形成非共價連接的異二聚體。

【0167】本文之 IL27 受體促效劑之各 IL27 p28 基團係包括一野生型或變體 IL27 p28 基團。在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑係包括單一 IL27 p28 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為單價之實施例中，位於第一單體或第二單體上的 IL27EBI3 基團)。在某些實施例中，本文之 IL27 受體促效劑係包括二個 IL27 p28 基團(例如，在其中 IL27 受體促效劑對於 IL27 為二價之實施例中，位於第一單體上的第一 IL27 EBI3 基團和位於第二單體上的 IL27 EBI3 基團)。在此等實施例中，二個 IL27 EBI3 基團可相同，或其可不相同。

【0168】在某些實施例中，IL27 EBI3 基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類 p28 之 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域為至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0169】在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包含 p28 接觸位點 2 (參見，例如 Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。接觸位點 2 係包括 p28 之 αA 和 αC 螺旋的溶劑-暴露殘基(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。在某些實施例中，p28 的 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包括相當於於全長人類 p28 之 H52、K56、S59、E60、W138、L142、R145、D146、R149 和 H150 的胺基酸。在某些實施例中，p28 的 IL27Ra (IL27Rα)結合結構域係包括全長人類 p28 的胺基酸 52 至 150，或另外哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。

【0170】在某些實施例中，IL27 p28 基團係或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類 p28 之 gp130 結合結構域為至少 70%序列同一性，例如至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列。

【0171】在某些實施例中，gp130 結合結構域係包含 p28 接觸位點 3(參見，例如 Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。接觸位點 3 係位於 αD 螺旋的 N 端並與一 gp130 的 Ig 結構域接合(Rousseau et al., 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(45)：19420-19425)。在某些實施例中，p28 的 gp130

結合結構域係包括相當於全長人類 p28 之 W197、L200、L201、Y204 和 R205 的胺基酸。在某些實施例中，p28 的 gp130 結合結構域係包括全長人類 p28 之胺基酸 197 至 205，或另外的哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。在特定的實施例中，gp130 結合結構域除了全長人類 p28 之 W197、L200、L201、Y204 和 R205 之外，進一步係包括 L73 和 V76。因此，在特定的實施例中，p28 的 gp130 結合結構域係包括全長人類 p28 的胺基酸 73 至 205，或另外的哺乳動物，例如，鼠類，p28 的同等胺基酸。

【0172】 在某些實施例中，該哺乳動物 p28 為全長人類 p28。在其他實施例中，該哺乳動物 p28 為成熟的人類 p28。該人類 p28 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q8NEV9 (uniprot.org/uniprot/Q8NEV9)。在某些實施例中，該哺乳動物 p28 基團為全長鼠類 p28。在某些實施例中，該哺乳動物 p28 為成熟的鼠類 p28。該鼠類 p28 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q8K3I6 (uniprot.org/uniprot/Q8K3I6)。

【0173】 人類 p28 經合成為一 243 個胺基酸的前驅物多肽，從其移除 28 個胺基酸，以產生成熟分泌型 p28。因此，在某些實施例中，本文之 p28 基團係包括成熟的人類 p28，其係相當於如下文所示之 243-個胺基酸前驅物序列的位置 29 至 243：

10 20 30 40 50
MGQTAGDLGW RLSLLLLPLL LVQAGVWGFP RPPGRPQL**SL QELRREFTVS**
60 70 80 90 100
LHLARKLLSE VRGQAHRFAE SHLPGVNLYL LPLGEQLPD**V SLTFQAWRRL**
110 120 130 140 150
SDPERLCFIS TTLQPFHALL GGLGTQGRW**T NMERMQLWAM RLDLRDLQRH**
160 170 180 190 200
LRFQVLAAGF NLPEEEEEEE EEEEEERKGL LPGALGSALQ GPAQVSWPQ**L**
210 220 230 240
LSTYRLLHSL ELVLSRAVRE LLLLSKAGHS VWPLGFPTLS PQP (SEQ ID NO: 2).

【0174】 全長的人類 p28 之胺基酸 29 為成熟的人類 p28 之胺基酸 1。

【0175】 p28 的四個螺旋(A、B、C 和 D)係如上以粗黑字體顯示。在某些實施例中，本文之 p28 基團係包括跨越 p28 之四個螺旋的區域，相當於上文所示之 243 個胺基酸前驅物序列的 39 至 224 位置。

【0176】 天然存在的 p28 之序列變體已有報導。SNP 變體 rs17855740 在位置 59 具有一 S→A 取代。SNP 變體 rs181206 在位置 119 具有一 L→P 取代。因

此，本文之 p28 基團可含有(1)在位置 59 之 S→A 取代及/或(2)位置 119 之 L→P 取代之一或二者。

【0177】 在特定實施例中，IL27 p28 基團係包括一或多個可降低與 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 結合的胺基酸取代。例如，在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27 p28，IL27 p28 基團與人類 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 的結合可減弱至高 1,000 倍。在某些實施例中，相較於野生型人類 IL27 p28，IL27 p28 基團與人類 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 的結合可減弱至高 100 倍、至高 50 倍、至高 25 倍、至高 20 倍、至高 15 倍、至高 10 倍或 5 倍。

【0178】 示例的胺基酸取代包括，但不限於胺基酸 H52、K56、S59、E60、L73、V76、W138、L142、R145、D146、R149、H150、W197、L200、L201、Y204 和 R205 之取代，其中胺基酸位置係相對於全長人類 IL27 p28 胺基酸序列。成熟人類序列、全長鼠類序列和成熟鼠類序列中的對應胺基酸位置係提供於表 1 中。在特定的實施例中，在各鑑定殘基處之胺基酸係經丙胺酸取代。

表 1

IL27 p28 基團胺基酸取代

胺基酸 (人類–全長)	胺基酸 (人類–成熟)	胺基酸 (鼠類–全長)	胺基酸 (鼠類–成熟)
H52	H24	Y48	Y20
K56	K28	K52	K24
S59	S31	S55	S27
E60	E32	E56	E28
L73	L45	L69	L41
V76	V48	V72	V44
W138	W110	W134	W106
L142	L114	L138	L110
R145	R117	R141	R113
D146	D118	D142	D114
R149	R121	R145	R117

表 1 IL27 p28 基團胺基酸取代			
胺基酸 (人類–全長)	胺基酸 (人類–成熟)	胺基酸 (鼠類–全長)	胺基酸 (鼠類–成熟)
H150	H122	H146	H118
W197	W169	W195	W167
L200	L172	L198	L170
L201	L173	L199	L171
Y204	Y176	Y202	Y174
R205	R177	Q203	Q175

【0179】在全長人類 p28 H52 之一示例的胺基酸取代為 H52A。

【0180】在全長人類 p28 K56 之一示例的胺基酸取代為 K56A。

【0181】在全長人類 p28 S59 之一示例的胺基酸取代為 S59A。

【0182】在全長人類 p28 E60 之一示例的胺基酸取代為 E60A。

【0183】在全長人類 p28 L73 之一示例的胺基酸取代為 L73A。

【0184】在全長人類 p28 V76 之一示例的胺基酸取代為 V76A。

【0185】在全長人類 p28 W138 之一示例的胺基酸取代為 W138A。

【0186】在全長人類 p28 L142 之一示例的胺基酸取代為 L142A。

【0187】在全長人類 p28 R145 之一示例的胺基酸取代為 R145A.

【0188】在全長人類 p28 D146 之一示例的胺基酸取代為 D146A。

【0189】在全長人類 p28 R149 之一示例的胺基酸取代為 R149A。

【0190】在全長人類 p28 H150 之一示例的胺基酸取代為 H150A。

【0191】在全長人類 p28 HW197 之一示例的胺基酸取代為 HW197A。

【0192】在全長人類 p28 L200 之一示例的胺基酸取代為 L200A。

【0193】在全長人類 p28 L201 之一示例的胺基酸取代為 L201A。

【0194】在在全長人類 p28 Y204 之一示例的胺基酸取代為 Y204A。

【0195】在全長人類 p28 R205 之一示例的胺基酸取代為 R205A。

【0196】 在某些實施例中，p28 基團係直接或間接，視情況存在的經由一連接子，與 IL27Ra (IL27Rα) (亦即，IL27Ra (IL27Rα)基團)的 IL27 p28 結合結構域融合(例如，如5.8 章節中所述)。當存在時，IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域可以 N 端或 C 端連接 IL27 p28 基團。當 p28 基團係「直接」與 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27p28 結合結構域係相鄰位於相同的單體上，僅藉由一連接子(若存在)隔開。當 p28 基團係「間接」與 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 IL27Ra (IL27Rα)的 IL27 p28 結合結構域係位於相同的單體上，藉由一或多個其他的結構域(例如，IL27 EBI3 基團)隔開，或可位於獨立的單體上。

【0197】 在某些實施例中，p28 基團係直接或間接，視情況地經由一連接子(例如，如 5.8 章節中所述)，與 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域(亦即 gp130 基團)融合。當存在時，gp 130 的 IL27 p28 結合結構域可以 N 端或 C 端連接 IL27 p28 基團。當 p28 基團係「直接」與 gp130 的 IL27 p28 結合結構域融合時，p28 基團和 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域係相鄰地位於相同的單體上，則僅藉由一連接子(若存在)隔開。當 p28 基團係「間接」與 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域融合時，該 p28 基團和 gp 130 的 IL27 p28 結合結構域位於相同的單體上藉由一或多個其他結構域(例如，IL27 EBI3 基團)隔開，或位於不同的單體上。

【0198】 人類 p28 含有數個潛在的 O-連接的糖基化位點，但無 N-連接的糖基化位點。鼠類 p28 在胺基酸 85 含有一潛在的 N-連接的糖基化位點。本文係涵蓋有或無 N-連接的聚醣及/或 O-連接的聚醣之 p28 基團。

【0199】 p28 基團可在其 N-端或 C-端包括一胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0200】 在某些實施例中，該 p28 基團係包括一如 5.1.1 章節中所示的 p28 胺基酸序列。

5.4 多聚化基團

5.4.1 Fc 結構域

【0201】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑和 IL27 單體係包括一或多個多聚化基團。在特定實施例中，本文之 IL27 單體係包括單一多聚化基團(例如，單一 Fc 結構域)及/或本文之 IL27 促效劑係包括二個多聚化基團(例如，二個可相連結形成 Fc 區的 Fc 結構域)。

【0202】 本文之 IL27 促效劑和 IL27 單體可包括衍生自任何適合物種，經連結用以形成一 Fc 區之 Fc 結構域或成對 Fc 結構域。在一實施例中，該 Fc 結構域係衍生自人類 Fc 結構域。在較佳的實施例中，本文之 IL27 促效劑或 IL27 單體的 EBI3 及/或 p28 基團係與一 IgG Fc 分子(例如，和 IgGl 或 IgG4 Fc 結構域)融合。

【0203】 EBI3 及/或 p28 基團可與 Fc 分子，例如，IgG Fc 結構域的 N-端或 C-端融合(例如，如圖 3 和圖 4 中所示)。

【0204】 本文之一實施例係關於包括二個 Fc 融合多肽單體的二聚體，其係藉由將一 IL27 結構域(例如，一 EBI3 及/或 p28 基團)與抗體的 Fc 區融合所製造，例如，藉由將 EBI3 基團及/或 p28 基團與 Fc 結構域融合，其可在表現後形成能二聚化的 IL27 單體，或藉由將 EBI3 基團與第一 Fc 結構域融合並將 p28 基團與第二 Fc 結構域融合，其在表現後形成二個能二聚化之不同的 IL27 單體。二聚體可藉由例如將編碼融合蛋白的基因融合物插入一適當的表現載體中，在以重組表現載體所轉化的宿主細胞中表現基因融合物，並允許表現的融合蛋白組裝成很像抗體的分子所製造，據此在 Fc 結構域之間形成鏈間鍵用以產生二聚體。在某些實施例中，Fc 二聚體多肽係含有一 EBI3 基團或 p28 基團，而 IL27 促效劑係藉由連結二個 Fc 結構域所形成。在其他實施例中，Fc 二聚體多肽係在不同的 Fc 多肽單體或相同的 Fc 多肽單體上包括 EBI3 基團和 p28 基團二者。因此，在各種實施例中，本文之 IL27 促效劑係具有 1：1、2：1 或 4：1 的 Fc 結構域：EBI3 基團或 Fc 結構域：p28 基團化學計量比。

【0205】 可併入 IL27 單體的 Fc 結構域可衍生自任何適合的抗體類別，包括 IgA(包括 lgA1 和 lgA2 亞類)、IgD、IgE、IgG(包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 亞類)及 IgM。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG1。在一實施例中，Fc 結構域係衍生自 IgG4。

【0206】 Fc 區內的二個 Fc 結構域彼此可相同或不同。在天然的抗體中，Fc 結構域典型為相同的，但就製造多特異性結合分子之目的，例如，本文之 IL27 促效劑，Fc 結構域有利地可能不同，以便允許異二聚化，如下文 5.4.2 章節所述。

【0207】 在天然的抗體中，IgA、IgD 和 IgG 的重鏈 Fc 結構域係由二個重鏈恆定結構域(CH2 和 CH3)所組成，而 IgE 和 IgM 的重鏈 Fc 結構域係由三個重鏈恆定結構域(CH2、CH3 和 CH4)所組成。這些經二聚化用以產生 Fc 區。

【0208】 在本文之 IL27 促效劑中，Fc 區及/或其中的 Fc 結構域可為嵌合的，組合衍生自一或多種不同類別抗體之序列。因此，Fc 區及/或其內的 Fc 結構域可包括來自一或多種不同類別抗體，例如一、二或三種不同類別的重鏈恆定結構域。

【0209】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG1 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0210】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG2 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0211】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG3 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0212】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG4 的 CH2 和 CH3 結構域。

【0213】 在一實施例中，該 Fc 區係包括來自 IgM 的 CH4 結構域，其典型地係位於 CH3 結構域的 C-端。

【0214】 在一實施例中，該 Fc 區係包括衍生自 IgG 的 CH2 和 CH3 結構域以及衍生自 IgM 的 CH4 結構域。

【0215】 在另一實施例中，嵌合的 Fc 結構域可包含部分或全部衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 CH2 區的 CH2 序列，以及部分或全部衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 的 CH3 序列。如 5.8.2.1 章節所述，嵌合的 Fc 結構域亦可含有嵌合的絞鏈區。例如，嵌合的絞鏈可包括衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區的「上絞鏈」序列，與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區的「下絞鏈」序列組合。可包括在文中所述之任何 IL27 突變蛋白中的嵌合 Fc 結構域之特定實例，從 N-端到 C-端係包括：[IgG4CH1]-[IgG4

上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]-[IgG4 CH3]。可包括在文中所述之任何抗原結合分子中的嵌合 Fc 結構域的另外實例，從 N-到 C-末端係包括：[IgG1 CH1]-[IgG1 上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]–[IgG1 CH3]。可包括在本發明之任何抗原結合分子中的嵌合 Fc 結構域之這些和其他實例係描述於 WO2014/121087 中。具有這些通用結構排列的嵌合 Fc 區及其變體可具有改變的 Fc 受體結合，其轉而影響 Fc 效應子功能。

【0216】 應了解的是，用於製造本文 IL27 促效劑之 Fc 區的重鏈恆定結構域可包括天然生成的恆定結構域之變體。相較於野生型恆定結構域，此等變體可包括一或多項胺基酸變異。在一實例中，本文之 Fc 區係包括至少一個在序列上與野生型恆定結構域不同的恆定結構域。應了解的是，該變體恆定結構域可能比野生型恆定結構域更長或更短。較佳地，該變體恆定結構域與一野生型恆定結構域為至少 60%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 70%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 80%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 90%相同或相似。在另外的實例中，該變體恆定結構域為至少 95%相同或相似。

【0217】 IgM 和 IgA 係在人體中自然生成，作為普通 H2L2 抗體單元的共價多聚體。當 IgM 併入一 J 鏈時，其係生成為五聚體，或當其缺少 J 鏈時，其為六聚體。IgA 係以單體和二聚體形式生成。IgM 和 IgA 的重鏈具有 18 個胺基酸延伸至 C 端恆定結構域，稱為尾片。尾片係包括一個半胱胺酸殘基，在聚合物中的重鏈之間形成雙硫鍵，且咸信在多聚化中具有重要作用。尾片亦含有一糖基化位點。在特定的實施例中，本發明之 IL27 促效劑不包括尾片。

【0218】 併入本文 IL27 促效劑之 Fc 結構域可包括一或多個改變蛋白功能性質的修飾，例如，結合 Fc 受體如 FcRn 或白血球受體，結合補體，修飾的雙硫鍵結構，或改變的糖基化模式。改變效應子功能的示例 Fc 修飾係描述於 5.4.2 章節中。

【0219】 Fc 結構域亦可經改變用以包括改進不對稱 IL27 促效劑的可製造性的修飾，例如藉由允許異二聚化，其為不同 Fc 結構域優先於相同 Fc 結構域的配對。異二聚化使 IL27 促效劑得以製造，其中不同多肽組份係藉由含有序列不

同之 Fc 結構域的 Fc 區彼此相互連接。異二聚化策略之實例係舉例說明於 5.4.2.1 章節中。

【0220】 或者，Fc 結構域可為具有降低的連結能力之可溶性單體 Fc 結構域。參見，例如 Helm et al., 1996, J. Biol. Chem. 271：7494-7500 and Ying et al., 2012, J Biol Chem. 287(23)：19399–19408。IL27 促效劑仍可經由 EBI3 基團和 p28 基團的連結而二聚化。如美國專利公開案號 2019/0367611 中所述，一可溶性單體 Fc 結構域之實例係在相當於 CH3 中的 T366 及/或 Y407 位置包括胺基酸取代。如 5.4.2 章節中所述，單體 Fc 結構域可為任何 Ig 亞型並可包括降低效應子功能的額外取代。

【0221】 如本文中所用，術語「Fc 區」可包括有或無絞鏈序列的 Fc 結構域。在其中 Fc 區係包含一包含絞鏈結構域之重鏈恆定區的各種實施例中，絞鏈結構域內的位置 233-236 可為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位，空位和空位；或全部空位，其中位置係以 EU 編號加以編碼。視情況地，重鏈恆定區從 N 端到 C 端係包括絞鏈結構域、CH2 結構域和 CH3 結構域。視情況地，重鏈恆定區從 N 端到 C 端係包括 CH1 結構域、絞鏈結構域、CH2 結構域和 CH3 結構域。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為相同的人類同型。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG1。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG2。視情況地，CH1 區(若存在)、絞鏈區的其餘部分(若有)、CH2 區和 CH3 區為人類 IgG4。

【0222】 視情況地，該恆定區係具有一經修飾的 CH3 結構域用以降低與蛋白 A 的結合。

【0223】 可包括在本文之 IL27 突變蛋白中之 Fc 區的此等和其他實例係描述於 2016/161010 中。示例的絞鏈序列係闡述於 5.8.2 章節及其小節中。

【0224】 應了解的是，上文提及的任何修飾可以任何適合的方式組合以達到所欲的功能性質及/或與其他修飾組合以改變 IL27 促效劑的性質。

5.4.2. 具有改變的效應子功能之 Fc 結構域

【0225】 在某些實施例中，該 Fc 結構域係包括一或多個降低與 Fc 受體結合及/或效應子功能的胺基酸取代。

【0226】 在一特定的實施例中，此 Fc 受體為 Fcγ 受體。在一實施例中，此 Fc 受體為人類 Fc 受體。在一實施例中，此 Fc 受體為活化的 Fc 受體。在一特定的實施例中，此 Fc 受體為一活化的人類 Fcγ 受體，更特言之人類 FcγRIIIa、FcγRI 或 FcγRIIa，最特定為人類 FcγRIIIa。在一實施例中，效應子功能係由下列一或多種群組中選出：補體依賴的細胞毒性作用(CDC)、抗體依賴的細胞媒介細胞毒性作用(ADCC)、抗體依賴的細胞吞噬作用(ADCP)，以及細胞激素分泌作用。在一特定的實施例中，此效應子功能為 ADCC。

【0227】 在一實施例中，Fc 結構域(例如，IL27 單體的 Fc 結構域)或 Fc 區(例如，可經連結形成 Fc 區的 IL27 受體促效劑的一或二個 Fc 結構域)係在選自 E233、L234、L235、N297、P331 和 P329(根據 Kabat EU 索引編號)之群組的位置包括一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係在選自 L234、L235 和 P329(根據 Kabat EU 索引編號)之群組的位置上包括一胺基酸取代。在某些實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係包括胺基酸取代 L234A 和 L235A(根據 KabatEU 索引編號)。在一此實施例中，該 Fc 結構域或 Fc 區為 IgdFc 結構域或 Fc 區，特言之人類 IgdFc 結構域或 Fc 區。在一實施例中，Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329 包括一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，該胺基酸取代為 P329A 或 P329G，特言之 P329G(根據 Kabat EU 索引編號)。在一具體實例中，Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329 包括一胺基酸取代及在一選自 E233、L234、L235、N297 和 P331(根據 KabatEU 索引編號)的位置包括另一胺基酸取代。在一更特定的實施例中，該另外的胺基酸取代為 E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S。在一特定的實施例中，該 Fc 結構域或 Fc 區係在位置 P329、L234 和 L235(根據 KabatEU 索引編號)包括胺基酸取代。在更特定的實施例中，Fc 結構域係包括胺基酸突變 L234A、L235A 和 P329G(「P329GLALA」、「PGLALA」或「LALAPG」)。

【0228】 典型地，相同的一或多個胺基酸取代係存在 Fc 區之各自二個 Fc 結構域中。因此，在一特定的實施例中，Fc 區的各 Fc 結構域係包括胺基酸取代 L234A、L235A 和 P329G(Kabat EU 索引編號)，亦即在 Fc 區的各第一和第二 Fc 結構域中，位於 234 位置的白胺酸殘基位係經一丙胺酸殘基取代(L234A)，位於

235 位置的白胺酸殘基係經一丙胺酸殘基取代(L235A)，位於 329 位置的脯胺酸殘基係經一甘胺酸殘基取代(P329G)(根據 Kabat EU 索引編號)。

【0229】 在一實施例中，該 Fc 結構域為 IgG1 Fc 結構域，特言之人類 IgG1 Fc。在某些實施例中，IgG1 Fc 結構域為一包括 D265A、N297A 突變(EU 編號) 之變體 IgG1，用以降低效應子功能。

【0230】 在另外的實施例中，該 Fc 結構域為一帶有降低與 Fc 受體結合的 IgG4 Fc 結構域。帶有降低與 Fc 受體結合之示例的 IgG4 Fc 結構域可包括選自下表 2 的胺基酸序列。在某些實施例中，該 Fc 結構域僅包括如下所示之序列的粗黑字體部分：：

表 2

Fc 結構域	**序列**
SEQ ID NO：3 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：1)	Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
SEQ ID NO：4 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

2)	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
SEQ ID NO：5 (WO2014/121087之SEQ ID NO：30)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn**

	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
SEQ ID NO：6 (WO2014/121087之SEQ ID NO：31)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys**
SEQ ID NO：7 (WO2014/121087之SEQ ID NO：37)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**
SEQ ID NO：8 (WO2014/121087之SEQ ID NO：38)	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp**

	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

【0231】在一特定的實施例中，帶有降低的效應子功能之 IgG4 係包括 SEQ ID NO：6 (WO2014/121087 之 SEQ ID NO：31)胺基酸序列的粗黑字體部分，在本文中有時稱為 IgG4 或 hIgG4。

【0232】就作為異二聚體之本文 IL27 促效劑，可能併入上述變體 IgG4 Fc 序列的組合，例如包括一包含 SEQ ID NO：5 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域和一包含 SEQ ID NO：7 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域的 Fc 區，或包括一包含 SEQ ID NO：6 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域和包含 SEQ ID NO:8 胺基酸序列(或其粗黑字體部分)之 Fc 結構域的 Fc 區(分別相當於 SEQ ID NO: 30、37、31 和 38)。

【0233】在一特定的實施例中，該 Fc 結構域係包括 7.1.1 章節中指稱為 hIgG4 的胺基酸序列。

【0234】在另外特定的實施例中，該 Fc 結構域係包括 7.1.1 章節指稱為 hIgG1 的胺基酸序列，其為一包括 D265A、N297A 突變(EU 編號)用以降低效應子功能之以 IgG1 為基礎的變體 Fc 序列。

5.4.2.1. Fc 異二聚化變體

【0235】特定的 IL27 促效劑帶有二個 Fc 結構域之間的二聚化，其與天然免疫球蛋白不同，係操作上連接到不同的 N 端區，例如，一 Fc 結構域連接一 Fab 而另一 Fc 結構域連接一 IL27 結構域。二個 Fc 結構域之不充分異二聚化形成 Fc 區可能為增加所欲異二聚體分子產率之障礙，且代表了純化之挑戰。本領

域中可取得的各種方法可用於增強可能存在本文之 IL27 促效劑中的 Fc 結構域之二聚化，例如，如 EP 1870459A1 號；美國專利第 5,582,996 號；美國專利第 5,731,168 號；美國專利第 5,910,573 號；美國專利第 5,932,448 號；美國專利第 6,833,441 號；美國專利第 7,183,076 號；美國專利申請公開案第 2006204493A1 號；及 PCT 公開案第 WO 2009/089004A1 號中所揭示。

【0236】 本文係提供包括 Fc 異二聚體的 IL27 促效劑，亦即包括異源、不相同的 Fc 結構域之 Fc 區。典型地，Fc 異二聚體中的各 Fc 結構域係包括一抗體的 CH3 結構域。該 CH3 結構域係衍生自任何同型、類別或亞類之抗體的恆定區，且較佳地，如前面章節所述，IgG(IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4)類別。

【0237】 在 CH3 結構域之二條不同重鏈的異二聚化產生所欲的 IL27 促效劑，而相同重鏈的同二聚化則降低所欲 IL27 促效劑的產率。因此，在一較佳的實施例中，經連結形成本文之 IL27 促效劑的多肽將含有帶有修飾的 CH3 結構域，其相對於未修飾的 Fc 結構域係有利於異二聚體連結。

【0238】 在一特定的實施例中，該促進 Fc 異二聚體形成之修飾為所謂的「旋鈕入孔洞(knob-into-hole)」或「旋鈕在孔洞(knob-in-hole)」修飾，包括在一個 Fc 結構域中的「旋鈕(knob)」修飾以及在另一 Fc 結構域中的「孔洞(hole)」修飾。該旋鈕入孔洞技術係描述於例如，美國專利第 5,731,168 號；US 7,695,936；Ridgway et al., 1996, Prot Eng 9：617-621 和 Carter, 2001, Immunol Meth 248：7-15 中。一般而言，該方法涉及在第一多肽的界面導入一突起(「旋鈕」)及在第二多肽的界面中導入對應的腔室(「孔洞」)，使得突起可定位在腔室中以便促進異二聚體形成並阻礙同二聚體形成。藉由以較大側鏈(例如，酪胺酸或色胺酸)替換來自第一多肽界面的小胺基酸側鏈來構建突起。藉由以較小側鏈(例如，丙胺酸或蘇胺酸)替換大胺基酸側鏈，在第二多肽的界面中製造與突起相同或相似大小的互補腔室。

【0239】 因此，在某些實施例中，在 Fc 結構域之第一次單元的 CH3 結構域中的胺基酸殘基係經具有較大側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而在第一次單元之 CH3 結構域內製造一突起，該突起可定位在第二次單元之 CH3 結構域內的腔室中，並將 Fc 結構域之第二次單元的 CH3 結構域中的胺基酸殘基以具有較小側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而產生在第二次單元之 CH3 結構域內的腔室，

在其內可定位第一次單元之 CH3 結構域內的突起。較佳地，該具有較大側鏈體積的胺基酸殘基係由下列組成之群組中選出：精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)和色胺酸(W)。較佳地，該具有較小側鏈體積的胺基酸殘基係由下列組成之群組中選出：丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)和纈胺酸(V)。藉由改變編碼多肽的核酸，例如，藉由位點特異性突變，或藉由胜肽合成可製造突起和腔室。一示例的取代為 Y470T。

【0240】 在一特定的此類實施例中，在第一 Fc 結構域中，位置 366 的蘇胺酸殘基係經色胺酸殘基取代(T366W)，且在該 Fc 結構域中，位置 407 的酪胺酸殘基係經纈胺酸殘基取代(Y407V)，及視情況地位置 366 的蘇胺酸殘基係經絲胺酸殘基取代(T366S)及位置 368 的白胺酸殘基係經丙胺酸殘基取代(L368A)(根據 Kabat EU 索引編號)。在另一實施例中，在第一 Fc 結構域中另外地位置 354 的絲胺酸殘基係經半胱胺胺酸殘基取代(S354C)或位置 356 的麩胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代(E356C)(特言之位置 354 的絲胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代)，而在第二 Fc 結構域中，另外地位置 349 的酪胺酸殘基係經半胱胺酸殘基取代(Y349C)(根據 Kabat EU 索引編號)。在一特定的實施例中，第一 Fc 結構域係包括胺基酸取代 S354C 和 T366W，而第二 Fc 結構域係包括胺基酸取代 Y349C、T366S、L368A 和 Y407V(根據 Kabat EU 索引編號)。

【0241】 在某些實施例中，靜電轉向(例如，描述於 Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285(25)：19637-46 中)可用於提升 Fc 區之第一和第二 Fc 結構域的連結。

【0242】 作為替代，或除了使用經修飾用以提升異二聚化之 Fc 結構域之外，Fc 結構域可經修飾而使其允許能選擇 Fc 異二聚體之純化策略。在一此實施例中，一多肽係包括一消除其與蛋白 A 結合之修飾的 Fc 結構域，因而能進行產生異二聚化蛋白之純化方法。參見，例如美國專利第 8,586,713 號。因此，IL27 促效劑係包括一第一 CH3 結構域和一第二 Ig CH3 結構域，其中該第一和第二 Ig CH3 結構域彼此為至少一個胺基酸不相同，且相較於缺乏此胺基酸差異的對應 IL27 促效劑，其中該至少一個胺基酸差異係降低了 IL27 促效劑與蛋白 A 的結合。在一實施例中，第一 CH3 結構域係與蛋白 A 結合而第二 CH3 結構域係含有一降低或消除蛋白 A 結合之突變/修飾，例如 H95R 修飾(IMGT 外顯子編號；EU 編號

為 H435R)。第二 CH3 可進一步包括 Y96F 修飾(IMGT；EU 為 Y436F)。此類修飾在文中係稱為「星狀(star)」突變。

5.5 穩定化基團

【0243】 本文之 IL27 促效劑可包括一可進一步延長 IL27 促效劑之活體內半衰期的穩定化基團。血清半衰期通常分為 α 期和 β 期。藉由加入適當的穩定化基團，可顯著提升任一或二個時期。例如，相對於不含有穩定化基團的對應 IL27 促效劑，穩定化基團可增加 IL27 促效劑的血清半衰期 5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150、200、400、600、800、1000%或更高。出於本文之目的，血清半衰期可指在人類或其他哺乳動物(例如，小鼠或非人類靈長類動物)中的半衰期。再者，確認在 IL27 促效劑中包括 Fc 結構域延長了 IL27 結構域的半衰期；在本文的內容中，術語「穩定化基團」係指 Fc 結構域/Fc 區以外的基團。

【0244】 野生型 IL27 具有小於 2 小時的血清半衰期。本文之 IL27 促效劑較佳地在人類及/或小鼠中具有至少約 3 小時、至少約 4 小時、至少約 6 小時、或至少約 8 小時的血清半衰期。在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑具有至少 10 小時、至少 12 小時、至少 15 小時、至少 18 小時、至少 24 小時、至少 36 小時、至少 48 小時、至少約 60 小時、或至少約 72 小時的血清半衰期。

【0245】 穩定基團包括聚氧化伸烷基基團(例如，聚乙二醇)、糖(例如，唾液酸)和耐受良好的蛋白基團(例如，運鐵蛋白和血清白蛋白)。

【0246】 可用於本文之 IL27 促效劑中的其他穩定化基團包括該等描述於 Kontermann et al., 2011, Current Opinion in Biotechnology 22：868-76 中的穩定化基團。此等穩定化基團包括但不限於人類血清白蛋白融合物、人類血清白蛋白接合物、人類血清白蛋白結合劑(例如，Adnectin PKE、AlbudAb、來自蛋白 G 的白蛋白結合結構域)、XTEN 融合物、PAS 融合物(亦即，三種胺基酸脯胺酸、丙胺酸和絲胺酸為基礎的重組 PEG 模擬物)、碳水化合物接合物(例如，羥乙基澱粉(HES))、糖基化、聚唾液酸接合物和脂肪酸接合物。

【0247】 因此，在某些實施例中，本文係提供包括一聚合糖作為穩定化基團的 IL27 促效劑。

【0248】 血清白蛋白亦可經由具有與白蛋白非共價相互作用能力的模組進行半衰期延長。因此，本文之 IL27 促效劑可包括一白蛋白結合蛋白作為穩定化基團。白蛋白-結合蛋白可與一或多個本文 IL27 促效劑之其他組份接合或基因上融合。已知具有白蛋白結合活性的蛋白係來自特定細菌。例如，鏈球菌蛋白 G 係含有數個由大約 50 個胺基酸殘基所組成的小白蛋白結合結構域(6 kDa)。血清白蛋白結合蛋白的另外實例，例如該等描述於美國公開案號 2007/0178082 和 2007/0269422 之血清白蛋白結合蛋白。白蛋白結合結構域與蛋白融合導致半衰期顯著延長(參見 Kontermann et al., 2011, Current Opinion in Biotechnology 22：868-76)。

【0249】 在其他實施例中，如下文 5.5.1 章節中所述，該穩定化基團為人類血清白蛋白。參見，例如 IL27M20 和 IL27M21(圖 5A 和圖 5B)。在其他實施例中，該穩定化基團為運鐵蛋白。

【0250】 在又一其他實施例中，如下文 5.5.1 章節中所述，該穩定化基團為聚乙二醇基團或另外的聚合物。

【0251】 穩定化基團可在其 N-端或 C-端包括胜肽標籤，例如，促進純化的胜肽標籤。在某些實施例中，該胜肽標籤為 myc-myc-his (mmh)標籤。

【0252】 例如如下文 5.8 章節中所述，穩定化基團可經由連接子與一或多個本文 IL27 促效劑之其他組份相連接。

5.5.1.人類血清白蛋白

【0253】 在某些實施例中，本文之 IL27 促效劑係包括人類血清白蛋白(HSA)、其天然變體、其工程變體或其任一種片段。

【0254】 EBI3 及/或 p28 基團可與 HSA 的 N-端或 C-端融合(例如，如圖 5A 和圖 5B 所示)。在特定的實施例中，EBI3 及/或 p28 基團係與 HSA 的 N-端融合。

【0255】 本文之一實施例係關於包含經由 EBI3 基團與 p28 基團的連結所製造的二個 HSA 多肽之二聚體，其中各 EBI3 基團和 p28 基團係與獨立的 HSA 多肽融合。

【0256】 本文之另外的實施例係關於包含單一 HSA 多肽的單體，而該多肽已與 EBI3 基團和 p28 基團二者融合(例如，如圖 5A 所示)。在某些實施例中，

該單體從N–至C-端係以下列順序排列：EBI3基團–視情況存在的連接子–p28基團–視情況存在的連接子–HSA。在其他的實施例中，該單體從N–至C-端係以下列順序排列：p28 基團–視情況存在的連接子–EBI3 基團–視情況存在的連接子–HSA。

【0257】HSA多肽，或當IL27促效劑係包括二或更多條HSA多肽時的各HSA多肽，係包括野生型或變體HSA多肽，或其片段。變體可為天然變體或工程改造變體。

【0258】在某些實施例中，HSA多肽為或包括一包含與HSA為至少70%序列同一性，例如，至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性之胺基酸序列。

【0259】在某些實施例中，HSA多肽為全長的HSA。在其他的實施例中，HSA多肽為成熟的HSA。HSA之序列具有Uniprot識別符P02768 (uniprot.org/uniprot/P02768)。HSA經合成為一609個胺基酸的前驅物多肽，包括信號胜肽(胺基酸1至18)和前胜肽(胺基酸19至24)。成熟的HSA係包括胺基酸25至609。在某些實施例中，本文之HSA係包括全長的HSA。在其他的實施例中，本文之HSA係包括成熟的HSA。HSA之胺基酸序列係提供如下：

```
                10                  20                  30                  40                  50
MKWVTFISLL FLFSSAYSRG VFRRDAHKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIA
                60                  70                  80                  90                  100
FAQYLQQCPF EDHVKLVNEV TEFAKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT
                110                 120                 130                 140                 150
VATLRETYGE MADCCAKQEP ERNECFLQHK DDNPNLPRLV RPEVDVMCTA
                160                 170                 180                 190                 200
FHDNEETFLK KYLYEIARRH PYFYAPELLF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA
                210                 220                 230                 240                 250
CLLPKLDELR DEGKASSAKQ RLKCASLQKF GERAFKAWAV ARLSQRFPKA
                260                 270                 280                 290                 300
EFAEVSKLVT DLTKVHTECC HGDLLECADD RADLAKYICE NQDSISSKLK
                310                 320                 330                 340                 350
ECCEKPLLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFVESKDVC KNYAEAKDVF
                360                 370                 380                 390                 400
```

LGMFLYEYAR RHPDYSVVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE

410 420 430 440 450

FKPLVEEPQN LIKQNCELFE QLGEYKFQNA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV

460 470 480 490 500

SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDYLSVV LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC

510 520 530 540 550

CTESLVNRRP CFSALEVDET YVPKEFNAET FTFHADICTL SEKERQIKKQ

560 570 580 590 600

TALVELVKHK PKATKEQLKA VMDDFAAFVE KCCKADDKET CFAEEGKKLV

AASQAALGL (SEQ ID NO: 9).

【0260】全長HSA之胺基酸25為成熟HSA之胺基酸1。

【0261】天然生成HSA變體的有效數目已有報導並彙整於uniprot.org/uniprot/P02768，其任一個皆可用於本文之穩定化基團中。

5.5.2.聚乙二醇

【0262】在某些實施例中，IL27促效劑係包括聚乙二醇(PEG)或另外的親水性聚合物作為穩定化基團，例如乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、葡聚醣或聚(正乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、丙二醇/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚合物可為任何分子量，並可為支鏈或非支鏈。

【0263】PEG為一熟知的水溶性聚合物，其可從市面上購得或可根據本領域熟知的方法藉由乙二醇的開環聚合來製備(Sandler和Karo，Polymer Synthesis，Academic Press，New York , Vol. 3, pages 138-161)。術語「PEG」係廣泛用來涵蓋任何聚乙二醇分子，不考慮大小或PEG末端的修飾，並可用下式表示：X--O(CH_2CH_2O)$_n$-1CH_2CH_2OH，其中n為20至2300而X為H或端點修飾，例如C_{1-4}烷基。PEG可含有結合反應所必需，由分子的化學合成所產生的另外化學基團；或作為用於分子部分最佳距離之間隔子。此外，此一PEG可由一或多條連接一起的PEG側鏈所組成。具有一條以上PEG鏈的PEG稱為多臂

或支鏈 PEG。支鏈的 PEG 係描述於，例如，歐洲申請案號 473084A 和美國專利第 5,932,462 號中。

【0264】 一或多個 PEG 分子可連接於 IL27 促效劑的不同位置，且此連接可藉由與胺、硫醇或其他適合的反應基團反應來進行。胺基團可為例如在 IL27 促效劑(或其組份)之 N 端所發現的初級胺或存在於胺基酸例如離胺酸或精胺酸中的胺基。

【0265】 PEG 化可藉由定點 PEG 化來進行，其中係將一適合的反應基團導入蛋白中用以製造一優先發生 PEG 化的位點。在某些實施例中，IL27 促效劑係經修飾，在所欲位置導入半胱胺酸殘基，允許半胱胺酸上的定點 PEG 化。可將突變導入本文之 IL27 促效劑的編碼序列中，用以產生半胱胺酸殘基。此項可例如藉由將一或多個胺基酸殘基突變為半胱胺酸來進行。用於突變為半胱胺酸殘基的較佳胺基酸包括絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸和其他親水殘基。較佳地，欲突變為半胱胺酸的殘基為表面暴露的殘基。就以一級序列或三維結構為基礎，預測殘基的表面可及性之演算法已為本領域所熟知。IL27 的三維結構係描述於，例如，Wang et al., 2005, Science 310(5751)：1159-63 中，並可用於鑑別可突變成半胱胺酸的表面暴露殘基。突變可經選擇用以避免破壞 IL27 與一或多個其受體之間的相互作用。可使用例如 PEG-馬來醯亞胺、PEG-乙烯基碸、PEG-碘乙醯胺或 PEG-鄰吡啶基二硫化物進行半胱胺酸殘基的 PEG 化。

【0266】 PEG 典型地係以適合與多肽上所欲位置偶合的適合活化基團活化。PEG 化方法已為本領域所熟知並進一步描述於 Zalipsky et al., “Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides” in Polyethylene Glycol Chemistry：Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992)和 Zalipsky, 1995, Advanced Drug Reviews 16：157-182 中。

【0267】 PEG 基團的分子量可廣泛變化並可為支鏈或直鏈。典型地，PEG 的重量平均分子量為約 100 道耳頓至約 150,000 道耳頓。PEG 的示例重量平均分子量包括約 20,000 道耳頓、約 40,000 道耳頓、約 60,000 道耳頓和約 80,000 道耳頓。在特定的實施例中，PEG 的分子量為 40,000 道耳頓。亦可使用具有任何上述之總分子量的支鏈形式 PEG。在某些實施例中，PEG 有二條支鏈。在其他實

施例中，PEG 具有四條支鏈。在另外的實施例中，PEG 為雙-PEG(NOF Corporation，DE-200MA)，其中二條含 IL27 的多肽鏈為接合的。

【0268】 本領域中已知的慣用分離和純化技術可用於純化 PEG 化的 IL27 促效劑，例如尺寸排阻(例如，凝膠過濾)和離子交換層析。亦可使用 SDS-PAGE 分離產物。可分離的產物包括單-、二-、三-、多-和非-PEG 化的 IL27 促效劑，以及游離 PEG。單 PEG 接合物的百分比可藉由在溶離波峰周圍匯集更廣的溶離份來控制，用以增加組成物中單 PEG 的百分比。大約 90%的單 PEG 接合物係代表良好的產率和活性平衡。

【0269】 在某些實施例中，PEG 化的 IL27 促效劑較佳地將保留至少約 25%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或 100%之與未修飾 IL27 促效劑相關的生物活性。在某些實施例中，生物活性係指其與 IL27Ra (IL27Rα)、gp130 或包括 IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 之 IL27 二聚體結合的能力。與 IL27 受體或其組成份次單元之結合可藉由 K_D、k_{on} 或 k_{off} 來評估。

5.6.IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 基團

【0270】 本文係提供帶有能結合本文之 p28 基團的 IL27Ra (IL27Rα)及/或 gp130 基團之 IL27 受體促效劑。示例的 IL27Ra (IL27Rα)基團係揭示於 5.6.1 章節，而示例的 gp130 基團係揭示於 5.6.2 章節中。

【0271】 IL27 受體為一由介白素-27 受體次單元 α (IL27Ra 或 IL27Rα)和 gp130 次單元所組成的異二聚體。因此，如本文中所用，術語「IL27 受體基團」係指 IL27Ra (IL27Rα)基團及/或 gp130 基團。

【0272】 IL27 受體基團係涵蓋成熟的人類和非人類(例如，鼠類、大鼠、豬、非人類靈長類動物) IL27Ra (IL27Ra)和 gp130 多肽，包括其同源物、變體和片段，以及具有，例如，前導序列(例如，訊號胜肽)，以及前述修飾形式之 IL27Ra (IL27Rα)和 gp130 多肽。在特定的實施例中，相較於野生型或天然生成的 IL27 變體，本示文之 IL27 受體基團在 IL27Ra (IL27Rα)基團和/或 gp130 基團的 p28 結合結構域中具有一或多個胺基酸修飾，例如取代、缺失或插入。因此，術語「IL27Ra 基團」(亦稱為「IL27Rα 基團」)和「gp130 基團」分別涵蓋與成熟野生型人類、鼠類、豬或大鼠 IL27Ra 和 gp130 實質上相似序列的蛋白，更佳地分

別與成熟野生型人類 IL27Ra 和 gp130 實質上相似序列的蛋白。在各種實施例中，IL27Ra 結構域及/或 gp130 結構域係包括與人類、鼠類、豬或大鼠 IL27Ra 及/或 gp130 結構域序列為至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性的胺基酸序列，例如該等分別在 5.6.1 章節和 5.6.2 章節中作為例示的序列。

5.6.1.IL27Ra (IL27Rα)基團

【0273】 IL27Ra 或 IL27Rα (先前稱為 T 細胞細胞激素受體(TCCR)或 WSX-1)，最初在淋巴細胞(包括初始 T 細胞)鑑別出，並在活體外顯示與 IL27 結合。IL27Ra 為一單通道第 I 型細胞激素受體膜蛋白且其結構係由(i)一包括三個修飾的第 III 型纖連蛋白(FnIII)結構域，稱為細胞激素結合結構域(CBD)之胞外結構域所組成(見圖 1B)；(ii)單一螺旋跨膜結構域；和(iii)含有 JAK 相互作用及/或活化所需之 Box1 基序的細胞質結構域。CBD 典型地係含有二對涉及雙硫鍵形成的半胱胺酸殘基和一特徵性的 WSXWS 特徵基序。亦已知 IL27Ra 係以可溶形式存在，至少在人類中，在其中其係以 70/90kDa 的 N-糖基化蛋白經由金屬蛋白酶的蛋白水解從細胞中自發性釋放。該可溶形式可在活體外結合 IL27，在活體內與 IL27 複合，並抑制 IL27 訊號傳遞。

【0274】 本文之 IL27 受體促效劑視情況地係包括一或多個 IL27Ra (IL27Rα)基團。各一或多個 IL27Ra (IL27Rα)基團能結合本文之 IL27 p28 基團。IL27Ra (IL27Rα)基團為或包括一包含與哺乳動物的 IL27 p28 結合部分例如，人類或鼠類，IL27 受體次單元 α (IL27Ra 或 IL27Rα)為至少 70%序列同一性，例如，至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列。IL27Ra 的 IL27 p28 結合部分(IL27Rα)係包括或由受體次單元的胞外結構域或其 p28 結合片段所組成。人類 IL27Ra (IL27Rα)之序列係具有 Uniprot 識別符 Q6UWB1(uniprot.org/uniprot/Q6UWB1)，帶有構成胞外結構域的胺基酸 33 至 516。鼠類 IL27Ra (IL27Rα)的序列係具有 Uniprot 識別符 O70394(uniprot.org/uniprot/O70394)，帶有構成胞外結構域的胺基酸 25 至 510。

【0275】 人類 IL27Ra (IL27Rα)經合成為一 636 個胺基酸的前驅物多肽，從中移除 32 個胺基酸，以產生成熟的 IL27Ra (IL27Rα)。IL27Ra (IL27Rα)的胞外結構域跨越胺基酸 33 至 516 並包括跨越 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 131 至 231 的第一纖連蛋白 III 結構域，跨越 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 322 至 417 的第二纖連蛋白 III 結構域，和跨越 IL27Ra(IL27Rα)之胺基酸 419 至 511 的第三纖連蛋白 III 結構域。因此，在某些實施例中，本文之 IL27Ra (IL27Rα)結構域係包括人類 IL27Ra (IL27Rα)的胞外結構域，相當於下文所示的 636 個胺基酸前驅物序列之位置 33 至 516，或三個纖連蛋白結構域，相當於下文所示的 636 個胺基酸前驅物序列之位置 131 至 511：

10 20 30 40 50

MRGGRGAPFW LWPLPKLALL PLLWVLFQRT RPQGSAGPLQ CYGVGPLGDL

60 70 80 90 100

NCSWEPLGDL GAPSELHLQS QKYRSNKTQT VAVAAGRSWV AIPREQLTMS

110 120 130 140 150

DKLLVWGTKA GQPLWPPVFV NLETQMKPNA PRLGPDVDFS EDDPLEATVH

160 170 180 190 200

WAPPTWPSHK VLICQFHYRR CQEAAWTLLE PELKTIPLTP VEIQDLELAT

210 220 230 240 250

GYKVYGRCRM EKEEDLWGEW SPILSFQTPP SAPKDVWVSG NLCGTPGGEE

260 270 280 290 300

PLLLWKAPGP CVQVSYKVWF WVGGRELSPE GITCCCSLIP SGAEWARVSA

310 320 330 340 350

VNATSWEPLT NLSLVCLDSA SAPRSVAVSS IAGSTELLVT WQPGPGEPLE

360 370 380 390 400

HVVDWARDGD PLEKLNWVRL PPGNLSALLP GNFTVGVPYR ITVTAVSASG

410 420 430 440 450

LASASSVWGF REELAPLVGP TLWRLQDAPP GTPAIAWGEV PRHQLRGHLT

460 470 480 490 500

HYTLCAQSGT SPSVCMNVSG NTQSVTLPDL PWGPCELWVT ASTIAGQGPP

510 520 530 540 550

GPILRLHLPD NTLRWKVLPG ILFLWGLFLL GCGLSLATSG RCYHLRHKVL

560 570 580 590 600

PRWVWEKVPD PANSSSGQPH MEQVPEAQPL GDLPILEVEE MEPPPVMESS

610 620 630

QPAQATAPLD SGYEKHFLPT PEELGLLGPP RPQVLA (SEQ ID NO: 10).

【0276】 在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)基團係包括一哺乳動物，例如，人類或鼠類，IL27Ra (IL27Rα)之胞外結構域(或一包含與該胞外結構域為至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列)。

【0277】 在特定方面，IL27Ra (IL27Rα)基團可包括或由與全長人類 IL27Ra (IL27Rα)的胺基酸 33 至 516(亦即 Uniprot 識別符 Q6UWB1)具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%序列同一性的胺基酸序列所組成，視情況地其中結合部分係具有(a)至少 160 個胺基酸、至少 161 個胺基酸、至少 162 個胺基酸、至少 164 個胺基酸、或至少 165 個胺基酸及/或(b)至高 251 個、至高 240 個、至高 230 個、至高 220 個、至高 210 個、至高 200 個、至高 190 個、至高 180、或至高 170 個來自全長人類 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 33 至 516 的胺基酸之胺基酸序列。在特定的實施例中，人類 IL27Ra (IL27Rα)的部分係由上句中任一的(a)和(b)所界定，例如，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 160 個和至高 180 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 162 和至高 200 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 160 和至高 220 個胺基酸，來自人類 IL27Ra (IL27Rα)的至少 164 和至高 190 個胺基酸等等及以此類推。

【0278】 在某些實施例中，IL27Ra (IL27Rα)基團係包括或由與全長人類 IL27Ra (IL27Rα)之胺基酸 33 至 516 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性的胺基酸序列所組成，有或無額外的至高 5 個胺基酸，至高 10 個胺基酸，至高 15 個胺基酸，至高 20 個胺基酸，至高 30 個胺基酸、或至高 40 個胺基酸 C 端與 IL27Ra (IL27Rα)的胺基酸殘基 516 相連接。

【0279】 當位於相同的單體時，含有 IL27Ra (IL27Rα)基團的本文 IL27 受體促效劑可在 IL27 p28 基團的 N–或 C-端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。在某些實施例中，含有 IL27Ra (IL27Rα)基團的本文 IL27 受體促效劑係在 IL27 p28 基團的 N–端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。

【0280】 人類 IL27Ra (IL27Rα)在胺基酸 51、76、302、311、373、382 和 467 含有潛在的 N-連接糖基化位點。本文係涵蓋在 N51 及/或 N76 及/或 N302 及/或 N311 及/或 N373 及/或 N382 及/或 N467 或其他物種之 IL27Ra 中的同等位點有或無 N-連接聚醣之 IL27Ra (IL27Rα)結構域分子。

5.6.2. gp130 基團

【0281】 gp130 經鑑別為一媒介 IL27Ra (IL27Rα)回應 IL27 之胞內訊號傳遞所需之第 I 型細胞激素受體。第 I 類細胞激素受體其特徵為存有至少一個由二個類-第 III 型纖連蛋白(FNIII)結構域所組成的細胞激素結合結構域(CBM)。N-端結構域含有一組四個保守的半胱胺酸殘基，C-端結構域含有 WSXWS 基序或密切相關的序列。屬於此家族的受體係連接由四個緊密排列的 α-螺旋所組成的螺旋細胞激素。gp130 為一混雜的細胞激素受體，涉及包括 IL27 在內的至少八個細胞激素之轉導。gp130 為「高」受體 IL-6/IL-12 家族的創始成員。

【0282】 gp130 的胞外部分係含有一類 Ig 結構域(D1)，接著一單一 CBD (D2 和 D3)和三個 FNIII 結構域(D4、D5 和 D6)。保守的雙結構域 CBD Ig-結構域以及三個 FNIII 結構域為活化所必需。

【0283】 本文之 IL27 受體促效劑視情況地係包括一或多個 gp130 基團。各一或多個 gp130 基團能結合本文之 IL27 p28 基團。gp130 基團為或包括一包含與哺乳動物，例如人類或鼠類，膜糖蛋白 130(gp130)的 IL27 p28 結合部分為至少 70%序列同一性，例如，至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列。gp130 之 IL27 p28 結合部分係包括或由受體次單元的胞外結構域或其 p28 結合片段所組成。人類 gp130 之序列係具有 Uniprot 識別符 P40189 (uniprot.org/uniprot/P40189)，帶有構成細胞外結構域之胺基酸 23 至 619。鼠類 gp130 之序列係具有 Uniprot 識別符 Q00560 (uniprot.org/uniprot/Q00560)，帶有構成細胞外結構域之胺基酸 23 至 617。

【0284】 人類 gp130 經合成為一 918 個胺基酸的前驅物多肽，從中移除 22 個胺基酸，以產生成熟的 gp130。gp130 的胞外結構域係跨越 gp130 的胺基酸 23

至619，包括跨越胺基酸26至120的類IgG結構域、跨越gp130之胺基酸125至216的第一纖連蛋白III結構域、跨越gp130之胺基酸224至324的第二纖連蛋白III結構域，跨越gp130之胺基酸329至424的第三纖連蛋白III結構域，跨越gp130之426至517胺基酸的第四纖連蛋白結構域和跨越gp130之胺基酸518至613的第五纖連蛋白結構域。因此，在某些實施例中，本文之gp130結構域係包括人類gp130的胞外結構域，其係相當於如下所示之918個胺基酸前驅物序列的位置23至619，或類IgG結構域和五個纖連蛋白結構域，其係相當於如下所示之918-胺基酸前驅物序列的位置26至613：

```
          10         20         30         40         50
MLTLQTWLVQ ALFIFLTTES TGELLDPCGY ISPESPVVQL HSNFTAVCVL
          60         70         80         90        100
KEKCMDYFHV NANYIVWKTN HFTIPKEQYT IINRTASSVT FTDIASLNIQ
         110        120        130        140        150
LTCNILTFGQ LEQNVYGITI ISGLPPEKPK NLSCIVNEGK KMRCEWDGGR
         160        170        180        190        200
ETHLETNFTL KSEWATHKFA DCKAKRDTPT SCTVDYSTVY FVNIEVWVEA
         210        220        230        240        250
ENALGKVTSD HINFDPVYKV KPNPPHNLSV INSEELSSIL KLTWTNPSIK
         260        270        280        290        300
SVIILKYNIQ YRTKDASTWS QIPPEDTAST RSSFTVQDLK PFTEYVFRIR
         310        320        330        340        350
CMKEDGKGYW SDWSEEASGI TYEDRPSKAP SFWYKIDPSH TQGYRTVQLV
         360        370        380        390        400
WKTLPPFEAN GKILDYEVTL TRWKSHLQNY TVNATKLTVN LTNDRYLATL
         410        420        430        440        450
TVRNLVGKSD AAVLTIPACD FQATHPVMDL KAFPKDNMLW VEWTTPRESV
         460        470        480        490        500
KKYILEWCVL SDKAPCITDW QQEDGTVHRT YLRGNLAESK CYLITVTPVY
         510        520        530        540        550
```

ADGPGSPESI KAYLKQAPPS KGPTVRTKKV GKNEAVLEWD QLPVDVQNGF

560 570 580 590 600

IRNYTIFYRT IIGNETAVNV DSSHTEYTLS SLTSDTLYMV RMAAYTDEGG

610 620 630 640 650

KDGPEFTFTT PKFAQGEIEA IVVPVCLAFL LTTLLGVLFC FNKRDLIKKH

660 670 680 690 700

IWPNVPDPSK SHIAQWSPHT PPRHNFNSKD QMYSDGNFTD VSVVEIEAND

710 720 730 740 750

KKPFPEDLKS LDLFKKEKIN TEGHSSGIGG SSCMSSSRPS ISSSDENESS

760 770 780 790 800

QNTSSTVQYS TVVHSGYRHQ VPSVQVFSRS ESTQPLLDSE ERPEDLQLVD

810 820 830 840 850

HVDGGDGILP RQQYFKQNCS QHESSPDISH FERSKQVSSV NEEDFVRLKQ

860 870 880 890 900

QISDHISQSC GSGQMKMFQE VSAADAFGPG TEGQVERFET VGMEAATDEG

910

MPKSYLPQTV RQGGYMPQ (SEQ ID NO: 11).

【0285】在某些實施例中，gp130 基團係包括一哺乳動物，例如，人類或鼠類，gp130 之細胞外結構域(或一包含與該胞外結構域至少為 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列)。

【0286】在特定方面，gp130 基團可包括或由與全長人類 gp130 的胺基酸 23 至 619(亦即 Uniprot 識別符 P40189)具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%序列同一性的胺基酸序列所組成，視情況地其中結合部分係具有(a)至少

160 個胺基酸、至少 161 個胺基酸、至少 162 個胺基酸、至少 164 個胺基酸、或至少 165 個胺基酸及/或(b)至高 251 個、至高 240 個、至高 230 個、至高 220 個、至高 210 個、至高 200 個、至高 190 個、至高 180、或至高 170 個來自全長人類 gp130 之胺基酸 33 至 516 的胺基酸之胺基酸序列。在特定的實施例中，人類 gp130 的部分係由上句中任一的(a)和(b)所界定，例如，來自人類 gp130 的至少 160 個和至高 180 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 162 和至高 200 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 160 和至高 220 個胺基酸，來自人類 gp130 的至少 164 和至高 190 個胺基酸等等及以此類推。

【0287】 在某些實施例中，gp130 基團係包括或由與全長人類 gp130 之胺基酸 23 至 619 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%、或 100%序列同一性之的胺基酸序列所組成，有或無額外的至高 5 個胺基酸，至高 10 個胺基酸，至高 15 個胺基酸，至高 20 個胺基酸、至高 30 個胺基酸、或至高 40 個胺基酸 C 端與 gp130 的胺基酸殘基 619 相連接。

【0288】 當位於相同的單體時，含有 gp130 基團的本文 IL27 受體促效劑可在 IL27 p28 基團的 N–或 C-端具有 gp130 胞外結構域。在某些實施例中，含有 gp130 基團的本揭示文 IL27 受體促效劑較佳地係在 IL27 p28 基團的 N–端具有 IL27Ra (IL27Rα)胞外結構域。

【0289】 在蛋白的胞外結構域中已有報導多數個天然存在的 gp130 之序列變體(參見 www.uniprot.org/uniprot/EBI3189)。因此，本文 gp130 結構域可含有存在於一或多個天然變體中的胺基酸取代。示例的序列變體包括 SNP 變體 rs2228044，其係在位置 148 具有一 G→R 取代；SNP 變體 rs199905033，其係在位置 200 具有一 A→G 取代；和 SNP 變體 rs34417936，其係在位置 499 具有一 V→I 取代。

【0290】 人類 gp130 含有多數個 N-連接的糖基化位點。本文係涵蓋有或無 N-連接聚醣之 gp130 結構域。

5.7.靶向基團

【0291】 在本文之 IL27 促效劑中併入一或多個靶向基團允許了將高濃度 IL27 遞送至所欲的微環境或疾病反應性淋巴細胞，例如 CD4+ CD8+ T 淋巴細胞，在該處其可發揮定位化效應。

【0292】 適合的靶向基團模式係描述於 5.7.2 章節和5.7.3 章節中。靶向基團較佳地為一抗原結合基團，例如抗體或抗體的抗原結合片段，例如，如 5.7.2.1 章節中所述之 scFv，或如 5.7.2.2 章節中所述之 Fab。

【0293】 在其他的實施例中，靶向基團為一胜肽-MHC 複合物，如 5.7.3 章節中所述，例如，為腫瘤淋巴細胞所辨識的胜肽-MHC 複合物。

【0294】 某些 IL27 促效劑模式包含一個以上的靶向基團。當本文之 IL27 促效劑係包括二或更多個不同的靶向基團時(例如，具有圖 3D 或圖 3E 中圖示模式的 IL27 促效劑)，不同的靶向基團可適當地與相同的細胞(無論是與不同的多肽結合或是與相同多肽的不同表位結合)或組織類型結合。或者，不同的靶向基團可與不同的細胞或組織結合，且因為該結合使其接近彼此。

【0295】 某些示例的靶向基團和模式係描述於下文中。

5.7.1.標靶分子

【0296】 抗體和抗原結合片段一般係與特定的抗原決定位結合並且能將 IL27 促效劑引導至標靶位置，例如引導至攜帶該抗原決定位之特定類型的疾病細胞。

【0297】 經本文之 IL27 促效劑的靶向基團所辨識的標靶分子一般係於，例如免疫細胞的細胞表面上或組織的細胞表面上發現。

【0298】 在免疫細胞的細胞表面上所發現的標靶分子之非限制性實例包括 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a 和 CD20。

【0299】 在組織的細胞表面上所發現的標靶分子之非限制性實例包括 MADCAM、a4b7 整合素、TSHR 和 EpCam。

【0300】 在某些實施例中，該靶向基團係與一細胞激素，例如 IL27 或其次單元結合。在某些實施例中，該靶向基團為一 IL27 受體之 IL27-結合結構域。

【0301】 在某些實施例中，該靶向基團為一胜肽-MHC 複合物，例如一靶向自體反應性 T 細胞的胜肽-MHC 複合物。

【0302】由本文之 IL27 受體促效劑所辨識的其他標靶分子可，例如，在活化的 T 細胞表面上，在腫瘤細胞表面上，在病毒-感染的細胞表面上，在其他罹病的細胞表面上，游離於血清中，在胞外基質(ECM)中，或存在鏢靶位置的免疫細胞，例如，腫瘤反應性淋巴細胞發現。在其中免疫細胞係以外源性施予下(例如，表現 T 細胞的嵌合抗原受體(「CAR」))，靶向基團可辨識該嵌合的抗原受體(CAR)或在 CAR T 細胞表面上所發現的另外分子。在各種實施例中，CAR 係包括特異性辨識 TAA 或 pMHC 複合物的 CDR 或 VH 和 VL 序列(例如，以 scFv 之形式)。

【0303】示例的標靶分子有纖維母細胞活化蛋白(FAP)、肌腱蛋白(Tenascin)-C 的 A1 結構域(TNC A1)、肌腱蛋白-C 的 A2 結構域(TNC A2)、纖連蛋白的額外結構域 B (EDB)、黑色素瘤-相關硫酸軟骨素蛋白聚醣(MCSP)、MART-1/Melan-A、gp100、二肽基胜肽酶 IV(DPPIV)、腺苷去胺酶結合蛋白(ADAbp)、親環蛋白 b、結腸直腸相關抗原(CRC)-C017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其致免疫表位 CAP-1 和 CAP-2、etv6、aml1、前列腺特異性抗原(PSA)及其致免疫表位 PSA-1、PSA-2 和 PSA-3、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、T 細胞受體/CD3-ζ 鏈、MAGE-家族之腫瘤抗原(例如，MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE-家族之腫瘤抗原(例如，GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪胺酸酶、p53、MUC 家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎兒蛋白、E-鈣黏素(cadherin)、α-連環蛋白(catenin)、β-連環蛋白和 γ-連環蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性結腸息肉症蛋白(APC)、fodrin、連接蛋白 37(Connexin 37)、Ig-獨特型(idiotype)、p15、gp75、GM2 和 GD2 神經節苷脂、病毒產物例如人類乳突病毒蛋白、Smad 家族之腫瘤抗原、Imp-1、P1A、EBV 編碼的核抗原(EBNA)-1、腦肝糖磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1 和 CT-7、c-erbB-2、Her2、

EGFR、IGF-1R、CD2 (T-細胞表面抗原)、CD3 (與 TCR 有關的異多聚體)、CD22 (B-細胞受體)、CD23 (低親和力 IgE 受體)、CD30 (細胞激素受體)、CD33 (骨髓細胞表面抗原)、CD40 (腫瘤壞死因子受體)、IL-6R-(IL6 受體)、CD20、MCSP、PDGFβR (β-血小板衍生的生長因子受體)、ErbB2 上皮細胞黏附分子(EpCAM)、EGFR 變體 III (EGFRvIII)、CD19、二唾液酸神經節苷脂 GD2、管腔-上皮黏蛋白、gp36、TAG-72、膠質瘤相關抗原、β-人類絨毛膜促性腺激素、α 胎兒蛋白(AFP)、凝集素反應性 AFP、甲狀腺球蛋白、MN-CA IX、人類端粒酶反轉錄酶、RU1、RU2(AS)、腸羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺酶特異性抗原(PSA)、PAP、LAGA-1a、p53、前列腺素、PSMA、存活和端粒酶、前列腺-癌腫瘤抗原 1 (PCTA-1)、ELF2M、嗜中性粒細胞彈性蛋白酶、ephrin B2、胰島素生長因子(IGF1)-I、IGF-II、IGFI 受體、5T4、ROR1、Nkp30、NKG2D、腫瘤基質抗原、CA166-9、纖連蛋白之額外結構域 A (EDA)和額外結構域 B (EDB)及肌腱蛋白-C (TnC A1)的 A1 結構域。

【0304】 病毒抗原之非限定實例包括 EBV 抗原(例如，艾司坦-巴爾病毒 LMP-1)、C 型肝炎病毒抗原(例如，C 型肝炎病毒 E2 糖蛋白)、HIV 抗原(例如，HIV gp160 和 HIV gp120)；CMV 抗原；HPV 特異性抗原，或流感病毒抗原(例如，流感病毒血球凝集素)。

【0305】 ECM 抗原的非限制性實例包括多配體聚醣(syndecan)、肝素酶(heparanase)、整合素(integrin)、骨橋蛋白(osteopontin)、鏈接(link)、鈣黏蛋白(cadherin)、層黏連蛋白(laminin)、層黏連蛋白 EGF 型、凝集素、纖連蛋白、纖連蛋白的額外結構域 B (ED-B)、刻痕蛋白(notch)、肌腱蛋白、膠原蛋白和基質蛋白(matrixin)。

【0306】 其他的標靶分子有腫瘤或病毒淋巴細胞之細胞表面分子，例如 T 細胞共刺激蛋白如 CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原 1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C 和 B7-H3。

【0307】 在特定的實施例中，標靶分子為檢查點抑制劑，例如 CTLA-4、PD1、PDL1、PDL2、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、

VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2。在特定實施例中，該標靶分子為 PD1。在其他的實施例中，該標靶分子為 LAG3。

【0308】 在某些實施例中，靶向基團係靶向下表 3 中所列的示例標靶分子，以及有關靶向基團可作為基礎之示例的抗體或抗體序列。

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
1-92-LFA-3	Amevive™ (alefacept)
5T4	GEN1044
1B 型活化素受體	比馬魯單抗(Bimagrumab) 美國專利案號 8,388,968 B2 之 VH：SEQ ID NO：107、109 美國專利案號 8,388,968 B2 之 VL：SEQ ID NO：93、95
B7-H3	Obrindatamab (MGD009)
B7-H3 (CD276)	伊布妥組單抗(Enoblituzumab) (MGA271)
B7-H3 (CD276)	MGC018
B7-H3 (CD276)	MGA012
B7-H3 (CD276)	8H9
B7-H3 (CD276)	VH：US 2021/0171641 A1 之 SEQ ID NO：21、26 或 31 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2021/0171641 A1 之 SEQ ID NO：20、22 或 30 之輕鏈的 VL 序列
B7-H3 (CD276)	VH：US 2019/0002563 A1 之 SEQ ID NO：21、29 或 37 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2019/0002563 A1 之 SEQ ID NO：17、25 或 33 之輕鏈的 VL 序列
B7-H3 (CD276)	VH：美國專利案號 10,640,563 之 SEQ ID NO：146、

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	147 或 148 之重鏈的 VH 序列 VL：美國專利案號 10,640,563 之 SEQ ID NO：143、144 或 145 之輕鏈的 VL 序列
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	Benlysta™ (velimumab)
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	VH：美國專利案號 7,138,501 之 SEQ ID NO：327 的胺基酸 1 至 123 VL：美國專利案號 7,138,501 之 SEQ ID NO：327 的胺基酸 139 至 249
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	VH：美國專利案號 7,605,236 之 SEQ ID NO：1321 的胺基酸 1 至 126 VL：美國專利案號 7,605,236 之 SEQ ID NO：1049 的胺基酸 143 至 251
BAFF/B 淋巴細胞刺激劑	貝利尤單抗(Belimumab)
BCMA	VH：US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 126 之重鏈的 VH 序列 VL：US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 129 或 SEQ ID NO. 132 之輕鏈的 VL 序列
CA125	Igobumab
CA125	OvaRex™ (奧曲果單抗(oregobumab))
鈣黏蛋白(Cadherin)	描述於美國公開案號 US 2006/0039915 之抗體
N-鈣黏蛋白	與美國公開案號 US 2010/0278821 之 SEQ ID NO：10、17 或 18 的胺基酸序列結合的抗體
CD3	卡妥索單抗(Catumaxomab)

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
CD3	厄妥索單抗(Ertumaxomab)
CD3	描述於 WO2011121110A1 之抗-PSMA 抗-CD3 抗體的 CD3 部分
CD3	US10266593B2 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 8846042B2 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 2016/0355600 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2014/110601 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2014/145806 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 10,066,015 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2019/034580 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2014/056783 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	WO 2013/055809 A1 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 10,066,016 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	US 2010/0150918 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	MT110
CD3	阿卡帕單抗(Acapatamab) (AMG160)
CD3	AMG199
CD3	AMG330
CD3	AMG427
CD3	AMG562
CD3	AMG596
CD3	AMG673
CD3	AMG701
CD3	塔拉妥單抗(Tarlatamab) (AMG757)
CD3	AMG910

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
CD3	BAY2010112
CD3	AMG420
CD3	AMG424
CD3	AMG509
CD3	AMV564
CD3	APVO436
CD3	Alnuctamab (CC-93269)
CD3	ERY974
CD3	A-319
CD3	GEM333
CD3	GEM3PSCA
CD3	頭孢他單抗(Cevostamab)
CD3	瑞尼莫他單抗(Runimotamab)
CD3	GEN1044
CD3	依波利他單抗(Epcoritamab)
CD3	HPN424
CD3	ISB1302
CD3	ISB1342
CD3	IGM-2323
CD3	IMC-F106C
CD3	IMC-C103C
CD3	IMCnyeso
CD3	JNJ-63709178
CD3	JNJ-63898081
CD3	特立妥單抗(Teclistamab)

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
CD3	泰克單抗(Talquetamab)
CD3	JNJ-67571244
CD3	MGD007
CD3	奧洛他單抗(Orlotamab)
CD3	度伏妥昔單抗(Duvortuxizumab)
CD3	氟妥珠單抗(Flotetuzumab)
CD3	MCLA-117
CD3	PF-06671008
CD3	艾拉那他單抗(Elranatamab)
CD3	奧瑞昔單抗(Odronextamab)
CD3	REGN5458
CD3	REGN5459
CD3	REGN4018
CD3	格羅非單抗(Glofitamab)
CD3	RO6958688
CD3	SAR440234
CD3	TNB-383B
CD3	M802
CD3	Xmab13676
CD3	Xmab18087
CD3	維貝科他單抗(Vibecotamab)
CD3	尼伐他單抗(Nivatrotamab)
CD3	US20190211100 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	EP1629011B 中之抗-CD3 抗體序列
CD3	揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NOS. 90 和 98

表3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	的 VH 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 92 和 100 的 CDR-H1 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 94 和 102 的 CDR-H2 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 96 和 104 的 CDR-H3 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 127 或 SEQ ID NO. 128 的 HC 揭示於 US 2021/0206865 A1 之 SEQ ID NO. 129 或 SEQ ID NO. 132 的 LC
CD3	揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO：2 的抗-CD3 重鏈 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 5 的抗-CD3 VH 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 6 的抗-CD3 VL 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 10 的抗-CD3 CDR-H1 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 11 的抗-CD3 CDR-H2 揭示於 US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO. 12 的抗-CD3 CDR-H3
CD3	揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO：92、102、112、122、132、142、156、166、176、186、196 或 206 的抗-CD3 VH

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 93、103、113、123、133、143、157、167、177、187、197 或 207 的抗-CD3 CDR-H1 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 94、104、114、124、134、144、158、168、178、188、198 或 208 的抗-CD3 CDR-H2 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 95、105、115、125、135、145、159、169、179、189、199 或 209 的抗-CD3 CDR-H3 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 96、106、116、126、136、146、152、162、172、182、192 或 202 的抗-CD3 VL 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 97、107、117、127、137、147、153、163、173、183、193 或 203 的抗-CD3 CDR-L1 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 98、108、118、128、138、148、154、164、174、184、194 或 204 的抗-CD3 CDR-L2 揭示於 US 2022/0119525 A1 之 SEQ ID NO. 99、109、119、129、139、149、155、165、175、185、195 或 205 的抗-CD3 CDR-L3
CD11a	Raptiva™ (依法珠單抗(efalizumab)) Werther *et al.*, 1996, The Journal of Immunology 157(11)：4986-4995 中的序列
CD19	Blincyto™ (博納吐單抗(blinatumomab))

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
CD19	SGN-CD19A
CD20	Bexxar™ (托西莫單抗(tositumomab)) VH：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：124 之重鏈的 VH 序列 VL：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：125 之輕鏈的 VL 序列
CD20	Zevalin™ (替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)) VH：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：6
CD20	Rituxan™ (利妥昔單抗(rituximab)) VH：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 5,736,137 之 SEQ ID NO：6
CD20	Ocrevus™ (奧瑞珠單抗(ocrelizumab))
CD20	奧卡拉珠單抗(Okaratuzumab)
CD20	Arzerra™(法木單抗) VH：美國專利案號 8,529,902 之 SEQ ID NO：2 VL：美國專利案號 8,529,902 之 SEQ ID NO：4
CD20	Gazyva™(奧比妥珠單抗)
CD20	VH： US 2021/0206870 A1 之 SEQ ID NO：4 VL：US 2021/0206870 A1 之 of SEQ ID NO：6
CD20	依波利他單抗(Epcoritamab)
CD22	貝利木單抗(Belimumab)
CD22	依帕妥珠單抗(Epratuzumab)
CD22	Besponsa ™ (奧加伊妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin))
CD22	Lumoxiti ™ (帕西妥莫單抗(moxetumumab pasudox))

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
CD22	維汀匹那妥-單抗(pinatuzumab vedotin)
CD25	Zenapax™(達利珠單抗(daclizumab)) VH：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：10
CD30	Adcetris™ (brentuximab vedotin) VH：美國專利案號 7,090,843 之 SEQ ID NO：2 VL：美國專利案號 7,090,843 之 SEQ ID NO：10
CD33	Myelotarg™ (吉妥珠單抗(gemtuzumab)) Man Sung, *et al.*, 1993, Molecular immunology 30：1361-1367 中的序列
CD33	林妥珠單抗(Lintuzumab)
CD38	Darzalex™ (達雷妥尤單抗(daratumumab))
CD40	盧卡木單抗(Lukatumumab)
CD40	達西珠單抗(Dacetuzumab)
CD40L	Hu5c8(魯普利單抗(ruplizumab))
CD44v6	美坦新-比伐珠單抗(vibatuzumab mertansine)
CD52	Campath™ (阿崙單抗(alemtuzumab)) VH：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利公開案 US 2017/0002060 A1 SEQ ID NO：2
CD70	Blenrep ™ (borsetuzumab mafodotin)
CD123	氟妥珠單抗(Flotetuzumab)
CD221	Tepezza ™ (teprotumumab)
CEA	Hybri-Ceaker® (戊酸替木單抗(altumomab pentetate)

表3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
CEA	Scintimun™ (貝西索單抗(besilesomab))
CEA	CEA-CIDE™ (labetuzumab))
CEA	CEA-Scan ™ (阿西莫單抗(arcitumomab))
CEA	hMN-15 美國專利案號 8,771,690 B2 之 SEQ ID NOs：4-6 的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3 序列 美國專利案號 8,771,690 B2 之 SEQ ID NOs：1-3 的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 序列
CEA	來自臨床試驗 NCT02324257 之 RO6958688/RG7802 的 CEA 結合部分
CEA	西比沙他單抗(Cibisatamab)
CEA	來自臨床試驗 NCT01284231 和 NCT02291614 之 MEDI-565/MT110/AMG211 的 CEA 結合部分 VH： PCT 公開案號 WO 2013/012414 A1 之 SEQ ID NO：49 或 51 VL： PCT 公開案號 WO 2013/012414 A1 之 SEQ ID NO：48
CEA	雷貝珠單抗(Rabetuzumab)
CEA	阿特珠單抗(Atezolizumab)
CEA	西比沙單抗(Cibisatamab)
CEA	MEDI-565 (AMG211、MT111)
CEA	RO6958688
CEA	VH：描述於 WO2022/048883A1 之 SEQ ID No. 9 VL：描述於 WO2022/048883A1 之 SEQ ID No. 10
CLDN18.2	AMG910

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
膠原蛋白 α-4 鏈	TRC093 (MT293)
膠原蛋白	描述於 Liang, H. et al. A collagen-binding EGFR antibody fragment targeting tumors with a collagen-rich extracellular matrix. Sci. Rep. 5, 18205; doi: 10.1038/srep18205 (2016)之膠原蛋白結合抗體片段。
第 I 型膠原蛋白	西妥昔單抗(Cetuximab) (Erbitux)
第 X 型膠原蛋白	PCT 公開案號 WO 2019/020797 之 SEQ ID NO：1 或 2 的胺基酸序列
第 X 型膠原蛋白	PCT 公開案號 WO 2014/180992 之 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列
第 X 型膠原蛋白	抗體 X34，如描述於 I. Girkontaite et al., “Immunolocalization of type X collagen in normal fetal and adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies,” Matrix Biol 15、231-238 (1996)
第 X 型膠原蛋白	由 ThermoFisher Scientific 公司以型號 PA5-115039 或 PA5-116871 或 PA5-97603 或 PA5-49198 所販售的抗體 X53 或 1H8 或 ARC0659 或 JF0961 膠原蛋白 X 多株抗體
第 X 型膠原蛋白	由 RDI 公司以型號 RDI-COLL10abr 所販售的抗體
補體 C5	Soliris™ (依庫珠單抗(eculizumab)) VH：美國專利案號 6,355,245 之 SEQ ID NO：10 的胺基酸 1 至 122 VL：美國專利案號 6,355,245 之 SEQ ID NO：9 的胺基酸 3 至 110
CTLA-4	Yervoy™ (伊匹單抗(ipilimumab))

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	VH： WO 2001/014424 A2 之 SEQ ID NO：17 VL： WO 2001/014424 A2 之 SEQ ID NO：7
CTLA-4	(曲美木單抗(tremelimumab))
CTLA-4	Orencia™ (阿巴西普(abatacept))
DLL3	AMG757
EGFR	Erbitux™ (西妥昔單抗(cetuximab)) VH：美國專利案號 6,217,866 之 SEQ ID NO：11 VL：美國專利案號 6,217,866 之 SEQ ID NO：13
EGFR	Vectibix™ (帕尼單抗(panitumumab)) VH：美國專利案號 6,235,883 之 SEQ ID NO：37 VL：美國專利案號 6,235,883 之 SEQ ID NO：38
EGFR	扎魯木單抗(Zalutumumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：64 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：69
EGFR	馬帕木單抗(mapatumumab)
EGFR	馬妥珠單抗(matuzumab)
EGFR	尼妥珠單抗(nimotuzumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：51 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：56
EGFR	ICR62
EGFR	mAb 528
EGFR	CH806
EGFRv3	AMG596
EGFRv3	AMG404
EGFR/CD64	MDX-447

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
EpCAM	Panorex ™(依決洛單抗(edrecolomab)) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：129 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：134
EpCAM	阿德木單抗(Adecatumumab) VH： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：142 VL： WO 2018/140831 A2 之 SEQ ID NO：147
EpCAM	西莫白介素單抗(tucotuzumab celmoleukin)
EpCAM	泊西他珠單抗(citatuzumab bogatox)
EpCAM	EP1629013 B1 VH：SEQ ID NOs：80、84、88、92 或 96 VL：SEQ ID NOs：82、86、90、94 或 98
EpCAM	G8.8 HC：美國專利公開案 No. US 2020/0317806 A1 之 SEQ ID NO：4 HL：美國專利公開案 No. US 2020/0317806 A1 之 SEQ ID NO：3
EpCAM	VH： WO 2021/211510 A2 之 SEQ ID NOs：17 至 22 VL： WO 2021/211510 A2 之 SEQ ID NO：15 至 16
EpCAM	Removab ™(c 卡妥昔單抗(atumaxomab))
EpCAM	Vicineum ™ (莫妥組單抗(oportuzumab monatox))
EpCAM	M701
RSV 的 F 蛋白	Synagic™ (帕利珠單抗(palivizumab))
GD2	3F8
糖蛋白受體 IIb/IIIa	ReoPro™ (阿昔單抗(abiciximab))
gpA33	MGD007

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
GPC3	ERY974
GUCY2C	PF-07062119
Heparanase	選自 HP130、HP 239、HP 108.264、HP 115.140、HP 152.197、HP 110.662、HP 144.141、HP 108.371、HP 135.108 、 HP 151.316 、 HP 117.372 、 HP 37/33 、 HP3/17、HP 201 或 HP 102 之抗體或描述於美國專利公開案 US 2004/0170631 之 SEQ ID NO：1 至 11 的胺基酸序列
Her2	Herceptin™ (曲妥珠單抗(trastuzumab))
Her2	Aldesleukin(普留淨(proleukine))
Her2	沙格司亭(Sargramustim)(leukine)
Her2	M802
Her2	Runimotamab (BTRC4017A、R07227780)
Her2	ISB1302
Her2-neu	Perjeta™ (帕妥珠單抗(pertuzumab)) VH： WO 2013/096812 A1 之 SEQ ID NO：16 VL： WO 2013/096812 A1 之 SEQ ID NO：15
Her2-neu	Rexomun™ (厄妥昔單抗(ertumaxomab))
IgE	Xolair™ (奧馬珠單抗(omalizumab))
IGFIR	(芬妥木單抗(figitumumab))
IL1β	Ilaris™(卡那單抗(canakinumab)) VH：美國專利案號 7,446,175 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利案號 7,446,175 之 SEQ ID NO：2
IL1Ra	Antril™、Kineret™ (阿那白滯素(ankinra))
IL2R	Simulect™(巴利昔單抗(basiliximab))

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	VH：美國專利案號 6,383,487 之 SEQ ID NO：3 VL：美國專利案號 6,383,487 之 SEQ ID NO：6
IL6	克拉扎珠單抗(Clazakizumab)
IL6 受體	Actemra™ (托珠單抗(tocilizumab)) VH：美國專利案號 7,479,543 之 SEQ ID NO：31 VL：美國專利案號 7,479,543 之 SEQ ID NO：29
整合素 α4	Tysabri™(那他珠單抗(natalizumab)) VH：美國專利案號 5,840,299 之 SEQ ID NOs：11 至 13 VL：美國專利案號 5,840,299 之 SEQ ID NOs：7 至 8
整合素 α4 β7	Entyvio ™ (維多珠單抗(vedolizumab)) HC：美國專利公開案 US 2012/0282249 之 SEQ ID NO：2 LC：美國專利公開案 US 2012/0282249 之 SEQ ID NO：4
整合素 α5 β1	VH：歐洲專利第 1 755 659 號之 SEQ ID NO：2 VL：歐洲專利第 1 755 659 號之 SEQ ID NO：4
整合素 β1	VH：美國專利公開案 US 2022/0089744 之 SEQ ID NO：2、6、8、10、12、14、29 至 43 或 91 至 100 VL：美國專利公開案 US 2022/0089744 之、SEQ ID NO：4、16、18、20、22、44 至 57 或 107 至 116
LAG3	Relatlimab (BMS-98016)
LAG3	Sym022
LAG3	HLX26
LAG3	TSR-033

表3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
LAG3	ABL501
LAG3	INCAGN02385
LAG3	菲安利單抗(Fianlimab)(REGN3767)
LAG3	RO7247669
LAG3	EMB-02
LAG3	FS118
LAG3	GSK2831781
LAG3	IBI323
LAG3	IBI110
LAG3	LAG525
LAG3	XmAb®22841
LAG3	LBL-007
LAG3	VH：美國專利案號 9,902,772 之 SEQ ID NO：1、8、10 或 12 VL：美國專利案號 9,902,772 之 SEQ ID NO：2、3、4、5、6、7、9、11、13 或 14
LAG3	VH：美國專利公開案 US 2021/0095026 之 SEQ ID NO：182 VL：美國專利公開案 US 2021/0095026 之 SEQ ID NO：88
LAG3	具有美國公開案 US2022/0056126A1 之 SEQ ID NOs 23/24、3/4 及 11/12 之 VH/VL 胺基酸序列的抗體
Laminin	來自 Sigma Aldrich 公司的 Lam-89
Mesothelin	阿馬妥昔單抗(Amatuximab)
Mesothelin	BPN536

表3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
MUC1	克利妥珠單抗(civatuzumab tetraxetane)
MUC1	Pankomab ™ (加帕珠單抗(gatipotuzumab))
MUC1	Femtumumab
MUC1	坎妥珠單抗(Cantuzumab ravtansine)
MUC16 (CA125)	具有在一下列來自 US 2018/0118848A1 之成對 SEQ ID NO：18/26；82/858；98/170 的胺基酸序列之 VH 和 VL 序列的抗 MUC16 抗體
MUC17	AMG199
Nectin-4	恩弗妥單抗(Enfortumab) (ASP1465、ASG-22CE、ASG-22ME) VH：PCT 公開案 WO 2021/151984 之 SEQ ID NO：3 VL：PCT 公開案 WO 2021/151984 之 SEQ ID NO：4
Nectin-4	SBT290
Nectin-4	VH：美國專利案號 11,274,160 之 SEQ ID NO：1 VL：美國專利案號 11,274,160 之 SEQ ID NO：2
NGF	坦克珠單抗(tanezumab)
Osteopontin	HC：PCT 公開案 WO 2021/030209 之 SEQ ID NO：22 LC：PCT 公開案 WO 2021/030209 之 SEQ ID NO：24
PD1	MDX-1106/BMS-936558(納武單抗(nivolumab))，一種帶有 WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)中所述結構之人類 IgG4 mAb，其重鏈和輕鏈序列係揭示於美國公開案號 US20190270812A1 之圖 7 中
PD1	MK-3475(帕博利珠單抗(pembrolizumab))，一種帶有 WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)中所述結構之人源化 IgG4 mAb，其重鏈和輕鏈

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	序列係揭示於美國公開案號 US20190270812A1 之圖 6 中
PD1	REGN2810(如 美 國 公 開 案 號 20150203579 中 H4H7798N 所揭示)
PD1	抗-PD1 抗體，其係具有相當於下列美國專利案號 11,034,765 B2 之 SEQ ID NO 的 CDR H1-H3 和 CDR L1-L3 序列： a)分別為 SEQ ID NOs：18、19、20、21、22 和 23； b)分別為 SEQ ID NOs：24、25、26、27、28 和 29； c)分別為 SEQ ID NOs：30、31、32、33、34 和 35； d)分別為 SEQ ID NOs：36、37、38、39、40 和 41； e)分別為 SEQ ID NOs：42、43、44、45、46 和 47； f)分別為 SEQ ID NOs：48、49、50、51、52 和 53； g)分別為 SEQ ID NOs：54、55、56、57、58 和 59；及 h)分別為 SEQ ID NOs：60、61、62、63、64 和 65；
PD1	揭示於 PCT 公開案 WO2015112800A1 之表 1 至 3 中的抗-PD1 抗體，其係包括(但不限於)具有成對 VH/VL 之抗-PD1 抗體，而該 VH/VL 係具有 PCT 公開案 WO2015112800A1 之 SEQ ID NOs：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、1 14/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/202、218/202、226/202、234/202、242/202、250/202、258/202、266/202、274/202、282/202、290/202、298/186、306/186 和 314/186
PD1	揭示於美國專利案號 10,294,299 B2 之抗-PD1 抗體，係具有下列成對 SEQ ID NO 之重鏈和輕鏈可變結構域：

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	SEQ ID NOs. 164/178 SEQ ID NOs. 165/179 SEQ ID NOs. 166/180 SEQ ID NOs. 167/181 SEQ ID NOs. 168/182 SEQ ID NOs. 169/183 SEQ ID NOs. 170/184 SEQ ID NOs. 171/185 SEQ ID NOs. 172/186 SEQ ID NOs. 173/187 SEQ ID NOs. 174/188 SEQ ID NOs. 175/189 SEQ ID NOs. 176/190 SEQ ID NOs. 177/190
PD1	MEDI-0680 (AMP-514)
PD1	PDR001
PD1	BGB-108
PD1	h409A11，描述於 WO2008/156712 中
PD1	h409A16，描述於 WO2008/156712 中
PD1	h409A17，描述於 WO2008/156712 中
PD1	描述於美國專利案號 7488802 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 7521051 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8008449 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8354509 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國專利案號 8168757 之抗-PD1 抗體

表 3 示例的標靶分子	
標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/004771 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/056875 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於 PCT 公開案號 W02004/072286 之抗-PD1 抗體
PD1	描述於美國公開案號 US2011/0271358 之抗-PD1 抗體
PDL1	度伐魯單抗(Durvalumab)(MEDI4736)
PDL1	阿替利珠單抗(Atezolizumab) (Tecentriq, MPDL3280A))
PDL1	MDX 1105 (BMS-936559)
PDL1	Avelumab
PDL1	ZKAB001(首克注利單抗(Socazolimab))
PDL1	TQB2450
PDL1	MEDI4736
PDL1	HLX20
PDL1	KN035
PDL1	LY3434172
PDL1	LY3300054
PDL1	LDP
PDL1	EMB-09
PDL1	ABL501
PDL1	INBRX-105
PDL1	SHR-1210
PDL1	STI-3031 (IMC-001)
PDL1	MPDL3280A (RG7446)
PDL1	KN035
PDL1	BGB-A333
PDL1	HLX301

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
PDL1	Y101D
PDL1	ES101
PDL1	IBI322
PDL1	恩沃利單抗(Envafolimab)
PDL1	VH：美國專利案號 11,168,144 之 SEQ ID NO：46、48、50 或 52 VL：美國專利案號 11,168,144 之 SEQ ID NO：58、137 或 12
PDL1	VH：美國專利案號 11,208,486 之 SEQ ID NO：23、124、126、127、128、130、140 或 145 VL：美國專利案號 11,208,486 之 SEQ ID NO：24 或 125
磷脂醯絲胺酸	巴維昔單抗(bavituximab)
PSCA	GEM3PSCA
PSMA	huJ591
PSMA	具有任一下列來自 WO 2017/023761A1 之成對的 SEQ ID NO：2/1642；10/1642；18/1642；26/1642；34/1642；42/1642；50/1642；58/1642；66/1642；74/1642；82/1642；90/1642；98/1642；106/1642；114/1642；122/130；和 138/146 之 VH 和 VL 序列的抗-PSMA 抗體
PSMA	一種抗體，例如：描述於 WO2003034903A2 之 PSMA 3.7、PSMA 3.8、PSMA 3.9、PSMA 3.11、PSMA 5.4、PSMA 7.1、PSMA 7.3、PSMA 10.3、PSMA 1.8.3、PSMA A3.1.3、PSMA A3.3.1、Abgenix

表3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	4.248.2、Abgenix 4.360.3、Abgenix 4.7.1、Abgenix 4.4.1、Abgenix 4.177.3、Abgenix 4.16.1、Abgenix 4.22.3、Abgenix 4.28.3、Abgenix 4.40.2、Abgenix 4.48.3、Abgenix 4.49.1、Abgenix 4.209.3、Abgemx 4.219.3、Abgenix 4.288.1、Abgenix 4.333.1、Abgemx 4.54.1、Abgenix 4.153.1、Abgenix 4.232.3、Abgenix 4.292.3、Abgenix 4.304.1、Abgenix 4.78.1 和 Abgenix 4.152.1 一種雜交瘤細胞株，例如：描述於 WO 2003/034903A2 之 PSMA 3.7 (PTA-3257)、PSMA 3.8、PSMA 3.9 (PTA–3258)、PSMA 3.11 (PTA-3269)、PSMA 5.4 (PTA-3268)、PSMA 7.1 (PTA-3292)、PSMA 7.3 (PTA-3293)、PSMA 10.3 (PTA-3247)、PSMA 1.8.3 (PTA-3906)、PSMA A3.1.3 (PTA–3904)、PSMA A3.3.1 (PTA-3905)、Abgenix 4.248.2 (PTA-4427)、Abgenix 4.360.3 (PTA–4428)、Abgenix 4.7.1 (PTA-4429)、Abgenix 4.4.1 (PTA-4556)、Abgenix 4.177.3 (PTA-4557)、Abgenix 4.16.1 (PTA-4357)、Abgenix 4.22.3 (PTA-4358)、Abgenix 4.28.3 (PTA-4359)、Abgenix 4.40.2 (PTA-4360)、Abgenix 4.48.3 (PTA-4361)、Abgenix 4.49.1 (PTA-4362)、Abgenix 4.209.3 (PTA-4365)、Abgenix 4.219.3 (PTA-4366)、Abgenix 4.288.1 (PTA-4367)、Abgenix 4.333.1 (PTA-4368)、Abgenix 4.54.1 (PTA-4363)、Abgenix 4.153.1 (PTA-4388)、Abgenix 4.232.3 (PTA-4389)、Abgenix 4.292.3 (PTA-4390)、Abgenix

表3 示例的標靶分子	
標靶	抗體名稱及/或結合序列
	4.304.1 (PTA-4391)、Abgenix 4.78.1 (PTA-4652)和Abgemx 4.152.1(PTA-4653) 描述於WO 2003/034903A2中之SEQ ID NOs：2至7的VH 描述於WO 2003/034903A2中之SEQ ID NOs：8至13的VL
PMSA	描述於WO 2011/121110A1之VH：SEQ ID NOs：225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505、519、533、547、561、575、589、603或617 描述於WO 2011/121110A1之VL SEQ ID NOs：230、244、258、272、286、300、314、328、342、356、370、384、398、412、426、440、454、468、482、496、510、524、538、552、566、580、594、608或622 描述於WO 2011/121110A1之VH和VL SEQ ID Nos：235、249、263、277、291、305、319、333、347、361、375、389、403、417、431、445、459、473、487、501、515、529、543、557、571、585、599、613或627
PMSA	一抗-PMSA抗體，其係具有任一US 2022/0119525 A1之SEQ ID NOs：229至312的VL胺基酸序列及一US 2022/0119525 A1之SEQ ID NO：217的VH
PMSA	ES414
PMSA	BAY2010112 (帕妥昔單抗(pasotuxizumab))

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
PMSA	CCW702
PMSA	JNJ-63898081
PMSA	CC-1
PMSA	阿卡帕單抗(Acapatamab)
PSMA	HPN424
RAAG12	RAV12
RANKL	Prolia™ (地舒單抗(denosumab)) VH：美國專利公開案 2017/0002060 之 SEQ ID NO：51 VL：美國專利公開案 2017/0002060 之 SEQ ID NO：52
SLAMF7	Empliciti™ (埃羅妥珠單抗(elotuzumab))
SSTR2	XmAb®18087
STEAP1	描述於 US20210179731A1 之 VHCDR1 SEQ ID NOs：14、33、182、184 或 185 描述於 US20210179731A1 之 VHCDR2 SEQ ID NOs：15、21、34、182、184 或 185 描述於 US20210179731A1 之 VHCDR3 SEQ ID NOs：16 和 35 描述於 US20210179731A1 之 VH SEQ ID NOs：182 或 184 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR1 SEQ ID NOs：11 或 30 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR2 SEQ ID NOs：12 或 31 描述於 US20210179731A1 之 VLCDR3 SEQ ID NOs：

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	13 或 32 描述於 US20210179731A1 之 VL SEQ ID NOs：183 或 186
STEAP1	AMG509
STEAP2	具有選自下列 SEQ ID NO 之 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 序列的抗-STEAP 2 抗體：美國專利案號 10,772,972 B2 之(1) 4-6-8-12-14-16 ； (2) 20-22-24-28-30-32 ； (3) 36-38-40-44-46-48 ； (4) 52-54-56-60-62-64 ； (5) 68-70-72-60-62-64 ； (6) 76-78-80-60-62-64 ； (7) 84-86-88-60-62-64 ； (8) 92-94-96-60-62-64 ； (9) 100-102-104-60-62-64 ； (10) 108-110-112-116-118-120 ； (11) 124-126-128-132-134-136 ； (12) 140-142-144-148-150-152 ； (13) 156-158-160-164-166-168 ； (14) 172-174-176-180-182-184 ； (15) 188-190-192-196-198-200 ； (16) 204-206-208-212-214-216 ； (17) 220-222-224-228-230-232 ； (18) 236-238-240-244-246-248 ； (19) 252-254-256-260-262-264 ； (20) 268-270-272-276-278-280 ； (21) 284-286-288-292-294-296 ； (22) 300-302-304-308-310-312 ； (23) 316-318-320-324-326-328 ； (24)

表 3

示例的標靶分子

標靶	抗體名稱及/或結合序列
	332-334-336-340-342-344 ; (25) 348-350-352-356-358-360 ; (26) 364-366-368-372-374-376 ; 和 (27) 380-382-384-388-390-392 抗-STEAP 2 抗體，其係具有(a)一包括任一美國專利案號 10,772,972 B2 之 SEQ ID NOs：2、18、34、50、66、74、82、90、98、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362 和 378 之胺基酸序列的 VH；及(b)一包括任一美國專利案號 10,772,972 B2 之 SEQ ID NOs：10、26、42、58、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、和 386 之胺基酸序列的 VL。 抗-STEAP 2 抗體，其係具有一包括任何下列美國專利案號 10,772,972 B2 之成對 SEQ ID NO 之胺基酸序列的 VH/VL 對：2/10；18/26、34/42、50/58、66/58、74/58、82/58、90/58、98/58、106/114、122/130、138/146、154/162、170/178、186/194、202/210、218/226、234/242、250/258、266/274、282/290、298/306、314/322、330/338、346/354、362/370、和 378/386
Syndecan-1 (CD 138)	描述於 Wijdenes *et al.*, 1996,Br. J. Haematol., 94：318-323 中的 B-B4 抗體
Syndecan-4	描述於歐洲專利公開案 EP 2 603 236 之 SEQ ID NO：1 之胺基酸 93 和 121 的胺基酸序列或 SEQ ID NO：2 之

表 3

示例的標靶分子

標靶	**抗體名稱及/或結合序列**
	胺基酸 92 和 122 的胺基酸序列
TCRαβ	揭示於 US 2012/0034221 之 BMA031 序列
TCRγδ	揭示於 US 5,980,892 之 6TCS1 抗體
TGFβ	GC1008
TNFR	Enbrel™ (依那西普(etanercept))
TNFα	Remicade™ (英夫利昔單抗(infliximab)) VH：國際專利公開案 WO201/3087911 A1 之 SEQ ID NO：2 VH：國際專利公開案 WO2013/ A1087911 之 SEQ ID NO：3
TNFα	Humira™ (阿達木單抗(adalimumab)) VH： 美國專利案號 6,258,562 之 SEQ ID NO：4 VL：美國專利案號 6,258,562 之 SEQ ID NO：3
TNFα	Cimzia™(塞妥珠單抗(certolizumab pegol)) VH：美國專利案號 7,012,135 之 SEQ ID NO：14 VL：美國專利案號 7,012,135 之 SEQ ID NO：9
TNFα	Simponi™(戈利木單抗(golimumab)) VH：美國專利案號 7,250,165 之 SEQ ID NO：7 VL：美國專利案號 7,250,165 之 SEQ ID NO：8
VEGF	Avastin™(貝伐珠單抗(bevacizumab)) VH：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：9 VL：美國專利案號 7,060,269 之 SEQ ID NO：10
VEGF	Lucentis™(雷珠單抗(ranibizumab)) VH：美國專利案號 9,914,770 之 SEQ ID NO：4 VL：美國專利案號 9,914,770 之 SEQ ID NO：2

【0309】在某些方面，靶向基團係和上述抗體，包括表 3 中所列的抗體，競爭與標靶分子結合。在另外方面，靶向基團係包括具有上述抗體，包括表 3 中所列的抗體之CDR序列的CDR。在某些實施例中，靶向基團係包括上述抗體，包括表 3 中所列的抗體之全部 6 個 CDR 序列。在其他實施例中，靶向基團係包括至少此抗體之重鏈 CDR 序列(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)和通用輕鏈之輕鏈 CDR 序列。在另外方面，靶向基團係包括一包含上文所述抗體例如，表 3 中抗體之 VH 胺基酸序列的 VH。在某些實施例中，靶向基團進一步係包括一包含上文所述抗體例如，表 3 中抗體之 VL 胺基酸序列的 VL。在其他的實施例中，靶向基團進一步係包括一通用輕鏈 VL 序列。

【0310】在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向基團對於配體-受體結合為非阻斷或阻斷性拙劣的。非阻斷性或阻斷性拙劣的抗-PD1 抗體之實例包括具有下列 VH/VL 胺基酸序列之抗體：PCT 公開案號 WO2015/112800A1 之 SEQ ID NOs：2/10；美國專利案號 11,034,765 B2 之 SEQ ID NOs：16/17；美國專利案號 10,294,299 B2 之 SEQ ID NOs. 164/178、165/179、166/180、167/181、168/182、169/183、170/184、171/185、172/186、173/187、174/188、175/189、176/190 和 177/190。非阻斷性或阻斷性拙劣的抗-LAG3 抗體之實例包括具有美國公開案 US2022/0056126A1 之 SEQ ID NO 23/24、3/4 和 11/12 之 VH/VL 胺基酸序列的抗體。

5.7.2.抗體和抗原結合結構域

【0311】在特定方面，靶向基團可為保留與抗原決定位特異性結合之任何類型的抗體或其片段。在一實施例中，此抗原結合基團為一全長的抗體。在一實施例中，此抗原結合基團為一免疫球蛋白分子，特言之 IgG 類免疫球蛋白分子，更特言之 IgG_1 或 IgG_4 免疫球蛋白分子。抗體片段包括，但不限於 VH(或 V_H)片段、VL(或 V_L)片段、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、scFv 片段、Fv 片段、微型抗體、雙抗體、三抗體和四抗體。在特定的實施例中，抗體的抗原結合片段為 scFv 或 Fab，例如與 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a、CD20、MACCAM、a4b7 整合素、TSHR 和 EpCam 結合的 scFv 或 Fab。

5.7.2.1.scFv

【0312】 單鏈 Fv 或「scFv」抗體片段係包括單一多肽鏈中的 VH 和 VL 結構域，能以單鏈多肽表現並保留衍生該等單鏈 Fv 或「scFv」抗體片段之完整抗體的特異性。一般而言，此 scFv 多肽進一步係包括一介於 VH 和 VL 結構域之間的多肽連接子，其能使 scFv 形成用於標靶結合之所欲結構。適合連接 scFV 之 VH 和 VL 鏈的連接子之實例為 5.8 章節中所確立的連接子。

【0313】 除非有指出，否則如本文中所用，scFv 可具有任一順序的 VL 和 VH 可變區，例如就多肽的 N-端和 C-端而言，scFv 可包括 VL-連接子-VH 或可包括 VH-連接子-VL。

【0314】 此 scFv 可包括來自任何適合物種的 VH 和 VL 序列，例如鼠類、人類或人源化 VH 和 VL 序列。

【0315】 就製造一 scFv-編碼核酸，VH 和 VL-編碼 DNA 片段係操作上連接另一編碼一連接子之片段，例如編碼任何如 5.8 章節中所述的連接子(典型地含有胺基酸甘胺酸和絲胺酸之重複序列，例如胺基酸序列$(Gly4\sim Ser)_3$，使得 VH 和 VL 序列可以連續的單鏈蛋白表現，其中 VL 和 VH 區係藉由彈性連接子連結(參見，例如，Bird *et al.*, 1988, Science 242：423-426；Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85：5879-5883；McCafferty *et al.*, 1990, Nature 348：552-554)。

5.7.2.2.Fab

【0316】 Fab 結構域傳統上係使用酵素，例如木瓜酵素，從藉由免疫球蛋白分子的蛋白裂解來製造。在本文之 IL27 促效劑中，此 Fab 結構域典型地係經重組表現作為 IL27 促效劑之部分。

【0317】 Fab 結構域可包括來自任何適合物種的恆定區和可變區序列，且因此可為鼠類、嵌合、人類或人源化。

【0318】 Fab 結構域典型地係包括連附 VH 結構域之 CH1 結構域，而該結構域係與連附 VL 結構域的 CL 結構域配對。在一野生型的免疫球蛋白中，VH 結構域係與 VL 結構域配對用以建構 Fv 區，而 CH1 結構域係與 CL 結構域配對

進一步安定該結合模組。二個恆定區域之間的雙硫鍵可進一步安定該 Fab 結構域。

【0319】就本文之 IL27 促效劑，特言之當 IL27 含有二個不同的 Fab 結構域且輕鏈不是普通或通用輕鏈時，有利的係使用 Fab 異二聚化策略以允許屬於相同 Fab 之 Fab 結構域的正確連結並最小化屬於不同 Fab 之 Fab 結構域的異常配對。例如，可使用下表 4 中所示的 Fab 異二聚化策略：

表 4

Fab 異二聚化策略

策略	VH	CH1	VL	CL	參考文獻
CrossMab CH1-CL	WT	CL 結構域	WT	CH1 結構域	Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell 2011；20：472-86；PMID：22014573.
正交 Fab VHVRD1 CH1CRD2 – VLVRD1 CλCRD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32：191-8
正交 Fab VHVRD2 CH1wt – VLVRD2 Cλwt	39Y	WT	38R	WT	Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32：191-8
TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu *et al.*, 2015, MAbs 7：364-76
CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay *at al.*, 2016, J Immunol

表4

Fab異二聚化策略

策略	VH	CH1	VL	CL	參考文獻
					196：3199-211.
MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196：3199-211.
DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7：377-89；Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7：461-669.
結構域交換	WT	CH3+ 旋鈕或孔洞突變	WT	CH3+ 孔洞或旋鈕突變	Wozniak-Knopp *et al.*, 2018, PLoSONE13(4)：e0195442

【0320】因此，在特定的實施例中，二個Fab之多肽間的正確連結可藉由相互交換Fab的VL和VH結構域或相互交換CH1和CL結構域來提升，例如，如WO 2009/080251中所述。

【0321】正確的Fab配對亦可藉由在CH1結構域中導入一或多個胺基酸修飾或在Fab之CL結構域中導入一或多個胺基酸修飾及/或在VH結構域中導入一或多個胺基酸修飾和在VL結構域中導入一或多個胺基酸修飾，加以提升。經修飾的胺基酸典型地為VH：VL和CH1：CL界面的部份，使得Fab組份相互優先配對，而不是與其他Fab的組份配對。

【0322】在一實施例中，此一或多個胺基酸修飾係局限於如Kabat殘基之編號所示的可變(VH、VL)和恆定結構域(CH1、CL)區之保守性框架殘基。Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13：1619-1633提供了以Kaba、Chothia和IMGT編號排列為基礎之框架殘基的定義。

【0323】在一實施例中，在 VH 和 CH1 及/或 VL 和 CL 結構域中所導入的修飾為彼此互補的。在重鏈和輕鏈界面的互補性可以立體和疏水性接觸、靜電/電荷相互作用或各種相互作用的組合為基礎來達成。蛋白界面間的互補性係就鎖和鑰匙配合，旋鈕(knob)入孔洞(hole)，突出和凹洞，供體和受體等，廣泛地描述於文獻中，全部皆意味著二個相互作用界面間結構和化學匹配的性質。

【0324】在一實施例中，此一或多個導入的修飾係導入一跨越 Fab 組份之界面的新氫鍵。在一實施例中，此一或多個導入的修飾係導入一跨越 Fab 組份之界面的新鹽橋。作為例示的取代係描述於 WO 2014/150973 和 WO 2014/082179 中，其內容係以引用的方式併入。

【0325】在某些實施例中，Fab 結構域係包括一 CH1 結構域中的 192E 取代和 CL 結構域中的 114A 和 137K 取代，其係在 CH1 和 CL 結構域之間導入一鹽橋(參見，例如 Golay et al., 2016, J Immunol 196：3199-211)。

【0326】在某些實施例中，Fab 結構域係包括 CH1 結構域中的 143Q 和 188V 取代及 CL 結構域中的 113T 和 176V 取代，其係用於交換 CH1 和 CL 結構域之間接觸的疏水和極性區(參見，例如 Golay et al., 2016, J Immunol 196：3199-211)。

【0327】在某些實施例中，Fab 結構域可在某些或所有的 VH、CH1、VL、CL 結構域中包括修飾用以導入正交 Fab 界面，提升正確的 Fab 結構域組配(Lewis et al., 2014 Nature Biotechnology 32：191-198)。在一實施例中，係在 VH 結構域中導入 39K、62E 修飾，在 CH1 結構域中導入 H172A、F174G 修飾，在 VL 結構域中導入 1R、38D、(36F)修飾，及在 CL 結構域中導入 L135Y、S176W 修飾。在另外的實施例中，係在 VH 結構域中導入 39Y 修飾及在 VL 結構域中導入 38R 修飾。

【0328】Fab 結構域亦可經修飾以一工程改造的雙硫鍵置換原生的 CH1：CL 雙硫鍵，藉此增加 Fab 組份配對的效率。例如，工程改造的雙硫鍵可藉由在 CH1 結構域中導入一 126C 及在 CL 結構域中導入一 121C 來導入(參見，例如 Mazor et al., 2015, MAbs 7：377-89)。

【0329】Fab 結構域亦可藉由以提升正確組配之替代結構域置換 CH1 結構域和 CL 結構域來加以修飾。例如，Wu et al., 2015, MAbs 7：364-76 描述了以 T

細胞受體的恆定結構域取代 CH1 結構域，及以 T 細胞受體的 b 結構域取代 CL 結構域，並藉由在 VL 結構域中導入一 38D 修飾和在 VH 結構域中導入一 39K 修飾，以 VL 和 VH 結構域之間的另外電荷-電荷相互作用與這些區域取代配對。

【0330】 替代的，或除此之外，使用 Fab 異二聚化策略提升正確的 VH–VL 配對，普通輕鏈(亦稱為通用輕鏈)的 VL 可用於本文 IL27 促效劑之各 Fab VL 區。在各種實施例中，相較於應用原來的同源 VL，應用如文中所述的普通輕鏈降低了不適當的 IL27 促效劑種類的數目。在各種實施例中，IL27 促效劑之 VL 結構域係從包括一普通輕鏈之單特異性抗體來鑑別。在各種實施例中，IL27 促效劑的 VH 區係包括在活體內於小鼠 B 細胞內重排之人類重鏈可變基因片段，其先前已經工程改造用以表現一限制人類輕鏈組庫或單一人類輕鏈，與人類重鏈同源及回應暴露於感興趣抗原，產生含有多數個與其中一或二個可能的人類 VL 同源的人類 VH 之抗體組庫，其中該抗體組庫對感興趣抗原係具有特異性。普通輕鏈為該等衍生自重排的人類 Vκ1-39Jκ5 序列或重排的人類 Vκ3-20Jκ1 序列之輕鏈，並包括體細胞突變(例如，親和力成熟)版本。參見，例如，美國專利第 10,412,940 號。

5.7.3.胜肽-MHC 融合

【0331】 本文 IL27 促效劑之靶向基團可為胜肽-MHC 複合物(「pMHC」複合物)，例如，與第 I 類 MHC 結構域複合的胜肽或與第 II 類 MHC 結構域複合的胜肽，視情況地與 β2 微球蛋白結構域複合。

【0332】 天然生成的 MHC 係由人類 6 號染色體上的一簇基因所編碼。MHC 係包括(但不限於)HLA 特異性，例如 A(例如，A1-A74)、B(例如，B1-B77)、C(例如，C1-C11)、D(例如，D1-D26)、DR(例如，DR1-DR8)、DQ(例如，DQ1-DQ9)和 DP(例如，DP1-DP6)。HLA 特異性包括 A1、A2、A3、All、A23、A24、A28、A30、A33、B7、B8、B35、B44、B53、B60、B62、DR1、DR2、DR3、DR4、DR7、DR8 和 DR11。

【0333】 天然生成的第 I 類 MHC 分子係結合衍生自蛋白水解降解蛋白之胜肽。因此所獲得的小胜肽被轉運至內質網，在該處其與新生的第 I 類 MHC 分子連結，之後通過高爾基體並展現在細胞表面供細胞毒性 T 淋巴細胞辨識。

【0334】 天然生成的第I類MHC分子係由與β2微球蛋白連結的α(重)鏈所組成。該重鏈係由次單元α1-α3所組成。β2微球蛋白和重鏈的α3次單元相連結。在特定的實施例中，β2微球蛋白和α3次單元係藉由共價結合相連結。在特定的實施例中，β2微球蛋白和α3次單元為非共價連結。重鏈的α1和α2次單元折疊形成一個凹槽，供胜肽，例如抗原決定位展現並由TCR辨識。

【0335】 第I類分子一般係與長度約為8至9個胺基酸(例如，7至11個胺基酸)的胜肽連結。所有的人類皆具有3至6種不同的第I類分子，其各自可結合許多不同類型的胜肽。在一特定的實施例中，第I類MHC多肽為選自HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F和HLA-G組成之群組的人類第I類MHC多肽。

【0336】 在某些實施例中，靶向基團係包括無跨膜結構域之第I類MHCα重鏈胞外結構域(人類α1、α2、及/或α3結構域)。在某些實施例中，該第I類α重鏈多肽為 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-K 或HLA-L。在某些實施例中，HLA-A序列可為一HLA-A*0201序列。

【0337】 pMHC複合物中的胜肽可具有可與例如以MHC第I類分子呈現相連結之胜肽的胺基酸序列。在特定的實施例中，該序列可包括6至20個連續的胺基酸。在特定的實施例中，胜肽序列可為蛋白片段的序列，其中該蛋白係衍生自，例如，細胞表面蛋白的一部分，例如與免疫細胞或與組織連結的細胞表面蛋白，且其中該胜肽可與第I類MHC重鏈結合。

【0338】 在某些實施例中，pMHC複合物靶向基團係包括(i)抗原胜肽；(ii)第I類MHC多肽或其片段、突變體或衍生物(例如，胞外結構域)，及視情況地，(iii)β2微球蛋白多肽或其片段、突變體或衍生物。例如，pMHC複合物從N端到C端可包括，(i)抗原胜肽，(ii)β2M序列，和(iii)第I類α(重)鏈序列。或者，pMHC複合物從N端到C端可包括，(i)抗原胜肽，(ii)第I類α(重)鏈序列，和(iii)β2M序列。

【0339】 在一特定的實施例中，抗原胜肽和MHC序列及/或MHC序列和β2M結構域係經由胜肽連接子彼此相連接，例如，如5.8章節中所述。在某些實施例中，單鏈pMHC複合物可在胜肽片段和β2微球蛋白片段之間包括一第一彈性連接子。例如，連接子可從胜肽的羧基端延伸並將胜肽的羧基端與β2微球蛋

白片段的胺基端相連接。在某些實施例中，連接子係經建構，允許該胜肽折疊進入結合槽中，產生功能性 pMHC 複合物。在某些實施例中，此連接子可包括至少 3 個胺基酸，至高約 15 個胺基酸(例如，20 個胺基酸)。pMHC 連接子可包括插入 β2 微球蛋白和 MHC I 重鏈片段之間的第二彈性連接子。例如，連接子可從 β2 微球蛋白片段的羧基端延伸並將 β2 微球蛋白片段的羧基端與 MHC I 重鏈片段的氨基端相連接。在特定的實施例中，β2 微球蛋白和 MHC I 重鏈可折疊進入結合槽中，產生一可進行提升 T 細胞擴增功能的分子。

【0340】 當 β2M 存在時，pMHC 複合物可包括 β2M 和第 I 類 MHC α 重鏈結構域中的突變，使得可在彼等之間形成雙硫鍵。可經半胱胺酸取代而允許二個結構域之間雙硫鍵結合之作為示例的胺基酸對係確立於在下表 5 中或如 PCT 公開案 WO/2015195531 所述，其係以全文引用的方式併入本文中：

表 5

β2M 結構域	**MHC 結構域**
12	236
12	237
8	234
10	235
24	236
28	232
98	192
99	234
3	120
31	96
53	35
60	96
60	122
63	27
R3	G120

表 5	
β2M 結構域	**MHC 結構域**
H31	Q96
D53	R35
W60	Q96
W60	D122
Y63	Y27
K6	E232
Q8	R234
Y10	P235
S11	Q242
N24	A236
S28	E232
D98	H192
M99	R234
R12	G237

【0341】 在另外的實施例中，單鏈 pMHC 複合物可包括一經由雙硫橋(亦即，二個半胱胺酸之間的雙硫鍵)與第 I 類 MHC α(重)鏈之胜肽共價連接。參見，例如美國專利第 8,992,937 號和第 8,895,020 號，其各自係以全文引用的方式併入本文中。在特定的實施例中，雙硫鍵係包括位於從胜肽羧基端延伸之連接子內的第一半胱胺酸，以及位於第 I 類 MHC 重鏈(例如，具有抗原胜肽之非共價結合位置之第 I 類 MHC α(重)鏈)內的第二半胱胺酸。在特定的實施例中，第二半胱胺酸可為第 I 類 MHC α(重)鏈中的突變(添加或取代)。較佳地，pMHC 複合物可包含一相連的多肽鏈和雙硫橋。或者，pMHC 複合物可包括二條經由雙硫橋鍵作為唯一共價鍵聯所連附之相連多肽鏈。在某些實施例中，該連接序列除了半胱胺酸外可包括至少一個胺基酸，包括一或多個甘胺酸、一或多個丙胺酸及/或一或多個絲胺酸。在某些實施例中，單鏈分子從 N 端至 C 端係包括第 I 類 MHC 胜肽(例如，抗原肽)、包含一第一半胱胺酸之第一連接子、β2 微球蛋白序列、第

二連接子、及包含第二半胱胺酸之第 I 類 MHC 重鏈序列，其中第一半胱胺酸和第二半胱胺酸係包含雙硫橋鍵。在某些實施例中，第二半胱胺酸為由下列組成之群組中選出的第 I 類 MHC 重鏈之胺基酸的取代：T80C、Y84C 和 N86C (Y84C 係指成熟蛋白中位置 108 的突變，其中成熟蛋白係缺乏訊號序列。或者，當蛋白仍包括 24 聚體訊號序列時，該位置取而代之係稱為 Y108C)。

【0342】 在特定的實施例中，若 pMHC 複合物在胜肽之 C 端與 β2 微球蛋白間延伸的 Gly-Ser 連接子中包括一第一半胱胺酸且在近端重鏈位置中包括一第二半胱胺酸，則該雙硫橋鍵可連接 pMHC 複合物之第 I 類凹槽中的胜肽。

【0343】 當存在時，β2 微球蛋白序列可包括一全長(人類或非人類)β2 微球蛋白序列。在特定的實施例中，β2 微球蛋白係缺乏前導胜肽序列。因此，β2 微球蛋白序列可包括約 99 個胺基酸。一示例的人類 β2 微球蛋白序列為 Genbank 登錄號 AF072097.1。

【0344】 作為第 I 型 MHC-為基礎的 pMHC 複合物之替代物，本文之 IL27 促效劑可包括一第 II 類 MHC-為基礎的 pMHC 複合物作為靶向基團。第 II 類 MHC-為基礎的 pMHC 複合物一般係包括第 I 類 MHC 多肽或其片段、突變體或衍生物。在一特定的實施例中，MHC 係包括第 II 類 MHC 分子之 α 及 β 多肽或其片段、突變體或衍生物。在一特定的實施例中，α 及 β 多肽係藉由一胜肽連接子相連接。在一特定的實施例中，MHC 係包括由下列組成之群中選出的人類第 II 類 MHC 分子之 α 及 β 多肽：HLA-DP、HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DM 和 HLA-DO。

【0345】 第 II 類 MHC 分子一般係由二條多肽鏈 α 及 β 所組成。該等鏈可來自 DP、DQ 或 DR 基因群。有大約 40 種已知的不同人類第 II 類 MHC 分子。全部皆具有相同的基本結構但在其分子結構有細微變化。第 II 類 MHC 分子係結合長度為 13 至 18 個胺基酸之胜肽。

【0346】 在某些實施例中，pMHC 複合物係包括一或多條第 II 類 MHC α 鏈或其胞外部分。在某些實施例中，第 II 類 α 鏈為 HLA-DMA、HLA-DOA、HLA-DPA、HLA-DQA 或 HLA-DRA。

【0347】 在其他的實施例中，pMHC 複合物係包括一或多條第 II 類 MHC β 鏈或其胞外部分。在某些實施例中，第 II 類鏈 β 為 HLA-DMB、HLA-DOB、HLA-DPB、HLA-DQB or HLA-DRB。

【0348】 pMHC 複合物中的胜肽可為任何能以使得 pMHC 複合物可與 TCR 結合之方式，例如特異性方式與 MHC 蛋白結合的胜肽。

【0349】 實例包括藉由水解所產生的胜肽以及最典型地經合成所產生的胜肽，包括隨機產生的胜肽、經特定設計的胜肽，以及其中在數條胜肽中至少某些胺基酸位置為保守的而其餘位置為隨機的胜肽。

【0350】 在自然界中，藉由水解所產生的胜肽係在抗原與 MHC 蛋白結合之前進行水解。第 I 類 MHC 典型地係呈現衍生自細胞之細胞質中有效合成之蛋白的胜肽。相反的，第 II 類 MHC 典型地係呈現衍生自進入細胞內吞路徑之外源性蛋白或衍生自 ER 中所合成之蛋白的胜肽。胞內運輸允許胜肽能與 MHC 蛋白連結。

【0351】 胜肽與 MHC 胜肽結合溝之結合可控制 MHC 及/或由 TCR 所辨識之胜肽胺基酸殘基，或由如本文中所揭示之經基因改造之動物產生的 pMHC-結合蛋白之空間排列。此空間控制部分係由於胜肽與 MHC 蛋白之間所形成的氫鍵。以胜肽如何與各種 MHC 結合之知識為基準，可決定主要的 MHC 錨定胺基酸及在不同胜肽之間不同的表面暴露胺基酸。在某些實施例中，MHC-結合胜肽之長度為 5 至 40 個胺基酸殘基，例如 6 至 30 個胺基酸殘基，例如 8 至 20 個胺基酸殘基，例如 9 至 11 個胺基酸殘基，包括長度為 5 至 40 個胺基酸之間以整個整數遞增之任何大小的胜肽(亦即，5、6、7、8、9...40)。當天然地第 II 類 MHC 結合胜肽係在約 9 至 40 個胺基酸變化的同時，在幾乎所有情況，在無喪失 MHC 結合活性或 T 細胞辨識之下，胜肽可經截短至 9 至 11 個胺基酸核心。

【0352】 就自體免疫疾病之治療，與 MHC 結合的胜肽可與自體免疫抗原連結。此等胜肽的實例包括與類風濕性關節炎相關的人軟骨糖蛋白-39 胜肽(參見，例如 Steenbakkers et al., 2003, J. Immunol. 170：5719–5727，與第 I 型糖尿病有關的胰島素胜肽(參見，例如 Zhang et al., 2014, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 111(7) 2656-2661；與多發性硬化症有關的髓鞘鹼性蛋白胜肽(Krogsgaard et al., 2000, J

Exp Med. 191(8)：1395–1412)，以及與乳糜瀉有關的麩質胜肽(參見，例如 Hoydahl et al., 2019, Gastroenterology. 156(5)：1428–1439.e10)。

5.8.連接子

【0353】在特定方面，本文係提供 IL27 促效劑其中二或更多個 IL27 促效劑組份係藉由一胜肽連接子彼此相連接。舉例而言且非限制，連接子可用於連接(a)IL27 結構域和 Fc 結構域；(b)IL27 結構域和 HSA 多肽；(c)IL27 結構域和靶向基團；(d)Fc 結構域和靶向基團(例如，Fab 結構域或 scFv)；(e)靶向基團內的不同結構域(例如，scFv 中的 VH 和 VL 結構域)；及/或(f)二個 IL27 結構域(例如，p28 基團和 EBI3 基團)。

【0354】胜肽連接子範圍可從 2 個胺基酸至 60 個或更多個胺基酸，且在特定方面，一胜肽連接子長度範圍係從 3 個胺基酸至 50 個胺基酸，從 4 個至 30 個胺基酸，從 5 個至 25 個胺基酸，從 10 個至 25 個胺基酸，10 個胺基酸至 60 個胺基酸，從 12 個胺基酸至 20 個胺基酸，從 20 個胺基酸至 50 個胺基酸，或從 25 個胺基酸至 35 個胺基酸。

【0355】在特定方面，胜肽連接子長度為至少 5 個胺基酸，至少 6 個胺基酸，至少 7 個胺基酸，及視情況地長度為至高 30 個胺基酸，至高 40 個胺基酸，至高 50 個胺基酸、或至高 60 個胺基酸。

【0356】在某些實施例中，連接子長度範圍係從 5 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 5 個至 50 個、從 5 個至 45 個、從 5 個至 40 個、從 5 個至 35 個、從 5 個至 30 個、從 5 個至 25 個、或從 5 個至 20 個胺基酸。在前述其他的實施例中，連接子長度範圍係從 6 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 6 個至 50 個、從 6 個至 45 個、從 6 個至 40 個、從 6 個至 35 個、從 6 個至 30 個、從 6 個至 25 個、或從 6 個至 20 個胺基酸。又在前述其他的實施例中，連接子長度範圍係從 7 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度範圍從 7 個至 50 個、從 7 個至 45 個、從 7 個至 40 個、從 7 個至 35 個、從 7 個至 30 個、從 7 個至 25 個、或從 7 個至 20 個胺基酸。

【0357】帶電(例如，帶電親水性連接子)及/或彈性連接子為特佳的。

【0358】可用於本文 IL27 受體促效劑之彈性連接子的實例包括該等由 Chen et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10)：1357-1369 和 Klein et al., 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10)：325-330 所揭示的彈性連接子。特別有用的彈性連接子為或包括甘胺酸和絲胺酸的重複單元，例如 GnS 或 SGn 之單體或多聚體，其中 n 為 1 至 10 之整數，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一實施例中，該連接子為或包括 G4S(SEQ ID NO：38)之單體或多聚體，例如(GGGGS)n(SEQ ID NO：81)。

【0359】聚甘胺酸連接子可適合地用於本文之IL27受體促效劑。在某些實施例中，該胜肽連接子係包括二個連續的甘胺酸(2Gly)，三個連續的甘胺酸(3Gly)，四個連續的甘胺酸(4Gly (SEQ ID NO：82))，五個連續的甘胺酸(5Gly (SEQ ID NO：83))，六個連續的甘胺酸(6Gly (SEQ ID NO：84))，七個連續的甘胺酸(7Gly (SEQ ID NO：85))，八個連續的甘胺酸(8Gly (SEQ ID NO：86))或九個連續的甘胺酸(9Gly (SEQ ID NO：87))。

5.8.1.pMHC 連接子

【0360】就 pMHC 複合物，適合的連接子範圍可以從 1 個胺基酸(例如，Gly)至 20 個胺基酸，從 2 個胺基酸至 15 個胺基酸，從 3 個胺基酸至 12 個胺基酸，包括 4 個胺基酸至 10 個胺基酸 胺基酸、5 個胺基酸至 9 個胺基酸、6 個胺基酸至 8 個胺基酸、或 7 個胺基酸至 8 個胺基酸，並可為 1、2、3、4、5、6 或 7 個胺基酸。除了上述連接子之外，pMHC 連接子係包括甘胺酸聚合物(G)n、甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括，例如，(GS)n、(GSGGS)n(SEQ ID NO：88)和(GGGS)n(SEQ ID NO：89)，其中 n 為至少 1 之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物以及本領域中已知的其他彈性連接子。可使用甘胺酸和甘胺酸-絲胺酸聚合物；Gly 和 Ser 二者為相對非結構化，且因此可作為組份之間的中性繫鏈。可使用甘胺酸聚合物；甘胺酸甚至比丙胺酸明顯可進入更多的φ-ψ(phi-psi)空間，並且比具有較長側鏈的殘基限制少得多(參見 Scheraga, 1992, Rev. Computational Chem. 1 1173-142, incorporated herein in its entirety by reference)。示例的連接子包括(但不限於)包含下列之胺基酸序列：GGSG (SEQ ID NO：12)、GGSGG (SEQ ID NO：13)、GSGSG (SEQ ID NO：14)、GSGGG (SEQ

ID NO：15)、GGGSG (SEQ ID NO：16)、GSSSG (SEQ ID NO：17)、GCGASGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：18)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO：19)、GGGASGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：20)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：21)、GGGASGGGGS (SEQ ID NO：22)、、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO：23)、GCGGS (SEQ ID NO：24)及諸如此類。在某些實施例中，連接子多肽係包括可與存在 pMHC 複合物之另外部分中的半胱胺酸殘基形成雙硫鍵之半胱胺酸殘基。在特定的實施例中，該連接子係包括胺基酸序列 GCGGS(SEQ ID NO:24)。G_4S 連接子中的甘胺酸經半胱胺酸取代可導致雙硫鍵形成，例如在 HLA.A2 中帶有一對應半胱胺酸取代的 MHC 靶向基團，其可穩定 MHC 複合物中的 MHC 胜肽。

5.8.2.絞鏈序列

【0361】 在其他的實施例中，本文之 IL27 促效劑係包括一絞鏈區之連接子。特言之，當 IL27 促效劑含有一免疫球蛋白為基礎的靶向基團時，該絞鏈可用於連接靶向基團，例如，Fab 結構域與多聚化結構域，例如 Fc 結構域。即使在缺乏靶向基團時，絞鏈序列可用來穩定 IL27 促效劑二聚體。

【0362】 絞鏈區可為天然的或經修飾的絞鏈區。絞鏈區典型地係在 Fc 區的 N-端發現。

【0363】 原生的絞鏈區為一般可在天然生成抗體中 Fab 和 Fc 結構域之間發現的絞鏈區。修飾的絞鏈區為長度及/或組成與原生絞鏈區不相同的任何絞鏈。此等絞鏈可包括來自其他物種的絞鏈區，例如人類、小鼠、大鼠、兔、鯊、豬、倉鼠、駱駝、大羊駝或山羊絞鏈區。其他修飾的絞鏈區可包括衍生自不同類型或亞型抗體之重鏈 Fc 區的完整絞鏈區。另一種選擇，此修飾的絞鏈區可包括部分天然絞鏈或其中各重複的單元係衍生自天然絞鏈區的重複單元。在另一替代的選擇中，天然絞鏈區可藉由將一或多個半胱胺酸或其他殘基轉變成中性殘基，例如絲胺酸或丙胺酸來改變，或藉由將適當置入的殘基轉變成半胱胺酸殘基來改變。藉由此等方法，絞鏈區中的半胱胺酸殘基數目可增加或減少。其他修飾的絞鏈區可完全為合成的或可經設計而具有所欲的性質，例如長度、半胱胺酸組成和彈性。

【0364】許多修飾的絞鏈區已描述於，例如美國專利第 5,677,425 號、WO99/15549、WO2005/003170、WO2005/003169、WO2005/003170、WO98/25971 和 WO2005/003171 中且這些專利係以引用的方式併入本文中。

【0365】在各種實施例中，絞鏈結構域內的位置 233 至 236 可為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位、空位和空位；或全部為空位，其中位置號碼係以 EU 編號。

【0366】在某些實施例中，本文之 IL27 突變蛋白係包括一相對於相同同型(例如，人類 IgG1 或人類 IgG4)之野生型絞鏈結構域，對 Fcγ 受體之結合親和力降低的修飾絞鏈結構域。

【0367】在一實施例中，本文二聚體 IL27 促效劑之其中一條或二條鏈的 Fc 結構域係在其 N-端具有完整的絞鏈區。

【0368】在一實施例中，本文二聚體 IL27 促效劑之其中一條或二條鏈的 Fc 結構域和絞鏈區係衍生自 IgG4 且該絞鏈區係包括修飾的 CPPC 序列(SEQ ID NO：25)。相較於含有 CPPC 序列(SEQ ID NO：25)的 IgG1，人類 IgG4 之核心絞鏈區係含有 CPSC 序列(SEQ ID NO：26)。存在 IgG4 序列中的絲胺酸殘基使得此區的彈性增加，且因此一定比例的分子在相同蛋白鏈內形成雙硫鍵(鏈內雙硫鍵)，而不是與 IgG 分子中的另一重鏈橋連而形成鏈間雙硫鍵。(Angel et al., 1993, Mol Immunol 30(1)：105-108)。將絲胺酸殘基換成脯胺酸得到如同 IgG1 的相同核心序列，得以在 IgG4 絞鏈區中完全形成鏈間雙硫鍵，因此降低純化產物的異質性。此經改變的同型係稱為 IgG4P。

5.8.1.2.嵌合的絞鏈序列

【0369】絞鏈區可為嵌合的絞鏈區。

【0370】例如，嵌合的絞鏈可包括衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「上絞鏈」序列，與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「下絞鏈」序列組合。

【0371】在特定的實施例中，嵌合的絞鏈區係包括胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA(SEQ ID NO：27；WO2014/121087 之 SEQ ID NO：8，其係以全文引用的方式併入本文中)或 ESKYGPPCPPCPAPPVA(SEQ ID NO：

28；WO2014/121087 之 SEQ ID NO：9)。此等嵌合的絞鏈序列可適當與 gG4 CH2 區連接(例如，藉由併入一 IgG4 Fc 結構域，例如人類或鼠類 Fc 結構域，其可進一步在 CH2 及/或 CH3 區中經修飾用以降低效應子功能，例如，如 5.4.2 章節中所述)。

5.8.2.2.具有降低的效應子功能之絞鏈序列

【0372】 在另外的實施例中，絞鏈區可經修飾用以降低效應子功能，例如，如 WO2016161010A2 中所述(其係以全文引用的方式併入本文中)。在各種實施例中，此修飾絞鏈區的位置 233 至 236 為 G、G、G 和空位；G、G、空位和空位；G、空位、空位和空位；或全部為空位，其中位置號碼係以 EU 編號(如 WO2016161010A2 的圖 1 中所示)。這些片段可以 GGG-、GG--、G---或----表示，「-」係代表空位。

【0373】 在標準的人類 IgG2 中位置 236 為空位，但在其他標準的人類 IgG 同型中則為佔用的。在全部四種人類同型中，位置 233 至 235 係被 G 以外的殘基佔據(如 WO2016161010A2 之圖 1 中所示)。

【0374】 位置 233 至 236 內的絞鏈修飾可與被 P 佔據之位置 228 組合。位置 228 天然地在人類 IgG1 和 IgG2 中係被 P 佔據，但在人類 IgG4 中係被 S 佔據而在人類 IgG3 中係被 R 佔據。IgG4 抗體中的 S228P 突變在穩定 IgG4 抗體和降低外源性和內源性抗體間的成對重鏈輕鏈之交換為有利的。較佳地位置 226 至 229 係分別被 C、P、P 和 C 佔據。

【0375】 作為例示的絞鏈區係具有殘基 226 至 236，有時候稱為中(或核心)和下絞鏈，其係由指定為 GGG-(233-236)、GG--(233-236)、G---(233-236)和無 G(233-236)之修飾的絞鏈序列所佔據。視情況地，此絞鏈區胺基酸序列係包括 CPPCPAPGGG-GPSVF (SEQ NO：29； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：1)、CPPCPAPGG--GPSVF (SEQ ID NO：30； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：2)、CPPCPAPG---GPSVF (SEQ ID NO：31； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：3)或 CPPCPAP----GPSVF (SEQ ID NO：32； WO2016161010A2 之 SEQ ID NO：4)。

【0376】 上述之修飾絞鏈區可併入重鏈恆定區，而該重鏈恆定區典型地係包括 CH2 和 CH3 結構域，且可具有位於指定區側邊的另外絞鏈片段(例如，上絞鏈)。雖然此等存在的另外恆定區片段可為不同的同型之雜交體，但典型地為相同的同型，較佳地人類同型。此等另外的人類恆定區片段之同型較佳地為人類 IgG4，但亦可為人類 IgG1、IgG2 或 IgG3 或其中結構域為不同之同型的其雜交體。作為例示的人類 IgG1、IgG2 和 IgG4 之序列係如 WO2016161010A2 之圖 2-4 中所示。

【0377】 在特定的實施例中，此修飾的絞鏈序列可與 IgG4 CH2 區連接(例如藉由併入 IgG4 Fc 結構域，例如人類或鼠類 Fc 結構域，其可進一步在 CH2 及/或 CH3 區經修飾用以降低效應子功能，例如，如 5.4.2.章節中所述)。

5.9.核酸和宿主細胞

【0378】 在另外方面，本文係提供編碼本文之 IL27 促效劑的核酸。在某些實施例中，IL27 促效劑係由單一核酸所編碼。在其他實施例中，例如在異二聚體分子或包括由一條以上的多肽鏈所組成的靶向基團之分子的情況下，該 IL27 促效劑可由多數個(例如二、三、四或更多個)核酸所編碼。

【0379】 單一核酸可編碼包括單一多肽鏈的 IL27 促效劑，包括二或多條多肽鏈的 MBM，或包括二條以上多肽鏈的 IL27 促效劑之一部份(例如，單一核酸可編碼包括三、四或更多條多肽鏈之 IL27 促效劑的二條多肽，或包括四或更多條多肽鏈之 IL27 促效劑的三條多肽)。就表現的個別控制而言，編碼二或更多條多肽鏈的開放閱讀框可在個別轉錄調節元件(例如，啟動子及/或增強子)之控制下。編碼二或更多條多肽鏈的開放閱讀框亦可藉由相同的轉錄調節元件控制，由內部核糖體進入位點(IRES)序列隔開供轉譯成獨立的多肽。

【0380】 在某些實施例中，包括二或更多條多肽鏈的 IL27 促效劑係由二或更多個核酸所編碼。編碼 IL27 促效劑的核酸數目可等於或低於 IL27 促效劑中多肽鏈的數目(例如，當一條以上的多肽鏈係由單一核酸所編碼時)。

【0381】 本文之核酸可為 DNA 或 RNA(例如，mRNA)。

【0382】 在另外方面，本文係提供含有本文核酸之宿主細胞和載體。此等核酸可存在單一載體中或存在相同宿主細胞或個別宿主細胞的個別的載體中，如下文更詳細說明。

5.9.1.載體

【0383】 本文係提供包括編碼文中所述之 IL27 促效劑或 IL27 促效劑組份，例如二聚體 IL27 促效劑之一或二條多肽鏈的核苷酸序列之載體。此等載體係包括，但不限於病毒、質體、黏質體、λ噬菌體或酵母菌人工染色體(YAC)。

【0384】 可運用許多的載體系統。例如，其中一種載體係利用衍生自動物病毒，例如，舉例而言，牛乳突病毒、多瘤病毒、腺病毒、牛痘病毒、桿狀病毒、反轉錄病毒(勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma virus)、MMTV 或 MOMLV)或 SV40 病毒之 DNA 元件。另一類載體係利用衍生自 RNA 病毒，例如塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、東方馬腦炎病毒和黃病毒的 RNA 元件。

【0385】 另外，可藉由導入一或多個允許選擇轉染宿主細胞之標記來選擇已穩定整合 DNA 至其染色體中的細胞。此標記可提供，例如，質子移動作用給營養缺陷的宿主、殺微生物劑阻抗性(例如，抗生素)，或對重金屬，例如銅或諸如此類之阻抗性。可選擇標記基因可直接連接所欲表現的 DNA 序列，或藉由共轉化導入到相同細胞。就 mRNA 之最佳合成亦可能需要另外的元件。這些元件可包括剪接訊號，以及轉錄啟動子、增強子和終止訊號。

【0386】 一但含有該結構的表現載體或 DNA 序列已備妥供表現，則表現載體可轉染或導入到適當的宿主細胞。此項可運用各種技術來完成，例如，舉例而言，原生質融合、磷酸鈣沉澱、電穿孔、反轉錄病毒轉導、病毒轉染、基因槍、脂質為基礎的轉染或其他習用的技術。用於培養所產生的轉染細胞和用於回收所表現多肽之方法及條件已為熟習本項技術者所知，且依照特定的表現載體和所用的哺乳動物細胞，以本說明書為基準，可變化或最佳化。

5.9.2.細胞

【0387】 本文亦提供包括本文核酸之宿主細胞。

【0388】 在一實施例中，此宿主細胞係經基因工程改造而包括一或多個文中所述的核酸。

【0389】 在一實施例中，此宿主細胞細係藉由使用表現匣加以基因工程改造。詞語「表現匣」係指能在與此序列相容的宿主中使基因表現之核苷酸序列。此等表現匣可包括一啟動子，有或無內含子之開放閱讀框和終止訊號。亦可使用必要的或有助於進行表現之另外的因子，例如，舉例而言，誘導性啟動子。

【0390】 本文亦提供包括文中所述之載體的宿主細胞。

【0391】 此細胞可為，但不限於，真核細胞、細菌細胞、昆蟲細胞或人類細胞。適合的真核細胞包括，但不限於 Vero 細胞、HeLa 細胞、COS 細胞、CHO 細胞、HEK293 細胞、BHK 細胞和 MDCKII 細胞。適合的昆蟲細胞包括，但不限於 Sf9 細胞。

5.10.醫藥組成物

5.10.1.包括 IL27 促效劑多肽的醫藥組成物

【0392】 本文之 IL27 促效劑可為包括 IL27 促效劑和一或多種載劑、賦形劑及/或稀釋劑之組成物形式。組成物可針對特定用途調配，例如用於獸藥用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如，乾粉、液體調配物等)和所用的賦形劑、稀釋劑及/或載劑將依照所希望的 IL27 促效劑用途，及治療用途，給藥模式而定。

【0393】 就治療用途，組成物可以包括一醫藥上可接受載劑之無菌醫藥組成物的部份來供應。此組成物可為任何適合的形式(依照將其投予病患之所欲方法而定)。此醫藥組成物可藉由各種路徑投予病患，例如口服、經皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、鞘內或局部地。在任何特定案例中最適合的給藥路徑將依照特定抗體、對象和疾病性質與嚴重度以及該對象的身體狀況而定。典型地，此醫藥組成物將以靜脈內或皮下給藥。

【0394】 醫藥組成物方便地可以每劑含有預定量之本揭示文 IL27 促效劑的單位劑型存在。包括在單位劑量內的 IL27 促效劑之量將依照所欲治療的疾病以及本領域中熟知的其他因子而定。此等單位劑型可為含有一適用於單一給藥之 IL27 促效劑量的凍乾粉末，或為液體形式。乾粉單位劑型可包裝成帶有注射器、適合量之稀釋劑及/或可用於給藥的其他組份之套組。液體形式的單位劑量方便地可以預充填一適用於單一給藥之 IL27 促效劑量的注射器形式來供應。

【0395】 醫藥組成物亦可以含有適用於多次給藥之 IL27 促效劑量的散裝形式來供應。

【0396】 醫藥組成物可藉由將具有所欲純度之 IL27 促效劑與視情況地典型用於本項技術之醫藥上可接受載劑、賦形劑或安定劑(其全部在文中係稱為「載劑」)，亦即緩衝劑、安定劑、防腐劑、等張劑、非離子清潔劑、抗氧化劑和其他的各式各樣添加劑混合來製備成凍乾調配物或水溶液供儲存。參見，Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。此等添加劑在所用的劑量和濃度上對於接受者應為無毒的。

【0397】 緩衝劑係幫助維持近似生理條件之範圍內的 pH。其可以廣泛的各種濃度存在，但典型地將以從約 2 mM 至約 50 mM 之濃度範圍存在。適合本文使用的緩衝劑包括有機和無機酸及其鹽類，例如檸檬酸鹽緩衝劑(例如，檸檬酸二氫鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸二氫鈉混合物等)，琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)，酒石酸鹽緩衝劑(例如，酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)，延胡索酸鹽緩衝劑(例如，延胡索酸-延胡索酸一鈉混合物、延胡索酸-延胡索酸二鈉混合物、延胡索酸一鈉-延胡索酸二鈉混合物等)，葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如，葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)，草酸鹽緩衝劑(例如，草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)，乳酸鹽緩衝劑(例如，乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)及乙酸鹽緩衝液(例如，乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可使用磷酸鹽緩衝劑、組胺酸緩衝劑和三甲基胺鹽類，例如 Tris。

【0398】 可加入防腐劑延緩微生物生長，且可以範圍從約 0.2%至 1 %(w/v)之量加入。適合本揭示文使用的防腐劑包括酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苄基氯化銨、苯紮氯銨鹵化物(benzalconium halide)(例如氯化物、溴化物和碘化物)、氯化六甲二銨(hexamethonium chloride)和對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯、鄰苯二酚、間苯二酚、環己醇和 3-戊醇。等張劑，有時候稱為「安定劑」，可

加入用以確保本文之液體組成物的等張性，並包括多元糖醇，例如三元或更高級糖醇，例如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露醇。安定劑係指種類廣泛的賦形劑，其功能範圍係從填充劑至溶解治療劑或幫助防止變性或黏附在器壁之添加劑。典型的安定劑可為多元糖醇(列舉於上)；胺基酸，例如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等，有機糖類或糖醇，例如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油及諸如此類，包括環醇類，例如肌醇；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，例如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、巰基乙酸鈉、硫甘油、a-巰基甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如 10 個或更少殘基的多肽)；蛋白，例如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，例如聚乙烯吡咯酮，單醣類，例如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣類，例如乳糖、麥芽糖、蔗糖和海藻糖；及三醣類，例如棉子糖；及多醣類，例如右旋糖酐。安定劑可以範圍從 0.5 至 10 wt %之 IL27 促效劑重量之量存在。

【0399】 可加入非離子界面活性劑或清潔劑(亦稱為「濕化劑」)幫助溶解糖蛋白以及保護糖蛋白防止攪動引發的聚集作用，其亦允許調配物暴露於剪切表面應力而不會造成蛋白變性。適合的非離子界面活性劑包括聚山梨醇酯(20、80 等)、泊洛沙姆(polyoxamer) (184、188 等)及複合多元醇(pluronic polyol)。非離子界面活性劑可以約 0.05 mg/mL 至約 1.0 mg/mL 範圍存在，例如約 0.07 mg/mL 至約 0.2 mg/mL。

【0400】 另外的各式各樣賦形劑包括體積膨脹劑(例如，澱粉)，螯合劑(例如，EDTA)，抗氧化劑(例如，抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素 E)和共溶劑。

5.10.2.用於遞送 IL27 促效劑編碼核酸之醫藥組成物

【0401】 本文之 IL27 激動劑可藉由任何可用於基因治療的方法來遞送，例如以 mRNA 或於適合的啟動子控制下經由編碼 IL27 促效劑的病毒載體。

【0402】 示例的病毒載體包括重組腺病毒和腺相關病毒載體(rAAV)。rAAV 載體係以缺陷型和非病原性細小病毒第 2 型腺相關病毒為基礎。大多數的此等載體係衍生自僅保留轉殖基因表現匣側邊的 AAV 反向末端重複序列的質體。

由於整合至轉導細胞的基因體中，有效的基因轉移和穩定的轉殖基因遞送為該載體系統的關鍵特徵。可用於遞送 IL27 轉殖基因 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV8、AAV 8.2、AAV9 和 AAV rh10 的 AAV 血清型以及假型 AAV，例如 AAV2/8、AAV2/5 和 AAV2/6。

【0403】 AAV 可在臨床規模上藉有許多不同的方法製造。可使用的系統之實例包括(1)哺乳動物細胞中的質體 DNA 轉染，(2)穩定哺乳動物細胞株之 Ad 感染，(3)以重組單純皰疹病毒(rHSV)感染哺乳動物細胞，以及(4)以重組桿狀病毒感染昆蟲細胞(Sf9 細胞)(Penaud-Budloo et al., 2018, Mol Ther Methods Clin Dev. 8：166-180 之綜述)。

【0404】 可以高效價製造複製缺陷重組腺病毒載體(Ad)並容易感染許多不同的細胞類型。大多數腺病毒載體係經工程改造，使得轉殖基因取代 AdEla、Elb、及/或 E3 基因；隨後，該複製缺陷載體在人類 293 細胞中繁殖，以反式提供了刪除基因功能。Ad 載體可在活體內轉導多種類型的組織，包括不分裂的分化細胞，例如該等在肝臟、腎臟和肌肉中發現的細胞。習知的 Ad 載體具有大的承載力。

【0405】 包裝細胞係用來形成能感染宿主細胞的病毒顆粒。此等細胞包括包裝腺病毒的 293 細胞和包裝反轉錄病毒的 w2 細胞或 PA317 細胞。用於基因治療的病毒載體通常係由將核酸載體包裝到病毒顆粒中的生產細胞株所產生。載體典型地係含有包裝和隨後整合到宿主中所需的最小病毒序列(若適用)、其他經編碼所欲表達蛋白之表現匣所置換的病毒序列。缺失的病毒功能係由包裝細胞以反式提供。例如，用於基因治療的 AAV 載體典型地僅具有包裝和整合至宿主基因體中所需之來自 AAV 基因體的反向末端重複(ITR)序列。病毒 DNA 係包裝在一個細胞株中，其係含有一編碼其他 AAV 基因，亦即 rep 和 cap，但缺乏 ITR 序列之輔助質體。以腺病毒感染該細胞株亦作為輔助感染。輔助病毒係促進 AAV 載體的複製及來自輔助質粒之 AAV 基因表現。由於缺乏 ITR 序列，輔助質體並未大量包裝。可藉由例如腺病毒比 AAV 更敏感的熱處理來減少腺病毒的污染。

【0406】 核酸分子(例如，mRNA)或病毒可調配成醫藥組成物中的唯一藥物活性成分，或可與用於特定病症治療的其他活性劑組合。視情況地，本文中所提供的組成物中可以包括其他藥劑、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑。例如，任何一或多種的潤濕劑、乳化劑和潤滑劑，例如十二烷基硫酸鈉和硬脂酸鎂，

以及著色劑、脫模劑、包膜劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、螯合劑和惰性氣體亦可存在組成物中。可包括在組成物中的示例性其他試劑和賦形劑包括，例如，水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉；油溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚；以及金屬螯合劑，如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸和磷酸。

5.11.治療適應症和治療方法

【0407】本文之 IL27 促效劑可用於可以 IL27 治療的症狀，例如，發炎和免疫相關的症狀和病症，例如，自體免疫病症。

【0408】在某些實施例中，本文係提供一種以靶向所欲微環境或疾病反應性淋巴細胞之 IL27 受體促效劑來治療發炎或免疫(例如，自體免疫)症狀的方法，該方法係包括於一有此需要之對象中投予一如本文中所述的 IL27 受體促效劑或醫藥組成物，其中該 IL27 受體促效劑係包括一辨識表現在疾病微環境的標靶分子或以疾病反應性淋巴細胞為靶向的靶向基團。

【0409】本文進一步係提供醫局部遞送 IL27 蛋白的方法，該方法係包括將如本文中所述之 IL27 受體促效劑或醫藥組成物投予一對象，其中該 IL27 受體促效劑係包括一辨識由組織所表現的靶向基團，而該組織為 IL27 受體促效劑所局部遞送之組織。如本文中所用，術語「局部遞送」並不需要局部給藥，而是表示 IL27 受體促效劑在給藥後係選擇性地定位於感興趣之組織。

【0410】本文進一步係提供一投予該對象具有降低的全身暴露及/或降低的全身毒性之 IL27 治療的方法，該方法係包括投予該對象如本文中所述之 IL27 受體促效劑或醫藥組成物形式的 IL27 治療方法。因此，前述方法係藉由將 IL27 受體促效劑優先靶向特定標靶細胞或組織及/或減弱及/或遮蔽 IL27 基團直到在希望活動的位置，得以進行具有降低的脫靶副作用之 IL27 治療。

【0411】本文係提供進一步係提供在標靶細胞或組織中局部調節免疫反應的方法，該方法係包括將如文中所述之具有一或多個能與表現在疾病微環境中或由疾病反應性淋巴細胞表現的標靶分子結合之靶向基團的 IL27 促效劑或醫

藥組成物投予一對象。然後，IL27 受體促效劑可在該標靶組織中針對至少一細胞類型調節免疫反應。

【0412】在某些實施例中，給藥並非侷限於該組織。例如，給藥可為全身或皮下給藥。

【0413】在特定的實施例中，本文之 IL27 促效劑所治療的症狀為自體免疫症狀、移植排斥(例如，器官或骨髓移植排斥)、創傷後免疫反應、傳染性疾病(例如，寄生蟲感染)或移植物抗宿主病。自體免疫症狀之特定實例包括關節炎、類風濕性關節炎、乾癬關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症肌無力、幼年型糖尿病、第 1 型糖尿病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’s thyroiditis)、僵直性脊椎炎、乾癬、休格倫氏症候群(sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克隆氏症(Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、乾癬、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸疾病、愛迪生氏病(Addison's disease)、白斑症、氣喘、硬皮病、全身性硬化症或過敏性氣喘。

【0414】本文之 IL27 促效劑一般將以有效達到希望目的之量來使用。就用於治療或預防疾病症狀，本文之 IL27 促效劑或其醫藥組成物係以治療上有效量來給藥或施用。決定治療上有效量係完全在熟習本項技術者的能力範圍內，尤其是根據本文中所提供的詳細揭示內容。具有通常知識者可容易了解，在許多情況下，以 IL27 促效劑治療可能無法提供治癒，但可能僅提供部分利益。在某些實施例中，具有某些利益的生理變化亦視為治療上有利的。因此，術語「有效量」和「治療上有效量」係涵蓋賦予部分利益之劑量和給劑療法。

【0415】需要治療的對象、病患或個體典型地為哺乳動物，更特言之為人類。就疾病的預防或治療，本文之 IL27 促效劑的適當劑量(當單獨使用或與一或多種其他另外的治療劑組合時)將取決於所欲治療疾病的類型、給藥路徑、病患體重、特定的 IL27 促效劑、疾病的嚴重度和病程、抗體是否係就預防或治療目的給藥、先前或同時的治療干預、病患的臨床病史和對 IL27 促效劑的反應，以及主治醫師的判斷。無論如何，負責給藥的醫師將決定組成物中活性成份的濃

度和就個別對象的適當劑量。本文中考量了各種給劑療程，包括，但不限於，在各種時間點的單次或多次給藥、團注給藥和脈衝輸注。

【0416】 未接合的 IL27 促效劑之單次給藥範圍可從約 50,000 IU/kg 至約 1,000,000 IU/kg 或更多，更典型地為約 600,000 IU/kg 的 IL27 促效劑。此項可每天重複數次(例如，2 至 3 次)，持續數天(例如，大約連續 3 至 5 天)，然後可在休息一段時間後(例如，大約 7 至 14 天)重複一或多次。因此，治療上有效量可包括在一段時間內僅單次給藥或多次給藥(例如，約 20 至 30 次之約 600,000 IU/kg IL27 促效劑的單獨給藥，每次係在約 10 至 20 天的期間內給藥)。

【0417】 同樣地，IL27 促效劑劑適當地係一次或以一系列治療投予病患者。依照疾病的類型和嚴重度，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg(例如，0.1 mg/kg 至 10 mg/kg)的 IL27 促效劑可為投予病患的起始候選劑量，無論是，例如，藉由一或多次個別給藥，或藉由連續輸注。依照上文所提之因素，一典型的每日劑量範圍可從約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更高。就數天或更長時間的重複給藥，依照症狀，一般應會持續治療直到出現抑制所欲的疾病症狀。一 IL27 促效劑之示例劑量將在約 0.005 mg/kg 至約 10 mg/kg 的範圍內。在其他非限制性實例中，劑量亦可包括每次給藥約 1 μg/kg/體重、約 5 μg/kg/體重、約 10 μg/kg/體重、約 50 μg/kg/體重、約 100 μg/kg/體重、約 200 μg/kg/體重、約 350μ g/kg/體重、約 500 μg/kg/體重、約 1 mg/kg/體重、約 5 mg/kg/體重，約 10 mg/kg/體重，約 50 mg/kg/體重，約 100 mg/kg/體重，約 200 mg/kg/體重，約 350 mg/kg/體重，約 500 mg/kg/體重，至約 1000 mg/kg/體重或更多，以及其中可衍生的任何範圍。在可從文中所列數字衍生範圍之非限制性實例中，依照上述數字，可投予約 5 mg/kg/體重至約 100 mg/kg/體重、約 5 μg/kg/體重至約 500 mg/kg/體重之範圍等。因此，可投予病患一或多個約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、5.0 mg/kg 或 10 mg/kg(或其任何組合)之劑量。此等劑量可間歇給藥，例如，每週或每三週(例如，使得患者接受約二至約二十劑，或例如，約六劑 IL27 促效劑)。可投予起初較高的負荷劑量，接著一或多個較低劑量。然而，其他劑量療法可能為有用的。此療法的進程可容易藉由習知技術和分析來監測。

【0418】 就全身給藥，治療上有效劑量最初可從活體外分析，例如細胞培養分析來估算。然後可在動物模型中條配劑量用以達到包括如於細胞培養中所

測定之 EC50 的循環濃度範圍。此等資訊可用於更準確地測定人體中的有用劑量。

【0419】 最初劑量亦可使用本項技術熟知的技術從活體內數據，例如動物模型中估算。本領域具有通常知識者應可以動物數據為基礎容易地最適化對人體的給藥。

【0420】 劑量和間隔可個別調整用以提供足以維持治療效用之 IL27 促效劑的血漿量。通常藉由注射給藥之病患劑量範圍為約 0.1 至 50 mg/kg/天，典型地為約0.5至1 mg/kg/天。治療上有效的血漿量可藉由每天投予多個劑量來進行。血漿中的量可例如，藉由 ELISA HPLC 來測量。

【0421】 在局部給藥或選擇性攝入的情況下，IL27 促效劑的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。本領域具有通常知識者將能在無需過度實驗下最適化治療上有效的局部劑量。

【0422】 本文中所述的 IL27 促效劑之治療上有效劑量一般將在無造成實質毒性下提供治療利益。IL27 促效劑的毒性和治療效用可藉由細胞培養或實驗動物中的標準醫藥程序來測定。細胞培養分析和動物研究可用來測定 LD50 (50% 群體之致死劑量)和 ED50 (50% 群體之治療上有效劑量)。毒性和治療效用之間的劑量比為治療指數，其可以 LD50/ED50 比值來表示。展現較大治療指數之 IL27 促效劑為較佳的。在一實施例中，根據本文之 IL27 促效劑展現出高治療指數。從細胞培養分析和動物研究中所獲得的數據可用於調配適用於人類之劑量範圍。劑量較佳地係在包括具有極小毒性或無毒性之 ED50 的循環濃度範圍內。依照各種因素，例如，所用的劑型、所用的給藥路徑、該對象的症狀及諸如此類，劑量可在此範圍內變化。確切的調配物、給藥途徑和劑量可由個別醫師基於病患的症狀做選擇。(參見，例如 Fingl et al., 1975, In：The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p. 1，其係以全文引用的方式併入本文中)。

【0423】 以本文之 IL27 促效劑治療病患的主治醫師應知曉如何以及何時因毒性、器官功能障礙及諸如此類而終止、中斷或調整給藥。相反地，若臨床反應不足(排除毒性)，主治醫師亦應知曉將治療調整至較高的量。在管理感興趣病症時，給藥劑量之幅度將隨著所欲治療之症狀的嚴重度、給藥路徑及諸如此

類而變。症狀的嚴重度可，例如，部分藉由標準的預後評估方法來評估。再者，劑量和可能的給劑頻率亦將根據個別病患的年齡、體重和反應而變。

5.12.組合治療

【0424】根據本文之 IL27 促效劑可在治療中與一或多種其他另外的藥劑組合給藥。例如，本文之 IL27 促效劑可與至少一另外的治療劑共同投予。術語「治療劑」係涵蓋治療需要此治療之對象之症候或疾病所投予的任何藥劑。此另外的治療劑可包括任何適用於所欲治療之特定適應症的活性成份，較佳地該等相互不會有不利影響之具有互補活性的活性成份。

【0425】IL27 促效劑一般係以與本文中所述相同的劑量和給藥路徑，或以本文中所述劑量之約 1%至 99%，或以經驗上/臨床上確定為適合的任何劑量和任何途徑來使用。

【0426】就免疫和發炎症狀的治療，本文之 IL27 促效劑可與免疫抑制或免疫調節治療組合使用。免疫抑制治療的非限制性實例包括免疫抑制化合物，例如環孢菌素 A(cyclosporin A)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、FK506、他克莫司(tacrolimus)、皮質類固醇、硫唑嘌呤(azathioprine)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)、西羅莫司(sirolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、雷帕黴素類似物、脫氧肝素(deoxyspagarin)、潑尼松(prednisone)及諸如此類。

【0427】上述此等組合治療包括組合給藥(其中二或多種治療劑係包含在相同或個別的組成物中)和個別給藥，在該情況下，本文 IL27 促效劑之給藥可在投予該另外的治療劑及/或佐劑之前，同時，及/或之後。

6.經編號的實施例

【0428】在已經說明和描述了各種具體實施例的同時，應了解，在不悖離本文之精神和範圍下可進行各種改變。本文係藉由下列之經編號的實施例作為例示。除非另有說明，否則在上述詳細說明中所描述的任何概念、態樣及/或實施例之特徵係比照適用於任何下列的經編號的實施例。

【0429】在下文經編號的實施例和隨後的申請專利範圍之較佳方面中，EBI3 基團、p28 基團、Fc 結構域及其變體較佳地係包括人類 EBI3、人類 p28、

人類Fc結構域及其變體的胺基酸序列，例如與此人類序列具有至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、或100%序列同一性的變體。

1. 一種包括變體p28結構域之p28基團，其中該變體p28結構域：

(a) 係具有與成熟人類或鼠類p28之IL27Rα結合結構域具有至少90%、至少95%、或至少97%序列同一性之胺基酸序列並在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代：

(i) 全長人類p28之胺基酸H52或全長鼠類p28之胺基酸Y48，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類p28之胺基酸K56或全長鼠類p28之胺基酸K52，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iii) 全長人類p28之胺基酸S59或全長鼠類p28之胺基酸S55，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類p28之胺基酸E60或全長鼠類p28之胺基酸E56，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類p28之胺基酸W138或全長鼠類p28之胺基酸W134，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類p28之胺基酸L142或全長鼠類p28之胺基酸L138，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類p28之胺基酸R145或全長鼠類p28之胺基酸R141，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(viii) 全長人類p28之胺基酸D146或全長鼠類p28之胺基酸D142，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ix) 全長人類p28之胺基酸R149或全長鼠類p28之胺基酸R145，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(x) 全長人類p28之胺基酸H150或全長鼠類p28之胺基酸H146，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(xi) (a)(i)至(a)(x)之任何組合；及/或

(b) 係具有與成熟人類或鼠類 p28 之 gp130 結合結構域具有至少 90%、至少 95%、或至少 97%序列同一性之胺基酸序列並在下列對應位置包括一或多個胺基酸取代：

(i) 全長人類 p28 之胺基酸 L73 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L69，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(ii) 全長人類 p28 之胺基酸 V76 或全長鼠類 p28 之胺基酸 V72，其中該取代視情況地為丙胺酸；；

(iii) 全長人類 p28 之胺基酸 W197 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W195，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(iv) 全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(v) 全長人類 p28 之胺基酸 L201 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vi) 全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202，其中該取代視情況地為丙胺酸；

(vii) 全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203，其中該取代視情況地為丙胺酸；或

(viii) (b)(i)至(b)(vii)之任何組合。

2. 如實施例 1 之 p28 基團，其中該 p28 基團係具有單一變體 p28 結構域。

3. 如實施例 1 或實施例 2 之 p28 基團，其中該 p28 基團無 EBI3 結構域。

4. 如實施例 1 至 33 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之於胺基酸 H52 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y48 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

5. 如實施例 1 至 4 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 K56 或全長鼠類 p28 之胺基酸 K52 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

6. 如實施例 1 至 5 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 S59 或全長鼠類 p28 之胺基酸 S55 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

7. 如實施例 1 至 6 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 E60 或全長鼠類 p28 之胺基酸 E56 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
8. 如實施例 1 至 7 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L73 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L69 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
9. 如實施例 1 至 8 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 V76 或全長鼠類 p28 之胺基酸 V72 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
10. 如實施例 1 至 9 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 W138 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W134 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
11. 如實施例 1 至 10 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
12. 如實施例 1 至 1111 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R145 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R141 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
13. 如實施例 1 至 12 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 D146 或全長鼠類 p28 之胺基酸 D142 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
14. 如實施例 1 至 13 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
15. 如實施例 1 至 14 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。

16. 如實施例 1 至 15 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 W197 或全長鼠類 p28 之胺基酸 W195 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
17. 如實施例 1 至 1616 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
18. 如實施例 1 至 17 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 胺基酸 L201 之或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
19. 如實施例 1 至 18 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
20. 如實施例 1 至 1919 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸。
21. 如實施例 1 至 3 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L200 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L198；及全長人類 p28 之胺基酸 L201 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L199 的位置包括胺基酸取代，其中各取代視情況地為丙胺酸。
22. 如實施例 1 至 33 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 Y204 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Y202；及全長人類 p28 之胺基酸 R205 或全長鼠類 p28 之胺基酸 Q203 的位置包括胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸，其中各取代視情況地為丙胺酸。
23. 如實施例 1 至 3 中任一例之 p28 基團，其係在相當於全長人類 p28 之胺基酸 L142 或全長鼠類 p28 之胺基酸 L138；全長人類 p28 之胺基酸 R149 或全長鼠類 p28 之胺基酸 R145；及全長人類 p28 之胺基酸 H150 或全長鼠類 p28 之胺基酸 H146 的位置包括一胺基酸取代，其中該取代視情況地為丙胺酸，其中各取代視情況地為丙胺酸。
24. 一種 IL27 受體促效劑，係包括

(a) 一 p28 基團，該 p28 基團係包含一 p28 之 IL27Rα 結合結構域及/或 gp130 結合結構域，視情況地其中該 p28 基團為一根據實施例 1 至 23 中任一例之 p28 基團；及

(b) 一 EBI3 基團，該 EBI3 基團係包含一 EBI3 之 p28 結合結構域；或

(c) 如(a)中所定義之 p28 基團及如(b)中所定義之 EBI3 基團二者。

25. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為包括一、二或更多個 IL27 單體之根據實施例 24 的 IL27 受體促效劑。

26. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一包括二個 IL27 單體之根據實施例 25 的 IL27 促效劑，而該等單體係具有示例單體 1 之組態。

27. 如實施例 26 之 IL27 受體促效劑，其中各 p28 基團係與 EBI3 基團相連結。

28. 如實施例 27 之 IL27 受體促效劑 27，其中各 EBI3 基團係包括一 myc-myc-his (mmh)標籤。

29. 如實施例 28 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 N-端連接各 EBI3。

30. 如實施例 28 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 C-端連接各 EBI3。

31. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，係包括一具有示例單體 1 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 2 之組態的第二 IL27 單體。

32. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 1 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 1 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

33. 如實施例 32 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

34. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

35. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 2 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 2 連結的多聚化基團之獨立多肽鏈。

36. 如實施例 35 之 IL27 受體促效劑 35，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

37. 如實施例 36 之 IL27 受體促效劑 36，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

38. 一種 IL27 受體促效劑，其視情況地為一包括二個 IL27 單體之根據實施例 25 的 IL27 促效劑，而該 IL27 單體係具有示例單體 3 之組態。

39. 如實施例 38 之 IL27 受體促效劑 38，其中各 p28 基團係與 EBI3 基團相連結。

40. 如實施例 39 之 IL27 受體促效劑，其中各 EBI3 基團係包括一 myc-myc-his (mmh)標籤。

41. 如實施例 40 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 N-端連接各 EBI3。

42. 如實施例 40 之 IL27 受體促效劑，該 mmh 標籤係以 C-端連接各 EBI3。

43. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 3 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 4 之組態的第二 IL27 單體。

44. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據具體實例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 3 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 3 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

45. 如實施例 44 之 IL27 受體促效劑 44，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

46. 如實施例 45 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

47. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 4 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 4 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

48. 如實施例 53 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

49. 如實施例 48 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

50. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體。

51. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體。

52. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 6 之組態的第二 IL27 單體。

53. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 5 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 5 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

54. 如實施例 53 之 IL27 受體促效劑 53，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

55. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

56. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體。

57. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體。

58. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 6 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 6 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

59. 如實施例 58 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

60. 如實施例 59 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

61. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體。

62. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體。

63. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 8 之組態的第二 IL27 單體。

64. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 7 之組態的 IL27 單體以及一包含能與示例單體 7 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

65. 如實施例 64 之 IL27 受體促效劑，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

66. 如實施例 33 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

67. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 8 之組態的 IL27 單體。

68. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括二個具有示例單體 8 之組態的 IL27 單體。

69. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 8 之組態的第一 IL27 單體以及一包含能與示例單體 8 連結之多聚化基團的獨立多肽鏈。

70. 如實施例 69 之 IL27 受體促效劑 69，其中該獨立的多肽鏈進一步係包括：

(a) 一靶向基團或靶向基團組份，視情況地，其中(i)該靶向基團或靶向基團組份係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該靶向基團或靶向基團組份和該多聚化基團係由一連接子隔開；或

(b) 一用於結合標靶分子或其組份之工具，視情況地，其中(i)該用於結合標靶分子或其組份之工具係以 N-端連接該多聚化基團及/或(ii)該用於結合標靶分子或其組份之工具和該多聚化基團係由一連接子隔開。

71. 如實施例 70 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該靶向基團組份係與對應的靶向基團組份相連結(例如，VH 與 VL)；或

(b) 該用於結合標靶分子之工具的組份係與對應的組份相連結而形成供結合該標靶分子之工具。

72. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 9 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 10 之組態的第二 IL27 單體。

73. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 9 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 12 之組態的第二 IL27 單體。

74. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 11 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 10 之組態的第二 IL27 單體。

75. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 11 之組態的第一 IL27 單體以及一具有示例單體 12 之組態的第二 IL27 單體。

76. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 13 之組態的 IL27 單體。

77. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 14 之組態的 IL27 單體。

78. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 15 之組態的 IL27 單體。

79. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括一具有示例單體 16 之組態的 IL27 單體。

80. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括如實施例 33 之 IL27 受體促效劑和如實施例 36 之 IL27 受體促效劑，其中該如實施例 33 之 IL27 受體促效劑的 p28 基團係與如實施例 36 之 IL27 受體促效劑的 EBI3 基團相連結。

81. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括如實施例 45 之 IL27 受體促效劑和如實施例 48 之 IL27 受體促效劑，其中該如實施例 45 之 IL27 受體促效劑的 p28 基團係與如實施例 48 之 IL27 受體促效劑的 EBI3 基團相連結。

82. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 25 的 IL27 促效劑，其係包括：

(a) 一包括下列之第一多肽鏈：

(i) 視情況存在的，一第一多聚化基團；

(ii) 視情況存在的，(A)一第一靶向基團或第一靶向基團組份或(B)一用於與標靶分子或其組份結合的第一工具；及

(iii) 視情況存在的，一穩定化基團；和

(b) 一包括下列之第二多肽鏈：

(i) 視情況存在的，一第二多聚化基團；

(ii) 視情況存在的，(A)一第二靶向基團或第二靶向基團組份或(B)一用於與標靶分子或其組份結合的第二工具；和

(iii) 視情況存在的，一第二穩定化基團；

(c) 一第一 p28 基團，其視情況地為一如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；及

(d) 一第一 EBI3 基團。

83. 如實施例 82 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為二價的。

84. 如實施例 82 或實施例 83 之 IL27 受體促效劑 82，其中：

(a) 該第一多肽係包括該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團；及

(b) 該第二多肽係包括一第二 p28 基團和第二 p28 基團，其視情況地為一如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團。

85. 如實施例 82 至 84 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一 IL27 單體和一第二 IL27 單體。

86. 如實施例 85 之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 單體和該第二 IL27 單體為不同的。

87. 如實施例 85 之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 單體和第二 IL27 單體為相同的。

88. 如實施例 84 至 87 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團係以 N-端連

接第一多聚化基團，而該第二 p28 基團和第二 EBI3 基團係以 N-連接第二多聚化基團。

89. 如實施例 84 至 87 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中該第一 p28 基團和第一 EBI3 基團係以 C-端連接第一多聚化基團，而該第二 p28 基團和第二 EBI3 基團係以 C-連接第二多聚化基團。

90. 如實施例 84 至 89 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接第一 p28 基團，而該第二 EBI3 基團係以 N-端連接第二 IL27 基團的 p28 基團。

91. 如實施例 84 至 89 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接第一 p28 基團，而該第二 EBI3 基團係以 C-端連接第二 IL27 基團的 p28 基團。

92. 如實施例 84 至 91 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中：

(a) 該第一多聚化基團和任一第一 EBI3 基團或第一 p28 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接；及

(b) 該第二多聚化基團和任一第二 EBI3 基團或第二 p28 基團係經由一第二多聚化基團連接子相連接。

93. 如實施例 92 之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。

94. 如實施例 92 或實施例 93 之 IL27 受體促效劑 92，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。

95. 如實施例 92 至 94 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。

96. 如實施例 92 至 95 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

97. 如實施例 96 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

98. 如實施例 84 至 97 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係經由一第一 IL27 基團內的連接子相連接，而該第二 EBI3 基團和第二 p28 基團係經由一第二 IL27 基團內的連接子相連接。

99. 如實施例 98 之 IL27 受體促效劑 98，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。

100. 如實施例 98 或 99 之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。

101. 如實施例 98 至 100 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。

102. 如實施例 98 至 101 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一 IL27 基團內的連接子和第二 IL27 基團內的連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

103. 如實施例 102 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

104. 如實施例 82 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為單價的。

105. 如實施例 104 之 IL27 受體促效劑 104，其中：

(a) 該第一多肽係包括該第一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；及

(b) 該第二多肽係包括該第一 EBI3 基團。

106. 如實施例 105 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接該第一多聚化基團且該第一 p28 基團係以 N-端連接該第二多聚化基團。

107. 如實施例 105 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接該第一多聚化基團且該第一 p28 基團係以 C-端連接該第二多聚化基團。

108. 如實施例 105 至 107 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團且其中：

(a) 該第一多聚化基團和第一 EBI3 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接；及

(b) 該第二多聚化基團和第一 p28 基團係經由一第二多聚化基團連接子相連接。

109. 如實施例 108 之 IL27 受體促效劑 108，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。

110. 如實施例 108 或實施例 109 之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。

111. 如實施例 108 至 110 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)。

112. 如實施例 108 至 111 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

113. 如實施例 112 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。

114. 如實施例 104 之 IL27 受體促效劑，其中：

(a) 該第一多肽係包括該第一 EBI3 基團和第一 28 基團；及

(b) 該第二多肽係缺乏 EBI3 基團和 p28 基團。

115. 如實施例 114 之 IL27 受體促效劑 114，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係以 N-端連接該第一多聚化基團。

116. 如實施例 114 之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係以 C-端連接該第一多聚化基團。

117. 如實施例 114 至 116 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 N-端連接該第一 p28 基團。

118. 如實施例 114 至 116 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係以 C-端連接該第一 p28 基團。

119. 如實施例 114 至 118 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，且其中該第一多聚化基團和任一 EBI3 基團或第一 p28 基團係經由一第一多聚化基團連接子相連接。
120. 如實施例 119 之 IL27 受體促效劑 119，其中該第一多聚化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
121. 如實施例 119 或具體實例 120 之 IL27 受體促效劑，其中該第一多聚化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
122. 如實施例 119 至 121 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一多聚化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)。
123. 如實施例 119 至 122 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中各第一多聚化基團連接子和第二多聚化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
124. 如實施例 123 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
125. 如實施例 114 至 124 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團和第一 p28 基團係經由一 IL27 基團內連接子相連接。
126. 如實施例 125 之 IL27 受體促效劑 125，其中該 IL27 基團內連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
127. 如實施例 125 或 126 之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
128. 如實施例 125 至 127 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子係包括胺基酸序列 G_4S。
129. 如實施例 125 至 128 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 IL27 基團內連接子為或包括胺基酸序列 G_4S 之重複序列。
130. 如實施例 129 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S 之重複序列。
131. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 1：1 之多聚化基團：EBI3 基團理想配比(stoichiometry)。

132. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 2：1 之多聚化基團：p28 基團理想配比。

133. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 4：1 之多聚化基團：p28 基團理想配比。

134. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 1：1 之 Fc 結構域：p28 基團理想配比。

135. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 2：1 之 Fc 結構域：EBI3 基團理想配比。

136. 如實施例 82 至 133 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係具有 4：1 之 Fc 結構域：EBI3 基團理想配比。

137. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為根據實施例 25 之 IL27 促效劑，其係包括一包含下列之多肽鏈：

(a) 一穩定化基團；及

(b) 一 EBI3 基團、一 p28 基團，或 EBI3 基團和 p28 基團二者，視情況地，其中該 p28 基團係如實施例 1 至 23 中任一例所定義者。

138. 如實施例 137 之 IL27 受體促效劑，其對於 IL27 為單價的。

139. 如實施例 137 或實施例 138 之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和 p28 基團係以 N-端連接該穩定化基團。

140. 如實施例 137 至 139 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和 p28 基團係以 C-端連接該穩定化基團。

141. 如實施例 137 至 140 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團係以 N-端連接該 p28 基團。

142. 如實施例 137 至 140 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團係以 C-端連接該 p28 基團。

143. 如實施例 137 至 142 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團和任一 EBI3 基團或 p28 基團係經由一穩定化基團連接子相連接。

144. 如實施例 143 之 IL27 受體促效劑 143，其中該穩定化基團連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。

145. 如實施例 143 或實施例 144 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
146. 如實施例 143 至 145 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。
147. 如實施例 143 至 146 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團連接子為或包括胺基酸序列 G_4S (SEQ ID NO：38)之重複序列。
148. 如實施例 147 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
149. 如實施例 137 至 148 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 EBI3 基團和該 p28 基團係經由一 IL27 基團內連接子相連接。
150. 如實施例 149 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子長度為至少 5 個或至少 10 個胺基酸。
151. 如實施例 149 或實施例 150 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子為或包括一甘胺酸-絲胺酸連接子。
152. 如實施例 149 至 151 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子係包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)。
153. 如實施例 143 至 146 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 基團內連接子為或包括胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
154. 如實施例 153 之 IL27 受體促效劑，其中該重複序列係包括 2、3、4、5、6 或更多個胺基酸序列 G_4S(SEQ ID NO：38)之重複序列。
155. 如實施例 82 至 130 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
156. 如實施例 82 至 155 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。

157. 如實施例 82 至 156 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。

158. 如實施例 82 至 157 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

159. 如實施例 82 至 158 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

160. 如實施例 82 至 159 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

161. 如實施例 82 至 160 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

162. 如實施例 82 至 161 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。

163. 如實施例 82 至 162 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。

164. 如實施例 82 至 163 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

165. 如實施例 82 至 164 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

166. 如實施例82至165中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約99%序列同一性的胺基酸序列。

167. 如實施例82至166中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類p28之IL27Rα結合結構域及/或成熟人類或鼠類p28之gp130結合結構域具有至少約90%、至少約95%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%序列同一性的胺基酸序列，視情況地，其中該p28基團係如實施例1至23中任一例所定義者。

168. 如實施例82至167中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約90%序列同一性的胺基酸序列。

169. 如實施例82至168中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約95%序列同一性的胺基酸序列。

170. 如實施例82至169中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約97%序列同一性的胺基酸序列。

171. 如實施例82至170中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約98%序列同一性的胺基酸序列。

172. 如實施例82至171中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約99%序列同一性的胺基酸序列。

173. 如實施例82至172中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約90%、至少約95%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%序列同一性的胺基酸序列。

174. 如實施例82至173中任一例之IL27受體促效劑，其中該第一p28基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約90%序列同一性的胺基酸序列。

175. 如實施例 82 至 174 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
176. 如實施例 82 至 175 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
177. 如實施例 82 至 176 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
178. 如實施例 82 至 177 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團係具有一與成熟人類或鼠類 p28 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
179. 如實施例 84 至 178 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域或其變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。
180. 如實施例 84 至 179 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。
181. 如實施例 84 至 180 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。
182. 如實施例 84 至 181 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。
183. 如實施例 84 至 182 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。
184. 如實施例 84 至 183 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 EBI3 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 EBI3 之 p28 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

185. 如實施例84至184中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3或其變體具有至少約90%、至少約95%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%序列同一性的胺基酸序列。

186. 如實施例84至185中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約90%序列同一性的胺基酸序列。

187. 如實施例84至186中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約95%序列同一性的胺基酸序列。

188. 如實施例84至187中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約97%序列同一性的胺基酸序列。

189. 如實施例84至188中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約98%序列同一性的胺基酸序列。

190. 如實施例84至189中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二EBI3基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類EBI3具有至少約99%序列同一性的胺基酸序列。

191. 如實施例84至190中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二p28基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類p28之IL27Rα結合結構域及/或成熟人類或成熟鼠類p28之gp130結合結構域具有至少約90%、至少約95%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%序列同一性的胺基酸序列，視情況地，其中該p28基團係如實施例1至23中任一例所定義者。

192. 如實施例84至191中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二p28基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類p28之IL27Rα及/或gp130結合結構域具有至少約90%序列同一性的胺基酸序列。

193. 如實施例84至192中任一例之IL27受體促效劑，其中該第二p28基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類p28之IL27Rα及/或gp130結合結構域具有至少約95%序列同一性的胺基酸序列。

194. 如實施例 84 至 193 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

195. 如實施例 84 至 194 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

196. 如實施例 84 至 195 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 之 IL27Rα 及/或 gp130 結合結構域具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

197. 如實施例 84 至 196 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

198. 如實施例 84 至 197 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 90%序列同一性的胺基酸序列。

199. 如實施例 84 至 198 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 95%序列同一性的胺基酸序列。

200. 如實施例 84 至 199 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 97%序列同一性的胺基酸序列。

201. 如實施例 84 至 200 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 98%序列同一性的胺基酸序列。

202. 如實施例 84 至 201 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第二 p28 基團係具有一與成熟人類或成熟鼠類 p28 具有至少約 99%序列同一性的胺基酸序列。

203. 如實施例 82 至 202 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中第一多肽和第二多肽二者皆不包括 IL27(例如，p28 或 EBI3)基團以外的細胞激素基團。

204. 如實施例 82 至 203 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括至少一胺基酸取代。

205. 如實施例 82 至 204 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52(例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一胺基酸取代。

206. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 205 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52 (例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 52 (例如，全長鼠類 p28 殘基 48)的位置具有一丙胺酸取代。

207. 如實施例 82 至 206 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一胺基酸取代。

208. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 207 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 56(例如，全長鼠類 p28 殘基 52)的位置具有一丙胺酸取代。

209. 如實施例 82 至 208 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一胺基酸取代。

210. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 209 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一丙胺酸取

代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 59(例如，全長鼠類 p28 殘基 55)的位置具有一丙胺酸取代。

211. 如實施例 82 至 210 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一胺基酸取代。

212. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 211 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 60(例如，全長鼠類 p28 殘基 56)的位置具有一丙胺酸取代。

213. 如實施例 82 至 212 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一胺基酸取代。

214. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 213 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 73(例如，全長鼠類 p28 殘基 69)的位置具有一丙胺酸取代。

215. 如實施例 82 至 214 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一胺基酸取代。

216. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 215 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全

長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 76(例如，全長鼠類 p28 殘基 72)的位置具有一丙胺酸取代。

217. 如實施例 82 至 216 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一胺基酸取代。

218. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 217 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 138(例如，全長鼠類 p28 殘基 134)的位置具有一丙胺酸取代。

219. 如實施例 82 至 218 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一胺基酸取代。

220. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 219 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 142(例如，全長鼠類 p28 殘基 138)的位置具有一丙胺酸取代。

221. 如實施例 82 至 220 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一胺基酸取代。

222. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 221 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 145(例如，全長鼠類 p28 殘基 141)的位置具有一丙胺酸取代。

223. 如實施例 82 至 222 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一胺基酸取代。

224. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 223 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 146(例如，全長鼠類 p28 殘基 142)的位置具有一丙胺酸取代。

225. 如實施例 82 至 224 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一胺基酸取代。

226. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 225 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 149(例如，全長鼠類 p28 殘基 145)的位置具有一丙胺酸取代。

227. 如實施例 82 至 226 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當

於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一胺基酸取代。

228. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 227 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 150(例如，全長鼠類 p28 殘基 146)的位置具有一丙胺酸取代。

229. 如實施例 82 至 228 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一胺基酸取代。

230. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 229 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 197(例如，全長鼠類 p28 殘基 195)的位置具有一丙胺酸取代。

231. 如實施例 82 至 230 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一胺基酸取代。

232. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 231 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 200(例如，全長鼠類 p28 殘基 198)的位置具有一丙胺酸取代。

233. 如實施例 82 至 232 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 201(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一胺基酸取代。

234. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 233 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 201(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 201(例如，全長鼠類 p28 殘基 199)的位置具有一丙胺酸取代。

235. 如實施例 82 至 234 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一胺基酸取代。

236. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 235 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 204(例如，全長鼠類 p28 殘基 202)的位置具有一丙胺酸取代。

237. 如實施例 82 至 236 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一 p28 基團，以及該第二 p28 基團(若存在)係包括一 p28 結構域，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一胺基酸取代。

238. 一種 IL27 受體促效劑，視情況地為一根據實施例 237 之 IL27 受體促效劑，其係包括一包含 p28 結構域之第一 p28 基團，而該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一丙胺酸取代，且其視情況地進一步係包括一包含 p28 結構域之第二 p28 基團，而

該 p28 結構域係在相當於全長人類 p28 之殘基 205(例如，全長鼠類 p28 殘基 203)的位置具有一丙胺酸取代。

239. 如實施例 24 至 238 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，其中該第一多聚化基團和該第二多聚化基團係經配置用來共同二聚化。

240. 如實施例 24 至 239 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括一第一多聚化基團和一第二多聚化基團，其中該第一多聚化基團和該第二多聚化基團各自為或包括一 Fc 結構域。

241. 如實施例 240 之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係包括一絞鏈結構域。

242. 如實施例240或實施例241之IL27受體促效劑，其中該Fc結構域為一IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域。

243. 如實施例 240 至 242 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域具有降低的效應子功能。

244. 如實施例 240 至 243 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域為一 IgG4 Fc 結構域。

245. 如實施例 240 至 244 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該 Fc 結構域係包括胺基酸序列

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO：80)或其一部分。

246. 如實施例 82 至 245 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團為人類血清白蛋白或其天然變體、人類血清白蛋白結合劑、XTEN、PAS、碳水化合物、聚唾液酸、親水性聚合物或脂肪酸。

247. 如實施例 246 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%序列同一性之胺基酸序列。

248. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑 247，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 90%序列同一性之胺基酸序列。

249. 如實施例 247 或實施例 248 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 95%序列同一性之胺基酸序列。

250. 如實施例 247 至 249 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 97%序列同一性之胺基酸序列。

251. 如實施例 247 至 250 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 98%序列同一性之胺基酸序列。

252. 如實施例 247 至 251 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團係具有一與成熟的人類血清白蛋白或其天然變體具有至少約 99%序列同一性之胺基酸序列。

253. 如實施例 246 之 IL27 受體促效劑 246，其中該穩定化基團為一人類血清白蛋白結合劑。

254. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑，其中該人類血清白蛋白結合劑為 Adnectin PKE、AlbudAb 或白蛋白結合結構域。

255. 如實施例 247 之 IL27 受體促效劑，其中該穩定化基團為親水性聚合物。

256. 如實施例 255 之 IL27 受體促效劑，其中該親水性聚合物為聚乙二醇(PEG)。

257. 如實施例 256 之 IL27 受體促效劑 256，其中該 PEG 係具有範圍從約 7.5 kDa 至約 80 kDa 之分子量。

258. 如實施例 257 之 IL27 受體促效劑 257，其中該 PEG 係具有範圍從約 30 kDa 至約 80 kDa 之分子量，視情況地其中該分子量為約 50 kDa。

259. 如實施例 24 至 258 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第一靶向基團或(B)一用於結合標靶分子之第一工具。

260. 如實施例 259 之 IL27 受體促效劑 259，其係包括：

(a) 在第一多肽鏈上的第一靶向基團組份且進一步係包括一第三靶向基團組份，其係用來與第一靶向基團組份連結而形成第一靶向基團，其中該第三靶向基團組份並非該第一多肽或該第二多肽的部份；或

(b) 用於與第一多肽鏈上的標靶分子結合之一第一工具的組份以及一並非該第一多肽或該第二多肽之部分的配對組份。

261. 如實施例 24 至 260 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第二靶向基團或(B)一用於結合標靶分子之第二工具。

262. 如實施例 261 之 IL27 受體促效劑，其係包括：

(a) 在第二多肽鏈上的第二靶向基團組份且進一步係包括一第四靶向基團組份，其係配置用來與第二靶向基團組份連結而形成第二靶向基團，其中該第四靶向基團組份並非該第一多肽或該第二多肽的部份；或

(b) 用於與第一多肽鏈上的標靶分子結合之一第二工具的組份以及一並非該第一多肽或該第二多肽之部分的配對組份。

263. 如實施例 259 至 262 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中

(a)

(i) 該第一靶向基團或第一靶向基團組份，若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團；

及/或

(b)

(i) 該第二靶向基團或第二靶向基團組份，若存在於第二多肽鏈上，係以 N 端連接第二多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第二工具，若存在於第二多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團。

264. 如實施例 259 至 262 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中

(a)

(i) 該第一多肽鏈上之用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第一工具，若存在於第一多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；

及/或

(b)

(i) 該第二靶向基團或第二靶向基團組份，若存在於第二多肽鏈上，係以 C 端連接第一多聚化基團；或

(ii) 該用於結合標靶分子或其組份的第二工具，若存在於第二多肽鏈上，係以 C 端連接第二多聚化基團；若存在於第一多肽鏈上，係以 N 端連接第一多聚化基團至第一多聚化基團。

265. 如實施例 259 至 264 中任一例之 IL27 受體促效劑，其係包括(A)一第一靶向基團或用於結合一標靶分子之第一工具及/或(B)一第二靶向基團或用於結合一標靶分子之第二工具，且其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二標靶分子或第一工具：

(a) 係與疾病相關的，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病相關的抗原結合；

(b) 係與疾病微環境，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境結合；

(c) 係與疾病反應性，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病反應性、淋巴細胞之細胞表面分子結合；

(d) 係與檢查點抑制劑結合；

(e) 係與胜肽-MHC 複合物結合；

(f) 為一胜肽-MHC 複合物；

(g) 係與自體免疫反應相關或以其為靶向之抗原結合；或

(h) 係獨立選自上述(a)至(g)。

266. 如實施例 265 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具和該第二靶向基團或第二工具為相同的。

267. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病相關的，例如腫瘤、發炎或自體免疫疾病相關的抗原結合。

268. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與纖維母細胞活化蛋白(FAP)、

肌腱蛋白(Tenascin)-C 的 A1 結構域(TNC A1)、肌腱蛋白-C 的 A2 結構域(TNC A2)、纖連蛋白的額外結構域 B(EDB)、黑色素瘤-相關硫酸軟骨素蛋白聚醣(MCSP)、MART-1/Melan-A、gp100、二肽基胜肽酶 IV(DPPIV)、腺苷去氨酶結合蛋白(ADAbp)、親環蛋白 b、結腸直腸相關抗原(CRC)-C017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其致免疫表位 CAP-1 和 CAP-2、etv6、aml1、前列腺特異性抗原(PSA)及其致免疫表位 PSA-1、PSA-2 和 PSA-3、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、T 細胞受體/CD3-ζ 鏈、MAGE-家族之腫瘤抗原(例如，MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE-家族之腫瘤抗原(例如，GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪胺酸酶、p53、MUC 家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎兒蛋白、E-鈣黏素(cadherin)、α-連環蛋白(catenin)、β-連環蛋白和 γ-連環蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性結腸息肉症蛋白(APC)、fodrin、連接蛋白 37(Connexin 37)、Ig-獨特型(idiotype)、p15、gp75、GM2 和 GD2 神經節苷脂、病毒產物例如人類乳突病毒蛋白、Smad 家族之腫瘤抗原、Imp-1、P1A、EBV 編碼的核抗原(EBNA)-1、腦肝糖磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1 和 CT-7、c-erbB-2、Her2、EGFR、IGF-1R、CD2 (T-細胞表面抗原)、CD3 (與 TCR 有關的異多聚體)、CD22 (B-細胞受體)、CD23 (低親和力 IgE 受體)、CD30 (細胞激素受體)、CD33 (骨髓細胞表面抗原)、CD40 (腫瘤壞死因子受體)、IL-6R-(IL6 受體)、CD20、MCSP、PDGFβR (β-血小板衍生的生長因子受體)、ErbB2 上皮細胞黏附分子(EpCAM)、EGFR 變體 III (EGFRvIII)、CD19、二唾液酸神經節苷脂 GD2、管腔-上皮黏蛋白、gp36、TAG-72、膠質瘤相關抗原、β-人類絨毛膜促性腺激素、α 胎兒蛋白(AFP)、凝集素反應性 AFP、甲狀腺球蛋白、MN-CA

IX、人類端粒酶反轉錄酶、RU1、RU2(AS)、腸羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺酶特異性抗原(PSA)、PAP、LAGA-1a、p53、前列腺素、PSMA、存活和端粒酶、前列腺-癌腫瘤抗原 1 (PCTA-1)、ELF2M、嗜中性粒細胞彈性蛋白酶、ephrin B2、胰島素生長因子(IGF1)-I、IGF-II、IGFI 受體、5T4、ROR1、Nkp30、NKG2D、腫瘤基質抗原、CA166-9、纖連蛋白之額外結構域 A(EDA)和額外結構域 B (EDB)及肌腱蛋白-C (TnC A1)的 A1 結構域結合。

269. 如實施例 265 至 268 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與一病毒抗原結合。

270. 如實施例 265 至 269 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該病毒抗體為艾司坦-巴爾病毒 LMP-1、C 型肝炎病毒 E2 糖蛋白、HIV gp160 或 HIV gp120、HPV E6、HPV E7、CMV 早期膜抗原(EMA)或 CMV 晚期膜抗原(LMA)。

271. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境抗原結合。

272. 如實施例 271 之 IL27 受體促效劑 271，其中該疾病，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病微環境抗原為一胞外基質蛋白。

273. 如實施例 272 之 IL27 受體促效劑，其中該胞外基質蛋白為多配體聚醣(syndecan)、肝素酶(heparanase)、整合素、骨橋蛋白(osteopontin)、鏈接(link)、鈣黏蛋白(cadherin)、層黏連蛋白(laminin)、層黏連蛋白 EGF 型、凝集素、纖連蛋白、刻痕蛋白(notch)、肌腱蛋白、膠原蛋白和基質蛋白(matrixin)。

274. 如實施例 265 至 267 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與疾病反應性，例如，腫瘤、發炎或自體免疫疾病反應性、淋巴細胞之細胞表面分子結合。

275. 如實施例 274 之 IL27 受體促效劑，其中該細胞表面分子為 CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、LAG3、TIM3 或 B7-H3。

276. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑 275，其中該細胞表面分子為 PD1。

277. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為抗-PD1 抗體或其抗原結合片段。

278. 如實施例 277 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段係抑制 PD1 訊號傳遞。

279. 如實施例 277 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段不會抑制 PD1 訊號傳遞。

280. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑 275，其中該細胞表面分子為 LAG3。

281. 如實施例 275 之 IL27 受體促效劑，其中該細胞表面分子為 MADCAM、a4b7、整合素、TSHR 或 Epcam。

282. 如實施例 265 之 IL27 受體促效劑 265，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與檢查點抑制劑結合。

283. 如實施例 281 之 IL27 受體促效劑，其中該檢查點抑制劑為 CTLA-4、PD1、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、VISTA、PSGL1 或 CHK2。

284. 如實施例 283 之 IL27 受體促效劑，其中該檢查點抑制劑為 PD1。

285. 如實施例 284 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為抗-PD1 抗體或其抗原結合片段。

286. 如實施例 285 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段係抑制 PD1 訊號傳遞。

287. 如實施例 285 之 IL27 受體促效劑，其中該抗-PD1 抗體或其抗原結合片段不會抑制 PD1 訊號傳遞。

288. 如實施例 283 之 IL27 受體促效劑 283，其中該檢查點抑制劑為 LAG3。

289. 如實施例 284 之 IL27 受體促效劑，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與 MHC-胜肽複合物結合。

290. 如實施例 289 之 IL27 受體促效劑，其中胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一腫瘤抗原。

291. 如實施例 290 之 IL27 受體促效劑 290，其中腫瘤新生抗原為衍生自下列的 LCMV：胜肽 gp33-41、APF (126-134)、BALF(276-284)、CEA (571-579)、

CMV pp65 (495-503)、FLU-M1 (58-66)、gp100 (154-162)、gp100 (209-217)、HBV Core (18-27)、Her2/neu (369-377；V2v9)；HPV E7 (11-20)、HPV E7 (11-19)、HPV E7 (82-90)、KLK4 (11-19)、LMP1 (125-133)、MAG-A3 (112-120)、NYESO1 (157-165、C165A)、NYESO1 (157-165、C165V)、p54 WT (264-272)、PAP-3 (136-143)、PSMA (4-12)、PSMA (135-145)、Survivin (96-014)、酪胺酸酶(369-377、371D)或 WT1 (126-134)。

292. 如實施例 289 至 291 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係包括一具有互補決定區(「CDR」)之抗體或其抗原結合片段，而該 CDR 係包括：

(a) 一 CDR-H1，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：4、20、36、52、68、84、100、1 16、132、148、164、180、196、212、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508 和 524 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(b) 一 CDR-H2，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：6、22、38、54、70、86、102、1 18、134、150、166、182、198、214、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、414、430、446、462、478、494、510 和 526 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(c) 一 CDR-H3，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512 和 528 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(d) 一 CDR-L1，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、204、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516 和 532 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；

(e) 一 CDR-L2，其係具有一選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：14、30、46、62、78、94、1 10、126、142、158、174、190、206、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518 和 534 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中；及

(f) 一 CDR-L3，其係具有一選自國際專利公開案號 SEQ ID NOs：16、32、48、64、80、96、1 12、128、144、160、176、192、208、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520 和 536 的胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

293. 如實施例 292 之 IL27 受體促效劑，其中該抗體或抗原結合片段係具有選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、1 14/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/202、218/226、234/242、250/258、266/274、282/290、298/306、314/322、330/338、346/354、362/370、378/386、394/402、410/418、426/434、442/450、458/466、474/482、490/498、506/514 和 522/530 的 VH-VL 胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

294. 如實施例 293 之 IL27 受體促效劑，其中該抗體或抗原結合片段係具有選自國際專利公開案號 WO 2019005897 A1 之任何 SEQ ID NO：2/10、34/42、82/90、194/202、282/290 和 506/514 的 VH-VL 胺基酸序列，該專利係以引用的方式併入本文中。

295. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與自體免疫相關或自體免疫標靶所靶向之抗原相結合。

296. 如實施例 295 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽係衍生自麥醇溶蛋白(gliadin)、GAD 65、IA-2、胰島素 B 鏈、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)(GA)、乙醯膽鹼受體 (AChR)、p205、胰島素、甲狀腺刺激素、酪胺酸酶、TRP I、或髓鞘抗原。

297. 如實施例 296 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽係衍生自 IL-4R、IL-6R 或 DLL4。

298. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具係與免疫細胞結合。

299. 如實施例 298 之 IL27 受體促效劑 298，其中該免疫細胞為 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞或樹突細胞。

300. 如實施例 299 之 IL27 受體促效劑，其中該免疫細胞為 T 淋巴細胞且該標靶為 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、XCR1、Clec9a 或 CD20。

301. 如實施例 265 至 300 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一抗體或其抗原結合片段。

302. 如實施例 265 至 301 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一 Fab。

303. 如實施例 265 至 301 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一 scFv。

304. 如實施例 265 或實施例 266 之 IL27 受體促效劑，其中該第一靶向基團或第一工具及/或第二靶向基團或第二工具為一胜肽-MHC 複合物。

305. 如實施例 304 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物係與腫瘤淋巴細胞的 T 細胞受體結合。

306. 如實施例 304 或實施例 305 之 IL27 受體促效劑，其中胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一腫瘤新生抗原。

307. 如實施例 306 之 IL27 受體促效劑 306，其中該腫瘤新生抗原為 LCMV 衍生胜肽 gp33-41、APF(126-134)、BALF(276-284)、CEA(571-579)、CMV pp65 (495-503)、FLU-M1 (58-66)、gp100 (154-162)、gp100 (209-217)、HBV Core 18-27)、Her2/neu (369-377；V2v9)；HPV E7 (11-20)、HPV E7 (11-19)、HPV E7 (82-90)、KLK4 (11-19)、LMP (125-133)、MAG-A3 (112-120)、NYESO1 (157-165、C165A)、NYESO1 (157-165、C165V)、p54 WT (264-272)、PAP-3 (136-143)、PSMA (4-12)、PSMA (135-145)、Survivin (96-014)、酪胺酸酶 (369-377、371D)或 WT1 (126-134)。

308. 如實施例 304 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物中的胜肽係包括一病毒抗原。

309. 如實施例 308 之 IL27 受體促效劑 308，其中該病毒抗原為 CMVpp65 或 HPV16E7。

310. 如實施例 304 至 309 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物進一步係包括 β2 微球蛋白或其片段。

311. 如實施例 310 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽 MHC 複合物係包括第 I 型 MHC 結構域。

312. 如實施例 311 之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽 MHC 複合物，從 N-端至 C-端的方向，係包括一 MHC 胜肽、一連接子、一 β2-微球蛋白結構域、一連接子及一第 I 型 MHC 結構域。

313. 如實施例 312 之 IL27 受體促效劑 312，其中該連接 MHC 胜肽和 β2-微球蛋白結構域之連接子係包括胺基酸序列 GCGGS(SEQ ID NO：24)。

314. 如實施例 304 至 309 中任一例之 IL27 受體促效劑，其中該胜肽-MHC 複合物不包括 β2 微球蛋白或其片段。

315. 如實施例 314 之 IL27 受體促效劑 314，其中該 胜肽 MHC 複合物係包括一第 II 型 MHC 結構域。

316. 如實施例 2 至 315 中任一例之 IL27 受體促效劑，進一步係包括一 IL27 受體次單元或其 IL27 結合部分。

317. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 受體次單元為 IL27Ra (IL27Rα)。

318. 如實施例 276 之 IL27 受體促效劑，其中該 IL27 受體次單元為 gp130。

319. 一種 p28 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之第一連接子；和

(iii)一第一多聚化基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團；

(ii) 一任選之第二連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

320. 如實施例 319 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 Fab。

321. 如實施例 319 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 scFv。

322. 一種 p28 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之第一連接子；和

(iii)一第一多聚化基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第二靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第二工具；

(ii) 一任選之第二連接子；

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團；

(iv)一任選之第三連接子；和

(v) 一 p28 基團，其視情況地為如實施例 1 至 23 中任一例所定義之 p28 基團。

323. 如實施例 322 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 Fab。

324. 如實施例 322 之 p28 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 scFv。

325. 如實施例 322 至 324 中任一例之 p28 蛋白，其中該第一和第二靶向基團(或第一和第二工具)為相同的。

326. 如實施例 319 至 325 中任一例之 p28 蛋白，其係缺乏 EBI3 基團。

327. 一種 EBI3 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一 EBI3 基團；

(ii) 一任選之第一連接子；和

(iii)一第一多聚化基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之第二連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

328. 如實施例 327 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 Fab。

329. 如實施例 327 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團或第一工具為一 scFv。

330. 一種 EBI3 蛋白，係包括：

(a) 一第一多肽，其係包括：

(i) 一第一靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第一工具；

(ii) 一任選之連接子；

(iii)一第一多聚化基團；

(iv)一任選之第二連接子；和

(v) 一 EIB3 基團；及

(b) 一第二多肽，其係包括：

(i) 一第二靶向基團(或其組份)或用於結合一標靶分子(或其組份)之第二工具；

(ii) 一任選之第三連接子；和

(iii)一與第一多聚化基團連結的第二多聚化基團。

331. 如實施例 330 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團(或第二工具)為 Fab。

332. 如實施例 330 之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團 (或第二工具)為 scFv。

333. 如實施例 330 至 332 中任一項之 EBI3 蛋白，其中該第一靶向基團(或第一工具)和第二靶向基團 (或第二工具)為相同的。

334. 如實施例330至333中任一例之EBI3蛋白，其係缺乏p28基團。

335. 一種或多數種編碼任何前述實施例，例如實施例24至318中任一例之IL27促效劑的核酸。

336. 一種或多數種編碼如實施例1至23及319至326中任一例之p28蛋白的核酸。

337. 一種或多數種編碼如實施例1至23及327至334中任一例之EBI3蛋白的核酸。

338. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現任何前述實施例，例如實施例24至318中任一例之IL27促效劑或如實施例335之核酸或多數種核酸。

339. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現如實施例1至23及319至326中任一例之p28蛋白或如實施例336之核酸或多數種核酸。

340. 一種宿主細胞，其係經工程改造用以表現如實施例327至334中任一例之EBI3蛋白或如實施例337之核酸或多數種核酸。

341. 一種製造任何前述實施例，例如實施例24至318中任一例之IL27促效劑的方法，其係包括培養如實施例338之宿主細胞並回收由其表現的IL27促效劑。

342. 一種製造如實施例1至23及319至326中任一例之p28蛋白的方法，其係包括培養如實施例339之宿主細胞並回收由其表現的p28蛋白。

343. 一種製造如實施例327至334中任一例之EBI3蛋白的方法，其係包括培養如實施例340之宿主細胞並回收由其表現的EBI3蛋白。

344. 一種醫藥組成物，其係包括任何前述實施例，例如實施例24至318中任一例之IL27促效劑和一賦形劑。

345. 一種醫藥組成物，其係包括如實施例1至23及319至326中任一例之p28蛋白和一賦形劑。

346. 一種醫藥組成物，其係包括如實施例327至334中任一例之EBI3蛋白和一賦形劑。

347. 一種調節免疫反應或治療自體免疫症狀之方法，其係包括投予一有此需要的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例24至318中任一例之IL27促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合。

348. 一種靶向治療發炎或免疫症狀之方法，其係包括投予一有此需要的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白係包括一或二個靶向基團(一或二個與標靶分子結合的工具)，視情況地，其中一或二個靶向基團(或一或二個用於與標靶分子結合的工具)係如前述實施例中任一例所定義者或如 5.7 章節所述。

349. 一種局部化遞送 IL27 蛋白、p28 蛋白或 EBI3 蛋白或其組合之方法，係包括投予一有此需要之對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團(或一或二個用於與標靶分子結合的工具)係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述。

350. 一種將具有降低的全身暴露及/或降低的全身毒性之 IL27 治法投予一對象的方法，係包括對該對象投予：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

視情況地，其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合(a)係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述及/或(b)一 IL27(例如，p28 及/或 EBI3)基團，其係經由突變及/或遮蔽(例如，藉由 IL27 受體)或如 5.6 章節所述減弱。

351. 一種於一目標組織局部調節調免疫反應之方法，其係包括投予一有此需一的對象：

(a) 任何前述實施例，例如實施例 24 至 318 中任一例之 IL27 促效劑；

(b) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白；

(c) 如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白；

(d) 如實施例 1 至 23 及 319 至 326 中任一例之 p28 蛋白與如實施例 327 至 334 中任一例之 EBI3 蛋白的組合；

(e) 如實施例 344 至 346 中任一例之醫藥組成物；或

(f) 如實施例 345 之醫藥組成物與如實施例 346 之醫藥組成物的組合，

視情況地，其中該 IL27 受體促效劑、p28 蛋白、EBI3 蛋白或其組合(a)係包括一或二個靶向基團，視情況地，其中一或二個靶向基團係如前述實施例中任一例所定義或如 5.7 章節所述及/或(b)一 IL27(例如，p28 及/或 EBI3)

基團，其係經由突變及/或遮蔽(例如，藉由 IL27 受體)或如 5.6 章節所述減弱。

352. 如實施例 347 至 351 中任一例之方法，其中該方法係用於治療及/或其中該對象係患有自體免疫症狀。

353. 如實施例 352 之方法，其中該自體免疫症狀為關節炎、類風濕性關節炎、乾癬關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症肌無力、幼年型糖尿病、第 1 型糖尿病、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’s thyroiditis)、僵直性脊椎炎、乾癬、休格倫氏症候群(sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞病(Behcet’s disease)、克隆氏症(Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、乾癬、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病變(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸疾病、愛迪生氏病(Addison's disease)、白斑症、氣喘、硬皮病、全身性硬化症或過敏性氣喘。

354. 如實施例 347 至 352 中任一例之方法，其中該給藥為全身性的，視情況地靜脈內給藥。

355. 如實施例 347 至 352 中任一例之方法，其中該給藥為皮下給藥。

7.實例

7.1.材料和方法

7.1.1.製造 IL27 促效劑

【0430】 產生列於下表6中之編碼IL27和IL27之突變蛋白(識別為IL27M_)的結構和 Fc 對照物。請注意，本文中 IL27M1 至 IL27M21 和相關示意圖的描述(例如，在圖 3B 至 3G、4A 至 4G、5A 至 5B 和 6A 至 6E 以及 5.2 章節中)旨在描述整體 IL27 促效劑結構而非任何特定的胺基酸序列。因此，在這些實例中提及與特定胺基酸序列(或成對的胺基酸序列)相關的特定突變蛋白結構(例如，IL27M1、IL27M2 等)並非旨在限制，而是作為特定胺基酸序列(或成對的胺基酸序列)結構。因此，IL27M__命名法係為了區分 IL27 促效劑之屬別的通用結構組態。

【0431】IL27突變蛋白結構係包括鼠類或人類IL27、IgG1或IgG4 Fc結構域的不同組態，以及來自不同G_4S(SEQ ID NO：38)或G_3S(SEQ ID NO：90)重複序列之不同長度的連接子：

人類 EBI3： (SEQ ID NO：1)
MTPQLLLALVLWASCPPCSGRKGPPAALTL
PRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVS
FIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTI
TDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPF
ITEHIIKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPP
GSWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGP
IEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYG
ELSDWSLPATATMSLGK

人類 p28： (SEQ ID NO：33)
MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWG
FPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLS
EVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPD
VSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALL
GGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDL
QRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEER
KGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLL
HSLELVLSRAVRELLLLSKAGHSVWPLGFP
TLSPQP

鼠類 EBI3： (SEQ ID NO：35)
MSKLLFLSLALWASRSPGYTETALVALSQP
RVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTS
FIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP
DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFV
AERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPA
SWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIE
ATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKP

SDWSLPGQVESAPHKP

鼠類 p28： MGQVTGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGSWGF
(SEQ ID NO：36) PTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQG
YVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLT
FQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGL
GTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLR
FQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKL
PLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL
ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

mIgG1-Fc VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL
(SEQ ID NO：37) TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDD
具有 N276D, N278D 之 IgG1 VEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQ
DWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKG
RPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITD
FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT
DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLH
EGLHNHHTEKSLSHSPGK

G_4S： GGGGS
(SEQ ID NO：38)

【0432】藉由過渡性轉染將結構表現於 Expi293FTM 細胞(Thermo Fisher Scientific)。使用帶有 HiTrapTM Protein G HP 或 MabSelect SuRe pcc 管柱(Cytiva)的 ProteinMaker 系統(Protein BioSolutions，Gaithersburg，MD)純化 Expi293FTM 上清液中的蛋白。在單步驟溶析後，抗體被中和，透析至含 5%甘油的最終磷酸鹽緩衝液緩衝鹽水(PBS)，分成等分並儲存於-80°C。

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：39	IL27	mIL27	重組的鼠類 IL27(得自 R&D Systems 型號 #2700-ML-010/CF) 小鼠 EBI3-$(GGGS)_4$-小鼠 p28-6-His 標籤	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGS GGGSGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEV QGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAW HHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSE REQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEED KEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLY TYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSHH HHHH
SEQ ID	IL27	hIL27	重組的人類 IL27(得自 R&D	RKGPPAALTLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNST

表 6

SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
NO：40			Systems 型號 #2526-IL-010/CF) 人類 EBI3–GSGSSRGGSGSGGSGGGGSKL-人類 p28-6-His 標籤	SPVSFIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTITDV QLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPFITEHIIKPDPP EGVRLSPLAERQLQVQWEPPGSWPFPEIFSLKYWIRY KRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAA QDLTDYGELSDWSLPATATMSLGKGSGSSRGGSGS GGSGGGGSKLAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTV SLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGE QLPDVSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGG LGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVL AAGFNLPEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPA QVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGH SVWPLGFPTLSPQPHHHHHH
SEQ ID NO：41	IL27M1	IL27 突變蛋白 1	小鼠 EBI3-$(GGGS)_4$-p28–$(GGGGS)_3$-Fc	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為 WO2014/121087 之 SEQ ID NO：31，其為一具有降低的效應子功能之 IgG4	DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGS GGGSGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEV QGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAW HHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSE REQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEED KEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLY TYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGG GGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：42	IL27M2-A 鏈	IL27 突變蛋白 2 之 A 鏈	小鼠 p28-(GGGGS)$_3$-Fc 隱藏 T245W 突變(旋鈕(Knob))之 Fc hIgG4	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID	IL27M2-B 鏈	IL27 突變蛋	小鼠 EBI3-(GGGGS)$_3$-Fc	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
NO：43		白 2 之 B 鏈	Fc hIgG4 隱藏/星狀帶有 T245S、L247V、Y286V 突變(孔洞(Hole))	NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO：44	IL27M3		二價 p28-EBI3-Fc Fc 為人類 IgG4s	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASR YPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQ SQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHP GGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLW HPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEAT TFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQ VESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：45	IL27M4		二價 Fc-EBI3-p28 Fc 為人類 IgG4s	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：46	IL27M5		二價 Fc-p28-EBI3 Fc 為人類 IgG4s	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSL QELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGV NLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATT LRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				HRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLP LGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRA VRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVD CSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQR SPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLL AFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWP FPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNS KPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPH KP
SEQ ID NO：47	IL27M6-A 鏈	Fc-p28	與 Fc-EBI3 異二聚化，形成單價 Fc-p28xEBI3 Fc 為人類 IgG4s(旋鈕(Knob))	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSL QELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGV NLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATT LRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDL HRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLP LGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRA VRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：48	IL27M6-B 鏈	Fc-EBI3	與 Fc-p28 異二聚化，形成單價 Fc-p28xEBI3 Fc 為人類 IgG4s(孔洞(Hole)/星狀(Star))	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVA

表 6

SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				LSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIA TYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVP YMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLR TAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGAS HFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDY GKPSDWSLPGQVESAPHKP
SEQ ID NO：49	IL27M12-A 鏈	EBI3-p28-Fc(旋鈕)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 EBI3-p28 x Fc Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARK LLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSL TFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				WTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCS KEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSW PQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSA WDSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO：50	IL27M13	p28-Fc	二價 p28-Fc Fc 為人類 IgG4s	FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL

表 6

SEQ ID	分子/通用結構	字號	示例的實施例之說明	示例的實施例之序列
				ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
	IL27M14		IL27M13(p28-Fc)和 EBI3-mmh 之間的 2：2 複合物	
SEQ ID NO：51	IL27M16-A 鏈	Fc-EBI3-p28(旋鈕)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EBI3-p28	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：52	IL27M17	Fc-p28	二價 Fc-p28 Fc 為人類 IgG4s	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSL QELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGV NLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATT LRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDL HRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLP LGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRA VRDLLLLSLPRRPGSAWDS
	IL27M18		IL27M17 (Fc-p28) 和 EBI3-mmh 之間的 2：2 複	

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			合物	
SEQ ID NO：53	IL27M20		EBI3-p28-HSA-mmh	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARK LLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSL TFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGT WTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCS KEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSW PQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSA WDSGGGGSGGGGSGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGE ENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEM ADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDV MCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFA KRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECY AKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPE AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADIC TLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				LEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：54	IL27M21-A 鏈	p28-HSA		FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFA ESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSER LCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAM RLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEE EEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSL ELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGS GGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSL HTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNEC FLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK KYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAA DKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFG ERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVH TECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRL AKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ NLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTP TLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALE VDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTAL VELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADD KETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQ KLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：55	IL27M21-B 鏈	EBI3-has		YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDK SLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN ECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQA ADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKF GERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLR LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEP QNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST PTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSV VLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：56			EBI3-mmh	YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH
SEQ ID NO：57			IgG4sFc(孔洞/星狀)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO：58	IL27M22	mEB13-mp28 hIgG1 Fc		YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAP NSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIP DVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKP DPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYR LRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQV SAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG GSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQ GYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWH HLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSER EQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDK EEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYT YQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSDKT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO：59	IL27M23-Chain A	IL27M16 (Y202A, Q203A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (Y202A、Q203A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETAL VALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				FIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFS TVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGV RLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRR GASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLT DYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQG YVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHH LSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSERE QLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKE EEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTA ALLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：60	IL27M24-A 鏈	IL27M16 (K52A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (K52A)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
			Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARALLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
SEQ ID NO：61	IL27M25-A 鏈	IL27M16 (L138A、R145A、H146A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (L138A、R145A、H146A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：62	IL27M26-A 鏈	IL27M16 (L198A、L199A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀)異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (L198A、L199A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NO：63	IL27M27-A 鏈	IL27M16 (W195A)	與 IgG4sFc(孔洞/星狀) 異二聚化，形成單價 Fc x EB13-p28 (W195A) Fc 為人類 IgG4s(旋鈕)	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSAPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS
SEQ ID NOs：64、65、		同型-IL27(L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s**(旋鈕–**SEQ ID NO：64)**： QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
66				KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：65)：** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：66)：** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：67、68、69		抗 mPD1-IL27 (L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：67)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：68)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：69)：** DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTY LNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSG TDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQGLEFPTFGGGTKLEL KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：67、68、70		抗 hPD1-IL27(L98A、L99A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：67)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQ

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：68)：** 抗 -mPD1 序列 – 視情況存在的連接子 – ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：70)：** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：71、65、66		同型-IL27(L138A、R145A、H146A)	CH1-CH3 序列為人類IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：71)：** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：65)： QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：66)： DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：72、73、69		抗 mPD1–IL27(L138A、R145A、H146A)	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：72)：** EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWN WIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNPSLKRRISITRD TSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALV ALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVR LRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRG ASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTD YGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGY VHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHL

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQ LWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQ LLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s(孔洞/星狀–SEQ ID NO：73)：** EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWN WIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNPSLKRRISITRD TSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ(SEQ ID NO：69)：** DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTY LNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSG TDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQGLEFPTFGGGTKLEL KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：74、75、		抗 hPD1–IL27(L138A、	CH1-CH3 序列為人類 IgG4s(旋鈕 x 孔洞/星狀)	**重鏈-A，VH+hIgG4s(旋鈕–SEQ ID NO：74)：** QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIW VRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQSFQGRVTITP

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
70)		R145A、H146A)		DESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTET ALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRS TSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHL FSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPE GVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYR

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				RRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQ DLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSE VQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQA WHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSS EREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEE DKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLL YTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS **重鏈-B，VH+hIgG4s (孔洞/星狀–SEQ ID NO：75)：** QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIW VRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQSFQGRVTITP DESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNRFTQKSLSLSPGK **輕鏈，CH+人類 κ：(SEQ ID NO：70)** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：76、77	mIgG1	N/A（帶有鼠類 IgG1 序列之對照抗體)	鼠類 IgG1 Fc 同型對照	**重鏈；可變區(VR) + mIgG1 (SEQ ID NO：76)：** QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTFGVHWV RQSPGKGLEWLGVIWADETTNYNSALMSRLSISKDN SKSQVFLKMNGLRTDDTAIYSCARSKVSYYFDYWG RGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTC VVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMIT DFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKS LSHSPGK

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				輕鏈；VR+小鼠 κ(SEQ ID NO：77) NIMMTQSPSSLPVSPGEKVTMNCKSSRSVLYSLNQK NYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGS GSGTDFSLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSWTFGGGT KLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNF YPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR GEC
SEQ ID NOs：78、70	hIgG4s	N/A（帶有 hIgG4s 序列之對照抗體)	人類 IgG4 Fc 同型對照 Fc 為 IgG4s	**重鏈 VR+hIgG4s(SEQ ID NO：78)** EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMT WVRQAPGKGLEWVSAINYRAANTWYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCAQDRVIIKD YYVMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK **輕鏈 VR+人類 κ(SEQ ID NO：70)** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NOs：79、66	hIgG1	N/A(帶有 hIgG1 序列之對照抗體)	抗-FelD1 人類 IgG1 Fc 同型對照	**重鏈(SEQ ID NO：79)** QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

表 6				
SEQ ID	**分子/通用結構**	**字號**	**示例的實施例之說明**	**示例的實施例之序列**
				PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK **輕鏈(SEQ ID NO：66)** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWY QQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

7.1.2. STAT3-報導子分析之測量

【0433】 將小鼠肥大細胞株 MC/9 以編碼 STAT3 驅動的螢光素酶報導子之慢病毒載體轉導，單細胞選殖並重新命名為 MC9/STAT3-Luc。隨後，使用 CRISPR/Cas9 技術敲除 IL27Rα，並將生成的細胞株 MC9/STAT3-Luc/IL27Rα KO 藉由流式細胞儀驗證。將 MC9/STAT3-Luc(ACL8878)細胞以分析培養基(RPMI + 10% FBS + 1% P/S/G + 50 μM BME + 36 μg/mL L-天門冬醯胺酸 +1% NEAA)培養至隔夜(O/N)。將細胞離心並再懸浮於分析培養基中。每孔以 50 μL 植入 $5x10^4$ 個 MC9 報導子細胞。將重組 IL27(R&D Systems 型號 2700-ML-010/CF)、EBI3-p28-Fc(二價)或 EBI3-p28-Fc(單價)結構或同型對照(H4sH10154P3，亦稱為 REGN7540)以 50 nM 再懸浮(2x)，然後依循 11 點滴定稀釋(其中第 12 點並無蛋白)。每孔加入 50 μL 滴定液，雙重複，至最終體積 100 μL。將細胞於 37°C 培養 5.5 小時。加入 100 μL OneGlo，並在室溫培養 3 分鐘。於 Envision 盤式判讀儀上偵測螢光素酶活性。

7.1.3. IL27 嵌合體和突變蛋白結合之流式細胞術評估

【0434】 將 MC9/STAT3-Luc 和 MC9/STAT3-Luc/IL27Rα KO 細胞在 FACS 緩衝液(PBS+2% FBS)中與 Fc 受體阻斷抗體(Biolegend，#156604)預結合，之後與 500 nM 9 點 1：5 滴定結合，其中第 9 點缺少 IL27-Fc 嵌合體。將細胞在冰上培養 30 分鐘後，將其以 FACS 緩衝液清洗一次然後以 5 μg/mL AF647 接合的 F(ab')2 山羊抗人類 Fcg 特異性抗體(Jackson Immunoresearch, #109-606-170)於冰上另再培養 30 分鐘。接著，將細胞清洗一次，以 1：500 溶於 PBS 的活力標記物(Invitrogen，#L34970)培養 30 分鐘，清洗一次並以 Cytofix (BD，#554655)固定。使用 Beckman Cytoflex™ 儀器藉由流式細胞術評估細胞。將所產生的數據作圖用以代表 ahuFC 訊號的幾何平均螢光強度(MFI)。

7.1.4. pSTAT1 之流式細胞術評估

【0435】 從原生 C57Bl/6 小鼠中收集脾臟，並經由 70 μm 過濾器解離，產生單細胞懸浮液。使用 ACK 緩衝液(Lonza 型號 10-548E)裂解紅血球細胞。藉由負向選擇微珠富集(Miltenyi 型號 130-104-454)分離總 CD4+ T 細胞並植入含有 1:1 比例之抗-CD3/抗-CD28 T 細胞活化微珠(Gibco by Life Technologies，型號：

11453D)的 T25 燒瓶中。將細胞於 37°C 培養 72 小時。使用磁體去除微珠並將細胞以 2x10^7/mL 再懸浮於 0.5% BSA/RPMI 中，及以 50 uL/孔植入 96 孔盤中。將細胞於冰上靜置 30 分鐘，之後以重組的 IL27(R&D Systems 型號 2700-ML-010/CF)、EBI3-p28-Fc (二價)或 EBI3-p28-Fc (單價)結構於 37°C 刺激 20 分鐘。將細胞立即藉由加入等體積的 4% PFA 於冰上固定 20 分鍾。將細胞以 Biolegend 細胞染色緩衝液(Biolegend cat#420201)清洗二次，之後以 90%甲醇固定。將細胞以細胞染色緩衝液清洗二次並於細胞染色緩衝液中染色至隔夜。藉由流式細胞術使用 LSR Fortessa (BD Biosciences)評估細胞。使用來自所指來源之下列抗小鼠抗原的單株抗體進行染色：BD Biosciences：pSTAT1 (4a，型號 562985)、pSTAT3 (4/P-STAT3，型號 612569)、Fc Block (93，型號 101302)。Biolegend：CD8a (53-6.7，型號 100730)、CD45 (30-F11，型號 103140)、CD4 (RM4-5，型號 100529)、CD3 (17A2，型號 100236)。Thermo Fisher：Live Dead Fixable Dye(型號 L34962)。

7.1.5.活體外 T 細胞極化

【0436】 從原生 C57Bl/6 小鼠中收集脾臟，並經由 70 μm 過濾器解離，產生單細胞懸浮液。使用 ACK 緩衝液(Lonza 型號 10-548E)裂解紅血球細胞。藉由負向選擇微珠富集(Miltenyi 型號 130-104-454)分離總 CD4+ T 細胞並在所指刺激物(Th0：10 ug/mL 抗-IFNg (BioXcell 型號 BE0055) + 10 μg/mL 抗-IL4 (BioXcell 型號 BE0045)、Th2：10 ug/mL 抗-IFNg + 50 μg/mL rIL4 (eBiosciences 型號 BMS338)、Th17：10 μg/mL 抗-IFNg + 10 μg/mL 抗-IL4 + 1 ng/mL rhTGFb (R&D Systems240-B-002)+10 ng/mL rIL6 (eBiosciences 型號 RMIL6I)) +/–50 ng/mL 所指 IL27 結構之存在下植入塗覆抗-CD3/抗-CD28 抗體(Tonbo 型號 70-0031-U500，70-0281-500U)的 96 孔盤。將細胞於 37°C 培養 4 天，在 72 小時時補充新鮮培養基和試劑。以 PBS 清洗細胞並以細胞染色緩衝液對表面標記進行染色。依製造商的說明，以 eBioscience 細胞內固定&通透化緩衝液組(eBiosciences 型號 88-8824-00)將細胞清洗、固定及胞內染色。使用 LSR Fortessa (BD Biosciences)藉由流式細胞術評估細胞。使用來自所指來源之下列抗小鼠抗原的單株抗體進行染色：BD Biosciences：Gata3 (L50-823，型號 560405)、Fc Block (2.4G2，型號 553142)。Biolegend：CD8a (53-6.7，型號 100714)、CD45 (30-F11，型號 103138)、

CD4 (RM4-5，型號 100547)、TCRb (H57-597，型號 109243))。Thermo Fisher：Live Dead Fixable Dye (型號 L34962)、Foxp3 (FJK-16s，型號 56-5773-82)。

7.2.實例 1：STAT3 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0437】 以如 7.1.2 章節中所描述之 STAT3 報導子細胞為基礎的生物分析評估重組 IL27 突變蛋白刺激 IL27 受體之能力。

【0438】 以重組人類和鼠類 IL27、IL27 突變蛋白或人 IgG4s 同型對照培養之工程改造報導子細胞 MCSTAT3-Luc 細胞的活化曲線，係如圖 7A 所示。圖 7B 和 7C 係顯示 EBI3-p28-Fc 二價形式(例如，IL27M1 之組態)和 EBI3xp28 Fc 單價形式(例如，IL27M2 之組態)之尺寸排除跡線。

【0439】 當報導子細胞以對照蛋白處理時，並未偵測到螢光素酶活性增加。相反的，以鼠類 IL27 培養報導子細胞 MC/STAT3-Lu 引發螢光素酶活性，EC50 值約為 $6.3x10^{-12}$M。以鼠類 IL27 突變蛋白培養 MC9/STAT3-Luc 亦引發螢光素酶活性，EC50 值約為 $4.8x10^{-10}$M 和 $3.2x10^{-12}$M。因此，EBI3-p28-Fc(單價)訊號傳遞與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。相較於單價形式(EBI3-p28-Fc(單價))，突變蛋白的二價形式(EBI3-p28-Fc(二價))展現更高程度的聚集。

7.3.實例 2：pSTAT1 分析中 IL27 突變蛋白之活性

【0440】 以如 7.1.3 章節中所描述之 pSTAT1-流式細胞術生物分析評估重組 IL27 突變蛋白刺激 IL27 受體之能力。

【0441】 以重組 IL27 和 IL27 突變蛋白培養之 CD4+ T-細胞的 MFI 曲線，係如圖 8 所示。

【0442】 以鼠類 IL27 和 EBI3-P28-FC(單價)培養 CD4+ T 細胞，引發 STAT1 磷酸化，EC50 值分別為約 24.4 ng/mL 和 22.37 ng/mL。相反的，以 EBI3-p28-Fc(二價) (EC50 值為約 1999 ng/mL)處理的細胞未見到 STAT1 磷酸化增加，其再次顯示 EBI3-p28-Fc(單價)訊號號傳遞與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。

7.4.實例 3：IL27 突變蛋白之粒度分離

【0443】 應用尺寸排阻超高效液相層析(SE-UPLC)評估不同突變蛋白的寡聚狀態。SEC 分析係於 Waters Acquity UPLC H-Class 系統上進行。將 10 μg 的各蛋白樣本注射至 Acquity BEH SEC 管柱(200 Å, 1.7 μm, 4.6 x 300 mm)。流速設定在 0.3 ml/min。移動相緩衝液含有 10 mM 磷酸鈉、500 mM NaCl，pH 7.0。監測 280 nm 的 UV 吸光度。

【0444】 IL27 突變蛋白之 SE-UPLC 跡線係如圖 9A 至圖 9L 所示。如 SE-UPLC 跡線上顯著的 HMW 種類所顯示的，大多數的 IL27 突變蛋白展現高度的大小異質性。相較於二價形式，單價形式的 IL27 突變蛋白以較低的寡聚化顯示更有利的穩定性概況。

7.5.實例 4：IL27 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0445】 以一報導子分析評估重組 IL27 突變蛋白引發 STAT3 活性之能力。簡言之，植入 5 x 10^4 個 MC9 細胞並以 IL27 突變蛋白(11 點滴定)培養 5h 30min，然後讀取讀數(螢光素酶分析)。

【0446】 劑量反應曲線係如圖 10A 至圖 10C 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 7 所示。單價 IL27 形式比二價 IL27 形式具有更高的效力。

表 7

小鼠 IL27、小鼠 Fc-mIL27、IL27-Fc、HSA-IL27 和 IL27-HSA 標記蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 和引發倍數

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
	mIL27	2.86	4.62E-12
IL27M1	mEB13-mp28-Fc	2.95	1.01E-09
IL27M3	mp28-mEB13-Fc	3.02	8.63E-10
IL27M12	mEB13-mp28 x Fc	2.68	1.22E-11
IL27M13	mp28-Fc	1.11	ND
IL27M4	Fc-mEB13-mp28	2.78	4.71E-10
IL27M5	Fc-mp28-mEB13	2.91	4.19E-10
IL27M6	Fc-mp28 x mEB13	2.80	3.21E-11
IL27M16	Fc x mEB13-mp28	2.76	1.18E-11

表 7 小鼠 IL27、小鼠 Fc-mIL27、IL27-Fc、HSA-IL27 和 IL27-HSA 標記蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 和引發倍數			
突變蛋白組態	**結構**	**引發倍數***	**EC50 (M)**
IL27M17	Fc-mp28	1.16	ND
IL27M14	mEB13-mmh x mp28-Fc	2.71	2.81E-10
IL27M18	mEB13-mmh x Fc-mp28	2.86	2.36E-10
IL27M22	mEB13-mp28 hIgG1 Fc	3.95	6.08E-10
IL27M20	mEB13-mp28-HSA	2.79	2.87E-12
IL27M21	mEB13-HSA x mp28-HSA	2.70	8.35E-11

ND：未測定，因為未觀察到濃度依賴的反應。

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

7.6.實例 5：IL27 報導子分析中 IL27 突變蛋白的活性

【0447】 以編碼干擾素 γ 活化序列(GAS)驅動的螢光素酶報導子之慢病毒載體轉導人類漿細胞株 NCI-H929，並重新命名為 NCI-H929/GAS-Luc。藉由將 NCI-H928-Fc 以 IL27、人類 EBI328-Fc (二價)或人類 hEB13 x hp (單價)滴定培養，評估重組人類 IL27 突變蛋白引發 STAT1-驅動的報導子活性之能力。劑量反應曲線係如圖 11 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 8 所示。

表 8 人類 IL27、單價(IL27M12)和雙價(IL27M1) IL27-Fc 之 IL27 報導子分析 EC50 及引發倍數			
突變蛋白組態	**結構**	**引發倍數***	**EC50 (M)**
	hIL27	12.34	3.34E-10
IL27M1	hEB13-hp28-Fc	15.23	5.35E-09
IL27M12	hEB13 x hp28-Fc	14.27	1.27E-10

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

7.7.實例 6：活體外 T-細胞極化中 IL27 突變蛋白之活性

【0448】 如 7.1.5 章節所描述評估在鼠類 T 細胞極化期間重組 IL27 突變蛋白抑制 GATA-3 表現之能力。

【0449】 在所指刺激物的存在下，以重組 IL27 和 IL27 突變蛋白一起培養 CD4+ T 細胞之 MFI 曲線係如圖 12 所示。

【0450】 以鼠類 IL27 和 EBI3-p28-Fc (單價)培養 D4+ T 細胞抑制了 Th2-特異性 GATA-3 轉錄因子之表現。相反的，在以 IL27 突變蛋白 EBI3-p28-Fc (二價)處理的細胞中並無見到 GATA-3 抑制，其再次顯示 EBI3-Fc (單價)訊號傳遞係與野生型 IL27 相類似，但 EBI3-p28-Fc(二價)訊號傳遞則無。

7.8.實例 7：活體外 T-細胞極化中 IL27 突變蛋白之活性

【0451】 以一活體外 T 細胞極化分析評估在 Th2 極化期間重組 IL27 突變蛋白抑制 Gata3 表現之能力(10 ug/mL 抗-IFNg + 50 ng/mL IL-4)。參考圖 13A 至圖 13C，相較於重組的 IL27，EBI3-p28-HSA 和 Fc x EB13-p28 在活體外 Th0-、Th2-、Th17–細胞極化期間提升了 PDL 表現且在活體外 Th2 極化期間抑制 Gata3 表現。

7.9.實例 8：評估 IL27 突變蛋白之活體外 PK

【0452】 在活體內評估重組 IL27 突變蛋白的 PK。將 C57BL/6 小鼠以腹膜內注射 10 ug Fc x EB13-p28 或 EBI3-p28-HSA。在治療後 2、6、24 和 48 小時收集血清。進行 ELISA 用以定量在各時間點血清中各別的 IL-27 突變蛋白量。圖 14。

7.10.實例 9：鑑別涉及受體結合的 IL27p28 殘基

【0453】 小鼠 IL27p28 (SEQ ID NO：36)和人類 IL27p28 (SEQ ID NO：34)的序列比對係如圖 15 所示，箭頭表示所選的胺基酸取代之位點。

【0454】 以一報導子分析評估重組小鼠 IL27 突變蛋白引發 STAT3 活性的能力。簡言之，植入 $2.5x10^4$ 個細胞並以 IL27 突變蛋白培養 5h (11 點滴定)然後

讀取讀數(螢光素酶)。劑量反應曲線係如圖 16 所示，而所計算的 EC50 值和引發倍數係如下表 9 所示。推定位點 2 和位點 3 的突變二者影響了 IL27 生物活性。

表 9

小鼠 IL27、單價 Fc-IL27 和 Fc-IL27 突變蛋白之 IL27 報導子分析 EC50 及引發倍數 IL27

突變蛋白組態	結構	引發倍數*	EC50 (M)
	mIL27	5.25	3.22E-12
IL27M16	Fc x EB13-p28	5.62	1.16E-11
IL27M27	Fc x EB13-p28 (W195A)	1.20	NC
IL27M26	Fc x EB13-p28 (L198A、L199A)	2.80	3.85E-10
IL27M23	Fc x EB13-p28 (Y202A_Q203A)	5.34	1.98E-11
IL27M24	Fc x EB13-p28 (K52A)	5.59	1.18E-11
IL27M25	Fc x EB13-p28 (L138A_R145A_H146A)	4.35	NC

NC：未計算，因為數據不符合 4 參數邏輯方程式

*引發倍數係定義為相對於缺乏重組蛋白之平均 RLU，在受試的劑量範圍內之最高平均 RLU 值。

【0455】研究 mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白在初級人類 T 細胞中的作用。結果係如圖 17A 至圖 17D 所示。mIL27 在人體細胞上比 hIL27 更活躍。相較於 WT mIL27，mIL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白在初級人類 T 細胞中顯示 pSTAT1 和 pSTAT3 下降。

【0456】進行流式結合分析用以研究 mIL27 突變蛋白與野生型和 mIL27Rα 敲除細胞之結合。簡言之，將 MC9/STAT3-Luc 和 MC9/STAT3-Luc/IL27Ra KO 細胞與 IL27 突變蛋白植入(8 點滴定)，在冰上染色 30 分鐘，接著以二級 Fab2 抗-人類 IgG Fc 特異性 AF647 培養，然後藉由流式細胞術分析。曲線係如圖 18A 至圖 18B 所示。在位點 3 突變蛋白與野生型細胞具有類似結合的同時，位點 2 突變蛋白則具有降低的結合。再者，IL27Rα 敲除破

壞了野生型而顯示 IL27 高親和力結合之位點 3 突變蛋白結合，可能係由位點 2 所媒介。

7.11.實例 10：IL27 突變蛋白之靶向

【0457】 吾等研究了靶標驅動的 Ab-IL27 捕捉用以允許 Ab 靶向的 IL27 訊號傳遞。將 MC9/Stat3-Luc 細胞經工程改造用以穩定表現小鼠 PD1 (胺基酸 M1-L288，登錄號 NP_032824.1)或人類 PD1 (胺基酸 M1-L288，登錄號 NP_005009.2，具有 2Q→E 突變)並分別重新命名為 MC9/STAT3-Luc/mPD1 和 MC9/STAT3-Luc/hPD1。PD1 靶向基團係用於靶向非表現 PD1 (負對照，圖 19A/C/E/G)、小鼠 PD 1(圖 19B/F)或人類 PD1 (圖 19D/H)表現細胞中的 IL27 位點 2 和位點 3 突變蛋白，以及使用報導子分析評估其引發 STAT3 活性的能力。簡言之，植入 2.5 x 10^4 個細胞並以 IL27 突變蛋白培養(12 點滴定，其中第 12 點未含有突變蛋白)5 小時，然後讀取讀數(螢光素酶)。曲線係如圖 19A 至圖 19H 所示，當使用標靶(PD1)表現細胞上的 PD1 靶向基團靶定時，IL27 位點 2 突變蛋白係具有增加的效力。

8.引述的參考文獻

【0458】 本申請案中所引述的所有公開案、專利、專利申請案和其他文件係就所有目的以全文引用的方式併入本文中，其引用程度就如同將各個個別公開案、專利或專利申請案或其他文件個別地特定就所有目的以全文引用的方式併入。在併入文中的一或多個參考文獻之教導和本揭示文之間有不一致的情況下，係以本說明書之教導為主。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111257-發明序列
表-MH.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-02-08">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111130634</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-08-15</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>RGN-007TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/233,651</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-08-16</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商再生元醫藥公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">新穎的IL27受體促效劑及其使用方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>95</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>229</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..229</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTPQLLLALVLWASCPPCSGRKGPPAALTLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSF
IATYRLGMAARGHSWPCLQQTPTSTSCTITDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPFITEHIIKPDPPEGVRLSPLAE
RQLQVQWEPPGSWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPAT
ATMSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVR
GQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPDVSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRL
DLRDLQRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELL
LLSKAGHSVWPLGFPTLSPQP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>235</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..235</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>326</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..326</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>326</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..326</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>609</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..609</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFED
HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP
EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRL
KCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC
CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLE
KCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC
KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE
KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>636</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..636</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRGGRGAPFWLWPLPKLALLPLLWVLFQRTRPQGSAGPLQCYGVGPLGDLNCSWEPLGDLGA
PSELHLQSQKYRSNKTQTVAVAAGRSWVAIPREQLTMSDKLLVWGTKAGQPLWPPVFVNLETQMKPNAPRLGPDVDFSED
DPLEATVHWAPPTWPSHKVLICQFHYRRCQEAAWTLLEPELKTIPLTPVEIQDLELATGYKVYGRCRMEKEEDLWGEWSP
ILSFQTPPSAPKDVWVSGNLCGTPGGEEPLLLWKAPGPCVQVSYKVWFWVGGRELSPEGITCCCSLIPSGAEWARVSAVN
ATSWEPLTNLSLVCLDSASAPRSVAVSSIAGSTELLVTWQPGPGEPLEHVVDWARDGDPLEKLNWVRLPPGNLSALLPGN
FTVGVPYRITVTAVSASGLASASSSVWGFREELAPLVGPTLWRLQDAPPGTPAIAWGEVPRHQLRGHLTHYTLCAQSGTSP
SVCMNVSGNTQSVTLPDLPWGPCELWVTASTIAGQGPPGPILRLHLPDNTLRWKVLPGILFLWGLFLLGCGLSLATSGRC

YHLRHKVLPRWVWEKVPDPANSSSGQPHMEQVPEAQPLGDLPILEVEEMEPPPVMESSQPAQATAPLDSGYEKHFLPTPE
ELGLLGPPRPQVLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>918</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..918</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q13">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNA
NYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKM
RCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKP
NPPHNLSVINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCM
KEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTV
NATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVLSD
KAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQL
PVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIV
VPVCLAFLLTTLLGVLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANDKK
PFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSRSES
TQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGS
GQMKMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGSGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GCGASGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGASGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>GGGASGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GCGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CPPC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPSC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CPPCPAPGGGGPSVF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CPPCPAPGGGPSVF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CPPCPAPGGPSVF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CPPCPAPGPSVF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>243</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..243</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVR
GQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPDVSLTFQAWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRL
DLRDLQRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEEERKGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELL
LLSKAGHSVWPLGFPTLSPQP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..228</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSKLLFLSLALWASRSPGYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFI
ATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQR
```

LQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVE
SAPHKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q98">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGQVTGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGSWGFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVH
SFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRD
LHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLL
SLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDV
EVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDK
VSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS
HSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="38">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q100">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>438</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..438</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGSGGGS
GGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCF
LATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKKLPLGALG
GPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
```

<INSDSeq_length>456</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q102">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RKGPPAALTLPRVQCRASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSFIATYRLGMAARGHSWPCLQQ
TPTSTSCTITDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSFVPFITEHIIKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPPGSWPFPEIFS
LKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYGELSDWSLPATATMSLGKGSGSSRGGSGSGG
SGGGGSKLAGVWGFPRPPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNLYLLPLGEQLPDVSLTFQ
AWRRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEE
ERKGLLPGALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGHSVWPLGFPTLSPQPHHHHHH</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>675</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..675</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGSGGGSGGGS
GGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCF
LATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALG
GPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPP
VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTF
QAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEE
EEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSE
SKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q105">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGG

GGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>684</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..684</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTF
QAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEE
EEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCT
IPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRR
RGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSESKYGP
PCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q107">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>684</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..684</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVS
LTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE
EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQAS
RCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLR
YRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKP</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVS
LTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE
EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q110">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL
SLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKP</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q111">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSE
RLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPL
```

GALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPC
PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q112">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTF
QAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEE
EEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSE
SKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>

<INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q113">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q114">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVS
LTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEE
EEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1064</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1064</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q115">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSE
RLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPL
GALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSDAHKSEVAHRF
KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCC
AKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQA
ADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL
ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFL
YEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRY
TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL
EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEE
GKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>834</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..834</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTF
QAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEE
EEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSGGGGSGGGGSGGGGSD
AHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
ETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY
KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV
HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAE
AKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEY
KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL
VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKA
DDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>838</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..838</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q117">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGG
GGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTV
ATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF
AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTD
LTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK
NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQ
LGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC
TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK
CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>238</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..238</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q118">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPEQKLISEEDLGG
EQKLISEEDLHHHHHH</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..228</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q119">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>658</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..658</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQ
RSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFS
LKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGG
GGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFL
ATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGG
PNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q121">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTAALLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q122">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARALLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q123">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGG
```

SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q124">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q125">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
LPLGALGGPNQVSSQVSAPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>897</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..897</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q126">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSY
TETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTV
PYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVG
PIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQEL
RREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGL
GTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQAA
YTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q127">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q128">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKTGKAPKFLIYDASNLETGVSSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDVGTYYCHQYGDLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>679</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..679</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSYTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQP
CLQRSPQASRCTIPDVHLFSTVPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPD
IFSLKYRLRYRRRGASHFRQVGPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLS
DSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRDLHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEKK
```

LPLGALGGPNQVSSQVSWPQAAYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..228</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q130">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q131">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTYLNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRASG
VSDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGIYYCQQGLEFPTFGGGTKLELKTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q132">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>897</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..897</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSY
TETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTV
PYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVG
PIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQEL
```

RREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGL
GTQGTWTSSEREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLL
YTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>897</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..897</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q134">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWNWIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNP
SLKRRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSY
TETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFSTV
PYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQVG
PIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQEL
RREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGL
GTQGTWTSSEREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLL
YTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q135">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSSYRWNWIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNP
SLKRRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>898</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..898</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q136">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQ
SFQGRVTITPDESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGS
YTETALVALSQPRVQCHASRYPVAVDCSWTPLQAPNSTRSTSFIATYRLGVATQQQSQPCLQRSPQASRCTIPDVHLFST
VPYMLNVTAVHPGGASSSLLAFVAERIIKPDPPEGVRLRTAGQRLQVLWHPPASWPFPDIFSLKYRLRYRRRGASHFRQV
GPIEATTFTLRNSKPHAKYCIQVSAQDLTDYGKPSDWSLPGQVESAPHKPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSFPTDPLSLQE
LRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVHSFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGG
LGTQGTWTSSEREQLWAMRADLRDLHAALRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQL
LYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLLSLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKVSGVTFRNFAIIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFSAANYAQ
SFQGRVTITPDESTSTAFMELASLRSEDTAVYYCAREGERGHTYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>441</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..441</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTFGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWADETTNYNSA
LMSRLSISKDNSKSQVFLKMNGLRTDDTAIYSCARSKVSYYFDYWGRGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTL
GCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCK
PCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPI
MHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA
ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIMMTQSPSSLPVSPGEKVTMNCKSSRSVLYSLNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFSLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN
NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAINYRAANTWYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCAQDRVIIKDYYVMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q141">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARHRVTRTADSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..228</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="82">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q144">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q147">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q148">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q149">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGGGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q151">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q152">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q153">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WSXWS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q155">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q156">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>This region may encompass 1-10 repeating
residues</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>該區域可能包含 1-10 個重複殘基
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGGGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="93">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q157">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q158">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may encompass 1-10 repeating
residues</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>該區域可能包含 1-10 個重複殘基
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGGGGGGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGQVTGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGSWGFPTDPLSLQELRREFTVSLYLARKLLSEVQGYVH
SFAESRLPGVNLDLLPLGYHLPNVSLTFQAWHHLSDSERLCFLATTLRPFPAMLGGLGTQGTWTSSEREQLWAMRLDLRD
LHRHLRFQVLAAGFKCSKEEEDKEEEEEEEEEEKKLPLGALGGPNQVSSQVSWPQLLYTYQLLHSLELVLSRAVRDLLLL
SLPRRPGSAWDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q160">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CPPC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

</ST26SequenceListing>