(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119390841 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202411513821.5
(22)申请日 2022.11.01
(30)优先权数据
63/274430 2021.11.01 US
63/274446 2021.11.01 US
63/274449 2021.11.01 US
(62)分案原申请数据
202280086558.9 2022.11.01
(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 R·加内桑 I·S·格鲁沃尔 S·辛格 M·R·汉森
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 杨思捷
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书56页
序列表（电子公布） 附图20页

(54)发明名称

用于调节β链介导的免疫的组合物和方法

(57)摘要

提供了用于调节β链介导的免疫的组合物和方法。描述了抗Vβ17抗体或其抗原结合片段。还描述了编码该抗体的核酸、包含该抗体的组合物、产生该抗体的方法以及使用该抗体治疗或预防疾病的方法。

CN 119390841 A

1.一种结合Vβ17的抗体,所述抗体包含:

(1)(i)重链可变区(VH),所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH互补决定区1(CDR1)、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)轻链可变区(VL),所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(2)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(3)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(4)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(5)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(6)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(7)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(8)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(9)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(10)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具

有含有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(11)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(12)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;或

(13)(i)VH,所述VH包含分别具有含有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,所述VL包含分别具有含有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

2.根据权利要求1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Kabat编号系统。

3.根据权利要求1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3氨基酸序列是根据Chothia编号系统。

4.根据权利要求1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3氨基酸序列是根据AbM编号系统。

5.根据权利要求1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3氨基酸序列是根据Contact编号系统。

6.根据权利要求1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据IMGT编号系统。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG抗体。

9.根据权利要求8所述的抗体,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含κ轻链。

用于调节β链介导的免疫的组合物和方法

[0001] 本申请是申请日为2022年11月1日,中国国家申请号为202280086558.9,发明名称为“用于调节β链介导的免疫的组合物和方法”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2021年11月1日提交的美国临时专利申请63/274,430号、2021年11月1日提交的美国临时专利申请63/274,446号和2021年11月1日提交的美国临时专利申请63/274,449号的权益,这些专利申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0004] 以电子方式提交的参考序列表

[0005] 本申请包含以电子方式提交的序列表。电子序列表(065768-135WO1_Sequence Listing.xml;大小:512,333字节;以及创建日期:2022年10月31日)的内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0006] 在某些方面,本文提供了与Vβ17结合的抗体,以及含有载体的重组细胞和包含抗体的组合物。还提供了制备和使用该抗体的方法。

发明内容

[0007] 在一个方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:重链可变区(VH),该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH互补决定区1(CDR1)、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区(VL),该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0008] 在另一方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0009] 在一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VLCDR2和VL CDR3。

[0010] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0011] 在一个方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的

VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨,基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0012] 在另一方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨,基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0013] 在一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VLCDR2和VL CDR3。

[0014] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0015] 在一个方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0016] 在另一方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨,基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0017] 在一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VLCDR2和VL CDR3。

[0018] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0019] 在一个方面,本公开提供了一种结合Vβ17的抗体,该抗体包含:VH,该VH包含分别具有含有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和VL,该VL包含分别具有含有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0020] 本公开还提供了一种抗体,其中VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Kabat编号系统。

[0021] 本公开还提供了一种抗体,其中VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Chothia编号系统。

[0022] 本公开还提供了一种抗体,其中VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据AbM编号系统。

[0023] 本公开还提供了一种抗体,其中VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Contact编号系统。

[0024] 本公开还提供了一种抗体,其中VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据IMGT编号系统。

[0025] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是人源化抗体。

[0026] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是IgG抗体。本公开还提供了一种抗体,其中该IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4抗体。

[0027] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体包含K轻链。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体包含λ轻链。

[0028] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是单克隆抗体。

[0029] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体结合Vβ17抗原。本公开还提供了一种抗体,其中抗体结合Vβ17表位。

[0030] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体特异性结合Vβ17。

[0031] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是多价的。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体能够结合至少三个抗原。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体能够结合至少四个抗原。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体能够结合至少五个抗原。

[0032] 本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是多特异性抗体。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是双特异性抗体。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是三特异性抗体。本公开还提供了一种抗体,其中该抗体是四特异性抗体。

[0033] 在一个方面,本公开提供了一种核酸,其编码本文所公开的抗体。

[0034] 在一个方面,本公开提供了一种载体,其包含本文所公开的核酸。

[0035] 在一个方面,本公开提供了一种宿主细胞,其包含本文所公开的载体。

[0036] 在一个方面,本公开提供了一种试剂盒,其包含本文所公开的载体和使用该载体的说明书。在一个方面,本公开提供了一种试剂盒,其包含本文所公开的抗体和使用该抗体的说明书。

[0037] 在一个方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本文所公开的抗体和药学上可接受的载剂。

[0038] 在一个方面,本公开提供了一种产生本文所公开的药物组合物的方法,其包括将该抗体与药学上可接受的载剂组合以获得该药物组合物。

[0039] 在一个方面,本公开提供了一种活化表达Vβ17的T细胞的方法,其包括使本文所公开的抗体与表达Vβ17的T细胞接触。

[0040] 本公开还提供了一种方法,其中与未与本文所公开的抗体接触的表达Vβ17的T细胞相比,该接触增加CD69、CD25和/或颗粒酶B表达。

[0041] 在一个方面,本公开提供了一种用于制备与多于一个靶分子结合的抗体的方法,该方法包括:用于执行获得与T细胞上存在的Vβ17结合的第一结合结构域的功能的步骤;用于执行获得与靶细胞的表面上的第二靶标结合的第二结合结构域的功能的步骤;以及用于执行提供与T细胞上存在的Vβ17和靶细胞的表面上的第二靶标结合的抗体的功能的步骤。

[0042] 本公开还提供了一种方法,其中用于执行获得与靶细胞的表面上的第二靶标结合的第二结合结构域的功能的步骤重复n次,并且还包括用于执行提供与T细胞上存在的Vβ17

和n个靶分子结合的第一结合结构域的功能的n个步骤,其中n为至少2。

[0043] 在一个方面,本公开提供了一种用于制备本文所公开的抗体的方法,该方法包括在产生抗体的条件下培养本文所公开的宿主细胞。在另一方面,该方法还包括分离该抗体。

[0044] 在一个方面,本公开提供了一种将表达Vβ17的T细胞引导到靶细胞的方法,该方法包括使本文所公开的抗体与靶细胞接触,其中第二靶标存在于靶细胞的表面上,并且其中该接触将T细胞引导到靶细胞。

[0045] 在一个方面,本公开提供了一种抑制靶细胞的生长或增殖的方法,该方法包括使本文所公开的抗体与具有存在于靶细胞的表面上的第二靶标的靶细胞接触,其中该接触是在表达Vβ17的T细胞的存在下,并且其中该接触导致抑制靶细胞的生长或增殖。

[0046] 在一个方面,本公开提供了一种消除受试者中的靶细胞的方法,该方法包括使本文所公开的抗体与具有存在于靶细胞的表面上的第二靶标的靶细胞接触,其中该接触是在表达Vβ17的T细胞的存在下,并且其中该接触导致消除靶细胞。

[0047] 在一个方面,本公开提供了一种治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的本文所公开的抗体,其中该疾病全部或部分地由具有存在于靶细胞的表面上的第二靶标的靶细胞引起。在另一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者是有需要的受试者。

附图说明

[0048] 结合附图进行阅读时,能够更好地理解前述发明内容和以下对本专利申请的具体实施方案的详细说明。但是,应当理解,本专利申请不限于附图中示出的精确实施方案。

[0049] 图1示出了使用不同细胞系和原代细胞通过流式细胞术鉴定的几个与Vβ17特异性结合的单克隆。

[0050] 图2示出了26个单克隆诱导Vβ17+细胞的增殖。

[0051] 图3示出了对26种纯化抗体观察到的差异增殖动力学。

[0052] 图4示出了对26种纯化抗体观察到的差异CD71上调动力学。

[0053] 图5示出了使用SKW3细胞系变体与Vβ17特异性结合的10个最佳激动性单克隆。

[0054] 图6示出了10种纯化的Vβ17抗体与PBMC结合良好。

[0055] 图7示出了10个候选单克隆基于它们的杂合亲本在同种型方面的不同。

[0056] 图8示出了用于筛选10种所列抗体的内化测定。来自28B2亲本的单克隆显示出良好的内化。来自28C9的具有激动特性的单克隆显示出较差的内化。来自亲本28D2和14H7的单克隆显示出无内化。

[0057] 图9A-图9C示出了使用Octet RED966进行的10种候选抗体的表位归类(epitope binning)矩阵。将来自3个不同亲本的纯化的单克隆抗体归类为3个不同组(图9B)。

[0058] 图10A-图10C示出了10种候选抗体与作为阳性对照的商业抗体(TCR Vβ17-PE;Beckman coulter,目录号IM2048)相比不同地归类。

[0059] 图11示出了来自相同亲本的单克隆具有相同的VH序列。属于3种不同杂交体的单克隆的重链序列彼此不同。

[0060] 图12示出了来自相同亲本的单克隆具有相同的VK序列。属于3种不同杂交体的单克隆的轻链序列彼此不同。

[0061] 图13示出了12种新抗体,其具有中等的激动特性和良好的PBMC结合。

[0062] 图14A-图14C示出了来自杂交亲本23A9的单克隆归类为与阳性对照抗体TCRVβ17-PE相似。

[0063] 图15A-图15C示出了来自亲本23A9和阳性对照TCRVβ17-PE的单克隆归类为与来自其它杂交亲本的单克隆不同。

[0064] 图16示出了大多数单克隆不与阳性对照TCRVβ17竞争结合表达Vβ17的细胞。

具体实施方式

[0065] 背景以及说明书全篇中引用或描述了各种出版物、文章和专利;这些参考文献中的每一者全文均以引用方式并入本文。本说明书中包括的对文件、行为、材料、装置、文章等的讨论旨在为本发明提供上下文。此类讨论并不是承认这些事项中的任一事项或全部事项均关于所公开或受权利要求书保护的任何发明形成现有技术的一部分。

[0066] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。否则,本文所用的某些术语具有本说明书中所述的含义。

[0067] 应该注意的是,除非上下文清楚地指明,否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个/一种”和“所述/该”包括复数引用物。

[0068] 除非另有说明,否则任何数值,例如本文所述的浓度或浓度范围,应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,数值通常包括所述值的±10%。例如,1mg/mL的浓度通常包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样,1%至10%(w/v)的浓度范围包括0.9%(w/v)至11%(w/v)。除非上下文另有明确指示,否则如本文所用,使用的数值范围明确地包括所有可能的子范围、该范围之内的所有单个数值,包括此类范围之内的整数和该范围之内的分数。

[0069] 除非另有说明,否则在一系列元素之前的术语“至少”应理解为指代系列中的每个元素。

[0070] 本领域的技术人员将会认识到、或仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的多种等同物。此类等同方案旨在由本发明所涵盖。

[0071] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有”或“含有”或其任何其它变型应被理解为是指包括指明的整数或整数组,但不排除任何其它整数或整数组,并且旨在是非排他性的或开放式的。例如,包含元素列表的组合物、混合物、过程、方法、制品或设备不一定仅限于那些元素,而是可以包括这些组合物、混合物、过程、方法、制品或设备未明确列出或固有的其它元素。此外,除非明确地指明相反,否则“或”是指包括性的或而不是指排他性的或。例如,条件A或B由以下任一项满足:A为真(或存在)而B为假(或不存在),A为假(或不存在)而B为真(或存在),以及A和B两者为真(或存在)。

[0072] 如本文所用,多个列举的要素之间的连接术语“和/或”被理解为包含单个选项和组合选项两者。例如,在两个要素由“和/或”连接的情况下,第一种选项是指在没有第二个要素的情况下适用第一个要素。第二种选项是指在没有第一个要素的情况下适用第二个要素。第三种选项是指适合一起使用第一要素和第二要素。这些选项中的任一种均被理解为落在含义内,并且因此满足如本文所用的术语“和/或”的要求。多于一种选项的并行适用性也被理解为落在含义内,并且因此满足术语“和/或”的要求。

[0073] 如本文所用,在说明书和权利要求书中通篇使用的术语“由……组成”表示包括任何列举的整数或整数组,但不能将附加的整数或整数组添加到指定的方法、结构或组成中。

[0074] 如本文所用,在说明书和权利要求书中通篇使用的术语“基本上由……组成”表示包括任何列举的整数或整数组,并且任选地包括不会实质上改变指定方法、结构或组成的基本或新型特性的任何列举的整数或整数组。

[0075] 如本文所用,“受试者”是指任何动物,优选地哺乳动物,最优选地人。如本文所用,术语“哺乳动物”涵盖任何哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于奶牛、马、绵羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、猴子、人等。在具体实施方案中,受试者是人。

[0076] 还应当理解,当提及本文提供的实施方案的部件的尺寸或特性时,本文使用的“约”、“大约”、“大致”、“基本上”和类似的术语表示所描述的尺寸/特性不是严格的边界或参数,并且不排除在功能上相同或相似的微小变化,如本领域普通技术人员所理解的。至少,包括数值参数的这种参考将包括使用本领域已接受的数学和工业原理(例如,舍入、测量或其它系统误差、制造公差等)的变化,不会改变最低有效数字。

[0077] 在两个或更多个核酸或多肽序列(例如,Vβ17抗体和编码它们的多核苷酸、编码它们的Vβ17多核苷酸)的上下文中,术语“相同”或“同一性”百分比是指当进行比较和比对以获得最大对应性时,相同的或具有相同的氨基酸残基或核苷酸的指定百分比的两条或更多条序列或子序列,如使用以下序列比较算法中的一种序列比较算法或通过目视检查所测量的。

[0078] 对于序列比对,通常将一个序列作为参考序列,将测试序列与其进行对比。当使用序列比对算法时,将测试序列和参考序列输入计算机中,指定子序列坐标(如果必要的话),并指定序列算法的程序参数。然后,序列比较算法基于指定的程序参数来计算对于测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0079] 用于比较的序列的最佳比对可例如通过Smith&Waterman的局部同源性算法进行(Adv.Appl.Math.2:482(1981),通过使用Needleman&Wunsch的同源比对算法进行,J Mol.Biol.,48:443(1970),通过搜索Pearson&Lipman的相似性方法进行(Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 85:2444(1988)),通过这些算法(威斯康星州遗传学软件包(Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,WI)中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA)计算机化实施,或通过目测(大体参见,Current Protocols in Molecular Biology,F.M.Ausubel等人编辑,Current Protocols,a joint venture between GreenePublishing Associates,Inc.和John Wiley&Sons,Inc.(1995年增补版)(Ausubel))。

[0080] 适用于确定序列同一性百分比和序列相似性的算法的示例为BLAST和BLAST 2.0算法,其分别在Altschul等人,(1990)J.Mol.Biol.,215:403-410和Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402中有所描述。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获得。该算法涉及首先通过识别查询序列中长度为W的短字词来识别高评分序列对(HSP),当与数据库序列中相同长度的字词比对时,该短字词匹配或满足一些正值阈值分数T。T被称为邻近字词分数阈值(Altschul等人,出处同上)。这些初始邻近字词命中充当用于发起搜索以找到包含它们的较长HSP的种子。然后将字词命中沿每个序列在两个方向上延伸,只要可增加累积的比对分数。

[0081] 对于核苷酸序列,使用参数M(一对匹配残基的奖励分数;始终>0)和N(错配残基的

处罚分数;始终<0)计算累积分数。对于氨基酸序列,评分矩阵用于计算累积分数。字词命中在每个方向上的延伸在以下情况下停止:累积比对分数从其最大实现值下降数量X;累积分数由于一个或多个负分数残基比对的累积而变为零或更低;或到达任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X确定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用字长(W)11、期望值(E)10、M=5、N=-4以及两条链的比较。对于氨基酸序列,BLASTP程序默认使用字长(W)3、期望值(E)10以及BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915(1989))。

[0082] 除了计算序列同一性百分比之外,BLAST算法还对两条序列之间的相似性进行统计分析(参见例如Karlin和Altschu1,Proc.Nat'1.Acad.Sci.USA 90:5873-5787(1993))。BLAST算法提供的一种相似性量度是最小总和概率(P(N)),其提供了两条核苷酸或氨基酸序列之间偶然发生匹配的概率的指示。例如,如果在测试核酸与参考核酸的比较中最小总和概率小于约0.1,更优选地小于约0.01,并且最优选地小于约0.001,则认为核酸类似于参考序列。

[0083] 两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是由第一核酸编码的多肽与由第二核酸编码的多肽免疫地交叉反应,如下所述。因此,多肽通常与第二多肽基本上相同,例如,其中两个肽仅通过保守置换而不同。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是,两个分子在严格条件下彼此杂交。

[0084] 如本文所用,同义地称为"核酸分子"、"核苷酸"或"核酸"的术语"多核苷酸"是指任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸,其可为未修饰的RNA或DNA或者修饰的RNA或DNA。"多核苷酸"包括但不限于单链和双链的DNA、为单链区和双链区的混合物的DNA、单链和双链的RNA以及为单链区和双链区的混合物的RNA、包含可为单链或更典型地为双链或者为单链区和双链区的混合物的DNA和RNA的杂合分子。此外,"多核苷酸"是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区。术语多核苷酸还包括含有一个或多个修饰的碱基的DNA或RNA,以及具有出于稳定性或其它原因而被修饰的主链的DNA或RNA。"修饰的"碱基包括例如三苯甲基化的碱基和稀有碱基诸如肌苷。可以对DNA和RNA进行多种修饰;因此,"多核苷酸"包括通常天然存在的多核苷酸的化学修饰、酶修饰或代谢修饰形式,以及病毒和细胞特有的DNA和RNA的化学形式。"多核苷酸"也包括相对短的核酸链,通常被称为寡核苷酸。

[0085] 如本文所用,术语"载体"是复制子,其中可以可操作地插入另一核酸区段以引起该区段的复制或表达。

[0086] 如本文所用,术语"宿主细胞"是指包含本文提供的核酸分子的细胞。"宿主细胞"可为任何类型的细胞,例如,原代细胞、培养中的细胞或来自细胞系的细胞。在一个实施方案中,"宿主细胞"是用本文提供的核酸分子转染的细胞。在另一个实施方案中,"宿主细胞"是此类经转染细胞的后代或潜在后代。细胞的后代可以或不可与亲本细胞相同,例如,由于可在后代中发生的突变或环境影响或者由于核酸分子整合到宿主细胞基因组中。

[0087] 如本文所用,术语"表达"是指基因产物的生物合成。该术语涵盖基因到RNA的转录。该术语还涵盖RNA到一个或多个多肽的翻译,并且还涵盖所有天然存在的转录后和翻译后修饰。表达的抗体可处于宿主细胞的细胞质内,处于胞外环境诸如细胞培养物的生长培养基中,或锚定至细胞膜。

[0088] 如本文所用,术语"肽"、"多肽"或"蛋白质"可指由氨基酸组成的分子,并且可被本

领域的技术人员识别为蛋白质。本文使用氨基酸残基的常规单字母或三字母代码。术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,指任何长度的氨基酸的聚合物。该聚合物可为直链或支链的,其可包含经修饰的氨基酸,并且其可夹杂有非氨基酸。该术语还涵盖已被天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物;天然修饰或干预修饰为例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰,诸如与标记组分缀合。该定义还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)以及本领域已知的其它修饰的多肽。

[0089] 本文所述的肽序列根据通常的惯例书写,其中肽的N端区在左侧,并且C端区在右侧。虽然氨基酸的同分异构形式是已知的,但除非另外明确指明,它是所表示的氨基酸的L形式。

[0090] 抗体

[0091] 本文提供了Vβ17抗体或其抗原结合片段、编码该抗体的核酸和表达载体、含有该载体的重组细胞,以及包含该抗体的组合物。还提供了制备这些抗体的方法,以及使用这些抗体治疗疾病的方法。本文公开的抗体具有一种或多种期望的功能特性,包括但不限于与Vβ17的高亲和力结合或对Vβ17的高特异性。在某些实施方案中,本文所公开的抗体在单独或与其它疗法组合施用给受试者时具有治疗或预防疾病或病症的能力。

[0092] 如本文所用,术语“抗体”广义地使用,并且包括免疫球蛋白或抗体分子,包括人抗体、人源化抗体、复合抗体和嵌合抗体以及单克隆或多克隆抗体片段。一般来讲,抗体是蛋白质或肽链,其对于特定抗原表现出结合特异性。抗体结构是众所周知的。根据重链恒定结构域氨基酸序列,可将免疫球蛋白指定为五大类(即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)。IgA和IgG进一步亚分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此,本文所提供的抗体可为五种主要种类或对应的亚类中的任一种。在具体的实施方案中,本文所提供的抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。基于其恒定结构域的氨基酸序列,可将脊椎物种的抗体轻链指定为两种完全不同的类型即K和λ中的一种。因此,在某些实施方案中,本文提供的抗体可包含K轻链恒定结构域。在某些实施方案中,本文提供的抗体还可包含λ轻链恒定结构域。根据具体实施方案,本文提供的抗体包括来自小鼠抗体或人抗体的重链恒定区和/或轻链恒定区。在具体实施方案中,恒定区是人恒定区。

[0093] 除了重链和轻链恒定结构域之外,抗体还含有由轻链可变区(VL)和重链可变区(VH)组成的抗原结合区,其中每个可变区含有三个结构域(即互补决定区1(CDR1)、CDR2和CDR3)。“CDR”是指免疫球蛋白(Ig或抗体)VHβ-片框架的非框架区内的三个高变区(HCDR1、HCDR2或HCDR3)中的一个高变区,或抗体VL β-片框架的非框架区内的三个高变区(LCDR1、LCDR2或LCDR3)中的一个高变区。因此,CDR是散布在框架区序列内的可变区序列。CDR区是本领域技术人员熟知的并且已由例如Kabat定义为抗体可变(V)结构域内的最超变区(Kabat等人,J.Biol.Chem.252:6609-6616(1977);Kabat,Adv.Prot.Chem.32:1-75(1978))。Chothia在结构上也将CDR区序列定义为那些不属于保守β-折叠框架的残基,因此能够适应不同的构象(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901-917(1987))。两种术语都是本领域公认的。CDR区序列也由AbM、Contact和IMGT定义。示例性CDR区序列在本文中例如在以下提供的表中示出。规范抗体可变区内CDR的位置已经通过比较许多结构来确定(Al-Lazikani等人,J.Mol.Biol.,273:927-948(1997);Morea等人,Methods20:267-279

(2000))。因为不同抗体中高变区内的残基数量不同,所以相对于规范位置的另外的残基通常在规范可变区编号方案中的残基编号旁边用a、b、c等编号(A1-Lazikani等人,出处同上,1997年)。这种命名对本领域技术人员来说同样是熟知的。

[0094] 轻链可变区CDR1结构域在本文中可互换地称为LCDR1或VL CDR1。轻链可变区CDR2结构域在本文中可互换地称为LCDR2或VL CDR2。轻链可变区CDR3结构域在本文中可互换地称为LCDR3或VL CDR3。重链可变区CDR1结构域在本文中可互换地称为HCDR1或VH CDR1。重链可变区CDR2结构域在本文中可互换地称为HCDR2或VH CDR2。重链可变区CDR1结构域在本文中可互换地称为HCDR3或VH CDR3。

[0095] 当本文使用时,术语“高变区”(诸如VH或VL)当在本文中使用时是指抗体可变区中序列高变和/或形成结构上限定的环的区。通常,抗体包含六个高变区;VH中三个(HCDR1、HCDR2、HCDR3)并且VL中三个(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。许多高变区描述正在使用中并且包含在本文中。“Kabat”CDR基于序列可变性并且是最常用的(参见例如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD.(1991))。“Chothia”相反是指结构环的位置(参见例如,Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901-917(1987))。当使用Kabat编号惯例编号时,Chothia CDR-HCDR1环的末端在H32和H34之间变化,这取决于环的长度(这是因为Kabat编号方案将插入置在H35A和H35B处;如果35A和35B都不存在,则环以32结束;如果仅35A存在,则环以33结束;如果35A和35B都存在,则环以34结束)。“AbM”高变区代表Kabat CDR和Chothia结构环之间的折衷,并被Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用(参见例如Martin,Antibody Engineering,第2卷,第3章,Springer Verlag)。“Contact”高变区是基于对可获得的复杂晶体结构的分析。

[0096] 最近,通用编号系统已经开发出来并被广泛采用,即ImMunoGeneTics(IMGT)InformationSystem® (Lafranc等人,Dev.Comp.Immunol.27(1):55-77(2003))。IMGT是专门研究人和其它脊椎动物的免疫球蛋白(IG)、T细胞受体(TR)和主要组织相容性复合物(MHC)的整合信息系统。在本文中,CDR根据氨基酸序列以及轻链或重链内的位置两者来引用。由于CDR在免疫球蛋白可变结构域结构内的“位置”在物种之间是保守的,并且存在于称为环的结构中,因此通过使用根据结构特征比对可变结构域序列的编号系统,CDR和构架残基容易鉴定。该信息可用于将来自一个物种的免疫球蛋白的CDR残基移植和替换到通常来自人抗体的受体框架中。Honegger和Plückthun开发了一个另外的编号系统(AHon),J.Mol.Biol.,309:657-670(2001)。编号系统之间的对应关系,包括例如Kabat编号和IMGT唯一编号系统,为本领域技术人员所熟知(参见例如Kabat,出处同上;Chothia和Lesk,出处同上;Martin,出处同上;Lefranc等人,出处同上)。本文所示的示例性系统结合了Kabat和Chothia。

[0097]

	示例性	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_HCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_HCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
V_HCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
V_LCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36

V_LCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
V_LCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

[0098] 高变区可包括如下“扩展高变区”:VL中的24-36或24-34(LCDR1)、46-56或50-56(LCDR2)和89-97或89-96(LCDR3),以及VH中的26-35或26-35A(HCDR1)、50-65或49-65(HCDR2)和93-102、94-102或95-102(HCDR3)。本文提供了反映上述编号方案中的每一种的CDR序列,包括在表1至表6中。

[0099] 术语“恒定区”或“恒定结构域”是指轻链和重链的羧基末端部分,其不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出各种效应子功能,诸如与Fc受体的相互作用。这些术语是指免疫球蛋白分子的相对于免疫球蛋白的其它部分(包含抗原结合位点的可变区)具有更保守的氨基酸序列的部分。恒定区可包含重链的CH1、CH2和CH3区和轻链的CL区。

[0100] 术语“框架”或“FR”残基是侧接CDR的那些可变区残基。FR残基存在于例如嵌合的、人源化的、人的结构域抗体、双价抗体、线性抗体和双特异性抗体中。FR残基是除高变区残基或CDR残基之外的那些可变结构域残基。

[0101] 如本文所用,术语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其它抗体的抗体(例如,与Vβ17特异性结合的分离的抗体基本上不含不与Vβ17结合的抗体)。另外,分离的抗体可基本上不含其它细胞物质和/或化学物质。

[0102] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从一组基本上均质的抗体获得的抗体,即,除了可能以少量存在的可能天然存在的突变之外,构成该组的各个抗体是相同的。本文提供的单克隆抗体可以通过杂交瘤方法、噬菌体展示技术、单淋巴细胞基因克隆技术或通过重组DNA方法制备。例如,单克隆抗体可以由包括获自转基因非人动物诸如转基因小鼠或大鼠的B细胞的杂交瘤产生,转基因非人动物具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0103] 如本文所用,术语“抗原结合片段”是指抗体片段,诸如像,双抗体、Fab、Fab′、F(ab′)2、Fv片段、二硫键稳定Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、双特异性dsFv(dsFv-dsFv′)、二硫键稳定双抗体(ds双抗体)、单链抗体分子(scFv)、单结构域抗体(sdAb)、scFv二聚体(二价双价抗体)、由包含一个或多个CDR的抗体的一部分形成的多特异性抗体、骆驼化单结构域抗体、纳米抗体、结构域抗体、二价结构域抗体或与抗原结合但不包含完整抗体结构的任何其它抗体片段。抗原结合片段能够结合至与亲本抗体或亲本抗体片段结合的抗原相同的抗原。根据具体实施方案,抗原结合片段包含轻链可变区、轻链恒定区和重链的Fd区段。根据其它具体实施方案,抗原结合片段包含Fab和F(ab')。

[0104] 如本文所用,术语“单链抗体”是指本领域中的常规单链抗体,其包含通过约15个至约20个氨基酸的短肽连接的重链可变区和轻链可变区。如本文所用,术语“单域抗体”是指本领域中的常规单域抗体,这种单域抗体包含重链可变区和重链恒定区或者仅包含重链可变区。

[0105] 如本文所用,术语“人抗体”是指由人产生的抗体或具有与使用本领域已知的任何技术制备的人产生的抗体对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的该定义包括完整或全长抗体、其片段以及/或者包含至少一种人重链多肽和/或轻链多肽的抗体。

[0106] 如本文所用,术语“人源化抗体”是指被修饰成提高与人抗体的序列同源性的非人抗体,使得抗体的抗原结合特性得以保留,但其在人体内的抗原性下降。

[0107] 如本文所用,术语“嵌合抗体”是指免疫球蛋白分子的氨基酸序列来源于两个或更

多个物种的抗体。轻链和重链两者的可变区经常对应于来源于一个哺乳动物物种(例如,小鼠、大鼠、兔等)的具有期望的特异性、亲和力和能力的抗体的可变区,而恒定区对应于来源于另一个哺乳动物物种(例如,人)的抗体中的序列,以便避免在那个物种中引出免疫应答。

[0108] 如本文所用,术语"多特异性抗体"是指包含多个免疫球蛋白可变结构域序列的抗体,其中该多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第一免疫球蛋白可变结构域序列对第一表位具有结合特异性,并且该多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第二免疫球蛋白可变结构域序列对第二表位具有结合特异性。在一个实施方案中,第一表位和第二表位不重叠或基本上不重叠。在一个实施方案中,第一表位和第二表位在不同抗原例如不同蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中,多特异性抗体包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中,多特异性抗体是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0109] 如本文所用,术语"双特异性抗体"是指结合不超过两个表位或两个抗原,例如不同遗传靶标的两个表位或抗原(例如,Vβ17、CD69或CD25)的多特异性抗体。双特异性抗体的特征在于对第一表位(例如,Vβ17抗原上的表位)具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。在一个实施方案中,第一表位和第二表位在不同抗原例如不同蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列以及对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段以及对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中,双特异性抗体包含对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段以及对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。

[0110] 如本文所用,术语"Vβ17"是指响应于细胞毒性T细胞上的免疫应答而表达的T细胞受体。表达Vβ17的CD8+T细胞通常响应于受试者暴露于甲型流感病毒而产生。表达Vβ17的CD8+T细胞响应于受试者暴露于流感而提供很大的回忆。术语"Vβ17"包括由细胞(包括T细胞)天然表达或者能够在用编码所述多肽的基因或cDNA转染的细胞上表达的任何Vβ17变体、同种型和物种同源物。除非另外指明,否则优选地,Vβ17为人Vβ17。示例性人Vβ17氨基酸序列由GenBank登录号AAB49730.1提供。

[0111] 如本文所用,"与Vβ17特异性结合"的抗体是指以1×10^{-7}M或更小诸如1×10^{-8}M或更小、5×10^{-9}M或更小、1×10^{-9}M或更小、5×10^{-10}M或更小、或者1×10^{-10}M或更小的KD与Vβ17(优选地人Vβ17)结合的抗体。

[0112] 术语"KD"是指从Kd对Ka的比(即,Kd/Ka)获得并且表示为摩尔浓度(M)的解离常数。根据本公开,抗体的KD值可以使用本领域中的方法确定。例如,抗体的KD可通过使用表面等离振子共振,诸如通过使用生物传感器系统(例如Biacore®系统),或者通过使用生物层干涉测量技术(诸如Octet RED96系统)来确定。抗体KD的值越小,抗体与靶抗原结合的亲和力越高。

[0113] 在一个方面,本文提供了与Vβ17结合的抗体。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,Vβ17抗体不是单结构域抗体或纳米抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体是人源化抗体。

[0114] 在某些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VH区、VL区、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VH区。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VL区。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VH区和本文所述的抗体中的任一者的VL区。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,本文提供了Vβ17抗体,该抗体包含本文所述的抗体中的任一者的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和本文所述的抗体中的任一者的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在表1至表6中提供了本文提供的Vβ17抗体的代表性VH和VL氨基酸序列,包括VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列。

[0115] 在一些实施方案中,该抗体特异性结合Vβ17。在其它实施方案中,Vβ17存在于T细胞的表面上。

[0116] 在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。在某些实施方案中,抗体是IgG抗体。在其它实施方案中,IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。在一些实施方案中,该抗体是双特异性抗体。在某些实施方案中,该抗体是多价的。在其它实施方案中,该抗体能够结合至少三个抗原。在一些实施方案中,该抗体能够结合至少五个抗原。

[0117] 在某些实施方案中,提供了是完整的抗体的Vβ17抗体。在其它实施方案中,提供的是Vβ17抗体是Vβ17抗体的抗原结合片段。在一些实施方案中,Vβ17抗体的抗原结合片段是功能性片段。

[0118] 在一些实施方案中,抗原结合片段是双价抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是Fab。在一些实施方案中,抗原结合片段是Fab'。在一些实施方案中,抗原结合片段是F(ab')2。在一些实施方案中,抗原结合片段是Fv片段。在一些实施方案中,抗原结合片段是二硫键稳定的Fv片段(dsFv)。在一些实施方案中,抗原结合片段是$(dsFv)_2$。在一些实施方案中,抗原结合片段是双特异性dsFv(dsFv-dsFv')。在一些实施方案中,抗原结合片段是二硫键稳定的双价抗体(ds双价抗体)。在一些实施方案中,抗原结合片段是单链抗体分子(scFv)。在一些实施方案中,抗原结合片段是单结构域抗体(sdAb)。在一些实施方案中,抗原结合片段是scFv二聚体(二价双价抗体)。在一些实施方案中,抗原结合片段是由包含一个或多个CDR的抗体的一部分形成的多特异性抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是骆驼化单结构域抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是纳米抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是结构域抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是二价结构域抗体。在一些实施方案中,抗原结合片段是与抗原结合但不包含完整抗体结构的抗体片段。

[0119] 在具体的实施方案中,Vβ17抗体包含VH区和VL区。在一些实施方案中,Vβ17抗体是单链抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体是单结构域抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体是纳米抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体是VHH抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体是美洲驼抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体不是单链抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体不是单结构域抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体不是纳米抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体不是VHH抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体不是美洲驼抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体是多

特异性抗体。在其它实施方案中,Vβ17是双特异性抗体。在某些实施方案中,多特异性抗体包含本文提供的Vβ17抗体的抗原结合片段。在其它实施方案中,双特异性抗体包含本文提供的Vβ17抗体的抗原结合片段。在一些实施方案中,Vβ17抗体是激动性抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体使T细胞活化。在其它实施方案中,Vβ17抗体是拮抗性抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体使T细胞失活。在一些实施方案中,Vβ17抗体阻断了T细胞的活化。在一些实施方案中,Vβ17抗体调节T细胞的活性。在一些实施方案中,Vβ17抗体既不活化也不灭活T细胞的活性。在具体的实施方案中,T细胞是人T细胞。

[0120] 在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据Kabat编号系统。在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据Chothia编号系统。在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据示例性编号系统。在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据Contact编号系统。在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据IMGT编号系统。在一些实施方案中,VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列是根据AbM编号系统。本文提供了某些抗体实施方案的6个CDR(VH CDR1-3和VL CDR1-3)的示例性组。设想了其它CDR组并且在本文所提供的抗体实施方案的范围内。

[0121]

表 1. Vβ17 抗体 VH 和 VL 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	VH AA 序列	VL AA 序列
1	20A9A9	EVQLQESGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWV RQSPGKGLEWLGIIWSAGGTDYNAAFISRLSISKDNSK SQIFFKLNSLHADDTAIYFCARGSFYDYGRLDYWGQG TTLTVSS	DIVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWY QQKPGQSPKLLIYSSSYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFT ISSVQAEDLAVYYCQQHYGTPYTFGGGTKLEIQ
		31	32
2	20C12A3	EVQLQESGAELVRPGTSVKMSCKASGYTFTHYWIDW TKQRPGHGLEWIGNIYPGGGYTNYNENFKGKATLTA DKSSSTVFMQFSSLTSDDSAIYYCTRKGYYYGSDWYF DVWGTGTTVTVSS	EVQLQESGAELVRPGTSVKMSCKASGYTFTHYWIDW TKQRPGHGLEWIGNIYPGGGYTNYNENFKGKATLTA DKSSSTVFMQFSSLTSDDSAIYYCTRKGYYYGSDWYF DVWGTGTTVTVSS
		65	66
3	21G11A8	EVQLQESGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMNW VKQAPGKGLKWMGYLNTYSGVSTYADDFKGRFAFS LETSANTAYLQINNLRNDDTATYFCARWGNYGAMD YWGQGTSVTVSS	DIKMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVRSNGFTYLE WYLQKPGQSPELLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYYCFQSSHVPRTFGGGTKLEIK
		99	100
4	21G11D5	EVQLQESGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMNW VKQAPGKGLKWMGYLNTYSGVSTYADDFKGRFAFS LETSANTAYLQINNLRNDDTATYFCARWGNYGAMD YWGQGTSVTVSS	DIVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVRSNGFTYLE WYLQKPGQSPELLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYYCFQSSHVPRTFGGGTKLEIK
		133	134
5	23A9B10	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNW IRQFLGNKLEWMGYITYDGSNNYNPSLKDRISITRDTS KNQFFLNLNSVTTDDTATYYCARGGYVPVWGTGTT VTVSS	IQMTQSPAFLSVSPGERVSFSCRASQNIGTSIHWYQQR TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVE SEDFADYYCHQSHNWPTTFGAGTKLELK
		167	168

[0122]

6	23A9C10	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNW IRQFLGNKLEWMGYITYDGSNNYNPSLKDRISITRDTS KNQFFLNLNSVTTDDTATYYCARGGGYVPVWGTGTT VTVSS
		201
7	23A9F7	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNW IRQFLGNKLEWMGYITYDGSNNYNPSLKDRISITRDTS KNQFFLNLNSVTTDDTATYYCARGGGYVPVWGTGTT VTVSS
		235
8	28B2A2	EVQLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDDNMH WVKQSHGKSLEWIGYINPNNNHTNYNQKFKGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARSTVVPFYAMD YWGQGTSVTVSS
		269
9	28B2A4	EVQLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDDNMH WVKQSHGKSLEWIGYINPNNNHTNYNQKFKGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARSTVVPFYAMD YWGQGTSVTVSS
		303
10	28B2F5	EVQLQESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDDNMH WVKQSHGKSLEWIGYINPNNNHTNYNQKFKGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARSTVVPFYAMD YWGQGTSVTVSS
		337
11	28C9A5	EVQLQESGAELVRPGTSVKMSCKASGYTFTHYWIDW TKQRPGHGLEWIGNIYPGGGYTNYNENFKGKATLTA DKSSSTVFMQFSSLTSDDSAIYYCTRKGYYYGSDWYF DVWGTGTTVTVSS
		371

[0123]

12	28D2E6	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYFISSGYYWKW IRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTS KNQFFLKLNSVTAEDTATYYCARGGGYVPVWGTGTT VTVSS	DIQMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVRSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYYCFQSSHVPRTFGGGTKLEIK
		405	406
13	28D2E8	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYFISSGYYWKW IRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTS KNQFFLKLNSVTAEDTATYYCARGGGYVPVWGTGTT VTVSS	DIKMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVRSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYYCFQSSHVPRTFGGGTKLEIK
		439	440

表 2. Vβ17 抗体 Kabat CDR 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	HC KABAT CDR1	HC KABAT CDR2	HC KABAT CDR3	LC KABAT CDR1	LC KABAT CDR2	LC KABAT CDR3
1	20A9A9	SYGVH	IIWSAGGTDYNAAFIS	GSFYDYGRLDY	KASQDVSTAVA	SSSYRYT	QQHYGTPYT
		1	2	3	4	5	6
2	20C12A3	HYWID	NIYPGGGYTNYNENFKG	KGYYYGSDWYFDV	KASQDVSTAVA	SASYRYT	QQHYTTPYT
		35	36	37	38	39	40
3	21G11A8	TYGMN	YLNTYSGVSTYADDFKG	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		69	70	71	72	73	74
4	21G11D5	TYGMN	YLNTYSGVSTYADDFKG	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		103	104	105	106	107	108
5	23A9B10	SGYYWN	YITYDGSNNYNPSLKD	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		137	138	139	140	141	142
6	23A9C10	SGYYWN	YITYDGSNNYNPSLKD	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		171	172	173	174	175	176

[0124]

7	23A9F7	SGYYWN	YITYDGSNNYNPSLKD	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		205	206	207	208	209	210
8	28B2A2	DDNMH	YINPNNNHTNYNQKFKG	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		239	240	241	242	243	244
9	28B2A4	DDNMH	YINPNNNHTNYNQKFKG	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		273	274	275	276	277	278
10	28B2F5	DDNMH	YINPNNNHTNYNQKFKG	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		307	308	309	310	311	312
11	28C9A5	HYWID	NIYPGGGYTNYNENFKG	KGYYYGSDWYFDV	SASSSVSYMH	DTSKLAS	QQWSSNPYT
		341	342	343	344	345	346
12	28D2E6	SGYYWK	YISYDGSNNYNPSLKN	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		375	376	377	378	379	380
13	28D2E8	SGYYWK	YISYDGSNNYNPSLKN	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		409	410	411	412	413	414

表 3. Vβ17 抗体 Chothia CDR 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	HC CHOTHIA CDR1	HC CHOTHIA CDR2	HC CHOTHIA CDR3	LC CHOTHIA CDR1	LC CHOTHIA CDR2	LC CHOTHIA CDR3
1	20A9A9	GFSLTSY	WSAGG	GSFYDYGRLDY	KASQDVSTAVA	SSSYRYT	QQHYGTPYT
		7	8	9	10	11	12
2	20C12A3	GYTFTHY	YPGGGY	KGYYYGSDWYFDV	KASQDVSTAVA	SASYRYT	QQHYTTPYT
		41	42	43	44	45	46
3	21G11A8	GYTFTTY	NTYSGV	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		75	76	77	78	79	80
4	21G11D5	GYTFTTY	NTYSGV	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		109	110	111	112	113	114
5	23A9B10	GYSITSGY	TYDGS	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT

[0125]

		143	144	145	146	147	147
6	23A9C10	GYSITSGY	TYDGS	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		177	178	179	180	181	182
7	23A9F7	GYSITSGY	TYDGS	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		211	212	213	214	215	216
8	28B2A2	GYTFTDD	NPNNNH	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		245	246	247	248	249	250
9	28B2A4	GYTFTDD	NPNNNH	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		279	280	281	282	283	284
10	28B2F5	GYTFTDD	NPNNNH	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		313	314	315	316	317	318
11	28C9A5	GYTFTHY	YPGGGY	KGYYYGSDWYFDV	SASSSVSYMH	DTSKLAS	QQWSSNPYT
		347	348	349	350	351	352
12	28D2E6	GYFISSGY	SYDGS	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		381	382	383	384	385	386
13	28D2E8	GYFISSGY	SYDGS	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		415	416	417	418	419	420

表 4. Vβ17 抗体 AbM CDR 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	HC AbM CDR1	HC AbM CDR2	HC AbM CDR3	LC AbM CDR1	LC AbM CDR2	LC AbM CDR3
1	20A9A9	GFSLTSYGVH	IIWSAGGTD	GSFYDYGRLDY	KASQDVSTAVA	SSSYRYT	QQHYGTPYT
		13	14	15	16	17	18
2	20C12A3	GYTFTHYWID	NIYPGGGYTN	KGYYYGSDWYFDV	KASQDVSTAVA	SASYRYT	QQHYTTPYT
		47	48	49	50	51	52
3	21G11A8	GYTFTTYGMN	YLNTYSGVST	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		81	82	83	84	85	86

[0126]

4	21G11D5	GYTFTTYGMN	YLNTYSGVST	WGNYGAMDY	RSSQSIVRSNGFTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		115	116	117	118	119	120
5	23A9B10	GYSITSGYYWN	YITYDGSNN	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		149	150	151	152	153	154
6	23A9C10	GYSITSGYYWN	YITYDGSNN	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		183	184	185	186	187	188
7	23A9F7	GYSITSGYYWN	YITYDGSNN	GGGYVPV	RASQNIGTSIH	YASESIS	HQSHNWPTT
		217	218	219	220	221	222
8	28B2A2	GYTFTDDNMH	YINPNNNHTN	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		251	252	253	254	255	256
9	28B2A4	GYTFTDDNMH	YINPNNNHTN	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		285	286	287	288	289	290
10	28B2F5	GYTFTDDNMH	YINPNNNHTN	STVVPFYAMDY	ITITDIDDDMN	EGNTLRP	LQSDNLPLT
		319	320	321	322	323	324
11	28C9A5	GYTFTHYWID	NIYPGGGYTN	KGYYYGSDWYFDV	SASSSVSYMH	DTSKLAS	QQWSSNPYT
		353	354	355	356	356	358
12	28D2E6	GYFISSGYYWK	YISYDGSNN	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		387	388	389	390	391	392
13	28D2E8	GYFISSGYYWK	YISYDGSNN	GGGYVPV	RSSQSIVRSNGNTYLE	KVSNRFS	FQSSHVPRT
		421	422	423	424	425	426

表 5. Vβ17 抗体 Contact CDR 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	HC CONTACT CDR1	HC CONTACT CDR2	HC CONTACT CDR3	LC CONTACT CDR1	LC CONTACT CDR2	LC CONTACT CDR3
1	20A9A9	TSYGVH	WLGIIWSAGGTD	ARGSFYDYGRLD	STAVAWY	LLIYSSSYRY	QQHYGTPY
		19	20	21	22	23	24
2	20C12A3	THYWID	WIGNIYPGGGYTN	TRKGYYYGSDWYFD	STAVAWY	LLIYSASYRY	QQHYTTPY

[0127]

		53	54	55	56	57	58
3	21G11A8	TTYGMN	WMGYLNTYSGVST	ARWGNYGAMD	VRSNGFTYLEWY	LLIYKVSNRF	FQSSHVPR
		87	88	89	90	91	92
4	21G11D5	TTYGMN	WMGYLNTYSGVST	ARWGNYGAMD	VRSNGFTYLEWY	LLIYKVSNRF	FQSSHVPR
		121	122	123	124	125	126
5	23A9B10	TSGYYWN	WMGYITYDGSNN	ARGGGYVP	GTSIHWY	LLIKYASESI	HQSHNWPT
		155	156	157	158	159	160
6	23A9C10	TSGYYWN	WMGYITYDGSNN	ARGGGYVP	GTSIHWY	LLIKYASESI	HQSHNWPT
		189	190	191	192	193	194
7	23A9F7	TSGYYWN	WMGYITYDGSNN	ARGGGYVP	GTSIHWY	LLIKYASESI	HQSHNWPT
		223	224	225	226	227	228
8	28B2A2	TDDNMH	WIGYINPNNNHTN	ARSTVVPFYAMD	DDDMNWY	LLFSEGNTLR	LQSDNLPL
		257	258	259	260	261	262
9	28B2A4	TDDNMH	WIGYINPNNNHTN	ARSTVVPFYAMD	DDDMNWY	LLFSEGNTLR	LQSDNLPL
		291	292	293	294	295	296
10	28B2F5	TDDNMH	WIGYINPNNNHTN	ARSTVVPFYAMD	DDDMNWY	LLFSEGNTLR	LQSDNLPL
		325	326	327	328	329	330
11	28C9A5	THYWID	WIGNIYPGGGYTN	TRKGYYYGSDWYFD	SYMHWY	RWIYDTSKLA	QQWSSNPY
		359	360	361	362	363	364
12	28D2E6	SSGYYWK	WMGYISYDGSNN	ARGGGYVP	VRSNGNTYLEWY	LLIYKVSNRF	FQSSHVPR
		393	394	395	396	397	398
13	28D2E8	SSGYYWK	WMGYISYDGSNN	ARGGGYVP	VRSNGNTYLEWY	LLIYKVSNRF	FQSSHVPR
		427	428	429	430	431	432

[0128]

表 6. Vβ17 抗体 IMGT CDR 氨基酸序列

编号	蛋白质名称	HC IMGT CDR1	HC IMGT CDR2	HC IMGT CDR3	LC IMGT CDR1	LC IMGT CDR2	LC IMGT CDR3
1	20A9A9	GFSLTSYG	IWSAGGT	ARGSFYDYGRLDY	QDVSTA	SSS	QQHYGTPYT
		25	26	27	28	29	30
2	20C12A3	GYTFTHYW	IYPGGGYT	TRKGYYYGSDWYFDV	QDVSTA	SAS	QQHYTTPYT
		59	60	61	62	63	64
3	21G11A8	GYTFTTYG	LNTYSGVS	ARWGNYGAMDY	QSIVRSNGFTY	KVS	FQSSHVPRT
		93	94	95	96	97	98
4	21G11D5	GYTFTTYG	LNTYSGVS	ARWGNYGAMDY	QSIVRSNGFTY	KVS	FQSSHVPRT
		127	128	129	130	131	132
5	23A9B10	GYSITSGYY	ITYDGSN	ARGGGYVPV	QNIGTS	YAS	HQSHNWPTT
		161	162	163	164	164	166
6	23A9C10	GYSITSGYY	ITYDGSN	ARGGGYVPV	QNIGTS	YAS	HQSHNWPTT
		195	196	197	198	199	200
7	23A9F7	GYSITSGYY	ITYDGSN	ARGGGYVPV	QNIGTS	YAS	HQSHNWPTT
		229	230	231	232	233	234
8	28B2A2	GYTFTDDN	INPNNNHT	ARSTVVPFYAMDY	TDIDDD	EGN	LQSDNLPLT
		263	264	265	266	267	268
9	28B2A4	GYTFTDDN	INPNNNHT	ARSTVVPFYAMDY	TDIDDD	EGN	LQSDNLPLT
		297	298	299	300	301	302
10	28B2F5	GYTFTDDN	INPNNNHT	ARSTVVPFYAMDY	TDIDDD	EGN	LQSDNLPLT
		331	332	333	334	335	336
11	28C9A5	GYTFTHYW	IYPGGGYT	TRKGYYYGSDWYFDV	SSVSY	DTS	QQWSSNPYT
		365	366	367	368	369	370
12	28D2E6	GYFISSGYY	ISYDGSN	ARGGGYVPV	QSIVRSNGNTY	KVS	FQSSHVPRT
		399	400	401	402	403	404
13	28D2E8	GYFISSGYY	ISYDGSN	ARGGGYVPV	QSIVRSNGNTY	KVS	FQSSHVPRT
		433	434	435	436	437	438

[0129] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:1、2和3的氨基酸序列的VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具

有SEQ ID NO:4、5和6的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:7、8和9的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:10、11和1 2的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:13、14和15的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:16、17和1 8的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:19、20和21的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:22、23和24的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:25、26和27的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:28、29和30的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:31的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:32的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:32的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:32的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:32的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0130] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:35、36和37的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:38、39和40的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:41、42和43的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:44、45和46的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:47、48和49的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:50、51和52的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:53、54和55的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:56、57和58的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:59、60和61的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:62、63和64的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:65的VH CDR1、VH

CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:66的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:65的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:66的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:65的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:66的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0131] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:69、70和71的氨基酸序列的VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:72、73和74的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:75、76和77的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:78、79和80的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:81、82和83的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:84、85和86的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:87、88和89的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:90、91和92的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:93、94和95的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:96、97和98的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:99的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:100的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ IDNO:100的氨基酸序列的VL在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:99的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:100的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:99的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:100的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0132] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:1 03、104和105的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包

含分别具有SEQ ID NO:106、107和108的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:109、110和111的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:112、113和114的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:11 5、116和117的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:118、119和120的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:121、122和123的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:124、125和126的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:127、128和129的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:130、131和132的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:133的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:134的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:134的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:133的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:134的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:133的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:134的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0133] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:1 37、138和139的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:140、141和142的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:143、144和145的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:146、147和148的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:149、150和151的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:152、153和154的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:155、156和157的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:158、159和160的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:161、162和163的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:164、165和166的氨基酸序列的VL

CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:167的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:168的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:1 67的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:167的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:168的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:167的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:168的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0134] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:171、172和173的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:174、175和176的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:177、178和179的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:180、181和182的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:183、184和185的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:186、187和188的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:189、190和191的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQIDNO:192、193和194的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:195、196和197的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:198、199和200的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:201的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:202的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:202的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:201的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:202的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:201的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:202的氨基酸序列有至少95%同一

性的氨基酸序列的VL。

[0135] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:205、206和207的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:208、209和210的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:211、212和213的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:214、215和216的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:217、218和219的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:220、221和222的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:223、224和225的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:226、227和228的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:229、230和231的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:232、233和234的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:235的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:236的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:236的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:235的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:236的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:235的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:236的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0136] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:239、240和241的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:242、243和244的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:245、246和247的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:248、249和250的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:251、252和253的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:254、255和256的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:257、258和259的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:260、261和262的氨基酸

序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:263、264和265的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:266、267和268的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:269的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:270的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:270的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:269的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:270的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:269的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:270的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0137] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:273、274和275的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:276、277和278的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:279、280和281的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:282、283和284的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:285、286和287的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:288、289和290的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:291、292和293的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:294、295和296的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:297、298和299的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:300、301和302的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:303的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:304的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:304的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:303的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的

抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:304的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:303的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:304的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0138] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:307、308和309的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:310、311和312的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:313、314和31 5的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:316、317和318的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:319、320和321的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:322、323和324的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:325、326和327的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:328、329和330的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:331、332和333的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:334、335和336的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:337的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨,基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:338的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:338的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:337的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:338的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:337的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:338的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL

[0139] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:341、342和343的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:344、345和346的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:347、348和349的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:350、351和352的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:353、354和355的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:356、357

和358的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:359、360和361的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:362、363和364的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:365、366和367的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:368、369和370的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:371的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:372的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:372的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:371的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:372的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:371的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:372的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0140] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:375、376和377的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:378、379和380的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:381、382和383的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:384、385和386的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:387、388和389的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:390、391和392的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:393、394和395的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:396、397和398的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:399、400和401的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:402、403和404的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:405的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:406的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合V

β17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:406的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:405的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:406的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:405的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:406的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0141] 在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:409、410和411的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:412、413和414的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEo ID NO:415、416和417的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:418、419和420的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:421、422和423的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:424、425和426的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:427、428和429的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:430、431和432的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:433、434和435的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:436、437和438的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有SEQ ID NO:439的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和(ii)VL,该VL包含分别具有SEQ ID NO:440的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH和具有氨基酸序列SEQ ID NO:440的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:439的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:440的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。在一个方面,本文提供了结合Vβ17的抗体,该抗体包含具有与SEQ ID NO:439的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VH,以及具有与SEQ ID NO:440的氨基酸序列有至少95%同一性的氨基酸序列的VL。

[0142] 在另一方面,本文提供了与本文所述的Vβ17抗体中的任一者竞争与Vβ17结合的抗体。在另一方面,本文提供了与本文所述的Vβ17抗体中的任一者结合相同表位的抗体。在另一方面,提供了Vβ17抗体,该抗体结合Vβ17上的表位,该表位与由本文所述的Vβ17抗体结合的Vβ17上的表位重叠。

[0143] 在一个方面,提供了与Vβ17参考抗体竞争与Vβ17结合的抗体。在另一方面,提供了

与Vβ17参考抗体结合相同Vβ17表位的Vβ17抗体。在另一方面,提供了Vβ17抗体,该抗体结合Vβ17上的表位,该表位与由Vβ17参考抗体结合的Vβ17上的表位重叠。

[0144] 在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VLCDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ IDNO:235的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH

CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEO ID NO:406的氨基酸序列的VL在一个实施方案中,Vβ17参考抗体包含:(i)VH,该VH包含分别具有VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,该VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL

[0145] 在一些实施方案中,本文提供的多特异性抗体是经由受控Fab臂交换得到的双价抗体、交叉体或多特异性抗体,如本文所述的那些。

[0146] 在一些实施方案中,多特异性抗体包括具有促进异源二聚化的互补CH3结构域的IgG样分子;重组IgG样双靶向分子,其中该分子的两侧各自含有至少两种不同抗体的Fab片段的一部分或Fab片段;IgG融合分子,其中全长IgG抗体与额外的Fab片段或Fab片段的部分融合;Fc融合分子,其中单链Fv分子或稳定的双体抗体与重链恒定结构域、Fc区或其部分融合;Fab融合分子,其中不同的Fab片段融合在一起;基于ScFv和双体抗体的重链抗体(例如结构域抗体、纳米抗体),其中不同的单链Fv分子或不同的双体抗体或不同的重链抗体(例如结构域抗体、纳米抗体)彼此融合或与另一蛋白质或载剂分子融合。

[0147] 在一些实施方案中,具有互补CH3结构域分子的IgG样分子包括Triomab/Ouadroma(Trion Pharma/Fresenius Biotech)、杵臼结构(Knobs-into-Holes)抗体(Genentech)、CrossMAbs(Roche)和静电配对体(electrostatically-matched)(Amgen)、LUZ-Y(Genentech)、链交换工程化结构域体(Strand Exchange Engineered Domain body)(SEEDbody)(EMD Serono)、Biclonic(Merus)和DuoBody(GenmabA/S)。

[0148] 在一些实施方案中,重组IgG样双靶向分子包括双重靶向(DT)-Ig(GSK/Domantis)、二合一抗体(Genentech)、交联Mabs(Karmanos CancerCenter)、mAb2(F-Star)和CovX体(CovX/Pfizer)。

[0149] 在一些实施方案中,IgG融合分子包括双重可变结构域(DVD)-Ig(Abbott)、IgG样双特异性抗体(ImClone/Eli Lilly)、Ts2Ab(MedImmune/AZ)和BsAb(Zymogenetics)、HERCULES(Biogen Idec)以及TvAb(Roche)。

[0150] 在一些实施方案中,Fc融合分子可包括ScFv/Fc融合体(Academic Institution)、SCORPION(Emergent BioSolutions/Trubion,Zymogenetics/BMS)、双亲和性重靶向技术(Fc-DART)(MacroGenics)和双$(ScFv)_2$-Fab(National Research Center for Antibody Medicine--China)。

[0151] 在一些实施方案中,Fab融合双特异性抗体包括F(ab)$_2$(Medarex/AMGEN)、Dual-Action或Bis-Fab(Genentech)、Dock-and-Lock(DNL)(ImmunoMedics)、二价双特异性抗体(Biotecnol)和Fab-Fv(UCB-Celltech)。基于ScFv的、基于双价抗体的结构域抗体包括但不限于双特异性T细胞衔接器(BiTE)(Micromet)、串联双价抗体(Tandab)(Affimed)、双亲和重靶向技术(DART)(MacroGenics)、单链双价抗体(Academic)、TCR样抗体(AIT,ReceptorLogics)、人血清白蛋白ScFv融合体(Merrimack)和COMBODY(Epigen Biotech)、双重靶向纳米抗体(Ablynx)、双重靶向仅重链结构域抗体。

[0152] 本文所提供的全长双特异性抗体可例如使用两个单特异性二价抗体之间的Fab臂交换(或半分子交换)通过下列方式生成:在每个半分子中的重链CH3交界处引入置换以促成两个在体外无细胞环境中或使用共表达而具有不同特异性的抗体半分子的异源二聚体形成。Fab臂交换反应是二硫键异构化反应和CH3结构域解离-缔合的结果。亲本单特异性抗体的铰链区中的重链二硫键减少。亲本单特异性抗体之一的所得游离半胱氨酸与第二亲本单特异性抗体分子的半胱氨酸残基形成重链间二硫键,同时亲本抗体的CH3结构域通过解离-缔合而释放和重新形成。可以对Fab臂的CH3结构域进行工程改造,以促成异源二聚化而非同源二聚化。所得产物是具有两个Fab臂或半分子的双特异性抗体,这两个Fab臂或半分子各自结合不同的表位,例如,第一抗靶标上的表位和第二靶标上的表位。制备多特异性抗体的其它方法是已知的和考虑的。

[0153] 如本文所用,“同源二聚化”是指具有相同CH3氨基酸序列的两条重链的相互作用。如本文所用,“同源二聚体”是指具有含有相同CH3氨基酸序列的两条重链的抗体。

[0154] 如本文所用,“异源二聚化”是指具有不同CH3氨基酸序列的两条重链的相互作用。如本文所用,“异源二聚体”是指具有含有不同CH3氨基酸序列的两条重链的抗体。

[0155] “杵臼结构”策略(参见例如PCT公布WO2006/028936)可用于生成全长双特异性抗体。简而言之,在人IgG中形成CH3结构域的交界的选定氨基酸可在影响CH3结构域相互作用的位置处突变,从而促进异源二聚体形成。将具有小侧链(杵)的氨基酸引入特异性地结合第一抗原的抗体的重链中,并将具有大侧链(杵)的氨基酸引入特异性地结合第二抗原的抗体的重链中。在两种抗体共表达后,由于具有“臼”的重链与具有“杵”的重链的优先相互作用而形成异源二聚体。形成杵臼结构的示例性CH3置换对(表示为第一重链的第一CH3结构域中的修饰位置/第二重链的第二CH3结构域中的修饰位置)是:T366Y/F405A、T366W/F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S和T366W/T366S_L368A_Y407V。

[0156] 还可使用其它策略,诸如通过在一个CH3表面置换带正电荷的残基并在第二CH3表面置换带负电荷的残基使用静电相互作用促进重链异源二聚化,如美国专利公布US2010/001 5133号、美国专利公布US2009/0182127号、美国专利公布US2010/028637号;或美国专利公布US2011/0123532号。在其它策略中,可通过下面的置换(表示为第一重链的第一CH3结构域中的修饰位置/第二重链的第二CH3结构域中的修饰位置)促进异源二聚化:L351Y_F405AY407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L35 1Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F或T350V_L351Y_F405AY407V/T350V_T366L_K392L_T394W,如美国专利公布US2012/0149876号或美国专利公布US2013/0195849号。

[0157] 除上述方法之外,本文所提供的双特异性抗体还可在体外无细胞环境中通过下列方式生成:在两种单特异性同源二聚抗体的CH3区中引入非对称突变,并且在还原条件下由两种亲本单特异性同源二聚抗体形成双特异性异源二聚抗体,从而根据国际专利公布抗体。在所述方法中,将第一单特异性二价抗体和第二单特异性二价抗体工程化为在CH3结构域处具有促进异源二聚体稳定性的某些置换;将这些抗体在足以使铰链区中的半胱氨酸发生二硫键异构化的还原条件下一起温育;从而通过Fab臂交换生成双特异性抗体。温育条件可以任选地恢复到非还原条件。可使用的示例性还原剂为2-巯基乙胺(2-MEA)、二硫苏糖醇(DTT)、二硫赤藓糖醇(DTE)、谷胱甘肽、三(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱氨酸和β-巯基乙醇,优选地为选自由2-巯基乙胺、二硫苏糖醇和三(2-羧乙基)膦组成的组的还原剂。例如,可使用如下条件:在至少25mM 2-MEA的存在下或在至少0.5mM二硫苏糖醇的存在下,在5至8的pH下,例如在7.0的pH下或在7.4的pH下,在至少20℃的温度下,温育至少90分钟。

[0158] 在一些实施方案中,Vβ17抗体包括单链抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体包括单结构域抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体包括纳米抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体包括VHH抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体包括美洲驼抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体不包括单链抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体不包括单结构域抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体不包括纳米抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体不包括VHH抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体不包括美洲驼抗体。

[0159] 根据另一个具体方面,本文提供了诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的Vβ17抗体或其抗原结合片段。该抗体或其抗原结合片段可例如在体外诱导ADCC。

[0160] 在某些实施方案中,当在体外以1:1的效应细胞与靶细胞的比率评估时,TRGV9抗体在体外以小于约160pM的EC_{50}诱导第二细胞的T细胞依赖性细胞毒性。

[0161] 在一些实施方案中,Vβ17存在于T细胞的表面上。在一些实施方案中,Vβ17存在于T细胞的表面上,并且第二靶抗原处于第二细胞的表面上。在一些实施方案中,当多特异性抗体与T细胞表面上的Vβ17和第二细胞表面上的第二靶抗原结合时,第二细胞被杀死。

[0162] 在一些实施方案中,该多特异性抗体在体外以小于约500pM的EC_{50}诱导第二细胞的T细胞依赖性细胞毒性。在一些实施方案中,该多特异性抗体在体外以小于约300pM的EC_{50}诱导第二细胞的T细胞依赖性细胞毒性。在一些实施方案中,该多特异性抗体在体外以小于约160pM的EC_{50}诱导第二细胞的γδT细胞依赖性细胞毒性。在一些实施方案中,用γδT效应细胞和表达第二靶抗原的靶细胞的混合物评估EC_{50}。在一些实施方案中,效应细胞与靶细胞的比率为约0.01:1至约5:1。在一些实施方案中,效应细胞与靶细胞的比率为约0.1:1至约2:1。在一些实施方案中,效应细胞与靶细胞的比率为约1:1。

[0163] 在某些实施方案中,EC_{50}小于约1000pM、小于约900pM、小于约800pM、小于约700pM、小于约600pM、小于约500pM、小于约400pM、小于约300pM、小于约200pM、小于约190pM、小于约180pM、小于约170pM、小于约160pM、小于约150pM、小于约140pM、小于约130pM、小于约120pM、小于约110pM、小于约100pM、小于约90βM、小于约80pM、小于约70pM、小于约60pM、小于约50pM、小于约40pM、小于约30pM、小于约20pM或小于约10pM。

[0164] 在某些实施方案中,效应细胞与靶细胞的比率可以例如为0.01∶1、0.02:1、0.03:1、0.04:1、0.05:1、0.06:1、0.07:1、0.08:1、0.09:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或10:1。在某些实施方案中,多特异性抗体的浓度为约0.000005ng/mL、约0.00005ng/

mL、约0.0005ng/mL、约0.005ng/mL、约0.01ng/mL、约0.02ng/mL、约0.03ng/mL、约0.04ng/mL、约0.05ng/mL、约0.06ng/mL、约0.07ng/mL、约0.08ng/mL、约0.09ng/mL、约0.1ng/mL、约0.5ng/mL、约1.0ng/mL、约10ng/mL、约20ng/mL、约30ng/mL、约40ng/mL、约50ng/mL、约60ng/1nL、约70ng/mL、约80ng/mL、约90ng/mL、约100ng/mL或约1000ng/mL。

[0165] 在另一方面,本文提供了与本文所述的Vβ17抗体中的任一者竞争与Vβ17结合的抗体。在另一方面,本文提供了与本文所述的Vβ17抗体中的任一者结合相同表位的抗体。在另一方面,提供了Vβ17抗体,该抗体结合Vβ17上的表位,该表位与由本文所述的Vβ17抗体结合的Vβ17上的表位重叠。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VH。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VL。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VH和VL。在一些实施方案中,Vβ17抗体包含本文提供的Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Kabat编号系统。在一些实施方案中,Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Chothia编号系统。在一些实施方案中,Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据AbM编号系统。在一些实施方案中,Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Contact编号系统。在一些实施方案中,Vβ17抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据IMGT编号系统。在某些实施方案中,Vβ17抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,Vβ17抗体是双特异性抗体。

[0166] 在另一方面,提供了与Vβ17参考抗体竞争与Vβ17结合的抗体。在另一方面,提供了与Vβ17参考抗体结合相同Vβ17表位的Vβ17抗体。在另一方面,提供了Vβ17抗体,该抗体结合Vβ17上的表位,该表位与由Vβ17参考抗体结合的Vβ17上的表位重叠。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VH。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VL。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VH和VL在一些实施方案中,Vβ17参考抗体包含本文提供的Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Kabat编号系统。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Chothia编号系统。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据AbM编号系统。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据Contact编号系统。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列根据IMGT编号

系统。在某些实施方案中,该抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,该抗体是双特异性抗体。在某些实施方案中,Vβ17参考抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,Vβ17参考抗体是双特异性抗体。

[0167] 在本文所述的一些实施方案中,本文提供抗体的免疫效应子特性可通过本领域技术人员已知的技术经由Fc修饰得到增强或沉默。例如,Fc效应子功能诸如C1q结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)、细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)的下调等,可通过修饰促成这些活性的Fc中的残基来提供和/或控制。

[0168] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞介导的反应,在该反应中,表达Fc受体(FcR)的非特异性细胞毒性细胞(例如自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上的结合抗体并随后致使靶细胞裂解。

[0169] 抗体诱导ADCC的能力可以通过工程改造其寡糖成分来增强。人IgG1或IgG3在Asn297处被熟知的双分枝G0、G0F、G1、G1F、G2或G2F形式的大多数聚糖N-糖基化。未工程化的CHO细胞所产生的抗体通常具有约至少85%的聚糖岩藻糖含量。从连接到Fc区的双分枝复合物型低聚糖去除核心岩藻糖,经由改善的Fcγ RIIIa结合来增强抗体的ADCC,而不会改变抗原结合或CDC活性。此类抗体可以使用所报告的用于引起具有双分枝复合物型Fc低聚糖的相对较高去岩藻糖基化抗体的成功表达的不同方法实现,这些方法诸如控制培养物渗透压(Konno等人,Cytotechnology 64:249-65,2012),应用变体CHO细胞系Lec13作为宿主细胞系(Shields等人,J Biol Chem 277:26733-26740,2002),应用变体CHO细胞系EB66作为宿主细胞系(Olivier等人,MAbs;2(4),2010;印刷出版前的电子版;PMID:20562582),应用大鼠杂交瘤细胞系YB2/0作为宿主细胞系(Shinkawa等人,J Biol Chem 278:3466-3473,2003),引入特异性针对α-1,6-岩藻糖基转移酶(FUT8)基因的小干扰RNA(Mori等人,Biotechnol Bioeng 88:901-908,2004),或共表达β-1,4-N-乙酰葡糖胺基转移酶III和高尔基体α-甘露糖苷酶II或有效的α-甘露糖苷酶I抑制剂、几夫碱(Ferrara等人,J Biol Chem 281:5032-5036,2006,Ferrara等人,Biotechnol Bioeng93:851-861,2006;Xhou等人,Biotechnol Bioeng 99:652-65,2008)。

[0170] 在本文所述的一些实施方案中,也可通过抗体Fc中的某些置换来增强由本文提供的抗体引发的ADCC。示例性置换为例如在氨基酸位置256、290、298、312、356、330、333、334、360、378或430(根据EU索引对残基进行编号)处的置换,如美国专利6,737,056号中有所描述。

[0171] 在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是嵌合的。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是人的。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是人源化的。在某些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是分离的Vβ17抗体。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗原结合片段是嵌合的。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗原结合片段是人的。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗原结合片段是人源化的。在某些实施方案中,本文提供的Vβ17抗原结合片段是分离的Vβ17抗原结合片段。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,IgG抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,IgG抗体是IgG2抗体。在一些实施方案中,IgG抗体是IgG3抗体。在一些实施方案中,IgG抗体是IgG4抗体。在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体是多价的。在一些实施方案中,Vβ17抗体能够结合至少三个抗

原。在一些实施方案中,Vβ17抗体能够结合至少四个抗原。在一些实施方案中,Vβ17抗体能够结合至少五个抗原。

[0172] 还提供了编码本文提供的抗体的核酸。在另一个总的方面,提供了载体,该载体包含编码本文提供的抗体的分离的核酸。在另一个总的方面,提供了载体,该载体包含编码本文提供的抗体的分离的核酸。还提供了载体,该载体包含编码本文提供的抗体的核酸。还提供了包含载体的宿主细胞,该载体包含编码本文提供的抗体的核酸。还提供了试剂盒,该试剂盒包括包含编码本文提供的抗体的核酸的载体和用于该载体的包装。在另一个总的方面,本文提供了分离的核酸,该核酸编码本文提供的单克隆抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,该抗体是Vβ17抗体。

[0173] 本领域的技术人员将理解,可以改变(例如置换、缺失、插入等)蛋白质的编码序列而不改变蛋白质的氨基酸序列。因此,本领域的技术人员将理解的是,可改变编码本文所提供的抗体的核酸序列而不改变这些蛋白质的氨基酸序列。

[0174] 根据本公开,可使用本领域的技术人员已知的任何载体,诸如质粒、粘端质粒、噬菌体载体或病毒载体。在一些实施方案中,载体是重组表达载体,诸如质粒。载体可包括建立表达载体的常规功能的任何元件,例如启动子、核糖体结合元件、终止子、增强子、选择标记物和复制起点。启动子可为组成型、诱导型或阻抑型启动子。能够向细胞递送核酸的多种表达载体在本领域中是已知的,并且在本文可用于在细胞中产生抗体或其抗原结合片段。常规克隆技术或人工基因合成可以用于根据某些实施方案生成重组表达载体。根据本公开,此类技术是本领域技术人员所熟知的。

[0175] 还提供了包含编码本文提供的抗体的核酸的宿主细胞。还提供了包含编码本文提供的抗原结合片段的分离的核酸的宿主细胞。鉴于本公开,本领域的技术人员已知的任何宿主细胞都可以用于重组表达本文所提供的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,宿主细胞是大肠杆菌TG1或BL21细胞(用于表达例如scFv或Fab抗体)、CHO-DG44或CHO-K1细胞或HEK293细胞(用于表达例如全长IgG抗体)。根据特定实施方案,通过常规方法诸如化学转染、热休克或电穿孔将重组表达载体转化到宿主细胞中,其中将该重组表达载体稳定整合到宿主细胞基因组中,使得重组核酸有效表达。

[0176] 还提供了制备如本文所公开的抗体的方法。该方法包括在产生抗体的条件下培养包含编码抗体的核酸的细胞,并且从该细胞或细胞培养物中回收该抗体(例如,来自上清液)。可从细胞收获表达的抗体,并且根据本领域已知以及如本文所述的常规技术进行纯化。

[0177] 药物组合物

[0178] 在另一个总的方面,本文提供了药物组合物,该药物组合物包括本文提供的Vβ17抗体和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,该抗体是分离的。还提供了一种产生该药物组合物的方法,该方法包括将该抗体与药学上可接受的载剂组合以获得该药物组合物。

[0179] 在另一个总的方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本文提供的Vβ17多特异性抗体和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,该多特异性抗体是分离的。还提供了一种产生该药物组合物的方法,该方法包括将该多特异性抗体与药学上可接受的载剂组合以获得该药物组合物。在该药物组合物中考虑了本文提供的任何抗体。

[0180] 如本文所用,术语“药物组合物”意指包含本文提供的抗体和药学上可接受的载剂

的产品。本文提供的抗体和包含其的组合物也可用于制造治疗应用的药物。

[0181] 如本文所用,术语“载剂”是指任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、油、类脂、含脂质囊泡、微球体、脂质体包囊或本领域公知的用于在药物制剂中使用的其它材料。应当理解,载剂、赋形剂或稀释剂的特征将取决于具体应用的施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”是指不干扰本文提供的组合物的效果或本文提供的组合物的生物活性的非毒性材料。鉴于本公开,根据具体实施方案,适用于抗体药物组合物的任何药学上可接受的载剂均可用于本文。

[0182] 药物活性成分与药学上可接受的载剂的制剂为本领域中已知的,例如,“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(例如,第21版(2005年)以及任何后续版本)。附加成分的非限制性示例包括:缓冲剂、稀释剂、溶剂、张度调节剂、防腐剂、稳定剂和螯合剂。一种或多种药学上可接受的载剂可用于配制本文所提供的药物组合物。

[0183] 在一个实施方案中,该药物组合物为液体制剂。液体制剂的一个优选示例为水性制剂,即包含水的制剂。液体制剂可包含溶液、悬浮液、乳液、微乳液、凝胶等等。水性制剂通常包含至少50%w/w的水,或至少60%w/w、70%w/w、75%w/w、80%w/w、85%w/w、90%w/w或至少95%w/w的水。

[0184] 在一个实施方案中,药物组合物可被配制为可例如经由注射装置(例如,注射器或输液泵)注射的注射剂。注射可以例如皮下、肌内、腹膜内、玻璃体内或静脉内递送。

[0185] 在另一个实施方案中,药物组合物为固体制剂,例如冷冻干燥或喷雾干燥的组合物,其可按原样使用,或在使用前由医师或患者添加溶剂和/或稀释剂。固体剂型可包括片剂,诸如压片和/或包衣片,以及胶囊剂(例如,硬明胶胶囊或软明胶胶囊)。药物组合物也可为例如用于重构的小药囊、糖衣丸、粉末、颗粒剂、锭剂或粉末的形式。

[0186] 剂型可以是速释型,在这种情况下它们可包含水溶性或水分散性载剂,或者它们可被延迟释放、缓释或改变释放,在这种情况下它们可包含在胃肠道中或在皮下调节剂型的溶解速率的水不溶性聚合物。

[0187] 在其它实施方案中,药物组合物可以鼻内、颊内或舌下递送。

[0188] 水性制剂中的pH可介于pH 3和pH 1v之间。在一个实施方案中,制剂的pH为约7.0至约9.5。在另一个实施方案中,制剂的pH为约3.0至约7.0。

[0189] 在另一个实施方案中,药物组合物包含缓冲剂。缓冲剂的非限制性示例包括:精氨酸、天冬氨酸、二羟乙基甘氨酸、柠檬酸盐、磷酸氢二钠、富马酸、甘氨酸、双甘氨肽、组氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、乙酸钠、碳酸钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、琥珀酸盐、酒石酸、三嗪和三(羟甲基)氨基甲烷、以及它们的混合物。缓冲剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/mL至约50mg/mL,例如约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定缓冲剂中的每一种缓冲剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0190] 在另一个实施方案中,药物组合物包含防腐剂。防腐剂的非限制性示例包括:苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、溴代硝基丙二醇、4-羟基苯甲酸丁酯、氯丁醇、氯甲酚、氯己啶、氯苯甘油醚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、4-羟基苯甲酸乙酯、咪脲、4-羟基苯甲酸甲酯、苯酚、2-苯氧基乙醇、2-苯基乙醇、4-羟基苯甲酸丙酯、脱氢乙酸钠、硫柳汞以及它们的混合物。防腐剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/mL至约50mg/mL,例如约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定防腐剂中的每一种防腐剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0191] 在另一个实施方案中,药物组合物包含等渗剂。该实施方案的非限制性示例包括盐(诸如氯化钠)、氨基酸(诸如甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸和苏氨酸)、糖醇(诸如甘油、1,2-丙二醇、丙二醇)、1,3-丙二醇和1,3-丁二醇)、聚乙二醇(例如,PEG400)以及它们的混合物。等渗剂的另一个示例包括糖。糖的非限制性示例可包括单糖、二糖或多糖,或水溶性葡聚糖,包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、葡聚糖、支链淀粉、糊精、环糊精、$_{\alpha}$和β-HPCD、可溶性淀粉、羟乙基淀粉或羧甲基纤维素钠。等渗剂的另一个示例是糖醇,其中术语"糖醇"被定义为具有至少一个-OH基团的C(4-8)烃。糖醇的非限制性示例包括甘露糖醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇、己六醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。等渗剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/mL至约50mg/mL,例如约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定等渗剂中的每一种等渗剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0192] 在另一个实施方案中,药物组合物包含螯合剂。螯合剂的非限制性示例包括柠檬酸、天冬氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)的盐、以及它们的混合物。螯合剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/mL至约50mg/mL,例如约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定螯合剂中的每一种螯合剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0193] 在另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂。稳定剂的非限制性示例包括一种或多种聚集抑制剂、一种或多种氧化抑制剂、一种或多种表面活性剂和/或一种或多种蛋白酶抑制剂。

[0194] 在另一个实施方案中,药物组合物包含稳定剂,其中所述稳定剂为羧基/羟基纤维素及其衍生物(诸如HPC、HPC-SL、HPC-L和HPMC)、环糊精、2-甲硫基乙醇、聚乙二醇(诸如PEG 3350)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、盐(诸如氯化钠)、含硫的物质(诸如单硫代甘油)或巯基乙酸。稳定剂可单独存在或在聚集体中以约0.01mg/mL至约50mg/mL,例如约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定稳定剂中的每一种稳定剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0195] 在另外的实施方案中,药物组合物包含一种或多种表面活性剂,优选一种表面活性剂、至少一种表面活性剂或两种不同的表面活性剂。术语"表面活性剂"是指任何由水溶性部分(亲水性)和脂溶性和部分(亲脂性)组成的分子或离子。例如,表面活性剂可选自由阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和/或两性离子表面活性剂组成的组。表面活性剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定表面活性剂中的每一种表面活性剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0196] 在另一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种蛋白酶抑制剂,诸如例如EDTA和/或苯甲脒盐酸盐(HCl)。蛋白酶抑制剂可单独存在或在聚集体中以约0.1mg/mL至约20mg/mL的浓度存在。包含这些特定蛋白酶抑制剂中的每一种蛋白酶抑制剂的药物组合物构成另选实施方案。

[0197] 在另一个总的方面,本文提供了产生包含本文提供的抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,该方法包括将抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载剂组合以获得药物组合物。

[0198] 使用方法

[0199] 本文提供的抗体的功能活性可通过本领域已知及如本文所述的方法进行表征。用

于表征抗体及其抗原结合片段的方法包括但不限于亲和力和特异性测定,包括Biacore、ELISA和OctetRed分析;通过FACS检测抗体与靶细胞的结合的结合测定;检测抗体与细胞上的靶抗原的结合的结合测定。根据具体的实施方案,用于表征抗体及其抗原结合片段的方法包括以下所述的那些。在某些实施方案中,该抗体是Vβ17抗体。

[0200] 还提供了活化表达Vβ17的T细胞的方法,该方法包括使T细胞与本文提供的Vβ17抗体接触。在一些实施方案中,与表达Vβ17的对照T细胞相比,该接触导致CD69、CD25和/或颗粒酶B表达增加。

[0201] 在另一个总的方面,提供了灭活表达Vβ17的T细胞的方法,该方法包括使T细胞与结合本文提供的Vβ17的抗体接触。在另一个总的方面,提供了阻断表达Vβ17的T细胞的活化的方法,该方法包括使T细胞与结合本文提供的Vβ17的抗体接触。在另一个总的方面,提供了调节表达Vβ17的T细胞的活化的方法,该方法包括使T细胞与结合本文提供的Vβ17的抗体接触。

[0202] 本文还提供了一种治疗受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用本文提供的Vβ17抗体。本文还提供了一种治疗受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用本文提供的Vβ17抗原结合片段。本文还提供了一种治疗受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用包含本文提供的Vβ17抗体的药物组合物。本文还提供了一种治疗受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用包含本文提供的Vβ17抗原结合片段的药物组合物。

[0203] 本文还提供了用于治疗疾病的Vβ17抗体,其中本文提供了Vβ17抗体。在一些实施方案中,该疾病全部或部分地由具有存在于靶细胞的表面上的第二靶标的靶细胞引起。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是有需要的受试者。

[0204] 本文还提供了Vβ17抗体在制造用于治疗疾病的药物中的用途,其中本文提供了Vβ17抗体。在一些实施方案中,该疾病全部或部分地由具有存在于靶细胞的表面上的第二靶标的靶细胞引起。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是有需要的受试者。

[0205] 在一些实施方案中,受试者是有需要的受试者。在一些实施方案中,受试者是人。在具体的实施方案中,向受试者施用有效量。

[0206] 如本文所用,术语“有效量”是指在受试者中引起期望的生物学或药物学应答的活性成分或组分的量。

[0207] 根据具体实施方案,有效量是指足以实现以下作用中的一者、两者、三者、四者或更多者的治疗量:(i)减小或改善所治疗疾病、病症或病况或与之相关联的症状的严重性;(ii)减少要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的持续时间;(iii)预防要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展;(iv)引起要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状消退;(v)预防要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状发展或发作;(vi)预防要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状复发;(vii)减少患有要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的住院治疗;(viii)减少患有要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的住院时间;(ix)提高患有要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状的受试者的存活;(xi)抑制或减少受试者中要治疗的疾病、障碍或病症或与之相关联的症状;和/或(xii)增强或改善另一种疗法的预防或治疗效果。

[0208] 有效量或剂量可根据各种因素,诸如所治疗疾病、病症或病况、施用方式、目标位点、受试者的生理状态(包括例如年龄、体重、健康)、受试者是人还是动物、施用的其它药物,以及治疗是预防性的还是治疗性的而变化。最佳地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0209] 根据特定实施方案,本文所述的组合物被配制成适于施用于受试者的预期途径。例如,本文所述组合物可被配制成适于静脉内、皮下或肌内注射施用。

[0210] 如本文所用,术语“处理”和“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)均旨在是指与癌症有关的至少一种可测量物理参数的改善或逆转,其不一定是受试者中可识别的,但能够在受试者中识别。术语“处理”和“治疗”也可指导致消退,预防发展,或至少延缓疾病、障碍或病症的发展。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指减轻、预防发展或发作,或缩短与疾病、障碍或病症(诸如肿瘤或更优选地癌症)相关的一种或多种症状的持续时间。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指预防疾病、障碍或病症的复发。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指患有疾病、障碍或病症的受试者的存活提高。在一个特定实施方案中,“处理”和“治疗”是指受试者中疾病、障碍或病症的消除。

[0211] 在一些实施方案中,本文提供的Vβ17抗体与补充疗法组合使用。

[0212] 如本文所用,在将两种或更多种疗法施用于受试者的上下文中,术语“联合”是指使用多于一种疗法。术语“联合”的使用并不限制疗法施用于受试者的次序。例如,第一疗法(例如,本文所述的组合物)可在第二疗法施用至受试者之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周以前),与此同时,或之后(例如,5分钟、1 5分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周以后)施用。

[0213] 本文提供的Vβ17抗体也可用作检测表达Vβ17的细胞的试剂。因此,在另外的方法中,提供了检测表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括使细胞与本文提供的Vβ17抗体接触。在某些实施方案中,检测通过ELISA进行。在一些实施方案中,检测通过FACS分析进行。还提供了包含本文提供的Vβ17抗体和使用说明书的试剂盒。

[0214] 富集和检测方法

[0215] 在一个方面,本文提供的Vβ17抗体用作检测表达Vβ17的细胞的试剂。因此,在其它方法中,提供了检测表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括使细胞与本文提供的Vβ17抗体接触。在某些实施方案中,检测通过ELISA进行。在一些实施方案中,检测通过FACS分析进行。还提供了包含本文提供的Vβ17抗体和使用说明书的试剂盒。

[0216] 可使用已知技术诸如珠、微流体、固体载体、柱等来完成富集、分离、隔离、纯化、分选、选择、捕获或检测或它们的任何组合。例如,当与本文提供的Vβ17抗体结合时,可使用已知方法分离或可视化Vβ17细胞。

[0217] 本文提供的Vβ17抗体或多特异性Vβ17抗体可用于选择性富集、分离、隔离、纯化、分选、选择、捕获或检测表达Vβ17的细胞。本文提供的Vβ17抗体或多特异性Vβ17抗体可以双特异性形式使用,例如含有特异性结合Vβ17的第一抗原结合结构域和特异性结合第二靶标的第二抗原结合结构域。在其它实施方案中,本文提供的多特异性Vβ17抗体可以进一步掺入第三抗原结合结构域的形式使用,该第三抗原结合结构域特异性结合第三抗原(例如,在三特异性抗体处)。在其它实施方案中,本文提供的多特异性Vβ17抗体可以进一步掺入第四

抗原结合结构域的形式使用,该第四抗原结合结构域特异性结合第四抗原。(例如,作为四特异性抗体)。

[0218] 在一个方面,本文提供了富集表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及富集与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及分离与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了隔离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及隔离与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了纯化表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及纯化与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分选表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及分选与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了选择表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及选择与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了捕获表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及捕获与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了检测表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:提供包括表达Vβ17的细胞的样本;使该样本与本文提供的Vβ17抗体接触;以及检测与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。

[0219] 在一个方面,本文提供了富集表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及富集与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及分离与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了隔离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及隔离与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了纯化表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及纯化与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分选表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及分选与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了选择表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17体接触;以及选择与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了捕获表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及捕获与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了检测表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17体接触;以及检测与Vβ17抗体结合的表达Vβ17的细胞。

[0220] 在一个方面,本文提供了富集表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来富集表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来分离表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了隔离表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表

达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来隔离表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了纯化表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来纯化表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了分选表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来分选表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了选择表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来选择表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了捕获表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17抗体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来捕获表达Vβ17的细胞。在一个方面,本文提供了检测表达Vβ17的细胞的方法,该方法包括:使表达Vβ17的细胞与本文提供的Vβ17体接触;以及基于表达Vβ17的细胞与Vβ17抗体的结合来检测表达Vβ17的细胞。

[0221] 在方法的某些实施方案中,表达Vβ17的细胞是T细胞。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞在细胞群中。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞在淋巴细胞群中。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞在T细胞群中。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为细胞群提供。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为淋巴细胞群提供。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为T细胞群提供。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为包含细胞群的样本提供。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为包含淋巴细胞群的样本提供。在方法的一些实施方案中,表达Vβ17的细胞作为包含T细胞群的样本提供。在方法的一些实施方案中,样本是血液样本。在方法的一些实施方案中,样本是组织样本。在方法的一些实施方案中,样本是组织培养样本。

[0222] 在方法的一些实施方案中,Vβ17抗体是本文提供的多特异性Vβ17抗体。在方法的一些实施方案中,Vβ17抗体是本文提供的双特异性Vβ17抗体。在方法的一些实施方案中,Vβ17抗体是本文提供的三特异性Vβ17抗体。在方法的一些实施方案中,Vβ17抗体是本文提供的四特异性Vβ17抗体。在某些实施方案中,Vβ17抗体与Vβ17特异性结合。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)结合Vβ17的第一结合结构域,和(b)结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)结合Vβ17的第一结合结构域,和(b)结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域,以及(c)结合第三靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第三结合结构域。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)结合Vβ17的第一结合结构域,和(b)结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域,(c)结合第三靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第三结合结构域,以及(d)结合第四靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第四结合结构域。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)特异性结合Vβ17的第一结合结构域,以及(b)特异性结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)特异性结合Vβ17的第一结合结构域,和(b)特异性结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域,以及(c)特异性结合第三靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第三结合结构域。在一个实施方案中,多特异性Vβ17抗体包含:(a)特异性结合Vβ17的第一结合结构域,和(b)特异性结合第二靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第二结合结构域,(c)特异性结合第三靶标(例如,不为Vβ17的靶标)的第三结合结构域,以及(d)特异性结合第四靶标(例

如,不为Vβ17的靶标)的第四结合结构域。

[0223] 在本文提供的方法的具体实施方案中,该方法使用多标记物检测。在一些实施方案中,多标记物检测使用本文提供的多特异性Vβ17抗体。在一些实施方案中,多标记物检测使用本文提供的双特异性Vβ17抗体。在一些实施方案中,多标记物检测使用本文提供的三特异性Vβ17抗体。在一些实施方案中,多标记物检测使用本文提供的四特异性Vβ17抗体。

[0224] 在本文提供的方法的某些实施方案中,这些方法作为T细胞制造过程中的步骤包括在内。在某些实施方案中,细胞是CAR-T细胞。在本文提供的方法的某些实施方案中,这些方法作为T细胞修饰过程中的步骤包括在内。

[0225] 在本文提供的方法的某些实施方案中,这些方法作为诊断方法中的步骤包括在内。在本文提供的方法的某些实施方案中,这些方法作为定量表达Vβ17的T细胞的方法中的步骤包括在内。

[0226] 在本文提供的方法的某些实施方案中,该方法还包括扩增富集的、分离的、隔离的、纯化的、分选的、选择的、捕获的或检测到的表达Vβ17的细胞。在某些实施方案中,扩增在体外进行。在某些实施方案中,扩增在体内进行。在本文提供的方法的某些实施方案中,该方法还包括培养富集的、分离的、隔离的、纯化的、分选的、选择的、捕获的或检测到的表达Vβ17的细胞。在某些实施方案中,培养在体外进行。在某些实施方案中,培养在体内进行。在本文提供的方法的某些实施方案中,该方法还包括定量富集的、分离的、隔离的、纯化的、分选的、选择的、捕获的或检测到的表达Vβ17的细胞。

[0227] 实施方案

[0228] 本发明提供了以下非限制性实施方案。

[0229] 在一组实施方案中,提供了:

[0230] A1.一种结合Vβ17的抗体,所述抗体包含:

[0231] (1)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL;

[0232] (2)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL;

[0233] (3)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL;

[0234] (4)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL;

[0235] (5)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH

CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL;

[0236] (6)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL;

[0237] (7)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL;

[0238] (8)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL;

[0239] (9)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL;

[0240] (10)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL;

[0241] (11)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL;

[0242] (12)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL;或者

[0243] (13)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL

[0244] A2.根据实施方案A1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Kabat编号系统。

[0245] A3.根据实施方案A1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Chothia编号系统。

[0246] A4.根据实施方案A1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据AbM编号系统。

[0247] A5.根据实施方案A1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Contact编号系统。

[0248] A6.根据实施方案A1所述的抗体,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据IMGT编号系统。

[0249] A7.根据实施方案A1至A6中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0250] A8.根据实施方案A1至A7中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG抗体。

[0251] A9.根据实施方案A8所述的抗体,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

[0252] A10.根据实施方案A1至A9中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含κ轻链。

[0253] A11.根据实施方案A1至A9中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含λ轻链。

[0254] A12.根据实施方案A1至A11中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0255] A13.根据实施方案A1至A12中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合Vβ17抗原。

[0256] A14.根据实施方案A1至A12中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合Vβ17表位。

[0257] A15.根据实施方案A1至A14中任一项所述的抗体,其中所述抗体与Vβ17特异性结合。

[0258] A16.根据实施方案A1至A15中任一项所述的抗体,其中所述VHCDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成所述Vβ17的抗原的结合位点。

[0259] A17.根据实施方案A1至A15中任一项所述的抗体,其中所述VHCDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成所述Vβ17的表位的结合位点。

[0260] A18.根据实施方案A1至A17中任一项所述的抗体,其中所述Vβ17存在于T细胞的表面上。

[0261] A19.根据实施方案A1至A18中任一项所述的抗体,其中所述抗体是多价的。

[0262] A20.根据实施方案A19所述的抗体,其中所述抗体能够结合至少三个抗原。

[0263] A21.根据实施方案A19所述的抗体,其中所述抗体能够结合至少四个抗原。

[0264] A22.根据实施方案A19所述的抗体,其中所述抗体能够结合至少五个抗原。

[0265] A23.根据实施方案A1至A22中任一项所述的抗体,其中所述抗体是多特异性抗体。

[0266] A24.根据实施方案A23所述的抗体,其中所述抗体是双特异性抗体。

[0267] A25.根据实施方案A23所述的抗体,其中所述抗体是三特异性抗体。

[0268] A26.根据实施方案A23所述的抗体,其中所述抗体是四特异性抗体。

[0269] A27.一种核酸,所述核酸编码根据实施方案A1至A26中任一项所述的抗体。

[0270] A28.一种载体,所述载体包含根据实施方案A27所述的核酸。

[0271] A29.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据实施方案A28所述的载体。

[0272] A30.一种试剂盒,所述试剂盒包括根据实施方案A28所述的载体以及用于所述载体的包装。

[0273] A31.一种试剂盒,所述试剂盒包含根据实施方案A1至A26中任一项所述的抗体及用于所述抗体的包装。

[0274] A32.一种将表达Vβ17的T细胞引导到靶细胞的方法,所述方法包括使根据实施方

案A1至A26中任一项所述的Vβ17抗体与所述靶细胞接触,其中所述第二靶标存在于所述靶细胞的表面上,并且其中所述接触将所述T细胞引导到所述靶细胞。

[0275] A33.一种抑制靶细胞的生长或增殖的方法,所述方法包括使根据实施方案A1至A26中任一项所述的Vβ17抗体与具有存在于所述靶细胞的表面上的所述第二靶标的所述靶细胞接触,其中所述接触是在表达所述Vβ17的T细胞存在下,并且其中所述接触导致抑制所述靶细胞的生长或增殖。

[0276] A34.一种消除受试者中的靶细胞的方法,所述方法包括使根据实施方案A1至A26中任一项所述的Vβ17抗体与具有存在于所述靶细胞的表面上的所述第二靶标的所述靶细胞接触,其中所述接触在表达所述Vβ17的T细胞存在下,并且其中所述接触导致消除所述靶细胞。

[0277] 在一组实施方案中,提供了:

[0278] B1.一种药物组合物,所述药物组合物包含结合Vβ17的抗体以及药学上可接受的载体。

[0279] B2.根据实施方案B1所述的药物组合物,其中结合Vβ17的所述抗体

[0280] 包含:

[0281] (1)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL;

[0282] (2)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL;

[0283] (3)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL;

[0284] (4)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL;

[0285] (5)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL;

[0286] (6)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL;

[0287] (7)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL;

[0288] (8)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL;

[0289] (9)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL;

[0290] (10)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL;

[0291] (11)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL;

[0292] (12)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL;或者

[0293] (13)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL。

[0294] B3.根据实施方案B2所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VHCDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Kabat编号系统。

[0295] B4.根据实施方案B2所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VHCDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Chothia编号系统。

[0296] B5.根据实施方案B2所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VHCDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据AbM编号系统。

[0297] B6.根据实施方案B2所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VHCDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Contact编号系统。

[0298] B7.根据实施方案B2所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VHCDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据IMGT编号系统。

[0299] B8.根据实施方案B1至B7中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体是人源化抗

体。

[0300] B9.根据实施方案B1至B8中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体是IgG抗体。

[0301] B10.根据实施方案B9所述的药物组合物,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

[0302] B11.根据实施方案B1至B10中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体包含K轻链。

[0303] B12.根据实施方案B1至B11中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体包含λ轻链。

[0304] B13.根据实施方案B1至B 1 2中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0305] B14.根据实施方案B1至B13中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体结合Vβ17抗原。

[0306] B15.根据实施方案B1至B13中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体结合Vβ17表位。

[0307] B16.根据实施方案B1至B15中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体与Vβ17特异性结合。

[0308] B17.根据实施方案B1至B16中任一项所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成Vβ17的抗原的结合位点。

[0309] B18.根据实施方案B1至B16中任一项所述的药物组合物,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成Vβ17的表位的结合位点。

[0310] B19.根据实施方案B1至B18中任一项所述的药物组合物,其中所述Vβ17存在于T细胞的表面上。

[0311] B20.根据实施方案B1至B19中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体是多价的。

[0312] B21.根据实施方案B20所述的药物组合物,其中所述抗体能够结合至少三个抗原。

[0313] B22.根据实施方案B20所述的药物组合物,其中所述抗体能够结合至少四个抗原。

[0314] B23.根据实施方案B20所述的药物组合物,其中所述抗体能够结合至少五个抗原。

[0315] B24.根据实施方案B1至B23中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体是多特异性抗体。

[0316] B25.根据实施方案B24所述的药物组合物,其中所述抗体是双特异性抗体。

[0317] B26.根据实施方案B24所述的药物组合物,其中所述抗体是三特异性抗体。

[0318] B27.根据实施方案B24所述的药物组合物,其中所述抗体是四特异性抗体。

[0319] B28.一种生产根据实施方案B1至B27中任一项所述的药物组合物的方法,所述方法包括将所述抗体与药学上可接受的载体组合以获得所述药物组合物。

[0320] 在一组实施方案中,提供了:

[0321] C1.一种治疗受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的结合Vβ17的抗体,其中所述疾病全部或部分地由具有在所述靶细胞的表面上存在的所述第二靶标的靶细胞引起。

[0322] C2.根据实施方案C1所述的方法,其中结合Vβ17的所述抗体包含:

[0323] (1)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH

CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序gq的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VL;

[0324] (2)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL;

[0325] (3)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VL;

[0326] (4)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的VL;

[0327] (5)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的VL;

[0328] (6)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VL;

[0329] (7)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的VL;

[0330] (8)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:269的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的VL;

[0331] (9)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:303的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:304的氨基酸序列的VL;

[0332] (10)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VHCDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:337的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:338的氨基酸序列的VL;

[0333] (11)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:371的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:372的氨基酸序列的VL;

[0334] (12)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:405的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:406的氨基酸序列的VL;或者

[0335] (13)(i)VH,所述VH包含分别具有VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3,这些VH CDR属于具有SEQ ID NO:439的氨基酸序列的VH;和(ii)VL,所述VL包含分别具有VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3,这些VL CDR属于具有SEQ ID NO:440的氨基酸序列的VL。

[0336] C3.根据实施方案C2所述的方法,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Kabat编号系统。

[0337] C4.根据实施方案C2所述的方法,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Chothia编号系统。

[0338] C5.根据实施方案C2所述的方法,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据AbM编号系统。

[0339] C6.根据实施方案C2所述的方法,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据Contact编号系统。

[0340] C7.根据实施方案C2所述的方法,其中所述VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列是根据IMGT编号系统。

[0341] C8.根据实施方案C1至C7中任一项所述的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0342] C9.根据实施方案C1至C8中任一项所述的方法,其中所述抗体是IgG抗体。

[0343] C10.根据实施方案C9所述的方法,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

[0344] C11.根据实施方案C1至C10中任一项所述的方法,其中所述抗体包含K轻链。

[0345] C12.根据实施方案C1至C1 0中任一项所述的方法,其中所述抗体包含λ轻链。

[0346] C13.根据实施方案C1至C12中任一项所述的方法,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0347] C14.根据实施方案C1至C13中任一项所述的方法,其中所述抗体结合Vβ17抗原。

[0348] C15.根据实施方案C1至C13中任一项所述的方法,其中所述抗体结合Vβ17表位。

[0349] C16.根据实施方案C1至C1 5中任一项所述的方法,其中所述抗体与Vβ17特异性结合。

[0350] C17.根据实施方案C1至C16中任一项所述的方法,其中所述VHCDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成所述Vβ17的抗原的结合位点。

[0351] C18.根据实施方案C1至C16中任一项所述的方法,其中所述VHCDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3形成所述Vβ17的表位的结合位点。

[0352] C19.根据实施方案C1至C18中任一项所述的方法,其中所述Vβ17存在于T细胞的表面上。

[0353] C20.根据实施方案C1至C19中任一项所述的方法,其中所述抗体是多价的。

[0354] C21.根据实施方案C20所述的方法,其中所述抗体能够结合至少三个抗原。

[0355] C22.根据实施方案C20所述的方法,其中所述抗体能够结合至少四个抗原。

[0356] C23.根据实施方案C20所述的方法,其中所述抗体能够结合至少五个抗原。

[0357] C24.根据实施方案C1至C23中任一项所述的方法,其中所述抗体是多特异性抗体。

[0358] C25.根据实施方案C24所述的方法,其中所述抗体是双特异性抗体。

[0359] C26.根据实施方案C24所述的方法,其中所述抗体是三特异性抗体。

[0360] C27.根据实施方案C24所述的方法,其中所述抗体是四特异性抗体。

[0361] C28.根据实施方案C1至C27中任一者的方法,其中所述受试者是人。

[0362] C29.根据实施方案C1至C27中任一项所述的方法,其中所述受试者是有需要的受试者。

[0363] C30.一种活化表达Vβ17的T细胞的方法,所述方法包括使所述T细胞与根据实施方案C1至C29中任一项所述的抗体接触。

[0364] C31.根据实施方案C30所述的方法,其中与表达Vβ17的对照T细胞相比,所述接触导致CD69、CD25和/或颗粒酶B表达增加。

[0365] C32.一种用于制备与多于一个靶分子结合的抗体的方法,所述方法包括:用于执行获得与T细胞上存在的Vβ17结合的第一结合结构域的功能的步骤;用于执行获得与靶细胞的表面上的第二靶标结合的第二结合结构域的功能的步骤;以及用于执行提供与T细胞上存在的Vβ17和靶细胞的表面上的第二靶标结合的抗体的功能的步骤。

[0366] C33.根据实施方案C32所述的方法,其中所述用于执行获得与靶细胞的表面上的第二靶标结合的第二结合结构域的功能的步骤重复n次,并且进一步包括用于执行提供与T细胞上存在的Vβ17和n个靶分子结合的第一结合结构域的功能的n个步骤,其中n为至少2。

[0367] 在本文的实施例中提供了与Vβ17结合的示例性抗体。

[0368] 例如在实施例以及表1至表6中,本文提供了与Vβ17结合的示例性结合剂。

[0369] 本文描述了本发明的特定实施方案。在阅读前述描述后,所公开的实施方案的变型对于本领域的技术人员来说可能变得显而易见,并且预期那些技术人员可适当地采用此类变型。因此,本发明旨在以不同于本文具体描述的方式实践,并且本发明包括在适用法律允许的情况下在所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或以其它方式与上下文明显矛盾,否则在其所有可能变型中的上述元素的任何组合均涵盖于本发明中。已描述了本发明的多个实施方案。然而,应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可进行各种修改。因此,实施例部分中的描述旨在说明而非限制权利要求书中描述的本发明的范围。

[0370] 实施例

[0371] 实施例1:结合Vβ17的抗体

[0372] 1.1:Vβ17单克隆的鉴定

[0373] 采用基于细胞的方法鉴定Vβ17特异性单克隆。

[0374] 小鼠在新生儿期用NSO-WT细胞耐受,然后每周用表达TCRVα10.2*Vβ17.2的NSO细胞系免疫3次加强。

[0375] 通过使用SKW3细胞系的3种变体[SKW3-1(Vα10*Vβ17)、SKW3-2(Vα12*Vβ17]、SKW3-

3(Vα10*Vβ7/9)]检查对Vβ17.2的特异性来评估高滴度。

[0376] 如图1所示,使用不同的细胞系和原代细胞通过流式细胞术鉴定了几种与Vβ17结合的单克隆抗体。使用抗TCR Vβ17-PE Ab,Beckman-Colter,Cat:IM2048作为阳性对照。使用山羊抗小鼠IgG PE,Southern Biotech,Cat:1030-09,E2518-RJ69Y作为阴性对照。

[0377] 实施例2:Vβ17抗体特性的评估

[0378] 2.1:增殖和活化

[0379] 为了测试Vβ17+细胞的增殖,用10ug/ml的Vβ17抗体或对照抗体(B17B21)包被96孔ELISA板,并温24小时。将PBMC解冻并用细胞示踪紫标记以追踪增殖。将0.5MPBMC细胞/孔/200ul的10%RPMI培养基(不含IL-2)在CO_2培养箱中培养24小时。将细胞从96孔转移到含有200μl的10%RPMI培养基(无IL-2)的48孔培养板中。使用标记物CD25、CD69和CD71检查CTV稀释液的增殖和活化状态。

[0380] 如图2所示,来自7个亲本的单克隆显示出良好的激动特性。选择具有良好激动特性的26个单克隆进行纯化。

[0381] 对26种纯化的抗体观察到差异增殖动力学。如图3所示,来自亲本28B2、28C9和28D2的单克隆显示出良好的增殖,并用于进一步测定。

[0382] 对26种纯化抗体观察到差异CD71上调。如图4所示,来自亲本28B2、28C9和28D2的单克隆显示出良好的CD71上调,并用于进一步测定。

[0383] 2.2:Vβ17结合

[0384] 使用SKW3细胞系变体评估了10种与Vβ17结合的最佳激动性单克隆抗体。如图5所示,属于3种不同亲本的10种纯化抗体与SKW3-1和SKW3-2细胞系良好结合,而不与不表达Vβ17的SKW3-3细胞良好结合。14H7亲本的纯化抗体不能良好地结合在SKW3-2细胞系上,并作为阴性对照被包括在内。

[0385] 评估了1 0个选择的纯化单克隆与PBMC的结合。如图6所示,属于3种不同亲本的10种纯化抗体与PBMC上的T细胞良好结合。

[0386] 如图7所示,这10个候选单克隆基于它们的杂合亲本在同种型方面不同。来自3种不同亲本的纯化单克隆抗体具有不同的同种型:28D2具有IgG1,28B2具有IgG2a,并且28C9具有IgG2b。

[0387] 2.3:VB17抗体内化

[0388] 内化测定用于筛选10种候选抗体。将MMAF和抗体添加到5000个细胞/孔/50μl中,每孔50nM浓度,Ab对照、MMAF对照和3倍稀释直至第7点。将MMAF抗体与细胞温育20分钟,并重复进行测定。将板在37℃下温育96小时,然后将Cell Titre Glo添加到板中。在TECAN SPARK中读取发光,并使用式MMAF+Ab/MMAF X 100计算活力%。在GraphPad Prism中绘制数据。

[0389] 如图8所示,来自28B2亲本的单克隆显示出良好的内化。来自亲本28C9的具有非常好的激动特性的单克隆显示出较差的内化。来自亲本28D2和14H7的单克隆显示出无内化。

[0390] 实施例3:Vβ17单克隆的表位归类(Epitope binning)

[0391] 表位归类有助于将最终的单克隆分离成单独的表位识别组和抗体,从而识别与商业抗体的表位不同的表位。表位识别的区别由V基因序列的多样性支持。

[0392] 如图9A-图9C所示,使用OctetRED96的10个候选抗体的表位归类矩阵显示出3种单

独的特异性。将抗体1加载到抗小鼠IgG Fc捕获(AMC)传感器上,然后使其与抗原(TCRVα10.2*Vβ17 huFc)结合,然后在抗体2组上运行它们。将来自3种不同亲本的纯化单克隆抗体归类为3个不同组。

[0393] 此外,如使用Octet RED96评估的,与商业阳性对照抗体相比,10种候选抗体不同地归类。如图10A-图10C所示,阳性对照抗体TCRVb17 PE(Beckman-colter,目录号:IM2048)与10种候选抗体归类为不同。

[0394] 如图11所示,来自相同亲本的单克隆具有相同的VH序列。属于3种不同杂交体的单克隆的重链序列彼此不同。

[0395] 如图12所示,来自相同亲本的单克隆具有相同的VK序列。属于3种不同杂交体的单克隆的轻链序列彼此不同。

[0396] 实施例4:其它VB17抗体的进一步表征

[0397] 如图13所示,测试了12种其它抗体的增殖和活化曲线。这12种另外的抗体具有中等的激动特性和良好的PBMC结合,并被用于表位归类和基于细胞的竞争测定。

[0398] 如图14A-图14C中所示,来自一个杂交亲本23A9的单克隆归类为与阳性对照抗体(TCRVb17-PE)相似。

[0399] 如图15A-图15C所示,来自23A9的单克隆和商业抗体归类为彼此相似,但不同于来自其它杂交亲本的单克隆。

[0400] 实施例5:Vβ17抗体的基于细胞的竞争测定

[0401] 在4℃下用活/死染料处理细胞15分钟,然后将细胞接种在96孔板中。用不同浓度的人源化Vb17抗体(B17B633.001)处理细胞,并在4℃下温育40分钟。洗涤细胞并与20ug/ml纯化的小鼠Vb17抗体在4℃下温育40分钟。用二级抗体对细胞进行染色,洗涤并在Novocyte上读取。如图16中所示,大多数单克隆不与商业抗体竞争结合表达Vβ17的细胞。

[0402]

表 7.与 TCR Vβ17 结合的抗体

SEQ ID NO.	克隆名称	PBMC 结合(%)	HuTCR Vb17 x Va10.2 (SKW3_1) MFI	HuTCR Vb17 x Va12 (SKW3-2) MFI	HuTCR Vb7/9 x Va10.2 (SKW3-3) MFI	细胞内化 (EC50)	增殖 (EC50,ug/ml)	CD71 激活 (EC50)	选择
	阳性对照 Ab(商业 Vb17PE(Beckman coulter, IM-2048))	3.40%	11337	10250	610	<0.07nM	1.2	1.04	阳性对照抗体此处为人源化 B17B21 抗体
	二级 Ab 对照(山羊抗小鼠 IgG PE)	0.13%	486	472	426				
1	20A9A9	2.70%	39502	43146	448	0.29nM	>5	>5	否
2	20C12A3	2.12%	59136	85598	455	0.06nM	>5	>5	否
3	21G11A8	2.96%	48723	38927	532	较差的内化	>5	>5	是
4	21G11D5	3.06%	47493	56261	427	较差的内化	2.0	>5	是
5	23A9B10	2.74%	10062	6595	507	15.4nM	无增殖	无上调	否
6	23A9C10	3.20%	7655	3210	458	较差的内化	无增殖	无上调	否
7	23A9F7	2.32%	8596	3403	466	较差的内化	无增殖	无上调	否
8	28B2A2	3.13%	77448	36541	434	<0.07nM	较差的增值	>5	否
9	28B2A4	2.97%	45741	53757	472	<0.07nM	>5	>5	是
10	28B2F5	3.20%	81791	36648	438	<0.07nM	0.7	0.8	是
11	28C9A5	3.27%	55206	56857	438	较差的内化	0.9	0.9	是
12	28D2E6	3.27%	38042	53763	441	无内化	0.3	0.3	是
13	28D2E8	3.30%	43575	49957	452	无内化	较差的增值	>5	否

* * * * *

[0403] 本领域的技术人员应当理解,在不脱离本发明的广义的发明构思的情况下,可对上述实施方案作出修改。因此,应当理解,本发明不限于所公开的特定实施方案,而是旨在

涵盖如本说明书所定义的本发明实质和范围内的修改。

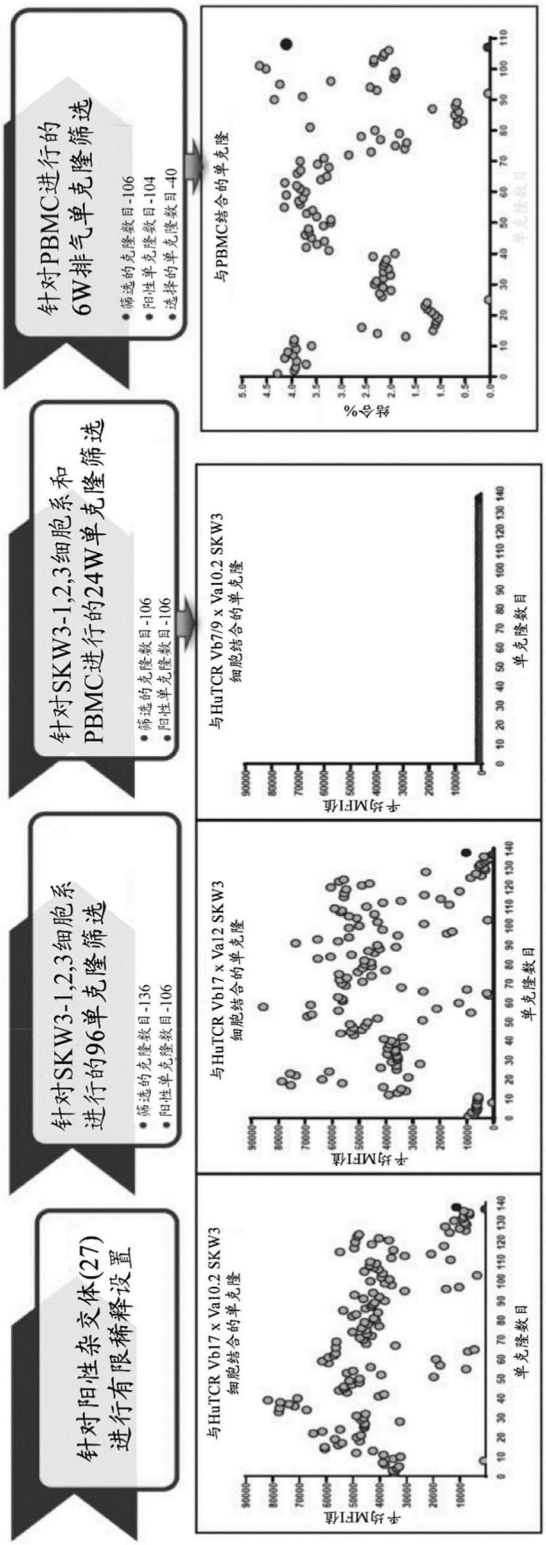

针对阳性杂交体(27)
进行有限稀释设置
针对SKW3-1,2,3细胞系
进行的96单克隆筛选
筛选的克隆数目-136
阳性单克隆数目-106
针对SKW3-1,2,3细胞系和
PBMC进行的24W单克隆筛选
筛选的克隆数目-106
阳性单克隆数目-106
针对PBMC进行的
6W排气单克隆筛选
筛选的克隆数目-106
阳性单克隆数目-104
选择的单克隆数目-40
与HuTCR Vb17 x Va10.2 SKW3
细胞结合的单克隆
平均MFI值
单克隆数目
与HuTCR Vb17 x Va12 SKW3
细胞结合的单克隆
平均MFI值
单克隆数目
与HuTCR Vb7/9 x Va10.2 SKW3
细胞结合的单克隆
平均MFI值
单克隆数目
与PBMC结合的单克隆
%结合
单克隆数目

图1

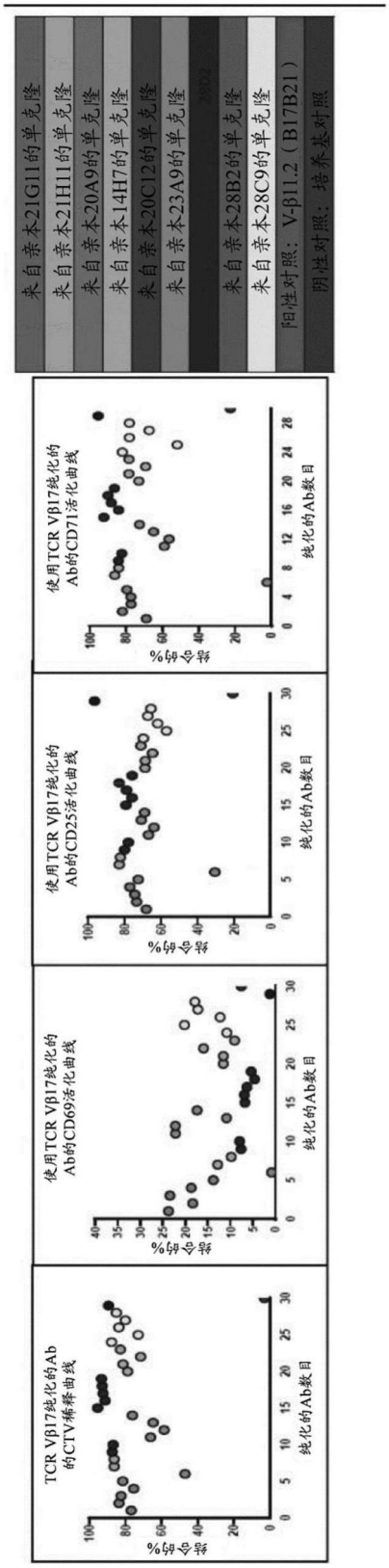
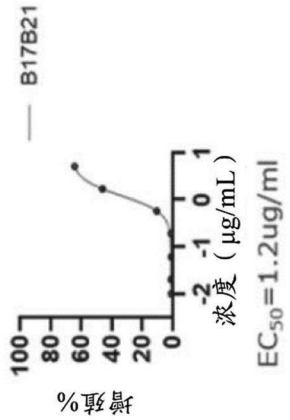

来自亲本21G11的单克隆
来自亲本21H11的单克隆
来自亲本20A9的单克隆
来自亲本14H7的单克隆
来自亲本20C12的单克隆
来自亲本23A9的单克隆
来自亲本28B2的单克隆
来自亲本28C9的单克隆
阳性对照：V-β11.2（B17B21）
阴性对照：培养基对照
TCR Vβ17纯化的Ab的CTV稀释曲线
使用TCR Vβ17纯化的Ab的CD69活化曲线
使用TCR Vβ17纯化的Ab的CD25活化曲线
使用TCR Vβ17纯化的Ab的CD71活化曲线
结合的%
纯化的Ab数目

图2



	EC_{50} 增殖
28B2A4	>5
28B2F5	0.7128
28C9C7	1.333
28C9A9	1.103
28C9A5	0.9207
28C9B11	>5
28C9B3	0.739
23A9F7	NA
23A9B10	NA
23A9H9	>5
28D2H9	>5
28D2E8	>5
28D2E4	>5
23A9C10	NA
28D2E6	0.3371
28B2G4	>5
28B2A2	>5
21G11E7	>5
21G11A8	>5
21G11D5	>5
21G11G4	>5
21H11D8	>5
20A9A9	>5
14H7B1	NA
14H7H6	>5
20C12F10	>5
20C12A3	>5

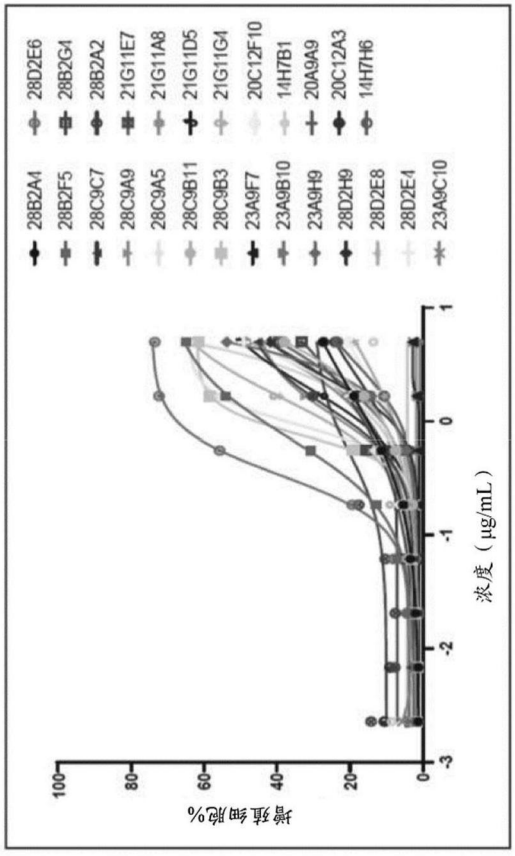
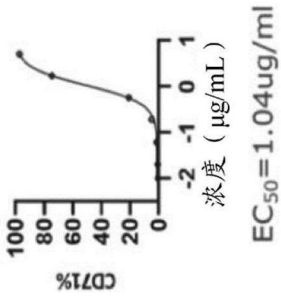


图3



	EC_{50} CD71
28B2A4	>5
28B2F5	0.7871
28C9C7	1.366
28C9A9	0.9879
28C9A5	0.9236
28C9B11	>5
28C9B3	0.7762
23A9F7	NA
23A9B10	NA
23A9H9	>5
28D2H9	>5
28D2E8	>5
28D2E4	>5
23A9C10	NA
28D2E6	0.323
28B2G4	>5
28B2A2	>5
21G11E7	>5
21G11A8	>5
21G11D5	>5
21G11G4	>5
21H11D8	>5
20A9A9	>5
14H7B1	>5
14H7H6	>5
20C12F10	>5
20C12A3	>5

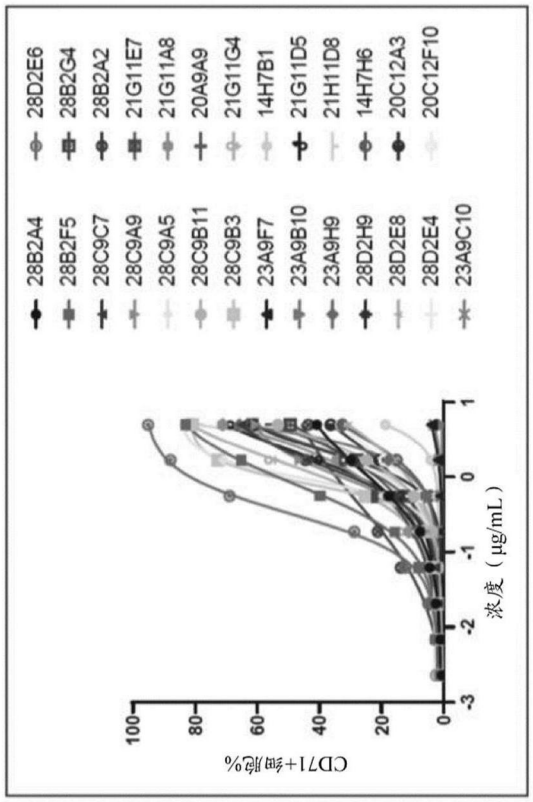


图4

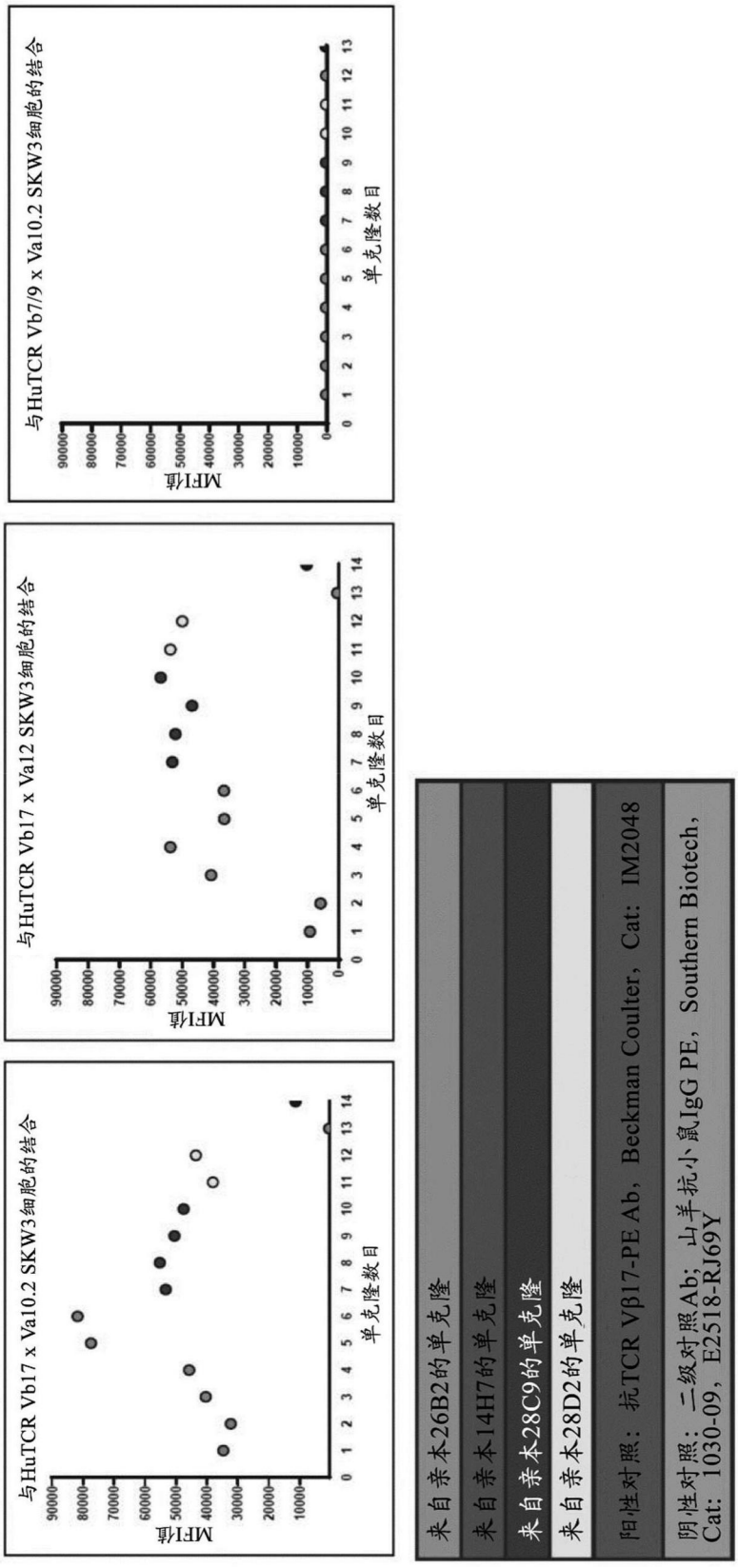

与HuTCR Vb17 x Va10.2 SKW3细胞的结合
MFI值
单克隆数目
与HuTCR Vb17 x Va12 SKW3细胞的结合
MFI值
单克隆数目
与HuTCR Vb7/9 x Va10.2 SKW3细胞的结合
MFI值
单克隆数目
来自亲本26B2的单克隆
来自亲本14H7的单克隆
来自亲本28C9的单克隆
来自亲本28D2的单克隆
阳性对照：抗TCR Vβ17-PE Ab，Beckman Coulter，Cat: IM2048
阴性对照：二级对照Ab；山羊抗小鼠IgG PE，Southern Biotech，Cat: 1030-09，E2518-RJ69Y

图5

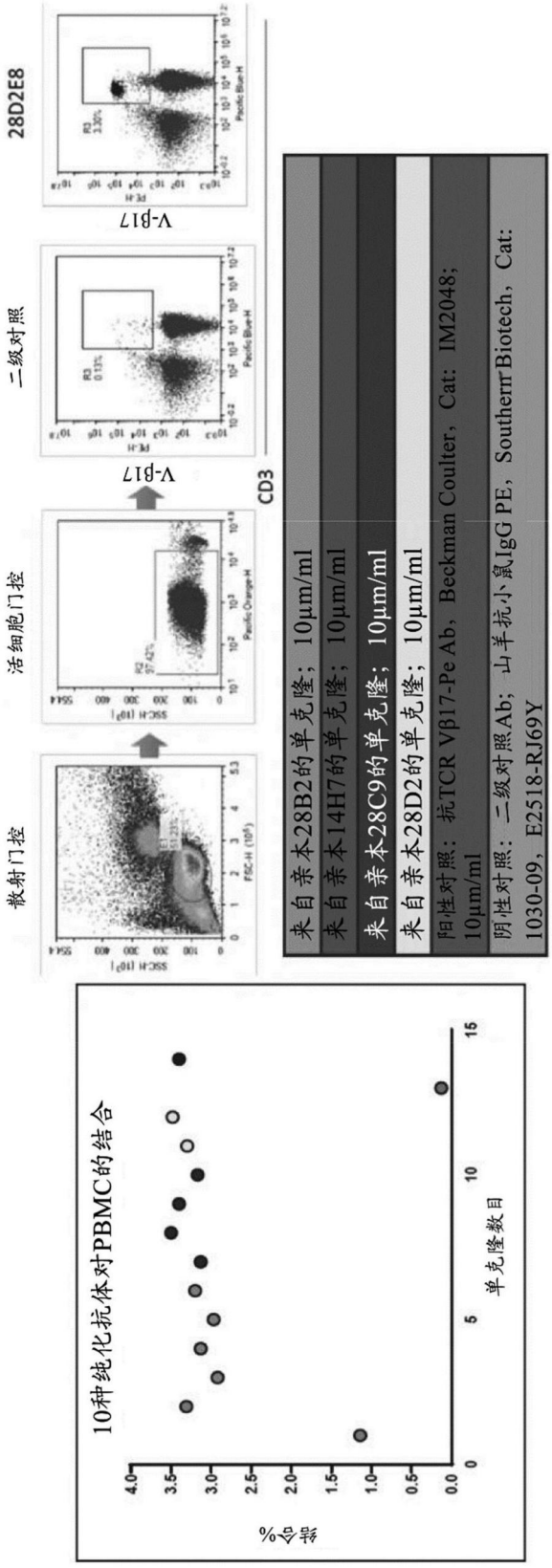

散射门控
活细胞门控
二级对照
28D2E8
V-β17
CD3
来自亲本28B2的单克隆；10μm/ml
来自亲本14H7的单克隆；10μm/ml
来自亲本28C9的单克隆；10μm/ml
来自亲本28D2的单克隆；10μm/ml
阳性对照：抗TCR Vβ17-Pe Ab，Beckman Coulter，Cat: IM2048; 10μm/ml
阴性对照：二级对照Ab；山羊抗小鼠IgG PE，SouthernBiotech，Cat: 1030-09，E2518-RJ69Y
10种纯化抗体对PBMC的结合
%结合
单克隆数目

图6

克隆名称	28B2G4	28B2A2	28B2A4	28B2F5	28C9A9	28C9C7	28C9B11	28C9A5	28D2E6	28D2E8
IgG1	0.051758	0.049998	0.053624	0.049439	0.050504	0.053449	0.051079	0.049217	1.6882	1.3951
IgG2a	1.8297	1.7856	1.8826	1.8765	0.11447	0.11215	0.14032	0.1065	0.096423	0.10172
IgG2b	0.058839	0.060283	0.063725	0.056974	1.7748	1.6087	1.8507	1.5914	0.05028	0.058756
IgG3	0.2565	0.2489	0.18801	0.12533	0.11294	0.11176	0.13881	0.11173	0.078632	0.080631
IgGA	0.16856	0.15107	0.13469	0.075837	0.072926	0.076697	0.09058	0.072193	0.060901	0.065098
IGM	0.24777	0.23027	0.1746	0.10144	0.089933	0.098229	0.11981	0.087297	0.065143	0.066006
κ	0.98279	1.0829	1.0278	1.1318	1.4892	1.4563	1.5024	1.1846	0.76103	0.60052
λ	0.22951	0.21774	0.055624	0.090403	0.082247	0.093142	0.10739	0.075841	0.05899	0.071685
快速ELISA小鼠分型试剂盒							Pierce		37503	

图7

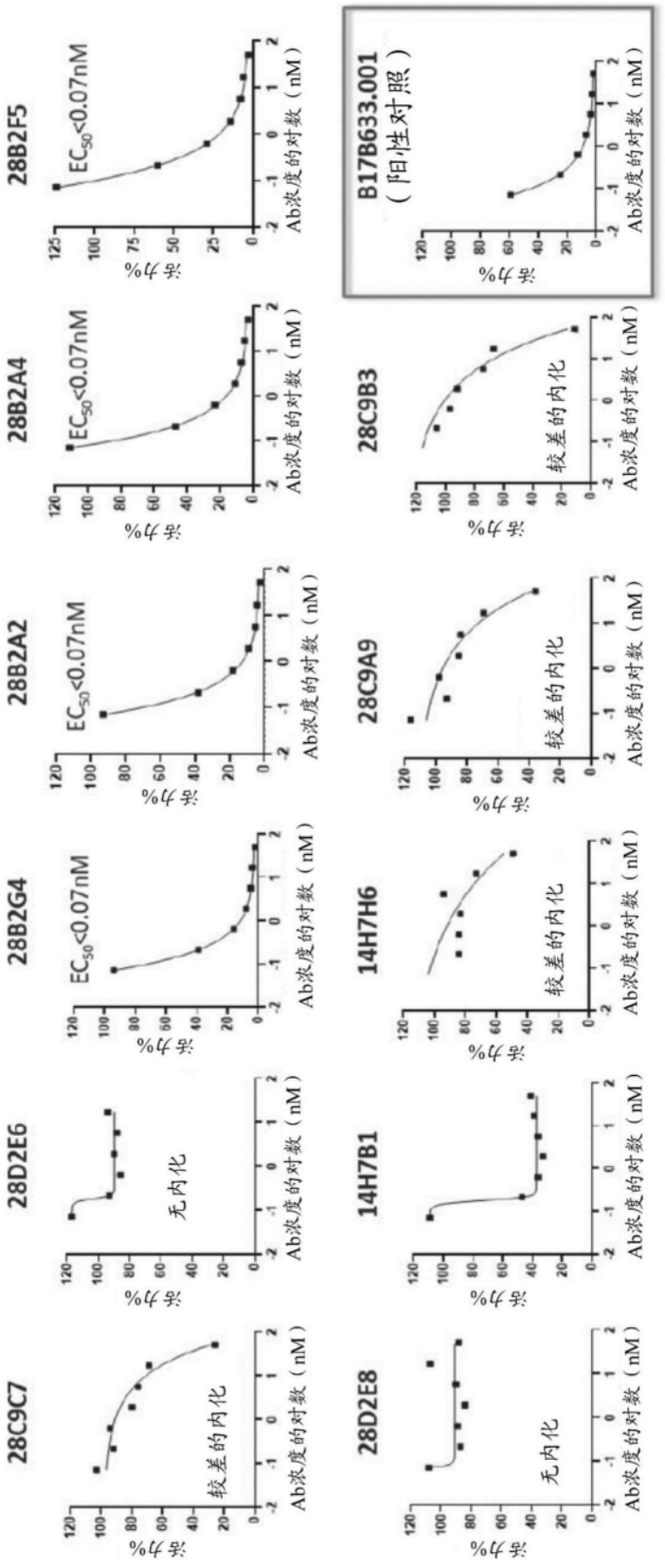
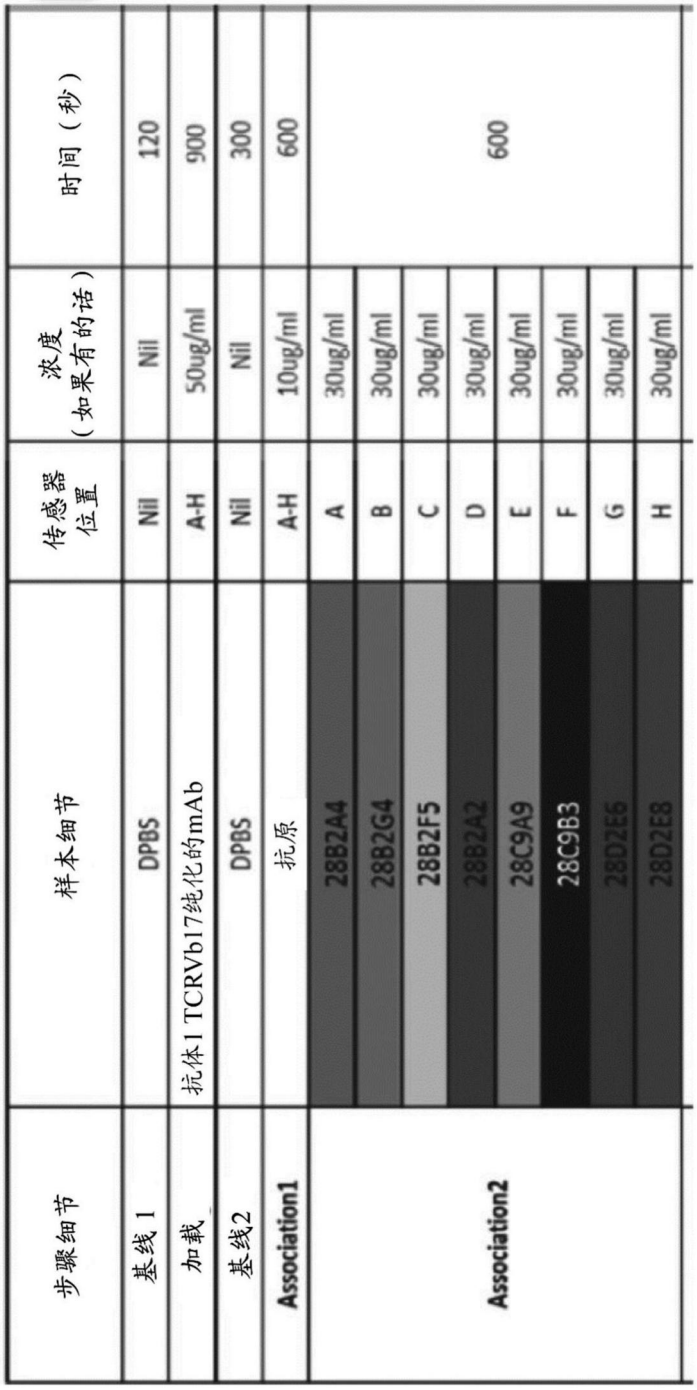

28B2F5
EC50<0.07nM
28B2A4
EC50<0.07nM
28B2A2
EC50<0.07nM
28B2G4
EC50<0.07nM
28D2E6
无内化
28C9C7
较差的内化
B17B633.001
（阳性对照）
28C9B3
较差的内化
28C9A9
较差的内化
14H7H6
较差的内化
14H7B1
28D2E8
无内化
%杀伤
Ab浓度的对数（nM）

图8



步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线 1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1 TCRVb17纯化的mAb	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	28B2A4	A	30ug/ml	600
	28B2G4	B	30ug/ml	
	28B2F5	C	30ug/ml	
	28B2A2	D	30ug/ml	
	28C9A9	E	30ug/ml	
	28C9B3	F	30ug/ml	
	28D2E6	G	30ug/ml	
	28D2E8	H	30ug/ml	

图9A

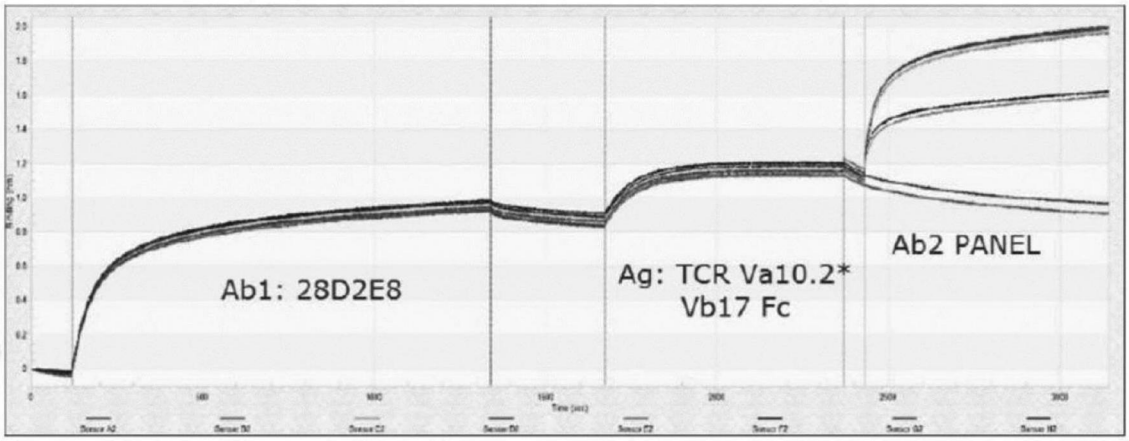


图9B

纯化的抗体	mAb作为抗体2组							
mAb作为抗体1	28B2A4	28B2G4	28B2F5	28B2A2	28C9A9	28C9B3	28D2E6	28D2E8
28B2A4	0.1883	0.194	0.2026	0.2153	0.5315	0.523	0.339	0.2388
28B2G4	0.3769	0.3944	0.4189	0.4188	0.8148	0.8084	0.7733	0.7508
28B2F5	0.3695	0.3238	0.4376	0.3695	0.7306	0.7221	0.6878	0.7797
28B2A2	0.3799	0.3434	0.3933	0.39	0.7617	0.7445	0.7055	0.7029
28C9B3	0.5214	0.5089	0.522	0.5171	0.3868	0.3799	0.5504	0.5148
28C9A9	0.4219	0.4233	0.4332	0.4327	0.4039	0.3005	0.4632	0.4491
28C9C7	0.1064	0.0772	0.0248	0.0706	-0.0829	-0.0899	0.088	0.0924
28C9A5	0.216	0.158	0.1624	0.1722	-0.0666	-0.0707	0.186	0.1797
28D2E8	0.8791	0.7945	0.8838	0.8723	0.4458	0.4306	-0.177	-0.1752
28D2E6	0.4871	0.4812	0.4991	0.5019	0.2731	0.2788	0.099	0.0318

图9C

步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线 1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1 TCRVb17纯化的mAb	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	TCRVb17PE Ab	A	30ug/ml	600
	28B2A4	B	30ug/ml	
	28B2G4	C	30ug/ml	
	28B2F5	D	30ug/ml	
	28B2A2	E	30ug/ml	
		F	30ug/ml	
	28C9B3	G	30ug/ml	
	28C9A5	H	30ug/ml	

图10A

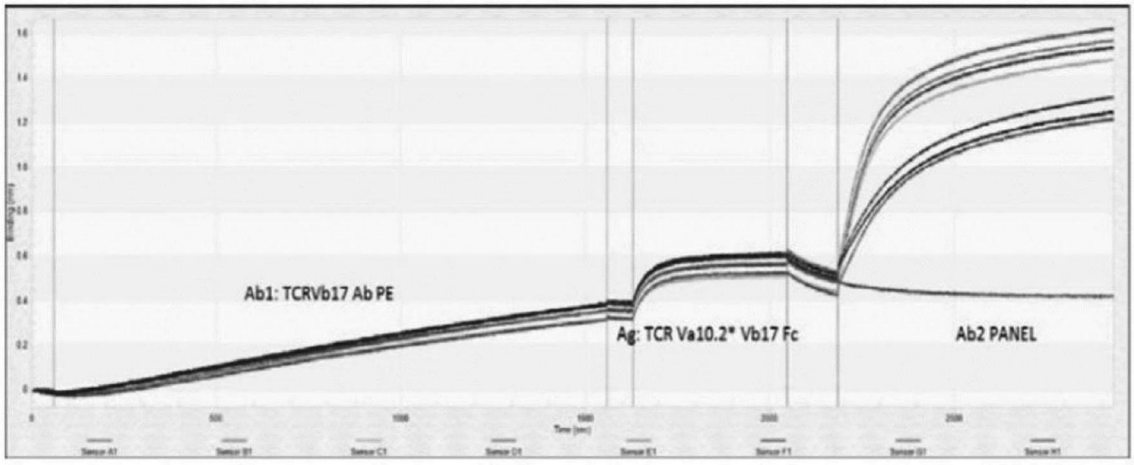


图10B

	mAb作为抗体2组										
商业TCRVb17PE作为Ab1	TCRVb17 PE Ab	28B2A4	28B2G4	28B2F5	28B2A2	28C9A9	28C9B3	28C9A5	28C9C7	28D2E6	28D2E4
TCRVb17PE	0.1592	2.8324	3.1971	2.9612	2.9628	1.8468	2.373	2.0011	1.4849	1.5273	1.5863

图10C



序列	克隆Na	序列ID	V-DOMAI	VBase2	V-D-J-RE	V-J-REGI	V区	FR1-IMG	CDR1-IM	FR2-IMG	CDR2-IM	FR3-IMG	CDR3-IM
1	28B2F5	VH1_FP_1	产量	GYTFT	EVQLQESGPELVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTDD	MHWVKQ	INPNNNH	NYNQKFK	ARSTVVP
2	28B2A4	VH2_FP_1	产量	GYTFT	EVQLQESGPELVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTDD	MHWVKQ	INPNNNH	NYNQKFK	ARSTVVP
3	28B2A2	VH3_FP_1	产量	GYTFT	EVQLQESGPELVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTDD	MHWVKQ	INPNNNH	NYNQKFK	ARSTVVP
4	28B2G4	VH7_FP_1	产量	GYTFT	EVQLQESGPELVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTDD	MHWVKQ	INPNNNH	NYNQKFK	ARSTVVP
5	28C9C7	VH6_FP_1	产量	GYTFT	EVQLQESGAELVRP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTHY	IDWTKQR	IYPGGGY	NYNENFK	TRKGYYY
6	28C9B3	VH8_FP_2	产量	GYTFT	EVQLQESGAELVRP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTHY	IDWTKQR	IYPGGGY	NYNENFK	TRKGYYY
7	28C9A9	VH9_FP_2	产量	GYTFT	EVQLQESGAELVRP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYTFTHY	IDWTKQR	IYPGGGY	NYNENFK	TRKGYYY
8	28D2E8	VH4_FP_1	产量	GYFIS	EVQLQESGPGLVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYFISSG	WKWIRQ	ISYDGSN	NYNPSLK	ARGGGY
9	28D2E6	VH5_FP_1	产量	GYFIS	EVQLQESGPGLVKP	EVQLQES	EVQLQES	EVQLQES	GYFISSG	WKWIRQ	ISYDGSN	NYNPSLK	ARGGGY

图11

序列	克隆Nan	序列ID	V-结构域F	---CDR1--->	<--CDR2-->	<---CD	V-J区	V区	FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMG	CDR2-IMG
1	28B2F5	VK1_FP_2	产量	TDIDDD	EGN.	DIKMTQS	DIKMTQSP	DIKMTQSPA	TDIDDD	MNWYQQKPGE	EGN	TLRPGVP
2	28B2A4	VK2_FP_1	产量	TDIDDD	EGN.	DIQMTQS	DIQMTQSP	DIQMTQSPA	TDIDDD	MNWYQQKPGE	EGN	TLRPGVP
3	28B2A2	VK3_FP_2	产量	TDIDDD	EGN.	DIVMTQS	DIVMTQSP	DIVMTQSPA	TDIDDD	MNWYQQKPGE	EGN	TLRPGVP
4	28B2G4	VK7_FP_1	产量	TDIDDD	EGN.	DIKMTQS	DIKMTQSP	DIKMTQSPA	TDIDDD	MNWYQQKPGE	EGN	TLRPGVP
5	28C9C7	VK6_FP_4	产量	SSVSY	DTS	QIVLSQSF	QIVLSQSPA	QIVLSQSPAI	SSVSY	MHWYQQKSGT	DTS	KLASGVP
6	28C9B3	VK8_FP_3	产量	SSVSY	DTS	QIVLSQSF	QIVLSQSPA	QIVLSQSPAI	SSVSY	MHWYQQKSGT	DTS	KLASGVP
7	28C9A9	VK9_FP_1	产量	SSVSY	DTS	QIVLSQSF	QIVLSQSPA	QIVLSQSPAI	SSVSY	MHWYQQKSGT	DTS	KLASGVP
8	28D2E8	VK4_FP_3	产量	QSIVRSNGNTY	K	DIQMTQS	DIQMTQSP	DIQMTQSPL	QSIVRSN	LEWYLQKPGQS	KVS	NRFSGVP
9	28D2E6	VK5_FP_3	产量	QSIVRSNGNTY	K	DIKMTQS	DIKMTQSP	DIKMTQSPL	QSIVRSN	LEWYLQKPGQS	KVS	NRFSGVP

图12

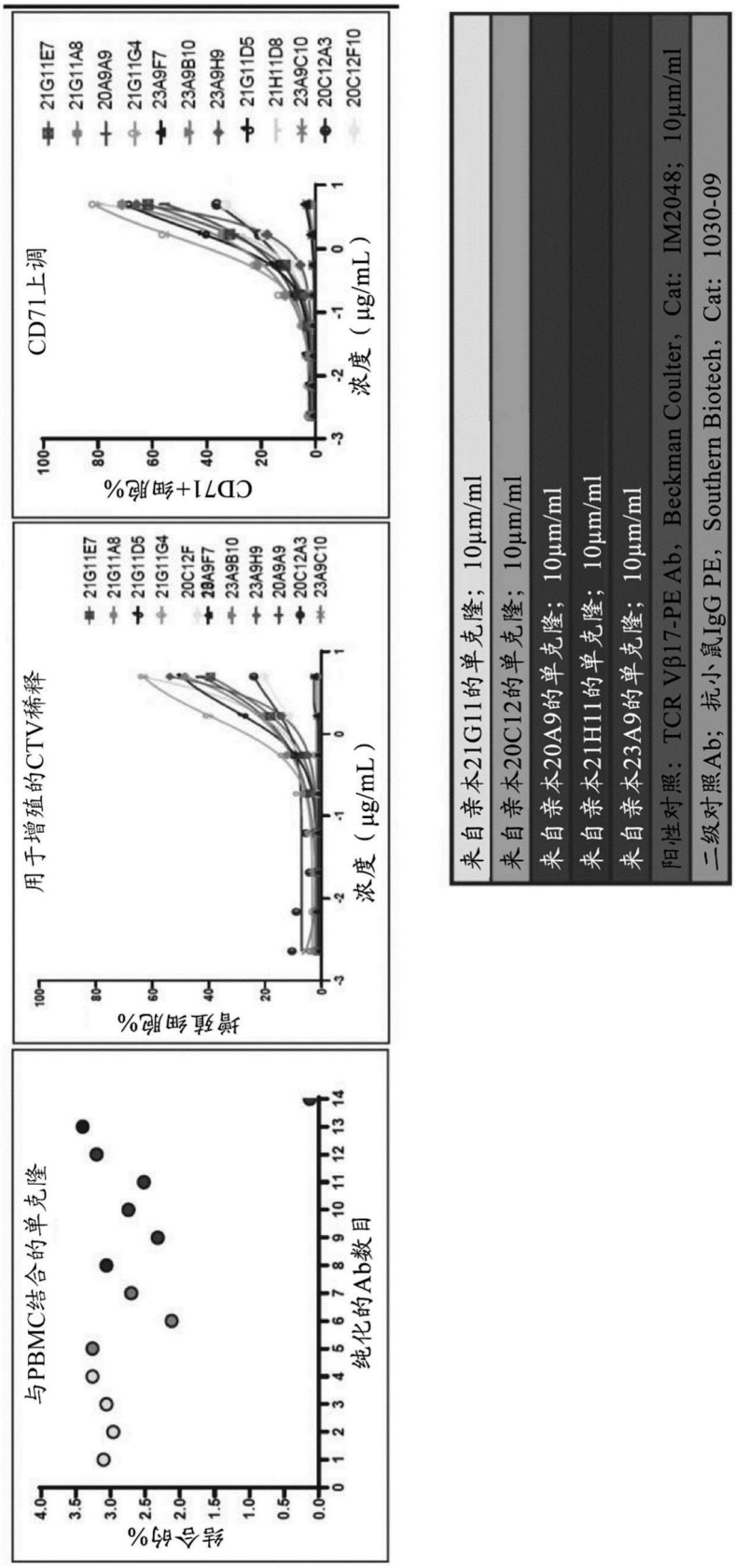

与PBMC结合的单克隆
结合的%
纯化的Ab数目
用于增殖的CTV稀释
增殖细胞%
浓度（μg/mL）
CD71上调
CD71+细胞%
浓度（μg/mL）
21G11E7
21G11A8
20A9A9
21G11G4
23A9F7
23A9B10
23A9H9
21G11D5
21H11D8
23A9C10
20C12A3
20C12F10
来自亲本21G11的单克隆；10μm/ml
来自亲本20C12的单克隆；10μm/ml
来自亲本20A9的单克隆；10μm/ml
来自亲本21H11的单克隆；10μm/ml
来自亲本23A9的单克隆；10μm/ml
阳性对照：TCR Vβ17-PE Ab，Beckman Coulter，Cat: IM2048；10μm/ml
二级对照Ab；抗小鼠IgG PE，Southern Biotech，Cat: 1030-09

图13

步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1：TCRVb17商业抗体	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	20C12A3	A	30ug/ml	600
	20C12F10	B	30ug/ml	
	20A9A9	C	30ug/ml	
	21H11D6	D	30ug/ml	
	21G11E7	E	30ug/ml	
	21G11A8	F	30ug/ml	
	21G11G4	G	30ug/ml	
	TCRVb17PE Ab	H	30ug/ml	

步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1：TCRVb17商业抗体	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	21G11D5	A	30ug/ml	600
	23A9H9	B	30ug/ml	
	23A9C10	C	30ug/ml	
	23A9B10	D	30ug/ml	
	DPBS	E	NA	
	DPBS	F	NA	
	DPBS	G	NA	
	DPBS	H	NA	

图14A

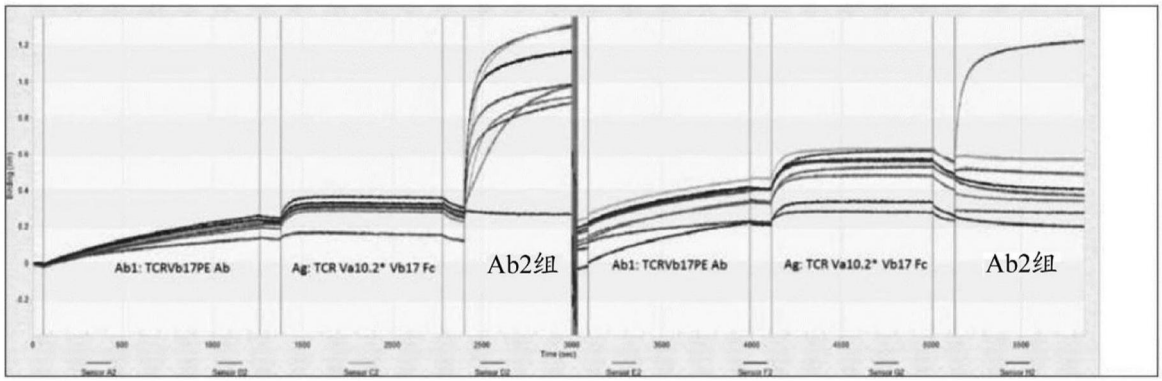


图14B

商业TCRVb1PE作为Ab1	TCRVb17PE	20C12A3	20C12F10	20A9A9	21H11D8	21G11E7	21G11A8	21G11G4	21G11D5	23A9B10	23A9H9	23A9C10
TCRVb17PE	-0.1248	4.3456	2.8316	4.1674	5.1402	3.3693	3.4097	3.3875	2.7528	-0.07	-0.0257	-0.0422

图14C

步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1：TCRVb17纯化的mAb：23A9C10	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	28B2A4	A	30ug/ml	600
	28C9A5	B	30ug/ml	
	28D2E8	C	30ug/ml	
	21H11D8	D	30ug/ml	
	20C12A3	E	30ug/ml	
		F	30ug/ml	
	23A9H9	G	30ug/ml	
	2CA9A9	H	30ug/ml	

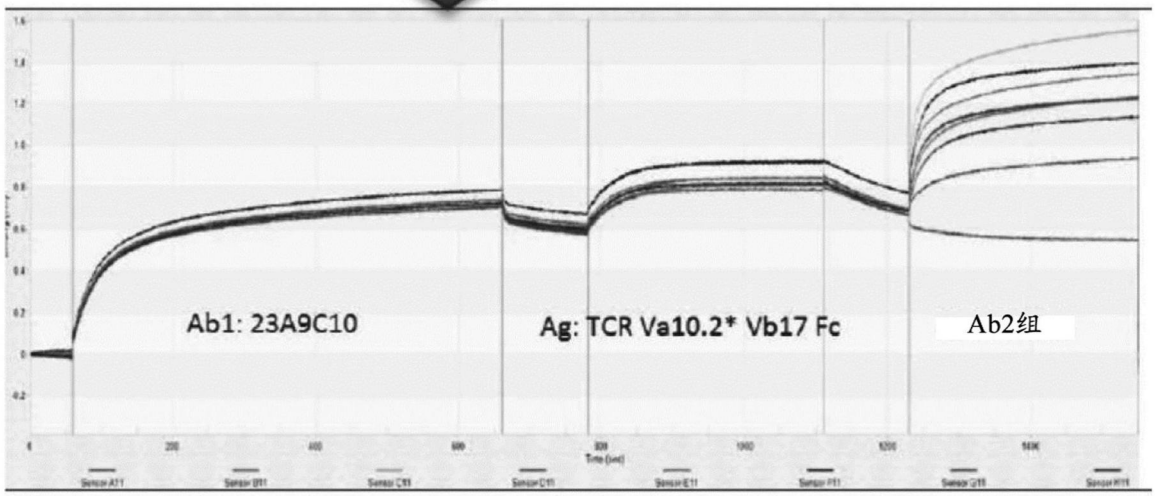


图15A

步骤细节	样本细节	传感器位置	浓度（如果有的话）	时间（秒）
基线1	DPBS	Nil	Nil	120
加载	抗体1：TCRVb17纯化的mAb：23A9C10	A-H	50ug/ml	900
基线2	DPBS	Nil	Nil	300
Association1	抗原	A-H	10ug/ml	600
Association2	23A9H9	A	30ug/ml	600
	TCRVB17PE	B	30ug/ml	
	23A9C10	C	30ug/ml	
	23C9A5	D	30ug/ml	
	DPBS	E	NA	
	DPBS	F	NA	
	DPBS	G	NA	
	DPBS	H	NA	

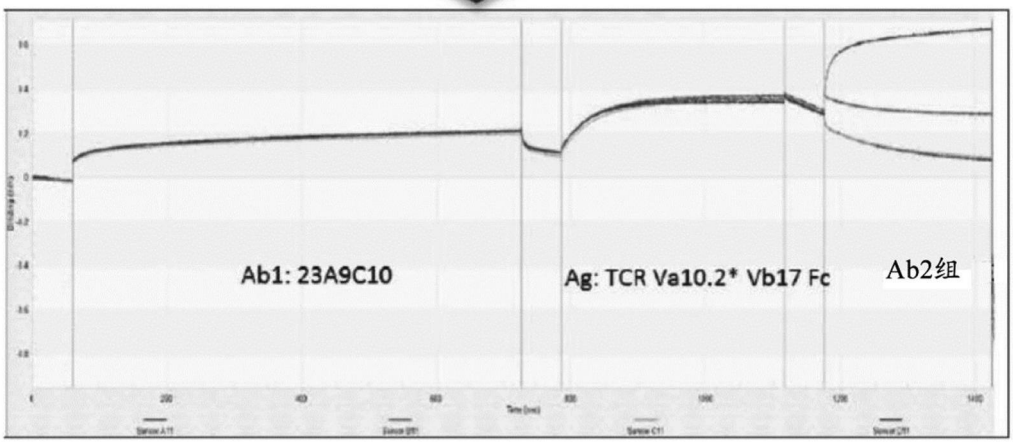


图15B

Ab1	28B2A4	28C9A5	28D2E8	21H11D8	20C12A3	21G11D5	23A9H9	20A9A9	TCRVB17PE	23A9C10
23A9C10	0.228	0.5037	0.7489	0.4822	0.5769	0.5824	-0.0875	0.4428	-0.5578	-1.1286
23A9H9	1.3561	0.7621	1.9255	1.1878	2.3507	1.5278	-0.1029	1.1405	-0.1834	-0.4331

图15C

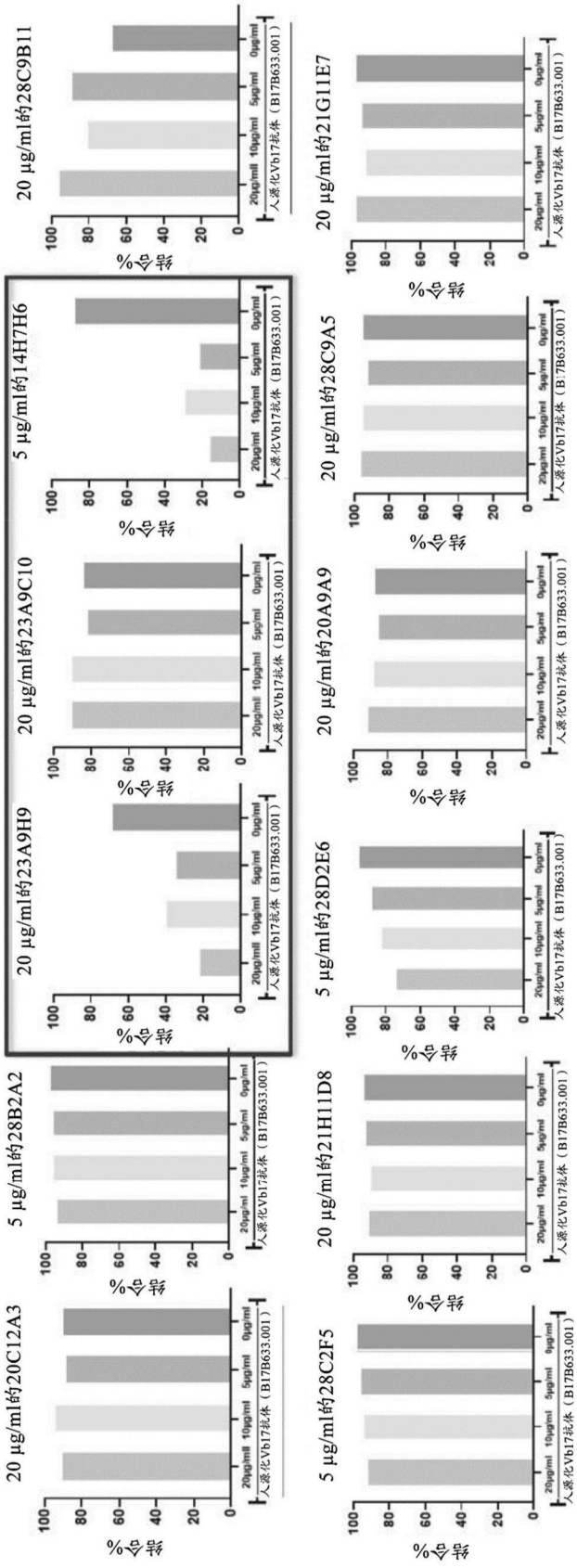

20 μg/ml的28C9B11
5 μg/ml的14H7H6
20 μg/ml的23A9C10
20 μg/ml的23A9H9
5 μg/ml的28B2A2
20 μg/ml的20C12A3
20 μg/ml的21G11E7
20 μg/ml的28C9A5
20 μg/ml的20A9A9
5 μg/ml的28D2E6
20 μg/ml的21H11D8
5 μg/ml的28C2F5
结合%
人源化Vb17抗体（B17B633.001）
20μg/ml 10μg/ml 5μg/ml 0μg/ml

图16