I815194

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I815194 B**

**(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 11 日**

(21)申請案號：110137881 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/735 (2006.01)* *C07K14/715 (2006.01)*
*C07K14/54 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
*C12N15/62 (2006.01)* *C12N15/63 (2006.01)*
*A61K39/395 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*
*A61P31/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/10/22 美國 63/104,376
2021/04/28 美國 63/181,075

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴卡 曼紐爾 BACA, MANUEL (AU)；吉爾摩 莎拉 A GILMORE, SARAH A. (US)；孔 瑞娟 HUNG, MAGDELEINE S. (US)；賈凡巴特 哈桑 JAVANBAKHT, HASSAN (US)；肯瓦 曼魯 KANWAR, MANU (US)；可汗 沙扎達 KHAN, SHAHZADA (BD)；瑪哈傑 浦杉吉 K MUKHERJEE, PRASENJIT K. (US)；內格爾 馬克 R NAGEL, MARK R. (US)；帕帕利亞 朱塞佩 PAPALIA, GIUSEPPE (US)；譚 維達 TAM, DANNY W. (US)；湯瑪士 瑪琳達 K THOMAS, MAJLINDA K. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2020/0246467A1

期刊 Tania Carmenate et al. Human IL-2 mutein with higher antitumor efficacy than wild type IL-2. J Immunol. 190(12) Epub 2013 May 15. 6230-6238.

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：87 項 圖式數：22 共 1071 頁

(54)名稱

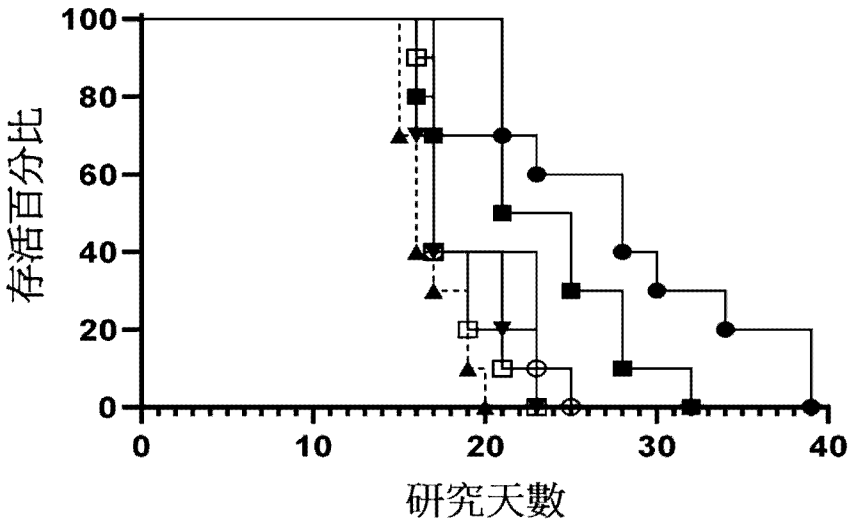
介白素 2-Fc 融合蛋白及使用方法

(57)摘要

本發明提供具有減少的 IL2Rα (CD25)次單元結合之血清半衰期延長 IL-2 變體(IL-2v)異二聚體。特別是，提供 Fc-IL-2v 異二聚體及用於製造及使用例如在預防及治療病毒感染及癌症中例如用於增強免疫反應之方法。

Provided are serum half-life extended-IL-2 variant (IL-2v) heterodimers having reduced binding to the IL2Rα (CD25) subunit. In particular, Fc-IL-2v heterodimers are provided and methods for making and using, e.g. for enhancing an immune response, e.g. in the prevention and treatment of viral infections and cancer.

指定代表圖：




Fc (0.50 mg/kg); IgG2a (10 mg/kg)

抗PD-1 (10 mg/kg)

Fc-IL2v (0.25 mg/kg)

Fc-IL2v (0.50 mg/kg)

Fc-IL2v (0.25 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)

Fc-IL2v (0.50 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)

【圖19】

公告本

I815194

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】 介白素2-Fc融合蛋白及使用方法

【英文發明名稱】 INTERLEUKIN-2-Fc FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供具有減少的IL2Rα (CD25)次單元結合之血清半衰期延長IL-2變體(IL-2v)異二聚體。特別是，提供Fc-IL-2v異二聚體及用於製造及使用例如在預防及治療病毒感染及癌症中例如用於增強免疫反應之方法。

【英文】

Provided are serum half-life extended-IL-2 variant (IL-2v) heterodimers having reduced binding to the IL2Rα (CD25) subunit. In particular, Fc-IL-2v heterodimers are provided and methods for making and using, e.g. for enhancing an immune response, e.g. in the prevention and treatment of viral infections and cancer.

【指定代表圖】圖19

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】　介白素2-Fc融合蛋白及使用方法

【英文發明名稱】　INTERLEUKIN-2-Fc FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 介白素2（IL-2，NCBI基因ID：3558）係一種在免疫細胞產生、分化、存活、及恆定上扮演重要角色的免疫調控性細胞介素。IL-2透過其對於$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞以及NK細胞之免疫刺激效應而具有治療癌症及慢性病毒性疾病之治療潛力，然而此受到其優先刺激及擴增抑制免疫系統之調節T (Treg)細胞之能力的危害。除了這種對於免疫抑制Treg細胞之優先活性之外，IL-2在人類具有非常短的半衰期，因而必須頻繁給藥且亦可誘導危及生命的毒性。短半衰期複雜化投予足以誘發所欲免疫刺激伴隨減少或最小的免疫抑制效應但亦避免毒性之IL-2劑量的能力，且呈現病患治療的顯著挑戰。見例如Oncology (Williston Park) (2002) Nov; 16(11 Suppl 13):11-20中之Schwartz, *et al.*, “Managing toxicities of high-dose interleukin-2”。

【發明內容】

【0002】 在一態樣中，提供介白素2變體(IL-2v)。在各種實施例中，IL-2v在N端相對於野生型IL-2截短至少5個胺基酸；且以相較於野生型IL-2 (wt IL-2)減少的結合親和力結合至介白素2受體α次單元(IL-2RA; CD25)。在一些實施例中，IL-2v以至少60 μM（例如60 μM或更高）的平衡解離常數(KD)結合至IL-

2RA。在一些實施例中，IL-2v以小於150 nM、例如小於1.5 nM、例如小於120 pM、例如小於100 pM、例如小於80 pM、例如小於75 pM、例如小於70 pM之KD結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體。在一些實施例中，IL-2v相對於野生型(wt) IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL 2v促進CD8+ T細胞之等效或較高增生。在一些實施例中，IL-2v誘發調節T (Treg)細胞之50%最大(EC50)轉錄信號轉導子及活化子5 (STAT5)活化或傳訊相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之STAT5活化或傳訊之EC50的濃度係更高至少1000倍，例如至少1500倍，例如至少1700倍，例如至少2000倍，例如至少2500倍。在一些實施例中，IL-2v誘發經IL-2Rαβγ介導之STAT5活化或傳訊之EC50（例如測量為CTLL2細胞之STAT5活化）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之STAT5活化或傳訊之EC50的濃度係更高至少2500倍，例如至少5000倍，例如至少7500倍，例如至少10,000倍，例如至少15,000倍，例如至少20,000倍。在一些實施例中，IL-2v誘發自然殺手(NK)細胞之50%最大(EC50)增生（例如使用KHYG-1細胞測量）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之增生之EC50的濃度係更高至少10倍，例如至少12倍，例如至少15倍，例如至少16倍，例如至少18倍，例如至少20倍。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、E61、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲

胺酸(C125)及選自由R38、F42、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v之選自由Y45、E61、E68、及L72所組成之群組的一或多個位置不包含胺基酸取代。在一些實施例中，IL-2v之選自由D20、Y45、E61、E68、V69、L72、A73、L80、R81、L85、L86、I87、I92、及Q126所組成之群組的一或多個或所有位置不包含胺基酸取代。在一些實施例中，IL-2v之選自由H16、D20、E61、N88、及V91所組成之群組的一或多個或所有位置不包含胺基酸取代。在一些實施例中，IL-2v係經聚乙二醇化。

【0003】 在一態樣中，提供融合蛋白。在一些實施例中，融合蛋白包含可操作地連接至介白素2變體(IL-2v)之血清半衰期延長多肽，其中該IL-2v在N端相對於野生型IL-2截短至少5個胺基酸；且以相較於野生型IL-2 (wt IL-2)減少的結合親和力結合至介白素2受體α次單元(IL-2RA; CD25)。在一些實施例中，血清半衰期延長多肽係選自由下列所組成之群組：免疫球蛋白片段可結晶區（Fc區）、血清白蛋白、白蛋白結合蛋白或肽、IgG、XTEN多肽、富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽、類彈性蛋白多肽。在一些實施例中，血清半衰期延長多肽係免疫球蛋白片段可結晶區（Fc區）。在一些實施例中，融合蛋白以至少60 μM（例如60 μM或更高）的平衡解離常數(KD)結合至IL-2RA。在一些實施例中，IL-2v以小於150 nM、例如小於1.5 nM、例如小於120 pM、例如小於100 pM、例如小於80 pM、例如小於75 pM、例如小於70 pM之KD結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體。在一些實施例中，融合蛋白相對於SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、

161、及162中任一項之融合蛋白促進CD8+ T細胞之等效或較高增生。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發調節T (Treg)細胞之50%最大(EC50)轉錄信號轉導子及活化子5 (STAT5)活化或傳訊相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之STAT5活化或傳訊之EC50的濃度係更高至少1000倍，例如至少1500倍，例如至少1700倍，例如至少2000倍，例如至少2500倍。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發經IL-2Rαβγ介導之STAT5活化或傳訊之EC50（例如測量為CTLL2細胞之STAT5活化）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL 2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之STAT5活化或傳訊之EC50的濃度係更高至少2500倍，例如至少5000倍，例如至少7500倍，例如至少10,000倍，例如至少15,000倍，例如至少20,000倍。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發自然殺手(NK)細胞之50%最大(EC50)增生（例如使用KHYG-1細胞測量）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL 2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之增生之EC50的濃度係更高至少10倍，例如至少12倍，例如至少15倍，例如至少16倍，例如至少18倍，例如至少20倍。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、E61、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v

包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v之選自由Y45、E61、E68、及L72所組成之群組的一或多個位置不包含胺基酸取代。在一些實施例中，IL-2v不包含胺基酸序列APTSS (SEQ ID NO: 163)。在一些實施例中，IL-2v係來自人類野生型IL-2。在一些實施例中，IL-2v包含選自由SEQ ID NO: 1至42所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 1至42所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區係來自人類IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4。在一些實施例中，Fc區係來自人類IgG1或IgG4。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：N297A、N297G、N297Q、N297G、D265A、L234A、L235A、C226S、C229S、P238S、E233P、L234V、P238A、A327Q、A327G、P329A、P329G、K322A、L234F、L235E、P331S、T394D、A330L、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、T366W、T366S、L368A、F405L、Y407V、K409R、H435R、Y436F、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：L234A、L234V、L234F、L235A、L235E、D265A、P329G、P331S、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG4同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：E233P、F234V、F234A、L235A、G237A、

E318A、S228P、L235E、T394D、M252Y、S254T、T256E、N297A、N297G、N297Q、T366W、T366S、L368A、F405L、Y407V、K409R、M428L、N434S、H435R、Y436F、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG4同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：F234V、F234A、L235A、L235E、S228P、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置252之酪胺酸、位置254之蘇胺酸、及位置256之麩胺酸(YTE)；或位置428之白胺酸及位置434之絲胺酸(LS)。在一些實施例中，Fc區在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置435之精胺酸及位置436之苯丙胺酸。在一些實施例中，末端Fc胺基酸殘基（例如K447）係經移除或消除。在一些實施例中，Fc區包含選自由SEQ ID NO: 45至72所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 45至72所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區包含選自由SEQ ID NO: 45、47、49、52、54、56、57、59、61、63、65、67、69、及71所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 45、47、49、52、54、56、57、59、61、63、65、67、69、及71所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白自N端至C端依序包含Fc區及IL-2v。在一些實施例中，融合蛋白包含介於Fc區與IL-2v之間的可撓性連接子。在一些實施例中，連接子的長度為4至50個胺

基酸，例如5個胺基酸至25個胺基酸，例如15個胺基酸至25個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含1至10個單元、例如1至5個單元、例如3至5個單元的選自GGGS (SEQ ID NO: 265)、GGGGS (SEQ ID NO: 264)、及其組合之聚-甘胺酸絲胺酸連接子。在一些實施例中，融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 75至116及119至160所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 75至116及119至160所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列，或包含與選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白不特異性結合Fc受體或介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體以外的任何抗原。在一些實施例中，融合蛋白包含N端信號肽或前導序列。在一些實施例中，融合蛋白中之IL-2v未經聚乙二醇化。

【0004】 進一步提供一種同二聚體，其包含二個如以上及本文中描述之Fc-IL-2v融合蛋白。

【0005】 在另一態樣中，提供一種異二聚體，其包含：(i)如以上及本文中描述之第一Fc-IL-2v融合蛋白，其包含第一Fc域，及(ii)如以上及本文中描述之第二Fc-IL-2v融合蛋白，其包含第二Fc域。在另一態樣中，提供一種異二聚體，其包含：(i)如以上及本文中描述之一（即一個）Fc-IL-2v融合蛋白，其包

含第一Fc域，及(ii)第二Fc域，其係例如空白或不具有靶向部份或抗原結合域。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域分別包含下列胺基酸取代（EU編號）：T366W及T366S/L368A/Y407V；T366S/L368A/Y407V及T366W；T366W/S354C及T366S/L368A/Y407V/Y349C；T366S/L368A/Y407V/Y349C及T366W/S354C；S364H/F405A及Y349T/T394F；Y349T/T394F及S364H/F405A；T350V/L351Y/F405A/Y407V及T350V/T366L/K392L/T394W；T350V/T366L/K392L/T394W及T350V/L351Y/F405A/Y407V；K360D/D399M/Y407A及E345R/Q347R/T366V/K409V；E345R/Q347R/T366V/K409V及K360D/D399M/Y407A；K409D/K392D及D399K/E356K；D399K/E356K及K409D/K392D；K360E/K409W及Q347R/D399V/F405T；Q347R/D399V/F405T及K360E/K409W；K360E/K409W/Y349C及Q347R/D399V/F405T/S354C；Q347R/D399V/F405T/S354C及K360E/K409W/Y349C；K370E/K409W及E357N/D399V/F405T；或E357N/D399V/F405T及K370E/K409W。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置252之酪胺酸、位置254之蘇胺酸、及位置256之麩胺酸(YTE)；或位置428之白胺酸及位置434之絲胺酸(LS)。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置435之精胺酸及位置436之苯丙胺酸。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者包含人類IgG4同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：F234V、F234A、L235A、L235E、S228P、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一

或二者包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：L234A、L234V、L234F、L235A、L235E、P331S、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，末端Fc胺基酸殘基（例如K447）係自第一Fc域及第二Fc域中之一或二者移除或消除。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域分別包含以下列示之胺基酸序列，或分別包含與以下列示之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 45及46；SEQ ID NO: 47及48；SEQ ID NO: 49及46；SEQ ID NO: 45及51；SEQ ID NO: 49及51；SEQ ID NO: 52及48；SEQ ID NO: 47及53；SEQ ID NO: 52及53；SEQ ID NO: 54及46；SEQ ID NO: 45及55；SEQ ID NO: 54及55；SEQ ID NO: 56及48；SEQ ID NO: 47及50；SEQ ID NO: 56及50；SEQ ID NO: 57及58；SEQ ID NO: 59及60；SEQ ID NO: 61及58；SEQ ID NO: 57及62；SEQ ID NO: 63及64；SEQ ID NO: 65及60；SEQ ID NO: 59及66；SEQ ID NO: 67及68；SEQ ID NO: 69及58；SEQ ID NO: 57及70；SEQ ID NO: 69及70；SEQ ID NO: 71及60；SEQ ID NO: 59及72；或SEQ ID NO: 71及72。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 75至116所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 75至116所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及第二Fc區，其包含選自由SEQ ID NO: 46、51、及55所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 46、51、及55所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少

85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 83及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 84及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 85及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 86及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 87及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 88及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 89及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 90及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 92及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 93及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 94及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 97及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 98及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 101及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 102及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 103及SEQ ID NO: 46；

SEQ ID NO: 104及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 110及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 111及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 112及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 113及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 115及SEQ ID NO: 46；或SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 46。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 46；或SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 46。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列，或與SEQ ID NO:114具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG1 Fc-IL-

2v融合蛋白，該融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 119至160所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 119至160所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及第二Fc區，其包含選自由SEQ ID NO: 58、62、及70所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 58、62、及70所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG1 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 119及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 120及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 121及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 123及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 125及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 128及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 129及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 131及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 132及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 133及SEQ ID NO: 58；SEQ ID

NO: 134及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 135及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 137及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 138及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 140及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 141及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 142及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 143及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 144及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 146及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 147及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 149及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 150及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 152及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 153及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 155及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 156及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 157及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 158及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 159及SEQ ID NO: 58；或SEQ ID NO: 160及SEQ ID NO: 58。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG1 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 58；或SEQ ID NO: 158及SEQ ID NO: 58。在異二聚體之一些實施例中，包含第一Fc域之多肽包含第一N端信號肽或前導序列且包含第二Fc域之

多肽包含第二N端信號肽或前導序列。在一些實施例中，第一N端信號肽或前導序列及第二第一N端信號肽或前導序列係相同。在一些實施例中，第一N端信號肽或前導序列及第二第一N端信號肽或前導序列係不同。在一些實施例中，異二聚體不特異性結合Fc受體或介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體以外的任何抗原。在一些實施例中，第二Fc域不融合至抗原結合域。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域皆不融合至抗原結合域。在一些實施例中，異二聚體包含至少6、9、12、15、18、21、24小時的人類血清半衰期，例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天、或更長。在一些實施例中，第二Fc域融合至抗原結合域。在一些實施例中，抗原結合域結合至CD8。在一些實施例中，抗原結合域結合至免疫檢查點蛋白。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白係選自由下列所組成之群組：CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160 (NK1, NK28, BY55)、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14

(HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；CD160；殺手細胞凝集素樣受體B1 (KLRB1, CD161)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質

尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白係選自由下列所組成之群組：CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)及程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)。在一些實施例中，抗原結合域結合至選自由下列所組成之群組的目標：脫唾液酸糖蛋白受體1 (ASGR1)、脫唾液酸糖蛋白受體2 (ASGR2)、ATP結合卡匣(ABC)家族轉運蛋白（例如，ATP結合卡匣亞家族B成員1 (ABCB1; P-GP)、ATP結合卡匣亞家族B成員4 (ABCB4; MDR3)、ATP結合卡匣亞家族C成員1 (ABCC1; MRP1)、ATP結合卡匣亞家族C成員2 (ABCC2; MRP2)、ATP結合卡匣亞家族C成員3 (ABCC3; MRP3)、ATP結合卡匣亞家族C成員4 (ABCC4; MRP4)、ATP結合卡匣亞家族G成員2（Junior血型；ABCG2；BCRP）、及ATP結合卡匣亞家族B成員11（ABCB11；又名膽鹽輸出泵(BSEP)）；溶質載劑(SLC)家族轉運蛋白（例如，溶質載劑家族10成員1（SLC10A1；又名牛磺膽酸鈉共轉運多肽(NTCP)）；溶質載劑家族16成員1 (SLC16A1; MCT1)、溶質載劑家族22成員1 (SLC22A1; OCT1)、溶質載劑家族22成員3 (SLC22A3; OCT3)、溶質載劑家族22成員7 (SLC22A7; OAT2)、溶質載劑家族27成員5 (SLC27A5; FATP5)、溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員1B1 (SLCO1B1; OATP1B1)、溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員1B3 (SLCO1B3; OATP1B3)、及溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員2B1 (SLCO2B1; OATP2B1)）、轉鐵蛋白受體2 (TFR2, TFRC2)、及主要組織相容性複合體(MHC)分子(pMHC)呈現之HBV表位

（例如，HBV核心18-27；env181-193；env 335-343；pol 575-583）。在一些實施例中，抗原結合域結合至選自由人類免疫不全病毒(HIV) gp120、HIV gp41、人類CD4、及人類介白素7受體(IL7R; CD127)所組成之群組的目標。在一些實施例中，抗原結合域結合至選自由單純疱疹病毒(HSV)糖蛋白B (gB)、糖蛋白C (gC)、糖蛋白D (gD)、及糖蛋白E (gE)所組成之群組的目標。在一些實施例中，抗原結合域結合至選自由下列所組成之群組的目標或腫瘤相關抗原(TAA)：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2;

HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1; ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素(MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9

(SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。在一些實施例中，抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白(ACRBP)、α胎兒蛋白(AFP)、A激酶錨定蛋白4 (AKAP4)、含ATP酶家族AAA域2 (ATAD2)、著絲點支架1（KNL1；又名CASC5）、中心體蛋白55 (CEP55)、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；又名ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；又名CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；又名CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B）、類CCCTC結合因子(CTCFL)、連環蛋白α2 (CTNNA2)、癌症/睪丸抗原83 (CT83)、週期蛋白A1 (CCNA1)、死亡盒解螺旋酶43 (DDX43)、發育多能性相關2 (DPPA2)、胎兒及成人睪丸表現1 (FATE1)、FMR1鄰居(FMR1NB)、含HORMA域1

(HORMAD1)、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3 (IGF2BP3)、白胺酸拉鍊蛋白4 (LUZP4)、淋巴細胞抗原6家族成員K (LY6K)、大漩渦生精轉位子靜默子(MAEL)、MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；又名MPHOSPH1）、NDC80著絲點複合體NUF2組分(NUF2)、核RNA輸出因子2 (NXF2)、含PAS域阻抑子1 (PASD1)、PDZ結合激酶(PBK)、類piwiRNA介導之基因靜默2 (PIWIL-2)、黑色素瘤優先表現抗原(PRAME)、精子相關抗原9 (SPAG9)、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1 (SPANXA1)、SPANX家族成員A2 (SPANXA2)、SPANX家族成員C (SPANXC)、SPANX家族成員D (SPANXD)、SSX家族成員1 (SSX1)、SSX家族成員2 (SSX2)、聯會複合體蛋白3 (SYCP3)、細胞間橋形成因子睪丸表現14 (TEX14)、轉錄因子Dp家族成員3 (TFDP3)、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50，又名TSP50）、TTK蛋白激酶(TTK)、及鋅指蛋白165 (ZNF165)。

【0006】 在進一步態樣中，提供一種接合物，其包含：附接至治療劑之如以上及本文中描述之IL-2v、如以上及本文中描述之Fc-IL-2v融合蛋白、如以上及本文中描述之同二聚體、或如以上及本文中描述之異二聚體。在一些實施例中，治療劑係經共價連接例如至IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、或異二聚體。在一些實施例中，治療劑係小型有機化合物。在一些實施例中，治療劑係選自GS-4224及GS-4416。在一些實施例中，治療劑係模式辨識受體(PRR)（例如類鐸受體(TLR)、類RIG-I受體(RLR)、類NOD受體(NLR)、類AIM2受體

(ALR)、C型凝集素受體(CLR)、DNA受體、或RNA受體）之促效劑或活化劑。在一些實施例中，治療劑係類鐸受體(TLR)、DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58；又名RIG-I）或干擾素基因刺激因子(STING)受體之促效劑或活化劑。在一些實施例中，TLR促效劑或活化劑係選自由TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR4促效劑、TLR5促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑、及TLR9促效劑所組成之群組。在一些實施例中，TLR7促效劑係選自由維沙莫德(vesatolimod) (GS-9620)、DS-0509、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特(imiquimod)）、RO7020531、及JNJ-4964所組成之群組，且/或其中TLR8促效劑係選自由賽爾甘托莫德(selgantolimod) (GS-9688)及NKTR-262（雙重TLR7/TLR8促效劑）所組成之群組。

【0007】 在進一步態樣中，提供一種多核苷酸，其編碼如以上及本文中描述之IL-2v、如以上及本文中描述之Fc-IL-2v融合蛋白、或如以上及本文中描述之同二聚體。在一些實施例中，多核苷酸包含選自由SEQ ID NO: 175至212所組成之群組的核酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 175至212所組成之群組的核酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的核酸序列。進一步提供一種多核苷酸或多個多核苷酸，其編碼如以上及本文中描述之異二聚體的Fc-IL-2v融合蛋白及第二Fc區。在一些實施例中，編碼Fc-IL-2v融合蛋白之多核苷酸或多個多核苷酸包含選自由SEQ ID NO: 175至212所組成之群組的核酸，或與選自由SEQ ID NO: 175至212所組成之群組的核酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的核酸序列。在一些

實施例中，編碼第二Fc區之多核苷酸或多個多核苷酸包含選自由SEQ ID NO: 214至215所組成之群組的核酸，或與選自由SEQ ID NO: 214至215所組成之群組的核酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的核酸序列。在一些實施例中，多核苷酸或多個多核苷酸係選自由DNA、cDNA、RNA、或mRNA所組成之群組。進一步提供一種表現卡匣或多個表現卡匣，其包含可操作地連接至如以上及本文中描述之多核苷酸或多個多核苷酸之一或多個調節序列。

【0008】 在進一步態樣中，提供一種載體，其包含如以上及本文中描述之多核苷酸或多個多核苷酸、或表現卡匣。在一些實施例中，載體係質體載體或病毒載體。在一些實施例中，病毒載體包含溶瘤病毒載體。在一些實施例中，病毒載體包含DNA病毒或RNA病毒。在一些實施例中，病毒載體係來自選自由下列所組成之群組的病毒科：腺病毒科（例如腺病毒）、沙狀病毒科（例如淋巴球性脈絡叢腦膜炎哺乳動物沙狀病毒、卡利哺乳動物沙狀病毒（又名皮欽德哺乳動物沙狀病毒）、痘病毒科（例如痘瘡病毒）、疱疹病毒科（例如疱疹病毒，例如HSV-1）、小病毒科（例如小病毒H1）、呼腸孤病毒科（例如呼腸孤病毒）、反轉錄病毒科（例如慢病毒）、小核糖核酸病毒科（例如柯沙奇病毒、塞內加谷病毒、脊髓灰白質炎病毒）、副黏液病毒科（例如麻疹病毒、新城雞瘟病毒(NDV)）、棒狀病毒科（例如水泡性口炎病毒(VSV)）、披衣病毒科（例如α病毒、辛德比病毒）、及腸病毒科（例如伊科病毒）。進一步提供一種脂質複合物，例如脂質奈米粒子(LNP)，其包含如以上及本文中描述之多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、或載體。

【0009】 在進一步態樣中，提供一種細胞或細胞群，其包含如以上及本文中描述之多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、或載體，其中細胞或細胞群表現如以上及本文中描述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、或異二聚體。在一些實施例中，細胞或細胞群係真核細胞。在一些實施例中，細胞或細胞群包含哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、或酵母菌細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞係中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞係人類細胞。在一些實施例中，細胞係人類胚胎腎細胞。

【0010】 在進一步態樣中，提供生產Fc-IL-2融合蛋白異二聚體之方法。在一些實施例中，方法包含：(a)在足以表現Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子之條件下，於細胞培養中培養如以上及本文中描述之細胞或細胞群，該細胞或細胞群係經如本文所述之編碼Fc-IL-2v融合蛋白之至少多核苷酸或多個多核苷酸、或如本文所述之表現卡匣或多個表現卡匣轉形；及b)自細胞培養單離或純化Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子。在一些實施例中，Fc-IL-2融合多肽及Fc多肽係於相同細胞中表現及組裝。在一些實施例中，單離或純化步驟包含蛋白A層析法。在一些實施例中，單離或純化步驟進一步包含蛋白A層析法洗出液之流內(in-stream) pH中和作用或立即pH中和作用。在一些實施例中，單離或純化步驟進一步包含陰離子交換層析法。在一些實施例中，至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或更多之Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子係經單離或純化（例如呈單分散形式）。在一些實施例中，至少95%、96%、97%、98%、99%、或更多之Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子係經單離或純化（例如呈單分散形式）。在一些實施例中，至少98%、99%、或更多之Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子係經單離或純化（例如呈單分散形式）。在一些實

施例中，細胞或細胞群係於至少2L（例如至少5L、10L、50L、100L、150L、200L、250L、或更多）的培養體積中培養。在一些實施例中，方法進一步包含將Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子調配成適用於向人類對象投予之無菌醫藥組成物。

【0011】 在進一步態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、或脂質複合物（例如LNP）、及醫藥上可接受之載劑。在一些實施例中，組成物包含水性配方。在一些實施例中，醫藥組成物包含濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、及/或接合物，例如0.05 mg/ml至20 mg/ml，例如0.1 mg/ml至40 mg/ml，例如1.0 mg/ml至30 mg/ml，例如0.05 mg/ml至0.06 mg/ml、0.07 mg/ml、0.08 mg/ml、0.09 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1.0 mg/ml、1.5 mg/ml、2.0 mg/ml、2.5 mg/ml、3.0 mg/ml、3.5 mg/ml、4.0 mg/ml、4.5 mg/ml、5.0 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、或50 mg/ml。在一些實施例中，組成物係經冷凍乾燥。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含一或多種額外治療劑。在一些實施例中，組成物係經冷凍乾燥。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含第二治療劑。在一些實施例中，組成物係經冷凍乾燥。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含第二及第三治療劑。

【0012】 在進一步態樣中，提供用於誘發有需要之對象的對人類B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的方法。進一步提供治療或預防有需要之對象的人類B型肝炎病毒(HBV)之方法。在一些實施例中，抗HBV方法包含向對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。在一些實施例中，對象感染HBV、疑似感染HBV、或具有感染HBV之風險。在一些實施例中，對象無症狀。在一些實施例中，對象慢性感染HBV。在一些實施例中，對象展現或經歷選自肝衰竭、肝癌、肝纖維化、及肝硬化之一或多個症狀。在一些實施例中，對象急性感染HBV。在一些實施例中，對象展現或經歷選自黃疸、皮膚可見腫脹血管網、深色（例如橘色或棕色）尿液、淺色糞便、發燒、持續疲勞、不適、腹痛、腹水、喪失食慾、噁心、及嘔吐之一或多個症狀。在一些實施例中，對象共感染D型肝炎病毒(HDV)。在一些實施例中，對象未接受抗病毒療法或在投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物之前中止抗病毒療法。在一些實施例中，在一或多次投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物後中止抗病毒療法。在一些實施例中，方法進一步包含向對象共投一或多種抗病毒劑。在一些實施例中，一或多種抗病毒劑係選自由拉米夫定(lamivudine) (LAM)、阿德福韋雙匹酯(adefovir dipivoxil) (ADV)、恩替卡韋(entecavir) (ETV)、替比夫定(telbivudine) (LdT)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (TDF)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)（TAF或

VEMLIDY®）、雷迪帕偉(ledipasvir) +索非布韋(sofosbuvir) (HARVONI®)、及聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a及/或PEG-IFN-α2b）所組成之群組。在一些實施例中，方法進一步包含向對象共投選自由下列所組成之群組的一或多種治療劑：HBV抗原抑制劑（例如HBV核心抗原(HBcAg)抑制劑、HBV表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBx抑制劑、HBV E抗原抑制劑）、抗HBV抗原抗體、靶向HBV之抑制性核酸（例如反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、DNA引導RNA干擾(ddRNAi)）、靶向HBV之基因編輯劑（例如CRISPR-Cas（例如Cas9、Cas12、Cascade、Cas13）、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、歸巢大範圍核酸酶（例如ARCUS）、合成核酸酶、TALEN）、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、及用於特異性殺滅HBV感染細胞之CAR-T及T細胞雙特異性（重導向T細胞）。

【0013】 在進一步態樣中，提供活化感染人類免疫不全病毒(HIV)之對象的潛伏病毒貯庫之方法。進一步提供治療或預防有需要之對象的人類免疫不全病毒(HIV)之方法。在一些實施例中，抗HIV方法包含向對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。在一些實施例中，方法進一步包含向對象投予額外治療劑。在一些實施例中，方法進一步包含向對象投予一或多種抗HIV廣譜中和抗體。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至選自由下列所組成之群組的gp120之表位或區域：(i)第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊；(ii)第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖；(iii) CD4結合部位(CD4bs)；(iv) gp120/gp41界面；或(v) gp120之靜默面。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣

譜中和抗體結合至第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：GS-9722、PGT-121、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1、及VRC29.03。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E、及VRC38.01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：3BNC117、GS-9723、3BNC60、b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01、VRC08、VRC0801、NIH45-46、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235、及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9、及N60P25。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp120/gp41界面中之gp120之表

位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34、及VRC34.01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp120靜默面之表位或區域，且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：VRC-PG05及SF12。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp41融合肽之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：VRC34及ACS202。在一些實施例中，對象未接受抗反轉錄病毒療法(ART)或在投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物之前中止ART。在一些實施例中，在一或多次投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物後中止ART。在一些實施例中，方法進一步包含向對象投予一或多種抗反轉錄病毒療法(ART)劑。在一些實施例中，對象慢性感染HIV。

【0014】 在進一步態樣中，提供增強、改善、及/或增加有需要之對象對疫苗療法的反應之方法。在一些實施例中，疫苗增強方法包含向對象共投(1)有

效量的如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。及(2)有效量的疫苗。在一些實施例中，疫苗係選自由下列所組成之群組：抗病毒疫苗、抗細菌疫苗、及抗癌症疫苗。在一些實施例中，疫苗包含針對選自由下列所組成之群組的病毒的抗病毒疫苗：A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、人類免疫不全病毒(HIV)、巨細胞病毒(CMV)、單純疱疹病毒(HSV)、艾司坦-巴爾病毒(EBV)、人類正肺病毒或人類呼吸道融合病毒(RSV)、人類乳突病毒(HPV)、水痘帶狀疱疹病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、脊髓灰白質炎病毒疫苗、流感病毒、副黏液病毒、輪狀病毒、茲卡病毒、登革熱病毒、Ebola病毒、及冠狀病毒（例如β冠狀病毒，例如嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒，例如SARS-CoV2）。在一些實施例中，疫苗包含針對選自由結核桿菌、百日咳、破傷風、白喉、腦膜炎雙球菌、肺炎雙球菌、流感嗜血桿菌、霍亂、傷寒、及炭疽病所組成之群組的細菌的抗細菌疫苗。在一些實施例中，方法包含初免-加強方案，該方案包含在第一時間點投予初免組成物及在一或多個後續時間點投予一或多種加強組成物。在一些實施例中，初免組成物包含如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。在一些實施例中，一或多種加強組成物包含如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。在一些實施例中，初免組成物及加強組成物係相同。在一些實施例中，初免組成物及加強組成物係不同。

【0015】 在進一步態樣中，提供預防、減少、及/或抑制有需要之對象的癌細胞或癌細胞群復發、生長、增生、移動、及/或轉移之方法。在一些實施例中，抗癌症方法包含向對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸或多個多核苷酸、表現卡匣、載體、脂質複合物（例如LNP）、或醫藥組成物。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑共投。在一些實施例中，一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑係選自由下列所組成之群組：核苷類似物（例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、克拉屈濱(cladribine)、噴司他丁(pentostatin)、氟達拉濱(fludarabine)）、紫杉烷（例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西紫杉醇(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)）、鉑配位錯合物（順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)、沙鉑(satraplatin)、二環鉑(dicycloplatin)、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米鉑(miriplatin)）、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑（例如甲胺喋呤(methotrexate)、三甲喋呤(trimetrexate)、培美曲塞(pemetrexed)）、拓撲異構酶抑制劑（例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、艾尼西德(eniposide)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、MM-398（脂質體伊立替康）、沃薩洛辛

(vosaroxin)、及GPX-150、阿多比欣(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib) (ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven) (MGI-114))、烷化劑（例如氮芥（例如、環磷醯胺、氮芥(chlormethine)、烏拉莫司汀(uramustine)、或尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、黴法蘭(melphalan)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、依弗醯胺(ifosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine)）、亞硝基尿素（例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)）、烷基磺酸酯（例如白消安(busulfan)））、及其混合物。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與FOLFOX方案、FOLFIRI方案、FOLFOXIRI方案、或FOLFIRINOX方案共投。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與免疫療法共投，該免疫療法包含針對選自由下列所組成之群組的一或多種目標或腫瘤相關抗原(TAA)之一或多種抗體、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似物蛋白：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子

(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2; HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1; ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11

(MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素(MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。在一些實施例中，一或多種抗體、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似

物蛋白結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，NK細胞活化受體係選自由下列所組成之群組：CD16、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80、及NKG2D。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與選自由下列所組成之群組的一或多種細胞療法共投：自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)、及樹突細胞(DC)。在一些實施例中，一或多種細胞療法包含選自由下列所組成之群組的T細胞療法：α/β TCR T細胞、γ/δ TCR T細胞、調節T (Treg)細胞、及TRuC™ T細胞。在一些實施例中，一或多種細胞療法包含NK細胞療法，例如包含NK-92細胞。在一些實施例中，一或多種細胞療法包含對於對象為自體、同基因、或同種異體的細胞。在一些實施例中，一或多種細胞療法包含細胞，該等細胞包含嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，細胞療法中之細胞結合至選自由下列所組成之群組的目標或腫瘤相關抗原(TAA)：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含

C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子 (EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2; HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒 (HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1; ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素

(MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。在一些實施例中，細胞療法中之細胞結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白(ACRBP)、α胎兒蛋白(AFP)、A激酶錨定蛋白4 (AKAP4)、含ATP酶家族AAA域2 (ATAD2)、著絲點支架1（KNL1；又名CASC5）、中心體蛋白55 (CEP55)、

癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；又名ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；又名CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；又名CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B）、類CCCTC結合因子(CTCFL)、連環蛋白α2 (CTNNA2)、癌症/睪丸抗原83 (CT83)、週期蛋白A1 (CCNA1)、死亡盒解螺旋酶43 (DDX43)、發育多能性相關2 (DPPA2)、胎兒及成人睪丸表現1 (FATE1)、FMR1鄰居(FMR1NB)、含HORMA域1 (HORMAD1)、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3 (IGF2BP3)、白胺酸拉鍊蛋白4 (LUZP4)、淋巴細胞抗原6家族成員K (LY6K)、大漩渦生精轉位子靜默子(MAEL)、MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；又名MPHOSPH1）、NDC80著絲點複合體NUF2組分(NUF2)、核RNA輸出因子2 (NXF2)、含PAS域阻抑子1 (PASD1)、PDZ結合激酶(PBK)、類piwiRNA介導之基因靜默2 (PIWIL-2)、黑色素瘤優先表現抗原(PRAME)、精子相關抗原9 (SPAG9)、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1 (SPANXA1)、SPANX家族成員A2 (SPANXA2)、SPANX家族成員C (SPANXC)、SPANX家族成員D (SPANXD)、SSX家族成員1 (SSX1)、SSX家族成員2 (SSX2)、聯會複合體蛋白3 (SYCP3)、細胞間橋形成因子睪丸表現14 (TEX14)、轉錄因子Dp家族成員3 (TFDP3)、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50，又名TSP50）、TTK蛋白激酶(TTK)、及鋅指蛋白165 (ZNF165)。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋

白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與靶向E3接合酶配體接合物共投。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與包含下列之抑制劑或拮抗劑的一或多種額外治療劑共投：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11或SHP2）、骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節子、胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73）、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1或CD39）、轉變生長因子β1（TGFB1或TGFβ）、血基質加氧酶1（HMOX1、HO-1、或HO1）、血基質加氧酶2（HMOX2、HO-2、或HO2）、血管內皮生長因子A（VEGFA或VEGF）、erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2、HER2、HER2/neu、或CD340）、表皮生長因子受體（EGFR、ERBB、ERBB1、或HER1）、ALK受體酪胺酸激酶(ALK, CD246)、聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1)、聚(ADP-核糖)聚合酶2 (PARP2)、TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP, PARP7)、週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)、週期蛋白依賴性激酶6 (CDK6)、TNF受體超家族成員14 (TNFRSF14, HVEM, CD270)、C-C模體趨化激素受體2 (CCR2, CD192)、C-C模體趨化激素受體5 (CCR5, CD195)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8, CDw198)、C-X-C模體趨化激素受體2 (CXCR2, CD182)、C-X-C模體趨化激素受體3 (CXCR3, CD182, CD183)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4, CD184)、精胺酸酶(ARG1, ARG2)、碳酸酐酶(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14)、前列腺素-內過氧化物合成酶1 (PTGS1, COX-1)、前列腺素-內過氧化物合成酶2 (PTGS2, COX-2)、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶(PTGES, PGES)、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶

(ALOX5, 5-LOX)、可溶性環氧化物水解酶2 (EPHX2)、吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)、吲哚胺2,3-二加氧酶2 (IDO2)、缺氧誘導性因子1次單元α (HIF1A)、促血管生成素1 (ANGPT1)、內皮TEK酪胺酸激酶(TIE-2, TEK)、Janus激酶1 (JAK1)、連環蛋白β1 (CTNNB1)、組蛋白去乙醯酶9 (HDAC9)、5'-3'外切核醣核酸酶1 (XRN1)、及/或WRN類RecQ解螺旋酶(WRN)。在一些實施例中，抑制劑包含抗體、或其抗原結合片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、非免疫球蛋白抗原結合分子、或抗體擬似物蛋白。在一些實施例中，抑制劑包含抑制性核酸。在一些實施例中，抑制劑包含小型有機分子。在一些實施例中，胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73）之抑制劑係選自由MEDI9447（奧勒魯單抗(oleclumab)）、CPI-006、BMS-986179、IPH5301、TJ4309 (TJD5)、NZV-930、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、及PBF-1662所組成之群組。在一些實施例中，CCR2及/或CCR5之抑制劑係選自由BMS-813160、PF-04136309、及CCX-872所組成之群組。在一些實施例中，MCL1之抑制劑係選自由GS-9716、它普克雷斯(tapotoclax) (AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A 1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、及APG-3526所組成之群組。在一些實施例中，PTPN11或SHP2之抑制劑係選自由TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、及RMC-4630所組成之群組。在一些實施例中，Janus激酶1 (JAK1)之抑制劑係選自由費戈替尼(filgotinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、及ABT-494所組成之群組。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與溶瘤病毒載體共投。在一些實施例中，溶瘤病毒

載體包含DNA病毒或RNA病毒。在一些實施例中，病毒載體係來自選自由下列所組成之群組的病毒科：腺病毒科（例如腺病毒）、沙狀病毒科（例如淋巴球性脈絡叢腦膜炎哺乳動物沙狀病毒、卡利哺乳動物沙狀病毒（又名皮欽德哺乳動物沙狀病毒）、痘病毒科（例如痘瘡病毒）、疱疹病毒科（例如疱疹病毒，例如HSV-1）、小病毒科（例如小病毒H1）、呼腸孤病毒科（例如呼腸孤病毒）、小核糖核酸病毒科（例如柯沙奇病毒、塞內加谷病毒、脊髓灰白質炎病毒）、副黏液病毒科（例如麻疹病毒、新城雞瘟病毒(NDV)）、棒狀病毒科（例如水泡性口炎病毒(VSV)）、披衣病毒科（例如α病毒、辛德比病毒）、腸病毒科（例如伊科病毒）。在一些實施例中，對象患有癌症。在一些實施例中，對象處於癌症緩解中。在一些實施例中，對象患有血液癌症，例如白血病（例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴胚細胞白血病(ALL)、B細胞ALL、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、未分化白血病）、淋巴瘤（例如小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、Waldenström氏巨球蛋白血症(WM)）、及/或骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤(MM)）。在一些實施例中，對象患有實體腫瘤。在一些實施例中，腫瘤係惡性腫瘤。在一些實施例中，腫瘤係轉移性腫瘤。在一些實施例中，對象患有選自由上皮腫瘤（例如癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、鱗狀上皮內腫瘤）、腺體腫瘤（例如腺癌、腺瘤、腺肌瘤）、間葉或軟組織腫瘤（例如肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤、皮膚纖維肉瘤、神經纖維肉瘤、纖維性組織細胞瘤、血管肉瘤、血管黏液瘤、平滑肌瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、肺泡狀

軟組織肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、Spitz氏腫瘤、滑膜肉瘤）、及淋巴瘤所組成之群組的癌症。在一些實施例中，對象患有在或起源於選自由下列所組成之群組的組織或器官中之實體腫瘤：骨（例如牙釉質瘤、動脈瘤樣骨性囊腫、血管肉瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮樣血管內皮瘤、骨纖維性發育不良、骨巨細胞腫瘤、血管瘤及相關病灶、骨胚細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、Ewing氏肉瘤）；唇及口腔（例如齒源性成釉細胞瘤、口腔白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑色素瘤）；唾液腺（例如唾液腺多形性腺瘤、唾液腺腺樣囊狀癌、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺Warthin氏腫瘤）；食道（例如Barrett氏食道、發育不良、及腺癌）；胃腸道，包括胃（例如胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、轉移性沉積、胃類癌、胃肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮瘤）、小腸及平滑肌（例如靜脈內平滑肌瘤病）、結腸（例如結直腸腺癌）、直腸、肛門；胰臟（例如漿液性腫瘤，包括小囊性或大囊性漿液性囊腺瘤、實體漿液性囊腺瘤、Von Hippel-Landau (VHL)相關漿液性囊狀腫瘤、漿液性囊腺癌；黏液性囊狀腫瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性腫瘤(IPMN)、管內嗜酸性細胞乳頭狀腫瘤(IOPN)、管內管狀腫瘤、囊狀腺泡腫瘤，包括腺泡細胞囊腺瘤、腺泡細胞囊腺癌、胰腺癌、侵入性胰管腺癌，包括管狀腺癌、腺鱗癌、膠體癌、髓質癌、肝樣癌、戒環細胞癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、腺泡細胞癌、神經內分泌腫瘤、神經內分泌微腺瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC)，包括小細胞或大細胞NEC、胰島素瘤、胃泌激素瘤、升糖素瘤、生產血清素之NET、體抑素瘤、VIP瘤、實體偽乳頭狀腫瘤(SPN)、胰母

細胞瘤）；膽囊（例如膽囊及肝外膽管癌、肝內膽管癌）；神經內分泌（例如腎上腺皮質癌、類癌瘤、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體腺瘤）；甲狀腺（例如退行性（未分化）癌、髓質癌、嗜酸性細胞腫瘤、乳頭狀癌、腺癌）；肝臟（例如腺瘤、合併肝細胞及膽管癌、纖維層狀癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉、巢狀基質上皮腫瘤、未分化癌；肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管囊腺癌、上皮樣血管內皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維性腫瘤、畸胎瘤、卵黃囊腫瘤、癌肉瘤、橫紋肌樣腫瘤）；腎（例如ALK重排腎細胞癌、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎腺纖維瘤、黏液性管狀及梭狀細胞癌、腎瘤、腎胚細胞瘤（Wilms氏瘤）、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸性細胞瘤、腎細胞癌、琥珀酸鹽去氫酶缺乏型腎細胞癌、集合管癌）；乳房（例如侵入性腺管癌，包括但不限於腺泡細胞癌、腺樣囊狀癌、頂漿腺癌、篩狀癌、富含肝糖/透明細胞、發炎性癌、富含脂質癌、髓質癌、組織變形性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌癌、嗜酸性細胞癌、乳頭狀癌、皮脂腺癌、分泌性乳癌、管狀癌；小葉癌，包括但不限於多形性癌、戒環細胞癌，腹膜（例如間皮瘤；原發性腹膜癌）；女性性器官組織，包括卵巢（例如絨毛膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、性索-基質腫瘤）、輸卵管（例如漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣腺癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化癌、Müllerian氏腫瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨毛膜癌、滋養層腫瘤）、子宮（例如子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌（例如子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、移行細胞癌、小細胞癌、未分化癌、間葉腫瘤）、平滑肌瘤（例如、子宮內膜基質結節、平滑肌肉瘤、子宮

內膜基質肉瘤(ESS)、間葉腫瘤）、混合上皮及間葉腫瘤（例如腺纖維瘤、癌纖維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤（惡性混合中胚層肉瘤- MMMT））、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性密拉氏管混合腫瘤、妊娠性滋養層腫瘤（部分水囊狀胎塊、完全水囊狀胎塊、侵入性水囊狀胎塊、胎盤部位腫瘤））、外陰、陰道；男性性器官組織，包括前列腺、睪丸（例如生殖細胞腫瘤、精母細胞精原細胞瘤）、陰莖；膀胱（例如鱗狀細胞癌、泌尿上皮癌、膀胱泌尿上皮癌）；腦（例如神經膠質瘤（例如星狀細胞瘤，包括非浸潤性、低惡性度、退行性神經膠質母細胞瘤；寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤）、腦脊髓膜瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤（神經鞘瘤）、顱咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、腦下垂體腫瘤；眼（例如視網膜瘤、視網膜胚細胞瘤、眼黑色素瘤、後葡萄膜黑色素瘤、虹膜錯構瘤）；頭頸（例如鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(ELST)、表皮樣癌、包括鱗狀細胞癌(SCC)之喉癌（例如聲門癌、聲門上癌、聲門下癌、跨聲門癌）、原位癌、疣狀、梭狀細胞及基底樣SCC、未分化癌、喉腺癌、腺樣囊狀癌、神經內分泌癌、喉肉瘤）、頭頸副神經節瘤（例如頸動脈體、頸骨、迷走神經）；胸腺（例如胸腺瘤）；心臟（例如心臟黏液瘤）；肺部（例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌、及大細胞癌、類癌（典型或非典型）、癌肉瘤、肺胚細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤）；淋巴（例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、艾司坦-巴爾病毒(EBV)相關淋巴細胞增生性疾病，包括B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤（例如伯基特氏淋巴瘤；大B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤、惰性B細胞

淋巴瘤、低惡性度B細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關瀰漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外鼻腔型NK/T細胞淋巴瘤；周邊T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞T細胞淋巴瘤；濾泡性T細胞淋巴瘤；全身性T細胞淋巴瘤）、淋巴管平滑肌增生症）；中樞神經系統(CNS)（例如神經膠質瘤，包括星狀細胞腫瘤（例如毛細胞型星狀細胞瘤、毛細胞黏液樣星狀細胞瘤、室管膜下巨細胞星狀細胞瘤、多形性黃星形細胞瘤、瀰漫性星狀細胞瘤、原纖維星狀細胞瘤、肥胖型星狀細胞瘤、原生質星狀細胞瘤、退行性星狀細胞瘤、神經膠質母細胞瘤（例如巨細胞神經膠質母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠質母細胞瘤）、及大腦神經膠質瘤病）、寡樹突神經膠質腫瘤（例如寡樹突神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤）、寡星狀細胞腫瘤（例如寡星狀細胞瘤、退行性寡星狀細胞瘤）、室管膜腫瘤（例如室管膜下瘤、黏液乳頭狀室管膜瘤、室管膜瘤（例如細胞性、乳頭狀、透明細胞、伸長細胞型）、退行性室管膜瘤）、視神經神經膠質瘤及非神經膠質瘤（例如脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元神經膠細胞性腫瘤、松果腺區腫瘤、胚胎性腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、腦下垂體腺瘤、顱及脊椎旁神經腫瘤、星區腫瘤）；神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、周邊神經鞘腫瘤、周邊神經胚細胞腫瘤（包括但不限於神經胚細胞瘤、神經節胚細胞瘤、神經節細胞瘤）、第19對三染色體症室管膜瘤）；神經內分泌組織（例如副神經節系統，包括腎上腺髓質（嗜鉻細胞瘤）及腎上腺外副神經節（（腎上腺外）副神經節瘤）；皮膚（例如透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維性組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑色素瘤（包括皮膚黑色素瘤、黏膜黑色素瘤）、毛髮基質瘤、Spitz氏腫瘤）；及軟組織（例如侵略性血管黏液瘤、肺泡橫紋肌肉

瘤、肺泡軟組織肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣纖維性組織細胞瘤、滑膜肉瘤、雙相滑膜肉瘤、透明細胞肉瘤、皮膚纖維肉瘤隆凸、硬纖維瘤型纖維瘤病、小圓細胞腫瘤、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、Ewing氏腫瘤/原始神經外胚層腫瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、脊椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、脂胚細胞瘤、脂瘤、軟骨狀脂瘤、脂肉瘤/惡性脂瘤性腫瘤、脂肉瘤、黏液樣脂肉瘤、纖維黏液樣肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟組織惡性黑色素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、分化良好脂肉瘤。在一些實施例中，對象患有選自由黑色素瘤、白血病、急性骨髓樣白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴瘤、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、及多發性骨髓瘤(MM)所組成之群組的血液癌症；或選自由黑色素瘤、頭頸、卵巢、間皮瘤、子宮內膜、前列腺、肉瘤、神經胚細胞瘤、肝臟、肺部、乳房、食道、胃、及胰所組成之群組的實體腫瘤癌症。在一些實施例中，對象患有選自由肺癌、結直腸癌、乳癌、前列腺癌、子宮頸癌、及頭頸癌所組成之群組的癌症。在一些實施例中，對象未接受過或尚未接受化學療法。在一些實施例中，對象已接受淋巴細胞除盡化學療法方案。在一些實施例中，對象具有骨髓細胞或未除盡骨髓細胞。

【0016】 關於抗病毒、抗癌症、及疫苗增強組合療法方法，在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與一或多種額外治療劑共投。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含一或多種類鐸受體(TLR)之一

或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，TLR促效劑或活化劑係選自由TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR4促效劑、TLR5促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑、及TLR9促效劑所組成之群組。在一些實施例中，TLR7促效劑係選自由GS 9620（維沙莫德）、R848（雷西喹莫特(Resiquimod)）、DS-0509、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、RO7020531、及JNJ-4964所組成之群組，且/或其中TLR8促效劑係選自由賽爾甘托莫德(GS-9688)、R848（雷西喹莫特）、及NKTR-262（雙重TLR7/TLR8促效劑）所組成之群組。在一些實施例中，細胞介素或趨化激素療法包含共投一或多種促進或增加α/β T細胞、γ/δ T細胞、NK-T細胞、NK細胞、及/或樹突細胞之增生或活化的免疫刺激細胞介素或趨化激素。在一些實施例中，一或多種免疫刺激細胞介素或趨化激素係選自由下列所組成之群組：IL-10、IL-12、IL-18、γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）、fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3)配體（FLT3L；FLT3LG；NCBI基因ID：2323）、干擾素(IFN)-α、IFN-β、聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a、及/或PEG-IFN-α2b）、IFN-γ、CXCL9/Mig（干擾素-γ誘導之單核因子）、CXCL10/IP10（干擾素-γ誘導性10 kDa蛋白）及CXCL11/I-TAC（干擾素誘導性T細胞α-趨化物）、CXCL4/PF4（血小板因子4）、單核球趨化蛋白2 (MCP-2)、巨噬細胞發炎蛋白1α (MIP-1α)、巨噬細胞發炎蛋白1β (MIP-1β)、及調節活化正常T表現及分泌蛋白(RANTES)。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含選自IL-10、IL-12、IL-18、及γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）之介白素受體的一或多種介白素受體促效劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含一或多種選自由IL-10、IL-12、IL-18、γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）、IFN-α、IFN-β、聚

乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a及/或PEG-IFN-α2b）、IFN-γ、及其變體所組成之群組的細胞介素。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含一或多種先天免疫活化劑。在一些實施例中，一或多種先天免疫活化劑包含選自由下列所組成之群組的受體之促效劑：fms相關酪胺酸激酶3（FLT3，又名CD135、FLK-2、FLK2、STK1）、干擾素基因刺激因子(STING)受體、DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58；又名RIG-I）、含NLR家族膿素域3 (NLRP3)、及含核苷酸結合寡聚域2 (NOD2)。在一些實施例中，一或多種先天免疫活化劑包含GS-3583及GS-9992之一或二者。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含免疫療法、免疫刺激療法、細胞介素療法、趨化激素療法、細胞療法、基因療法、及其組合。在一些實施例中，免疫療法包含共投抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種拮抗劑或抑制劑及/或刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種活化劑或促效劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160 (NK1, NK28, BY55)、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體 (VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體 (ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；

TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關 (BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；CD160；殺手細胞凝集素樣受體B1 (KLRB1, CD161)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免

疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑。在一些實施例中，T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種T細胞刺激性免疫檢

查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑。在一些實施例中，NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；CD160；殺手細胞凝集素樣受體B1 (KLRB1, CD161)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)、殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體係選自CD16、CD226 (DNAM-1)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。在一些

實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)及程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)。在一些實施例中，CTLA4之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884（紮利夫利單抗(zalifrelimab)）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)所組成之群組。在一些實施例中，程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由下列所組成之群組：賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-

285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS 1003、BI-754091、LZM-009、Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD 1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD 1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD 1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD 1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。在一些實施例中，CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗 (avelumab) (BAVENCIO®; MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167, HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-

EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含CD274 (PDL1, PD-L1)、程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)、或CTLA4之小分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種選擇性地除盡調節T (Treg)細胞之藥劑。在一些實施例中，一或多種選擇性地除盡效應物調節T (Treg)細胞之藥劑包含選擇性地結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化激素受體4 (CCR4)、C-C模體趨化激素受體7 (CCR7)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸基Lewis x (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1; CD39)、蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複32 (LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、誘導性T細胞共刺激子(ICOS; CD278)、淋巴細胞活化3 (LAG3; CD223)、轉變生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366; TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體 (TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b; TNFR2)、IL-2RA (CD25)、及其組

合。在一些實施例中，免疫療法包含共投一或多種選擇性地除盡抑制性骨髓細胞之藥劑。在一些實施例中，抑制性骨髓細胞係選自腫瘤相關巨噬細胞(TAM)及骨髓衍生性抑制細胞(MDSC)。在一些實施例中，一或多種選擇性地除盡抑制性骨髓細胞之藥劑包含選擇性地結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：群落刺激因子1受體(CSF1R)、C-C模體趨化激素受體2 (CCR2)、C-C模體趨化激素配體2 (CCL2)、骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)、補體C5a受體1 (C5AR1)、及其混合物。在一些實施例中，一或多種選擇性地除盡抑制性骨髓細胞之藥劑包含抑制核受體亞家族1 H組成員3 (NR1H3; LXRA)或核受體亞家族1 H組成員2 (NR1H2; LXRB)之藥劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含下列之抑制劑或拮抗劑：致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)）、磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶，包括酶催化性次單元α (PIK3CA)、酶催化性次單元β (PIK3CB)、酶催化性次單元γ (PIK3CG)、及酶催化性次單元δ (PIK3CD)、二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α）、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、X性聯細胞凋亡抑制劑(XIAP, BIRC4, IAP-3)、含桿狀病毒IAP重複2 (BIRC2, cIAP1)、含桿狀病毒IAP重複3 (BIRC3, cIAP2)、含桿狀病毒IAP重複5（BIRC5、生存素）、或含細胞介素誘導性SH2蛋白(CISH)。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含下列之活化劑或促效劑：類鐸受體(TLR)；干擾素基因刺激因子(STING)受體；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；及/或TNF受體超家族(TNFRSF)成員。在一些實施例中，TNF受體超家族(TNFRSF)成員係選自由下列所組成之群組：TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF5 (CD40)、TNFRSF6 (FAS)、TNFRSF7 (CD27)、

TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10C (CD263, TRAILR3)、TNFRSF10D (CD264, TRAILR4)、TNFRSF11A (CD265, RANK)、TNFRSF11B、TNFRSF12A (CD266)、TNFRSF13B (CD267)、TNFRSF13C (CD268)、TNFRSF16 (NGFR, CD271)、TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21 (CD358, DR6)、及TNFRSF25 (DR3)。在一些實施例中，TNFRSF4（OX40或CD134）活化劑或促效劑包含INCAGN1949、塔利單抗(tavolimab) (MEDI0562)、泊加利單抗(pogalizumab) (MOXR0916/RG7888)、MEDI6469、BMS 986178、PF-04518600、GSK3174998、IBI101、ATOR-1015、ABBV-368、或SL-279252；該TNFRSF9（4-1BB或CD137）活化劑或促效劑包含烏瑞魯單抗(urelumab)、BMS-663513、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、CTX-471、MP-0310、ADG-106、ATOR-1017、AGEN2373、或QL1806；且/或TNFRSF18（GITR或CD357）活化劑或促效劑包含GWN323、MEDI1873、MK-1248、MK-4166、TRX518、INCAGN1876、BMS-986156、BMS-986256、AMG-228、ASP1951 (PTZ 522)、FPA-154、或OMP-336B11。在一些實施例中，方法包含共投同時結合至TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40、或CD134）及TNF受體超家族成員18（TNFRSF18、GITR、或CD357）之分子。在一些實施例中，方法包含共投選自由AGEN1884（紮利夫利單抗）、AGEN1181、AGEN 2034（巴斯利單抗）、AGEN1307、AGEN1327、AGEN1777、AGEN2373、AGEN1223、及GS-1423所組成之群組的分子。

【0017】 關於抗病毒、抗癌症、及疫苗增強方法，在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係全身或局部投予，例如經由選自靜脈內、皮下、肌肉內、皮內、腫瘤內、及黏膜（例如經頰、鼻內、直腸內、陰道內）之途徑。在各種實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物及一或多種額外治療劑係藉由相同或藉由不同投予途徑投予。在各種實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物及一或多種額外治療劑係根據相同排程（例如在相同時間間隔下共投）或根據不同排程（例如在不同時間間隔下共投）共投。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係以0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內之劑量投予，例如在1 μg/kg至500 μg/kg範圍內，例如在10 μg/kg至300 μg/kg範圍內，例如在30 μg/kg至600 μg/kg範圍內，例如每劑量至少0.5 μg/kg且每劑量至多0.2 μg/kg、0.3 μg/kg、0.4 μg/kg、0.5 μg/kg、0.6 μg/kg、0.7 μg/kg、0.8 μg/kg、0.9 μg/kg、1 μg/kg、1.5 μg/kg、2 μg/kg、2.5 μg/kg、3 μg/kg、3.5 μg/kg、4 μg/kg、4.5 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、40 μg/kg、50 μg/kg、60 μg/kg、70 μg/kg、80 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、110 μg/kg、120 μg/kg、130 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、250 μg/kg、300 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、900 μg/kg、1000 μg/kg。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、

同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係以0.02 mg至100 mg範圍內之劑量投予，例如0.04 mg至80 mg，例如每劑量至少0.02 mg且每劑量至多0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、12 mg、15 mg、20 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、或100 mg。在各種實施例中，方法包含在預定間隔下多次投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物、可選地與一或多種額外治療劑。在各種實施例中，方法包含在至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、或更長的時間期間內多次投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物、可選地與一或多種額外治療劑。在一些實施例中，方法包含在相隔至少1週且至多相隔至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月的預定間隔下投予IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物、可選地與一或多種額外治療劑一或多次。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係每週一次（即QW）、兩週一次（即每隔一週一次、或每二週一次、或Q2W）、三週一次（即每三週一次或Q3W）、每月一次（即QM）、或二個月給藥一次（即每隔一個月一次、或每二個月一次、或Q2M）、每三個月一次(Q3M)、每四個月一

次(Q4M)、每五個月一次(Q5M)、每六個月一次(Q6M)、或較不頻繁地投予。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係在介於兩週一次（即每隔一週一次、或每二週一次、或Q2W）至三週一次（即每三週一次或Q3W）之間的間隔或多個間隔下皮下投予二或更多次。在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、或接合物具有至少6、9、12、15、18、21、24小時的人類血清半衰期，例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天、或更長。在一些實施例中，對象或哺乳動物係人類。

【0018】 在另一態樣中，提供一種套組。在各種實施例中，套組包含一或多個單一劑量的如以上及本文中描述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物。在一些實施例中，一或多個單一劑量係於單一容器中，或係於二或更多個分開容器中。在一些實施例中，套組包含一或多個選自由小瓶、安瓿、及預裝載注射器所組成之群組的容器。在一些實施例中，套組包含一或多個容器，該一或多個容器包含於水溶液中之融合蛋白及/或同二聚體。在一些實施例中，水溶液包含濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物，例如0.05 mg/ml至20 mg/ml，例如0.1 mg/ml至40 mg/ml，例如1.0 mg/ml至30 mg/ml，例如0.05 mg/ml至0.06 mg/ml、0.07 mg/ml、0.08 mg/ml、0.09 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1.0 mg/ml、1.5 mg/ml、

2.0 mg/ml、2.5 mg/ml、3.0 mg/ml、3.5 mg/ml、4.0 mg/ml、4.5 mg/ml、5.0 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、或50 mg/ml。在各種實施例中，一或多個單一劑量係相同或不同。在一些實施例中，各單一劑量係在0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內，例如在1 μg/kg至500 μg/kg範圍內，例如在10 μg/kg至300 μg/kg範圍內，例如在30 μg/kg至600 μg/kg範圍內，例如每劑量至少0.5 μg/kg且每劑量至多0.2 μg/kg、0.3 μg/kg、0.4 μg/kg、0.5 μg/kg、0.6 μg/kg、0.7 μg/kg、0.8 μg/kg、0.9 μg/kg、1 μg/kg、1.5 μg/kg、2 μg/kg、2.5 μg/kg、3 μg/kg、3.5 μg/kg、4 μg/kg、4.5 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、40 μg/kg、50 μg/kg、60 μg/kg、70 μg/kg、80 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、110 μg/kg、120 μg/kg、130 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、250 μg/kg、300 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、900 μg/kg、1000 μg/kg。在一些實施例中，各單一劑量係在0.02 mg至100 mg範圍內，例如0.04 mg至80 mg，例如每劑量至少0.02 mg且每劑量至多0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、12 mg、15 mg、20 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、或100 mg。在一些實施例中，套組進一步包含一或多個單一劑量的一或多種額外治療劑。在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的例如針對HBV、HIV、HSV、或冠狀病毒之一或多種抗病毒劑。在一些實施例中，套組包含一或多種類鐸受體(TLR)之一或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，TLR促

效劑或活化劑係選自由TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR4促效劑、TLR5促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑、及TLR9促效劑所組成之群組。在一些實施例中，TLR7促效劑係選自由GS 9620（維沙莫德）、R848（雷西喹莫特(Resiquimod)）、DS-0509、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、RO7020531、及JNJ-4964所組成之群組，且/或其中TLR8促效劑係選自由賽爾甘托莫德(GS-9688)、R848（雷西喹莫特）、及NKTR-262（雙重TLR7/TLR8促效劑）所組成之群組。在一些實施例中，套組包含一或多種促進或增加α/β T細胞、γ/δ T細胞、NK-T細胞、NK細胞、及/或樹突細胞之增生或活化的免疫刺激細胞介素或趨化激素。在一些實施例中，一或多種免疫刺激細胞介素或趨化激素係選自由下列所組成之群組：IL-10、IL-12、IL-18、γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）、fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3)配體（FLT3L；FLT3LG；NCBI基因ID：2323）、干擾素(IFN)-α、IFN-β、聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a、及/或PEG-IFN-α2b）、IFN-γ、CXCL9/Mig（干擾素-γ誘導之單核因子）、CXCL10/IP10（干擾素-γ誘導性10 kDa蛋白）及CXCL11/I-TAC（干擾素誘導性T細胞α-趨化物）、CXCL4/PF4（血小板因子4）、單核球趨化蛋白2 (MCP-2)、巨噬細胞發炎蛋白1α (MIP-1α)、巨噬細胞發炎蛋白1β (MIP-1β)、及調節活化正常T表現及分泌蛋白(RANTES)。在一些實施例中，套組包含選自IL-10、IL-12、IL-18、及γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）之介白素受體的一或多種介白素受體促效劑。在一些實施例中，套組包含一或多種選自由IL-10、IL-12、IL-18、γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）、IFN-α、IFN-β、聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a及/或PEG-IFN-α2b）、IFN-γ、及其變體所組成之群組的細

胞介素。在一些實施例中，套組包含一或多種先天免疫活化劑。在一些實施例中，套組包含選自由所組成之群組的受體之促效劑：fms相關酪胺酸激酶3（FLT3，又名CD135、FLK-2、FLK2、STK1）、干擾素基因刺激因子(STING)受體、DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58；又名RIG-I）、含NLR家族膿素域3 (NLRP3)、及含核苷酸結合寡聚域2 (NOD2)。在一些實施例中，套組包含GS-3583及GS-9992之一或二者。在一些實施例中，套組包含抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種拮抗劑或抑制劑及/或刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種活化劑或促效劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160 (NK1, NK28, BY55)、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多

肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；CD160；殺手細胞凝集素樣受體B1 (KLRB1, CD161)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；殺手細

胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，套組包含一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑。在一些實施例中，T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，套組包含一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4,

OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。在一些實施例中，套組包含一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑。在一些實施例中，NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體係選自由下列所組成之群組：殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；CD160；殺手細胞凝集素樣受體B1 (KLRB1, CD161)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)；殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，套組包含一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑。在一些實施例中，NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體係選自CD16、CD226 (DNAM-1)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。在一些實施例中，套組包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體）抑制劑。在一些實施例中，套組包含PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之蛋白質（例如抗體）抑制劑。在一些實施例中，CTLA4之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、

AGEN1181、AGEN1884（紮利夫利單抗(zalifrelimab)）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)所組成之群組。在一些實施例中，程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由下列所組成之群組：賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB 226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS 1003、BI-754091、LZM-009、

Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD 1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD 1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD 1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD 1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。在一些實施例中，CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）之蛋白質（例如抗體）抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗(avelumab) (BAVENCIO®; MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167, HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)。在一些實施例中，套組包含CD274 (PDL1, PD-L1)、程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)、或CTLA4之小分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含

BPI-002。在一些實施例中，套組包含一或多種選擇性地除盡調節T (Treg)細胞之藥劑。在一些實施例中，一或多種選擇性地除盡效應物調節T (Treg)細胞之藥劑包含選擇性地結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化激素受體4 (CCR4)、C-C模體趨化激素受體7 (CCR7)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸基Lewis x (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1; CD39)、蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複32 (LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、誘導性T細胞共刺激子(ICOS; CD278)、淋巴細胞活化3 (LAG3; CD223)、轉變生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366; TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b; TNFR2)、IL-2RA (CD25)、及其組合。在一些實施例中，套組包含一或多種額外治療劑，該額外治療劑包含下列之抑制劑或拮抗劑：致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)）、磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶，包括酶催化性次單元α (PIK3CA)、酶催化性次單元β (PIK3CB)、酶催化性次單元γ (PIK3CG)、及酶催化性次單元δ (PIK3CD)、二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α）、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、X性

聯細胞凋亡抑制劑(XIAP, BIRC4, IAP-3)、含桿狀病毒IAP重複2 (BIRC2, cIAP1)、含桿狀病毒IAP重複3 (BIRC3, cIAP2)、含桿狀病毒IAP重複5（BIRC5、生存素）、或含細胞介素誘導性SH2蛋白(CISH)。在一些實施例中，套組包含一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑包含下列之活化劑或促效劑：類鐸受體(TLR)；干擾素基因刺激因子(STING)受體；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；及/或TNF受體超家族(TNFRSF)成員。在一些實施例中，TNF受體超家族(TNFRSF)成員係選自由下列所組成之群組：TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF5 (CD40)、TNFRSF6 (FAS)、TNFRSF7 (CD27)、TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10C (CD263, TRAILR3)、TNFRSF10D (CD264, TRAILR4)、TNFRSF11A (CD265, RANK)、TNFRSF11B、TNFRSF12A (CD266)、TNFRSF13B (CD267)、TNFRSF13C (CD268)、TNFRSF16 (NGFR, CD271)、TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21 (CD358, DR6)、及TNFRSF25 (DR3)。在一些實施例中，套組包含：aTNFRSF4（OX40或CD134）活化劑或促效劑，其選自INCAGN1949、塔利單抗(tavolimab) (MEDI0562)、泊加利單抗(pogalizumab) (MOXR0916/RG7888)、MEDI6469、BMS 986178、PF-04518600、GSK3174998、IBI101、ATOR-1015、ABBV-368、或SL-279252；TNFRSF9（4-1BB或CD137）活化劑或促效劑，其選自烏瑞魯單抗(urelumab)、BMS-663513、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、CTX-471、MP-0310、ADG-106、ATOR-1017、AGEN2373、或QL1806；及/或TNFRSF18（GITR或CD357）活化劑或促效劑，其選自

GWN323、MEDI1873、MK-1248、MK-4166、TRX518、INCAGN1876、BMS-986156、BMS-986256、AMG-228、ASP1951 (PTZ 522)、FPA-154、或OMP-336B11。

在一些實施例中，套組包含同時結合至TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40、或CD134）及TNF受體超家族成員18（TNFRSF18、GITR、或CD357）之分子。在一些實施例中，套組包含選自由AGEN1884（紮利夫利單抗）、AGEN1181、AGEN 2034（巴斯利單抗）、AGEN1307、AGEN2373、AGEN1223、及GS-1423所組成之群組的分子。

【0019】 關於包含用於抗HBV組合療法之治療劑的套組，在一些實施例中，一或多種抗病毒劑係選自由拉米夫定(lamivudine) (LAM)、阿德福韋雙匹酯(adefovir dipivoxil) (ADV)、恩替卡韋(entecavir) (ETV)、替比夫定(telbivudine) (LdT)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (TDF)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)（TAF或VEMLIDY®）、雷迪帕偉+索非布韋(HARVONI®)、及聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-α2a及/或PEG-IFN-α2b）所組成之群組。在一些實施例中，套組進一步包含一或多個單一劑量的選自由下列所組成之群組的一或多種治療劑：HBV抗原抑制劑（例如HBV核心抗原(HBcAg)抑制劑、HBV表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBx抑制劑、HBV E抗原抑制劑）、抗HBV抗原抗體、靶向HBV之抑制性核酸（例如反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、DNA引導RNA干擾(ddRNAi)）、靶向HBV之基因編輯劑（例如CRISPR-Cas（例如Cas9、Cas12、Cascade、Cas13）、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、歸巢大範圍核酸酶（例如ARCUS）、合成核酸酶、TALEN）、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、

HBV病毒進入抑制劑、及用於特異性殺滅HBV感染細胞之CAR-T及T細胞雙特異性（重導向T細胞）。

【0020】 關於包含用於抗HBV組合療法之治療劑的套組，在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的一或多種抗反轉錄病毒劑。在一些實施例中，套組包含一或多種抗HIV廣譜中和抗體。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至選自由下列所組成之群組的gp120之表位或區域：(i)第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊；(ii)第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖；(iii) CD4結合部位(CD4bs)；(iv) gp120/gp41界面；或(v) gp120之靜默面。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：GS-9722、PGT-121、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1、及VRC29.03。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-

VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E、及VRC38.01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：3BNC117、GS-9723、3BNC60、b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01、VRC08、VRC0801、NIH45-46、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235、及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9、及N60P25。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp120/gp41界面中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34、及VRC34.01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp120靜默面之表位或區域，且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：VRC-PG05及SF12。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。在一些實施例中，一或多種抗HIV廣譜中和抗體結合至gp41融合肽之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：VRC34及ACS202。

【0021】 關於包含用於疫苗增強組合療法之治療劑的套組，在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的疫苗。在一些實施例中，疫苗係選自由下列所組成之群組：抗病毒疫苗、抗細菌疫苗、及抗癌症疫苗。在一些實施例中，疫苗包含針對選自由下列所組成之群組的病毒的抗病毒疫苗：A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、人類免疫不全病毒(HIV)、巨細胞病毒(CMV)、單純疱疹病毒(HSV)、艾司坦-巴爾病毒(EBV)、人類正肺病毒或人類呼吸道融合病毒(RSV)、人類乳突病毒(HPV)、水痘帶狀疱疹病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、脊髓灰白質炎病毒疫苗、流感病毒、副黏液病毒、輪狀病毒、茲卡病毒、登革熱病毒、Ebola病毒、及冠狀病毒（例如β冠狀病毒，例如嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒，例如SARS-CoV2）。在一些實施例中，疫苗包含針對選自由結核桿菌、百日咳、破傷風、白喉、腦膜炎雙球菌、肺炎雙球菌、流感嗜血桿菌、霍亂、傷寒、及炭疽病所組成之群組的細菌的抗細菌疫苗。

【0022】 關於包含用於抗癌症組合療法之治療劑的套組，在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑。在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑係選自由下列所組成之群組：核苷類似物（例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、克拉屈濱(cladribine)、噴司他丁(pentostatin)、氟達拉濱(fludarabine)）、紫杉烷（例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西紫杉醇(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)）、鉑配位錯合物（順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑

(picoplatin)、沙鉑(satraplatin)、二環鉑(dicycloplatin)、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米鉑(miriplatin))、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑（例如甲胺喋呤(methotrexate)、三甲喋呤(trimetrexate)、培美曲塞(pemetrexed)）、拓撲異構酶抑制劑（例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、艾尼西德(eniposide)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、MM-398（脂質體伊立替康）、沃薩洛辛(vosaroxin)、及GPX-150、阿多比欣(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib) (ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven) (MGI-114)）、烷化劑（例如氮芥（例如、環磷醯胺、氮芥(chlormethine)、烏拉莫司汀(uramustine)、或尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、黴法蘭(melphalan)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、依弗醯胺(ifosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine)）、亞硝基尿素（例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)）、烷基磺酸酯（例如白消安(busulfan)））、及其混合物。在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的針對選自由下列所組成之群組的一或多種目標或腫瘤相關抗原(TAA)之一或多種抗體、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似物蛋白：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；

CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子 (EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2; HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒 (HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1;

ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素 (MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩

藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。在一些實施例中，套組包含一或多種抗體、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似物蛋白結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，NK細胞活化受體係選自由下列所組成之群組：CD16、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80、及NKG2D。在一些實施例中，套組包含一或多種選自由下列所組成之群組的免疫細胞群：自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)、及樹突細胞(DC)。在一些實施例中，套組包含選自由下列所組成之群組的T細胞群：α/β TCR T細胞、γ/δ TCR T細胞、調節T (Treg)細胞、及TRuC™ T細胞。在一些實施例中，一或多種細胞療法包含NK細胞療法，該NK細胞療法包含NK-92細胞。在一些實施例中，細胞對於預期接受者係同種異體。在一些實施例中，一或多種免疫細胞群包含一或多種嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，一或多種CAR結合至選自由下列所組成之群組的目標或腫瘤相關抗原(TAA)：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基

因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2; HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1; ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；

MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素(MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。在一些實施例中，一或多種CAR結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白(ACRBP)、α胎兒蛋白(AFP)、A激酶錨定蛋白4 (AKAP4)、含ATP酶家族AAA域

2 (ATAD2)、著絲點支架1（KNL1；又名CASC5）、中心體蛋白55 (CEP55)、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；又名ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；又名CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；又名CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B）、類CCCTC結合因子(CTCFL)、連環蛋白α2 (CTNNA2)、癌症/睪丸抗原83 (CT83)、週期蛋白A1 (CCNA1)、死亡盒解螺旋酶43 (DDX43)、發育多能性相關2 (DPPA2)、胎兒及成人睪丸表現1 (FATE1)、FMR1鄰居(FMR1NB)、含HORMA域1 (HORMAD1)、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3 (IGF2BP3)、白胺酸拉鍊蛋白4 (LUZP4)、淋巴細胞抗原6家族成員K (LY6K)、大漩渦生精轉位子靜默子(MAEL)、MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；又名MPHOSPH1）、NDC80著絲點複合體NUF2組分(NUF2)、核RNA輸出因子2 (NXF2)、含PAS域阻抑子1 (PASD1)、PDZ結合激酶(PBK)、類piwiRNA介導之基因靜默2 (PIWIL-2)、黑色素瘤優先表現抗原(PRAME)、精子相關抗原9 (SPAG9)、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1 (SPANXA1)、SPANX家族成員A2 (SPANXA2)、SPANX家族成員C (SPANXC)、SPANX家族成員D (SPANXD)、SSX家族成員1 (SSX1)、SSX家族成員2 (SSX2)、聯會複合體蛋白3 (SYCP3)、細胞間橋形成因子睪丸表現14 (TEX14)、轉錄因子Dp家族成員3 (TFDP3)、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50，又名TSP50）、TTK蛋白激酶

(TTK)、及鋅指蛋白165 (ZNF165)。在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的靶向E3接合酶配體接合物。在一些實施例中，套組包含一或多個單一劑量的下列之抑制劑或拮抗劑：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11或SHP2）、骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節子、胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73）、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1或CD39）、轉變生長因子β1（TGFB1或TGFβ）、血基質加氧酶1（HMOX1、HO-1、或HO1）、血基質加氧酶2（HMOX2、HO-2、或HO2）、血管內皮生長因子A（VEGFA或VEGF）、erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2、HER2、HER2/neu、或CD340）、表皮生長因子受體（EGFR、ERBB、ERBB1、或HER1）、ALK受體酪胺酸激酶(ALK, CD246)、聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1)、聚(ADP-核糖)聚合酶2 (PARP2)、TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP, PARP7)、週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4)、週期蛋白依賴性激酶6 (CDK6)、TNF受體超家族成員14 (TNFRSF14, HVEM, CD270)、C-C模體趨化激素受體2 (CCR2, CD192)、C-C模體趨化激素受體5 (CCR5, CD195)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8, CDw198)、C-X-C模體趨化激素受體2 (CXCR2, CD182)、C-X-C模體趨化激素受體3 (CXCR3, CD182, CD183)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4, CD184)、含細胞介素誘導性SH2蛋白(CISH)、精胺酸酶(ARG1, ARG2)、碳酸酐酶(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14)、前列腺素-內過氧化物合成酶1 (PTGS1, COX-1)、前列腺素-內過氧化物合成酶2 (PTGS2, COX-2)、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶(PTGES, PGES)、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶(ALOX5, 5-LOX)、可溶性環氧化物水解酶2 (EPHX2)、吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)、吲哚胺2,3-二加氧酶2 (IDO2)、缺氧誘

導性因子1次單元α (HIF1A)、促血管生成素1 (ANGPT1)、內皮TEK酪胺酸激酶(TIE-2, TEK)、Janus激酶1 (JAK1)、連環蛋白β1 (CTNNB1)、組蛋白去乙醯酶9 (HDAC9)、5'-3'外切核醣核酸酶1 (XRN1)、及/或WRN類RecQ解螺旋酶(WRN)。在一些實施例中，胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73）之抑制劑係選自由MEDI9447（奧勒魯單抗(oleclumab)）、CPI-006、BMS-986179、IPH5301、TJ4309 (TJD5)、NZV-930、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、及PBF-1662所組成之群組。在一些實施例中，CCR2及/或CCR5之抑制劑係選自由BMS-813160、PF-04136309、及CCX-872所組成之群組。在一些實施例中，MCL1之抑制劑係選自由GS-9716、它普克雷斯(AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A 1210477、UMI-77、JKY-5-037、及PRT-1419所組成之群組。在一些實施例中，PTPN11或SHP2之抑制劑係選自由TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、及RMC-4630所組成之群組。在一些實施例中，Janus激酶1 (JAK1)之抑制劑係選自由費戈替尼(filgotinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、及ABT-494所組成之群組。

【0023】 除非另行定義，否則本文所使用之所有技術及科學用語具有本發明所屬技術領域中具有通常知識者所經常瞭解之相同意義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效者可用於實踐或測試本發明，但例示性方法及材料係如下所述。本文中提到的所有出版物、專利申請案、專利、及其他參考文獻全文以引用方式併入本文中。若發生衝突，以本申請案（包括定義）為主。材料、方法及實例僅用來示例而非意圖限制。

【0024】 本發明之其他特徵及優點將可自以下之詳細說明及申請專利範圍中顯見。

【圖式簡單說明】

【0025】

〔圖1A〕至〔圖1L〕所繪示的圖顯示：(A) IL-2受體四元複合體、(B) IL-2界面，其具有經選擇用於突變之關鍵殘基、及(C-L)這些關鍵殘基與來自IL-2Rα及IL-2之周圍殘基的交互作用。

〔圖2〕繪示本文所述之經設計之異二聚體Fc-IL-2v融合蛋白的緞帶圖。鏈1係經由可撓性多肽連接子融合至IL-2v之變體IgG4 Fc次單元。鏈2係優先與鏈1異二聚化之互補變體IgG4 Fc次單元。

〔圖3〕繪示在IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CTLL-2細胞的活體外效力。

〔圖4A〕至〔圖4R〕繪示在不同濃度的Fc-IL-2變體融合蛋白注射通過IL-2Rα表面之後獲得的Biacore結合反應。所有樣本的結合以二倍濃度系列在至多20.0 μM的濃度下測試，例外為104.46 (F)、111.46 (M)、及113.46 (O)，其分別在至多12.3 μM、14.8 μM、及16.1 μM下研究。

〔圖5〕繪示在IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CTLL-2細胞的活體外效力。

〔圖6A〕至〔圖6B〕繪示在IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CD8+ T細胞(A)及Treg (B)細胞STAT5活化的活體外效力。

〔圖7〕繪示在IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於KHYG-1細胞的活體外效力。

〔圖8A〕至〔圖8B〕繪示在IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CD8+ T細胞(A)及NK細胞(B)增生的活體外效力。

〔圖9A〕至〔圖9B〕繪示Fc-IL-2變體融合蛋白對於食蟹獼猴(cynomolgus macaque) CD8+ T細胞(A)及Treg細胞(B) STAT5活化的活體外效力。

〔圖10〕繪示鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白對於CTLL-2細胞的活體外效力。

〔圖11〕繪示鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白對於Ba/F3細胞的活體外效力。

〔圖12〕繪示Fc-IL-2v異二聚體107.46（圓形）、108.46 (X)、113.46（三角形）、及114.46（正方形）在食蟹獼猴中之單一劑量藥物動力學(PK)曲線。

〔圖13A〕至〔圖13B〕繪示Fc-IL-2v異二聚體107.46 (A)及114.46 (B)在向食蟹獼猴重複皮下投予之後之重複劑量PK值。

〔圖14A〕至〔圖14B〕繪示重複劑量皮下投予Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46對於食蟹獼猴CD8+ T細胞(A)及Treg細胞(B)之數量的效應。

〔圖15A〕至〔圖15B〕繪示Fc-IL-2v異二聚體114.46對於HBV特異性IFN-γ+ CD8+ T細胞(A)及Ki67+ CD8+ T細胞(B)的活體外效應。

〔圖16〕繪示經鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體168.250治療之B16-F10腫瘤小鼠的存活。

〔圖17〕繪示經鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體168.250治療之小鼠的個別B16-F10腫瘤體積。

〔圖18〕繪示經單獨鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250及與抗PD-1抗體組合治療之小鼠的平均CT26腫瘤體積。

〔圖19〕繪示經單獨鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250及與抗PD-1抗體組合治療之CT26腫瘤小鼠的存活。

〔圖20A〕至〔圖20C〕繪示單獨鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250及與αPD-L1組合在感染LCMV之小鼠中之活體內抗病毒效應。肝臟LCMV力價(A)。在LCMV小鼠中之肝臟記憶$CD8^+$ T細胞(B)。血清LCMV力價(C)。

〔圖21A〕至〔圖21C〕繪示AAV-HBV感染小鼠在經鼠Fc-IL-2v異二聚體167.250及抗PD-L1抗體治療後之HBsAg (A)、HBeAg (B)、及HBV DNA (C)水準

〔圖22〕繪示AAV-HBV感染小鼠在經鼠Fc-IL-2v異二聚體167.250及抗PD-L1抗體治療後之HBcAg特異性及HBsAg特異性IFN-γ+ HBV特異性T細胞的數量。

【實施方式】

序列表

【0026】 本申請案包含以ASCII格式電子提交之序列表，且其全文特此以引用方式併入本文中。該ASCII副本（建立於2021年9月7日）的檔名為1348-TW-NP_SL.txt且檔案大小為559,589位元組。

相關申請案之交互參照

【0027】 本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張於2020年10月22日提出之美國臨時專利申請案第63/104,376號及於2021年04月28日提出之美國臨時專利申請案第63/181,075號之權益，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

## 1. 介紹

【0028】 提供融合蛋白，其包含可操作地連接至變體或突變體或非天然存在IL-2 (IL-2v)之血清半衰期延長多肽。在各種實施例中，融合蛋白之IL-2v在N端相對於野生型IL-2截短至少5個胺基酸（即，不包含對應於成熟野生型IL-2 (wt IL-2)胺基酸殘基1至5之胺基酸殘基）；且以相較於wt IL-2減少的結合親和力結合至介白素2受體α次單元(IL-2RA; CD25)。本文所述之IL-2變體融合蛋白具有數個增強其安全性及治療療效同時顯著減少給藥頻率之結構特徵。此外，這些特徵透過使用一般用於單株抗體製造之表現及純化平台高水準生產可溶性產物來貢獻改善的可製造性。例如，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白係經工程改造以藉由導入在IL-2/IL-2Rα界面之IL-2的點突變來具有對於在Treg細胞上高度表現之IL-2Rα可忽略的親和力。此外，使用異二聚體Fc使單一拷貝的IL-2v得以融合至二聚體Fc。這種融合設計擬似天然IL-2的單價特性且避免親合力所驅使之結合至IL-2受體的可能性。一個增強可製造性的特徵在於導入突變至Fc異二聚體的一個次單元以破壞蛋白A結合且避免對應同二聚體汙染物與所欲異二聚體產物之共純化。使用IgG4衍生性Fc（其天然缺乏活化補體之能力且相對於IgG1具有降低的Fcγ受體(FcγR)結合）與進一步最小化FcγR結合之額外突變組合以消除抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞性吞噬作用(ADCP)、或補體依賴性細胞毒性(CDC)的可能性。這些Fc修飾係與IL-2v蛋白的額外變化組合以進一步增強可製造性，也就是以絲胺酸取代不成對半胱胺酸殘基以預防否則可能發生在此不成對半胱胺酸殘基之非所要聚集或修飾。在Fc域內之不成對半胱胺酸亦可經例如絲胺酸取代（例如對應於SEQ ID NO: 45至56或141至143中任一項之位置136之位置）。另外，缺失成熟天然IL-2序列的前五個殘基消除蘇胺酸(T3)的潛在O-糖基化位點以改善製造控制。缺失成熟天然IL-2

的前五個殘基不需要將T3取代成無法經O-糖基化的殘基（例如T3A）以減少潛在的序列依賴性免疫原性。本文所述之血清半衰期延長IL-2v分子提供一種更安全、更有效、較不頻繁給藥之基於IL-2之治療劑，其可應用於治療比目前更廣泛種類的疾病。

【0029】 除其他外，本揭露識別判定最小組合之野生型(wt) IL-2胺基酸取代之問題的來源，該最小組合之野生型(wt) IL-2胺基酸取代可廢除與IL-2Rα之結合至足夠程度，以便最小化免疫抑制Treg細胞而非效應物CD4+及CD8+ T細胞以及NK細胞的優先刺激。各種文獻報告描述IL-2取代之研究無法提供個別胺基酸側鏈對於IL-2α結合之貢獻的全面分析，這是因為在任何單一研究中評估有限的IL-2殘基組，或是因為此類研究所報告之取代的劇烈特性，例如其中將具有帶電側鏈之胺基酸置換成具有攜帶相反電荷側鏈之胺基酸。除其他外，本揭露提供特別有用及有效的包括變體IL-2部份之建構體。本揭露提供組合最小數量的取代之IL-2v建構體，該取代可誘發所欲生物學（即最小化免疫抑制Treg細胞而非效應物免疫細胞的優先刺激，同時亦限制取代為丙胺酸或甘胺酸中任一者）。例如，本揭露提供包含IL-2的R38G、F42A、及E62A胺基酸取代之異二聚體Fc-IL-2v融合蛋白。在一些實施例中，所提供之異二聚體Fc-IL-2v融合蛋白可進一步包含：(i) C125S之胺基酸取代；及/或(ii)缺失成熟天然IL-2序列的前五個殘基。在不希望被任何特定理論束縛的情形下，本揭露注意到此類C125S取代可特別有用及/或有效地減少聚集。類似地，在不希望被任何特定理論束縛的情形下，本揭露注意到缺失前五個殘基移除蘇胺酸(T3)的潛在O-糖基化位點，其在一些實施例中可有用及/或有效改善製造控制以及減少序列依賴性免疫原性之風險。

【0030】 在一些實施例中，包含R38G、F42A、及E62A之本文所述之異二聚體Fc-IL-2v融合蛋白的特徵在於下列之一、二、三、四、五、或更多者（例如所有）：(i)相較於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白，極度微弱或基本上不可偵測地結合至IL-2Rα，同時保留結合至IL-2Rβγ（見實例8）；(ii)相較於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白或具有R38G及E62A或F42A及E62A取代之Fc-IL-2v異二聚體，較低的表現IL-2Rαβγ之CTLL-2細胞之STAT5活化效力（見實例9）；(iii)相對於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白所致之活化，較低的人類Treg細胞之STAT5活化效力（見實例10）；(iv)相對於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白所致之活化，可相比的人類CD8+ T細胞之STAT5活化效力（見實例10）；(v)與具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白類似的人類CD8+ T細胞及NK細胞增生（見實例12）；(vi)相對於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白所致之活化，較低的非人類靈長動物Treg細胞之STAT5活化效力（見實例13）；(vii)相對於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白所致之活化，可相比的非人類靈長動物CD8+ T細胞之STAT5活化效力（見實例13）；(viii)相對於等效劑量之具有F42A及E62A取代之Fc-IL-2v異二聚體，增加非人類靈長動物的活體內藥物暴露（見實例17及實例18）；或(ix)相對於具有F42A及E62A之Fc-IL-2v異二聚體，較低的Treg細胞活體內擴增（實例19）。

【0031】 IL-2變體在超過二十年以來一直是重要研究的主題，大多努力著重於發展對於作為三聚體IL 2Rαβγ之一部分的IL-2Rα具有減少親和力（相對於野生型IL-2，例如SEQ ID NO: 216所示）之變體。特定重點位置包括R38、F42、K43、Y45、E61、及E62，其係在利用IL-2Rα結合測定之類似物的研究中

判定（見例如Ju, *et al*. (1990)，於*The Biology and Clinical Applications of Interleukin-2*, ed. Rees, R. C. (Oxford Univ. Press, Oxford), pp. 7-14）。各種報告描述這些位置之一或多者的取代，且評估彼等對於IL-2Rα結合的影響，然而，這些研究通常利用對天然側鏈的劇烈取代，例如將具有帶電側鏈之天然胺基酸置換成具有攜帶相反電荷側鏈之胺基酸，或例如將具有不帶電側鏈之天然胺基酸置換成具有帶電側鏈之胺基酸（見Sauve *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*., 88:4636, 1991，Heaton, *et al, Cancer Res*. 53(11):2597-602, 1993，Wang, *et al. Eur J Immunol*. 25(5):1212-6, 1995，Vazquez-Lombardi, *et al., Nat Commun*. 12;8:15373, 2017）。這種劇烈變化似乎有利於結合破壞，但可能增加導入序列依賴性免疫原性之風險。IL-2變體分子在臨床上可具免疫原性（見Satyanarayana, C&EN Magazine, “IL-2 treatment can be dangerous. Here’s how drug firms are trying to fix it,” Apr. 4 2021, 99(12) (cen.acs.org/pharmaceuticals/biologics/safer-IL2-cancer-immunotherapy-autoimmunity/99/i12)）。因此，有利的是藉由在IL-2分子中併入較少胺基酸取代來減少免疫原性之風險。此外，沒有一個研究系統性比較大量的單一點取代及/或其組合之效應，使得設計達成雙重目標之經最小取代之IL-2變體具有挑戰性，即限制免疫抑制Treg細胞而非效應物CD4+及CD8+ T細胞及NK細胞的優先刺激，然而同時限制取代的總數及特性以便減少該變體在人類具免疫原性的可能性。

【0032】 除其他外，本揭露意外地顯示IL-2在位置38之G、位置F42之A、及位置E62之A的多個取代特別有用及/或有效。實際上，評估IL-2變體的多個取代之先前研究的結果指示需要非位置38之G、位置F42之A、或位置E62之A

之不同位置及/或取代的至少四個取代。實際上，IL-2變體之多個取代的研究指示至少4個取代之取代係相對於wt IL-2顯著減少Treg擴增及IL-2Rα結合同時維持與wt IL-2類似之CD8+ T細胞及NK細胞增生所需。

【0033】 例如，進行IL-2變體之取代組合的評估，包括在位置38、42、45、及62之A (Carmenate *et al*., *J Immunol*. 190 (12) 6230-6238, 2013)，及判定其刺激CD8+ T細胞及NK細胞增生、降低Treg擴增、及減少IL-2Rα結合的能力。結果顯示包括R38A、F42A、Y45A、及E62A之IL-2變體刺激與wt IL-2類似之CD8+ T細胞及NK細胞增生，同時相對於wtIL-2顯著減少Treg擴增及IL 2Rα結合。因此，至少四個取代（包括位置45之A的取代）顯然為刺激CD8+ T細胞及NK細胞增生，同時顯著減少Treg擴增及IL-2Rα結合所需。對比之下，本揭露提供包括位置38之G、位置42之A、及位置E62之A且不包括位置45之A的取代之IL-2變體。

【0034】 在另一實例中，上述包括位置38、42、45、及62之A的組合之IL-2變體（上述Carmenate, *et al*., 2013）係經進一步評估以判定各取代對於妨礙IL-2Rα結合之貢獻(Rojas, *et al*., *J Mol Recognit*. 28(4):261-8, 2015)。結合測定之結果顯示R38A及Y45A之單一IL-2取代仍結合IL-2Rα（分別為wt IL-2之34%及4%），然而F42A及E62A之單一IL-2取代導致可忽略的IL-2Rα結合（各為wtIL-2之<1%）。增生測定之結果顯示R38A及Y45A之單一IL-2取代仍造成表現IL-2Rα之CTLL-2細胞的增生（分別為wt之48.2%及7.1%），然而F42A及E62A之單一IL-2取代導致CTLL-2細胞可忽略的增生（分別為2.0%及1.3%），且所有四個IL-2取代之組合（R38A、F42A、Y45A、及E62A）導致不可偵測的CTLL-2細胞增生。這些結果指示：(i)至少四個突變係足夠地減少IL-2Rα結合以使表現IL-

2Rα之CTLL-2細胞不可偵測的增生所需；及(ii)在這四個突變當中，R38A係最無幫助者，其具有最大與IL-2Rα之殘餘結合及最高CTLL-2細胞增生。不像Carmenate *et al.*的工作，本揭露顯示R38G比起R38A係較為有效地減少IL-2Rα結合之單一突變，且因此相對於具有天然IL-2Rα結合界面之等效分子，具有僅三個取代（包含R38G與F42A及E62A之組合）之IL-2變體足以減弱CTLL-2細胞之STAT5活化超過30,000倍，且藉由最小化免疫抑制Treg細胞而非效應物T及NK細胞的優先刺激來誘發初代人類免疫細胞的所欲生物學。

【0035】 此外，Roche的工作（見例如WO2012/107417）描述IL-2變體在具有對抗原（包括例如腫瘤抗原）具特異性之抗原結合域的異二聚體IgG融合分子之情況下的發展。這項工作指示（除其他外）：(i)在取代F42A及Y45A之情況下，IL-2的位置L72取代成G係所欲之取消IL-2Rα結合及減少人類Treg活化所需；(ii)所欲之IgG IL-2融合具有IL-2的T3A取代以消除O-糖基化位點；及(iii)所欲之IgG IL-2融合具有C125A取代以避免分子間雙硫鍵。本揭露顯示相對於具有天然IL-2Rα結合界面之等效分子，含有位置R38G、F42A、及E62A之取代的IL-2變體減少CTLL-2細胞之STAT5活化超過30,000倍，然而具有F42A、Y45A、及L72G之取代的IL-2變體減少CTLL-2細胞之STAT5活化僅3,800倍。此外，如實例10所示，含有天然IL-2Rα結合界面或R38G/F42A/E62A或F42A/Y45A/L72G三重取代中任一者的IL-2變體在活化CD8+ T細胞方面具有彼此可相比的活性。然而，雖然這兩個三重取代變體對於Treg細胞皆具有顯著減少的活性，但含R38G/F42A/E62A變體（EC50值分別為3.0 nM及10.7 nM）的優異之處在於相較於含F42A/Y45A/L72G變體（EC50值分別為1.2及9.8 nM）對於Treg與效應物CD8細胞的活性之間展現較為適度的差異。另外，本揭露顯示缺

失IL-2的前五個N端胺基酸可用來作為消除O-糖基化位點的較佳策略，因為這避免了出於此目的之天然IL-2序列的任何突變形成，否則可能增加人類潛在免疫原性風險。

【0036】 另外，Cugene最近報告的工作（見例如WO2020/252418）描述IL-2變體在雙價IL-2同二聚體Fc融合之情況下的發展且指示（除其他外）：(i)在位置R38，A、F、或G取代中無一者大幅改善對IL-2Rβγ相較於IL-2Rαβγ之特異性（可相比的融合）；(ii)在經測試之取代當中，R38A（EC50為3.23）比起其他中任一者（R38G及R38F之EC50分別為2.0及0.42）在改善此類特異性方面較有幫助；(iii)在位置E62，所有F、H、L、及A取代確實改善對IL-2Rβγ相較於IL-2Rαβγ之特異性（可相比的融合）；(iv)在經測試之取代當中，E62F（EC50為151）比起其他中任一者（E26H、E62L、及E62A之EC50分別為2.57、2.38、及60.5）在改善此類特異性方面較有幫助；及(iii)所欲之IL-2-Fc融合在位置125不具有S殘基。事實上，Cugene工作中所使用之參考IL-2顯然天然包括S125殘基；Cugene建議取代掉S（具體而言，使用S125I取代），然而本揭露取代成S（具體而言，使用C125S取代）。與Cugene這項最近的工作成對比，本揭露提供包括位置38之G、位置42之A、位置62之A、及位置125之S的IL-2 Fc融合蛋白變體。

【0037】 清楚的是，在本揭露之前可得的揭示無論個別或一起採用將導致所屬技術領域中具有通常知識者發展出與該些在本文中描述者不同的IL-2變體，特別是在Fc融合之情況下。

## 2. 變體介白素2 (IL-2v)蛋白

**a. 具有減少的IL-2受體α次單元(IL-2RA)結合親和力之變體IL-2 (IL-2v)**

【0038】 關於功能屬性，大致上，例如本文所述之融合蛋白的變體IL-2 (IL-2v)域例如以減少的親和力例如至少60 μM的KD結合至IL-2受體之α次單元(IL-2RA)。IL-2受體之α次單元可為人類、非人類靈長動物、或小鼠。人類IL-2RA（又名CD25；IDDM10、IL-2R、IMD41、TCGFR、p55）被指派NCBI基因ID：3559。小鼠il2ra（又名CD25；Il2r；Ly-43）被指派NCBI基因ID：16184。恆河猴(Rhesus monkey) IL-2RA被指派NCBI基因ID：574300。食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)（食蟹獼猴(cynomolgus)或吃螃蟹的獼猴(macaque)）IL-2RA被指派NCBI基因ID：102123605。在一些實施例中，IL-2v以至少60 μM（例如60 μM或更高）的平衡解離常數($K_D$)結合至IL-2RA。另外，在一些實施例中，例如本文所述之融合蛋白的變體IL-2 (IL-2v)域以小於150 nM、例如小於1.5 nM、例如小於120 pM、例如小於100 pM、例如小於80 pM、例如小於75 pM、例如小於70 pM之$K_D$結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體，例如在本文所述之具有人工Fc融合之IL2Rβ/IL2Rγ異二聚體之細胞系中判定。在一些實施例中，例如本文所述之融合蛋白的變體IL-2 (IL-2v)域在等效條件下以野生型IL-2之$K_D$的10倍內，例如9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍、2倍、或較少倍內之$K_D$結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體。介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體可為人類、非人類靈長動物、或小鼠。人類IL-2RB（又名CD122、IL15RB、IMD63、P70-75）被指派NCBI基因ID：3560且人類IL-2RG

（又名P64；CIDX；IMD4；CD132；SCIDX；IL-2RG；SCIDX1）被指派NCBI基因ID：3561。小鼠il2rb（又名p70；CD122；IL15Rβ；Il-2Rβ；IL-15Rβ；Il-2/15Rβ）被指派NCBI基因ID：16185且小鼠il2rg（又名gc；p64；[g]c；CD132；γ(c)）被指派NCBI基因ID：16186。恆河猴IL-2RB被指派NCBI基因ID：696331且恆河猴IL-2RG被指派NCBI基因ID：641338。食蟹獼猴IL-2RB被指派NCBI基因ID：102138714且恆河猴IL-2RG被指派NCBI基因ID：102144912。結合親和力可根據所屬技術領域之任何方法判定。一種用於判定結合親和力之方法係表面電漿共振(SPR)。

【0039】 在各種實施例中，例如本文所述之融合蛋白的變體IL-2 (IL-2v)域相對於wt IL-2、SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v促進或誘導CD8+ T細胞之等效或較高增生。此外，在一些實施例中，例如本文所述之融合蛋白的IL-2v誘發調節T (Treg)細胞之50%最大($EC_{50}$)轉錄信號轉導子及活化子5 (STAT5)活化或傳訊相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之STAT5活化或傳訊之$EC_{50}$的濃度係更高至少1000倍，例如至少1500倍，例如至少1700倍，例如至少2000倍，例如至少2500倍。見例如Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6；Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77; Varker, *et al., Clin Cancer Res* (2006) 12(19):5850-8。「調節T細胞」（Treg；Treg細胞）亦稱為「抑制性T細胞」，係一種具免疫抑制性且通常抑制或下調效應T細胞之誘導及增生的T細胞亞群。Treg表現表面生物標記CD4及CD25（IL-2受體α鏈）及胞內DNA結合生物標記FOXP3。人類Foxp3+CD4+ T細胞基於Foxp3及細胞表面分子CD25及CD45RA的表現水準被分成三個次流份。Foxp3hiCD45RA− CD25hi及Foxp3loCD45RA+CD25lo表型對應抑制性Treg細胞，然而

Foxp3loCD45RA−CD25lo流份標識不具抑制活性之經活化的T效應(Teff)細胞。此外，相較於健康對象，來自癌症病患之Treg細胞的特徵通常在於趨化激素受體諸如CCR4、CXCR4、及CCR5的獨特表現輪廓，其因應衍生自腫瘤微環境之對應趨化激素配體而促成彼等移動至腫瘤中。見例如Liu, *et al., FEBS J.* (2016) 283(14):2731-48及Miyara, *et al., Immunity* (2009) 30, 899–911。

【0040】 在一些實施例中，例如本文所述之融合蛋白的IL-2v誘發50%最大($EC_{50}$)經IL-2Rαβγ介導之STAT5活化或傳訊（例如測量為CTLL2細胞之STAT5活化）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之STAT5活化或傳訊之$EC_{50}$的濃度係更高至少2500倍，例如至少5000倍，例如至少7500倍，例如至少10,000倍，例如至少15,000倍，例如至少20,000倍。見例如Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6；Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77; Ortega, *et al.*, *J Immunol*. (1984) 133(4):1970-5；Gillis, *et al., J Immunol*. (1978) 120(6):2027-32。

【0041】 在一些實施例中，例如本文所述之融合蛋白的IL-2v誘發自然殺手(NK)細胞之50%最大($EC_{50}$)增生（例如使用KHYG-1細胞測量）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v之增生之$EC_{50}$的濃度係更高至少10倍，例如至少12倍，例如至少15倍，例如至少16倍，例如至少18倍，例如至少20倍。見例如Suck, *et al., Exp Hematol* (2005) Oct; 33(10):1160-71；Yagita, *et al.*, *Leukemia* (2000) 14(5):922-30；細胞系KHYG-1具有DSMZ編號：ACC 725；ExPASy Cellosaurus KHYG-1 (CVCL_2976)；CellBank Australia代碼：JCRB0156。

【0042】 如本文所使用之用語「多肽變體(polypeptide variant)」係指與本文所具體揭示之多肽的不同處一般在於一或多個取代、缺失、添加及/或插入的多肽。此類變體可為天然存在或可合成產生，例如藉由修飾本文所述之一或多個上述多肽序列及評估本文所述之多肽的一或多種生物活性及/或使用所屬技術領域廣為週知之多種技術中之任一者。

【0043】 用語「變體(variant)」亦可指包含一或多個核苷酸或胺基酸突變之任何天然存在或經工程改造分子。在一實施例中，多特異性抗原結合分子係雙特異性抗原結合分子。在一實施例中，多特異性抗原結合分子係雙特異性抗體。例如，體細胞變體可涵蓋相同B細胞系之一部分或衍生自相同B細胞系的所有相關天然存在抗體。經工程改造變體可涵蓋對抗體進行的所有單一突變或組合突變。

【0044】 關於結構屬性，大致上，例如本文所述之融合蛋白的IL-2v域不包含對應於wt IL-2之胺基酸位置1至5的前五個胺基酸殘基（例如不包含胺基酸序列APTSS (SEQ ID NO: 163)）。如本文中所使用，當任何給定聚合物組分（例如胺基酸、核苷酸，亦總稱為「殘基(residue)」）的位置係參照選定胺基酸或核酸聚合物的相同或等效位置（例如基於最佳比對或共通序列）而非給定聚合物的組分之實際數字位置指定時，給定胺基酸聚合物或核酸聚合物的編號「對應於(corresponds to)」、係「對應於(corresponding to)」、或係「相對於(relative to)」選定或參考胺基酸聚合物或核酸聚合物的編號。換句話說，在例如本文所述之IL-2v及IL-2v融合蛋白的IL-2v域中，對應於野生型或天然成熟IL-2之前五個胺基酸係經截短。以基於人類IL-2之融合蛋白而言，IL-2位置的編號

係參照以下顯示之成熟人類IL-2（NCBI基因ID：3558）或參照SEQ ID NO:44（位置125具有絲胺酸(C125S)之IL-2v）：

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 216)。

【0045】 在各種實施例中，IL-2v域係來自（例如基於或衍生自）人類野生型IL-2或非人類靈長動物的野生型IL-2。以基於恆河猴IL-2之融合蛋白而言，IL-2位置的編號係參照以下顯示之成熟恆河猴IL-2（NCBI基因ID：708017）：

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRDTKDLISNINVIVLELKGSETTLM CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 217)。

【0046】 以基於食蟹獼猴IL-2之融合蛋白而言，IL-2位置的編號係參照以下顯示之成熟食蟹獼猴IL-2（NCBI基因ID：102129830）：

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LRHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKSFHLRDTKDLISNINVIVLELKGSETTLMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 262)。

【0047】 在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、E61、E62、及L72所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個取代（例如成甘胺酸或丙胺酸）。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、Y45、E61、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代（例如成甘胺酸或丙胺酸）。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自

由R38、F42、Y45、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代（例如成甘胺酸或丙胺酸）。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38、F42、及E62所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代（例如成甘胺酸或丙胺酸）。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38G、F42A、Y45G、E61A、E62A、及L72G所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38G、F42A、Y45G、E61A、及E62A所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38G、F42A、Y45G、及E62A所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代。在一些實施例中，IL-2v包含位置125之絲胺酸(C125)及選自由R38G、F42A、及E62A所組成之群組的胺基酸位置之至少二個、或至少三個、不超過三個、不超過二個取代。前述位置編號係關於SEQ ID NO:44之IL-2v。在一些實施例中，IL-2v之選自由D20、Y45、E61、E68、V69、L72、A73、L80、R81、L85、L86、I87、I92、及Q126所組成之群組的一或多個或所有位置不包含胺基酸取代。在一些實施例中，IL-2v之選自由H16、D20、E61、N88、及V91所組成之群組的一或多個或所有位置不包含胺基酸取代。

【0048】 在一些實施例中，IL-2v包含選自由SEQ ID NO: 1至42所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 1至42所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少

94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。基於野生型人類IL-2之例示性IL-2v序列（包括SEQ ID No:1至44）係提供於表A。

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列** |
| 1 | Δ1-5_R38$X_1$_T41$X_2$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E61$X_5$_E62$X_6$_E68$X_7$_L72$X_8$_Q74$X_9$_Y107$X_{10}$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 T、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A<br>$X_7$係 E、G、或 A<br>$X_8$係 L、G、或 A<br>$X_9$係 Q、G、或 A<br>$X_{10}$係 Y、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT$X_1$ML$X_2X_3$KF$X_4$MPKKATELKHLQCLE$X_5X_6$LKPLE$X_7$VLN$X_8$A$X_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE$X_{10}$ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 2 | Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E61$X_5$_E62$X_6$_L72$X_8$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT$X_1$MLT$X_3$KF$X_4$MPKKATELKHLQCLE$X_5X_6$LKPLEEVLN$X_8$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列** |
| | $X_8$係 L、G、或 A | |
| 3 | Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E61$X_5$_E62$X_6$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEX$_5$X$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 4 | Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E62$X_6$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEEX$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 5 | Δ1-5_ R38$X_1$_F42$X_2$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_3$KFYMPKKATELKHLQCLEEX$_6$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 6 | Δ1-5_ R38$X_1$_F42A_E62A_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列 |
| 7 | Δ1-5_R38G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 8 | Δ1-5_R38A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 9 | Δ1-5_T41G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLGFKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 10 | Δ1-5_T41A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLAFKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 11 | Δ1-5_F42G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTGKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 12 | Δ1-5_F42A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 13 | Δ1-5_Y45G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 14 | Δ1-5_Y45A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFAMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列 |
| 15 | Δ1-5_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 16 | Δ1-5_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 17 | Δ1-5_E68A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 18 | Δ1-5_L72G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 19 | Δ1-5_Q74G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 20 | Δ1-5_Y107G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEGADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 21 | Δ1-5_Y107A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEAADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 22 | Δ1-5_Y45G_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列 |
| 23 | Δ1-5_Y45G_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 24 | Δ1-5_R38G_Y45G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 25 | Δ1-5_R38G_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 26 | Δ1-5_F42A_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 27 | Δ1-5_F42A_Y45G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 28 | Δ1-5_Y45G_E61A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 29 | Δ1-5_E61A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 30 | Δ1-5_R38G_F42A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列 |
| 31 | Δ1-5_F42A_Y45A_L72G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 32 | Δ1-5_R38G_F42A_Y45G_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFGMPKKATELKHLQC<br>LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 33 | Δ1-5_F42A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 34 | Δ1-5_F42A_Y45G_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQC<br>LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 35 | Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQC<br>LEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 36 | Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 37 | Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 38 | Δ1-5_R38G_Y45G_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCL<br>EEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 A：具有減少的介白素 2 受體次單元 α (IL-2RA; CD25)結合之變體 IL-2 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列 |
| 39 | Δ1-5_R38G_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 40 | Δ1-5_R38G_F42A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 41 | Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC<br>LEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI<br>VEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 42 | Δ1-5_R38G_E61A_E62A_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 43 | Δ1-5_C125S | STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL<br>EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV<br>EFLNRWITFSQSIISTLT |
| 44 | T3A_C125S | APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK<br>HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE<br>TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

【0049】 可在本文所述之IL-2v、及IL-2v融合多核苷酸及多肽之結構中進行修飾，且仍獲得編碼具有所欲特徵之變體或衍生性多肽之功能性分子。當所欲的是改變多肽之胺基酸序列以產生等效、或甚至改善的本文所述之多肽的變體或部分時，所屬技術領域中具有通常知識者一般將改變編碼DNA序列之一或多個密碼子。

【0050】 舉例來說，某些胺基酸可取代蛋白結構中之其他胺基酸而不明顯喪失其結合其他多肽（例如抗原）或細胞之能力。由於蛋白之生物功能活性係由蛋白之結合能力及特性所定義，因此可在蛋白序列及當然其潛在DNA編碼序列中進行某些胺基酸序列取代，且仍然獲得具有類似性質之蛋白。因此所考慮的是可在經揭示之抗體及其抗原結合片段之多肽序列或編碼該多肽之對應DNA序列中進行各種改變而不明顯喪失其生物利用性或活性。

【0051】 在許多情況中，多肽變體將含有一或多個保守性取代。「保守性取代(conservative substitution)」係指當胺基酸取代另一具有類似性質之胺基酸，以使肽化學所屬技術領域中具有通常知識者將預期多肽之二級結構及疏水特性實質上未經改變的取代。

【0052】 如本文中所使用，「同一性(identity)」是指當二或更多個序列經比對以最大化序列匹配，即考慮缺口及插入時，在該等序列的對應位置之同一核苷酸或胺基酸殘基的百分比。通常比對指定區域之序列的最大對應性，例如至少20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、或更多胺基酸或核苷酸長度的區域且至多可為參考多肽或多核苷酸序列的全長。以序列比較而言，一般將一個序列當作參考序列，並使測試序列與其比較。當使用序列比較演算法時，將測試及參考序列輸入電腦程式中，指定子序列座標（若有需要），並指

定序列演算法程式參數。否則，可使用標準參數。序列比較演算法接著基於指定程式參數，計算（多個）測試序列相對於參考序列之序列同一性百分比。

【0053】 當比較多核苷酸及多肽序列時，若如下述經最大對應性比對後該二個序列之核苷酸或胺基酸序列相同，則該二個序列被稱為「同一」。二個序列之間的比較一般藉由在比較窗中比較序列以識別及比較具有序列相似性之局部區域來執行。如本文中所使用，「比較窗(comparison window)」係指至少20個連續位置、通常30至75個連續位置、40至50個連續位置、或序列全長之區段，其中在二個序列最佳比對後可將序列與具有相同數量之連續位置的參考序列比較。

【0054】 用於比較之序列的最佳比對可使用Lasergene生物資訊套裝軟體中之Megalign程式(DNASTAR, Inc., Madison, WI)使用預設參數執行。此程式體現下列參考文獻所述之數種比對方案：Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358；Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA；Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153；Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17；Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105；Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425；Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman

Press, San Francisco, CA；Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730。

【0055】 替代地，用於比較之序列的最佳比對可藉由Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482之局部同一性演算法、藉由Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443之同一性比對演算法、藉由Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444之搜尋類似性方法、藉由這些演算法之電腦化實施（Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI中之GAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、及TFASTA）、或藉由目視來執行。

【0056】 一個適合用於判定序列同一性及序列相似性百分比之演算法實例為BLAST及BLAST 2.0演算法，彼等分別描述於Altschul *et al.* (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402及Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410。可使用BLAST及BLAST 2.0以例如本文所述之參數判定本文所述之多核苷酸及多肽之序列同一性百分比。用於執行BLAST分析之軟體係透過美國國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information) (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)公開可得。

【0057】 在一例示性實例中，核苷酸序列之累積分數的計算可使用參數M（一對匹配殘基之獎勵分數；始終>0）及N（誤配殘基之懲罰分數；始終<0）。當下列情況時，各方向的命中字延長停止：累積比對分數自其最大達成值下降數量X；累積分數因為累積一或多個負分殘基比對而變成零或以下；或達到任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T、及X決定比對之敏感度及速度。BLASTN程式（用於核苷酸序列）使用預設字長(W) 11及期望值(E) 10，及

BLOSUM62計分矩陣（見Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915）比對(B) 50、期望值(E) 10、M=5、N=-4並比較兩股。

【0058】 以胺基酸序列而言，可使用計分矩陣計算累積分數。當下列情況時，各方向的命中字延長停止：累積比對分數自其最大達成值下降數量X；累積分數因為累積一或多個負分殘基比對而變成零或以下；或達到任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T、及X決定比對之敏感度及速度。

【0059】 在一方法中，「序列同一性百分比(percentage of sequence identity)」係藉由在至少20個位置之比較窗中比較二個最佳比對序列來判定，其中在比較窗中之多核苷酸或多肽序列之部分相較於用於最佳比對二個序列之參考序列（其不包含添加或缺失）可包含20%或較少、通常5%至15%、或10%至12%之添加或缺失（即缺口）。百分比之計算係藉由判定二個序列中出現同一核酸鹼基或胺基酸殘基之位置數量，以得到匹配位置數量，將匹配位置數量除以參考序列之位置總數量（即窗大小），並將結果乘以100以得到序列同一性之百分比。

【0060】 在一些實施例中，IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體不包含信號肽。在一些實施例中，IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體包含N端信號肽。信號肽可為內源性信號肽（例如來自天然或野生型IL-2蛋白）、或來自異源性多肽。在各種實施例中，信號肽或前導序列係來自來源蛋白，該來源蛋白選自血清蛋白、免疫球蛋白、細胞介素、趨化激素、伴護蛋白、不變蛋白(invariant protein)、及引導蛋白至溶酶體隔室之蛋白。在各種實施例中，信號肽或前導序列係來自來源蛋白，該來源蛋白選自群落刺激因子2 (CSF2, GM-

CSF)、組織型纖維蛋白溶酶原活化物(PLAT, t-PA)、C-C模體趨化激素配體7 (CCL7, MCP-3)、C-X-C模體趨化激素配體10 (CXCL10, IP-10)、CD74（p33；DHLAG；HLADG；免疫球蛋白κ；Ia-GAMMA，不變鏈）、血清白蛋白(ALB)、SPARC（骨連接素）、cwcv及kazal樣域蛋白聚醣1 (SPOCK1)；SPARC（骨連接素）、cwcv及kazal樣域蛋白聚糖2 (SPOCK2)；聚泛素B/C (UBB/UBC)、鈣網伴護蛋白(CALR)、及水泡性口炎病毒G蛋白(VSV-G)。在各種實施例中，信號肽或前導序列係來自來源蛋白，該來源蛋白選自群落刺激因子2 (CSF2, GM-CSF)、免疫球蛋白κ；Ia-GAMMA，不變鏈）、及血清白蛋白(ALB)。在一些實施例中，信號肽係來自血清白蛋白信號肽（例如包含胺基酸序列KWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 218)）。在各種實施例中，信號肽或前導序列係選自SEQ ID NO: 218至231中任一者之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 218至231中任一者具有至少95%、96%、97%、98%、或99%同一性的序列。可用於本發明IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之例示性信號序列係提供於表B。

**表 B –例示性信號序列**

| **SEQ ID NO:** | **來源蛋白名稱** | **序列** |
|---|---|---|
| 218 | 白蛋白 | KWVTFISLLFLFSSAYS |
| 219 | IL-2 | MYRMQLLSCIALSLALVTNS |
| 220 | SPOCK1 | MPAIAVLAAAAAAWCFLQVES |
| 221 | SPOCK2 | MRAPGCGRLVLPLLLLAAAALA |
| 222 | Igκ | MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC |
| 223 | CSF2, GM-CSF | MWLQSLLLLGTVACSISV |
| 224 | PLAT, t-PA | MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSAR |
| 225 | CD74 | MHRRRSRSCREDQKPV |

| 表 B –例示性信號序列 | | |
|---|---|---|
| **SEQ ID NO:** | **來源蛋白名稱** | **序列** |
| 226 | β-連環蛋白 | MRKAAVSHWQQQSYLDSGIHSGATTTAPSLS |
| 227 | CCL7, MCP-3 | MKASAALLCLLLTAAAFSPQGLA |
| 228 | 泛素 | MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQR LIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGG |
| 229 | 鈣網伴護蛋白 | MLLSVPLLLGLLGLAVA |
| 230 | VSV-G | MKCLLYLAFLFIGVNC |
| 231 | CXCL10, IP-10 | MNQTAILICCLIFLTLSGIQG |

【0061】 信號肽可經設計為例如在細胞分泌後切割掉，以形成成熟融合蛋白。可用於表現本發明融合蛋白之在細胞中分泌蛋白之經修飾之人類血清白蛋白信號肽係描述於例如Attallah, *et al.*, *Protein Expr Purif*. (2017) 132:27-33。用於表現本文所述之融合蛋白的額外信號肽序列係描述於例如Kober, *et al.*, *Biotechnol Bioeng*. (2013) 110(4):1164-73。

【0062】 在某些實施例中，IL-2v域包含或衍生自小鼠或鼠IL-2序列。家鼷鼠(*Mus musculus*) IL-2係經識別為NCBI基因ID 16183。以基於小鼠IL-2之融合蛋白而言，IL-2位置的編號係參照以下顯示之成熟小鼠IL-2：

APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLP RMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ (SEQ ID NO: 234)。

【0063】 基於或衍生自野生型小鼠IL-2且具有減少的小鼠IL-2RA（又名il2ra、CD25；Il2r；Ly-43；NCBI基因ID：16184）結合之例示性IL-2v域係提供於表D。大致上，本文所述之融合蛋白的IL-2v域不包含成熟野生型小鼠IL-2序

列的前23個胺基酸殘基（例如不包含胺基酸序列 APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQ (SEQ ID NO: 235)）。在一些實施例中，小鼠IL-2v包含位置140之丙胺酸(C140)及選自由R52、F56、Y59、E76、L86所組成之群組的胺基酸位置之至少一個、二個、或至少三個取代，其中位置編號係關於由SEQ ID NO:234所表示之成熟小鼠IL-2的序列。在一些實施例中，小鼠IL-2v包含位置140之丙胺酸(C140)及選自由R52、F56、Y59、E76、L86所組成之群組的胺基酸位置之至少一個、二個、或至少三個取代成丙胺酸或甘胺酸，其中位置編號係關於由SEQ ID NO:234所表示之成熟小鼠IL-2的序列。在一些實施例中，小鼠IL-2v包含對應於選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列之殘基250至375的胺基酸序列，或包含與對應於選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列之殘基250至375的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。

【0064】 視情況或所欲，本文所述之IL-2v多肽可經聚乙二醇化或未經聚乙二醇化。

**b. 血清半衰期延長多肽**

【0065】 本文所述之融合蛋白包含以減少的結合親和力結合至IL-2RA之變體IL-2及血清半衰期延長多肽。在一些實施例中，融合蛋白自N端至C端依序包含血清半衰期延長多肽（例如Fc區）及IL-2v。在一些實施例中，融合蛋白自N端至C端依序包含IL-2v及血清半衰期延長多肽（例如Fc區）。可例如經由連接或融合用於延長另一多肽之血清半衰期的多肽係所屬技術領域中已知且可用

於本發明融合蛋白。可與本文所述之IL-2v連接或融合之例示性血清半衰期延長多肽包括但不限於免疫球蛋白片段可結晶區（Fc區）、一或多個血清白蛋白部份、白蛋白結合蛋白或肽、IgG、XTEN多肽、富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽、類彈性蛋白多肽。連接或融合至一或多個血清白蛋白部份、白蛋白結合蛋白或肽、IgG、XTEN多肽、富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽、類彈性蛋白多肽之IL-2v不需要二聚化（例如不需要形成同二聚體或異二聚體）。一或多個血清白蛋白部份、白蛋白結合蛋白或肽、IgG、XTEN多肽、富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽、類彈性蛋白多肽可連接或融合至IL-2v之N端或C端之一或兩端。可用於本發明IL-2v融合蛋白之例示性XTEN蛋白聚合物係描述於例如Schellenberger, *et al., Nat Biotechnol*. 2009 Dec;27(12):1186-90；Podust, *et al.*, *Journal of Controlled Release* 240 (2016) 52–66；WO2010091122、WO2011123813、WO2013130683、WO2016077505、及WO2017197048。可用於本發明IL-2v融合蛋白之例示性富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽係描述於例如Schlapschy, *et al., Protein Eng Des Sel*. (2013) 26(8):489-501及Breibeck, *et al., Biopolymers*. (2018) Jan;109(1). doi: 10.1002/bip.23069、WO2016122806、及WO2016130451。前述參考文獻全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0066】 在一些實施例中，血清半衰期延長多肽係免疫球蛋白片段可結晶區（Fc區）。大致上，Fc域包含或衍生自與IL-2v域相同之物種（例如人類、犬、貓、小鼠、或猴）。在一些實施例中，Fc區係來自人類IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4。在一些實施例中，Fc區係來自人類IgG1或IgG4。

【0067】 在一些實施例中，Fc修飾可促進分子之血清半衰期增加或抗體效應功能降低之一或多者。在其他實施例中，這些修飾中之某些降低抗體效應功能及增加抗體半衰期。在一些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含二或更多個、三或更多個、四或更多個、五或更多個、六或更多個、六或更少個、五或更少個、四或更少個、三或更少個、二或更少個、或一個經修飾之（多個）Fc胺基酸殘基。例示性胺基酸取代描述於下。

【0068】 在一些實施例中，融合蛋白之Fc域不包含鉸鏈區；其整個或部分經截短或缺失。人類IgG1、IgG2、及IgG4抗體之結構鉸鏈區係含有二至四個半胱胺酸殘基之19至23個胺基酸之肽連接子，係在與CH2外顯子之5’端一起之鉸鏈外顯子上基因編碼，且允許介於第一與第二Fc域之間的雙硫鍵(Roux, *et al.*, *J. Immunol.* (1998) 161:4083)。結構鉸鏈區包含胺基酸殘基位置216至238（EU編號）或226至251（Kabat編號）（在imgt.org上識別）。在一些實施例中，Fc區包含或衍生自人類IgG4同型且不包含胺基酸序列ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO: 236)。在一些實施例中，Fc區包含或衍生自人類IgG1同型且不包含胺基酸序列EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 237)或EPKSCDKTHTCPPCPAPELL (SEQ ID NO: 238)。

增加血清半衰期之Fc突變

【0069】 在一些實施例中，Fc區包含促進融合蛋白之血清半衰期增加之胺基酸修飾。已描述增加抗體半衰期之突變。在一實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白的恆定區包含位置252的甲硫胺酸取代成酪胺酸（EU編號）、位置254的絲胺酸取代成蘇胺酸（EU編號）、及位置256的蘇胺酸取代成麩胺酸

（EU編號）。見例如美國專利第7,658,921號。這種類型的突變體（命名為「YTE突變體」）展現相對於野生型版本的相同抗體增加四倍半衰期(Dall'Acqua, *et al.*, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, *et al.*, Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013))。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含IgG恆定域，其包含位置251至257、285至290、308至314、385至389、及428至436（EU編號）之胺基酸殘基的一、二、三或更多個胺基酸取代。替代地，M428L及N434S（「LS」）取代可增加融合蛋白之藥物動力學半衰期。在其他實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含M428L及N434S取代（EU編號）。在其他實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含T250Q及M428L（EU編號）突變。在其他實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含H433K及N434F（EU編號）突變。

減少或消除效應活性之Fc突變

【0070】 在一些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白可具有減少或消除Fc效應功能（包括例如抗體依賴性細胞性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞性吞噬作用(ADCP)、及補體依賴性細胞毒性(CDC)）之胺基酸取代的Fc域。

【0071】 在一些實施例中，藉由以不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基來改變Fc區以減少或消除抗體的（多個）效應功能。例如，可以不同胺基酸殘基置換選自胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320、及322（EU編號）之一或多個胺基酸以使融合蛋白具有降低的效應配體親和力。對其親和力經改變之效應配體可為例如Fc受體（例如殘基位置234、235、236、237、

297（EU編號））或補體之C1組分（例如殘基位置297、318、320、322（EU編號））。美國專利第5,624,821號及第5,648,260號（皆Winter *et al.*所有）。

【0072】 減少或消除效應功能之Fc修飾包括例如在包括234、235、236、237、267、269、325、及328之一或多個位置的取代、插入、及缺失，例如234G、235G、236R、237K、267R、269R、325L、及328R（EU編號）。另外，Fc變體可包含236R/328R。用於減少FcγR及補體交互作用之其他修飾包括位置297A、234A、235A、318A、228P、236E、268Q、309L、329G、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P、及234V的取代（EU編號）。這些及其他修飾係回顧於Strohl (2009) *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691；亦見Schlothauer, *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* (2016) 29(10):457-466。可藉由使位置233至236及327至331之一或多者的IgG殘基突變來減少效應功能（ADCC及補體活化兩者），同時維持新生FcR結合（維持半衰期），諸如IgG1中之E233P、L234V、L235A，可選地G236A、A327G、A330S、及P331S；IgG4中之E233P、F234V、L235A，可選地G236A；及IgG2中之A330S及P331S（EU編號）。見Armour *et al.* (1999) Eur. J. Immunol. 29:2613；WO 99/58572。減少效應功能之其他突變包括IgG1中之L234A及L235A (Alegre *et al.* (1994) Transplantation 57:1537)；IgG2中之V234A及G237A（Cole *et al.* (1997) J. Immunol. 159:3613；亦見美國專利第5,834,597號）；及IgG4之S228P及L235E (Reddy *et al.* (2000) J. Immunol. 164:1925)。人類IgG1中用於減少效應功能的另一突變組合包括L234F、L235E、及P331S。Oganesyan *et al.* (2008) Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700。大致上見Labrijn et gal. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479。在Fc (IgG1)融合蛋白（阿巴西普(abatacept)）之情況下發現降

低效應功能之額外突變包括C226S、C229S、及P238S（EU編號）。Davis *et al.* (2007) J. Immunol. 34:2204。

【0073】 ADCC活性可藉由修飾Fc區來減少。在某些實施例中，可移除影響結合至Fc受體的部位，例如不同於救援受體結合部位之部位。在其他實施例中，可修飾Fc區以移除ADCC部位。已描述關於IgG1中之ADCC部位的例示性ADCC部位(Sarmay, *et al*, (1992) Molec. Immunol. 29 (5): 633-9)。在一實施例中，人類IgG1之G236R及L328R變體有效消除FcγR結合（Horton, *et al.* (2011) J. Immunol. 186:4223及Chu, *et al.* (2008) Mol. Immunol. 45:3926）。在其他實施例中，具有減少結合至FcγR之Fc包含胺基酸取代L234A、L235E、及G237A。Gross, *et al.* (2001) Immunity 15:289。WO 88/007089所識別之為了降低結合至FcγRI以降低ADCC之IgG Fc區中之修飾（例如234A；235E；236A；G237A）可用於本發明融合蛋白。亦見Duncan & Winter (1988) Nature 332:563；Chappel *et al.* (1991) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 88:9036；及Sondermann *et al.* (2000) Nature 406:267（討論這些突變對於FcγRIII結合的效應）。

【0074】 CDC活性亦可藉由修飾Fc區來減少。IgG1位置D270、K322、P329、及P331之突變，特別是丙胺酸突變D270A、K322A、P329A、及P331A顯著減少對應抗體結合C1q及活化補體之能力(Idusogie *et al.* (2000) J. Immunol. 164:4178; WO 99/51642。已顯示IgG1之位置331的修飾（例如P331S）減少補體結合（Tao *et al.* (1993) J. Exp. Med. 178:661；Xu Y, *et al.* J Biol Chem. 1994. 269:3469-74；及Canfield & Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483）。在另一實例中，改變胺基酸位置231至239內之一或多個胺基酸殘基以藉此減少抗體固定補體的能力(WO 94/29351)。WO 88/007089所識別之減少或消除結合至補體組

分C1q且因此減少或消除CDC之IgG Fc區中之修飾（例如E318A或V/K320A及K322A/Q）可用於本發明融合蛋白。

【0075】 在一些實施例中，具有減少補體固定之Fc具有胺基酸取代A330S及P331S。Gross *et al.* (2001) Immunity 15:289。

【0076】 具有減少的ADCC及/或CDC之其他Fc變體係揭示於Glaesner *et al.* (2010) Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287（IgG4中為了降低ADCC及ADCP之F234A及L235A）；Hutchins *et al.* (1995) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 92:11980（IgG4中之F234A、G237A、及E318A）；An *et al.* (2009) MAbs 1:572及美國專利申請公開案2007/0148167（IgG2中之H268Q、V309L、A330S、及P331S）；McEarchern *et al.* (2007) Blood 109:1185（IgG1中之C226S、C229S、E233P、L234V、L235A）；Vafa *et al.* (2014) Methods 65:114（IgG2中之V234A、G237A、P238S、H268A、V309L、A330S、P331S）（EU編號）。

【0077】 在某些實施例中，融合蛋白具有基本上不具效應功能之Fc，例如Fc具有減少或消除的FcγR結合及減少或消除的補體固定，例如無效應。無效應之例示性IgG1 Fc包含下列五個突變：L234A、L235E、G237A、A330S、及P331S（EU編號）(Gross *et al.* (2001) Immunity 15:289)。這五個取代可與N297A組合以同時消除糖基化。

促成異二聚化之突變

【0078】 在一些實施例中，第一及第二Fc域具有促成異二聚化之突變。在Fc域對中促成或促進異二聚化之突變係回顧於Ha, *et al.*, Front. Immunol. (2016) 7:394。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域分別包含下列胺基酸取代

（EU編號）（或反之亦然）：T366W及T366S/L368A/Y407V；T366W/S354C及T366S/L368A/Y407V/Y349C；S364H/F405A及Y349T/T394F；T350V/L351Y/F405A/Y407V及T350V/T366L/K392L/T394W；K360D/D399M/Y407A及E345R/Q347R/T366V/K409V；K409D/K392D及D399K/E356K；K360E/K409W及Q347R/D399V/F405T；K360E/K409W/Y349C及Q347R/D399V/F405T/S354C；F405L及K409R；或K370E/K409W及E357N/D399V/F405T。

【0079】 在一些實施例中，二個不同含重鏈物種之Fc區異二聚化可藉由所謂「突點對應孔洞」突變促成(Atwell *et al.* 1997. JMB 270:26-35)。「孔洞」突變（T366S、L368A、及Y407V）係併入至一個含Fc鏈中，T366W「突點」突變係併入至其他鏈中。此外，C220S突變可併入至含scFv臂之IgG1鉸鏈區中，以消除否則與野生型IgG1之輕鏈中之對應半胱胺酸形成雙硫鍵的游離半胱胺酸。此類建構體之共轉染導致優先形成伴隨低水準同二聚體汙染物之異二聚體Fc。此外，如果額外熱力學穩定性係為所欲，則可選地可使用併入S354C突變可被併入至含有「突點」突變之Fc中且Y349C突變併入至含有「孔洞」突變之Fc中以在異二聚體Fc之二個半部之間產生共價鍵(Merchant *et al.* 1998. Nat. Biotechnol. 16: 677-81)。

【0080】 為了促成異二聚體分子的純化遠離汙染性同二聚體產物，可將減少或消除蛋白A結合之H435R或H435R+Y436F突變導入至含Fc鏈之一者但非兩者中(Jendeberg, L. *et al.* 1997 J. Immunol. Methods 201:25–34)。這減少或消除含有這些突變之同二聚體汙染物的蛋白A結合，且大幅簡化經由額外層析法步驟（例如離子交換，例如陰離子交換）純化所欲異二聚體遠離剩餘的同二聚體

汙染物。在重鏈之第一或第二Fc區中併入H435R（或H435R+Y436F）突變之實施例中，如果相同重鏈中之VH區係來自VH3家族可變區，則此VH區亦可包括如本文所述之胺基酸取代，以減少或消除整個重鏈的蛋白A結合。

IgG1同型Fc

【0081】 在一實施例中，Fc區包含或衍生自人類IgG1。在一些實施例中，抗體具有嵌合重鏈恆定區（例如具有IgG4之CH1、鉸鏈、CH2區及IgG1之CH3區）。

【0082】 IgG1抗體以各種同種異型及同型同種異型存在。在具體實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包括具有下列同種異型之IgG1重鏈：G1m1；nG1m2；G1m3；G1m17,1；G1m17,1,2；G1m3,1；或G1m17。這些同種異型或同型同種異型各者的特徵在於IgG1重鏈恆定區(Fc)內之所示位置的下列胺基酸殘基（EU編號）：

G1m1：D356、L358；

nG1m1：E356、M358；

G1m3：R214、E356、M358、A431；

G1m17,1：K214、D356、L358、A431；

G1m17,1,2：K214、D356、L358、G431；

G1m3,1：R214、D356、L358、A431；及

G1m17：K214、E356、M358、A431。

【0083】 在具體實施例中，IL-2v域或其截短片段係直接連接至或經由中間胺基酸序列（例如G-S連接子）連接至以下提供之野生型IgG1m3序列或其片段。

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)。例如，在各種實施例中，IgG1m3片段的前五個殘基(EPKSC; SEQ ID NO: 232)係經移除，其具有下列序列：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 233)。

【0084】 在某些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白具有IgG1同型。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白含有人類IgG1恆定區。在一些實施例中，人類IgG1 Fc區含有一或多個修飾。例如，在一些實施例中，Fc區含有一或多個胺基酸取代（例如相對於相同同型之野生型Fc區）。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自N297A、N297Q (Bolt S *et al.* (1993) Eur J Immunol 23:403-411)、D265A、L234A、L235A (McEarchem *et al.*, (2007) Blood, 109:1185-1192)、C226S、C229S (McEarchem *et al.*, (2007) Blood. 109:1185-1192)、P238S (Davis

*et al.*, (2007) J Rheumatol, 34:2204-2210)、E233P、L234V (McEarchern *et al.*, (2007) Blood, 109:1185-1192)、P238A、A327Q、A327G、P329A (Shields R L. *et al.*, (2001) J Biol Chem. 276(9):6591-604)、P329G (Schlothauer, *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* (2016) 29(10):457-466)；K322A、L234F、L235E (Hezareh, *et al.*, (2001) J Virol 75, 12161-12168; Oganesyan *et al.*, (2008). Acta Crystallographica 64, 700-704)、P331S (Oganesyan *et al.*, (2008) Acta Crystallographica 64, 700-704)、T394D (Wilkinson *et al.* (2013) MAbs 5(3): 406-417)、A330L、M252Y、S254T、及/或T256E，其中胺基酸位置係根據EU編號慣例。在某些實施例中，Fc區進一步包括根據EU編號慣例對應於甘胺酸236之位置的胺基酸缺失。

【0085】 在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白具有IgG1同型，其具有含有根據EU編號慣例之C220S胺基酸取代之重鏈恆定區。

【0086】 在一些實施例中，Fc區包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：N297A、N297G、N297Q、N297G、D265A、L234A、L235A、C226S、C229S、P238S、E233P、L234V、P238A、A327Q、A327G、P329A、P329G、K322A、L234F、L235E、P331S、T394D、A330L、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、T366W、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：L234A、L234V、L234F、L235A、L235E、P329G、A330L、P331S、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。

IgG4同型Fc

【0087】 以欲完全避免效應功能之用途而言，例如當單獨抗原結合足以產生所欲治療效益且效應功能只導致（或增加風險）非所欲不良反應時，可使用IgG4抗體，或可設計缺乏Fc區或其實質部分之抗體或片段，或Fc可突變以完全消除糖基化（例如N297A）。替代地，產生不具效應功能、缺乏結合FcγR能力（像是IgG2）及無法活化補體（像是IgG4）之人類IgG2（CH1域及鉸鏈區）及人類IgG4（CH2及CH3域）之雜交建構體。（見Rother *et al.* (2007) Nat. Biotechnol. 25:1256；Mueller *et al.* (1997) Mol. Immunol. 34:441；及Labrijn *et al.* (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479，討論Fc修飾以大致上減少效應功能）。

【0088】 在某些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白具有IgG4同型。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白含有人類IgG4恆定區。在一些實施例中，人類IgG4恆定區包括Fc區。在一些實施例中，Fc區含有一或多個修飾。例如，在一些實施例中，Fc區含有一或多個胺基酸取代（例如相對於相同同型之野生型Fc區）。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自E233P、F234V、F234A、L235A、G237A、E318A、S228P、L235E、T394D、M252Y、S254T、T256E、N297A、N297G、N297Q、T366W、T366S、L368A、Y407V、M428L、N434S、H435R、Y436F、及其任何組合，其中胺基酸位置係根據EU編號慣例。見例如Hutchins *et al.* (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984；Reddy *et al.*, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933；Angal *et al.*, (1993) *Mol Immunol.* 30(1):105-8；美國專利第8,614,299 B2號；Vafa O. *et al.*, (2014) *Methods* 65:114-126；及Jacobsen *et. al., J. Biol. Chem.* (2017) 292(5):1865-1875。在一些實施例中，Fc區包含人類IgG4同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包

含一或多個胺基酸取代：F234V、F234A、L235A、L235E、S228P、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。

【0089】 在一些實施例中，本揭露之IgG4變體可與根據EU編號慣例之S228P突變(Angal *et al.*, (1993) Mol Immunol, 30:105-108)及/或Peters *et al.*, (2012) J Biol Chem. 13; 287(29):24525-33)所描述之一或多個突變組合以增強抗體穩定性。

IgG2同型Fc

【0090】 在某些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白具有IgG2同型。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白含有人類IgG2恆定區。在一些實施例中，人類IgG2恆定區包括Fc區。在一些實施例中，Fc區含有一或多個修飾。例如，在一些實施例中，Fc區含有一或多個胺基酸取代（例如相對於相同同型之野生型Fc區）。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自P238S、V234A、G237A、H268A、H268Q、H268E、V309L、N297A、N297G、N297Q、V309L、A330S、P331 S、C232S、C233S、M252Y、S254T、及/或T256E，其中胺基酸位置係根據EU編號慣例(Vafa, *et al.*, (2014) Methods 65:114-126)。

【0091】 在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A突變，其統稱為「FEA」。FEA突變降低或廢除效應功能。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A、及F405L突變，其統稱為「FEAL」。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A，及選自由F405L、F405A、F405D、F405E、F405H、F405I、F405K、F405M、F405N、F405Q、F405S、F405T、F405V、

F405W、及F405Y所組成之群組的突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A、及K409R突變，其統稱為「FEAR」。在某些實施例中，FEAL及FEAR包含於本文所述之融合蛋白中。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白額外包含M428L及N434S突變，其統稱為LS。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A、F405L、M428L、及N434S突變，其統稱為「FEALLS」。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A、M428L、及N434S突變以及一個進一步選自由F405L、F405A、F405D、F405E、F405H、F405I、F405K、F405M、F405N、F405Q、F405S、F405T、F405V、F405W、及F405Y所組成之群組的突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、D265A、K409R、M428L、及N434S突變，其統稱為「FEARLS」。在某些實施例中，FEALLS及FEARLS包含於本文所述之融合蛋白中。藉由減少或廢除Fc-IL-2v融合蛋白之Fc域的效應功能，被分子結合之細胞不會被先天效應細胞例如NK細胞、巨噬細胞殺滅。

【0092】 在某些實施例中，一或多個修飾係選自下列Fc胺基酸取代（EU編號）或其組合：L234F；L235E；G236A；S239D；F243L；D265E；D265A；S267E；H268F；R292P；N297Q；N297G、N297A；S298A；S324T；I332E；S239D；A330L；L234F；L235E；P331S；F243L；Y300L；V305I；P396L；S298A；E333A；K334A；E345R；L235V；F243L；R292P；Y300L；P396L；M428L；E430G；N434S；G236A、S267E、H268F、S324T、及I332E；G236A、S239D、及I332E；S239D、A330L、I332E；L234F、L235E、及P331S；F243L、R292P、Y300L、V305I、及P396L；G236A、H268F、

S324T、及I332E；S239D、H268F、S324T、及I332E；S298A、E333A、及K334A；L235V、F243L、R292P、Y300L、及P396L；S239D、I332E；S239D、S298A、及I332E；G236A、S239D、I332E、M428L、及N434S；G236A、S239D、A330L、I332E、M428L、及N434S；S239D、I332E、G236A、及A330L；M428L及N4343S；M428L、N434S；G236A、S239D、A330L、及I332E；及G236A及I332E。在某些實施例中，一或多個修飾係選自由下列所組成之群組：D265A、L234F、L235E、N297A、N297G、N297Q、及P331S。在某些實施例中，一或多個修飾係選自N297A及D265A。在某些實施例中，一或多個修飾係選自L234F及L235E。在某些實施例中，一或多個修飾係選自L234F、L234E、及D265A。在某些實施例中，一或多個修飾係選自L234F、L234E、及N297Q。在某些實施例中，一或多個修飾係選自L234F、L235E、及P331S。在某些實施例中，一或多個修飾係選自D265A及N297Q。在某些實施例中，一或多個修飾係選自L234F、L235E、D265A、N297A、N297G、N297Q、及P331S。

【0093】 減少Fc受體結合且用於本文所述之融合蛋白的突變包括例如N297A；N297G；N297Q；D265A；L234F/L235E；L234F/L235E/N297Q；L234F/L235E/P331S；D265A/N297Q；及L234F/L235E/ D265A/N297Q/P331S（所有EU編號）。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F及L235E突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、及D265A突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L234F、L235E、及N297Q突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含N297A或N297Q突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白

包含N297A、N297G、或N297Q突變以及L234F、L235E、及D265A突變。在某些實施例中，將一、二、三、四、或更多個胺基酸取代導入至Fc區以改變抗原結合分子之效應功能。例如，這些取代位於選自由胺基酸殘基234、235、236、237、265、297、318、320、及322（根據EU編號）所組成之群組的位置。這些位置可經不同胺基酸殘基置換以使抗原結合分子具有經改變（例如減少）的效應配體（例如Fc受體或補體之C1組分）親和力，但保留親代抗體之抗原結合能力。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含E233P、L234V、L235A、及/或G236A突變（EU編號）。在一些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含A327G、A330S、及/或P331S突變（EU編號）。在一些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含K322A突變（EU編號）。在一些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含E318A、K320A、及K322A（EU編號）突變。在某些實施例中，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白包含L235E（EU編號）突變。

【0094】 在一些實施例中，融合蛋白之Fc部分包含與下列胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%同一性之胺基酸序列：

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 239)；

GGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 240)；

ESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 241)；

ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNRFTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 46)；

ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 242)；或

ESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTL**Y**I**T**R**E**PEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 243)。

【0095】 在一些實施例中，末端Fc胺基酸殘基（例如K447）係經移除或消除。在一些實施例中，Fc區包含選自由SEQ ID NO: 45至72所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 45至72所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區包含選自由SEQ ID NO: 45、47、49、52、54、56、57、59、61、63、65、67、69、及71所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 45、47、49、52、54、56、57、59、61、63、65、67、69、及71所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區包含選自由SEQ ID NO: 46、48、50、51、53、55、58、60、及62所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 46、48、50、51、53、55、58、60、及62所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。

**c. 連接子**

【0096】 在各種實施例中，IL-2v域或其截短片段係直接連接或連續連接或鄰接至血清半衰期延長多肽（例如Fc域）。在一些實施例中，IL-2v域或其截

短片段係經由連接子可操作地連接至血清半衰期延長多肽（例如Fc域）。例如，連接子係位於血清半衰期延長多（例如Fc域）與IL-2v之間。視情況，連接子可為可撓性連接子。例如，連接子可為包含1至10重複或單元、例如1至5重複或單元、例如3至5重複或單元的胺基酸序列，例如3或4或5重複的GGGS模體(SEQ ID NO: 265)、例如3或4或5重複的GGGGS模體(SEQ ID NO: 264)、或其混合物（「G-S連接子」）(Desplancq *et al.* 1994, *Protein Engineering* 7:1027-1033)。在一些實施例中，連接子的長度為4至50個胺基酸，例如5個胺基酸至25個胺基酸，例如12個胺基酸至15、16、20、或25個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含4重複的GGGGS模體(SEQ ID NO:246)。

【0097】 在某些實施例中，IL-2v域或其截短片段係直接連接至或經由中間胺基酸序列（例如G-S連接子）連接至具有1至10個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個）胺基酸取代之人類IgG1（例如突變體IgG1m3序列）、IgG2、IgG3、或IgG4。

**d. 例示性Fc-IL-2v融合蛋白**

【0098】 進一步提供Fc-IL-2v融合蛋白，其包含如以上及本文中描述之IL-2v域及如以上及本文中描述之Fc域。

【0099】 就功能而言，在各種實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白以至少60 μM（例如60 μM或更高），例如至少70 μM、80 μM、90 μM、100 μM、或更高（指示較弱的結合親和力或$K_D$）的平衡解離常數($K_D$)結合至IL-2RA。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白以小於150 nM、例如小於1.5 nM、例如小於120 pM、例如小於100 pM、例如小於80 pM、例如小於75 pM、例如小於70 pM之

$K_D$結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白相對於SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、及162中任一項之融合蛋白促進CD8+ T細胞之等效或較高增生。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發調節T (Treg)細胞之50%最大($EC_{50}$)轉錄信號轉導子及活化子5 (STAT5)活化或傳訊相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之STAT5活化或傳訊之$EC_{50}$的濃度係更高至少1000倍，例如至少1500倍，例如至少1700倍，例如至少2000倍，例如至少2500倍。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發經IL-2Rαβγ介導之STAT5活化或傳訊之$EC_{50}$（例如測量為CTLL2細胞之STAT5活化）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之STAT5活化或傳訊之$EC_{50}$的濃度係更高至少2500倍，例如至少5000倍，例如至少7500倍，例如至少10,000倍，例如至少15,000倍，例如至少20,000倍。在一些實施例中，IL-2v融合蛋白誘發自然殺手(NK)細胞之50%最大($EC_{50}$)增生（例如使用KHYG-1細胞測量）相對於wt IL-2、或SEQ ID NO: 43及44中任一項之IL-2v、包含可操作地連接至wt IL-2之Fc的融合蛋白、或SEQ ID NO: 117、118、161、或162中任一項之融合蛋白之增生之$EC_{50}$的濃度係更高至少10倍，例如至少12倍，例如至少15倍，例如至少16倍，例如至少18倍，例如至少20倍。

【0100】 就結構而言，在各種實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 75至116及119至160所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ

ID NO: 75至116及119至160所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。基於或衍生自人類野生型Fc及人類野生型IL-2之例示性Fc-IL-2v融合蛋白係提供於表C。

【0101】 在各種實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白係基於或衍生自小鼠野生型Fc及小鼠野生型IL-2，且包含選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列，或包含與選自由SEQ ID NO: 166至171所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。基於或衍生自小鼠野生型Fc及小鼠野生型IL-2之例示性Fc-IL-2v融合蛋白係提供於表D。在各種實施例中，小鼠Fc-IL-2v融合蛋白係呈異二聚體之形式，例如具有包含SEQ ID NO: 250之胺基酸序列，或包含與SEQ ID NO: 250之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD
VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV
NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPE
DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCS
VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 250)

【0102】 大致上，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白不融合至第二細胞介素。例如，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白不融合至第二介白素，包括第二IL-2、或干擾素。

【0103】 在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白未經糖基化。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白中之IL-2v未經糖基化。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白之Fc區或Fc域係經糖基化，例如本文所述之Fc-IL-2v異二聚體之Fc區或Fc域中之一或二者的位置N297（EU編號）具有單一N-連接聚醣。

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列（Fc 域畫底線） |
| **IgG4 變體** | | |
| 75 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_T41$X_2$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E61$X_5$_E62$X_6$_E68$X_7$_L72$X_8$_Q74$X_9$_Y107$X_{10}$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 T、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A<br>$X_7$係 E、G、或 A<br>$X_8$係 L、G、或 A<br>$X_9$係 Q、G、或 A<br>$X_{10}$係 Y、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLX$_2$X$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEX$_5$X$_6$LKPLEX$_7$VLNX$_8$AX$_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEX$_{10}$ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 76 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E61$X_4$_E62$X_5$_L72$X_6$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | $X_2$係 F、G、或 A<br>$X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_4$係 E、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 L、G、或 A | $X_2$KF$X_3$MPKKATELKHLQCLE$X_4X_5$LKPLEEVLN$X_6$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 77 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E61$X_4$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A<br>$X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_4$係 E、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT$X_1$MLT<br>$X_2$KF$X_3$MPKKATELKHLQCLE$X_4X_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 78 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT$X_1$MLT<br>$X_2$KF$X_3$MPKKATELKHLQCLEE$X_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | $X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | |
| 79 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLT X$_2$KFYMPKKATELKHLQCLEEX$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 80 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42A_E62A_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLT AKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 81 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 82 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_R38A_C125S | EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 83 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLG<br>FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 84 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLA<br>FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 85 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>GKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 86 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>AKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 87 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 88 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 89 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | KFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 90 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 91 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E68A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 92 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_L72G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 93 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Q74G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列（Fc 域畫底線） |
| | | NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 94 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEGADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 95 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEAADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 96 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列（Fc 域畫底線） |
| 97 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 98 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 99 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 100 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列（Fc 域畫底線） |
| | | AKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 101 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>AKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 102 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_Y45G_E61A_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 103 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_<br>E61A_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 104 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_<br>R38G_F42A_C125S | NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLT<br>AKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 105 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_F42A_Y45A_L72G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>AKFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 106 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_F42A_Y45G_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLT<br>AKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 107 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>AKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 108 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_Y45G_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT AKFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 109 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT AKFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 110 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF KFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 111 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| 蛋白質編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多肽序列（Fc 域畫底線） |
| | | AKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 112 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_Y45G_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF<br>KFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 113 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_<br>R38G_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 114 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_F42A_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLT<br>AKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE<br>TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 115 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366W | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S | NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT<br>AKFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS<br>ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 116 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_E62A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 117 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF<br>KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET<br>TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 118 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_T3A_C125S | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN<br>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG<br>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT<br>RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL<br>KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| **IgG1 變體** | | |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 119 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_T41$X_2$_F42$X_3$_Y45$X_4$_E61$X_5$_E62$X_6$_E68$X_7$_L72$X_8$_Q74$X_9$_Y107$X_{10}$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 T、G、或 A<br>$X_3$係 F、G、或 A<br>$X_4$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 E、G、或 A<br>$X_7$係 E、G、或 A<br>$X_8$係 L、G、或 A<br>$X_9$係 Q、G、或 A<br>$X_{10}$係 Y、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLX$_2$X$_3$KFX$_4$MPKKATELKHLQCLEX$_5$X$_6$LKPLEX$_7$VLNX$_8$AX$_9$SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEX$_{10}$ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 120 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E61$X_4$_E62$X_5$_L72$X_6$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEX$_4$X$_5$LKPLEEVLNX$_6$AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | $X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_4$係 E、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A<br>$X_6$係 L、G、或 A | |
| 121 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E61$X_4$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A<br>$X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_4$係 E、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEX$_4$X$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 122 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_Y45$X_3$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A<br>$X_3$係 Y、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFX$_3$MPKKATELKHLQCLEEX$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 123 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42$X_2$_E62$X_5$_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A<br>$X_2$係 F、G、或 A<br>$X_5$係 E、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTX$_2$KFYMPKKATELKHLQCLEEX$_5$LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 124 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38$X_1$_F42A_E62A_C125S<br>$X_1$係 R、S、G、或 A | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTX$_1$MLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 125 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 126 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 127 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LGFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 128 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LAFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 129 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTGKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 130 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_F42A_C125S | ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 131 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 132 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 133 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 134 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 135 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E68A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEAVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 136 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_L72G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 137 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Q74G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAGSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 138 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEGADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 139 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEAADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 140 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 141 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 142 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTFKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 143 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 144 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 145 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 146 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 147 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E61A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 148 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 149 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_F42A_Y45A_L72G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 150 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_F42A_Y45G_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTAKFGMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 151 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 152 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E62A_C125S | ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 153 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTAKFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 154 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTFKFGMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 155 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTAKFYMPKKATELKHLQCLEAELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 156 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFGMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 157 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 158 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 159 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM |

| 表 C：例示性人類 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | LTAKFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK<br>GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 160 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_E61A_E62A_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTGM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEAALKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 161 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_C125S | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT |
| 162 | hIgG1 L234A/L235A/P331S/<br>T366W<br>Δ1-5_wt hIL-2 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP<br>ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM<br>LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG<br>SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT |

| 表 D：例示性小鼠 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| 165 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFK<br>FYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 166 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_F56A_Y59A_L86G<br>C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAK<br>FALPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDGTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 167 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_F56A_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAK<br>FYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 168 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_F56A_E76A_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAK |

| 表 D：例示性小鼠 Fc-IL-2v 融合蛋白 | | |
|---|---|---|
| **蛋白質編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多肽序列（Fc 域畫底線）** |
| | | FYLPKQATELKDLQCLEDALGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 169 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_F56A_Y59G_E76A_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTAK<br>FGLPKQATELKDLQCLEDALGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 170 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_R52G_E76A_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPGMLTFK<br>FYLPKQATELKDLQCLEDALGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |
| 171 | mIgG2a<br>L234A_L235A_P329G<br>IL-2v_R52G_F56A_E76A_C140A | GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW<br>FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE<br>RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTEL<br>NYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTP<br>GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPGMLTAK<br>FYLPKQATELKDLQCLEDALGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSD<br>NTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ |

e. 接合物

【0104】 在本文中揭示之IL-2v、IL-2v融合蛋白、或其同二聚體或異二聚體之任一者可經接合。IL-2v、IL-2v融合蛋白、或其同二聚體或異二聚體可結合或附接至各種分子（例如標籤），包括但不限於巨分子物質諸如聚合物（例如聚乙二醇(PEG)、經PEG修飾之聚乙烯亞胺(PEI) (PEI-PEG)、聚麩胺酸(PGA)（N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺(HPMA)共聚物）、玻尿酸、放射性材料（例如$^{90}Y$、$^{131}I$、$^{125}I$、$^{35}S$、$^{3}H$、$^{121}In$、$^{99}Tc$）、螢光物質（例如螢光素及玫瑰紅）、螢光蛋白、發光物質（例如流明諾）、Qdot、半抗原、酶（例如葡萄糖氧化酶）、金屬螯合物、生物素、抗生物素蛋白、藥物（包括本文所述之抗病毒及抗癌症藥物）。

【0105】 上述經接合之IL-2v、IL-2v融合蛋白、或其同二聚體或異二聚體可根據已知方法製備，例如在本文所述之IL-2v、IL-2v融合蛋白、或其同二聚體或異二聚體上執行化學修飾。在某些實施例中，標示部份或治療部份係經接合至融合蛋白之Fc部分。用於修飾抗體Fc區之方法係所屬技術領域中廣知的（例如US 5,057,313及US 5,156,840）。

【0106】 在一些實施例中，IL-2v、IL-2v融合蛋白、或其同二聚體或異二聚體係經接合至藥物或治療劑。在各種實施例中，藥物係小型有機化合物或抑制性核酸，例如短抑制性RNA (siRNA)、微RNA (miRNA)。在一些實施例中，藥物或治療劑係如所屬技術領域中已知及本文所述之抗腫瘤劑或化學治療劑。在一些實施例中，藥物或治療劑係細菌毒素，例如白喉毒素。

【0107】 在一些實施例中，治療劑係小分子免疫檢查點抑制劑，例如GS-4224或GS-4416。在一些實施例中，治療劑係模式辨識受體(PRR)（例如類

鐸受體(TLR)、類RIG-I受體(RLR)、類NOD受體(NLR)、類AIM2受體(ALR)、C型凝集素受體(CLR)、DNA受體、或RNA受體）之促效劑或活化劑。在一些實施例中，治療劑係類鐸受體(TLR)、DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58；又名RIG-I）或干擾素基因刺激因子(STING)受體之促效劑或活化劑。在一些實施例中，TLR促效劑或活化劑係選自由TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR4促效劑、TLR5促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑、及TLR9促效劑所組成之群組。在一些實施例中，TLR7促效劑係選自由維沙莫德(vesatolimod) (GS-9620)、DS-0509、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特(imiquimod)）、RO7020531、及JNJ-4964所組成之群組，且/或TLR8促效劑係選自由賽爾甘托莫德(selgantolimod) (GS-9688)及/或雙重TLR7/TLR8促效劑諸如NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)、BDB-001、及CV8102所組成之群組。

【0108】 在一些實施例中，藥物或治療劑係選自由下列所組成之群組：單甲基耳抑素E (MMAE)、單甲基耳抑素F (MMAF)、卡利奇黴素(calicheamicin)、安絲菌素(ansamitocin)、美坦素(maytansine)或其類似物（例如美登素(mertansine)/美坦新(emtansine) (DM1)、拉夫坦辛(ravtansine)/索拉夫坦辛(soravtansine) (DM4)）、蒽環(anthracyline)（例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)）、吡咯并苯并二氮呼(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、雙聯黴素(duocarmycin)、微管抑制劑(MTI)（例如紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素(epothilone)）、吡咯并苯并二氮呼(PBD)或其二聚體、及雙聯黴素(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065)。

**f. 同二聚體**

【0109】 進一步提供同二聚體。在一些實施例中，同二聚體包含二個如以上及本文中描述之Fc-IL-2v融合蛋白。

**g. 異二聚體**

【0110】 進一步提供異二聚體。在各種格式及組態中，異二聚體可包含(i)一個IL-2v域、(ii)二個IL-2v域、(iii)一個IL-2v域及抗原結合域、(iv)一個IL-2v域及二個抗原結合域（其結合至相同或不同目標抗原）、或(v)二個IL-2v域及二個抗原結合域（其結合至相同或不同目標抗原）。異二聚體通常包含半衰期延長部份（例如Fc域、一或多個血清白蛋白部份、白蛋白結合蛋白或肽、IgG、XTEN多肽、富含脯胺酸/丙胺酸/絲胺酸(PAS)多肽、類彈性蛋白多肽）。在一些實施例中，異二聚體係IL-2v單價，例如具有一個IL-2v域。

**其他非靶向（IL-2βγ受體複合體靶向）異二聚體**

【0111】 在一些實施例中，異二聚體包含二個IL-2v域。此類異二聚體包含：(i)如本文中描述之第一Fc-IL-2v融合蛋白，其包含第一Fc域，及(ii)如本文中描述之第二Fc-IL-2v融合蛋白，其包含第二Fc域。在此類非靶向實施例中，第一Fc域及第二Fc域不包含或不融合至抗原結合域。在此類非靶向實施例中，第一Fc域及第二Fc域係經異二聚化。

【0112】 在一些實施例中，異二聚體包含一個IL-2v域。此類異二聚體包含：(i)如本文中描述之一（即一個）Fc-IL-2v融合蛋白，其包含第一Fc域，及(ii)第二Fc域。在此類非靶向實施例中，第二Fc域不包含或不融合至抗原結合域。在此類非靶向實施例中，第二Fc域係「空白(empty)」但與Fc-IL-2v融合蛋

白異二聚化（例如使用Fc取代），例如以促進分子穩定性且減少或預防具有二個IL-2v域之分子的同型二聚化或組裝。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域皆不融合至抗原結合域。此類異二聚體實施例相對於任何其他抗原或目標分子以較高親和力及/或特異性結合至介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體。在具有一個IL-2v域且無抗原結合域之異二聚體的一些實施例中，異二聚體不特異性結合至不同於介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)或IL-2RB與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體之抗原或目標分子。異二聚體之特異性結合是指至少$10^7$、$10^8$、$10^9$、或$10^{10}$ $M^{-1}$之親和力。特異性結合在量值上可偵測地較高且可與發生在至少一種不相關目標之非特異性結合區分。特異性結合可為在特定官能基或特定空間契合（例如鎖及鑰匙類型）之間形成鍵結的結果，然而非特異性結合通常係凡得瓦力的結果。

**異二聚體平台–第一及第二Fc域**

【0113】 大致上，異二聚體具有第一Fc域及第二Fc域（或第一Fc區及第二Fc區），其中第一Fc域及第二Fc域不同。為了促成異二聚化，在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域分別包含胺基酸下列胺基酸取代（EU編號）：T366W及T366S/L368A/Y407V；T366S/L368A/Y407V及T366W；T366W/S354C及T366S/L368A/Y407V/Y349C；T366S/L368A/Y407V/Y349C及T366W/S354C；S364H/F405A及Y349T/T394F；Y349T/T394F及S364H/F405A；T350V/L351Y/F405A/Y407V及T350V/T366L/K392L/T394W；T350V/T366L/K392L/T394W及T350V/L351Y/F405A/Y407V；

K360D/D399M/Y407A及E345R/Q347R/T366V/K409V；E345R/Q347R/T366V/K409V及K360D/D399M/Y407A；K409D/K392D及D399K/E356K；D399K/E356K及K409D/K392D；K360E/K409W及Q347R/D399V/F405T；Q347R/D399V/F405T及K360E/K409W；K360E/K409W/Y349C及Q347R/D399V/F405T/S354C；Q347R/D399V/F405T/S354C及K360E/K409W/Y349C；K370E/K409W及E357N/D399V/F405T；或E357N/D399V/F405T及K370E/K409W。

【0114】 為了促進異二聚體之延長血清半衰期，在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置252之酪胺酸、位置254之蘇胺酸、及位置256之麩胺酸(YTE)；或位置428之白胺酸及位置434之絲胺酸(LS)。

【0115】 為了促成異二聚體之蛋白A純化，在一些實施例中，第一Fc域或第二Fc域中任一者在所示位置（EU索引編號）包含下列胺基酸：位置435之精胺酸及位置436之苯丙胺酸。在一些實施例中，第一Fc域或第二Fc域中任一者位置435之精胺酸及位置436之苯丙胺酸及T366S/L368A/Y407V胺基酸取代。

【0116】 在一些實施例中，異二聚體之一或二個Fc域的效應功能係經減少或消除。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者包含人類IgG4同型且在Fc域或Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個胺基酸取代：F234V、F234A、L235A、L235E、S228P、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域中之一或二者包含人類IgG1同型且在Fc區的選自由下列所組成之群組的殘基位置包含一或多個

胺基酸取代：L234A、L234V、L234F、L235A、L235E、P331S、及其任何組合，其中殘基之編號係根據EU編號。

【0117】 在一些實施例中，末端Fc胺基酸殘基（例如K447）係自第一Fc域及第二Fc域中之一或二者移除或消除。在一些實施例中，第一Fc域及第二Fc域分別包含以下列示之胺基酸序列，或分別包含與以下列示之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 45及46；SEQ ID NO: 47及48；SEQ ID NO: 49及46；SEQ ID NO: 45及51；SEQ ID NO: 49及51；SEQ ID NO: 52及48；SEQ ID NO: 47及53；SEQ ID NO: 52及53；SEQ ID NO: 54及46；SEQ ID NO: 45及55；SEQ ID NO: 54及55；SEQ ID NO: 56及48；SEQ ID NO: 47及50；SEQ ID NO: 56及50；SEQ ID NO: 57及58；SEQ ID NO: 59及60；SEQ ID NO: 61及58；SEQ ID NO: 57及62；SEQ ID NO: 63及64；SEQ ID NO: 65及60；SEQ ID NO: 59及66；SEQ ID NO: 67及68；SEQ ID NO: 69及58；SEQ ID NO: 57及70；SEQ ID NO: 69及70；SEQ ID NO: 71及60；SEQ ID NO: 59及72；或SEQ ID NO: 71及72。

【0118】 在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 75至116所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 75至116所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及第二Fc區，其包含選自由SEQ ID NO: 46、51、及55所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 46、51、及55所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少

85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，第二Fc區包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 80、107、及114所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 80、107、及114所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 80、107、及114所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 80、107、及114所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；且第二Fc區包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。

【0119】 在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺

基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 75及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 77及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 78及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 79及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 81及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 82及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 83及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 84及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 85及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 86及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 87及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 88及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 89及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 90及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 92及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 93及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 94及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 95及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 97及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 98及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 101及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 102及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 103及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 104及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 106及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 110及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 111及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 112及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 113及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 115及SEQ ID NO: 46；或SEQ ID NO: 116及SEQ ID

NO: 46。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 80及SEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 107及SEQ ID NO: 46；或SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 46。

【0120】 在一些實施例中，異二聚體包含下列或由下列組成：人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，其包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 114具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含下列或由下列組成：人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，其包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 114具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列，其包含IL-2域中之R38G、F42A、及E62A之胺基酸取代（即SEQ ID NO: 114之位置281的胺基酸係G；SEQ ID NO: 114之位置285的胺

基酸係A；且位置305的胺基酸係A）且不包含對應於野生型人類IL-2之胺基酸位置1至5的殘基（例如不包含APTSS (SEQ ID NO: 163)）；及(ii)第二Fc區，其包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含下列或由下列組成：人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，其包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 114具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列，其包含IL-2域中之R38G、F42A、及E62A之胺基酸取代（即SEQ ID NO: 114之位置281的胺基酸係G；SEQ ID NO: 114之位置285的胺基酸係A；且位置305的胺基酸係A）且不包含對應於野生型人類IL-2之胺基酸位置1至5的殘基（例如不包含APTSS (SEQ ID NO: 163)）；及(ii)第二Fc區，其包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 46具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體包含下列或由下列組成：人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，其包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。在一些實施例中，異二聚體不特異性結合Fc受體或介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體以外的任何抗原。在一些實施例中，異二聚體不包含免疫球蛋白抗原結合域（即不包含免疫球蛋白重鏈或輕鏈可變區，即無VH或VL）。在一些實施例中，IL-2域不包含相對於野生型人類IL-2不同於R38G、F42A、E62A、及C125S或除了R38G、F42A、E62A、及C125S之外的胺基酸取代。

【0121】 在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG1 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 119至160所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 119至160所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及第二Fc區，其包含選自由SEQ ID NO: 58、62、及70所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 58、62、及70所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，第二Fc區包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 58之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，人類IgG1 Fc-IL-2v融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 124、151、及158所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 124、151、及158所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列。在一些實施例中，人類IgG1 Fc-IL-2v融合蛋白包含選自由SEQ ID NO: 124、151、及158所組成之群組的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO: 124、151、及158所組成之群組的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列，且第二Fc區包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 58之胺

基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性之胺基酸序列。

【0122】 在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 119及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 120及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 121及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 122及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 123及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 125及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 126及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 128及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 129及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 131及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 132及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 133及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 134及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 135及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 137及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 138及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 140及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 141及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 142及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 143及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 144及SEQ

ID NO: 58；SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 146及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 147及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 148及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 149及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 150及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 152及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 153及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 155及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 156及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 157及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 158及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 159及SEQ ID NO: 58；或SEQ ID NO: 160及SEQ ID NO: 58。在一些實施例中，異二聚體包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白分別包含(i)以下列示之第一胺基酸序列，或與以下列示之第一胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列；及(ii)第二Fc區，其包含以下列示之第二胺基酸序列，或與以下列示之第二胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的胺基酸序列：SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 58；或SEQ ID NO: 158及SEQ ID NO: 58。

【0123】 例示性第一及第二Fc域對之多肽序列係提供於表E。

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| IgG4 變體 | | | | | |
| S228P、F234A、L235A、+ T366W | 45 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 46 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 47 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366W | 48 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366W、M252Y、S254T、T256E | 49 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 46 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSLGK |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| S228P、F234A、L235A、T366W | 45 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、M252Y、S254T、T256E、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 51 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、M252Y、S254T、T256E、T366W | 49 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、M252Y、S254T、T256E、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 51 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、M252Y、 | 52 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN | S228P、F234A、L235A、T366W | 48 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| S254T、<br>T256E、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>H435R、<br>Y436F、 | | KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS<br>QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV<br>SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH<br>NRFTQKSLSLSLG | | | PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS<br>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ<br>KSLSLSLGK |
| S228P、<br>F234A、<br>L235A、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>H435R、<br>Y436F | 47 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV<br>QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST<br>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS<br>QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV<br>SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH<br>NRFTQKSLSLSLG | S228P、<br>F234A、<br>L235A、<br>M252Y、<br>S254T、<br>T256E、<br>T366W | 53 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>YITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS<br>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ<br>KSLSLSLGK |
| S228P、<br>F234A、<br>L235A、<br>M252Y、<br>S254T、<br>T256E、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、 | 52 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK<br>PKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEV<br>QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST<br>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS<br>QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV<br>SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH<br>NRFTQKSLSLSLG | S228P、<br>F234A、<br>L235A、<br>M252Y、<br>S254T、<br>T256E、<br>T366W | 53 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>YITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE<br>PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS<br>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ<br>KSLSLSLGK |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| H435R、Y436F | | | | | |
| S228P、F234A、L235A、T366W、M428L、N434S | 54 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F、 | 46 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366W | 45 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、M428L、N434S | 55 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366W、M428L、N434S | 54 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY | S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、 | 55 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSLGK |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| | | SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHS HYTQKSLSLSLG | M428L、N434S | | |
| S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、M428L、N434S、H435R、Y436F、 | 56 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHS RFTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366W | 48 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 47 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSLG | S228P、F234A、L235A、T366W、M428L、N434S | 50 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSLGK |
| S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、 | 56 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE | S228P、F234A、L235A、T366W、 | 50 | ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| Y407V、M428L、N434S、H435R、Y436F | | WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSLG | M428L、N434S | | RLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK |
| IgG1 變體 | | | | | |
| L234A、L235A、P331S、T366W | 57 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 58 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 59 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、T366W | 60 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、 | 61 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY | L234A、L235A、P331S、 | 58 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| M252Y、S254T、T256E、T366W | | NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | | QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、T366W | 57 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、M252Y S254T、T256E、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 62 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、M252Y S254T、T256E、T366W | 63 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、M252Y、S254T、T256E、T366S、L368A、Y407V、 | 64 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| | | | H435R、Y436F | | |
| L234A、L235A、P331S、M252Y、S254T、T256E、T366S、L368A、Y407V | 65 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、T366W | 60 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 59 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、M252Y、S254T、T256E、T366W、 | 66 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、M252Y、S254T、T256E、 | 67 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF | L234A、L235A、P331S、M252Y、S254T、 | 68 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>H435R、<br>Y436F | | FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE<br>ALHNRFTQKSLSLSPG | T256E、<br>T366W | | FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN<br>HYTQKSLSLSPGK |
| L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366W、<br>M428L、<br>N434S | 69 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYT<br>LPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE<br>ALHSHYTQKSLSLSPG | L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>H435R、<br>Y436F、 | 58 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH<br>QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG<br>QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN<br>RFTQKSLSLSPGK |
| L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366W | 57 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYT<br>LPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE<br>ALHNHYTQKSLSLSPG | L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>M428L、<br>N434S、<br>H435R<br>Y436F | 70 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH<br>QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG<br>QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSR<br>FTQKSLSLSPGK |
| L234A、<br>L235A、 | 69 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY | L234A、<br>L235A、 | 70 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| P331S、T366W、M428L、N434S | | NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG | P331S、T366S、L368A、Y407V、M428L、N434S、H435R、Y436F | | QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、T366S、L368A、Y407V、M428L、N434S、H435R、Y436F | 71 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSRFTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、T366W | 60 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| L234A、L235A、P331S、T366S、L368A、Y407V、H435R、Y436F | 59 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | L234A、L235A、P331S、T366W、M428L、N434S | 72 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK |

| 表 E – Fc 區–異二聚體對 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第一 Fc 區** | **Fc aa 取代** | **SEQ ID NO:** | **第二 Fc 區** |
| L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366S、<br>L368A、<br>Y407V、<br>M428L、<br>N434S、<br>H435R、<br>Y436F | 71 | EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYT<br>LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE<br>ALHSRFTQKSLSLSPG | L234A、<br>L235A、<br>P331S、<br>T366W、<br>M428L、<br>N434S | 72 | EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH<br>QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG<br>QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSH<br>YTQKSLSLSPGK |

【0124】 視情況，包含第一Fc域之多肽及/或包含第二Fc域之多肽之一或二者可包含N端信號肽或前導序列。在實施例中，其中第一Fc域及/或包含第二Fc域之多肽兩者可包含N端信號肽或前導序列，第一N端信號肽或前導序列及第二第一N端信號肽或前導序列可相同或不同。

**靶向異二聚體**

【0125】 進一步提供靶向異二聚體。在一些實施例中，靶向異二聚體包含與包含融合至抗原結合域之第二Fc域的融合蛋白二聚化之單一Fc-IL-2v融合蛋白。在一些實施例中，靶向異二聚體包含與第二融合蛋白二聚化之第一融合蛋白，該第一融合蛋白包含融合至包含第一Fc域之Fc-IL-2v融合蛋白的抗原結合域，該第二融合蛋白包含融合至第二Fc域的第二抗原結合域。在一些實施例中，靶向異二聚體包含與第二融合蛋白二聚化之第一融合蛋白，該第一融合蛋白包含融合至第一Fc-IL-2v融合蛋白之第一抗原結合域，該第二融合蛋白包含融合至第二Fc-IL-2v融合蛋白之第二抗原結合域。包含第一及第二抗原結合域之靶向異二聚體實施例可具雙特異性，結合第一及第二目標分子，其中目標分子相同或不同。

【0126】 視情況，第一及/或第二Fc域可直接或經由連接子及/或鉸鏈區融合至抗原結合域。在一些實施例中，包含融合至抗原結合域之第二Fc域的融合蛋白自N端至C端依序包含抗原結合域及Fc區。在一些實施例中，包含融合至抗原結合域之第二Fc域的融合蛋白自N端至C端依序包含Fc區及抗原結合域。此類靶向異二聚體通常包含單一抗原結合域。在包含第二抗原結合域之異二聚體中，第二抗原結合域可融合至Fc-IL-2v融合蛋白之N端。具有一或二個（第一及

第二）抗原結合域之異二聚體允許引導IL-2v至受關注抗原或目標附近。靶向IL-2v異二聚體係可用於數種治療領域情況下，包括抗癌症及抗病毒（例如B型肝炎病毒(HBV; NCBI:txid10407)；人類免疫不全病毒（HIV；例如HIV-1；NCBI:txid11676）；疱疹病毒科(NCBI:txid10292)，包括單純疱疹病毒(HSV)，包括HSV-1(NCBI:txid102980)及HSV-2 (NCBI:txid10310)；巨細胞病毒(CMV; NCBI:txid10358)；水痘帶狀疱疹病毒(VZV; NCBI:txid10335)；艾司坦-巴爾病毒(EBV; NCBI:txid10376)）；嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒(NCBI:txid694009)，包括SARS-CoV2 (NCBI:txid2697049)）。

【0127】 在一些實施例中，靶向部份或域包含抗體片段。「抗體片段(antibody fragment)」包含完整抗體之一部分，例如完整抗體之抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括單鏈抗體分子（例如scFv）；sc(Fv)2、Fab、F(ab)2、Fab'、F(ab')2、Facb、及Fv片段；雙體抗體；線性抗體（例如Zapata *et al.*, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)）；及由抗體片段形成之多特異性抗體。「單鏈Fv (single-chain Fv)」或「scFv」或「sFv」抗體片段包含抗體之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)域，其中這些域存在於單一多肽鏈中。VH及VL通常由肽連接子連接。在其他實例中，連接子可為單一胺基酸。在一些實例中，連接子可為化學鍵。VH及VL可以任何順序排列。排列之實例包括：[VH]連接子[VL]；或[VL]連接子[VH]。見例如Huston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85:5879-5883 (1988)；及Plückthun, "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" Vol. 113, Ed Resenburg and Moore, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994)。在一些實施例中，抗體片段包含Fab或單鏈可變片段(scFv)。

【0128】 在一些實施例中，靶向部份或抗原結合域包含非免疫球蛋白或抗體擬似物蛋白。非免疫球蛋白或抗體擬似物蛋白靶向部份或域之實例包括但不限於粘連蛋白(adnectin)、親和抗體(affibody)分子、阿非林(affilin)、親和蛋白(affimer)、阿非汀(affitin)、阿爾法體(alphabody)、抗運載蛋白(anticalin)、肽適體、犰狳重複蛋白(ARM)、阿特莫(atrimer)、高親合性多聚體(avimer)、經設計錨蛋白重複蛋白(DARPins®)、非諾莫(fynomer)、打結素(knottin)、Kunitz域肽、單抗體、及nanoCLAMP。用於本文所述之IL-2v融合蛋白異二聚體中之非免疫球蛋白或抗體擬似物蛋白靶向部份或域係描述於例如Zhang, *et al.*, Methods Mol Biol. 2017;1575:3-13；Ta, *et al.*, Future Med Chem. 2017 Aug;9(12):1301-1304；Yu, *et al.*, Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif). 2017 Jun 12;10(1):293-320；Baloch, *et al.*, Crit Rev Biotechnol. 2016;36(2):268-75；及Bruce, *et al.*, Chembiochem. 2016 Oct 17;17(20):1892-1899。在一些實施例中，靶向部份或抗原結合域係肽，例如環狀或環化肽。在一些實施例中，靶向部份或抗原結合域係來自細胞表面受體之胞外域。

【0129】 在一些實施例中，靶向部份或抗原結合域具有類T細胞受體(TCR)結合性質，且結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標（例如腫瘤相關抗原(TAA)或細胞內表現病毒蛋白）的表位。

得益於免疫刺激之治療領域

【0130】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD8a分子(CD8A;（NCBI基因ID：925；CD8、Leu2、p32）且與選自群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自群組的抗體之VH及VL區：IAB22M2C、OKT8。

免疫檢查點蛋白

【0131】 可用於數種治療領域情況下包括預防及治療癌症及病毒感染之抗原目標包括免疫檢查點蛋白。因此，在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至免疫檢查點蛋白。免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限於CD27（NCBI基因ID：939）；CD70（NCBI基因ID：970）；CD40（NCBI基因ID：958）；CD40LG（NCBI基因ID：959）；CD47（NCBI基因ID：961）；CD48（SLAMF2；NCBI基因ID：962）；含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H；NCBI基因ID：126259）；CD84（LY9B、SLAMF5；NCBI基因ID：8832）；CD96（NCBI基因ID：10225）；CD160（又名NK1、NK28、BY55；NCBI基因ID：11126）；MS4A1（CD20；NCBI基因ID：931）；CD244（SLAMF4；NCBI基因ID：51744）；CD276（B7H3；NCBI基因ID：80381）；含V-set域T細胞活化抑制子1（TCN1、B7H4；NCBI基因ID：79679）；V-set免疫調節受體（VSIR、B7H5、VISTA；NCBI基因ID：64115）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11、VSIG3；NCBI基因ID：152404）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7H6；NCBI基因ID：374383）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7H7；NCBI基因ID：11148）；誘導性T細胞共刺激子（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；誘導性T細胞共刺激子配體（ICOSLG、B7H2；NCBI基因ID：23308）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40；NCBI基因ID：7293）；TNF超家族成員4（TNFSF4、OX40L；NCBI基因ID：7292）；TNFRSF8（CD30；NCBI基因ID：943）；TNFSF8（CD30L；NCBI基因ID：944）；TNFRSF10A（CD261、

DR4、TRAILR1；NCBI基因ID：8797）；TNFRSF9（CD137；NCBI基因ID：3604）；TNFSF9（CD137L；NCBI基因ID：8744）；TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）；TNFRSF10（TRAIL；NCBI基因ID：8743）；TNFRSF14（HVEM、CD270；NCBI基因ID：8764）；TNFSF14（HVEML；NCBI基因ID：8740）；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)；NCBI基因ID：151888）；TNFRSF17（BCMA、CD269；NCBI基因ID：608）；TNFSF13B（BAFF；NCBI基因ID：10673）；TNFRSF18（GITR；NCBI基因ID：8784）；TNFSF18（GITRL；NCBI基因ID：8995）；MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436）；MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277）；CD274（CD274、PDL1、PD-L1；NCBI基因ID：29126）；程序性細胞死亡1（PDCD1、PD1、PD-1；NCBI基因ID：5133）；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；CD80（B7-1；NCBI基因ID：941）；CD28（NCBI基因ID：940）；連接蛋白細胞黏附分子2（NECTIN2、CD112；NCBI基因ID：5819）；CD226（DNAM-1；NCBI基因ID：10666）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4（TIMD4；TIM4；NCBI基因ID：91937）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIMD3、TIM3；TIM-3；NCBI基因ID：84868）；半乳糖凝集素9（LGALS9；NCBI基因ID：3965）；淋巴細胞活化3（LAG3、LAG-3；CD223；NCBI基因ID：3902）；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1

（SLAMF1、SLAM、CD150；NCBI基因ID：6504）；淋巴細胞抗原9（LY9、CD229、唾液酸結合Ig樣凝集素7（SIGLEC7；p75；QA79；AIRM1；CD328；CDw328；D-siglec；SIGLEC-7；SIGLECP2；SIGLEC19P；p75/AIRM1；NCBI基因ID：27036）；唾液酸結合Ig樣凝集素9（SIGLEC9；CD329；CDw329；FOAP-9；siglec-9；OBBP-LIKE；NCBI基因ID：27180）；SLAMF3；NCBI基因ID：4063）；SLAM家族成員6（SLAMF6、CD352；NCBI基因ID：114836）；SLAM家族成員7（SLAMF7、CD319；NCBI基因ID：57823）；UL16結合蛋白1（ULBP1；NCBI基因ID：80329）；UL16結合蛋白2（ULBP2；NCBI基因ID：80328）；UL16結合蛋白3（ULBP3；NCBI基因ID：79465）；視黃酸早期轉錄物1E（RAET1E；ULBP4；NCBI基因ID：135250）；視黃酸早期轉錄物1G（RAET1G；ULBP5；NCBI基因ID：353091）；視黃酸早期轉錄物1L（RAET1L；ULBP6；NCBI基因ID：154064）；殺手細胞凝集素樣受體C1（KLRC1、NKG2A、CD159A；NCBI基因ID：3821）；殺手細胞凝集素樣受體K1（KLRK1、NKG2D、CD314；NCBI基因ID：22914）；殺手細胞凝集素樣受體C2（KLRC2、CD159c、NKG2C；NCBI基因ID：3822）；殺手細胞凝集素樣受體C3（KLRC3、NKG2E；NCBI基因ID：3823）；殺手細胞凝集素樣受體C4（KLRC4、NKG2F；NCBI基因ID：8302）；殺手細胞凝集素樣受體D1（KLRD1；NCBI基因ID：3824）；殺手細胞凝集素樣受體G1（KLRG1；2F1；MAFA；MAFA-L；CLEC15A；MAFA-2F1；MAFA-LIKE；NCBI基因ID：10219）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1（KIR2DL1；NCBI基因ID：3802）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2（KIR2DL2；NCBI基因ID：

3803）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3（KIR2DL3；NCBI基因ID：3804）；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1（KIR3DL1、KIR、CD158E1；NCBI基因ID：3811）（例如立魯單抗(Lirilumab) (IPH2102/BMS-986015)、IPH-4102）。

共抑制性檢查點蛋白

【0132】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CTLA4且與選自群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自群組的抗體之VH及VL區：伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884（紮利夫利單抗(zalifrelimab)）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、HBM-4003，以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0133】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-

rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB 226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、BI-754091、LZM-009、Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域包含人類程序性細胞死亡1配體2 (PD-L2)之胞外域且結合至PD1（例如AMP-224）。

【0134】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗(avelumab) (BAVENCIO®;

MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167, HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)。

【0135】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3; TIM-3)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：考伯利單抗 (cobolimab) (TSR-022)、LY-3321367、薩巴托利單抗(sabatolimab) (MBG-453; Novartis Pharmaceuticals)、INCAGN-2390、BMS-986258、BGB-A425、SHR-1702、Sym-023、RO-7121661（又名RG-7769；PD-1/TIM-3）、及LY-3415244 (TIM-3/PDL1)。

【0136】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至淋巴細胞活化3(LAG3, LAG-3; CD223)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-

525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385、TSR-033、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、及BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)。

【0137】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1; KIR)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：立魯單抗(IPH-2102)及IPH-4102。

【0138】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)且與抗體莫納珠單抗(monalizumab)之VH及VL區競爭或包含抗體莫納珠單抗之VH及VL區。

【0139】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)且與抗體COM-701之VH及VL區競爭或包含抗體COM-701之VH及VL區。

【0140】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：厄提吉利單抗(etigilimab)、BMS-986207、替瑞利尤單抗(tiragolumab)（又名MTIG-7192A；RG-6058；RO 7092284）、維博利單抗(vibostolimab) (MK-7684)、奧西伯利單抗(ociperlimab) (BGB-A1217)、多伐尼單抗(domvanalimab) (AB154)、AGEN1307、AGEN1327、AGEN1777、COM-902、IBI-939、SGN-TGT、MG1131、及EOS884448 (EOS-448)。

【0141】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含

選自下列群組的抗體之VH及VL區：CI-8993（恩伐地單抗(onvatilimab)）、HMBD-002、及CA-170 (PD-L1/VISTA)。

共刺激性檢查點蛋白

【0142】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域包含一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS、NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27、NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30、NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137、NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1、NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2、NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3、NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4、NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK、NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266、NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267、NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268、NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271、NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269、NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357、NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6、NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3、NCBI基因ID：8718）。

【0143】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF4 (OX40)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562（塔伏利西單抗(tavolixizumab)）、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、BGB-A445、及該些描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0144】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF受體超家族成員10b (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：DS-8273、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029；

【0145】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF5 (CD40)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：米佐利單抗(mitazalimab)、RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428、ABBV-927、JNJ-64457107。

【0146】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF7 (CD27)且與抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)之VH及VL區競爭或包含抗體瓦里木單抗(CDX-1127)之VH及VL區。

【0147】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF9 (4-1BB, CD137)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、ATOR-1017、AGEN2373、ADG-106、及QL1806。

【0148】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF17 (BCMA)且與抗體GSK-2857916之VH及VL區競爭或包含抗體GSK-2857916之VH及VL區。

【0149】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNFRSF18 (GITR)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、及該些描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段係經共投。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

【0150】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD70且與抗體AMG-172之VH及VL區競爭或包含抗體AMG-172之VH及VL區。

【0151】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：JTX-2011及GSK3359609。

抗病毒– HBV

【0152】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至用於預防或治療B型肝炎病毒(HBV)感染之抗原或目標。此類抗原或目標包括該些特異性或優先或主要在肝臟組織上表現及主要組織相容性蛋白呈現之HBV抗原的表位（HBV pMHC目標）。因此，在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至選自由下列所組成之群組的目標：脫唾液酸糖蛋白受體1（ASGR1；NCBI基

因ID：432；ASGPR、ASGPR1、CLEC4H1、HL-1）、脫唾液酸糖蛋白受體2（ASGR2；NCBI基因ID：433；ASGP-R2、ASGPR2、CLEC4H2、HBXBP、HL-2）、ATP結合卡匣(ABC)家族轉運蛋白（例如ATP結合卡匣亞家族B成員1（ABCB1；NCBI基因ID：5243；ABC20、CD243、CLCS、GP170、MDR1、P-GP、PGY1）、ATP結合卡匣亞家族B成員4（ABCB4；NCBI基因ID：5244；ABC21、GBD1、ICP3、MDR2、MDR2/3、MDR3、PFIC-3、PGY3）、ATP結合卡匣亞家族C成員1（ABCC1；NCBI基因ID：4363；ABC29、ABCC、GS-X、MRP、MRP1）、ATP結合卡匣亞家族C成員2（ABCC2；NCBI基因ID：1244；ABC30、CMOAT、DJS、MRP2、cMRP）、ATP結合卡匣亞家族C成員3（ABCC3；NCBI基因ID：8714；ABC31、EST90757、MLP2、MOAT-D、MRP3、cMOAT2）、ATP結合卡匣亞家族C成員4（ABCC4；NCBI基因ID：10257；MOAT-B、MOATB、MRP4）、ATP結合卡匣亞家族G成員2（Junior血型）（ABCG2；NCBI基因ID：9429；ABC15、ABCP、BCRP、BCRP1、BMDP、CD338、CDw338、EST157481、GOUT1、MRX、MXR、MXR-1、MXR1、UAQTL1）、及ATP結合卡匣亞家族B成員11（ABCB11；NCBI基因ID：8647；ABC16、BRIC2、BSEP、PFIC-2、PFIC2、PGY4、SPGP））；溶質載劑(SLC)家族轉運蛋白（例如，溶質載劑家族10成員1（SLC10A1；NCBI基因ID：6554；又名牛磺膽酸鈉共轉運多肽(NTCP)）；溶質載劑家族16成員1（SLC16A1；NCBI基因ID：6566；HHF7、MCT、MCT1、MCT1D）、溶質載劑家族22成員1（SLC22A1；NCBI基因ID：6580；HOCT1、OCT1、oct1_cds）、溶質載劑家族22成員3（SLC22A3；NCBI基因ID：6581；EMT、EMTH、OCT3）、溶質載劑家族22成員7（SLC22A7；NCBI基因ID：10864；

NLT、OAT2、hOAT11）、溶質載劑家族27成員5（SLC27A5；NCBI基因ID：10998；ACSB、ACSVL6、BACS、BAL、FACVL3、FATP-5、FATP5、VLACSR、VLCS-H2、VLCSH2）、溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員1B1（SLCO1B1；NCBI基因ID：10599；HBLRR、LST-1、LST1、OATP-C、OATP1B1、OATP2、OATPC、SLC21A6）、溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員1B3（SLCO1B3；NCBI基因ID：28234；HBLRR、LST-2、LST-3TM13、LST3、OATP-8、OATP1B3、OATP8、SLC21A8）、及溶質載劑有機陰離子轉運蛋白家族成員2B1（SLCO2B1；NCBI基因ID：11309；OATP-B、OATP2B1、OATPB、SLC21A9））、轉鐵蛋白受體2（TFR2；NCBI基因ID：7036；HFE3、TFRC2）、及主要組織相容性複合體(MHC)分子(pMHC)呈現之HBV表位（例如，HBV核心18-27；env183-191；env 335-343；pol 575-583）。可用於本文所述之異二聚體之用於靶向肝臟組織抗原或HBV抗原的例示性抗原結合域係描述於例如美國專利第9,771,427號(ASGR1)；Schulze, *et al., J Virol* (2010) 84: 1989–2000（米魯德西B (Myrcludex B)肽）；WO2017102906（環狀NTCP靶向肽）、He, *et al., J Virol.* (2016) Sep 12;90(19):8866-74（抗NTCP抗體）；Li, *et al. eLife* (2017) 6:e26738（抗HBV preS1抗體）、WO2016055534（HBV pre-S1肽）；WO2009136874及美國專利第8,603,810號（類TCR抗體抗HBV表位核心18-27）、WO2011062562及美國專利第9,334,317號（類TCR抗體抗HBV表位env183-191）、Sastry, *et al., J Virol.* 2011 Mar;85(5):1935-42（HBV env 183-191；WO2018056897A1（B型肝炎病毒(HBV)抗原特異性結合分子）、WO2017059878（描述抗HBV抗體VIR-3434；Humabs Biomed；Vir

Biotechnology）、及GC-1102（冷維單抗(lenvervimab)；Green Cross Pharma）。

【0153】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至HBV抗原（例如HBsAg）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：冷維單抗、利偉單抗(libivirumab)、艾偉單抗(exbivirumab)、VIR-3434、HBV-ISS（又名HBsAg-1018、HBsAg-ISS、V-270）、及其組合。

抗病毒– HIV

【0154】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至用於預防或治療人類免疫不全病毒(HIV)感染（包括HIV-1及HIV-2）之抗原或目標。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至選自由人類免疫不全病毒(HIV) gp120、HIV gp41、人類CD4、及人類介白素7受體(IL7R; CD127)所組成之群組的目標。

【0155】 結合至HIV gp120之抗原結合域係所屬技術領域中已知且可融合至本文所述之異二聚體的第二Fc域。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至選自由下列所組成之群組的gp120之表位或區域：(i)第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊；(ii)第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖；(iii) CD4結合部位(CD4bs)；(iv) gp120/gp41界面；或(v) gp120之靜默面。前述由廣譜中和抗體結合之gp120之表位或區域係描述於例如McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70；Sok and Burton, *Nat Immunol*. 2018 19(11):1179-1188；Possas, *et al., Expert Opin Ther Pat*. 2018 Jul;28(7):551-560；及Stephenson

及Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31–37，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0156】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：GS-9722（依帕韋單抗(elipovimab)）、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、GS-2872、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1、及VRC29.03。結合至第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊中之gp120且可用於本文所述之靶向異二聚體的第一及/或第二抗原結合域的額外廣譜中和抗體係描述於例如WO 2012/030904；WO 2014/063059；WO 2016/149698；WO 2017/106346；WO 2018/075564、WO 2018/125813；WO 2018/237148、WO 2019/226829、WO 2020/023827、WO2020/056145、及Kerwin, *et al.*, *J Pharm Sci*. 2020 Jan;109(1):233-246，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0157】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-

145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E、及VRC38.01。結合至第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖中之gp120且可用於本文所述之靶向異二聚體的第一及/或第二抗原結合域的額外廣譜中和抗體係描述於例如WO 2010/107939；WO 2012/030904；WO 2018/075564及WO 2018/125813，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0158】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01 VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235、及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9、及N60P25。結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120且可用於本文所述之靶向異二聚體的第一及/或第二抗原結合域的額外廣譜中和抗體係描述於例如WO 2011/038290；WO 2012/158948；WO 2013/016468；WO 2013/192589；WO 2013/086533；WO 2015/128846；WO 2016/149698；WO 2016/149695；WO 2018/075564；WO 2018/125813；WO 2018/237357、WO 2020/010107、WO 2020/086446、及美國專利第9,493,549號及第9,879,068號，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0159】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120之表位或區域且包含CD4之EC域（例如域1 (D1)、D1-

D2、D1-D3、或D1-D4）。在一些實施例中，CD4之EC域包含序列，該序列包含下列或與選自由下列所組成之群組的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性：

(i) KKVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLT KGPSKLND RVDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDSDTYICEVEDQKE EVQLVVVG (SEQ ID NO: 251)（見例如Chen, *et al.*, *J Virol*. 2014 Jan;88(2):1125-39）；

(ii) KKVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLT KGPSKLNDRVDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDSDTYICEVEDQKEE VQLVVVGGGGSGKKVVYGKKGDTVELTCTASQKKNIQFHWKNSN QIKILGNQGSFLTKGPSKLNDRVDSRRSLWDQGNFPLIIKNLKPEDS DTYICEVEDQKEEVQLVVVG (SEQ ID NO: 252)；

(iii) KKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTK GPSKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEV QLLVFG (SEQ ID NO: 253)；或

(iv) KKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTK GPSKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEV QLLVFGGGGSGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQI KILGNQGSFLTKGPSKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDT YICEVEDQKEEVQLLVFG(SEQ ID NO: 254)。

【0160】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至gp120/gp41界面中之gp120之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL

區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34、及VRC34.01。結合至gp120/gp41界面中之gp120且可用於本文所述之靶向異二聚體的第一及/或第二抗原結合域的額外廣譜中和抗體係描述於例如WO 2011/038290；WO 2012/030904及WO2017/079479，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0161】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至gp120靜默面之表位或區域，且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：VRC-PG05及SF12。見例如Schoofs, *et al.*, *Immunity*. (2019) 50(6):1513-1529。

【0162】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域。結合至MPER中之gp41且可用於本文所述之靶向異二聚體的第一及/或第二抗原結合域的額外廣譜中和抗體係描述於例如WO 2011/034582；WO 2011/038290；WO 2011/046623及WO 2013/070776，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【0163】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。

【0164】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至gp41融合肽之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：VRC34及ACS202。

【0165】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD4之表位或區域，且與選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之VH及VL區：HuMax-CD4、UB-421、RPA-T4、SK3、MEM241、伊巴利祖單抗(ibalizumab)、及OKT-4。

抗病毒– HSV

【0166】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至用於預防或治療單純疱疹病毒(HIV)感染（包括HSV-1及HSV-2）之抗原或目標。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至HSV蛋白，例如HSV糖蛋白B (gB)、糖蛋白C (gC)、糖蛋白D (gD)、糖蛋白E (gE)、及其組合。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至HSV糖蛋白B (gB)之表位或區域，且與HDIT101或mAb 2c之VH及VL區競爭或包含HDIT101或mAb 2c之VH及VL區，描述於Krawczyk, *et al.*, *J Virol*. 2011 Feb;85(4):1793-803及Krawczyk, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 23; 110(17):6760-5；及美國專利第8,889,137號及第9,657,088號。可用於本發明靶向異二聚體之針對HSV gB的額外抗體係描述於WO2019044926。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至HSV糖蛋白D (gD)之表位或區域，且與抗體UB-621之VH及VL區競爭或包含抗體UB-621之VH及VL區，描述於Lee, *et al.*, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2013 Oct;69(Pt 10):1935-45及美國專利第8,431,118號及第8,252,906號。可用於本發明靶向異二聚體之針對HSV gD的額外抗體係描述於WO2012139106、WO2016120410、及CN105925537A。可用於本發明靶向異二聚體之額外HSV靶

向抗體係描述於例如WO2015197763、WO2016120410、WO2018019897、WO2020041910（抗體14F5F6）、及WO2020041911（抗體11B2C7）。

抗病毒–冠狀病毒

【0167】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至用於預防或治療冠狀病毒（例如β冠狀病毒，例如嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒，例如SARS-CoV2）感染之抗原或目標。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至冠狀病毒上之目標抗原，例如棘蛋白S1、棘蛋白S2。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至SARS-CoV2棘蛋白S1之表位或區域，且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：VIR-7831 (GSK4182136)；VIR-7832 (GlaxoSmithKline/Vir Biotechnology)；AZD7442 (AZD8895 + AZD1061) (AstraZeneca; Vanderbilt University; Chinese Academy of Sciences)；(47D11 (Universiteit Utrecht; Abbvie; Harbour BioMed)；JS-016 (Lilly; Beijing Institute for Microbiology; Shanghai Junshi Biosciences)；REGN10933、REGN10934、REGN10987、及/或REGN10989，例如REGN10933及/或REGN10987（REGN10933及REGN10987，亦稱為REGN-COV2或REGEN-COV™（卡西瑞偉單抗(casirivimab)及英德偉單抗(imdevimab)））(Regeneron; Hansen, *et al.*, *Science* (2020) 369(6506):1010-1014)；巴蘭尼單抗(bamlanivimab) (LY-CoV555; Eli Lilly/Abcellera)；JS016（艾賽維單抗(etesevimab)；LY-CoV016）(Junshi Biosciences; Chinese Academy of Sciences; Eli Lilly; Amgen)；巴蘭尼單抗(LY-CoV555)及艾賽維單抗(LY-CoV016)；BRII-196及/或BRII-198 (Brii Bio; Tsinghua University; Third People's Hospital of Shenzhen)；BD-368-2

(Peking University)；S-309 (Humabs)；STI-4920及/或STI-1499 (Sorrento Therapeutics)；40591-MM43及/或40592-MM57 (Sino Biological)；TY027 (Tychan)；BAT2019及/或BAT2020 (Bio-Thera Solutions)；C19-AR (Kleo Pharmaceuticals)；CT-P59 (Celltrion)；ACE-MAB；CMAB-020；CR3022（又名ab273073；abcam）；IgY-110 (IGY Immune Technologies & Life Sciences)；及B38及H4（描述於Wu, *et al.*, *Science* (2020) 368(6496):1274-1278）。

抗癌症

【0168】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至用於預防或治療癌症之抗原或目標。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至選自由下列所組成之群組的目標或腫瘤相關抗原(TAA)：CD19（NCBI基因ID：930；B4；CVID3）；膜橫跨4域A1（MS4A1；NCBI基因ID：931；B1；S7；Bp35；CD20；CVID5；MS4A2；LEU-16）；CD22（NCBI基因ID：933；SIGLEC2；SIGLEC-2）；CD27（NCBI基因ID：939；T14；S152；Tp55；TNFRSF7；S152. LPFS2）；TNFRSF8（NCBI基因ID：943；CD30；Ki-1；D1S166E）；CD33（NCBI基因ID：945；p67；SIGLEC3；SIGLEC-3）；CD37（NCBI基因ID：951；GP52-40；TSPAN26）；CD38（NCBI基因ID：952；ADPRC1；ADPRC 1）；CD40（NCBI基因ID：958；p50；Bp50；CDW40；TNFRSF5）、CD44（NCBI基因ID：960；IN；LHR；MC56；MDU2；MDU3；MIC4；Pgp1；CDW44；CSPG8；HCELL；HUTCH-I；ECMR-III）；CD47（NCBI基因ID：961；IAP、MER6、OA3）；CD48（NCBI基因ID：962；BCM1；BLAST；hCD48；mCD48；BLAST1；

SLAMF2；MEM-102）；CD52（NCBI基因ID；1043；HE5；CDW52；EDDM5）；CD70（NCBI基因ID：970；CD27L；LPFS3；CD27-L；CD27LG；TNFSF7；TNLG8A）；胞外5'-核苷酸酶（NT5E；NCBI基因ID：4907；NT；eN；NT5；NTE；eNT；CD73；E5NT；CALJA）、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1；NCBI基因ID：953；CD39；SPG64；ATPD酶；NTPD酶-1）、CD74（NCBI基因ID：972；II；p33；DHLAG；HLADG；Ia-GAMMA)；CD79b分子（CD79B；NCBI基因ID：974；B29；IGB；AGM6）；CD80（NCBI基因ID：941；B7；BB1；B7-1；B7.1；LAB7；CD28LG；CD28LG1)；CD86（NCBI基因ID：942；B70；B7-2；B7.2；LAB72；CD28LG2）、介白素3受體次單元α（IL3RA；NCBI基因ID：3563；IL3R；CD123；IL3RX；IL3RY；IL3RAY；hIL-3Ra）、凸素1（PROM1；NCBI基因ID：8842；RP41；AC133；CD133；MCDR2；STGD4；CORD12；PROML1；MSTP061）；TNF受體超家族成員9（TNFRSF9；NCBI基因ID：3604；4-1BB、CD137、CDw137、ILA）；黏結蛋白聚糖1（SDC1；NCBI基因ID：6382；SDC；CD138；SYND1；黏結蛋白聚糖）；CD200分子（CD200；NCBI基因ID：4345；MOX1、MOX2、MRC、OX-2）；α胎兒蛋白（AFP；NCBI基因ID：174；AFPD、FETA、HPAFP）、BAG輔助伴護蛋白6（BAG6；NCBI基因ID：7917；BAG-6、BAT3、D6S52E、G3）；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶（MET；NCBI基因ID：4233；HGFR；AUTS9；RCCP2；c-Met；DFNB97）；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶（KIT；NCBI基因ID：3815；PBT；SCFR；C-Kit；CD117；MASTC）；C型凝集素域家族12成員A（CLEC12A；NCBI基因ID：160364；CLL1；MICL；CD371；CLL-1；DCAL-

2）；含C型凝集素域9A（CLEC9A；NCBI基因ID：283420；CD370；DNGR1；DNGR-1；UNQ9341）；鈣黏素3（CDH3；NCBI基因ID：1001；CDHP；HJMD；p-鈣黏素；PCAD）；碳酸酐酶6（CA6；NCBI基因ID：765；CA-VI；GUSTIN）；碳酸酐酶9（CA9；NCBI基因ID：768；MN；CAIX）；癌胚抗原相關細胞黏附分子3（CEACAM3；NCBI基因ID：1084；CEA；CGM1；W264；W282；CD66D）；癌胚抗原相關細胞黏附分子5（CEACAM5；NCBI基因ID：1048；CEA；CD66e）；癌胚抗原相關細胞黏附分子6（CEACAM6；NCBI基因ID：4680；NCA；CEAL；CD66c）；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1（CSH1；NCBI基因ID：1442；PL；CSA；CS-1；CSMT；GHB3；hCS-1；hCS-A）；凝血因子III，組織因子（F3；NCBI基因ID：2152；TF；TFA；CD142）；膠凝素亞家族成員10（COLEC10；NCBI基因ID：10584；3MC3；CLL1；CL-34）；δ樣典型Notch配體3（DLL3；NCBI基因ID：10683；SCDO1）；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3（ENPP3；NCBI基因ID：5169；B10；NPP3；PDNP3；CD203c；PD-IBETA）；蝶素A1（EFNA1；NCBI基因ID：1942；B61；EFL1；ECKLG；EPLG1；LERK1；LERK-1；TNFAIP4）；表皮生長因子受體（EGFR；NCBI基因ID：1956；ERBB；HER1；mENA；ERBB1；PIG61；NISBD2）；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2（EPHA2；NCBI基因ID：1969；ECK；CTPA；ARCC2；CTPP1；CTRCT6）；上皮細胞黏附分子（EPCAM；NCBI基因ID：4072；ESA；KSA；M4S1；MK-1；DIAR5；EGP-2；EGP40；KS1/4；MIC18；TROP1；EGP314；HNPCC8；TACSTD1）；erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2；NCBI基因ID：2064；NEU；NGL；HER2；TKR1；CD340；HER-

2；MLN 19；HER-2/neu）；纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191；DPPIV、FAPA、FAPα、SIMP）；纖維母細胞生長因子受體2（FGFR2；NCBI基因ID：2263；BEK；JWS；BBDS；CEK3；CFD1；ECT1；KGFR；TK14；TK25；BFR-1；CD332；K-SAM）；纖維母細胞生長因子受體3（FGFR3；NCBI基因ID：2261；ACH、CD333、CEK2、HSFGFR3EX、JTK4）；葉酸水解酶1（FOLH1；NCBI基因ID：2346；PSM；FGCP；FOLH；GCP2；PSMA；mGCP；GCPII；NAALAD1；NAALAd酶、羧基肽酶II）；葉酸受體1（FOLR1；NCBI基因ID：2348；FBP；FOLR、FRα）；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；NCBI基因ID：10457；NMB；HGFIN；PLCA3；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C（GUCY2C；NCBI基因ID：2984；GC-C；STAR；DIAR6；GUC2C；MECIL；MUCIL）；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E（HLA-E；NCBI基因ID：3133；QA1；HLA-6.2）；主要組織相容性複合體第I型F（HLA-F；NCBI基因ID：3134；HLAF；CDA12；HLA-5.4；HLA-CDA12）；主要組織相容性複合體第I型G（HLA-G、MHC-G；NCBI基因ID：3135；MHC-G）；MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436；MIC-A、PERB11.1）；MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277；PERB11.2）；整合素次單元β7（ITGB7；NCBI基因ID：3695）；白血球免疫球蛋白樣受體B1（LILRB1；NCBI基因ID：10859；ILT2；LIR1；MIR7；PIRB；CD85J；ILT-2；LIR-1；MIR-7；PIR-B）；白血球免疫球蛋白樣受體B2（LILRB2；NCBI基因ID：10288；ILT4；LIR2；CD85D；ILT-4；LIR-2；

MIR10；MIR-10）；含LY6/PLAUR域3（LYPD3；NCBI基因ID：27076；C4.4A）；磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719；SGB；DGSX；MXR7；SDYS；SGBS；OCI-5；SGBS1；GTR2-2）；KRAS原致癌基因GTP酶（KRAS；NCBI基因ID：3845；NS；NS3；CFC2；RALD；K-Ras；KRAS1；KRAS2；RASK2；KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A；K-RAS2B；K-RAS4A；K-RAS4B；c-Ki-ras2）；MAGE家族成員A1（MAGEA1；NCBI基因ID：4100；CT1.1；MAGE1）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；NCBI基因ID：4102；HIP8；HYPD；CT1.3；MAGE3；MAGEA6）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；NCBI基因ID：4103；CT1.4；MAGE4；MAGE4A；MAGE4B；MAGE-41；MAGE-X2）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；NCBI基因ID：4110；CT1.11；MAGE11；MAGE-11；MAGEA-11）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；NCBI基因ID：9947；CT7；CT7.1）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；NCBI基因ID：51438；CT10、HCA587、MAGEE1）；MAGE家族成員C3（MAGEC3；NCBI基因ID：139081；CT7.2、HCA2、MAGE-C3、MAGEC4）；MAGE家族成員D1（MAGED1；NCBI基因ID：9500；NRAGE；DLXIN-1）；MAGE家族成員D2（MAGED2；NCBI基因ID：10916；11B6；BCG1；BCG-1；HCA10；BARTS5；MAGE-D2）；間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232；MPF、SMRP）；黏液素1（MUC1；NCBI基因ID：4582；ADMCKD、ADMCKD1、CA 15-3、CD227、EMA、H23AG、KL-6、MAM6、MCD、MCKD、MCKD1、MUC-1、MUC-1/SEC、MUC-1/X、MUC1/ZD、PEM、PEMT、PUM）及其剪接變體（例如包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16（MUC16；NCBI基因ID：94025；CA125）；自然殺手細

胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1；NCBI基因ID：374383；B7-H6、B7H6、DKFZp686O24166）；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員（NDN；NCBI基因ID：4692；PWCR；HsT16328）；連接蛋白細胞黏附分子2（NECTIN2；NCBI基因ID：5819；CD112、HVEB、PRR2、PVRL2、PVRR2）；連接蛋白細胞黏附分子4（NECTIN4；NCBI基因ID：81607；EDSS1、LNIR、PRR4、PVRL4、連接蛋白-4）；SLIT及NTRK樣家族成員6（SLITRK6；NCBI基因ID：84189；DFNMYP）；前骨髓細胞白血病（PML；NCBI基因ID：5371；MYL、PP8675、RNF71、TRIM19）；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）（PTK7；NCBI基因ID：5754；CCK-4、CCK4）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR；NCBI基因ID：5817；CD155、HVED、NECL5、Necl-5、PVS、TAGE4）；SLAM家族成員6（SLAMF6；NCBI基因ID：114836；CD352、KALI、KALIb、Ly108、NTB-A、NTBA、SF2000）；SLAM家族成員7（SLAMF7；NCBI基因ID：57823；19A、CD319、CRACC、CS1）；唾液酸結合Ig樣凝集素7（SIGLEC7；NCBI基因ID：27036；AIRM1、CD328、CDw328、D-siglec、QA79、SIGLEC-7、SIGLEC19P、SIGLECP2、p75、p75/AIRM1）；唾液酸結合Ig樣凝集素9（SIGLEC9；NCBI基因ID：27180；CD329；CDw329；FOAP-9；siglec-9；OBBP-LIKE）；唾液酸結合Ig樣凝集素10（SIGLEC10；（NCBI基因ID：89790；SLG2；PRO940；SIGLEC-10）；信號調節蛋白α（SIRPA；NCBI基因ID：140885；BIT；MFR；P84；SIRP；MYD-1；SHPS1；CD172A；PTPNS1）溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2（SLC34A2；NCBI基因ID：10568；NPTIIb；NAPI-3B；NAPI-IIb）；溶質載劑家族39成員6（SLC39A6；NCBI基因ID：25800；LIV-1、ZIP6）；STEAP家

族成員1（STEAP1；NCBI基因ID：26872；PRSS24、STEAP）；抑制腫瘤發生性2（ST2；NCBI基因ID：6761）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4；NCBI基因ID：7293；OX40；ACT35；CD134；IMD16；TXGP1L）；TNF超家族成員9（TNFSF9；NCBI基因ID：8744；4-1BB-L、CD137L、TNLG5A）；TNF受體超家族成員10a（TNFRSF10A；NCBI基因ID：8797；APO2、CD261、DR4、TRAILR-1、TRAILR1）；TNF受體超家族成員10b（TNFRSF10B；NCBI基因ID：8795；CD262、DR5、KILLER、KILLER/DR5、TRAIL-R2、TRAILR2、TRICK2、TRICK2A、TRICK2B、TRICKB、ZTNFR9）；TNF受體超家族成員13B（TNFRSF13B；NCBI基因ID：10673；BAFF、BLYS、CD257、DTL、TALL-1、TALL1、THANK、TNFSF20、TNLG7A、ZTNF4）；TNF受體超家族成員17（TNFRSF17；NCBI基因ID：608；BCM、BCMA、CD269、TNFRSF13A）；TNF受體超家族成員18（TNFRSF18；NCBI基因ID：8784；AITR、CD357、GITR、GITR-D）；轉鐵蛋白（TF；NCBI基因ID：7018；HEL-S-71p、PRO1557、PRO2086、TFQTL1）；轉變生長因子β1（TGFB1；NCBI基因ID：7040；CED、DPD1、IBDIMDE、LAP、TGFB、TGFβ）及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210；CD354、TREM-1）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209；PLOSL2、TREM-2、Trem2a、Trem2b、Trem2c）；滋養層糖蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162；5T4、5T4AG、M6P1、WAIF1）；營養蛋白（TRO；NCBI基因ID：7216；MAGE-d3、MAGED3）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2；NCBI基因ID：4070；EGP-1、EGP1、GA733-1、GA7331、

GP50、M1S1、TROP2）；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。

【0169】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係人類乳突病毒(HPV) E6或HPV E7。在一些實施例中，TAA係新抗原或癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1；NCBI基因ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI

基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146；NCBI基因ID：8900）、死亡盒解螺旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴細胞抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；

CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL-2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、

DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與腫瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位之例示性TCR及類TCR抗體包括GSK01 (NY-ESO-1)及該些描述於例如以下中者：Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7;106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之PRAME的表位之例示性TCR及類TCR抗體包括IMC-F106C (PRAME)及例如該些描述於WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821中者。結合至MHC呈現之MAGE變體的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450。結合至MHC呈現

之SSX2的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254。

【0170】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合CCR8（NCBI基因ID：1237；CC-CKR-8、CCR-8、CDw198、CKRL1、CMKBR8、CMKBRL2、CY6、GPRCY6、TER1）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：JTX-1811、I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310。

【0171】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)（NCBI基因ID：54210；CD354、TREM-1）且與VH及VL區PY159競爭或包含VH及VL區PY159。

【0172】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)（NCBI基因ID：54209；PLOSL2、TREM-2、Trem2a、Trem2b、Trem2c）且與VH及VL區PY314競爭或包含VH及VL區PY314。

【0173】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)（NCBI基因ID：4070；EGP-1、EGP1、GA733-1、GA7331、GP50、M1S1、TROP2）且與薩西土珠單抗(sacituzumab)之VH及VL區競爭或包含薩西土珠單抗之VH及VL區。

【0174】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)（NCBI基因ID：201633；VSIG9、VSTM3、WUCAM）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：厄提吉利單抗、BMS-986207、替瑞利尤單抗（又名MTIG-7192A；

RG-6058；RO 7092284）、維博利單抗(MK-7684)、AGEN1307、AGEN1327、AGEN1777、COM-902、IBI-939、AB154、SGN-TGT、MG1131、BGB-A1217、及EOS884448 (EOS-448)。

【0175】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至膜橫跨4域A1（MS4A1；CD20；B1；S7；Bp35；CD20；CVID5；MS4A2；LEU-16；NCBI基因ID：931）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan/Biogen Idec)、歐福杜單抗(ofatumumab) (Arzerra/Genmab)、托西莫單抗(tositumomab) (V10XA53 / Bexxar)、伊莫單抗(ibritumomab) (V10XX02 / Biogen Idec)、維托珠單抗(veltuzumab)、IMMU-106 (Immunomedics)、奧克珠單抗(ocrelizumab) (Ocrevus/Biogen Idec; Genentech)、阿托珠單抗(obinutuzumab) (Gazyva/Roche Glycart Biotech)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、LY2469298 (Applied Molecular Evolution)、烏妥昔單抗(ublituximab)、LFB-R603 (LFB Biotech.; rEVO Biologics)、IGN-002、及PF-05280586。

【0176】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD19；NCBI基因ID：NCBI基因ID：930；B4；CVID3）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：他法替他單抗(tafasitamab)（MOR208，舊名Xmab®5574）、因比利單抗(inebilizumab) (MEDI-551)、及SAR3419。

【0177】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD22（NCBI基因ID：933；SIGLEC2；SIGLEC-2）且與選自下列的抗體之VH及VL

區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：英妥珠單抗(inotuzumab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、及依帕珠單抗(epratuzumab)。

【0178】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF受體超家族成員8（TNFRSF8，又名CD30；NCBI基因ID：943）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：布吐西單抗(brentuximab)。

【0179】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD33（NCBI基因ID：945；p67；SIGLEC3；SIGLEC-3）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：吉妥單抗(gemtuzumab)及IMGN-779。

【0180】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD37（NCBI基因ID：951；GP52-40；TSPAN26）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：奧特勒土珠單抗(otlertuzumab)(TRU-016)。

【0181】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD38（又名ADP核糖環化酶1 (ADPRC1)；NCBI基因ID：952）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：達拉單抗(daratumumab)(DARZALEX®)、伊沙妥單抗(isatuximab)、MOR-202、及TAK-079。

【0182】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1或CD39；NCBI基因ID：593）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：TTX-030。

【0183】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合胞外5'-核苷酸酶（NCBI基因ID：4907；NT5E；NT；eN；NT5；NTE；eNT；CD73；E5NT；CALJ）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：GS-1423、MEDI-9447（奧勒魯單抗）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006；及WO2019173692描述之抗體。

【0184】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD40（又名TNFRSF5；NCBI基因ID：958）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：魯卡木單抗(lucatumumab)、RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428，或包含CD40配體之胞外域（CD40LG；又名TNFSF5、CD40L、CD154；NCBI基因ID：959），例如MEDI5083。

【0185】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD47（NCBI基因ID：961；IAP、MER6、OA3）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：馬格羅單抗(magrolimab)、IBI-188、利佐帕單抗(lemzoparlimab) (TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、STI-6643、及GenSci-059。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD47且包含SIRPA（例如ALX148、TTI-621、TTI-622、SG-404、及WO2013109752、WO2014094122、及WO2016022971描述之SIRPα-Fc融合蛋白）之胞外域。

【0186】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至信號調節蛋白α（SIRPA；NCBI基因ID：140885；BIT；MFR；P84；SIRP；MYD-1；SHPS1；CD172A；PTPNS1）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選

自下列的抗體之VH及VL區：FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI765063、ADU1805、CC-95251、及WO/2019023347描述之抗體（例如1H9、3C2）。

【0187】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD52（NCBI基因ID：1043）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：阿來組單抗(alemtuzumab)。

【0188】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至NCAM1（又名CD56；NCBI基因ID：4684）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)。

【0189】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CEA細胞黏附分子5（CEACAM5，又名CD66e；NCBI基因ID：1048）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：拉貝珠單抗(labetuzumab)及色古珠單抗(cergutuzumab)。

【0190】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD70（又名TNFSF7、CD27L；NCBI基因ID：970）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：SGN-75。

【0191】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至CD74（p33；DHLAG；HLADG；免疫球蛋白κ；Ia-GAMMA，不變鏈）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：米拉珠單抗(milatuzumab)。

【0192】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF受體超家族成員9（TNFRSF9，又名4-1BB、CD137、CDw137；NCBI基因ID：3604）且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及

VL區：烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、QL1806。

【0193】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至黏結蛋白聚糖1（SDC1，又名CD138、SYND1；NCBI基因ID：6382）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：BT062。

【0194】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA4，又名CD152；NCBI基因ID：1493）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：伊匹單抗、曲美木單抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884（紮利夫利單抗）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002。

【0195】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至類胰島素生長因子1受體（IGF1R，又名CD221；NCBI基因ID：3480）且與選自下列群組的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列群組的抗體之VH及VL區：AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R150、CP-751871。

【0196】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF超家族成員11（TNFSF11，又名CD254、破骨細胞分化因子(ODF)、RANKL；NCBI基因ID：8600）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：迪諾單抗(denosumab)。

【0197】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF受體超家族成員10a（TNFRSF10A；又名DR4；APO2；CD261；TRAILR1）且與選自

下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：馬帕木單抗(mapatumumab) (HGS-ETR1)及ABBV-621。

【0198】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TNF受體超家族成員10b（TNFRSF10B，又名CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：HGS-ETR2及CS-1008。

【0199】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至上皮細胞黏附分子（EPCAM；又名TROP1、TACSTD1；NCBI基因ID：4072）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：依決洛單抗(edrecolomab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、VB4-845、17-1A、及IGN101。

【0200】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域與抗體之VH及VL區競爭或包含抗體之VH及VL區，該抗體破壞VEGFA與其同源受體fms相關受體酪胺酸激酶1（FLT1，又名VEGFR1；NCBI基因ID：2321）及/或激酶插入域受體（KDR，又名VEGFR2；NCBI基因ID：3791）的結合，諸如貝伐珠單抗(bevacizumab)及其生物類似物（靶向VEGFA）、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (CYRAMZA™)（靶向VEGFR2）、IM-2C6、及CDP791。

【0201】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至SLAMF7（又名CD319；NCBI基因ID：57823）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：HuLuc63。

【0202】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至表皮生長因子受體（EGFR；又名ERBB、ERBB1、HER1；NCBI基因ID：1956）且與選自

下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、塞里班土單抗(seribantumab)、CDX-3379、HLX-02、及806。

【0203】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2；又名HER2、HER-2/neu、CD340；NCBI基因ID：2064）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：曲妥珠單抗(trastuzumab)、馬格土希單抗(margetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、MEDI4276、BAT-8001、RG6264、及ZW25。

【0204】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至erb-b2受體酪胺酸激酶3（ERBB3，又名HER3；NCBI基因ID：2065）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：MM-121。

【0205】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至碳酸酐酶9（CA9、CAIX；NCBI基因ID：768）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：TX-250及cG250。

【0206】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至EPHA3（又名HEK、HEK4；NCBI基因ID：2042）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：非巴珠單抗(fibatuzumab) (KB-004)及IIIA4。

【0207】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：西羅珠單抗(sibrotuzumab)及F19。

【0208】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至葉酸水解酶1（FOLH1，又名GCPII、GCP2、PSMA；NCBI基因ID：2346）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：ATL-101、ADC、及J591。

【0209】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至葉酸受體α（又名FRα、FOLR1；NCBI基因ID：2348）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：伐吐珠單抗(farletuzumab)。

【0210】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至滋養層糖蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162；5T4、5T4AG、M6P1、WAIF1）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：麻安莫單抗(anatumomab)。

【0211】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至神經節苷酯G2 (GD2)及/或神經節苷酯GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：3F8、ch14.18、及KW-2871。

【0212】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至Lewis Y抗原且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：hu3S193及IgN311。

【0213】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至糖蛋白A33（GPA33；NCBI基因ID：10223）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：huA33。

【0214】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至糖蛋白NMB（GPNMB；NCBI基因ID：10457；NMB；HGFIN；PLCA3；骨活素）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：格雷巴妥木單抗(glembatumumab)。

【0215】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至整合素α5β3且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：埃達珠單抗(etaracizumab)。

【0216】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至整合素α5β1且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：沃洛昔單抗(volociximab)。

【0217】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至細胞表面相關黏液素1（MUC1，又名CD227；NCBI基因ID：4582）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：潘吐木單抗(pentumomab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、及坎妥珠單抗(cantuzumab)。

【0218】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶MET（又名c-Met、肝細胞生長因子受體(HGFR)、c-Met；NCBI基因ID：4233）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：ABBV-399；AMG 102、METMAB、及SCH900105。

【0219】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至TAG-72 (CA 72-4)且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：明瑞莫單抗(minretumomab) (CC49)。

【0220】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至腱生蛋白C（TNC；NCBI基因ID：3371）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：81C6。

【0221】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2，又名CD366、TIM3、Tim-3；NCBI基因ID：84868）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：考伯利單抗(TSR-022)、LY-3321367、薩巴托利單抗(MBG-453)、INCAGN-2390、BGB-A425、BMS-986258、BGB-A425、SHR-1702、及Sym-023。

【0222】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至白血球免疫球蛋白樣受體B2（例如LILRB2，又名CD85D、ILT-4、ILT4、LIR-2、LIR2、MIR-10、MIR10（NCBI基因ID：10288）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：MK-4830、JTX-8064、及IO-108。

【0223】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域結合至白血球免疫球蛋白樣受體B1（例如LILRB1，又名CD85J、ILT-2、ILT2、LIR-1、LIR1、MIR-7、MIR7、PIR-B、PIRB（NCBI基因ID：10859）且與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：BND-22、12D12、30A10、11D9.A4、c138二聚體、NGM-707、IMC138、HuB1-176-N297A。

【0224】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域與選自下列的抗體之VH及VL區競爭或包含選自下列的抗體之VH及VL區：阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單

抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、布吐西單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達拉單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多伐尼單抗(domvanalimab)、卓西單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃洛妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(girentuximab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、英妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)（YERVOY®、MDX-010、BMS-734016、及MDX-101）、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗

(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩西土珠單抗(sacituzumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、提卡珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ubilituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、及3F8。

【0225】 在各種實施例中，本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體可以單離形式提供。這意味著此類藥劑一般係至少50% w/w不含起源於其生產或純化的干擾蛋白及其他汙

染物，但不排除藥劑係與過量之（多個）醫藥上可接受之載劑或其他預期促成其使用之媒劑組合或共投的可能性。有時候IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體係至少60、70、80、90、95、或99% w/w不含來自生產或純化的干擾蛋白及汙染物。通常IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體係在其純化後剩餘的主要巨分子物種。

### 3. 編碼Fc-IL-2v融合蛋白之多核苷酸

【0226】 提供編碼本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之多核苷酸、包含此類多核苷酸之載體、及包含此類多核苷酸或表現載體之宿主細胞（例如人類細胞、哺乳動物細胞、酵母菌細胞、植物細胞、昆蟲細胞、細菌細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)）。本文提供包含編碼本文提供之IL-2v或Fc-IL-2v融合蛋白之任一者及其同二聚體及異二聚體之（多個）核苷酸序列的多核苷酸，以及包含此類多核苷酸序列之表現卡匣及（多個）載體，例如用於其在宿主細胞例如哺乳動物細胞中有效表現之表現載體。在各種實施例中，多核苷酸係DNA、cDNA、或mRNA。

【0227】 用語「多核苷酸(polynucleotide)」及「核酸分子(nucleic acid molecule)」可互換地指稱核苷酸之聚合形式，且包括RNA、cDNA、基因體DNA之同義及反義股兩者及上述之合成形式及混合聚合物。如本文中所使用，用語核酸分子可與用語多核苷酸互換。在一些實施例中，核苷酸係指核糖核苷酸、去氧核苷酸、或任一類型核苷酸之經修飾之形式、及其組合。用語亦包括但不限於單股及雙股形式之DNA。此外，多核苷酸例如cDNA或mRNA可包括

藉由天然存在及/或非天然存在之核苷酸連結連接在一起之天然存在及經修飾之核苷酸之任一或兩者。如所屬技術領域中具有通常知識者所將輕易理解的，核酸分子可經化學或生物化學修飾或可含有非天然或衍生化之核苷酸鹼基。此類修飾包括例如標籤、甲基化、以類似物取代一或多個天然存在核苷酸、核苷酸間修飾諸如不帶電連結（例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺甲酸酯等）、帶電連結（例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等）、側接部份（例如多肽）、插入劑（例如吖啶、補骨脂素等）、螯合劑、烷化劑、及經修飾之連結（例如α變旋異構核酸等）。以上用語亦意圖包括任何拓撲構形，包括單股、雙股、部分雙股、三股、髮夾、環狀、及鎖式構形。除非另行指明，否則指涉核酸序列涵蓋其互補序列。因此，指涉具有特定序列之核酸分子應理解為涵蓋具有其互補序列之其互補股。用語亦包括用於在所欲宿主細胞中改善表現之密碼子偏向多核苷酸。

【0228】 如本文中所使用，「取代(substitution)」表示一或多個胺基酸或核苷酸分別藉由不同胺基酸或核苷酸置換。

【0229】 「經單離之(isolated)」核酸係指與其天然環境之組分分離之核酸分子。經單離之核酸包括平常含有核酸分子之細胞中所含有的核酸分子，但核酸分子存在於染色體外或與其天然染色體位置不同的染色體位置。「編碼Fc-IL-2v融合蛋白之經單離之核酸」係指編碼該Fc-IL-2v融合蛋白之第一核酸分子及可選地編碼Fc區（例如不含抗原結合域）之第二核酸分子，包括在單一載體或分開載體中之該（多個）核酸分子及存在宿主細胞中一或多個位置之該（多個）核酸分子。

【0230】 如本文所使用之用語「多核苷酸變體(polynucleotide variant)」係指與本文所具體揭示之多核苷酸的不同處一般在於一或多個取代、缺失、添加及/或插入的多核苷酸。此類變體可為天然存在或可合成產生，例如藉由修飾本文所述之一或多個多核苷酸序列及評估本文所述之經編碼多肽的一或多種生物活性及/或使用所屬技術領域廣為週知之多種技術中之任一者。

【0231】 在一些實施例中，核酸分子係經密碼子偏向以增強在所欲宿主細胞中之表現，例如在人類細胞、哺乳動物細胞、酵母菌細胞、植物細胞、昆蟲細胞、或細菌細胞例如大腸桿菌細胞中。因此，提供編碼Fc-IL-2v融合蛋白之多核苷酸，其中多核苷酸係經密碼子偏向、包含置換異源性信號序列、及/或具有經消除的mRNA不穩定元件。產生密碼子偏向核酸之方法可藉由調適以下所述之方法進行，例如美國專利第5,965,726號；第6,174,666號；第6,291,664號；第6,414,132號；及第6,794,498號。在所欲宿主細胞中表現Fc-IL-2v融合蛋白之較佳密碼子使用係提供於例如kazusa.or.jp/codon/；及 genscript.com/tools/codon-frequency-table。

【0232】 在一些實施例中，編碼如本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白的多核苷酸具有與選自由SEQ ID NO: 175至213（如表F所提供）所組成之群組的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%同一性、或100%同一性。在一些實施例中，編碼例如與本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白異二聚化之第二Fc之多核苷酸具有與選自由SEQ ID NO: 214至215（如表F所提供）所組成之群組的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少

93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%同一性、或100%同一性。

【0233】 視情況，在某些實施例中，編碼Fc-IL-2v融合蛋白之多核苷酸的3′端包含一或多個串聯終止密碼子，例如二或更多個串聯TAG（「琥珀(amber)」）、TAA（「赭石(ochre)」）、或TGA（「蛋白石(opal)」或「棕土(umber)」）終止密碼子。多個串聯終止密碼子可相同或不同。

【0234】 在一些實施例中，編碼IL-2v或Fc-IL-2v融合蛋白、其同二聚體或異二聚體之多核苷酸或多個多核苷酸係經調配或包封於脂質複合物諸如脂質奈米粒子(LNP)中。如本文中所使用，「脂質複合物(lipoplex)」係指係為DNA之非病毒（合成）脂質載劑之陽離子脂質體。如本文中所使用，用語「脂質奈米粒子(lipid nanoparticle)」或「LNP」係指一或多個球形奈米粒子，其平均直徑介於10至1000奈米之間，且包含可溶解親脂性分子之實體脂質核心基質。在某些實施例中，脂質核心係藉由界面活性劑（例如乳化劑）穩定，且可包含下列之一或多者：三酸甘油酯（例如三硬脂酸甘油酯）、雙甘油脂（例如山嵛酸甘油酯）、單甘油脂（例如單硬脂酸甘油酯）、脂肪酸（例如硬脂酸）、類固醇（例如膽固醇）、及蠟（例如棕櫚酸鯨蠟酯），包括其組合。脂質奈米粒子係描述於例如Petrilli *et al.*, Curr Pharm Biotechnol. 15:847-55, 2014；及美國專利第6,217,912號；第6,881,421號；第7,402,573號；第7,404,969號；第7,550,441號；第7,727,969號；第8,003,621號；第8,691,750號；第8,871,509號；第9,017,726號；第9,173,853號；第9,220,779號；第9,227,917號；及第9,278,130號，其各者全文以引用方式併入本文中。

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| **IgG4 變體** | | |
| 175 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 176 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGCCATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 177 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGGGCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 178 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_T41A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGGCCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| 179 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGGCAAGTTCTACAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 180 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 181 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 182 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCGCCAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 183 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCAGTGTCTGGAAGCCGAACTGAA<br>GCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCC<br>TAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 184 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGTCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 185 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_E68A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCTCTGGAAGCCGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTTCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 186 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_L72G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACGGCGCCCAGAGCAAGAACTTTCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 187 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Q74G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCGGCAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGAGATCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 188 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTTATGTGCGAGGGCGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 189 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y107A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTCCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAAGGCAGCG<br>AGACAACCTTTATGTGCGAGGCCGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| 190 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGA<br>AGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 191 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ Y45G_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 192 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38G_Y45G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 193 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGA<br>AGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 194 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGA<br>AGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 195 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_Y45G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTTGGCAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 196 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCAGTGTCTGGAAGCCGctCTGAAG<br>CCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCT<br>AGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGA |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 197 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ E61A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCAGTGTCTGGAAGCCGctCTGAAG<br>CCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCT<br>AGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 198 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38G_F42A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 199 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45A_L72G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT<br>GGTGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCGGTGGTGGCGGTTCTTCTACCAAGAAAACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | CAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCATC<br>AACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTTGCCATG<br>CCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAA<br>GCCCCTGGAAGAAGTGCTGAACGGCGCCCAGTCCAAGAACTTCCATCTGAGGCC<br>TCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 200 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_Y45G_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTTGGCAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGA<br>AGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| 201 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 202 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ F42A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT<br>GGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCGGTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACC<br>CAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATC<br>AACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACATG<br>CCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGAA<br>GCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCC<br>TCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 203 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_<br>F42A_Y45G_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTTGGCAT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 204 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTTGGCAT<br>GCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGAA<br>GCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCC<br>TCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 205 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S | GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGA<br>AGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 206 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGCTGAGCTGA<br>AGCCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 207 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCGGCAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 208 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_ R38G_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 209 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-<br>5_R38G_F42A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGA<br>AGCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGC<br>CTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCG<br>AGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTC<br>TGAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 210 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT<br>GGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCGGTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| | | CAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATC<br>AACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCGCCAAGTTCTACATG<br>CCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGCCCTGAA<br>GCCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCC<br>TCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCTCCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |
| 211 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCAGTGTCTGGAAGCCGctCTGAAG<br>CCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCT<br>AGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| 分子編號：<br>SEQ ID NO: | 特徵 | 多核苷酸序列（Fc 域畫底線） |
| 212 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_E62A_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG<br>TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCTTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGTGGC<br>GGAGGTTCTGGTGGCGGTGGATCAGGCGGTGGCGGAAGCTCTACAAAGAAAAC<br>CCAGCTGCAACTGGAACATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCAT<br>CAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCGGCATGCTGACCTTCAAGTTCTACAT<br>GCCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAGCACCTTCAGTGTCTGGAAGCCGctCTGAAG<br>CCCCTGGAAGAGGTGCTGAATCTGGCCCAGAGCAAGAACTTCCACCTGAGGCCT<br>AGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTGGAACTGAAGGGCAGCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCCACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACAGATGGATCACCTTCAGCCAGAGCATCATCAGCACCCTGACC |
| 213 | hIgG4 S228P/F234A/L235A T366W<br>hIL-2v_Δ1-5_C125S | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC<br>TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT<br>GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGG<br>AACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGG |

| 表 F：編碼 hIgG4 S228P/F234A/L235A-IL-2v 融合蛋白之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列（Fc 域畫底線）** |
| | | TGTCCCTGTGGTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG<br>GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA<br>CTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG<br>CAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC<br>TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTTGGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT<br>GGCGGATCTGGCGGCGGAGGTAGCGGTGGCGGTGGATCTTCTACCAAGAAAACC<br>CAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAATGGCATC<br>AACAATTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATG<br>CCCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAACTGAA<br>GCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACCTGAGGCC<br>TCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCGA<br>GACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCTACCATCGTGGAATTTCT<br>GAACCGGTGGATCACCTTCAGCCAGTCCATCATCAGCACCCTGACC |

| 表 G：編碼第二 Fc 之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列** |
| **IgG4 變體** | | |
| 214 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366S/L368A/Y407V<br>H435R/Y436F | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAG<br>AACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAAGAGGATCCTGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC<br>CTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTATAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG<br>GGCCTGCCTAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAG<br>AGAACCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACC |

| 表 G：編碼第二 Fc 之例示性多核苷酸序列 | | |
|---|---|---|
| **分子編號：<br>SEQ ID NO:** | **特徵** | **多核苷酸序列** |
| | | AGGTGTCCCTGAGCTGCGCCGTGAAGGGCTTTTACCCTTCCGATATCGCCGTGGA<br>ATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCT<br>GGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAGACTGACCGTGGACAAGAGCAG<br>ATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA<br>ACCGGTTTACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAA |
| 215 | hIgG4 S228P/F234A/L235A<br>T366S/L368A/Y407V<br>H435R/Y436F | GAGTCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCAGCTGGCG<br>GCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCG<br>GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGT<br>GCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC<br>CTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC<br>TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG<br>GGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGG<br>GAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCA<br>GGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCTGATATCGCCGTGGAA<br>TGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTG<br>GACTCCGACGGCTCTTTCTTTCTGGTGTCCCGCCTGACCGTGGACAAGTCTAGAT<br>GGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACA<br>GATTCACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGCAAA |

**4. 載體及宿主細胞**

【0235】 進一步提供包含編碼本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之一或多者的一或多種多核苷酸之載體。載體可為任何類型，例如重組載體，諸如表現載體。載體包括但不限於質體、黏質體、細菌人工染色體(BAC)及酵母菌人工染色體(YAC)及衍生自噬菌體或植物或動物（包括人類）病毒之載體。載體可包含由所提出之宿主細胞辨識之複製起點，且在表現載體之情況下，包含由宿主細胞辨識之啟動子及其他調節區。在額外實施例中，載體包含可操作地連接至啟動子及可選地額外調節元件之編碼本揭露之抗體之多核苷酸。某些載體能夠在其中導入其之宿主中自主複製（例如具有細菌複製起點之載體可在細菌中複製）。其它載體在被導入宿主中後可被整合至宿主之基因組中，藉以與宿主基因組一起複製。載體包括但不限於該些適用於重組生產在本文中揭示之抗體者。

【0236】 載體的選擇取決於所遵照之重組程序及所使用之宿主。載體導入至宿主細胞中可藉由尤其磷酸鈣轉染、病毒感染、DEAE-右旋糖苷介導之轉染、脂質體轉染劑(lipofectamine)轉染、或電穿孔致效。載體可自主複製或可與其中已整合其之染色體一起複製。在某些實施例中，載體含有一或多個選擇標記。標記的選擇可取決於所選擇的宿主細胞。這些包括但不限於康黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)、嘌呤黴素(puromycin)、潮黴素(hygromycin)、吉歐黴素(zeocin)、單純疱疹病毒之胸苷激酶基因(HSV-TK)、及小鼠之二氫葉酸還原酶基因(dhfr)。本揭露亦涵蓋包含與編碼可用於單離IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之蛋白或肽的一或多種核酸分子可操作地連接之編碼本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之一或

多種核酸分子的載體。這些蛋白或肽包括但不限於麩胱甘肽-S-轉移酶、麥芽糖結合蛋白、金屬結合多組胺酸、綠色螢光蛋白、螢光素酶、及β-半乳糖苷酶。

【0237】 在其他實施例中，所使用的載體係pcDNA™3.1+ (ThermoFisher, MA)。

【0238】 在一些實施例中，病毒載體包含溶瘤病毒載體。視情況，溶瘤病毒載體可為DNA病毒或RNA病毒。在一些實施例中，病毒載體係來自選自由下列所組成之群組的病毒科：腺病毒科（例如腺病毒）、沙狀病毒科（例如淋巴球性脈絡叢腦膜炎哺乳動物沙狀病毒、卡利哺乳動物沙狀病毒（又名皮欽德哺乳動物沙狀病毒）、痘病毒科（例如痘瘡病毒）、疱疹病毒科（例如疱疹病毒，例如HSV-1）、小病毒科（例如小病毒H1）、呼腸孤病毒科（例如呼腸孤病毒）、小核糖核酸病毒科（例如柯沙奇病毒、塞內加谷病毒、脊髓灰白質炎病毒）、副黏液病毒科（例如麻疹病毒、新城雞瘟病毒(NDV)）、棒狀病毒科（例如水泡性口炎病毒(VSV)）、披衣病毒科（例如α病毒、辛德比病毒）、腸病毒科（例如伊科病毒）。溶瘤病毒在癌症療法中之用途係描述於例如Fukuhara, *et al.*, *Cancer Sci*. (2016) 107(10):1373-1379；Kaufman, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*. (2015) 14(9):642-62；Hamid, *et al.*, *Cancer Immunol Immunother*. (2017) 66(10):1249-1264；Taguchi, *et al.*, *Int J Urol*. (2017) 24(5):342-351；及Buijs, *et al., Hum Vaccin Immunother*. (2015) 11(7):1573-84。可組合或共投之例示性溶瘤病毒包括但不限於派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS療法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙圖瑞(tasadenoturev) (DNX-2401)、沃西金阿米維克(vocimagene amiretrorepvec)、RP-1、CVA21、塞利韋(Celyvir)、LOAd-703、OBP-301、IMLYGIC®。

【0239】 本揭露亦提供包含本文所述之核酸或載體之宿主細胞。可使用多種宿主細胞中之任一者。在一實施例中，宿主細胞係原核細胞，例如大腸桿菌。在另一實施例中，宿主細胞係真核細胞，例如酵母菌細胞、植物細胞、昆蟲細胞、哺乳動物細胞，諸如基於中國倉鼠卵巢(CHO)或CHO來源細胞系（例如CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN® ZFN修飾GS-/- CHO細胞系、CHO-K1、CHO-K1a）、COS細胞、BHK細胞、NSO細胞、或Bowes黑色素瘤細胞。人類宿主細胞之實例尤其是HeLa、911、AT1080、A549、及HEK293（例如HEK293E、HEK293T、Expi293™）。此外，Fc-IL-2v融合蛋白可在酵母菌細胞中表現，諸如畢赤酵母屬(*Pichia*)（見例如Powers *et al.*, *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)）、漢遜酵母屬(*Hanseula*)、或啤酒釀母菌(*Saccharomyces*)。

【0240】 如本文中所使用，用語「載體(vector)」係指能夠增殖與其連接之另一核酸的核酸分子。用語包括作為自我複製核酸結構之載體以及併入至其中已導入其之宿主細胞之基因體中之載體。一些載體適用於遞送本申請案之核酸分子或多核苷酸。某些載體能夠引導可操作地連接至其之核酸的表現。此類載體在本文中被稱為表現載體。

【0241】 用語「可操作地連接(operably linked)」係指經物理連接（例如直接或經由連接子）且彼此具有功能關係以使各連接序列可執行其預期功能之二或更多個多肽或多核苷酸序列。例如，在多核苷酸序列元件之情況下，如果啟動子能夠起始或調節編碼序列的轉錄或表現，則啟動子係可操作地連接至編碼序列，在此情況下，編碼序列應被理解為「在啟動子的控制下(under the control of the promoter)」。在進一步實例中，在融合多肽之情況下，多肽可操

作地連接至信號肽意味著信號肽可引導蛋白的分泌或靶向其以併入至細胞膜中。

【0242】 用語「宿主細胞(host cell)」、「宿主細胞系(host cell line)」、及「宿主細胞培養(host cell culture)」可互換使用且係指其中已導入外源性核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉形物(transformant)」及「經轉形之細胞(transformed cell)」，其包括經轉形之初代細胞及自其衍生之不論繼代次數的子代。子代與親代細胞之核酸內容可不完全同一，而是可含有突變。本文包括具有與在原本經轉形之細胞中所篩選或選擇的功能或生物活性相同之突變體子代。

【0243】 視情況，宿主細胞可經編碼如本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之多核苷酸穩定或暫時轉染。

## 5. 生產Fc-IL-2v融合蛋白之方法

【0244】 本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體可藉由所屬技術領域中已知用於合成融合蛋白之任何方法生產，例如藉由化學合成或藉由重組表現技術。

【0245】 重組表現融合蛋白之方法係已知且可應用至IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之重組生產及單離/純化。重組表現蛋白（包括融合蛋白）之方法係描述於例如Green and Sambrook, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual,” 4th Edition, 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press；Current Protocols in Protein Science, Wiley, 1995-2109 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343663/)；及Current

Protocols in Molecular Biology, Wiley, 1987-2019 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343647/)。此外，與生產重組表現融合蛋白有關的其他出版物包括例如Argelia Lorence (Editor), "Recombinant Gene Expression" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press；James L Hartley (Editor), "Protein Expression in Mammalian Cells: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press；Roslyn M. Bill (Editor), "Recombinant Protein Production in Yeast: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press；及MacDonald, Kolotilin and Menassa (Editors), "Recombinant Proteins from Plants: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology), 2nd Edition, 2016, Humana Press。

【0246】 在各種實施例中，本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體可在細菌或真核細胞中生產。IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體亦可在真核細胞中生產，諸如經轉形之細胞系（例如CHO、CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1、CHO-K1a、293E、293T、COS、NIH3T3）。此外，本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白可在酵母菌細胞諸如畢赤酵母屬(*Pichia*)中表現（見例如Powers *et al.*, J Immunol Methods.251:123-35 (2001)）、漢遜酵母屬(*Hanseula*)、或啤酒釀母菌(*Saccharomyces*)。在一實施例中，本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體係在CHO細胞系（例如CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1、CHO-K1a細胞系）或HEK293（例如HEK293E、HEK293T、Expi293™）細胞系中生產。為了生產受關注重組蛋白，編碼IL-

2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之一或多種多核苷酸係經建構、導入至表現載體中，接著在一或多種合適宿主細胞中表現。在一些實施例中，編碼Fc-IL-2v融合蛋白、Fab重鏈、及Fab輕鏈、編碼第一及/或第二抗原結合域之三或四種多核苷酸係在單一宿主細胞中共表現。使用標準分子生物學技術製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉形物、培養宿主細胞、及視情況回收IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體。

【0247】 如果IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體欲在細菌細胞（例如大腸桿菌）中表現，則表現載體應具有允許載體在細菌細胞中擴增的特徵。此外，當大腸桿菌（諸如JM109、DH5α、HB101、或XL1-Blue）係用來作為宿主時，載體必須具有可允許在大腸桿菌中有效表現之啟動子，例如lacZ啟動子(Ward *et al.*, 341:544-546 (1989)、araB啟動子(Better *et al.*, Science, 240:1041-1043 (1988))、或T7啟動子。此類載體之實例包括例如M13系列載體、pUC系列載體、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1 (Pharmacia)、「QIA表現系統」(QIAGEN)、pEGFP、及pET（當使用此表現載體時，宿主較佳地係表現T7 RNA聚合酶之BL21）。表現載體可含有用於分泌Fc-IL-2v融合蛋白之信號序列。以生產至大腸桿菌之周質中而言，可使用pelB信號序列(Lei *et al.*, J. Bacteriol., 169: 4379 (1987))作為用於分泌Fc-IL-2v融合蛋白之信號序列。以細菌表現而言，可使用氯化鈣方法或電穿孔方法以將表現載體導入至細菌細胞中。

【0248】 如果IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體欲在哺乳動物細胞（例如諸如CHO-S、CHO DG44、

ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1、CHO-K1a、293E、293T、Expi293™、COS、NIH3T3細胞）中表現，則表現載體包括促進在這些細胞中表現之啟動子，例如SV40啟動子(Mulligan *et al.*, Nature, 277:108 (1979))、MMLV-LTR啟動子、EF1α啟動子(Mizushima *et al.*, Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990))、或CMV啟動子。除了編碼免疫球蛋白或其域之核酸序列之外，重組表現載體可攜帶額外序列，諸如調節載體在宿主細胞中複製之序列（例如複製起點）及可選標記基因。可選標記基因促成其中已導入載體之宿主細胞的選擇（見例如美國專利第4,399,216號、第4,634,665號、及第5,179,017號）。例如，一般可選標記基因授予其中已導入載體之宿主細胞對藥物諸如G418、潮黴素、或甲胺喋呤之抗藥性。具有可選標記之載體的實例包括pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、及pOP13。

【0249】 在一實施例中，IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體係在哺乳動物細胞中生產。用於表現重組蛋白之例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢（例如CHO、CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1、CHO-K1a）（包括dhfr– CHO細胞，其描述於Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220，與例如描述於Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601 621之DHFR可選標記一起使用）、人類胚胎腎293細胞（例如293、293E、293T、Expi293™）、COS細胞、NIH3T3細胞、淋巴球性細胞系，例如NS0骨髓瘤細胞及SP2細胞、及來自基因轉殖動物例如基因轉殖哺乳動物之細胞。例如，在一些實施例中，細胞係乳房上皮細胞。

【0250】 在用於表現IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體之例示性系統中，編碼重組蛋白之重組表現載體藉由磷酸鈣介導之轉染導入至dhfr– CHO細胞中。在具體實施例中，dhfr– CHO細胞係DG44細胞系之細胞，諸如DG44i（見例如Derouaz *et al.*, Biochem Biophys Res Commun., 340(4):1069-77 (2006)）。在重組表現載體內，編碼Fc-IL-2v融合蛋白之多核苷酸及可選地編碼用於形成異二聚體之第二Fc融合蛋白之第二多核苷酸係可操作地連接至增強子/啟動子調節元件（例如衍生自SV40、CMV、腺病毒、及類似物，諸如CMV增強子/AdMLP啟動子調節元件或SV40增強子/AdMLP啟動子調節元件）以驅動高水準基因轉錄。重組表現載體亦攜帶DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增來選擇經載體轉染之CHO細胞。培養選定轉形物宿主細胞以允許IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體表現及分泌，且自培養基回收重組蛋白。

【0251】 IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體亦可藉由基因轉殖動物生產。例如，美國專利第5,849,992號描述在基因轉殖哺乳動物之乳腺中表現抗體之方法。建構轉殖基因，其包括乳特異性啟動子及編碼受關注IL-2v蛋白之一或多種多核苷酸及用於分泌之信號序列。由此類基因轉殖哺乳動物之雌性所生產的乳包括分泌於其中之受關注IL-2v蛋白。Fc-IL-2v融合蛋白可自乳純化，或直接使用於一些應用。亦提供動物，其包含一或多種本文所述之編碼IL-2v之核酸。

【0252】 在各種實施例中，本文所述之IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體及/或異二聚體及/或編碼此類多肽之多核苷酸係以單離形式提供。這意味著此類多肽或多核苷酸係至少50% w/w不含起源於其生產或純化的干擾蛋白、

細胞性、及其他汙染物，但不排除藥劑係與過量之（多個）醫藥上可接受之載劑或其他預期促成其使用之媒劑組合的可能性。當應用至如本文所述之多肽或多核苷酸時，用語「經單離(isolated)」表示多肽或多核苷酸基本上不含在天然狀態下與其相連之細胞性組分。其可呈例如均質狀態，且可在無水或水溶液中。純度及均質狀態可使用已知方法判定，例如分析型化學技術，諸如聚丙醯胺凝膠電泳、管柱層析法、薄層層析法、或高效液相層析法(HPLC)分析。實質上純化存在於製劑中係為主要物種的蛋白。「經單離」或「經純化」之多肽或多核苷酸實質上不含當藉由重組技術生產時之其他細胞性材料或培養基，或當化學合成時之化學前驅物或其他化學品。在各種實施例中，經純化之多肽及/或多核苷酸係至少60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100% (w/w)分離自、純化自、或不含來自生產或純化之干擾蛋白及汙染物。通常藥劑係在其純化後剩餘的主要巨分子物種。

【0253】 IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體可自宿主細胞之內部或外部（諸如培養基）單離且純化為實質上純的及均質的、非聚集的IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體。經常用於蛋白純化之單離及純化方法（包括抗體純化）可用於單離及純化本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體且不限於任何特定方法。可行蛋白純化技術係描述於例如Labrou, Chronopoulou and Ataya (Editors), “Handbook on Protein Purification: Industry Challenges and Technological Developments,” 2018, Nova Science Pub Inc；Gottschalk (Editor), “Process Scale Purification of

Antibodies," 2nd Edition, 2017, Wiley；Staby, Rathore and Ahuja (Editors), "Preparative Chromatography for Separation of Proteins," 2017, Wiley；及Labrou (Editor), "Protein Downstream Processing: Design, Development and Application of High and Low-Resolution Methods," 2014, Human Press。IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體可藉由適當選擇及組合例如管柱層析法、過濾、超過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS-聚丙醯胺凝膠電泳、等電聚焦、透析、及再結晶來單離及純化。層析法包括例如親和性層析法、離子交換層析法、疏水性層析法、凝膠過濾、逆相層析法、及吸附層析法(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。層析法可使用液相層析法諸如HPLC及FPLC進行。用於親和性層析法之管柱包括蛋白A管柱及蛋白G管柱。使用蛋白A管柱之管柱實例包括Hyper D、POROS、及瓊脂糖FF (GE Healthcare Biosciences)。在一些實施例中，Fc-IL-2v融合蛋白及其異二聚體係使用陰離子交換層析法進一步純化，以例如將異二聚體聚集體與單分散尖峰分離。強陰離子交換基質或樹脂可具有四級銨離子（命名為Q）。中間強度樹脂可含有三級胺及四級胺之混合物。弱陰離子交換基質係二甲基胺乙基(DEAE)。用於施用陰離子交換層析法之管柱的實例包括Q-HP、HQ 50、XQ、PI 50、D 50陰離子交換管柱。本揭露亦包括使用這些純化方法高度純化之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體。

## 6. 醫藥組成物

【0254】 提供醫藥組成物，其包含本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、或編碼本文所述之此類蛋白之一或多種多核苷酸、及醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、或賦形劑。在某些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、或編碼此類蛋白之一或多種多核苷酸。

【0255】 鑑於本揭露之各種醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、及賦形劑、及用於製備及使用醫藥組成物之技術將為所屬技術領域中具有通常知識者所知。例示性醫藥組成物及醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、及賦形劑亦描述於例如Loyd V. Allen Jr (Editor)，「Remington: The Science and Practice of Pharmacy，」22nd Edition, 2012, Pharmaceutical Press；Brunton, Knollman and Hilal-Dandan，「Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics，」13th Edition, 2017, McGraw-Hill Education / Medical；McNally and Hastedt (Editors)，「Protein Formulation and Delivery, 2nd Edition, 2007, CRC Press；Banga，「Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems，」3rd Edition, 2015, CRC Press；Lars Hovgaard, Frokjaer and van de Weert (Editors)，「Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins，」2nd Edition, 2012, CRC Press；Carpenter and Manning (Editors)，「Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice，」2002, Springer (Pharmaceutical Biotechnology (Book 13))；Meyer (Editor)，「Therapeutic Protein Drug Products: Practical Approaches to Formulation in the Laboratory, Manufacturing, and the Clinic, 2012, Woodhead Publishing；及Shire，

「Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product, 2015, Woodhead Publishing。

【0256】 在一些實施例中，各載劑、稀釋劑及/或賦形劑在與醫藥組成物之其他成分相容且對於對象無害的意義上係「可接受的」。通常，醫藥上可接受之載劑係水性pH緩衝溶液。可作用為醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑之材料的一些實例包括：水；緩衝劑，例如磷酸鹽緩衝鹽水；糖，諸如乳糖、海藻糖、葡萄糖、及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及黃豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨醇、甘露醇、及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；洋菜；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無致熱原的水；等張鹽水；林格氏液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇（三(羥甲基)胺基甲烷；Tris）緩衝劑、胺基酸（例如帶電胺基酸，包括但不限於天冬胺酸、天冬醯胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、離胺酸、精胺酸）；及醫藥配方中採用的其他非毒性相容物質。潤濕劑、乳化劑、及潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯（例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80）、及硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、包覆劑、甜味、調味及香料劑、保存劑、及抗氧化劑亦可存在於組成物中。在一實施例中，醫藥組成物包含生理上可接受之緩衝劑pH 5.5至8.5，例如pH 6.5至7.5、蔗糖、及聚山梨醇酯80。在一實施例中，醫藥組成物包含組胺酸、蔗糖、及聚山梨醇酯

80。在一實施例中，醫藥組成物包含磷酸鈉、蔗糖、及聚山梨醇酯80。在一實施例中，醫藥組成物包含Tris緩衝劑、蔗糖、及聚山梨醇酯80。

【0257】 醫藥組成物之配方及遞送方法通常將根據待治療之部位及疾病調適。視情況，醫藥組成物可全身或局部投予。例示性配方包括但不限於該些適用於腸胃外投予者，例如皮下、皮內、肌肉內、腫瘤內、靜脈內、動脈內、腹膜內、膀胱內、顱內、鞘內、腔內、室內、或黏膜（例如頰側、鼻內、直腸內、陰道內、眼）、局部、或吸入投予者，包括包封於微胞、脂質體、或藥物釋放膠囊（活性劑併入在經設計用於緩釋之可生物相容包覆內）中之配方；可攝食配方；用於局部用途之配方，諸如乳膏、軟膏、及凝膠；及其他配方，諸如吸入劑、氣溶膠、及噴霧。在一些實施例中，醫藥組成物係經調配用於腸胃外（例如靜脈內、皮下、或肌肉內）。在一些實施例中，醫藥組成物係經調配用於腫瘤內投予。

【0258】 在某些實施例中，醫藥組成物係無菌。在某些實施例中，醫藥組成物具有在4.5至8.5、4.5至6.5、5.5至7.4、6.4至7.0、6.5至8.5、6.5至7.5、7.2至7.8範圍內之pH、或5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、或8.5之pH。在一實施例中，醫藥組成物具有在240至400 mOsmol/L範圍內之滲透壓，例如240至260或250至330 mOsmol/L。在某些實施例中，醫藥組成物係等張或接近等張。

【0259】 在一些實施例中，醫藥組成物係液體或固體。在一些實施例中，醫藥組成物係冷凍液體或經凍乾（即冷凍乾燥）。在一些實施例中，醫藥組成物包含水溶液，例如適用於靜脈內、皮下、或肌肉內投予，例如濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內，例如0.05 mg/ml至20 mg/ml，例如5.0 mg/ml至10.0 mg/ml，例如0.1 mg/ml至40 mg/ml，例如1.0 mg/ml至30 mg/ml，例如0.05

mg/ml至0.06 mg/ml、0.07 mg/ml、0.08 mg/ml、0.09 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1.0 mg/ml、1.5 mg/ml、2.0 mg/ml、2.5 mg/ml、3.0 mg/ml、3.5 mg/ml、4.0 mg/ml、4.5 mg/ml、5.0 mg/ml、5.5 mg/ml、6.0 mg/ml、6.5 mg/ml、7.0 mg/ml、7.5 mg/ml、8.0 mg/ml、8.5 mg/ml、9.0 mg/ml、9.5 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、或50 mg/ml。在一些實施例中，醫藥組成物係經冷凍乾燥。在某些實施例中，醫藥組成物具有小於50 cP、小於30 cP、小於20 cP、小於10 cP、及低至1 cP之黏度。

【0260】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含一或多種額外治療劑，例如第二治療劑、或第二及第三治療劑。

**7. 治療用途；給藥及排程**

【0261】 IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體用於預防、及/或治療、及/或增強或改善得益於免疫刺激特別是擴增CD8+ T細胞之各種疾病病況的預防及/或治療。例示性病況包括微生物感染，包括病毒、細菌、或真菌感染、及癌症。可用本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體預防或治療之例示性病毒感染包括但不限於B型肝炎病毒(HBV) (NCBI:txid10407)、人類免疫不全病毒(HIV)（例如HIV-1 (NCBI:txid11676)；HIV-2 (NCBI:txid11709）、單純疱疹病毒(HSV) (NCBI:txid10294)、及冠狀病毒（例如

SARS相關冠狀病毒(NCBI:txid694009)，例如SARS-CoV2 (NCBI:txid2697049)）。在各種實施例中，「對象(subject)」、「病患(patient)」、或「個體(individual)」係人類或非人類哺乳動物，包括實驗動物，例如非人類靈長動物（例如黑猩猩、獼猴）、土撥鼠、北京鴨、小鼠、大鼠、兔、或天竺鼠、或家畜類哺乳動物，例如犬、貓、馬、牛、綿羊、山羊、豬。

【0262】 如本文中所使用之「治療(treatment/treat/treating)係指用於獲得有益或所欲結果之方法。以本揭露之目的而言，有益或所欲結果包括但不限於減輕症狀及/或縮小症狀的程度、延遲進展、及/或預防與疾病或病況相關聯之症狀的惡化。「治療」可包括下列之一或多者：a)抑制疾病或病況（例如降低起因於疾病或病況之一或多個症狀、及/或縮小疾病或病況的程度）；b)延緩或停止與疾病或病況相關聯之一或多個症狀的發展（例如穩定疾病或病況、延遲疾病或病況的惡化或進展）；及c)和緩疾病或病況，例如造成臨床症狀消退、改善疾病狀態、延遲疾病進展、提高生活品質、及/或延長存活。

【0263】 如本文中所使用之「延遲(delaying)」係指發展疾病或病況手段以推遲、阻擾、延緩、阻滯、穩定、及/或延後疾病或病況之發展。此延遲可為不同長度的時間，取決於所治療之疾病及/或個體之病史。所屬技術領域中具有通常知識者所顯而易見的是足夠或顯著延遲實際上可涵蓋預防，因為個體不發展疾病或病況。

【0264】 如本文中所使用之「預防(prevent/prevention/preventing)」係指防止疾病或病症開始以使疾病的臨床症狀不發展之方案。因此，「預防」關於在對象中可偵測到疾病徵候之前向對象投予療法（例如投予治療物質）（例如在對象中可偵測感染物（例如病毒）不存在下向對象投予治療物質）。對象可

為具有發展疾病或病症之風險之個體，諸如具有已知與疾病或病症之發展或開始相關聯之一或多個風險因子之個體。因此，在某些實施例中，用語「預防病毒（例如HBV、HIV、HSV、冠狀病毒）感染」係指向不具有可偵測的病毒感染之對象投予抗病毒治療物質。應理解抗病毒預防性療法之對象可為具有感染病毒之風險之個體。亦應理解預防不要求100%成功率。在一些情況下，預防可理解為減少感染之風險，但不完全消除感染的發生。

【0265】 如本文中所使用之「治療有效量(Therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」係指有效誘發所欲生物或醫學反應的量，包括如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物的量，以使當向對象投予以用於治療疾病時係足以致效該疾病的治療。有效量將取決於經投予之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物，以及疾病及其嚴重性、及待治療之對象的年齡、體重等而異。有效量可包括一範圍的量。有效量可為一或多個劑量，即可能需要單一劑量或多重劑量以達成所欲治療終點。在投予一或多種治療劑之情況下可考慮有效量，且如果搭配一或多種其他藥劑可達成或達成所欲或有益結果，則可考慮給予有效量之單一藥劑。任何共投化合物之合適劑量可因化合物之組合作用（例如累加或協同效應）而可選地降低。關於抗病毒療法或預防，用語「有效量(effective amount)」係指達成所欲預防或治療效應之療法的量。

【0266】 以活體內治療而言，對象可經投予或提供醫藥組成物，其包含如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。當用於活體內療法時，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物一般係以治療有效量（即消除或減少病患的病毒負荷及/或病毒貯庫）向病患投予或提供。如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係根據已知方法向哺乳動物對象例如人類投予或提供，諸如但不限於靜脈內投予，例如作為推注或藉由在一段時間期間內連續輸注，例如藉由皮下、皮內、肌肉內、腦脊椎內、滑膜內、鞘內、口服、腫瘤內、動脈內、腹膜內、膀胱內、顱內、鞘內、腔內、室內、或黏膜（例如頰側、鼻內、直腸內、陰道內、眼）、局部、或吸入途徑。如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物當可能時可經腸胃外投予在目標細胞部位，例如皮下、靜脈內、或腫瘤內。在一實施例中，向對象投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係經由靜脈內途徑。在另一實施例中，向對象投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及

其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係經由皮下途徑。在額外實施例中，本揭露之醫藥組成物係向對象全身、腸胃外、或局部投予。當與額外治療劑組合投予時，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物及額外劑可調配在一起投予，或經由相同或不同投予途徑分開、同時、或依序投予。

【0267】 如在本文中顯示，在各種實施例中，IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體具有至少6、9、12、15、18、21、24小時的人類血清半衰期，例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天、或更長。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係以治療有效劑量可選地與一或多種額外治療劑投予，該量在0.02 mg至100 mg範圍內，例如0.04 mg至80 mg，例如每劑量至少0.02 mg且每劑量至多0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、12 mg、15 mg、20 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、或100 mg。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係以治療有效劑量可選地與一或多種額外治療劑投予，該量例如在0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內，例如在1 μg/kg至500 μg/kg範圍內，例如在10 μg/kg至300 μg/kg範

圍內，例如在30 μg/kg至600 μg/kg範圍內，例如每劑量至少0.5 μg/kg且每劑量至多0.2 μg/kg、0.3 μg/kg、0.4 μg/kg、0.5 μg/kg、0.6 μg/kg、0.7 μg/kg、0.8 μg/kg、0.9 μg/kg、1 μg/kg、1.5 μg/kg、2 μg/kg、2.5 μg/kg、3 μg/kg、3.5 μg/kg、4 μg/kg、4.5 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、40 μg/kg、50 μg/kg、60 μg/kg、70 μg/kg、80 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、110 μg/kg、120 μg/kg、130 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、250 μg/kg、300 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、900 μg/kg、1000 μg/kg。

【0268】 關於排程，在各種實施例中，在至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、或更長的時間期間內投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係在相隔至少1週且至多相隔至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月的預定間隔下投予一或多次。在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係每週一次（即QW）、兩週一次（即每隔一週一

次、或每二週一次、或Q2W）、三週一次（即每三週一次或Q3W）、每月一次（即QM）、或二個月給藥一次（即每隔一個月一次、或每二個月一次、或Q2M）、每三個月一次(Q3M)、每四個月一次(Q4M)、每五個月一次(Q5M)、每六個月一次(Q6M)、或較不頻繁地投予。在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係在介於兩週一次（即每隔一週一次、或每二週一次、或Q2W）至三週一次（即每三週一次或Q3W）之間的間隔或多個間隔下皮下投予二或更多次。

【0269】 在某些實施例中，本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體係以治療有效劑量與一或多種額外治療劑組合或共投。

**組合療法概論**

【0270】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與二種額外治療劑組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其

同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與三種額外治療劑組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與四種額外治療劑組合或共投。一、二、三、四、或更多種額外治療劑可為選自相同類型治療劑之不同治療劑，及/或其可為選自不同類型之治療劑。

【0271】 如本文中所使用之「共投(co-administration)」係指在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後，投予單位劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。例如，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物的投予可為在投予一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘、或數小時內。例如，在一些實施例中，首先投予單位劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物，隨後在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，首先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，隨後在數秒或數分鐘內投予單位劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含

該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，首先投予單位劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物，隨後在數小時的期間（例如1至12小時）之後投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，首先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，隨後在數小時的期間（例如1至12小時）之後投予單位劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0272】 如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物與一或多種額外治療劑的共投通常係指同時或依序投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物及一或多種額外治療劑，以使治療有效量的各藥劑存在於病患身體。

【0273】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與如本文所述之一或多種額外治療劑組合或共投，組成物之組分作為同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。視情況，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及

異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物及額外治療劑可根據相同或不同排程共投（例如在相同或不同時間間隔下共投）。

## 8. 預防及治療之方法–HBV

【0274】 進一步提供用於誘發及/或增强有需要之對象的對人類B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的方法。亦提供治療或預防有需要之對象的人類B型肝炎病毒(HBV)之方法。亦提供在感染個體中抑制HBV複製之方法。進一步提供用於減少與HBV感染相關聯之病毒負載之方法。在各種實施例中，方法包含向對象投予有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0275】 在另一態樣中，提供用於誘發及/或增强有需要之對象的對人類B型肝炎病毒(HBV)之免疫反應的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。進一步提供用於在感染個體中抑制HBV複製及/或減少與HBV感染相關聯之病毒負載的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0276】 在各種實施例中，對象感染HBV、疑似感染HBV、或具有感染HBV之風險。如本文中所使用之「具有風險之個體(at risk individual)」係指具

有發展待治療之病況之風險的個體。「具有風險(at risk)」之個體可患有或可不患有可偵測之疾病或病況，且在本文所述之方法治療之前可展示或可不展示可偵測之疾病。「具有風險」表示個體具有一或多個所謂的風險因子，其係與疾病或病況之發展相關之可測量的參數且係所屬技術領域中已知。具有一或多個這些風險因子的個體比起不具有這些（多個）風險因子的個體具有較高發展疾病或病況之機率。在各種實施例中，對象慢性感染HBV，例如感染HBV長於6個月。一般而言，個體罹患慢性B型肝炎感染，儘管治療急性HBV感染之人係屬本揭露之範疇內。因此，在一些實施例中，對象急性感染HBV。在一些實施例中，對象共感染D型肝炎病毒(HDV)。

【0277】 在各種實施例中，對象可為無症狀。在一些實施例中，對象經歷或展現與HBV感染相關聯之症狀。HBV之症狀可包括例如黃疸、皮膚可見腫脹血管網、深色（例如橘色或棕色）尿液、淺色糞便、發燒、持續疲勞、不適、腹痛、腹水、喪失食慾、噁心、及嘔吐。HBV慢性感染可導致包括例如肝衰竭、肝癌、肝纖維化、及肝硬化之一或多個症狀。一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可預防、延遲、緩和、減輕、抑制、逆轉、或消除HBV感染相關聯或造成之一或多個症狀。

【0278】 視情況，對象可在至少2週至3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、

22個月、23個月、24個月、或更長、或直到對象的血清或血漿中不再可偵測到sAg的時間期間內經多次投予治療。

【0279】 在一些實施例中，在一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與本文所述之一或多種額外治療劑之後，在抗病毒治療不存在下，對象不展現HBV之症狀達至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、或更久。在一些實施例中，在一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與本文所述之一或多種額外治療劑之後，在抗病毒治療不存在下，對象的血清或血漿中不再可偵測到sAg達至少6個月，例如至少1年、至少2年、至少3年、或更久。

**a. HBV組合療法**

【0280】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外抗HIV治療劑組合或共投。

【0281】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

選自下列之一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合或共投：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、類鐸受體(TLR)調節劑、干擾素α受體配體、玻璃酸酶抑制劑、HBV抗原抑制劑（例如HBV核心抗原(HBcAg)抑制劑、HBV表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBx交互作用蛋白抑制劑、HBV E抗原抑制劑）、抗HBV抗原抗體、靶向HBV之抑制性核酸（例如反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、DNA引導RNA干擾(ddRNAi)）、B及T淋巴細胞減弱抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、免疫檢查點抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑、親環素抑制劑、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、類法尼醇X受體(FXR)促效劑、STING促效劑、抗HBV抗體、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2, 3-二加氧酶(IDO)途徑抑制劑、PAPD5或PAPD7抑制劑、ZCCHC14抑制劑、三級淋巴樣聚集體誘導物、MEKKK-1蛋白激酶（HPK1檢查點）抑制劑、核酸聚合物（例如NAP及STOPS）、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素α-1、重複感染治療劑、合成抗病毒擬肽、Bruton氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、離胺酸去甲基酶KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑、基因療法及細胞療法、基因編輯劑、細胞療法、TCR-T細胞療法、及其他HBV藥物。

【0282】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可與下列之一或多者組合或共投：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性

抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體、及「類抗體(antibody-like)」治療蛋白（諸如DARPins®、抗pMHC類TCR抗體、DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物）、抗體-藥物接合物(ADC)、靶向HBV之基因改質劑或基因編輯劑（例如CRISPR-Cas（例如Cas9、Cas12、Cascade、Cas13）、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、歸巢大範圍核酸酶（例如ARCUS）、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（例如具有嵌合抗原受體(CAR)之T細胞、NK細胞、巨噬細胞）、及TCR-T（經工程改造之T細胞受體）、或其任何組合。

【0283】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合或共投，例如3-二加氧酶(IDO)抑制劑、載脂蛋白A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴細胞減弱抑制劑、Bruton氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物（又名核心蛋白別位調節劑）、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環素抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、非遺傳性改質劑、類法尼醇X受體(FXR)促效劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒

複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、玻璃酸酶抑制劑、細胞凋亡蛋白抑制劑家族蛋白(IAP)抑制劑、IL-15促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吲哚胺-2抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組蛋白去甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴細胞活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化子、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共轉運多肽(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、OX-40受體促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯基異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、反轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC擬似物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激因子(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-8促效劑、TLR-9促效劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、及其組合。

HBV抑制性抗病毒藥物

【0284】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種抗病毒劑組合或共投。在一些實施例中，一或多種抗病毒劑係選自由下列所組成之群組：拉米夫定(lamivudine) (LAM)、阿德福韋雙匹酯(adefovir dipivoxil) (ADV)、恩替卡韋(entecavir) (ETV)、替比夫定(telbivudine) (LdT)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (TDF)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱(emtricitabine) (TRUVADA®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)（TAF或VEMLIDY®）、索非布韋(sofosbuvir) (SOVALDI®)、及雷迪帕偉(ledipasvir)及索非布韋(sofosbuvir) (HARVONI®)。

【0285】 可組合或共投之用於治療HBV之其他藥物之實例包括α-羥基蒽酚酮、安多索韋(amdoxovir)、安奎諾爾(antroquinonol)、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、CKD-388、DF-006、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢靈A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、ISR-51、JNJ-56136379、M-1428、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205（莫里克桑(molixan)、BAM-205）、寡苷酸(oligotide)、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101（替芬泰(Ti Fen Tai)）、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai)（肝西康(Ganxikang)）、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、NCO-48反丁烯二酸鹽、

XTYW-001、SFA-001、TCM-800B、TQA-3810、VRON-0200、ZYF-0057、還原麩胱甘肽、RO-6864018、ENOB-HB-01、RG-7834、QL-007索非布韋、雷迪帕偉、UB-551、PA-1010、HPN-BV1、STSG-0002、及ZH-2N、及揭示於下列中之化合物：US20150210682、(Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)、及US2015031687A (Roche)。

【0286】 可組合或共投之用於治療HBV之組合藥物之實例包括反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱(TRUVADA®)、雷迪帕偉及索非布韋(HARVONI®)；ABX-203 (NASVAC)、拉米夫定、及PEG-IFNα；阿德福韋及PEG-IFNα；及INO-1800（INO-9112及RG7944）。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0287】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種聚合酶抑制劑組合或共投。可組合或共投之HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(HEPSERA®)、恩曲他濱(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福

韋雙匹酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋雙匹酯、替諾福韋十八基氧乙酯、CMX-157、替諾福韋埃利代(tenofovir exalidex)、拜斯福韋(besifovir)、恩替卡韋(BARACLUDE®)、恩替卡韋順丁烯二酸鹽、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦、泛昔洛韋、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、AiB-001、及HS-10234。

玻璃酸酶抑制劑

【0288】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種玻璃酸酶抑制劑組合或共投。可組合或共投之玻璃酸酶抑制劑之實例包括阿斯君默(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0289】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種HBsAg抑制劑組合或共投。可組合或共投之HBsAg抑制劑之實例包括AK-074、HBF-0259、GP-605、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2055、REP-

2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006、及REP-9AC'。可組合或共投之HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601、GST-HG-131、AB-452、及ALG-010093。

親環素抑制劑

【0290】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種親環素抑制劑組合或共投。可組合或共投之親環素抑制劑之實例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175、及揭示於下列中之化合物：US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)、及US20130344029 (Gilead Sciences)。

HBV病毒進入抑制劑

【0291】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種HBV病毒進入抑制劑組合或共投。可組合或共投之HBV病毒進入抑制劑之實例包括布樂韋替(bulevirtide)（海普德西(Hepcludex)；米魯德西B）。

B型肝炎大包膜蛋白抑制劑

【0292】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種B型肝炎大包膜蛋白抑制劑組合或共投。可組合或共投之B型肝炎大包膜蛋白抑制劑之實例包括但不限於ALG-125097、ALG-125755、EDP-721、KW-027、GP-605、GST-HG-121、ALG-010093、及ALG-01013。

抑制性核酸

【0293】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與特異性靶向HBV多核苷酸之一或多種抑制性核酸（例如反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)、DNA引導RNA干擾(ddRNAi)）組合或共投。在一些實施例中，HBV多核苷酸編碼HBV蛋白（即係處於HBV基因體內之編碼區中）。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

【0294】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種反義寡核苷酸組合或共投。可組合或共投之靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸之實例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-HBV-LRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、GSK-3228836、BNC-1701、及RG-6004。

短干擾RNA (siRNA)

【0295】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與特異性靶向HBV多核苷酸之一或多種siRNA組合或共投。可組合或共投之特異性靶向HBV多核苷酸之siRNA之實例包括TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA、ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467、AB-729、RG-6084 (PD-L1)、RG-6217、ALN-HBV-02、JNJ-3989 (ARO-HBV)、STP-155G、STSG-0002、ALG-010133、ALG-020755、ALG-ASO、LUNAR-HBV、VIR-2218 siRNA、及DCR-HBVS (DCR-S219)。

DNA引導RNA干擾(ddRNAi)

【0296】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與特異性靶向HBV多核苷酸之一或多種ddRNAi組合或共投。可組合或共投之特異性靶向HBV多核苷酸之ddRNAi之實例包括BB-HB-331。

核酸內切酶調節劑

【0297】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種核酸內切酶調節劑組合或共投。可組合或共投之核酸內切酶調節劑之實例包括PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0298】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種核糖核苷酸還原酶抑制劑組合或共投。可組合或共投之核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括曲美多斯(Trimidox)。

非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)

【0299】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種NNRIT組合或共投。可組合或共投之NNRTI之實例包括揭示於下列中之化合物：WO2018118826 (Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013 (Merck)、WO2017100108 (Idenix)、WO2017027434 (Merck)、WO2017007701 (Merck)、WO2008005555 (Gilead)。

HBV複製抑制劑

【0300】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種HBV複製抑制劑組合或共投。可組合或共投之HBV複製抑制劑之實例包括ALG-000111、ALG-000286、ASN-008、KW-034、GP-31502、異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038、及新甘帖(Xingantie)。

HIV-1反轉錄酶抑制劑

【0301】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種HIV-1反轉錄酶抑制劑組合或共投。可組合或共投之HIV-1反轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於2,5,6-取代嘧啶酮衍生物(HBV)、KL-210122。

非典型RNA聚合酶PAPD5及PAPD7抑制劑

【0302】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種非典型RNA聚合酶PAPD5及PAPD7抑制劑組合或共投。非典型RNA聚合酶PAPD5及PAPD7抑制劑之實例包括但不限於靶向PAPD5及PAPD7之鎖核酸反義寡核苷酸（HBV感染）。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0303】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種cccDNA抑制劑組合或共投。可組合或共投之cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25、ccc-R08、及CHR-101。

類法尼醇X受體(FXR)促效劑

【0304】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種FXR促效劑組合或共投。可組合或共投之FXR促效劑之實例包括EYP-001、希勒氟索(cilofexor) (GS-9674)、EDP-305、MET-409、曲匹氟索(Tropifexor)、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297、及GS-8670。

凋亡蛋白酶9刺激劑

【0305】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種凋亡蛋白酶9刺激劑組合或共投。可組合或共投之凋亡蛋白酶9刺激劑之實例包括但不限於ENOB-HB-01。

雙特異性T細胞受體(TCR)分子

【0306】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種雙特異性TCR分子組合或共投。可組合或共投之雙特異性TCR分子之實例包括但不限於IMC-I109V。

Ffar2及Ffar3促效劑

【0307】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種Ffar2及Ffar3促效劑組合或共投。可組合或共投之Ffar2及Ffar3促效劑之實例包括但不限於SFA-001。

抗HBV抗體

【0308】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與特異性結合至HBV抗原（包括主要組織相容性分子(MHC)分子(pMHC)呈現之HBV肽）之一或多種抗體組合或共投。可組合或共投之靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體之實例包括冷維單抗(GC-1102)、XTL-17、XTL-19、KN-

003、IV海帕布林(Hepabulin) SN、及全人類單株抗體療法（B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed）。可組合或共投之靶向HBV X蛋白(HBx)之抗體係描述於例如Kornyeyev, *et al.*, *J Virol*. 2019 Jul 30;93(16). pii: e00248-19及WO 2019/195181。

【0309】 可組合或共投之HBV抗體（包括單株抗體及多株抗體）之實例包括努特徹(Zutectra)、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big（B型肝炎高免疫）、Omri-Hep-B、Nabi-HB、寶甘靈(Hepatect) CP、海帕甘(HepaGam) B、易甘替(igantibe)、硫力瓦(Niuliva)、CT-P24、EI-001、B型肝炎免疫球蛋白（靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products）、及福韋普(Fovepta) (BT-088)。

【0310】 可組合或共投之全人類單株HBV抗體之實例包括HBC-34。

【0311】 可組合或共投之針對HBV病毒肽/主要組織相容性複合體(MHC)第I型(pMHC)複合體之抗體係描述於例如Sastry, *et al., J Virol*. 2011 Mar; 85(5):1935-42及WO2011062562。

CCR2趨化激素拮抗劑

【0312】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種雙CCR2趨化激素拮抗劑組合或共投。可組合或共投之CCR2趨化激素拮抗劑之實例包括丙帕鍺(propagermanium)。

胸腺素促效劑

【0313】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種胸腺素促效劑（例如重組胸腺素α-1）組合或共投。可組合或共投之胸腺素促效劑之實例包括胸腺法新(Thymalfasin)及重組胸腺素α1 (GeneScience)。重組胸腺素α-1之實例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

核蛋白調節劑

【0314】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種核蛋白調節劑組合或共投。核蛋白調節劑可為HBV核心或殼體蛋白抑制劑。可組合或共投之核蛋白調節劑之實例包括GS-4882、AB-423、AT-130、EDP-514、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、ARB-168786、ARB-880、ARB-1820、JNJ-379、JNJ-632、RG-7907、GST-HG-141、HEC-72702、KL-060332、AB-506、ABI-H0731、ABI-H3733、JNJ-440、ABI-H2158、CB-HBV-001、及DVR-23。

【0315】 可組合或共投之殼體抑制劑之實例包括ALG-000184、ABI-H0731、JNJ-3989、NVR 3-778、及揭示於下列中之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847

(Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、WO2017198744 (Roche)、US 20170334882 (Novira)、US 20170334898 (Roche)、WO2017202798 (Roche)、WO2017214395 (Enanta)、WO2018001944 (Roche)、WO2018001952 (Roche)、WO2018005881 (Novira)、WO2018005883 (Novira)、WO2018011100 (Roche)、WO2018011160 (Roche)、WO2018011162 (Roche)、WO2018011163 (Roche)、WO2018036941 (Roche)、WO2018043747 (Kyoto Univ)、US20180065929 (Janssen)、WO2016168619 (Indiana University)、WO2016195982 (The Penn State Foundation)、WO2017001655 (Janssen)、WO2017048950 (Assembly Biosciences)、WO2017048954 (Assembly Biosciences)、WO2017048962 (Assembly Biosciences)、US20170121328 (Novira)、US20170121329 (Novira)、H-05、HBV殼體抑制劑(Arbutus Biopharma, Chinese Academy of Sciences/Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)。

【0316】 可組合或共投之轉錄物抑制劑之實例包括揭示於下列中之化合物：WO2017013046 (Roche)、WO2017016960 (Roche)、WO2017017042 (Roche)、WO2017017043 (Roche)、WO2017061466 (Toyoma chemicals)、

WO2016177655 (Roche)、WO2016161268 (Enanta)、WO2017001853 (Redex Pharma)、WO2017211791 (Roche)、WO2017216685 (Novartis)、WO2017216686 (Novartis)、WO2018019297 (Ginkgo Pharma)、WO2018022282 (Newave Pharma)、US20180030053 (Novartis)、WO2018045911 (Zhejiang Pharma)。

離胺酸去甲基酶(KDM)抑制劑

【0317】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與離胺酸去甲基酶(KDM)之抑制劑組合或共投。可組合或共投之KDM5抑制劑之實例包括揭示於下列中之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、及WO2014164708 (Quanticel)。

【0318】 可組合或共投之KDM1抑制劑之實例包括揭示於下列中之化合物：US9186337B2 (Oryzon Genomics)、GSK-2879552、RG-6016、及ORY-2001。

精胺酸酶抑制劑

【0319】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與精胺酸酶抑制劑組合或共投。精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201、及雷米諾他(resminostat)。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0320】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與下列組合或共投：針對NK細胞活化受體，例如CD16A、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAMF6、及SLAMF7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (4-1BB)之雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投之例示性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所述之一或多種HBV相關抗原。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al.*, Methods Mol Biol.(2016) 1441:333–346；Fang, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:37-54。

CAR-T細胞療法

【0321】 CAR-T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群，其中CAR包括HBV抗原結合域。在某些實施例中，抗原結合域係在本文中揭示之域。在某些實施例中，抗原結合域係不同於在本文中揭示之域。在某些實施例中，抗原係HBsAg（即HbsAg- CART）。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在某些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、NK細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。針對HBV之CART之實例係描述於Kruse, *et al., Cytotherapy*. (2018) 20(5):697-705。

TCR-T細胞療法

【0322】 TCR-T細胞療法包括表現HBV特異性T細胞受體之T細胞。TCR-T細胞係經工程改造以靶向病毒感染細胞之表面上呈現的HBV衍生肽。針對HBV之TCR之實例係描述於Wisskirchen, *et al., J Clin Invest*. (2019) 129(7):2932-2945。

【0323】 TCR-T細胞療法包括表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR（諸如IMC-I109V）之T細胞。

【0324】 TCR-T細胞療法包括關於治療HBV之TCR-T療法，諸如LTCR-H2-1。

抗HBV基因療法及細胞療法

【0325】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HBV引導或HBV靶向基因或細胞療法方案組合或共投。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。

長效治療

【0326】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與長效治療組合或共投。長效恩替卡韋（皮下貯劑）、長效替諾福韋（TFD及TAF）植入物（裝置）或皮下貯劑。長效恩替卡韋之實例係描述於Henry, *et al.*, *Eur J Pharm Sci*. (2019) 136:104958。

基因編輯劑

【0327】 基因體編輯系統可選自由下列所組成之群組：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統、及大範圍核酸酶系統（例如ARCUS系統）；例如經由靶向切割之cccDNA消除、及改變一或多個B型肝炎病毒(HBV)病毒基因。改變（例如基因剔除及/或基因敲低）*PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P*、或*SP*基因係指(1)減少或消除*PreC*、*C*、*X*、

*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P*、或*SP*基因表現、(2)干擾核心前(Precore)、核心、X蛋白、長表面蛋白、中表面蛋白、S蛋白（亦稱為HBs抗原及HBsAg）、聚合酶蛋白、及/或B型肝炎剪接蛋白功能（HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol、及/或HBSP、或(3)減少或消除HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol、及/或HBSP蛋白之細胞內、血清、肝內、及/或腦實質內水準。（多個）PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P、及/或SP基因之一或多者的基因敲低係藉由靶向在HBV cccDNA及/或經整合之HBV DNA內之（多個）基因來執行。基因體編輯系統之額外實例包括但不限於該些揭示於下者：US2019284543 (Gilead Sciences)及US2019338263 (Gilead Sciences)。

【0328】 基因療法之實例，諸如靶向肝臟之抗HBV基因療法（使用ARCUS技術）、或使用CRISPR/Cas9基因編輯技術、或EBT-106（LNP遞送之CRISPR/CasX核酸酶。

【0329】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與下列組合或共投：HBV DNA聚合酶抑制劑、選自由免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體，包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「類抗體」治療蛋白（諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、或類TCR抗體）、親環素抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、類RIG-I受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、及NOD2刺激劑所組成之群組的一或二種額外治療劑、及選自由

HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法劑、sshRNA、KDM5抑制劑、及核蛋白調節劑（HBV核心或殼體蛋白調節劑）所組成之群組的一或二種額外治療劑。

【0330】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與選自由下列所組成之群組的至少第二額外治療劑組合或共投：HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體，包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「類抗體」治療蛋白（諸如DARPins®、抗pMHC類TCR抗體、DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、或類TCR抗體）、親環素抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、類RIG-I受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑、及NOD2刺激劑。

【0331】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與選自由下列所組成之群組的至少第二額外治療劑組合或共投：HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法劑、sshRNA、KDM5抑制劑、及核蛋白調節劑（HBV核心或殼體蛋白抑制劑）。

【0332】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與諸如該些揭示於下之化合物組合或共投：美國公開號2010/0143301 (Gilead Sciences)、美國公開號2011/0098248 (Gilead Sciences)、美國公開號2009/0047249 (Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開號2014/0045849 (Janssen)、美國公開號2014/0073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開號2014/0350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開號2008/0234251 (Array Biopharma)、美國公開號2008/0306050 (Array Biopharma)、美國公開號2010/0029585 (Ventirx Pharma)、美國公開號2011/0092485 (Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、美國公開號2012/0082658 (Ventirx Pharma)、美國公開號2012/0219615 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0066432 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0088085 (Ventirx Pharma)、美國公開號2014/0275167 (Novira Therapeutics)、美國公開號2013/0251673 (Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開號2014/0030221 (Gilead Sciences)、美國公開號2013/0344030 (Gilead Sciences)、美國公開號2013/0344029 (Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國公開號2014/0343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、美國公開號2013/0267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、

WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開號2014/0330015 (Ono Pharmaceutical)、美國公開號2013/0079327 (Ono Pharmaceutical)、美國公開號2013/0217880 (Ono Pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、及US20140371214 (Epitherapeutics)、、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)、及用於治療HBV之其他藥物、及其組合。

【0333】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與5至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多

肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與5至10；5至15；5至20；5至25；25至30；20至30；15至30；或10至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。在本文中揭示之藥劑可以化合物的任何劑量（例如50 mg至500 mg的化合物）與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合，如同各組合之劑量係具體且個別列出一樣。

【0334】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與100至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合或共投。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與100至150；100至200、100至250；100至300；100

至350；150至200；150至250；150至300；150至350；150至400；200至250；200至300；200至350；200至400；250至350；250至400；350-400、或300至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中揭示之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與250 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，在本文中之藥劑或其醫藥上可接受之鹽係與150 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯組合。在本文中揭示之藥劑可以化合物的任何劑量（例如50 mg至500 mg的化合物）與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合，如同各組合之劑量係具體且個別列出一樣。

## 9. 預防及治療之方法–HIV

【0335】 進一步提供用於治療或預防有需要之對象（例如人類對象）的HIV感染（包括HIV-1及HIV-2）或相關疾病或病症之方法，其包含向有需要之對象提供有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。視情況，多核苷酸可存在於載體，例如病毒載體中。

【0336】 在另一態樣中，提供用於治療或預防HIV感染（包括HIV-1及HIV-2）或相關疾病或病症之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0337】 在一些實施例中，相關疾病或病症係由HIV感染造成。在一些實施例中，其係後天免疫不全症候群(AIDS)。在某些實施例中，對象係經病毒抑制之HIV感染哺乳動物，然而在其他實施例中，對象係未接受過治療之HIV感染哺乳動物。在某些實施例中，未接受過治療之對象具有介於$10^3$與$10^5$拷貝數/ml（血液、血清、或血漿）之間的病毒負載，且在某些實施例中，經病毒抑制之對象具有病毒負載< 50拷貝數/ml（血液、血清、或血漿）。在另一實施例中，對象係哺乳動物，例如人類。在某些實施例中，對象已經診斷為HIV感染（例如HIV-1或HIV-2感染）或相關疾病或病症（例如AIDS），或被視為具有發展HIV（例如HIV-1或HIV-2）感染或相關疾病或病症（例如AIDS）之風險。具有HIV相關疾病或病症之風險之對象包括與經感染之人接觸或以一些其它方式暴露於HIV的病患。預防性藥劑的投予可發生在HIV相關疾病或病症之症狀特徵表徵之前，以使疾病或病症被預防或替代地延遲其進展。

【0338】 亦提供用於預防或抑制對象（例如人類對象）的HIV病毒力價、病毒複製、病毒增生、或HIV病毒DNA、HIV原病毒DNA、或HIV病毒蛋白的量增加之方法。在一實施例中，方法包含向有需要之對象提供有效預防對象的HIV力價、病毒複製、或一或多個HIV株或單離物之HIV蛋白的量增加之量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如

LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在某些實施例中，方法進一步包含例如在提供如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物給對象之前及之後的一或多個時間點測量HIV病毒或原病毒DNA或蛋白的量。用於判定對象的HIV病毒或原病毒DNA或蛋白的量之方法及生物標記係所屬技術領域中已知及可得，且描述於例如Siliciano, J.D. *et al., Curr Opin. HIV AIDS*, 5(6):491-7 (2010)、及 Rouzioux, C. *et al., Curr Opin HIV AIDS*, 8(3):170-5 (2013)。

【0339】 在某些態樣中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可用於例如抑制本文所述之某些病毒諸如HIV單離物、預防性抑制或預防本文所述之某些病毒諸如HIV單離物感染、偵測樣本中之本文所述之某些病毒諸如HIV單離物、抑制本文所述之某些病毒諸如HIV單離物、或診斷本文所述之某些病毒諸如HIV單離物之方法。

【0340】 進一步提供用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，本揭露提供用於預防HIV感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及

其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0341】 在一些實施例中，在一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物之後，在抗反轉錄病毒治療(ART)不存在下，對象不展現HIV或AIDS之症狀達至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、或更久。在一些實施例中，在一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物之後，在抗反轉錄病毒治療(ART)不存在下，對象具有小於500，例如小於400、小於300、小於200、小於100、小於50之HIV病毒負載拷貝數/ml血液達至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、或更久。

**a. HIV組合療法**

【0342】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外抗HIV治療劑組合或共投。

【0343】 可組合或共投之例示性抗HIV治療劑包括但不限於HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非酶催化性部位（或別位）整合酶抑制劑、

HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV殼體抑制劑、核殼體蛋白7 (NCp7)抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、Tat-TAR-P-TEFb抑制劑、免疫調節劑（例如免疫刺激劑）、免疫治療劑、抗體-藥物接合物、基因改質劑、基因編輯劑（諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN）、細胞療法（諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T、及經工程改造之T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞、NK細胞）、潛伏反轉劑、靶向HIV殼體之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「類抗體」治療蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α配體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆週期蛋白調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、細胞色素P450 3抑制劑、CXCR4調節劑、樹突狀ICAM-3抓取非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛素接合酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、HPK1 (MAP4K1)抑制劑、原蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶引發複合體抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、mTOR複合體1抑制劑、mTOR複合體2抑制劑、P-糖蛋白調節劑、RNA聚合酶調節劑、TAT蛋白

抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、抗HIV肽、及其組合。

【0344】 在各種實施例中，一或多種抗HIV劑係選自由下列所組成之群組：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非酶催化性部位（或別位）整合酶抑制劑、HIV進入（融合）抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏反轉劑、HIV殼體抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、免疫調節劑（例如免疫刺激劑）、免疫治療劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體、及雙特異性抗體、及「類抗體」治療蛋白、及其組合。

【0345】 在一些實施例中，額外治療劑或藥劑係選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶非核苷或非核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV殼體抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏反轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8、及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配體、T細胞及NK細胞招募雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑、及用於治療HIV之其他藥物、及其組合。

【0346】 在一些實施例中，額外治療劑或藥劑係選自德羅格韋(dolutegravir)、卡伯拉韋(cabotegravir)、伊司他韋(islatravir)、達如那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、及來納卡帕韋(lenacapavir)、及其組合。

【0347】 在一些實施例中，額外治療劑或藥劑係選自德羅格韋(dolutegravir)、卡伯拉韋(cabotegravir)、伊司他韋(islatravir)、達如那韋

(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)、及來納卡帕韋(lenacapavir)。

HIV組合藥物

【0348】 可組合之抗HIV治療劑實例包括但不限於ATRIPLA®（依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；TRUVADA®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；達如那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及考比西他；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋；替諾福韋類似物；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；阿巴卡韋硫酸鹽及拉米夫定；ABC+3TC）；KALETRA®（ALUVIA®；洛匹那韋及利托那韋）；TRIUMEQ®（德羅格韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；BIKTARVY（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、DOVATO®（德羅格韋+拉米夫定）、TRIZIVIR®（阿巴卡韋硫酸鹽、齊多夫

定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋硫酸鹽及考比西他；阿紮那韋硫酸鹽及利托那韋；達如那韋及考比西他；德羅格韋及利匹韋林；德羅格韋及利匹韋林鹽酸鹽；德羅格韋、阿巴卡韋硫酸鹽、及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定、及替諾福韋二吡呋酯；德羅格韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+利匹韋林鹽酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、及拉米夫定；卡伯拉韋+利匹韋林；3BNC117 +艾博韋他(albuvirtide)、爾必達(elpida)（艾法韋林；VM-1500；VM-1500A）、來納卡帕韋+伊司他韋（口服、注射用）、及雙目標HIV-1反轉錄酶/核殼體蛋白7抑制劑。

其他HIV藥物

【0349】 可與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合或共投之用於治療HIV之其他藥物之實例包括阿佩格林C (aspernigrin C)、乙醯嗎喃(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-

MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、貝韋瑞特(bevirimat)衍生物、ABX-464、AG-1105、APH-0812、苔蘚蟲素(bryostatin)類似物、BIT-225、BRII-732、BRII-778、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥氯喹、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、伊司他韋(MK-8591)（伊司他韋）、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、法斯納(Fasnall)、因木戈(Immuglo)、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白類似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、rfhSP-D、[18F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529、維迪諾(Verdinexor)、IMC-M113V、IML-106、抗病毒fc接合物(AVC)、VIR-576、尼帕默韋(nipamovir)、Covimro、及ABBV-1882。

HIV蛋白酶抑制劑

【0350】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV蛋白酶抑制劑組合或共投。可與本揭露之藥劑組合之HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、貝卡那韋(brecanavir)、

達如那韋(darunavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、夫沙那韋鈣、音迪那韋(indinavir)、音迪那韋硫酸鹽、洛匹那韋、奈芬那韋(nelfinavir)、奈芬那韋甲磺酸酯、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、沙奎那韋甲磺酸酯、替拉那韋(tipranavir)、ASC-09 +利托那韋、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031、及TMC-310911。可組合或共投之蛋白酶抑制劑之額外實例係揭示於美國專利第10,294,234號、US2020030327、及US2019210978。

HIV核糖核酸酶H抑制劑

【0351】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV核糖核酸酶H抑制劑組合或共投。可組合之HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括NSC-727447。

HIV Nef抑制劑

【0352】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV Nef抑制劑組合或共投。可組合之HIV Nef抑制劑之實例包括FP-1。

HIV反轉錄酶抑制劑

【0353】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與非核苷或非核苷酸抑制劑組合或共投。HIV反轉錄酶非核苷或非核苷酸抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啶(delavirdine)、地拉韋啶甲磺酸酯、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖(efavirenz)、依曲韋林(etravirine)、香菇糖(lentinan)、奈韋拉平(nevirapine)、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林（持續釋放口服，HIV感染）、多拉韋林+伊司他韋（固定劑量組合/口服錠劑配方，HIV-1感染）、艾法韋林（長效注射用奈米懸浮液，HIV感染）、及艾法韋林(VM-1500)。

【0354】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與長效抗HIV方案組合或共投。可共投之經發展成長效抗HIV方案之藥物之實例包括但不限於卡伯拉韋LA、利匹韋林LA、卡伯拉韋LA +利匹韋林LA、埃替格韋（緩釋）、來納卡帕韋長效、雷特格韋長效、達如那韋長效、任何整合酶LA、VM-1500A-LAI、VM-3500、馬拉維若(maraviroc) (LAI)、T-1144、ODE-Bn-TFV、CP-112、S-648414、替諾福韋植入物、替諾福韋長效、替諾福韋前藥長效、伊司他韋(MK-8591)真皮下植入物、長效德羅格韋、長效雷特格韋+拉米夫定、可遞送HIV藥物之穿皮裝置，諸如穿皮替諾福韋(WO2020092990)。

【0355】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV核苷或核苷酸抑制劑組合或共投。可與本揭露之藥劑組合之HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑之實例包括阿德福韋、阿德福韋雙匹酯、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋十八基氧乙酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC®（地達諾新(didanosine)、ddl）、阿巴卡韋、阿巴卡韋硫酸鹽、阿洛夫定、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、伊司他韋(MK-8591)、MK-8583、VM-2500、及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0356】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV整合酶抑制劑組合或共投。HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、埃替

格韋（緩釋微膠囊）、薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金黃三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韋、聚乙二醇化雷特格韋、德羅格韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡伯拉韋（長效注射用）、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芪二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T-169、STP-0404、VM-3500、XVIR-110、ACC-017、及卡伯拉韋。

【0357】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV非酶催化性部位或別位整合酶抑制劑(NCINI)組合或共投。HIV非酶催化性部位或別位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168、及CX-14442。可組合或共投之HIV殼體抑制劑之額外實例包括但不限於該些描述於美國專利第US2014221356號及第US2016016973號中者。

HIV病毒感染性因子抑制劑

【0358】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

HIV病毒感染性因子抑制劑組合或共投。可與本揭露之藥劑組合之HIV病毒感染性因子抑制劑之實例包括2-胺基-N-(2-甲氧苯基)-6-((4-硝基苯基)硫基)苯甲醯胺衍生物及Irino-L。

HIV進入抑制劑

【0359】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV進入抑制劑組合或共投。HIV進入（融合）抑制劑之實例包括AAR-501、LBT-5001、森尼維若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑、CXCR4抑制劑、及D-肽HIV進入抑制劑（例如膽固醇-PIE12-三聚體(CPT31)）。

【0360】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與CCR5抑制劑組合或共投。CCR5抑制劑之實例包括阿普納維(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若、馬拉維若（長效注射用奈米乳液）、森尼維若、勒隆利單抗(PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉維若(thioraviroc)、及vMIP（海米普(Haimipu)）。

【0361】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與CXCR4抑制劑組合或共投。CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽、及vMIP（海米普）。

【0362】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與gp41抑制劑組合或共投。gp41抑制劑之實例包括艾博韋他、恩夫韋地(enfuvirtide)、格里菲斯辛（gp41/gp120/gp160抑制劑）、BMS-986197、恩夫韋地生物較佳物、恩夫韋地生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、Cl3hmAb、利普韋他(lipuvirtide)、PIE-12三聚體、及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0363】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與CD4附著抑制劑組合或共投。CD4附著抑制劑之實例包括伊巴利祖單抗及CADA類似物。

【0364】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與gp120抑制劑組合或共投。gp120抑制劑之實例包括抗HIV殺微生物劑、Radha-108（瑞西普托(receptol)）3B3-PE38、BMS-818251、BanLec、基於皂土之奈米

藥物、福斯特賽韋胺基丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004、及BMS-663068。

【0365】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與gp160抑制劑組合或共投。可組合之gp160抑制劑之實例包括防己諾林鹼(fangchinoline)。

HIV成熟抑制劑

【0366】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV成熟抑制劑組合或共投。HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176、GSK-3640254、及GSK-2838232。

潛伏反轉劑

【0367】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV潛伏反轉劑組合或共投。可與本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子組合之潛伏反轉劑之實例包括IL-15受體促效劑（例如ALT-803；介白素15/Fc融合蛋白（例如XmAb24306）；重組介白素15（例如AM0015、NIZ-985）；聚乙

二醇化IL-15（例如NKTR-255））；類鐸受體(TLR)促效劑（包括TLR7促效劑，例如維沙莫德(GS-9620)；TLR8促效劑，例如賽爾甘托莫德(GS-9688)、TLR9促效劑，例如勒托莫德(lefitolimod) (MGN-1703)）、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑諸如萬珂(velcade)、蛋白激酶C (PKC)活化子、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4 (BRD4)抑制劑（諸如ZL-0580、阿帕他隆(apabetalone)）、離子黴素、IAP拮抗劑（細胞凋亡蛋白抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242）、SMAC擬似物（包括恰帕韋(ciapavir)、BI-891065、TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406、APG-1387、LCL-161 (NVP-LCL161)）、德比奧(Debio)-1143）、PMA、SAHA（辛二醯苯胺羥肟酸(suberanilohydroxamic acid)、或辛二醯基、苯胺、及羥肟酸）、NIZ-985、IL-15調節抗體、（包括IL-15、IL-15融合蛋白、及IL-15受體促效劑，例如ALT-803）、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B (amphotericin B)、及泛素抑制劑諸如拉格唑拉(largazole)類似物、APH-0812、及GSK-343。HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛(romidepsin)、伏立諾他(vorinostat)、及帕比司他(panobinostat)。PKC活化子之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇(ingenol) B、及DAG-內酯。可組合或共投之TLR7促效劑之額外實例包括但不限於描述於下者：美國專利公開案US2010143301。可組合或共投之TLR8促效劑之額外實例包括但不限於描述於下者：美國專利公開案US2017071944。

HIV殼體抑制劑

【0368】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與殼體抑制劑組合或共投。可與本揭露之藥劑組合之殼體抑制劑之實例包括殼體聚合抑制劑或殼體中斷化合物、HIV核殼體p7 (NCp7)抑制劑，諸如偶氮二甲醯胺、HIV p24殼體蛋白抑制劑、GS-6207（來納卡帕韋）、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1殼體抑制劑（HIV-1感染，Shandong University）、及描述於下之化合物：國際專利公開案WO 2019/087016。可組合或共投之殼體抑制劑之額外實例包括但不限於該些描述於下者：美國專利公開案US2018051005及US2016108030。

細胞色素P450 3抑制劑

【0369】 在某些實施例中，本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子係與細胞色素P450 3抑制劑組合或共投。可組合或共投之細胞色素P450 3抑制劑之實例包括但不限於該些描述於美國專利第7,939,553號中者。

RNA聚合酶調節劑

【0370】 在某些實施例中，本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子係與RNA聚合酶調節劑（例如抑制劑）組合或共投。RNA聚合酶調節劑（例如抑制劑）之實例包括但不限於該些描述於美國專利第10,065,958號及第8,008,264號中者。

藥物動力學增強劑

【0371】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與藥物動力學增強劑組合或共投。藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

HIV -額外治療劑

【0372】 可用於治療及預防HIV之額外治療劑之實例包括揭示於下列中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)；WO 2006/015261 (Gilead Sciences)；WO 2006/110157 (Gilead Sciences)；WO 2012/003497 (Gilead Sciences)；WO 2012/003498 (Gilead Sciences)；WO 2012/145728 (Gilead Sciences)；WO 2013/006738 (Gilead Sciences)；WO 2013/159064 (Gilead Sciences)；WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)；WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)；WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)；WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)、及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV組合療法

【0373】 在具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與選自下列之一、二、三、四、或更多種組合治療劑組合或共投：ATRIPLA®（依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；STRIBILD®（埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、及恩曲他濱）；TRUVADA®（反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC）；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他、及埃替格韋）；BIKTARVY（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺）、阿德福韋；阿德福韋雙匹酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ®（德羅格韋、阿巴卡韋、及拉米夫定）；德羅格韋、阿巴卡韋硫酸鹽、及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA®（KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋）；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；阿巴卡韋硫酸鹽及拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR®（阿巴卡韋硫酸鹽、齊多夫定、及拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韋林；利匹韋林鹽酸鹽；阿紮那韋硫酸鹽及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達如那韋及考比西他；阿紮那韋；阿紮那韋硫酸鹽；德羅格韋；埃替格韋；利托那韋；阿紮那韋硫酸鹽及利托那韋；達如那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈芬那韋；奈芬那韋甲磺酸酯；干擾素；地達諾新；司他夫定；音迪那韋；音迪那韋硫酸鹽；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫

定；奈韋拉平；沙奎那韋；沙奎那韋甲磺酸酯；扎西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啶；地拉韋啶甲磺酸酯；Radha-108（瑞西普托）；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定、及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平、及齊多夫定；阿巴卡韋；及阿巴卡韋硫酸鹽。

【0374】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，以上列出之額外治療劑可被包括在超過一個以上列出之類型中。特定類型並不意圖限制列出在該些類型中之該些化合物之功能性。

【0375】 在具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑及HIV反轉錄酶非核苷抑制劑組合或共投。在另一具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合或共投。在額外實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑、HIV反轉錄酶非核苷抑制劑、及藥物動力學增強劑組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、

及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與至少一種HIV反轉錄酶核苷抑制劑、整合酶抑制劑、及藥物動力學增強劑組合或共投。在另一實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與二種HIV反轉錄酶核苷或核苷酸抑制劑組合。

【0376】 在具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。

【0377】 在具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組合或共投。

【0378】 在一具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合或共投，該第一額外治療劑選自由下列所組成之群組：阿巴卡韋硫酸鹽、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸

替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，該第二額外治療劑選自由下列所組成之群組：恩曲他濱及拉米夫定。

【0379】 在一具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合或共投，該第一額外治療劑選自由下列所組成之群組：替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。

【0380】 在一具體實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與第一額外治療劑及第二額外治療劑組合或共投，該第一額外治療劑選自德羅格韋、卡伯拉韋、伊司他韋、達如那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林、及來納卡帕韋，該第二額外治療劑選自恩曲他濱及拉米夫定。

【0381】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與5至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg恩曲他濱組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含

該多肽或多核苷酸之組成物係與5至10、5至15、5至20、5至25、25至30、20至30、15至30、或10至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg恩曲他濱組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg恩曲他濱組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、或替諾福韋艾拉酚胺、及200 mg恩曲他濱組合或共投。視情況，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係以任何劑量（例如1 mg至500 mg的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物）與本文提供之藥劑組合或共投，如同各組合之劑量係具體且個別列出一樣。

【0382】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

200至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg恩曲他濱組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與200至250、200至300、200至350、250至350、250至400、350至400、300至400、或250至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg恩曲他濱組合或共投。在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、或替諾福韋二吡呋酯、及200 mg恩曲他濱組合或共投。如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可以任何劑量（例如1 mg至500 mg的抗HIV gp120 V3聚醣引導之抗體或抗原結合片段）與本文提供之藥劑組合，如同各組合之劑量係具體且個別列出一樣。

長效HIV抑制劑

【0383】 在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

長效HIV抑制劑組合或共投。經發展成長效HIV抑制劑之藥物之實例包括但不限於：卡伯拉韋LA、利匹韋林LA、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉維若(LAI)、替諾福韋植入物、伊司他韋(MK-8591)植入物、長效德羅格韋。

廣譜中和抗體(bNAb)

【0384】 在一些實施例中，組合療法涉及共投抗HIV廣譜中和抗體或bNAb（即中和多個HIV-1病毒株之中和抗體）。各種bNAb係所屬技術領域中已知且可用來作為組合治療劑。使用的例示性bNAb包括該些包含VH及VL者，該VH及VL結合至選自由下列所組成之群組的gp120之表位或區域或與選自由下列所組成之群組的gp120之表位或區域競爭：(i)第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊；(ii)第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖；(iii) CD4結合部位(CD4bs)；(iv) gp120/gp41界面；或(v) gp120之靜默面。見McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70；Sok and Burton, *Nat Immunol*. 2018 19(11):1179-1188；Possas, *et al., Expert Opin Ther Pat*. 2018 Jul; 28(7):551-560；及Stephenson and Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31–37。

【0385】 在一些實施例中，組合療法包括結合至第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖區塊中之gp120之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區：GS-9722（依帕韋單抗）、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、GS-2872、10-1074、10-1074-J、

VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1、及VRC29.03。

【0386】 在一些實施例中，組合療法包括結合至第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖中之gp120之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E、及VRC38.01。

【0387】 在一些實施例中，組合療法包括結合至CD4結合部位(CD4bs)中之gp120之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區：b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01 VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-9723、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB)、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9、及N60P25。

【0388】 在一些實施例中，組合療法包括結合至gp120/gp41界面中之gp120之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之CDR及/或

VH及VL區：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34、及VRC34.01。

【0389】 在一些實施例中，組合療法包括結合至gp120靜默面之表位或區域的抗體，且該抗體與抗體VRC-PG05之第二VH及VL區競爭或包含抗體VRC-PG05之第二VH及VL區。

【0390】 在一些實施例中，組合療法包括結合至近膜區(MPER)中之gp41之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之第二VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之第二VH及VL區：10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2、及LN01。在一些實施例中，組合療法包括結合至跨膜蛋白gp41之不可變部位KLIC（「KLIC」，SEQ ID NO: 174）之表位或區域且與選殖株3人類單株抗體(Cl3hmAb) (Protheragen)之第二VH及VL區競爭或包含選殖株3人類單株抗體(Cl3hmAb) (Protheragen)之第二VH及VL區的抗體。見例如Vanini, *et al.*, AIDS.(1993) 7(2):167-74。

【0391】 在一些實施例中，組合療法包括結合至gp41融合肽之表位或區域的抗體，且該抗體與選自由下列所組成之群組的抗體之第二VH及VL區競爭或包含選自由下列所組成之群組的抗體之第二VH及VL區：VRC34及ACS202。

【0392】 在一些實施例中，組合療法包括結合至HIV抗原之多特異性，例如雙特異性或三特異性抗體。HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、及10E8v4/PGT121-VRC01。

【0393】 在投予之前，可改善bNAb以具有增強的類藥物性質、減少的免疫原性、增強的ADCC、及合適的藥物動力學性質。此類抗體顯示結合至病毒粒子或經感染之細胞表面表現之HIV封套糖蛋白，且介導直接病毒中和作用以及強效NK、單核球、及PBMC殺滅這些細胞。此性質允許抗體藉由中和病毒來治療HIV感染，且亦殺滅及消除感染個體的潛伏感染HIV之細胞，可能導致滅菌治癒HIV。

【0394】 在各種實施例中，所有在組合抗HIV抗體療法中投予之抗體可具有如上述之增加血清半衰期及/或增強效應活性之Fc及/或轉譯後修飾。

【0395】 在各種實施例中，抗HIV引導抗體或抗原結合片段及可選地組合bNAb可在活體內遞送，例如經投予之mRNA或經工程改造之B細胞在活體內表現。活體內遞送bNAb之實例包括AAV8-VRC07；編碼抗HIV抗體VRC01之mRNA；及編碼3BNC117之經工程改造之B細胞(Hartweger *et al, J. Exp. Med.* 2019, 1301)。

抗HIV基因療法及細胞療法

【0396】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗HIV基因或細胞療法方案組合或共投。基因療法及細胞療法包括但不限於靜默基因之基因修飾；直接殺滅經感染之細胞之基因方法；輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對經感染之細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統以殺滅經感染之細胞、或找到及殺滅經感染之細胞；修

飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性。抗HIV細胞療法之實例包括LB-1903、ENOB-HV-01、ENOB-HV-21、ENOB-HV-31、GOVX-B01、過度表現ALDH1之HSPC（LV-800，HIV感染）、AGT103-T、及基於SupT1細胞之療法。樹突細胞療法之實例包括AGS-004。CCR5基因編輯劑包括SB-728T。CCR5基因抑制劑包括Cal-1及慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR誘餌轉導自體CD34陽性造血祖細胞（HIV感染/HIV相關淋巴瘤）。在一些實施例中，表現C34-CCR5/C34-CXCR4之CD4陽性T細胞係與一或多種多特異性抗原結合分子共投。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與AGT-103轉導自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投。

抗HIV CAR-T細胞療法

【0397】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群組合或共投，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上之CD4結合部位、gp120上之CD4誘導結合部位、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區。免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、或其組合。細胞可為自體或同種異體。HIV CAR-T之實例包括可轉化CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T細胞、雙重抗CD4 CART-T細胞療法（CD4 CAR+C34-CXCR4 T細胞）、抗CD4

MicAbody抗體+抗MicAbody CAR T細胞療法（iNKG2D CAR，HIV感染）、GP-120 CAR-T療法、經基因工程改造以表現CD4 CAR及C46肽之自體造血幹細胞。

抗HIV TCR-T細胞療法

【0398】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與TCR-T細胞群組合或共投。TCR-T細胞係經工程改造以靶向病毒感染細胞之表面上呈現的HIV衍生肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0399】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與經基因修飾以表現廣譜中和抗體，諸如3BNC117之B細胞群組合或共投

(Hartweger, *et al, J. Exp. Med.* (2019) 1301, Moffett, *et al., Sci. Immunol*. 4, eaax0644 (2019) 17 May 2019)。

**10. 預防及治療之方法–疱疹病毒**

【0400】 進一步提供用於治療或預防有需要之對象（例如人類對象）的疱疹病毒諸如單純疱疹病毒(HSV)感染或相關疾病或病症之方法，其包含向有

需要之對象提供有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。視情況，多核苷酸可存在於載體，例如病毒載體中。

【0401】 在另一態樣中，提供用於治療或預防有需要之對象的疱疹病毒感染或相關疾病或病症之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0402】 在一些實施例中，相關疾病或病症係由單純疱疹病毒(HSV)，包括HSV-1及HSV-2感染造成。在某些實施例中，對象係經病毒抑制之HSV感染哺乳動物，然而在其他實施例中，對象係未接受過治療之HSV感染哺乳動物。在某些實施例中，對象已經診斷為HSV（例如HSV-1或HSV-2）感染，或被視為具有發展HSV（例如HSV-1或HSV-2）感染之風險。具有疱疹病毒相關疾病或病症之風險之對象包括與經感染之人接觸或以一些其它方式暴露於疱疹病毒的病患。預防性藥劑的投予可發生在疱疹病毒相關疾病或病症之症狀特徵表徵之前，以使疾病或病症被預防或替代地延遲其進展。

【0403】 亦提供用於預防或抑制對象（例如人類對象）的疱疹病毒病毒力價、病毒複製、病毒增生、或疱疹病毒病毒DNA、原病毒DNA、或病毒蛋白的量增加之方法。在一實施例中，方法包含向有需要之對象提供有效預防對象的疱疹病毒力價、病毒複製、或一或多個疱疹病毒株或單離物之疱疹病毒蛋白的量增加之量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物

（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在某些實施例中，方法進一步包含例如在提供如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物給對象之前及之後的一或多個時間點測量疱疹病毒病毒或原病毒DNA或蛋白的量。用於判定對象的疱疹病毒病毒或原病毒DNA或疱疹病毒蛋白的量之方法及生物標記係所屬技術領域中已知及可得，且描述於例如Arshad, *et al.*, *JMIR Public Health Surveill.* (2019) May 23;5(2):e14216；Krumbholz, *et al., Med Microbiol Immunol.* (2019) 208(2):197-204；Levin, *et al.*, Microbiol Spectr. 2016 Jun;4(3) (PMID: 27337486)；Quereda, *et al.*, *J Clin Microbiol.* (2000) Aug;38(8):3061-7；Lee, *et al.*, *Ann Lab Med.* (2018) 38(5):440-445；Yip, *et al.*, *Biomed Res Int.* (2019) 2019:5715180；Slinger, *et al.*, *J Clin Virol.* (2019) 113:35-38；Sam, *et al.*, *J Clin Virol.* (2018) 99-100:1-4；Lieveld, *et al.*, *J Virol Methods.* (2017) 248:181-186；Paryan, *et al.*, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2017) 25(2):139-143；及Faron, *et al.*, *J Clin Microbiol.* (2016) 54(8):2008-13。

【0404】 在某些態樣中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可用於例如抑制本文所述之某些病毒諸如疱疹病毒單離物、預防性抑制或預防本文所述之某些病毒諸如疱疹病毒單離物感染、偵測樣本中之本文所述之某些病毒諸如疱疹病毒單離物、抑制本文所述之某些病毒諸如疱疹病毒單離物、或診斷本文所述之某些病毒諸如疱疹病毒單離物之方法。

【0405】 進一步提供用於治療疱疹病毒感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，本揭露提供用於預防疱疹病毒感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

**a. 疱疹病毒組合療法**

【0406】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外抗疱疹病毒治療劑組合或共投。

疱疹病毒目標

【0407】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與靶向疱疹病毒之一或多種藥劑組合或共投。例示性藥劑包括但不限於補體受體2拮抗劑；非典型趨化激素受體1（Duffy血型）（ACKR1；NCBI基因ID：2532）調節劑；封套糖蛋白GP350調節劑；葡萄糖皮質素受體促效劑；解螺旋

酶抑制劑；HIV gp160蛋白抑制劑；HIV gp41蛋白抑制劑；HIV-1反轉錄酶抑制劑；HLA第I型抗原A-2α調節劑；HLA第I型抗原A-24α調節劑；人類巨細胞病毒糖蛋白B抑制劑；人類巨細胞病毒糖蛋白H調節劑；人類巨細胞病毒糖蛋白抑制劑；人類巨細胞病毒糖蛋白L調節劑；免疫球蛋白G促效劑；干擾素α2配體；干擾素γ受體拮抗劑；潛伏膜蛋白1調節劑；潛伏膜蛋白2刺激劑；助孕素受體促效劑；分泌蛋白BARF1調節劑；絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶UL97調節劑；T細胞表面糖蛋白CD8刺激劑；胸苷激酶抑制劑；反式作用轉錄蛋白ICP4調節劑；轉移酶抑制劑；非特定基因抑制劑；腺苷高半胱胺酸酶抑制劑；Basigin抑制劑；CCR5趨化激素調節劑；CD4促效劑；CD89促效劑；CMV 65kDa下基質磷蛋白調節劑；CRISPR相關核酸內切酶Cas9調節劑；週期蛋白依賴性激酶抑制劑；週期蛋白依賴性激酶9抑制劑；DNA聚合酶抑制劑；DNA引子酶抑制劑；核酸內切酶調節劑；艾司坦-巴爾核抗原1抑制劑；艾司坦-巴爾核抗原1刺激劑；脂肪酸合成酶抑制劑；疱疹病毒封套糖蛋白B刺激劑；疱疹病毒封套糖蛋白D抑制劑；HIV gp120蛋白抑制劑；HLA第I型抗原A-11α調節劑；Hsp 90抑制劑；玻璃酸酶抑制劑；免疫球蛋白促效劑；干擾素α1配體；干擾素α2配體；干擾素α配體抑制劑；干擾素β配體；大終止酶蛋白抑制劑；LAT基因抑制劑；NAD依賴性去乙醯酶長壽蛋白(sirtuin)調節劑；菸鹼性乙醯膽鹼受體拮抗劑；NKG2D配體調節劑；核苷酸基轉移酶抑制劑；蛋白Jumonji抑制劑；核糖核酸酶刺激劑；絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶UL97抑制劑；突觸融合蛋白5抑制劑；TAT蛋白調節劑；T細胞表面糖蛋白CD8刺激劑；TLR-4促效劑；及病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑。

疱疹病毒組合療法

【0408】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防疱疹病毒科(NCBI:txid10292)感染之藥劑組合或共投，疱疹病毒科包括單純疱疹病毒(HSV)，包括HSV-1 (NCBI:txid102980)及HSV-2 (NCBI:txid10310)；巨細胞病毒(CMV; NCBI:txid10358)；水痘帶狀疱疹病毒(VZV; NCBI:txid10335)；艾司坦-巴爾病毒(EBV; NCBI:txid10376)。可組合或共投之用於治療及/或預防疱疹病毒感染之例示性抗疱疹病毒劑包括干擾素α2配體調節劑，諸如干擾素α-2b、ALPHAREKIN®、重組人類干擾素α-2b跟隨生物製劑、HERPFERON®、ANTERFERON®；DNA聚合酶抑制劑，諸如布羅福韋；蛋白Jumonji抑制劑，諸如ML-324、二甲基草醯基甘胺酸(dimethyloxaloylglycine)；菸鹼性乙醯膽鹼受體拮抗劑，諸如抗疱疹病毒封套糖蛋白D抗體，諸如m27f；助孕素受體促效劑，諸如左炔諾孕酮(levonorgestrel)；HIV-1反轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋；核酸內切酶調節劑，諸如大範圍核酸酶；干擾素α配體/干擾素γ受體拮抗劑，諸如ANAFERON®；菸鹼性乙醯膽鹼受體拮抗劑，諸如RPI-MN；BOR-15001L7、利多卡因(lidocaine)；PC-707；及SQX-770。

單純疱疹病毒(HSV)組合療法

【0409】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防單純疱疹病毒(HSV; NCBI:txid10294)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防HSV感染之例示性藥劑包括DNA引子酶/解螺旋酶抑制劑，諸如阿莫奈韋(amenamevir)、普瑞利韋(pritelivir)；DNA聚合酶抑制劑，諸如噴昔洛韋(penciclovir)、伐昔洛韋(valaciclovir)、阿昔洛韋(acyclovir)、阿昔洛韋(aciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、碘苷(idoxuridine)、噴昔洛韋、曲金剛胺(tromantadine)、纈更昔洛韋(valganciclovir)及溴夫定(brivudine)（溴乙烯基去氧尿苷）、及膦甲酸鈉；CCR5趨化激素調節劑/人類巨細胞病毒糖蛋白抑制劑，諸如MB-66；Hsp 90抑制劑，諸如BJ-B11；葡萄糖皮質素受體促效劑，諸如氫可的松(hydrocortisone)；干擾素α1配體調節劑，諸如干擾素α1b、重組人類干擾素α1b；干擾素α2配體調節劑，諸如重組人類干擾素α-2b；干擾素β配體調節劑，諸如干擾素β-1a (RebiSmart™)；抗HSV封套糖蛋白D抗體，諸如UB-621；T細胞表面糖蛋白CD8刺激劑，諸如免疫原性肽、脂肪酸合成酶抑制劑，諸如TVB-2640；抗HSV封套糖蛋白D單株抗體，諸如HDIT-101；碘苷、玻璃酸酶抑制劑，諸如阿斯君默(SPL-7013)；HSV-529；BTL-TML-HSV、二十二烷醇、MAR-8644、MAR-8658、NV-HHV-101、及PRL-01。

第1型單純疱疹病毒(HSV-1)組合療法

【0410】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

用於治療及/或預防人類α疱疹病毒1（又名單純疱疹病毒（第1型）; HSV-1；NCBI:txid10298)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防HSV-1感染之例示性藥劑包括DNA聚合酶抑制劑/胸苷激酶抑制劑，諸如阿昔洛韋；CRISPR相關核酸內切酶Cas9調節劑，諸如EBT-104；菸鹼性乙醯膽鹼受體拮抗劑，諸如RPI-78M；週期蛋白依賴性激酶9抑制劑，諸如FIT-039；及ZEP-3Na。

第2型單純疱疹病毒(HSV-2)組合療法

【0411】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防人類α疱疹病毒2（又名單純疱疹病毒（第2型）; HSV-2；NCBI:txid10310)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防HSV-2感染之例示性藥劑包括菸鹼性乙醯膽鹼受體拮抗劑，諸如RPI-78M；抗單純疱疹病毒單株抗體，諸如HDIT-101；抗疱疹病毒封套糖蛋白D抗體，諸如UB-621；EBT-105、ALLOFERON™；HIV gp120/gp160/gp41蛋白抑制劑，諸如格里菲斯辛；玻璃酸酶抑制劑，諸如阿斯君默(SPL-7013)。

生殖器疱疹組合療法

【0412】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防生殖器疱疹感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防生

殖器疱疹感染之例示性藥劑包括DNA聚合酶抑制劑，諸如泛昔洛韋、噴昔洛韋；干擾素α2配體調節劑，諸如YALLAFERON®；抗疱疹病毒封套糖蛋白D抗體，諸如UB-621；干擾素γ、ALLOFERON™、ZEP-3Na、SQX-77、及抗STI抗體。

抗HSV抗體

【0413】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與特異性結合至HSV蛋白，例如HSV糖蛋白B (gB)及HSV糖蛋白D (gD)之抗體組合或共投。可組合或共投之例示性抗HSV抗體包括但不限於HDIT101及mAb 2c，其結合至HSV糖蛋白B (gB)。mAb 2c係描述於Krawczyk, *et al., J Virol*. 2011 Feb; 85(4):1793-803；Krawczyk, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 23;110(17):6760-5；及美國專利第8,889,137號及第9,657,088號；抗體UB-621，其結合至HSV糖蛋白D (gD)且係描述於Lee, *et al., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2013 Oct; 69(Pt 10):1935-45及美國專利第8,431,118號及第8,252,906號。

巨細胞病毒(CMV)組合療法

【0414】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

用於治療及/或預防巨細胞病毒(CMV)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防CMV感染之例示性藥劑包括DNA聚合酶抑制劑，諸如更昔洛韋、福米韋生、福米韋生鈉、纈更昔洛韋；DNA聚合酶抑制劑/絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶UL97調節劑，諸如費洛西洛韋(filociclovir)；大終止酶蛋白抑制劑，諸如AIC-387、AIC-476；絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶UL97抑制劑，諸如馬立巴韋(maribavir)；病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑，諸如代多克斯(didox)；核糖核酸酶刺激劑，諸如豹蛙酶(ranpirnase)；突觸融合蛋白5抑制劑，諸如Retro-94；大終止酶蛋白抑制劑，諸如萊特目韋(letermovir)；青蒿素衍生物，諸如NPC-21；抗CMV抗體，諸如BT-084 (Cytotect® CP)；HLA第I型抗原A-11α/HLA第I型抗原A-2α/HLA第I型抗原A-24α調節劑，諸如同種異體抗CMV-TCR-T細胞療法；人類巨細胞病毒糖蛋白抑制劑，諸如CMV-345（gB抑制劑）、CMV-IVIG；及用於治療CMV之其他藥物，諸如USC-505、USC-596、CMV pp65、及ppM83衍生肽、青蒿酮(artemifone) (BAY-44-9585)、PG-36、CMX-16669、HN-0141、ALVR-105、CMV pH4人類免疫球蛋白、Cytovir™、抗病毒細胞毒性T細胞療法、CMV TCR轉導T細胞、及艾迪雷路瑟(adimlecleucel)。

水痘帶狀疱疹病毒(VZV)組合療法

【0415】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防水痘帶狀疱疹病毒(VZV)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防VZV感染之例示性藥劑包括DNA聚合酶抑制劑，諸如噴昔洛韋、泛

昔洛韋、伐昔洛韋、阿昔洛韋；DNA引子酶抑制劑/解螺旋酶抑制劑，諸如阿莫奈韋；干擾素α2配體調節劑，諸如干擾素α-2b、YALLAFERON®、聚乙二醇化干擾素α-1b、INTEFEN®、干擾素α-2a、ANTERFERON®；干擾素β配體調節劑，諸如REBISMART™；免疫球蛋白促效劑，諸如VARICELLON®、Zoster免疫球蛋白-VF；抗水痘帶狀疱疹病毒抗體，諸如VariZIG®；及其他抗VZV藥劑，諸如OV-02及HERPECIDE™。

艾司坦-巴爾病毒(EBV)組合療法

【0416】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與用於治療及/或預防艾司坦-巴爾病毒(EBV)感染之藥劑組合或共投。用於治療及/或預防EBV感染之例示性藥劑包括NKG2D配體調節劑，諸如帕米膦酸；艾司坦-巴爾核抗原1抑制劑，諸如VK-2019、抗艾司坦-巴爾病毒(EBV)肽；HLA第I型抗原A-11α/HLA第I型抗原A-2α/HLA第I型抗原A-24α調節劑，諸如同種異體抗EBV-TCR-T細胞；艾司坦-巴爾核抗原/潛伏膜蛋白1及蛋白2/分泌蛋白BARF1調節劑，諸如巴塔賽爾(baltaleucel)-T (CMD-003)；及其他藥劑，諸如ALVR-105及抗病毒細胞毒性T細胞療法。

## 11. 預防及治療之方法–冠狀病毒

【0417】 進一步提供用於治療、減輕、改善、或預防下列之方法：冠狀病毒感染，例如β冠狀病毒(NCBI:txid694002)感染，例如沙貝病毒(sarbecovirus)

(NCBI:txid2509511)感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染(NCBI:txid694009)，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2; NCBI:txid2697049)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病），其中方法包含向有需要之對象投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物及治療有效量的一或多種額外治療劑。投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物在感染的病毒複製期期間（例如在感染後的初始1至3週期間，例如在症狀開始後的前10、9、8、7、6、5、4、3、或2天內）及在任何症狀或細胞介素風暴適應症之前最有用。視情況，多核苷酸可存在於載體，例如病毒載體中。

【0418】 在另一態樣中，提供用於治療、減輕、改善、或預防下列之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物：冠狀病毒感染，例如β冠狀病毒(NCBI:txid694002)感染，例如沙貝病毒(NCBI:txid2509511)感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染(NCBI:txid694009)，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2; NCBI:txid2697049)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病）。

【0419】 在一些實施例中，相關疾病或病症係由冠狀病毒感染的感染造成，例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群

(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染。可藉由如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物預防、減輕、改善、或治療之由SARS相關冠狀病毒感染造成之例示性相關疾病或病症包括COVID-19、SARS、中東呼吸症候群(MERS)、及貓傳染性腹膜炎(FIP)。在某些實施例中，對象係經病毒抑制之冠狀病毒感染哺乳動物，然而在其他實施例中，對象係未接受過治療之冠狀病毒感染哺乳動物。在某些實施例中，對象已經診斷為冠狀病毒感染（例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染），或被視為具有發展冠狀病毒感染（例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染）之風險。具有冠狀病毒相關疾病或病症之風險之對象包括與經感染之人接觸或以一些其它方式暴露於冠狀病毒的病患。可在冠狀病毒相關疾病或病症之症狀特徵表徵之前向症狀前對象投予預防性藥劑，以使疾病或病症被預防或替代地延遲其進展。在一些實施例中，對象無症狀。

【0420】 亦提供用於預防或抑制對象（例如人類對象）的冠狀病毒病毒力價、病毒複製、病毒增生、或冠狀病毒病毒DNA或冠狀病毒蛋白的量增加之方法。在一實施例中，方法包含向有需要之對象提供有效預防對象的冠狀病毒力價、病毒複製、或一或多個冠狀病毒株或單離物之冠狀病毒蛋白的量增加之量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其

同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在某些實施例中，方法進一步包含例如在提供如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物給對象之前及之後的一或多個時間點測量冠狀病毒病毒或蛋白的量。用於判定對象的冠狀病毒病毒DNA或蛋白的量之方法及生物標記係所屬技術領域中已知及可得，包括多核苷酸偵測測試（例如PCR、環介導等溫擴增(LAMP)測定）及抗原偵測測試，例如描述於例如Cheng, *et al., Ann Intern Med*. (2020) 172(11):726-734；Deeks, *et al., Cochrane Database Syst Rev*. (2020) 6(6):CD013652；Mathur and Mathur, *Am J Clin Pathol*. (2020) 154(1):1-3；Touma, *J Mol Med (Berl)*. (2020) 98(7):947-954；Ji, *et al., Biosens Bioelectron*. (2020) 166:112455；Chan, *et al.*, *J Clin Microbiol*. (2020) 58(5):e00310-20；Udugama, *et al.*, *ACS Nano*. (2020) 14(4):3822-3835；Vashist, *Diagnostics* (Basel). (2020) 10(4):202；Oliveira, *et al., Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. (2020) 62:e44；及Kashir and Yaquinuddin, *Med Hypotheses* (2020) doi: 10.1016/j.mehy.2020.109786; PMID: 32361529。

【0421】 在某些態樣中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可用於例如抑制本文所述之某些病毒諸如冠狀病毒單離物、預防性抑制或預防本文所述之某些病毒諸如冠狀病毒單離物感染、偵測樣本中之本文所述之某些病毒諸如

冠狀病毒單離物、抑制本文所述之某些病毒諸如冠狀病毒單離物、或診斷本文所述之某些病毒諸如冠狀病毒單離物之方法。

【0422】 進一步提供用於治療冠狀病毒感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，本揭露提供用於預防冠狀病毒感染之方法，其包含向有需要之人類對象投予治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

**a. 冠狀病毒組合療法**

【0423】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與可用於治療冠狀病毒，例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2(SARS-CoV-2)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病）之一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合或共投。

抗病毒劑

【0424】 在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抑制冠狀病毒之複製之抗病毒劑組合或共投，例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病）。用於治療冠狀病毒感染之例示性抗病毒劑包括但不限於5-取代2'-去氧尿苷類似物、核苷類似物、焦磷酸鹽類似物、核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、進入抑制劑、非環狀鳥苷類似物、非環狀核苷膦酸酯類似物、干擾素、免疫刺激劑、寡核苷酸、抗有絲分裂抑制劑、四級銨化合物，諸如氯化銨、鯨蠟基吡啶鎓、及米拉米斯汀(miramistin)（見Baker, *et al.*, *Pharm Res*. 2020 May 25;37(6):104）、及其組合。

【0425】 在一些實施例中，額外治療劑係5-取代2'-去氧尿苷類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：碘苷、曲氟尿苷、溴夫定[BVDU]、及其組合。

【0426】 在一些實施例中，額外治療劑係核苷類似物。例如，在一些實施例中，額外治療劑係選自由下列所組成之群組：瑞德西韋(VEKLURY®)、阿糖腺苷、恩替卡韋(ETV)、替比夫定、拉米夫定、阿德福韋雙匹酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(TDF)、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係法匹拉韋、利巴韋林、加利西韋、或其組合。在一些實施例中，額外治療劑係β-D-N4-羥基胞苷(NHC)、EIDD-2801 (Ridgeback Biotherapeutics)、EIDD-1931 (Ridgeback Biotherapeutics))、桑吉瓦黴素(sangivamycin)、或其組合。

【0427】 在一些實施例中，額外治療劑係核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係齊多夫定、地達諾新(didanosine)、扎西他濱、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韋、恩曲他濱、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係β-d-N4-羥基胞苷(NHC)、EIDD-2801、EIDD-1931、或其組合。

【0428】 在一些實施例中，額外治療劑係非核苷反轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由下列所組成之群組：奈韋拉平、地拉韋啶、依法韋侖、依曲韋林、利匹韋林、及其組合。

【0429】 在一些實施例中，額外治療劑係選自艾弗麥克素(ivermectin)、同種異體自然殺手(NK)細胞（例如CYNK-001；Celularity）、核糖核酸酶（例如豹蛙酶(ONCONASE®)）、合成絲胺酸蛋白酶抑制劑（例如萘莫司他甲磺酸酯(Nafamostat mesylate)、病毒孔蛋白通道阻斷劑，例如冠狀病毒病毒孔蛋白E通道阻斷劑（例如金剛烷胺）、冠狀病毒穿刺針糖蛋白(S1)抑制劑（例如他福西帕林(tafoxiparin)）、及其組合。

抗體

【0430】 在一些實施例中，額外治療劑係抗體，例如可用於中和冠狀病毒感染，例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病）之單株抗體。在一些實施例中，抗體結合至冠狀病毒上之目標抗原，例如棘蛋白S1、棘蛋白S2。在一些實施例中，抗體結合至SARS-CoV2棘蛋白S1之表位或區域。結合至SARS-CoV2蛋白（例如棘蛋白S1）之表位或區域且可與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長

IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合或共投之例示性抗體包括但不限於VIR-7831；VIR-7832 (GSK/Vir Biotechnology)；47D11 (Universiteit Utrecht; Abbvie; Harbour BioMed)；JS-016 (Lilly; Beijing Institute for Microbiology; Shanghai Junshi Biosciences)；REGN-COV2（REGN10933與REGN10987之組合，亦稱為REGN-COV2或REGEN-COV™（卡西瑞偉單抗及英德偉單抗））(Regeneron; Hansen, *et al.*, *Science* (2020) 369(6506):1010-1014)；巴蘭尼單抗(bamlanivimab) (LY-CoV555; Eli Lilly/Abcellera)；JS016（艾賽維單抗(etesevimab)；LY-CoV016）(Junshi Biosciences; Chinese Academy of Sciences; Eli Lilly; Amgen)；巴蘭尼單抗(LY-CoV555)及艾賽維單抗(LY-CoV016)；BD-368-2 (Peking University)；S-309 (Humabs)；STI-4920及STI-1499 (Sorrento Therapeutics)；40591-MM43及40592-MM57 (Sino Biological)；TY027 (Tychan)；BAT2019、BAT2020 (Bio-Thera Solutions)；C19-AR (Kleo Pharmaceuticals)；CT-P59 (Celltrion)；STI-1499 (Sorrento Therapeutics)；ACE-MAB；CMAB-020；STI-4920 (Mabpharm; Sorrento Therapeutics)；CR3022（又名ab273073；abcam）；IgY-110 (IGY Immune Technologies & Life Sciences)；B38及H4（描述於Wu, *et al.*, *Science*, 2020 May 13; eabc2241. doi: 10.1126/science.abc2241 (PMID: 32404477)；多株抗體製劑，諸如康復期血漿（例如Thermogenesis；Kamada；Kedrion Biopharma；CSL；Takeda；Biotest；BPL；LFB；Octapharma；Grifols；Emergent BioSolutions；BARDA；Takeda Pharmaceutical）；及其組合。

## 12. 預防及治療之方法–癌症

【0431】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可用於治療、減輕、改善、及/或延遲癌症之進展，例如其中投予IL-2已顯示可誘導持久反應及抗腫瘤活性。向人類病患投予單獨IL-2或與額外抗癌症劑組合以用於治療數種不同類型的癌症，包括但不限於黑色素瘤（Atkins, *et al.*, *Cancer J Sci Am* 6 Suppl. (2000) 1:S11-4；Davar, *et al.*, *J Immunother Cancer*. (2017) 5:74；Buchbinder, *et al.*, *J Immunother Cancer* (2019) 7:49；及Ahmadzadeh, *et al.*, *Blood.* (2006) 107:2409-2414）；腎癌（上述Buchbinder, *et al.*；及上述Ahmadzadeh, *et al.*）；白血病（例如NCT00058799）；急性骨髓樣白血病(AML)（Lim, *et al.*, *Cancer Immunol Immunother* (1992) 34:337-342；Foa, *et al.*, *Br J Haematol* (1991) 77:491-496；Macdonald, *et al.*, *Leukemia Res*. (1990) 14:967-973；Miller, *et al.*, *Blood*. (2005) 105:3051-3057；及Bachanova, *et al.*, *Blood*. (2014) 123:3855-3863）；慢性淋巴球性白血病(CLL) (NCT00458679)；淋巴瘤(Burns, *et al.*, *Bone Marrow Transplant*. (2003) 32:177-186)；B細胞非霍奇金氏淋巴瘤（例如NCT02151903）；多發性骨髓瘤(MM) (Burjanadze, *et al.*, *Br J Haematol*. (2007) 139:206-216)；頭頸癌（例如NCT03978689；NCT04166006）；卵巢（例如NCT01883297）；間皮瘤（例如NCT02414945）；子宮內膜（例如NCT04438564）；前列腺（例如NCT00283829）；肉瘤（例如NCT04052334）；神經胚細胞瘤（例如NCT00003750；NCT01662804）；肝臟（例如NCT00004248）；肺部（例如NCT00016237）；乳房（例如

NCT00027807）；及食道、胃、胰（例如NCT00003125）癌症。單獨IL-2或與額外抗癌症劑組合用於治療、減輕、改善、及/或延遲癌症進展之用途係回顧於例如Qiao, *et al., Cell Mol Immunol* (2020) Jun 10 (PMID: 32523115)；及 Bendickova, *et al., J Leukoc Biol*. (2020) Jun 1 (PMID: 32480431)。

【0432】 因此，在一些實施例中，提供預防、減少、及/或抑制有需要之對象的癌細胞或癌細胞群復發、生長、增生、移動、及/或轉移之方法。進一步提供增强、改善、及/或增加有需要之對象對抗癌症療法的反應之方法。在一些實施例中，方法涉及向對象投予有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0433】 在另一態樣中，提供用於預防、減少、及/或抑制有需要之對象的癌細胞或癌細胞群復發、生長、增生、移動、及/或轉移之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。進一步提供用於增强、改善、及/或增加有需要之對象對抗癌症療法的反應之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

【0434】 如本文中所使用，用語「抑制癌症(inhibition of cancer)」及「抑制癌細胞增生(inhibition of cancer cell proliferation)」係指抑制癌細胞之生長、分裂、成熟、或存活性，及/或藉由細胞毒性、營養除盡、或誘導細胞凋亡所造成的個別或與其他癌細胞聚集之癌細胞的死亡。

【0435】 在一些實施例中，對象可為展現與癌症或過度增生性疾病（例如腫瘤）相關的一或多個症狀之人類。在一些實施例中，對象可為展現與癌症相關的一或多個症狀之人類。本文提供之癌症治療方法之任一者可用於治療各種階段的癌症。舉例來說，癌症階段包括但不限於早期、晚期、局部晚期、緩解、難治性、緩解後再度發生、及進行性。在一些實施例中，對象處於癌症早期。在其他實施例中，對象處於癌症晚期。在各種實施例中，對象患有第I期、第II期、第III期、或第IV期癌症。一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與一或多種額外治療劑可促進腫瘤減少或收縮、降低或抑制腫瘤生長或癌細胞增生、及/或誘導、增加、或促進腫瘤細胞殺滅。在一些實施例中，對象處於癌症緩解中。一或多次投予如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與一或多種額外治療劑可預防或延遲癌症之轉移或復發。

【0436】 在一些實施例中，對象可為具有發展癌症或過度增生性疾病之風險或基因上或以其他方式傾向（例如風險因子）於發展癌症或過度增生性疾病且已經診斷或尚未經診斷之人類。在一些實施例中，對象可為具有由病毒感染造成之疾病、病症、或其症狀之風險或基因上或以其他方式傾向（例如風險因子）於由病毒感染造成之疾病、病症、或其症狀且已經診斷或尚未經診斷之人類。

【0437】 此外，對象可為經歷一或多種標準療法，諸如化學療法、放射療法、免疫療法、手術、或其組合之人類。因此，一或多種激酶抑制劑可在投予化學療法、放射療法、免疫療法、手術、或其組合之前、之期間或之後投予。

【0438】 在某些實施例中，對象可為(i)實質上對至少一種化學療法治療呈現難治性、或(ii)在化學療法治療後復發、或(i)及(ii)兩者之人類。在一些實施例中，對象對至少二、至少三、或至少四種化學療法治療（包括標準或實驗性化學療法）呈現難治性。

【0439】 在一些實施例中，治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與本文所述之一或多種額外治療劑可(i)減少罹病細胞之數量；(ii)減少腫瘤大小；(iii)在一些程度上抑制、阻滯、延緩、及較佳地停止罹病細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制（例如在一些程度上延緩及較佳地停止）腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一些程度上和緩與癌症或骨髓增生性疾病相關的症狀之一或多者。在一些實施例中，治療有效量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物可選地與本文所述之一或多種額外治療劑可(i)減少癌細胞之數量；(ii)減少腫瘤大小；(iii)在一些程度上抑制、阻滯、延緩、及較佳地停止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制（例如在一些程度上延緩及較佳地停止）腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延

遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一些程度上和緩與癌症相關的症狀之一或多者。在各種實施例中，量足以改善、緩和、減少、及/或延遲癌症的症狀之一或多者。

【0440】 「增加(increased)」或「增強(enhanced)」的量（例如關於抗腫瘤反應、癌細胞轉移）係指本文所述之量或水準的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、或50或更多倍（例如100、500、1000倍）（包括介於之間及超過1的所有整數及小數點，例如2.1、2.2、2.3、2.4等）增加。亦可包括增加本文所述之量或水準的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少150%、至少200%、至少500%、或至少1000%。

【0441】 「降低(decreased)」或「減少(reduced)」或「較少(lesser)」的量（例如關於腫瘤大小、癌細胞增生或生長）係指本文所述之量或水準的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、或50或更多倍（例如100、500、1000倍）（包括介於之間及超過1的所有整數及小數點，例如1.5、1.6、1.7、1.8等）降低。亦可包括降低本文所述之量或水準的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或至少90%、至少100%、至少150%、至少200%、至少500%、或至少1000%。

【0442】 含有癌細胞之組織之實例包括但不限於乳房、前列腺、腦、血液、骨髓、肝臟、胰臟、皮膚、腎、結腸、卵巢、肺部、睪丸、陰莖、甲狀腺、副甲狀腺、腦下垂體、胸腺、視網膜、葡萄膜、結膜、脾臟、頭、頸、氣

管、膽囊、直腸、唾液腺、腎上腺、咽喉、食道、淋巴結、汗腺、皮脂腺、肌肉、心臟、及胃，該癌細胞之增生可藉由如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物減少及/或抑制且本文所述之方法可用於針對該癌細胞。

【0443】 在一些實施例中，對象患有實體腫瘤。在各種實施例中，癌症或腫瘤係惡性及/或轉移性。在各種實施例中，對象患有選自由上皮腫瘤（例如癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、鱗狀上皮內腫瘤）、腺體腫瘤（例如腺癌、腺瘤、腺肌瘤）、間葉或軟組織腫瘤（例如肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤、皮膚纖維肉瘤、神經纖維肉瘤、纖維性組織細胞瘤、血管肉瘤、血管黏液瘤、平滑肌瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、Spitz氏腫瘤、滑膜肉瘤）、及淋巴瘤所組成之群組的癌症。

【0444】 在各種實施例中，對象患有在或起源於選自由下列所組成之群組的組織或器官中之實體腫瘤：

- 骨（例如牙釉質瘤、動脈瘤樣骨性囊腫、血管肉瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮樣血管內皮瘤、骨纖維性發育不良、骨巨細胞腫瘤、血管瘤及相關病灶、骨胚細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、Ewing氏肉瘤）；
- 唇及口腔（例如齒源性成釉細胞瘤、口腔白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑色素瘤）；唾液腺（例如唾液腺多形性腺瘤、唾液腺腺樣囊狀癌、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺Warthin氏腫瘤）；

- 食道（例如Barrett氏食道、發育不良、及腺癌）；
- 胃腸道，包括胃（例如胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、轉移性沉積、胃類癌、胃肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮瘤）、小腸及平滑肌（例如靜脈內平滑肌瘤病）、結腸（例如結直腸腺癌）、直腸、肛門；
- 胰臟（例如漿液性腫瘤，包括小囊性或大囊性漿液性囊腺瘤、實體漿液性囊腺瘤、Von Hippel-Landau (VHL)相關漿液性囊狀腫瘤、漿液性囊腺癌；黏液性囊狀腫瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性腫瘤(IPMN)、管內嗜酸性細胞乳頭狀腫瘤(IOPN)、管內管狀腫瘤、囊狀腺泡腫瘤，包括腺泡細胞囊腺瘤、腺泡細胞囊腺癌、胰腺癌、侵入性胰管腺癌，包括管狀腺癌、腺鱗癌、膠體癌、髓質癌、肝樣癌、戒環細胞癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、腺泡細胞癌、神經內分泌腫瘤、神經內分泌微腺瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC)，包括小細胞或大細胞NEC、胰島素瘤、胃泌激素瘤、升糖素瘤、生產血清素之NET、體抑素瘤、VIP瘤、實體偽乳頭狀腫瘤(SPN)、胰母細胞瘤）；
- 膽囊（例如膽囊及肝外膽管癌、肝內膽管癌）；
- 神經內分泌（例如腎上腺皮質癌、類癌瘤、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體腺瘤）；
- 甲狀腺（例如退行性（未分化）癌、髓質癌、嗜酸性細胞腫瘤、乳頭狀癌、腺癌）；
- 肝臟（例如腺瘤、合併肝細胞及膽管癌、纖維層狀癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉、巢狀基質上皮腫瘤、未分化癌；肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管

囊腺癌、上皮樣血管內皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維性腫瘤、畸胎瘤、卵黃囊腫瘤、癌肉瘤、橫紋肌樣腫瘤）；

• 腎（例如ALK重排腎細胞癌、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎腺纖維瘤、黏液性管狀及梭狀細胞癌、腎瘤、腎胚細胞瘤（Wilms氏瘤）、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸性細胞瘤、腎細胞癌、琥珀酸鹽去氫酶缺乏型腎細胞癌、集合管癌）；

• 乳房（例如侵入性腺管癌，包括但不限於腺泡細胞癌、腺樣囊狀癌、頂漿腺癌、篩狀癌、富含肝糖/透明細胞、發炎性癌、富含脂質癌、髓質癌、組織變形性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌癌、嗜酸性細胞癌、乳頭狀癌、皮脂腺癌、分泌性乳癌、管狀癌；小葉癌，包括但不限於多形性癌、戒環細胞癌，

• 腹膜（例如間皮瘤；原發性腹膜癌）；

• 女性性器官組織，包括卵巢（例如絨毛膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、性索-基質腫瘤）、輸卵管（例如漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣腺癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化癌、Müllerian氏腫瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨毛膜癌、滋養層腫瘤）、子宮（例如子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌（例如子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、移行細胞癌、小細胞癌、未分化癌、間葉腫瘤）、平滑肌瘤（例如、子宮內膜基質結節、平滑肌肉瘤、子宮內膜基質肉瘤(ESS)、間葉腫瘤）、混合上皮及間葉腫瘤（例如腺纖維瘤、癌纖維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤（惡性混合中胚層肉瘤-MMMT））、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性密拉氏管混合腫瘤、妊娠性滋

養層腫瘤（部分水囊狀胎塊、完全水囊狀胎塊、侵入性水囊狀胎塊、胎盤部位腫瘤））、外陰、陰道；

- 男性性器官組織，包括前列腺、睪丸（例如生殖細胞腫瘤、精母細胞精原細胞瘤）、陰莖；
- 膀胱（例如鱗狀細胞癌、泌尿上皮癌、膀胱泌尿上皮癌）；
- 腦（例如神經膠質瘤（例如星狀細胞瘤，包括非浸潤性、低惡性度、退行性神經膠質母細胞瘤；寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤）、腦脊髓膜瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤（神經鞘瘤）、顱咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、腦下垂體腫瘤；
- 眼（例如視網膜瘤、視網膜胚細胞瘤、眼黑色素瘤、後葡萄膜黑色素瘤、虹膜錯構瘤）；
- 頭頸（例如鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(ELST)、表皮樣癌、包括鱗狀細胞癌(SCC)之喉癌（例如聲門癌、聲門上癌、聲門下癌、跨聲門癌）、原位癌、疣狀、梭狀細胞及基底樣SCC、未分化癌、喉腺癌、腺樣囊狀癌、神經內分泌癌、喉肉瘤）、頭頸副神經節瘤（例如頸動脈體、頸骨、迷走神經）；
- 胸腺（例如胸腺瘤）；
- 心臟（例如心臟黏液瘤）；
- 肺部（例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌、及大細胞癌、類癌（典型或非典型）、癌肉瘤、肺胚細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤）；
- 淋巴（例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、艾司坦-巴爾病毒(EBV)相關淋巴細

胞增生性疾病，包括B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤（例如伯基特氏淋巴瘤；大B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、外套細胞淋巴瘤、惰性B細胞淋巴瘤、低惡性度B細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關瀰漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外鼻腔型NK/T細胞淋巴瘤；周邊T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞T細胞淋巴瘤；濾泡性T細胞淋巴瘤；全身性T細胞淋巴瘤）、淋巴管平滑肌增生症）；

- 中樞神經系統(CNS)（例如神經膠質瘤，包括星狀細胞腫瘤（例如毛細胞型星狀細胞瘤、毛細胞黏液樣星狀細胞瘤、室管膜下巨細胞星狀細胞瘤、多形性黃星形細胞瘤、瀰漫性星狀細胞瘤、原纖維星狀細胞瘤、肥胖型星狀細胞瘤、原生質星狀細胞瘤、退行性星狀細胞瘤、神經膠質母細胞瘤（例如巨細胞神經膠質母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠質母細胞瘤）、及大腦神經膠質瘤病）、寡樹突神經膠質腫瘤（例如寡樹突神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤）、寡星狀細胞腫瘤（例如寡星狀細胞瘤、退行性寡星狀細胞瘤）、室管膜腫瘤（例如室管膜下瘤、黏液乳頭狀室管膜瘤、室管膜瘤（例如細胞性、乳頭狀、透明細胞、伸長細胞型）、退行性室管膜瘤）、視神經神經膠質瘤及非神經膠質瘤（例如脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元神經膠細胞性腫瘤、松果腺區腫瘤、胚胎性腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、腦下垂體腺瘤、顱及脊椎旁神經腫瘤、星區腫瘤）；神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、周邊神經鞘腫瘤、周邊神經胚細胞腫瘤（包括但不限於神經胚細胞瘤、神經節胚細胞瘤、神經節細胞瘤）、第19對三染色體症室管膜瘤）；

• 神經內分泌組織（例如副神經節系統，包括腎上腺髓質（嗜鉻細胞瘤）及腎上腺外副神經節（（腎上腺外）副神經節瘤）；

• 皮膚（例如透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維性組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑色素瘤（包括皮膚黑色素瘤、黏膜黑色素瘤）、基底細胞癌、毛髮基質瘤、Spitz氏腫瘤）；及

• 軟組織（例如侵略性血管黏液瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺泡軟組織肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣纖維性組織細胞瘤、滑膜肉瘤、雙相滑膜肉瘤、透明細胞肉瘤、皮膚纖維肉瘤隆凸、硬纖維瘤型纖維瘤病、小圓細胞腫瘤、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、Ewing氏腫瘤/原始神經外胚層腫瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、脊椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、脂胚細胞瘤、脂瘤、軟骨狀脂瘤、脂肉瘤/惡性脂瘤性腫瘤、脂肉瘤、黏液樣脂肉瘤、纖維黏液樣肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟組織惡性黑色素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、分化良好脂肉瘤。

【0445】 在一些實施例中，對象患有血液癌症，例如白血病（例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴胚細胞白血病(ALL)、B細胞ALL、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、未分化白血病）、淋巴瘤（例如小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、Waldenström氏巨球蛋白血症(WM)）、及/或骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤(MM)）。

**b. 抗癌症組合療法**

【0446】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一、二、三、四、或更多種額外抗癌症治療劑組合或共投。

例示性抗癌症目標

【0447】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括但不限於目標（例如多肽或多核苷酸）之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑、或抑制劑，該目標包括但不限於：乙醯CoA羧化酶α（ACACA，又名ACC1；NCBI基因ID：31）；乙醯CoA羧化酶β（ACACB，又名ACC2；NCBI基因ID：32）；酪胺酸激酶非受體2（TNK2，又名ACK1；NCBI基因ID：10188）、腺苷去胺酶RNA特異性（ADAR，又名ADAR1；NCBI基因ID：103）；腺苷去胺酶RNA特異性B1（ADARB1、ADAR2；NCBI基因ID：104）；腺苷酸環化酶（例如ADCY1、ACDY2、ACDY3、ACDY4、ACDY5、6、ACDY7、ACDY8、ACDY9、ACDY10；分別地NCBI基因ID：107至115及55811）、CD38（又名ADP核糖環化酶1 (ADPRC1)；NCBI基因ID：952）；黑皮質素2受體（MC2R；又名促腎上腺皮質荷爾蒙受體(ACTHR)；NCBI基因ID：4158）；鹼性磷酸酶（例如腸(ALPI)、胎盤(ALPP)、胎盤樣(ALPG)、肝/骨/腎（(ALPL)組織非特異性））；α腎上腺素受體（例如腎上腺素受體α1A（ADRA1A；NCBI基因ID：148；腎上腺素受體

α1B（ADRA1B；NCBI基因ID：147；腎上腺素受體α1D（ADRA1D；NCBI基因ID：146；腎上腺素受體α2A（ADRA2A；NCBI基因ID：150；腎上腺素受體α2B；ADRA2B；NCBI基因ID：151；腎上腺素受體α2C（ADRA2C；NCBI基因ID：152））；β腎上腺素受體（例如腎上腺素受體β1（ADRB1；NCBI基因ID：153）；腎上腺素受體β2（ADRB2；NCBI基因ID：154）；腎上腺素受體β3（ADRB3；NCBI基因ID：155））；側氧戊二酸去氫酶（OGDH；又名α-酮戊二酸去氫酶(AKGDH)；NCBI基因ID：4967）；丙胺醯基胺肽酶（膜）（ANPEP，又名APN、CD13；NCBI基因ID：290）；內質網胺肽酶1（ERAP1；NCBI基因ID：51752）；內質網胺肽酶2（ERAP2；NCBI基因ID：64167）；X-脯胺醯基胺肽酶（例如XPNPEP1、XPNPEP2、XPNPEP3；分別地NCBI基因ID：7511、7512、及63929）；AMP活化蛋白激酶（例如PRKAA1、PRKAA2、PRKAB1、PRKAG2；分別地NCBI基因ID：5562、5563、5564、及51422）；ALK受體酪胺酸激酶（ALK，又名CD246；NCBI基因ID：238）、活化素A受體樣第1型（ACVRL1，又名ALK1；NCBI基因ID：94）；活化素A受體第1型（ACVR1，又名ALK2；NCBI基因ID：90）；雄性激素受體（AR；NCBI基因ID：367）；促血管生成素1（ANGPT1；NCBI基因ID：284）；促血管生成素2（ANGPT2；NCBI基因ID：285）；血管張力素原（AGT；NCBI基因ID：183）；AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1（例如AKT1、AKT2、AKT3；分別地NCBI基因ID：207、208、及10000）；載脂蛋白A1（APOA1；NCBI基因ID：335）；TNF超家族成員10（TNFSF10；又名APO2L；CD253；TRAIL；NCBI基因ID：8743）；TNF受體超家族成員10a（TNFRSF10A；又名DR4；APO2；CD261；TRAILR1）；TNF受體超家族成員10b（TNFRSF10B，又名CD262、

DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）；TNF受體超家族成員10c（TNFRSF10C，又名CD263、TRAILR3；NCBI基因ID：8794）；TNF受體超家族成員10d（TNFRSF10D，又名CD264、TRAILR4；NCBI基因ID：8793）；Fas細胞表面死亡受體（FAS；又名CD95、APO-1；NCBI基因ID：355）；Fas配體（FASLG，又名CD178、CD95-L、CD95L、FASL、TNFSF6；NCBI基因ID：356）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶5（MAP3K5，又名ASK1；NCBI基因ID：4217）；精胺酸酶1（ARG1；NCBI基因ID：383）；精胺酸酶2（ARG2；NCBI基因ID：384）；肽基精胺酸去亞胺酶（例如PADI1、PADI2、PADI3、PADI4、PADI6；分別地NCBI基因ID：29943、11240、51702、23569、及353238）；細胞色素P450家族19亞家族A成員1（CYP19A1；NCBI基因ID：1588）；星狀同源物1（ASTE1；NCBI基因ID：28990）；ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATR；NCBI基因ID：545）；極光激酶A（例如AURKA、AURKB、AURKC；分別地NCBI基因ID：6790、9212、6795）；AXL受體酪胺酸激酶（AXL；NCBI基因ID：558）；TNF受體超家族成員9（TNFRSF9，又名4-1BB、CD137、CDw137；NCBI基因ID：3604）；TNF超家族成員9（TNFSF9，又名4-1BB-L、CD137L、TNLG5A；NCBI基因ID：8744）；含桿狀病毒IAP重複5（BIRC5；NCBI基因ID：332）；basigin（Ok血型）（BSG；NCBI基因ID：682）；BCL2細胞凋亡調節子（BCL2；NCBI基因ID：596）；BCL2結合組分3（BBC3；NCBI基因ID：27113）；BCL2樣11（BCL2L11；NCBI基因ID：10018）；ABL原致癌基因1，非受體酪胺酸激酶（ABL1，又名BCR-ABL；NCBI基因ID：25）；RhoGEF及GTP酶之BCR活化子（BCR；NCBI基因ID：613）；連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）；CD19

（NCBI基因ID：930）；膜橫跨4域A1（MS4A1，又名CD20；NCBI基因ID：931）；CD22（又名SIGLEC2；NCBI基因ID：933）；TNF超家族成員13b（TNFSF13B，又名BAFF、CD257；NCBI基因ID：10673）；TNF超家族成員13（TNFSF13；又名APRIL、CD256；NCBI基因ID：8741）；TNF受體超家族成員13B（TNFRSF13B，又名TACI、CD267；NCBI基因ID：23495）；TNF受體超家族成員17（TNFRSF17；又名BCMA、CD269；NCBI基因ID：608）；TNF超家族成員13b（TNFSF13B，又名BAFF、CD257；NCBI基因ID：10673）；TNF受體超家族成員13C（TNFRSF13C，又名BAFFR；CD268；NCBI基因ID：115650）；骨型態發生蛋白10（BMP10；NCBI基因ID：27302）；生長分化因子2（GDF2，又名BMP9；NCBI基因ID：2658）；轉變生長因子受體（例如TGFBR1，又名ALK-5（NCBI基因ID：7046）；TGFBR2（NCBI基因ID：7048）；TGFBR3（NCBI基因ID：7049））；轉變生長因子β（例如TGFB1（NCBI基因ID：7040）；TGFB2（NCBI基因ID：7042）；TGFB3（NCBI基因ID：7043）；T盒轉錄因子T（TBXT；NCBI基因ID：6862）；緩激肽受體（例如BDKRB1（NCBI基因ID：623）；BDKRB2（NCBI基因ID：624））；B-Raf原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（BRAF；NCBI基因ID：673）；含布羅莫域蛋白（例如BRD1（NCBI基因ID：23774）；BRD2（NCBI基因ID：6046）；BRD3（NCBI基因ID：8019）；BRD4（NCBI基因ID：23476）；布羅莫域睪丸相關（BRDT，又名BRD6，NCBI基因ID：676）；BRD7（NCBI基因ID：29117）；BRD8（NCBI基因ID：10902）；BRD9（NCBI基因ID：65980））；Bruton氏酪胺酸激酶（BTK；NCBI基因ID：695）；鈣調蛋白（例如CALM1（NCBI基因ID：801）；CALM2（NCBI

基因ID：805）；CALM3（NCBI基因ID：808））；鈣/鈣調蛋白依賴性蛋白激酶（例如CAMK1（NCBI基因ID：8536）；CAMK1D（NCBI基因ID：57118）；CAMK2A（NCBI基因ID：815）；CAMK2B（NCBI基因ID：816）；CAMK2D（NCBI基因ID：817）；CAMK2G（NCBI基因ID：818））；大麻素受體（例如CNR1（NCBI基因ID：1268）；CNR2（NCBI基因ID：1269））；碳酸酐酶（例如CA1（NCBI基因ID：759）；CA2（NCBI基因ID：760）；CA3（NCBI基因ID：761）；CA4；（NCBI基因ID：762）；CA5A（NCBI基因ID：763）；CA6（又名GUSTIN；NCBI基因ID：765）；CA7（NCBI基因ID：766）；CA8（NCBI基因ID：767）；CA9（又名CAIX；NCBI基因ID：768）；CA10（NCBI基因ID：56934）；CA12（NCBI基因ID：771）；CA14（NCBI基因ID：23632））；酪蛋白激酶（例如CSNK1A1（NCBI基因ID：1452）；CSNK1D（NCBI基因ID：1453）；CSNK1E（NCBI基因ID：1454）；CSNK2A1（NCBI基因ID：1457）；CSNK2A2（NCBI基因ID：1459）；CSNK2B；NCBI基因ID：1460））；凋亡蛋白酶（例如CASP1（NCBI基因ID：834）；CASP2（NCBI基因ID：835）；CASP3（NCBI基因ID：836）；CASP6（NCBI基因ID：839）；CASP7（NCBI基因ID：840）；CASP8（NCBI基因ID：841）；CASP9（NCBI基因ID：842）；CASP10（NCBI基因ID：843）；CASP12（NCBI基因ID：100506742））；CASP8及FADD樣細胞凋亡調節子（CFLAR；NCBI基因ID：8837）；含核苷酸結合寡聚域2（NOD2；又名CARD15；NCBI基因ID：64127）；組織蛋白酶G（CTSG；NCBI基因ID：1511）；趨化激素（C-C模體）受體（例如CCR1（NCBI基因ID：1230）；CCR2（NCBI基因ID：729230）；CCR3（NCBI基因ID：

1232）；CCR4（NCBI基因ID：1233）；CCR5（NCBI基因ID：1234）；CCR6（NCBI基因ID：1235）；CCR7（NCBI基因ID：1236）；CCR8（NCBI基因ID：1237）；CCR9（NCBI基因ID：10803））；趨化激素（C-X-C模體）受體（例如CXCR1（NCBI基因ID：3577）；CXCR2（NCBI基因ID：3579）；CXCR3（NCBI基因ID：2833）；CXCR4（NCBI基因ID：7852）；CXCR5（NCBI基因ID：643）；CXCR6（NCBI基因ID：10663））；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7；又名CAK；NCBI基因ID：1022）；檢查點激酶（例如CHEK1（NCBI基因ID：1111）；CHEK2（NCBI基因ID：11200）；C-C模體趨化激素配體21（CCL21；NCBI基因ID：6366）；膽囊收縮素受體（例如CCKAR（NCBI基因ID：886）；CCKBR（NCBI基因ID：887））；絨毛膜性腺激素；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶（KIT；又名c-kit、CD117；NCBI基因ID：3815）；KIT配體（KITLG，又名MGF、幹細胞因子(SCF)、SF、SHEP7、Steel因子(SLF)；NCBI基因ID：4254）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH，又名細胞介素傳訊抑制因子(SOCS)；NCBI基因ID：1154）；密連蛋白（例如CLDN1（NCBI基因ID：9076）；CLDN2（NCBI基因ID：9075）；CLDN3（NCBI基因ID：1365）；CLDN4（NCBI基因ID：1364）；CLDN5（NCBI基因ID：7122）；CLDN6（NCBI基因ID：9074）；CLDN7（NCBI基因ID：1366）；CLDN8（NCBI基因ID：9073）；CLDN10（NCBI基因ID：9071）；CLDN11（NCBI基因ID：5010）；CLDN14（NCBI基因ID：23562）；CLDN16（NCBI基因ID：10686）；CLDN18（NCBI基因ID：51208）；CLDN23（NCBI基因ID：137075））；CD4（NCBI基因ID：920）；CD27（又名TNFRSF7；NCBI基因ID：939）；整合素次單元β1（ITGB1，又名CD29；

NCBI基因ID：3688）；TNF受體超家族成員8（TNFRSF8，又名CD30；NCBI基因ID：943）；CD33（又名SIGLEC3；NCBI基因ID：945）；CD37（NCBI基因ID：951）；CD40（又名TNFRSF5；NCBI基因ID：958）；CD40配體（CD40LG；又名TNFSF5、CD40L、CD154；NCBI基因ID：959）；CD44分子（Indian血型）（CD44；NCBI基因ID：960）；蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型（PTPRC；又名B220、CD45；NCBI基因ID：5788）；CD47（又名IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961）；整合素次單元α2（ITGA2，又名CD49B；NCBI基因ID：3673）；整合素次單元αV（ITGAV，又名CD51；NCBI基因ID：3685）；CD52（NCBI基因ID：1043）；CD55分子（Cromer血型）（CD55；NCBI基因ID：1604）；CD58（NCBI基因ID：965）；CEA細胞黏附分子5（CEACAM5，又名CD66e；NCBI基因ID：1048）；CEA細胞黏附分子6（CEACAM6，又名CD66c；NCBI基因ID：4680）、CD70（又名TNFSF7、CD27L；NCBI基因ID：970）；CD74（又名HLADG、II、Ia-GAMMA；NCBI基因ID：972）；CD79A（NCBI基因ID：973）；CD79B（NCBI基因ID：974）；CD80（又名B7、B7-1、CD28LG；NCBI基因ID：941）；CD28（NCBI基因ID：940）；CD99分子（Xg血型）（CD99，又名MIC2；NCBI基因ID：4267）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4，又名CD134、OX40；NCBI基因ID：7293）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾（例如KIR2DL1，又名CD158A（NCBI基因ID：3802）；KIR2DL2，又名CD158B1（NCBI基因ID：3803）；KIR2DL3，又名CD158B2（NCBI基因ID：3804）；KIR2DL4，又名CD158D（NCBI基因ID：3805）；KIR2DL5A，又名CD158F（NCBI基因ID：57292）；KIR2DL5B（NCBI基因

ID：553128））；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及短細胞質尾（例如KIR2DS1，又名CD158H（NCBI基因ID：3806）；KIR2DS2，又名CD158J（NCBI基因ID：100132285）；KIR2DS3（NCBI基因ID：3808）；KIR2DS4，又名CD158I（NCBI基因ID：3809）；KIR2DS5，又名CD158G（NCBI基因ID：3810）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾（例如KIR3DL1，又名CD158E1（NCBI基因ID：3811）；KIR3DL2，又名CD158K（NCBI基因ID：3812）；KIR3DL3，又名CD158Z（NCBI基因ID：115653））；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及短細胞質尾（例如KIR3DS1，又名CD158E2（NCBI基因ID：3813））；CD276（又名B7-H3；NCBI基因ID：80381）；簇蛋白（CLU，又名APO-J；NCBI基因ID：1191）；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶（MET，又名HGFR、c-Met；NCBI基因ID：4233）；補體C3（C3；NCBI基因ID：718）；細胞溝通網路因子2（CCN2，又名結締組織生長因子(CTGF)；NCBI基因ID：1490）；COP9信號小體次單元5（COPS5；NCBI基因ID：10987）；群落刺激因子1（CSF1，又名MCSF；NCBI基因ID：1435）；群落刺激因子1受體（CSF1R，又名C-FMS、CD115；NCBI基因ID：1436）；群落刺激因子2（CSF2，又名GMCSF；NCBI基因ID：1437）；群落刺激因子2受體次單元α（CSF2RA，又名CD116、GMCSFR；NCBI基因ID：1438）；群落刺激因子2受體次單元β（CSF2RB，又名CD131、IL3RB、IL5RB；NCBI基因ID：1439）；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA4，又名CD152；NCBI基因ID：1493）；含C型凝集素域9A（CLEC9A，又名CD370；NCBI基因ID：283420）；週期蛋白D1（CCND1，又名BCL1；NCBI基因ID：595）；週期蛋白G1（CCNG1；NCBI基因ID：

900）；週期蛋白依賴性激酶（例如CDK1（NCBI基因ID：983）；CDK2（NCBI基因ID：1017）；CDK3（NCBI基因ID：1018）；CDK4（NCBI基因ID：1019）；CDK5（NCBI基因ID：1020）；CDK6（NCBI基因ID：1021）；CDK7（NCBI基因ID：1022）；CDK8（NCBI基因ID：1024）；CDK9（NCBI基因ID：1025）；CDK10（NCBI基因ID：8558）；CDK11A（NCBI基因ID：728642）；CDK11B（NCBI基因ID：984）；CDK12（NCBI基因ID：51755）；CDK13（NCBI基因ID：8621）；CDK14（NCBI基因ID：5218）；CDK15（NCBI基因ID：65061）；CDK16（NCBI基因ID：5127）；CDK17（NCBI基因ID：5128）；CDK18（NCBI基因ID：5129）；CDK19（NCBI基因ID：23097）；CDK20（NCBI基因ID：23552））；細胞色素c氧化酶次單元I（COX1；NCBI基因ID：4512）；細胞色素c氧化酶次單元II（COX2；NCBI基因ID：4513）；豪豬O-醯基轉移酶（PORCN，又名PORC、PPN；NCBI基因ID：64840）；細胞色素P450酶（例如CYP11B2（NCBI基因ID：1585）；CYB2B6（NCBI基因ID：1555）；CYP17A1（NCBI基因ID：1586）；CYP2D6（NCBI基因ID：1565）；CYP3A4（NCBI基因ID：1576）；細胞色素p450氧化還原酶（POR、P450R；NCBI基因ID：5447）；細胞介素傳訊蛋白抑制因子（例如SOCS1（NCBI基因ID：8651）；SOCS2（NCBI基因ID：8835）；SOCS3（NCBI基因ID：9021）；SOCS4（NCBI基因ID：122809）；SOCS5（NCBI基因ID：9655）；SOCS6（NCBI基因ID：9306）；SOCS7（NCBI基因ID：30837））；異檸檬酸去氫酶(NADP(+))（例如IDH1（NCBI基因ID：3417）；IDH2（NCBI基因ID：3418））；缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）；胞苷去胺酶（CDA；NCBI基因ID：978）；

載脂蛋白B mRNA編輯酶酶催化性次單元3G（APOBEC3G，又名A3G；NCBI基因ID：60489）；DNA甲基轉移酶1（DNMT1，又名MCMT；NCBI基因ID：1786）；DNA拓撲異構酶I（NCBI基因7150）；DNA拓撲異構酶IIα（TOP2A；NCBI基因ID：7153）；DNA拓撲異構酶IIβ（TOP2B；NCBI基因ID：7155）；DNA拓撲異構酶IIIα（TOP3A；NCBI基因ID：7156）；DNA拓撲異構酶IIIβ（TOP3B；NCBI基因ID：8940）；DNA聚合酶酶催化性次單元（例如POLA1（NCBI基因ID：5422）；POLB（NCBI基因ID：5423）；POLD1（NCBI基因ID：5424）；POLE（NCBI基因ID：5426）；POLG（NCBI基因ID；5428）；POLL（NCBI基因ID：27343））；盤基蛋白域受體酪胺酸激酶1（DDR1；NCBI基因ID：780）；盤基蛋白域受體酪胺酸激酶2（DDR2；NCBI基因ID：4921）；δ樣典型Notch配體（例如DLL1（NCBI基因ID：28514）；DLL3（NCBI基因ID：10683）；DLL4（NCBI基因ID：54567））；去氧核糖核酸酶1（DNASE1；NCBI基因ID：1773）；dickkopf WNT傳訊途徑抑制劑（例如DKK1（NCBI基因ID：22943）；DKK2（NCBI基因ID：27123）；DKK3（NCBI基因ID：27122）；DKK4（NCBI基因ID：27121））；二氫葉酸還原酶（DHFR；NCBI基因ID：1719）；二氫嘧啶去氫酶（DPYD；NCBI基因ID：1806）；二肽基肽酶4（DPP4，又名DPPIV、CD26；NCBI基因ID：1803）；聚(ADP-核糖)聚合酶1（PARP1；NCBI基因ID：142）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；BRCA1 DNA修復相關（BRCA1；NCBI基因ID：672）；DNA引子酶（例如PRIM1（NCBI基因ID：5557）；PRIM2（NCBI基因ID：5558）；去氧尿苷三磷酸酶（DUT，又名dUTP酶；NCBI基因ID：1854）；多巴色素互變異構酶（DCT；NCBI基因ID：1638）；棘皮動物微管

樣蛋白（例如EML1（NCBI基因ID：2009）；EML2（NCBI基因ID：24139）；EML3（NCBI基因ID：256364）；EML4（NCBI ID：27436）；EML5（NCBI基因ID：161436）；EML6（NCBI基因ID：400954）；表皮生長因子（EGF；NCBI基因ID：1950）；表皮生長因子受體（EGFR，又名ERBB1、HER1；NCBI基因ID：1956）；erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2；又名HER2；HER-2/neu；NCBI基因ID：2064）；erb-b2受體酪胺酸激酶3（ERBB3，又名HER3；NCBI基因ID：2065）；erb-b2受體酪胺酸激酶4（ERBB4，又名HER4；NCBI基因ID：2066）；嗜中性球表現彈性酶（ELANE；NCBI基因ID：1991）；真核轉譯伸長因子1（例如EEF1A1（NCBI基因ID：1915）；EEF1A2（NCBI基因ID：1917）；EEF1B2（NCBI基因ID：1933））；真核轉譯伸長因子2（EEF2；NCBI基因ID：1938）；內皮糖蛋白（ENG；NCBI基因ID：2022）；熱休克蛋白90β家族成員1（HSP90B1，又名GRP94；NCBI基因ID：7184）；CD248（又名內皮唾液酸蛋白、CD164L1、TEM1；NCBI基因ID：57124）；膠原蛋白XVIII型α1鏈（COL18A1；NCBI基因ID：80781；及藉由蛋白水解處理生產之內皮抑素）；內皮素（例如EDN1，又名ET1，NCBI基因ID：1906；EDN2，又名ET2，NCBI基因ID：1907；EDN3，又名ET3，NCBI基因ID：1908）；zeste 2多梳蛋白抑制複合體2次單元之增強子（EZH2；NCBI基因ID：2146）；蝶素受體（例如EPHA1（NCBI基因ID：2041）；EPHA2（NCBI基因ID：1969）；EPHA3（又名HEK、HEK4；NCBI基因ID：2042）；EPHA4（NCBI基因ID：2043）；EPHA5（NCBI基因ID：2044）；EPHA6（NCBI基因ID：285220）；EPHA7（NCBI基因ID：2045）；EPHA8（NCBI基因ID：2046）；EPHA10（NCBI基因ID：

284656）；EPHB1（NCBI基因ID：2047）；EPHB2（NCBI基因ID：2048）；EPHB3（NCBI基因ID：2049）；EPHB4（NCBI基因ID：2050））；蝶素（例如EFNA1（NCBI基因ID：1942）；EFNA2（NCBI基因ID：1943）；EFNA3（NCBI基因ID：1944）；EFNA4（NCBI基因ID：1945）；EFNA5（NCBI基因ID：1946）；EPHA6（NCBI基因ID：285220）；EFNB1（NCBI基因ID：1947）；EFNB2（NCBI基因ID：1948）；EFNB3（NCBI基因ID：1949））；上皮致裂物質（EPGN，又名EPG；NCBI基因ID：255324）；上皮細胞黏附分子（EPCAM；又名TROP1、TACSTD1；NCBI基因ID：4072）；羥類固醇17-β去氫酶（例如HSD17B1（NCBI基因ID：3292）；HSD17B2（NCBI基因ID：3294）；HSD17B3（NCBI基因ID：3293）；HSD17B4（NCBI基因ID：3295）；HSD17B5（NCBI基因ID：8644）；HSD17B6（NCBI基因ID：8630）；HSD17B7（NCBI基因ID：51478）；HSD17B8（NCBI基因ID：7923）；HSD17B9（NCBI基因ID：5959）；HSD17B10（NCBI基因ID：3028）；HSD17B11（NCBI基因ID：51170）；HSD17B12（NCBI基因ID：51144）；HSD17B13（NCBI基因ID：345275）；HSD17B14（NCBI基因ID：51171））；雌激素受體（例如ESR1（又名ESRA；NCBI基因ID：2099）；ESR2（又名ESRB；NCBI基因ID：2100））；雌激素相關受體（例如ESRRA（NCBI基因ID：2101）；ESRRB（NCBI基因ID：2103）；ESRRG（NCBI基因ID：2104））；真核轉譯起始因子5（例如EIF5（NCBI基因ID：1983）；EIF5A（NCBI基因ID：1984）；EIF5A2（NCBI基因ID：56648）；EIF5AL1（NCBI基因ID：143244）；外輸蛋白（例如XPO1（NCBI基因ID：7514）；XPO4（NCBI基因ID：64328）；XPO5（NCBI基因ID：57510）；XPO6

（NCBI基因ID：23214）；XPO7（NCBI基因ID：23039））；致裂物質活化蛋白激酶（例如MAPK1，又名ERK2、p38（NCBI基因ID：5594）；MAPK3，又名ERK1（NCBI基因ID：5595）；MAPK4，又名ERK4（NCBI基因ID：5596）；MAPK6，又名ERK3（NCBI基因ID：5597）；MAPK7，又名ERK5（NCBI ID：5598）；MAPK8，又名JNK1（NCBI基因ID：5599）；MAPK9，又名JNK2（NCBI基因ID：5601）；MAPK10，又名JNK3（NCBI基因ID：5602）；MAPK11（NCBI基因ID：5600）；MAPK12，又名ERK6（NCBI基因ID：6300）；MAPK13（NCBI基因ID：5603）；MAPK14，又名p38（NCBI基因ID：1432）；MAPK15，又名ERK7、ERK8（NCBI基因ID：225689））；MAPK活化蛋白激酶2（MAPKAPK2，又名MK2；NCBI基因ID：9261）；致裂物質活化蛋白激酶激酶（例如MAP2K1，又名MEK1（NCBI基因ID：5604）；MAP2K2，又名MEK2（NCBI基因ID：5605）；MAP2K3，又名MEK3（NCBI基因ID：5606）；MAP2K4，又名MEK4（NCBI基因ID：6416）；MAP2K5，又名MEK5（NCBI基因ID：5607）；MAP2K6，又名MEK6（NCBI基因ID：5608）；MAP2K7，又名MEK7（NCBI基因ID：5609））；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1，又名HPK1；NCBI基因ID：11184）；核受體亞家族1 H組成員4（NR1H4，又名FXR；NCBI基因ID：9971）；脂肪酸合成酶（FASN；NCBI基因ID：2194）；鐵蛋白（例如鐵蛋白重鏈（FTH1；NCBI基因ID：2495）及/或鐵蛋白輕鏈（FTL；NCBI基因ID：2512））；纖維母細胞生長因子（例如FGF1（NCBI基因ID：2246）；FGF2（NCBI基因ID：2247）；FGF4（NCBI基因ID：2249）；FGF5（NCBI基因ID：2250）；FGF6（NCBI基因ID：2252）；FGF7（NCBI基因ID：2252）；FGF8（NCBI基因

ID：2253）；FGF9（NCBI基因ID：2254）；FGF10（NCBI基因ID：2255）；FGF11（NCBI基因ID：2256）；FGF12（NCBI基因ID：2257）；FGF13（NCBI基因ID：2258）；FGF14（NCBI基因ID：2259）；FGF15（NCBI基因ID：2259）；FGF16（NCBI基因ID：8823）；FGF17（NCBI基因ID：8822）；FGF18（NCBI基因ID：8817）；FGF19（NCBI基因ID：9965）；FGF20（NCBI基因ID：26281）；FGF21（NCBI基因ID：26291）；FGF22（NCBI基因ID：27006）；FGF23（NCBI基因ID：8047））；纖維母細胞生長因子受體（例如FGFR1（NCBI基因ID：2260）；FGFR2（NCBI基因ID：2263）；FGFR3（NCBI基因ID：2261）；FGFR4（NCBI基因ID：2264））；纖維粘連蛋白1（FN1；NCBI基因ID：2335）；局部黏著斑激酶（例如蛋白酪胺酸激酶2（PTK2；NCBI基因ID：5747）；蛋白酪胺酸激酶2β（PTK2B；NCBI基因ID：2185）；葉酸受體（例如FOLR1，又名FRα（NCBI基因ID：2348）；FOLR2，又名FRβ（NCBI基因ID：2350））；葉酸；溶質載劑家族19成員1（SLC19A1，又名FOLT；NCBI基因ID：6573）；FYN原致癌基因，Src家族酪胺酸激酶（FYN；NCBI基因ID：2534）；弗林蛋白酶(furin)，成對鹼性胺基酸切割酶（FURIN，又名PCSK3；NCBI基因ID：5045）；葡萄醣醛酸酶β（GUSB；NCBI基因ID：2990）；半乳糖凝集素3（LGALS3，又名GAL3；NCBI基因ID：3958）；神經節苷酯GD2、TNF受體超家族成員18（TNFRSF18，又名GITR、CD357；NCBI基因ID：8784）；TNF超家族成員18（TNFSF18，又名GITRL；NCBI基因ID：8995）；葉酸水解酶1（FOLH1，又名GCPII、GCP2、PSMA；NCBI基因ID：2346）；麩醯胺酸酶（GLS；NCBI基因ID：2744）；麩胱甘肽S-轉移酶（例如GSTA1（NCBI基因ID：2938）；

GSTA2（NCBI基因ID：2939）；GSTA4（NCBI基因ID：2941）；GSTK1，NCBI基因ID：373156）；GSTM1（NCBI基因ID：2944）；GSTM2（NCBI基因ID：2946）；GSTM3（NCBI基因ID：2947）；GSTM4（NCBI基因ID：2948）；GSTO1（NCBI基因ID：9446）；GSTO2（NCBI基因ID：119391）；GSTP1（NCBI基因ID：2950）；GSTT1（NCBI基因ID：2952）；GSTT2（NCBI基因ID：2953））；肝糖合成酶激酶3（例如GSK3A（NCBI基因ID：2931）；GSK3B（NCBI基因ID：2932））；磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719）；促性腺激素釋放激素（例如GNRH1（NCBI基因ID：2796）；GNRH2（NCBI基因ID：2797））；群落刺激因子2受體（例如CSF2RA，又名GMCSFR、GM-CSF-R-α；NCBI基因ID：1438）；CSF2RB，又名CD131、IL3RB、IL5RB；NCBI基因ID：1439））；群落刺激因子2（CSF2，又名GMCSF；NCBI基因ID：1437）；生長因子受體結合蛋白2（GRB2；NCBI基因ID：2885）；熱休克蛋白（例如HSPA1A（NCBI基因ID：3303）；HSPA4（NCBI基因ID：3308）；HSPA5，又名GRP78（NCBI基因ID：3309）；HSPA8（NCBI基因ID：3312）；HSPB1，又名HSP27；NCBI基因ID：3315）；HSPB2（NCBI基因ID：3316）；HSP90AA1，又名HSP90A；NCBI基因ID：3320）；HSP90AB1，又名HSP90B；NCBI基因ID：3326））；血基質加氧酶1（HMOX1，又名HO-1；NCBI基因ID：3162）；血基質加氧酶2（HMOX2，又名HO-2；NCBI基因ID：3163）；聲波刺蝟蛋白傳訊分子（SHH，又名HHG1；NCBI基因ID：6469）；印度刺蝟蛋白傳訊分子（IHH，又名HHG2；NCBI基因ID：3549）；刺蝟蛋白交互作用蛋白（HHIP；NCBI基因ID：64399）；肝素酶（HPSE；NCBI基因ID：10855）；肝細胞生長因子

（HGF；NCBI基因ID：3082）；HERV-H LTR-關聯蛋白（例如HHLA1（NCBI基因ID：10086）；HHLA2（NCBI基因ID：11148）；HHLA3（NCBI基因ID：11147））；葡萄糖激酶（GCK，又名己醣激酶；HK4、HKIV、HXKP；NCBI基因ID：2645）；組織胺受體H2（HRH2；NCBI基因ID：3274）；DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶（DOT1L；NCBI基因ID：84444）；組蛋白去乙醯酶（例如HDAC1（NCBI基因ID：3065）；HDAC2（NCBI基因ID：3066）；HDAC3（NCBI基因ID：8841）；HDAC4（NCBI基因ID：9759）；HDAC5（NCBI基因ID：10014）；HDAC6（NCBI基因ID：10013）；HDAC7（NCBI基因ID：51564）；HDAC8（NCBI基因ID：55869）；HDAC9（NCBI基因ID：9734））；HDAC10（NCBI基因ID：83933）；HDAC11（NCBI基因ID：79885））；H1.0連接子組蛋白（H1-0；NCBI基因ID：3005）；H1.3連接子組蛋白，簇成員（H1-3；NCBI基因ID：3007）；H1.8連接子組蛋白（H1-8；NCBI基因ID：132243）；主要組織相容性複合體第I型E（HLA-E；NCBI基因ID：3133）；主要組織相容性複合體第I型G（HLA-G；NCBI基因ID：3135）；主要組織相容性複合體第I型H（HLA-H；NCBI基因ID：3136）；Nanog同源匣（NANOG；NCBI基因ID：79923）；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；玻尿酸；玻璃酸酶（例如HYAL1（NCBI基因ID：3373）；HYAL2（NCBI基因ID：8692））；缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）；內皮PAS域蛋白1（EPAS1，又名HIF2A；NCBI基因ID：2034）；缺氧誘導性因子3次單元α（HIF3A；NCBI基因ID：64344）；H19母系印跡表現轉錄物（H19；NCBI基因ID：283120）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1，又名HPK1；NCBI基因ID：11184）；HCK原致癌基

因，Src家族酪胺酸激酶（HCK；NCBI基因ID：3055）；核因子κB激酶次單元之抑制劑（例如IKBKB（NCBI基因ID：3551）；IKBKE（NCBI基因ID：9641）；IKBKG（NCBI基因ID：8517））；介白素1α（IL1A；NCBI基因ID：3552）；介白素1β（IL1B；NCBI基因ID：3553）；介白素12A（IL12A；NCBI基因ID：3592）；介白素12B（IL12B；NCBI基因ID：3593）；介白素15（IL15；NCBI基因ID：3600）；介白素17A（IL17A；NCBI基因ID：3605）；介白素21（IL-21；NCBI基因ID：59067）；介白素2受體次單元β（IL-2RB，又名CD122、IL15RB；NCBI基因ID：3560）；介白素3受體次單元α（IL3RA，又名CD123；NCBI基因ID：3563）；介白素4（IL4；NCBI基因ID：3565）；介白素6（IL6；NCBI基因ID：3569）；介白素7（IL7；NCBI基因ID：3574）；C-X-C模體趨化激素配體8（CXCL8，又名IL8；NCBI基因ID：3576）；介白素13（IL13；NCBI基因ID：3596）；介白素13受體次單元α1（IL13RA，又名CD213A1；NCBI基因ID：3597）；IgG受體之Fc片段（例如FCGR1A，又名CD64、FCRI（NCBI基因ID：2209）；FCGR2A，又名CD32A（NCBI基因ID：2212）；FCGR2B，又名CD32B、FcRII-c（NCBI基因ID：2213）；FCGR3A，又名CD16A、FCRIIIA（NCBI基因ID：2214）；FCGR3B，又名CD16B、FCRIIIb（NCBI基因ID：2215）；吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）；吲哚胺2,3-二加氧酶2（IDO2；NCBI基因ID：169355）；胰島素受體（INSR，又名CD220；NCBI基因ID：3643）；胰島素樣生長因子1受體（IGF1R；NCBI基因ID：3480）；胰島素樣生長因子2受體（IGF2R；NCBI基因ID：3482）；胰島素樣生長因子1（IGF1；NCBI基因ID：3479）；胰島素樣生長因子2（IGF2；NCBI基因ID：3481）；整合素次單

元α4（ITGA4；NCBI基因ID：3676）；整合素次單元α5（ITGA5；NCBI基因ID：3678）；整合素次單元β1（ITGB1；NCBI基因ID：3688）；整合素次單元β5（ITGB5；NCBI基因ID：3693）；整合素次單元β6（ITGB6；NCBI基因ID：3694）；整合素次單元β7（ITGB7；NCBI基因ID：3695）（例如整合素α4β1、α4β7、α5β1、α5β3、α5β5、α5β6）；細胞間黏附分子1（ICAM1；NCBI基因ID：3383）；干擾素（例如干擾素α1（IFNA1；NCBI基因ID：3439）；干擾素α2（IFNA2；NCBI基因ID：3440）；干擾素β1（IFNB1；NCBI基因ID：3456）；干擾素γ（IFNG；NCBI基因ID：3458）；干擾素λ1（IFNL1，又名IL-29；NCBI基因ID：282618）；干擾素受體（例如干擾素α及β受體次單元1（IFNAR1；NCBI基因ID：3454）；干擾素α及β受體次單元2（IFNAR2（NCBI基因ID：3455）；干擾素γ受體1（IFNGR1；NCBI基因ID：3459）；干擾素γ受體2（IFNGR2；NCBI基因ID：3460）；干擾素誘導跨膜蛋白（例如IFITM1（NCBI基因ID：8519）；IFITM2（NCBI基因ID：10581）；IFITM3（NCBI基因ID：10410）；IFITM5（NCBI基因ID：387733））；干擾素γ誘導性蛋白16（IFI16；NCBI基因ID：3428）；黑色素瘤2中不存在（AIM2；NCBI基因ID：9447）；介白素1受體相關激酶4（IRAK4；NCBI基因ID：51135）；Janus激酶（例如JAK1（NCBI基因ID：3716）；JAK2（NCBI基因ID：3717）；JAK3（NCBI基因ID：3718））；Jun原致癌基因，AP-1轉錄因子次單元（JUN，又名c-Jun、AP1；NCBI基因ID：3725）；血管舒緩素相關肽酶3（KLK3；NCBI基因ID：354）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體（例如KIR2DL1（NCBI基因ID：3802）；KIR2DL2（NCBI基因ID：3803）；KIR2DL3（NCBI基因ID：3804）；KIR2DL4（NCBI基因ID：3805）；KIR2DL5A（NCBI基因ID：

57292）；KIR2DL5B（NCBI基因ID：553128）；KIR2DS1（NCBI基因ID：3806）；KIR2DS2（NCBI基因ID：100132285）；KIR2DS3（NCBI基因ID：3808）；KIR2DS4（NCBI基因ID：3809）；KIR2DS5（NCBI基因ID：3810）；KIR3DL1（NCBI基因ID：3811）；KIR3DL2（NCBI基因ID：3812）；KIR3DL3（NCBI基因ID：115653）；KIR3DS1（NCBI基因ID：3813））；血管內皮生長因子(VEGF)（例如VEGFA（NCBI基因ID：7422）；VEGFB（NCBI基因ID：7423）、VEGFC（NCBI基因ID：7424）、VEGFD（NCBI基因ID：2277））；VEGF受體（例如fms相關受體酪胺酸激酶1（FLT1，又名VEFGR1；NCBI基因ID：2321）；激酶插入域受體（KDR，又名CD309、FLK1、VEGFR2；NCBI基因ID：3791）；fms相關受體酪胺酸激酶4（FLT4，又名VEGFR3；NCBI基因ID：2324））；驅動蛋白家族成員11（KIF11；NCBI基因ID：3832）；KRAS原致癌基因，GTP酶（KRAS；NCBI基因ID：3845）；NRAS原致癌基因，GTP酶（NRAS；NCBI基因ID：4893）；KiSS-1轉移抑制因子（KISS1，又名親吻肽(kisspeptin)、轉移抑素(metastin)；NCBI基因ID：3814）；乳轉鐵蛋白（LTF，又名乳鐵蛋白(LF)；NCBI基因ID：4057）；細胞色素P450家族51亞家族A成員1（CYP51A1，又名羊毛甾醇-14去甲基酶、LDM、P450-14DM；NCBI基因ID：1595）；LDL受體相關蛋白1（LRP1，又名APOER、CD91；NCBI ID：4035）；白血球免疫球蛋白樣受體B（例如LILRB1，又名ILT2、CD85J（NCBI基因ID：10859）；LILRB2，又名ILT4、CD85D（NCBI基因ID：10288）；LILRB4，又名ILT3、CD85K（NCBI基因ID：11006））；白三烯A4水解酶（LTA4H；NCBI基因ID：4048）；黃體成長激素/絨毛膜促性腺激素受體（LHCGR；NCBI基因ID：

3973）；淋巴細胞活化3（LAG3，又名CD223；NCBI基因ID：3902）；淋巴細胞抗原75（LY75，又名CD205；NCBI基因ID：4065）；LCK原致癌基因，Src家族酪胺酸激酶（LCK；NCBI基因ID：3932）；YES原致癌基因1，Src家族酪胺酸激酶（YES1；NCBI基因ID：7525）；X-C模體趨化激素配體1（XCL1，又名淋巴細胞趨化因子(LPTN, LTN)；NCBI基因ID：6375）；精胺琥珀酸解離酶（ASL；NCBI基因ID：435）；離胺酸去甲基酶（例如KDM1A（NCBI基因ID：23028）；KDM1B（NCBI基因ID：221656）；KDM2A（NCBI基因ID：22992）；KDM2B（NCBI基因ID：84678）；KDM3A（NCBI基因ID：55818）；KDM3B（NCBI基因ID：51780）；KDM4A（NCBI基因ID：9682）；KDM4B（NCBI基因ID：23030）；KDM4C（NCBI基因ID：23081）；KDM4D（NCBI基因ID：55693）；KDM4E（NCBI基因ID：390245）；KDM4F（NCBI基因ID：100129053）；KDM5A（NCBI基因ID：5927）；KDM5B（NCBI基因ID：10765）；KDM5C（NCBI基因ID：8242）；KDM6A（NCBI基因ID：7403）；KDM6B（NCBI基因ID：23135）；KDM7A（NCBI基因ID：80853）；KDM8（NCBI基因ID：79831））；溶血磷脂酸受體1（LPAR1；NCBI基因ID：1902）；溶酶體相關膜蛋白（例如LAMP1（NCBI基因ID：3916）；LAMP2（NCBI基因ID：3920）；LAMP3（NCBI基因ID：27074）；CD68，又名LAMP4（NCBI基因ID：968）；LAMP5（NCBI基因ID：24141））；離胺醯基氧化酶（LOX；NCBI基因ID：4015）；離胺醯基氧化酶樣(LOXL)蛋白（例如LOXL1（NCBI基因ID：4016）；LOXL2（NCBI基因ID：4017）；LOXL3（NCBI基因ID：84695）；LOXL4（NCBI基因ID：84171））；花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5，又名5-LOX；NCBI

基因ID：240）；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶（MET，又名HGFR；NCBI基因ID：4233）；巨噬細胞移動抑制因子（MIF；NCBI基因ID：4282）；MAGE家族成員（例如MAGEA1（NCBI基因ID：4100）；MAGEA2（NCBI基因ID：4101）；MAGEA3（NCBI基因ID：4102）；MAGEA4（NCBI基因ID：4103）；MAGEA5（NCBI基因ID：4104）；MAGEA6（NCBI基因ID：4105）；MAGEA8（NCBI基因ID：4107）；MAGEA9（NCBI基因ID：4108）；MAGEA9B（NCBI基因ID：728269）；MAGEA10（NCBI基因ID：4109）；MAGEA11（NCBI基因ID：4110）；MAGEA12（NCBI基因ID：4111）；MAGEB1（NCBI基因ID：4112）；MAGEB2（NCBI基因ID：4113）；MAGEB3（NCBI基因ID：4114）；MAGEB4（NCBI基因ID：4115）；MAGEB5（NCBI基因ID：347541）；MAGEB6（NCBI基因ID：158809）；MAGEC1（NCBI基因ID：9947）；MAGEC2（NCBI基因ID：51438）；MAGEC3（NCBI基因ID：139081）；MAGED1（NCBI基因ID：9500）；MAGED2（NCBI基因ID：10916）；營養蛋白（TRO，又名MAGED3；NCBI基因ID：7216）；MAGED4（NCBI基因ID：728239）；MAGED4B（NCBI基因ID：81557））；穹窿體主蛋白（MVP；NCBI基因ID：9961）；MAS1原致癌基因，G蛋白偶合受體（MAS1，又名MAS；（NCBI基因ID：4142）；基質金屬蛋白酶（例如MMP1（NCBI基因ID：4312）；MMP2（NCBI基因ID：4313）；MMP3（NCBI基因ID：4314）；MMP7（NCBI基因ID：4316）；MMP8（NCBI基因ID：4317）；MMP9（NCBI基因ID：4318）；MMP10（NCBI基因ID：4319）；MMP11（NCBI基因ID：4320）；MMP12（NCBI基因ID：4321）；MMP13（NCBI基

因ID：4322）；MMP14（NCBI基因ID：4323）；MMP15（NCBI ID：4324）；MMP16（NCBI基因ID：4325）；MMP17（NCBI基因ID：4326）；MMP19（NCBI基因ID：4327）；MMP20（NCBI基因ID：9313）；MMP21（NCBI基因ID：118856）；MMP23B（NCBI基因ID：8510）；MMP24（NCBI基因ID：10893）；MMP25（NCBI基因ID：64386）；MMP26（NCBI基因ID：56547）；MMP27；NCBI基因ID：64066）；MMP28（NCBI基因ID：79148））；MCL1細胞凋亡調節子，BCL2家族成員（MCL1；NCBI基因ID：4170）；MDM2原致癌基因（MDM2；NCBI基因ID：4193）；p53之MDM4調節子（MDM4；NCBI基因ID：4194）；melan-A（MLANA，又名MART-1；NCBI基因ID：2315）；前黑色素小體蛋白（PMEL，又名PMEL17；NCBI基因ID：6490）；前腦啡黑細胞促素皮促素（POMC，又名MSH；NCBI基因ID：5443）；黑皮質素1受體（MC1R，又名MSH-R；NCBI基因ID：4157）；黑色素瘤優先表現抗原(PRAME)核受體轉錄調節子（PRAME；NCBI基因ID：23532）；含銅胺氧化酶（例如AOC1（NCBI基因ID：26）；AOC2（NCBI基因ID：314）；AOC3（NCBI基因ID：8639））；間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232）；麩胺酸促代謝受體（例如GRM1（NCBI基因ID：2911）；GRM2（NCBI基因ID：2912）；GRM3（NCBI基因ID：2913）；GRM4（NCBI基因ID：2914）；GRM5（NCBI基因ID：2915）；GRM6（NCBI基因ID：2916）；GRM7（NCBI基因ID：2917）；GRM8（NCBI基因ID：2918））；STEAP家族成員1（STEAP1；NCBI基因ID：26872）；甲硫胺醯基胺肽酶2（METAP2；NCBI基因ID：10988）；雷帕黴素激酶之機械目標（MTOR；NCBI基因ID：2475）；MTOR複合體1之調節

相關蛋白（RPTOR；NCBI基因ID：57521）；MTOR複合體2之RPTOR非依賴性夥伴（RICTOR；NCBI基因ID：253260）；MYC原致癌基因，bHLH轉錄因子（MYC；NCBI基因ID：4609）；富肉豆蔻醯基化丙胺酸蛋白激酶C受質（MARCKS；NCBI基因ID：4082）；nudix水解酶1（NUDT1，又名Mut T同源物1（MTH1；NCBI基因ID：4521）；細胞表面相關黏液素（例如MUC1（NCBI基因ID：4582）；MUC4（NCBI基因ID：4585）；MUC13（NCBI基因ID：56667）；MUC15（NCBI基因ID：143662）；MUC16（NCBI基因ID：94025）；MUC17（NCBI基因ID：140453）；MUC20（NCBI基因ID：200958）；MUC21（NCBI基因ID：394263））；黏液素5AC，寡聚體黏液/凝膠形成（MUC5AC；NCBI基因ID：4586）；聚(ADP-核糖)聚合酶（例如PARP1（NCBI基因ID：142）；PARP2（NCBI基因ID：10038）；PARP3（NCBI基因ID：10039）；PARP4（NCBI基因ID：143）；PARP6（NCBI基因ID：56965）；PARP7（NCBI基因ID：25976）；PARP8（NCBI基因ID：79668）；PARP9（NCBI基因ID：83666）；PARP10（NCBI基因ID：84875）；PARP11（NCBI基因ID：57097）；PARP12（NCBI基因ID：64761）；PARP14（NCBI基因ID：54625））；PARP15（NCBI基因ID：165631）；PARP16（NCBI基因ID：54956））；利尿鈉肽C（NPPC；NCBI基因ID：4880）；神經細胞黏附分子1（NCAM1；NCBI基因ID：4684）；速激肽受體，又名神經激肽受體（例如TACR1，又名NK1R（NCBI基因ID：6869）；TACR2，又名NK2R（NCBI基因ID：6865）；TACR3，又名NK3R（NCBI基因ID：6870））；神經纖毛蛋白2（NRP2；NCBI基因ID：8828）；核因子κB次單元（例如NFKB1（NCBI基因ID：4790）；NFKB2（NCBI基因

ID：4791））；NF-kappB活化蛋白（例如TRAF家族成員相關NFKB活化子（TANK；NCBI基因ID：10010）；TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）；TNF受體相關因子2（TRAF2；NCBI基因ID：7186）；TNF受體相關因子（例如TRAF1（NCBI基因ID：7185）；TRAF2（NCBI基因ID：7186）；TRAF3（NCBI基因ID：7187）；TRAF4（NCBI基因ID：9618）；TRAF5（NCBI基因ID：7188）；TRAF6（NCBI基因ID：7189）；TRAF7（NCBI基因ID：84231））；TRAF3交互作用蛋白2（TRAF3IP2；NCBI基因ID：10758））；NEDD8泛素樣改質劑（NEDD8；NCBI基因ID：4738）；NIMA相關激酶9（NEK9；NCBI基因ID：91754）；一氧化氮合成酶（例如NOS1（NCBI基因ID：4842）；NOS2（NCBI基因ID：4843）；NOS3（NCBI基因ID：4846））；殺手細胞凝集素樣受體（例如KLRB1（又名CD161；NCBI基因ID：3820）；KLRC1（NCBI基因ID：3821）；KLRC2（NCBI基因ID：3822）；KLRC3（NCBI基因ID：3823）；KLRC4（NCBI基因ID：8302）；KLRD1（NCBI基因ID：3824）；KLRF1（NCBI基因ID：51348）；KLRF2（NCBI基因ID：100431172）；KLRG1（NCBI基因ID：10219）；KLRG2（NCBI基因ID：346689）；KLRK1（NCBI基因ID：22914））；含NLR家族膿素域3（NLRP3；NCBI基因ID：114548）；溶質載劑家族6成員2（SLC6A2，又名NAT1、NET1；NCBI基因ID：6530）；notch受體（例如NOTCH1（NCBI基因ID：4851）；NOTCH2（NCBI基因ID：4853）；NOTCH3（NCBI基因ID：4854）；NOTCH4（NCBI基因ID：4855））；核因子，類紅血球2樣（例如NFE2L1（NCBI基因ID：4779）；NFE2L2（NCBI基因ID：4780）；NFE2L3（NCBI基因ID：9603））；核仁素（NCL；NCBI基因

ID：4691）；核仁磷酸蛋白1（NPM1；NCBI基因ID：4869）；致癌性酪胺酸激酶核仁磷酸蛋白-退行性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)；側氧戊二酸去氫酶（OGDH；NCBI基因ID：4967）；2'-5'-寡腺苷酸合成酶（例如OAS1（NCBI基因ID：4938）；OAS2（NCBI基因ID：4939））；O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶（MGMT；NCBI基因ID：4255）；鳥胺酸去羧酶1（ODC1；NCBI基因ID：4953）；單磷酸尿苷合成酶（UMPS，又名乳清酸鹽磷酸核糖轉移酶(OPRT)；NCBI基因ID：7372）；核受體亞家族4 A組成員1（NR4A1；NCBI基因ID：3164）；骨γ-羧基麩胺酸蛋白（BGLAP，又名骨鈣化素(OC, OCN)；NCBI基因ID：632）；TNF超家族成員11（TNFSF11，又名CD254、破骨細胞分化因子(ODF)、RANKL；NCBI基因ID：8600）；分泌磷蛋白1（SPP1，又名骨橋素(OPN)；NCBI基因ID：6696）；溶質載劑家族10成員3（SLC10A3，又名P3；NCBI基因ID：8273）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；副甲狀腺素（PTH；NCBI基因ID：5741）；副甲狀腺素1受體（PTH1R；NCBI基因ID：5745）；過氧化物酶體增生活化受體（例如PPARA（NCBI基因ID：5465）；PPARD（NCBI基因ID：5467）；PPARG（NCBI基因ID：5468））；ATP結合卡匣亞家族B成員（例如ABCB1，又名P-糖蛋白(P-GP, PGY1)（NCBI基因ID：5243）；ABCB4，又名PGY3（NCBI基因ID：5244）；ABCB11，又名PGY4（NCBI基因ID：8647）；ATP結合卡匣亞家族G成員2（Junior血型）（ABCG2，又名ABC15、CD338；NCBI基因ID：9429））；磷酸酶及張力蛋白同源物（PTEN；NCBI基因ID：5728）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元（例如PIK3CA (α)（NCBI基因ID：5290）；PIK3CB (β)（NCBI基因ID：5291）；PIK3CG (γ)（NCBI基因ID：5294）；PIK3CD (δ)（NCBI基

因ID：5293））；磷酸化酶激酶調節次單元（例如PHKA1（NCBI基因ID：5255）；PHKA2（NCBI基因ID：5256）；PHKB（NCBI基因ID：5257）；PHKG1（NCBI基因ID：5260）；PHKG2（NCBI基因ID：5261））；鈣調蛋白（例如CALM1（NCBI基因ID：801）；CALM2（NCBI基因ID：805）；CALM3（NCBI基因ID：808））；蛋白激酶N3（PKN3；NCBI基因ID：29941）；胎盤生長因子（PGF，又名PIGF、PLGF；NCBI基因ID：5228）；血小板衍生性生長因子次單元（例如PDGFA（NCBI基因ID：5154）；PDGFB（NCBI基因ID：5155））；血小板衍生性生長因子受體（例如PDGFRA（NCBI基因ID：5156）；PDGFRB（NCBI基因ID：5159））；神經叢蛋白（例如PLXNA1（NCBI基因ID：5361）；PLXNA2（NCBI基因ID：5362）；PLXNA3（NCBI基因ID：55558）；PLXNA4（NCBI基因ID：91584）；PLXNB1（NCBI基因ID：5364）；PLXNB2（NCBI基因ID：23654）；PLXNB3（NCBI基因ID：5365）；PLXNC1（NCBI基因ID：10154）；PLXND1（NCBI基因ID：23129））；polo樣激酶1（PLK1；NCBI基因ID：5347）；PML核本體支架（PML；NCBI基因ID：5371）；助孕素受體（PGR；NCBI基因ID：5241）；程序性細胞死亡1（PDCD1，又名CD279、PD-1、PD1；NCBI基因ID：5133）；CD274分子（CD274，又名B7-H、PD-L1、PDL1；NCBI基因ID：29126）；鞘脂激活蛋白原（PSAP；NCBI基因ID：5660）；前列腺素E受體4（PTGER4，又名EP4、EP4R；NCBI基因ID：5734）；前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1，又名COX1；NCBI基因ID：5742）；前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2，又名COX2；NCBI基因ID：5743）；環氧化物水解酶2（EPHX2，又名SEH；NCBI基因ID：2053）；血管

舒緩素相關肽酶3（KLK3，又名前列腺特異性抗原(PSA)；NCBI基因ID：354）；酸性磷酸酶3（ACP3，又名前列腺酸性磷酸酶(PAP)；NCBI基因ID：55）；蛋白酶體20S次單元β（例如PSMB1（NCBI基因ID：5689）；PSMB2（NCBI基因ID：5690）；PSMB3（NCBI基因ID：5691）；PSMB4（NCBI基因ID：5692）；PSMB5（NCBI基因ID：5693）；PSMB6（NCBI基因ID：5694）；PSMB7（NCBI基因ID：5695）；PSMB8（NCBI基因ID：5696）；PSMB9（NCBI基因ID：5698）；PSMB10（NCBI基因ID：5699））；法尼基-二磷酸酯法尼基轉移酶1（FDFT1；NCBI基因ID：2222）；法尼基轉移酶，CAAX盒（例如FNTA（NCBI基因ID：2339）；FNTB（NCBI基因ID：2342））；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶(PI3K)酶催化性次單元（例如PIK3CA（NCBI基因ID：5290）；PIK3CB（NCBI基因ID：5291）；PIK3CG（NCBI基因ID：5294）；PIK3CD（NCBI基因ID：5293）；PIK3C3（NCBI基因ID：5289）；PIK3C2B（NCBI基因ID：5287））；蛋白酪胺酸磷酸酶受體B型（PTPRB；NCBI基因ID：5787）；原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶(PIM)（例如PIM1（NCBI基因ID：5292）；PIM2（NCBI基因ID：11040）；PIM3（NCBI基因ID：415116））；選擇素E（SELE，又名CD62E、ELAM；NCBI基因ID：6401）；選擇素L（SELL，又名CD62L；NCBI基因ID：6402）；選擇素P（SELP，又名CD62；LECAM3，NCBI基因ID：6403）；嘌呤核苷磷酸化酶（PNP；NCBI基因ID：4860）；嘌呤受體P2X（例如P2RX1（NCBI基因ID：5023）；P2RX2（NCBI基因ID：22953）；P2RX3（NCBI基因ID：5024）；P2RX4（NCBI基因ID：5025）；P2RX5（NCBI基因ID：5026）；P2RX6（NCBI基因ID：9127）；P2RX7（NCBI基因ID：5027））；丙酮酸去

氫酶E1次單元α（例如PDHA1（NCBI基因ID：5160）；PDHA2（NCBI基因ID：5161））；丙酮酸去氫酶激酶（例如PDK1（NCBI基因ID：5163）；PDK2（NCBI基因ID：5164）；PDK3（NCBI基因ID：5165）；PDK4（NCBI基因ID：5166））；丙酮酸激酶（例如PKM（NCBI基因ID：5315）；PKLR（NCBI基因ID：5313））；類固醇5α-還原酶（SRD5A1（NCBI基因ID: 6715）；SRD5A2（NCBI基因ID：6716）；SRD5A3（NCBI基因ID：79644））；B-Raf原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（BRAF；NCBI基因ID：673）；Raf-1原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（RAF1；NCBI基因ID：5894）；ret原致癌基因（RET；NCBI基因ID：5979）；膠質細胞衍生性神經滋養因子（GDNF；NCBI基因ID：2668）；RB轉錄輔阻抑子1（RB1；NCBI基因ID：5925）；RB轉錄輔阻抑子樣（例如RBL1（NCBI基因ID：5933）；RBL2（NCBI基因ID：5934））；E2F轉錄因子1（E2F1；NCBI基因ID：1869）；視黃酸受體（例如RARA或α（NCBI基因ID：5914）；RARB或β（NCBI基因ID：5915）；RARG或γ（NCBI基因ID：5916））；類視色素X受體（例如RXRA或α（NCBI基因ID：6256）；RXRB或β（NCBI基因ID：6257）；RXRG或γ（NCBI基因ID：6258）；Ras同源物，mTORC1結合（RHEB；NCBI基因ID：6009）；ras同源物家族成員（例如RHOA（NCBI基因ID：387）；RHOB（NCBI基因ID：388）；RHOC（NCBI基因ID：389）；RHOD（NCBI基因ID：29984））；含Rho相關捲曲螺旋蛋白激酶（例如ROCK1（NCBI基因ID：6093）；ROCK2（NCBI基因ID：9475））；核糖核苷酸還原酶調節次單元M2（RRM2；NCBI基因ID：6241）；核糖核苷酸還原酶調節TP53誘導性次單元M2B（RRM2B；NCBI基因ID：50484）；核糖體蛋白S6激酶（例如RPS6KA1

（NCBI基因ID：6195）；RPS6KA2（NCBI基因ID：6196）；RPS6KA3（NCBI基因ID：6197）；RPS6KA4（NCBI基因ID：8986）；RPS6KA5（NCBI基因ID：9252）；RPS6KA6（NCBI基因ID：27330）；RPS6KB1（NCBI基因ID：6198）；RPS6KB2（NCBI基因ID：6199）；RPS6KC1（NCBI基因ID：26750））；RNA聚合酶I次單元（例如POLR1A（NCBI基因ID：25885）；POLR1B（NCBI基因ID：84172）；POLR1C（NCBI基因ID：9533）；POLR1D（NCBI基因ID：51082）；POLR1E（NCBI基因ID：64425）；POLR1F（NCBI基因ID：221830）；POLR1G（NCBI基因ID：10849）；POLR1H（NCBI基因ID：30834））；RNA聚合酶II次單元（例如POLR2A（NCBI基因ID：5430）；POLR2B（NCBI基因ID：5431）；POLR2C（NCBI基因ID：5432）；POLR2D（NCBI基因ID：5433）；POLR2E（NCBI基因ID：5434）；POLR2F（NCBI基因ID：5435）；POLR2G（NCBI基因ID：5436）；POLR2H（NCBI基因ID：5437）；POLR2I（NCBI基因ID：5438）；POLR2J（NCBI基因ID：5439）；POLR2K（NCBI基因ID：5440）；POLR2L（NCBI基因ID：5441）；POLR2M（NCBI基因ID：81488））；TATA盒結合蛋白相關因子，RNA聚合酶I次單元B（TAF1B；NCBI基因ID：9014）；巨噬細胞刺激1受體（MST1R，又名CD136、南特起源受體(Recepteur d'Origine Nantais) (RON)；NCBI基因ID：4486）；ROS原致癌基因1，受體酪胺酸激酶（ROS1；NCBI基因ID：6098）；RUNX家族轉錄因子（例如RUNX1（NCBI基因ID：861）；RUNX2（NCBI基因ID：860）；RUNX3（NCBI基因ID：864））；γ-分泌酶次單元（例如早老蛋白增強子，γ-分泌酶次單元（PSENEN；NCBI基因ID：55851）；aph-1同源物A，γ-分泌酶次單元

（APH1A；NCBI基因ID：51107）；aph-1同源物B，γ-分泌酶次單元（APH1B；NCBI基因ID：83464））；S100鈣結合蛋白A9（S100A9；NCBI基因ID：6280）；肌漿/內質網Ca2+輸送ATP酶（例如ATP2A1（NCBI基因ID：487）；ATP2A2（NCBI基因ID：488）；ATP2A3（NCBI基因ID：489））；diablo IAP結合粒線體蛋白（DIABLO，又名第二粒線體衍生性凋亡蛋白酶活化子(SMAC)；NCBI基因ID：56616）；分泌捲曲相關蛋白（例如SFRP1（NCBI基因ID：6422）；SFRP2（NCBI基因ID：6423））；磷脂酶A2第IVA組（PLA2G4A；NCBI基因ID：5321）；信號素(semaphorin) 4D（SEMA4D；NCBI基因ID：10507）；跨膜絲胺酸蛋白酶（例如TMPRSS2（NCBI基因ID：7113）；TMPRSS3（NCBI基因ID：64699）；TMPRSS4（NCBI基因ID：56649）；TMPRSS5（NCBI基因ID：80975）；TMPRSS6（NCBI基因ID：164656）；TMPRSS9（NCBI基因ID：360200）；TMPRSS11A（NCBI基因ID：339967）；TMPRSS11B（NCBI基因ID：132724）；TMPRSS11D（NCBI基因ID：9407）；TMPRSS11E（NCBI基因ID：28983）；TMPRSS15（NCBI基因ID：5651））；信號轉導子及轉錄活化子（例如STAT1（NCBI基因ID：6772）；STAT2（NCBI基因ID：6773）；STAT3（NCBI基因ID：6774））；STAT4（NCBI基因ID：6775）；STAT5A（NCBI基因ID：6776）；STAT5B（NCBI基因ID：6777）；STAT6（NCBI基因ID：6778））；傳訊淋巴球性活化分子家族成員（例如，SLAMF1（NCBI基因ID：6504）；CD48，又名SLAMF2（NCBI基因ID：962）；LY9，又名CD229、SLAMF3（NCBI基因ID：4063）；CD244，又名SLAMF4（NCBI基因ID：51744）；CD84，又名SLAMF5（NCBI基因ID：8832）；SLAMF6（NCBI基因ID：114836）；

SLAMF7（NCBI基因ID：57823）；SLAMF8（NCBI基因ID：56833）；SLAMF9（NCBI基因ID：89886））；前列腺六跨膜上皮抗原(STEAP)金屬還原酶家族成員（例如STEAP1（NCBI基因ID：26872）；STEAP1B（NCBI基因ID：256227）；STEAP2（NCBI基因ID：261729）；STEAP3（NCBI基因ID：55240）；STEAP4（NCBI基因ID：79689））；平滑化捲曲類型受體（SMO；NCBI基因ID：6608）；溶質載劑家族5成員5（SLC5A5，又名碘化鈉共同轉運體(NIS)，NCBI基因ID：6528）；溶質載劑家族34成員2（SLC34A2，又名pH敏感性鈉依賴性磷酸鹽轉運蛋白（NPTIIb；NAPI-3B；NAPI-IIb）；NCBI基因ID：10568）；體抑素受體（例如SSTR1（NCBI基因ID：6751）；SSTR2（NCBI基因ID：6752）；SSTR3（NCBI基因ID：6753）；SSTR4（NCBI基因ID：6754）；SSTR5（NCBI基因ID：6755））；聲波刺蝟蛋白傳訊分子（SHH；NCBI基因ID：6469）；無七之子(son of sevenless) (SOS) Ras/Rac鳥嘌呤核苷酸交換因子（例如SOS1（NCBI基因ID：6654）；SOS2（NCBI基因ID：6655））；Sp1轉錄因子（SP1；NCBI基因ID：6667）；神經鞘磷脂合成酶（例如SGMS1（NCBI基因ID：259230）；SGMS2（NCBI基因ID：166929））；神經胺醇激酶（例如SPHK1（NCBI基因ID：8877）；SPHK2（NCBI基因ID：56848））；神經胺醇-1-磷酸鹽受體（例如S1PR1（NCBI基因ID：1901）；S1PR2（NCBI基因ID：9294）；S1PR3（NCBI基因ID：1903））；S1PR4（NCBI基因ID：8698）；S1PR5（NCBI基因ID：53637））；脾臟相關酪胺酸激酶（SYK；NCBI基因ID：6850）；SRC原致癌基因，非受體酪胺酸激酶（SRC；NCBI基因ID：6714）；類固醇硫酸酯酶（STS；NCBI基因ID：412）；干擾素反應cGAMP互作蛋白刺激因子1

（STING1；NCBI基因ID：340061）；C-X-C模體趨化激素配體12（CXCL12，又名基質細胞衍生性因子1 (SDF1)；NCBI基因ID：6387）；小泛素樣改質劑（例如SUMO1（NCBI基因ID：7341）；SUMO2（NCBI基因ID：6613）；SUMO3（NCBI基因ID：6612）；SUMO4（NCBI基因ID：387082））；過氧化物歧化酶（例如SOD1（NCBI基因ID：6647）；SOD2（NCBI基因ID：6648）；SOD3（NCBI基因ID：6649））；含桿狀病毒IAP重複5（BIRC5，又名生存素；NCBI基因ID：332）；突觸蛋白（例如SYN1（NCBI基因ID：6853）；SYN2（NCBI基因ID：6854）；SYN3（NCBI基因ID：8224））；黏結蛋白聚糖（例如SDC1（NCBI基因ID：6382）；SDC2（NCBI基因ID：6383）；SDC3（NCBI基因ID：9672）；SDC4（NCBI基因ID：6385））；共核蛋白(synuclein)（例如SNCA（α；NCBI基因ID：6622）；SNCB（β；NCBI基因ID：6620）；SNCG（γ；NCBI基因ID：6623））；端錨聚合酶(tankyrase)（例如TNKS（NCBI基因ID：8658）；TNKS2（NCBI基因ID：80351））；TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）；CD247（又名CD3-ZETA；NCBI基因ID：919）；CD6（NCBI基因ID：923）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2，又名CD366、TIM3、Tim-3；NCBI基因ID：84868）；CD8A（又名CD8；NCBI基因ID：925）；tec蛋白酪胺酸激酶（TEC；NCBI基因ID：7006）；TEK受體酪胺酸激酶（TEK，又名TIE2、CD202B；NCBI基因ID：7010）；具免疫球蛋白樣及EGF樣域酪胺酸激酶1（TIE1；NCBI基因ID：7075）；端粒酶反轉錄酶（TERT；NCBI基因ID：7015）；端粒酶RNA組分（TERC；NCBI基因ID：7012）；腱生蛋白（例如TNC（NCBI基因ID：3371）；TNR（NCBI基因ID：7143）；TNXB（NCBI基因ID：7148））；

MPL原致癌基因，血小板生成素受體（MPL；NCBI基因ID：4352）；胸苷激酶（例如TK1（NCBI基因ID：7083）；TK2（NCBI基因ID：7084））；胸苷磷酸酶（TYMP（NCBI基因ID：1890）；胸苷酸合成酶（TYMS；NCBI基因ID：7298）；前胸腺素α（PTMA，又名胸腺素α (TMSA)；NCBI基因ID：5757）；β-胸腺素（例如TMSB4X（NCBI基因ID：7114）；TMSB4Y（NCBI基因ID：9087）；TMSB10（NCBI基因ID：9168）；TMSB15A（NBCI基因ID：11013）；TMSB15B（NCBI基因ID：286527））；甲狀腺素受體（例如THRA（NCBI基因ID：7067）；THRB（NCBI基因ID：7068））；促甲狀腺素受體（TSHR；NCBI基因ID：7253）；凝血因子III，組織因子（F3；NCBI基因ID：2152）；類鐸受體（例如TLR1（NCBI基因ID：7096）；TLR2（NCBI基因ID：7097）；TLR3（NCBI基因ID：7098）；TLR4（NCBI基因ID：7099）；TLR5（NCBI基因ID：7100）；TLR6（NCBI基因ID：10333）；TLR7（NCBI基因ID：51284）；TLR8（NCBI基因ID：51311）；TLR9（NCBI基因ID：54106）；TLR10（NCBI基因ID：81793））；轉鐵蛋白（TF；NCBI基因ID：7018）；轉麩醯胺酸酶（例如TGM1（NCBI基因ID：7051）；TGM2（NCBI基因ID：7052）；TGM3（NCBI基因ID：7053）；TGM4（NCBI基因ID：7047）；TGM5（NCBI基因ID：9333）；TGM6（NCBI基因ID：343641）；TGM7（NCBI基因ID：116179））；糖蛋白nmb（GPNMB，又名NMB；NCBI基因ID：10457）；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）；上皮細胞黏附分子（EPCAM，又名腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)、TROP1；NCBI基因ID：4072）；腫瘤相關鈣信號轉導子2

（TACSTD2，又名TROP2；NCBI基因ID：4070）；滋養層糖蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162）；神經滋養受體酪胺酸激酶（例如NTRK1，又名TRKA（NCBI基因ID：4914）；NTRK2，又名TRKB（NCBI基因ID：4915）；NTRK3，又名TRKC（NCBI基因ID：4916））；色胺酸羥化酶（TPH1（NCBI基因ID：7166）；TPH2（NCBI基因ID：121278））；微管蛋白（例如TUBA1A（NCBI基因ID：7846）；TUBA4A（NCBI基因ID：7277）；TUBA1B（NCBI基因ID：10376）；TUBB（NCBI基因ID：203068）；TUBB1（NCBI基因ID：81027）；TUBB2A（NCBI基因ID：7280）；TUBB3（NCBI基因ID：10381）；TUBB4A（NCBI基因ID：10382）；TUBB4B（NCBI基因ID：10383）；TUBG1（NCBI基因ID：7283））；腫瘤壞死因子（TNF，又名TNF-α、TNFA；NCBI基因ID：7124）；淋巴毒素α（LTA，又名TNFB；NCBI基因ID：4049）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8，又名TPL2；NCBI基因ID：1326）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；腫瘤抑制因子候選物1（TUSC1；NCBI基因ID：286319）；腫瘤抑制因子2，粒線體鈣調節子（TUSC2；NCBI基因ID：11334）；酪胺酸酶（TYR；NCBI基因ID：7299）；酪胺酸羥化酶（TH；NCBI基因ID：7054）；泛素（例如UBB（NCBI基因ID：7314）；UBC（NCBI基因ID：7316）；UBD（NCBI基因ID：10537））；泛素C端水解酶L5（UCHL5；NCBI基因ID：51377）；泛素接合酶E2 I（UBE2I，又名UBC9；NCBI基因ID：7329）；OTU去泛素酶（例如OTUB1（NCBI基因ID：55611）；OTUB2（NCBI基因ID：78990；YOD1（NCBI基因ID：55432））；纖維蛋白溶酶原活化物，尿激酶（PLAU；NCBI基因ID：5328）；纖維蛋白溶酶原活化物，尿激酶受體（PLAUR；NCBI基因

ID：5329）；分泌球蛋白家族成員（例如SCGB1A1，又名子宮球蛋白（NCBI基因ID：7356）；SCGB1C1（NCBI基因ID：147199）；SCGB1C2（NCBI基因ID：653486）；SCGB1D1（NCBI基因ID：10648）；SCGB1D2（NCBI基因ID：10647）；SCGB1D4（NCBI基因ID：404552）；SCGB2A1（NCBI基因ID：4246）；SCGB2A2（NCBI基因ID：4250）；SCGB2B2（NCBI基因ID：284402）；SCGB3A1（NCBI基因ID：92304）；SCGB3A2（NCBI基因ID：117156））；暫時受體電位陽離子通道亞家族V成員1（TRPV1，又名類香草素受體1 (VR1)；NCBI基因ID：7442）；血管細胞黏附分子1（VCAM1；NCBI基因ID：7412）；V-set免疫調節受體（VSIR，又名B7-H5、VISTA；NCBI基因ID：64115）；波形蛋白（VIM；NCBI基因ID：7431）；維生素D受體（VDR；NCBI基因ID：7421）；MER原致癌基因，酪胺酸激酶（MERTK，又名MER、c-mer；NCBI基因ID：10461）；Yes1相關轉錄調節子（YAP1；NCBI基因ID：10413）；WEE1 G2檢查點激酶（WEE1；NCBI基因ID：7465）；WT1轉錄因子（WT1；NCBI基因ID：7490）；tafazzin（TAZ；NCBI基因ID：6901）；含WW域轉錄調節子1（WWTR1；NCBI基因ID：25937）；及X性聯細胞凋亡抑制劑（XIAP；NCBI基因ID：331）。

【0448】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括但不限於目標（例如多肽或多核苷酸）之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑、或抑制劑，該目標包括但不限於：胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73；NCBI基因ID：4907）；腺苷A2A受體（ADORA2A；NCBI基因ID：135）；腺苷A2B受體（ADORA2B；NCBI基因ID：136）；C-C模體趨化激素受體8（CCR8、CDw198；NCBI基因ID：1237）；含細胞介素誘導性SH2蛋白

（CISH；NCBI基因ID：1154）；二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α；NCBI基因ID：1606）；fms樣酪胺酸激酶3（FLT3、CD135；NCBI基因ID：2322）；整合素相關蛋白（IAP、CD47；NCBI基因ID：961）；介白素2（IL2；NCBI基因ID：3558）；介白素2受體（IL2RA、IL2RB、IL2RG；NCBI基因ID：3559、3560、3561）；Kirsten大鼠肉瘤病毒（KRAS；NCBI基因ID：3845；包括突變，諸如KRAS G12C或G12D）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID：11184）；骨髓細胞白血病序列1細胞凋亡調節子（MCL1；NCBI基因ID：4170）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶，酶催化性次單元δ（PIK3CD；NCBI基因ID：5293）；程序性死亡配體1（PD-L1、CD274；NCBI基因ID：29126）；程序性細胞死亡蛋白1（PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；原致癌基因c-KIT（KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PARP7；NCBI基因ID：25976）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子受體超家族成員4（TNFRSF4、CD134、OX40；NCBI基因ID：7293）；腫瘤壞死因子受體超家族成員9（TNFRSF9、4-1BB、CD137；NCBI基因ID：3604）；腫瘤壞死因子受體超家族成員18（TNFRSF18、CD357、GITR；NCBI基因ID：8784）；

WRN類RecQ解螺旋酶（WRN；NCBI基因ID：7486）；鋅指蛋白Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）。

【0449】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與藉由其作用機轉分類至例如下列群組之一或多種治療劑共投：

- 靶向腺苷去胺酶之藥劑，諸如噴司他丁或克拉屈濱；
- 靶向ATM之藥劑，諸如AZD1390；
- 靶向MET之藥劑，諸如薩沃替尼(savolitinib)、卡馬替尼、特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378、或TAS-115；
- 靶向致裂物質活化蛋白激酶之藥劑，諸如安奎諾爾、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、阿普色替(uprosertib)、米達替尼(mirdametinib) (PD-0325901)、派嗎色替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、或揭示於下列中之化合物：WO2011008709、WO2013112741、WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137、Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem.(2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35；Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8；Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42、或Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61；

- 靶向胸苷激酶之藥劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)（ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI、或AdV-tk）；
- 靶向介白素途徑之藥劑，諸如培吉介白素(pegilodecakin) (AM-0010)（聚乙二醇化IL10）、CA-4948（IRAK4抑制劑）；
- 靶向細胞色素P450家族成員之藥劑，諸如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate) (MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法倔唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole) (RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、或阿那曲唑(ARIMIDEX®)；
- 靶向CD73之藥劑，諸如CD73抑制劑（例如奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)）或抗CD73抗體（例如奧勒魯單抗）；
- 靶向DKK3之藥劑，諸如MTG-201；
- 靶向EEF1A2之藥劑，諸如普利肽新(plitidepsin)；
- 靶向EIF4A1之藥劑，諸如羅西替布(rohinitib)；
- 靶向內皮糖蛋白之藥劑，諸如TRC105（卡妥昔單抗(carotuximab)）；
- 靶向外輸蛋白1之藥劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；
- 靶向脂肪酸醯胺水解酶之藥劑，諸如揭示於WO2017160861中之化合物；
- 靶向熱休克蛋白90β家族成員1之藥劑，諸如安羅替尼(anlotinib)；
- 靶向乳轉鐵蛋白之藥劑，諸如乳特米德(ruxotemitide) (LTX-315)；

- 靶向離胺醯基氧化酶之藥劑，諸如揭示於US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、或US20040248871中之化合物；
- 靶向MAGE家族成員之藥劑，諸如KITE-718、MAGE-A10C796T、或MAGE-A10 TCR；
- 靶向MDM2之藥劑，諸如ALRN-6924、CMG-097、米拉美坦單甲苯磺酸鹽一水合物(milademetan monotosylate monohydrate) (DS-3032b)、或AMG-232；
- 靶向MDM4之藥劑，諸如ALRN-6924；
- 靶向melan-A之藥劑，諸如MART-1 F5 TCR經工程改造PBMC；
- 靶向間皮素之藥劑，諸如CSG-MESO或TC-210；
- 靶向METAP2之藥劑，諸如M8891或APL-1202；
- 靶向NLRP3之藥劑，諸如BMS-986299；
- 靶向側氧戊二酸去氫酶之藥劑，諸如得維米司他(devimistat) (CPI-613)；
- 靶向胎盤生長因子之藥劑，諸如阿柏西普(aflibercept)；
- 靶向SLC10A3之藥劑，諸如揭示於WO2015148954、WO2012082647、或WO2017160861中之化合物；
- 靶向轉變生長因子α (TGFa)之藥劑，諸如揭示於WO2019103203中之化合物；
- 靶向腫瘤蛋白p53之藥劑，諸如克維林(kevetrin)（刺激劑）；
- 靶向血管內皮生長因子A之藥劑，諸如阿柏西普；

- 靶向血管內皮生長因子受體之藥劑，諸如呋喹替尼(fruquintinib)或MP0250；
- 靶向VISTA之藥劑，諸如CA-170或HMBD-002；
- 靶向WEE1之藥劑，諸如阿達替布(adavosertib) (AZD-1775)；
- 靶向ABL1之小分子抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)、或普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG®)；
- 靶向腺苷受體之小分子拮抗劑，諸如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、或PBF-509；
- 靶向花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶之小分子抑制劑，諸如甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)或齊留通(zileuton)；
- 靶向ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如BAY-937、塞拉賽替(ceralasertib) (AZD6738)、AZD6783、VX-803、或VX-970（貝佐替布(berzosertib)）；
- 靶向AXL受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324)、SLC-0211、或吉列替尼(gilteritinib) (Axl/Flt3)；
- 靶向Bruton氏酪胺酸激酶(BTK)之小分子抑制劑，諸如(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(zanubrutinib) (BGB-3111)、CB988、普瑟替尼(poseltinib) (HM71224)、依魯替尼(ibrutinib)（依布魯維卡(Imbruvica)）、M-2951（依伏替尼(evobrutinib)）、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、瑞薩布替尼(rilzabrutinib) (PRN-1008)、司培替

尼(spebrutinib)(CC-292)、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531 (MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12、或TAS-5315；

- 靶向神經滋養受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如拉羅替尼、恩曲替尼(entrectinib)、或色力替尼(selitrectinib) (LOXO-195)；
- 靶向ROS原致癌基因1，受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如恩曲替尼、瑞普替尼(repotrectinib) (TPX-0005)、或洛拉替尼(lorlatinib)；
- 靶向SRC原致癌基因，非受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如VAL-201、曲班布林(tirbanibulin) (KX2-391)、或伊格替尼(ilginatinib)順丁烯二酸鹽(NS-018)；
- 靶向B細胞淋巴瘤2之小分子抑制劑，諸如納維托克(navitoclax) (ABT-263)、維奈托克(venetoclax) (ABT-199, RG-7601)、或AT-101（棉酚）；
- 靶向布羅莫域及外域(BET)含布羅莫域蛋白之小分子抑制劑，諸如ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775 (FT-1101)、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、或GS-5829；
- 靶向碳水化合物磺基轉移酶15之小分子抑制劑，諸如STNM-01；
- 靶向碳酸酐酶之小分子抑制劑，諸如帕馬考昔(polmacoxib)、乙醯偶氮胺、或甲唑醯胺(methazolamide)；
- 靶向連環蛋白β1之小分子抑制劑，諸如CWP-291、或PRI-724；
- 靶向C-C模體趨化激素受體之小分子拮抗劑，諸如CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)、或MK-7690（維克維若）；

- 靶向C-X-C模體趨化激素受體（例如CXCR4）之小分子拮抗劑，波立沙福泰(blixafortide)；
- 靶向塞勒布隆(cereblon)之小分子抑制劑，諸如阿多米德(avadomide) (CC-122)、CC-92480、CC-90009、或伊柏米特(iberdomide)；
- 靶向檢查點激酶1之小分子抑制劑，諸如SRA737；
- 靶向補體組分之小分子抑制劑，諸如因普拉姆PGG (Imprime PGG) (Biothera Pharmaceuticals)；
- 靶向C-X-C模體趨化激素配體（例如CXCL12）之小分子抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol) (NOX-A12)；
- 靶向細胞色素P450家族之小分子抑制劑，諸如ODM-209、LAE-201、西維諾尼(seviteronel) (VT-464)、CFG920、阿比特龍(abiraterone)、或阿比特龍乙酸酯；
- 靶向死亡盒解螺旋酶5之小分子抑制劑，諸如蘇平辛(supinoxin) (RX-5902)；
- 靶向DGK之小分子抑制劑a，例如諸如描述於WO2021130638中者；
- 靶向diablo IAP結合粒線體蛋白之小分子抑制劑，諸如BI-891065；
- 靶向二氫葉酸還原酶之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙(pralatrexate)或培美曲塞二鈉；
- 靶向DNA依賴性蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如MSC2490484A（尼瑟替布(nedisertib)）、VX-984、AsiDNA (DT-01)、LXS-196、或索塔妥林(sotrastaurin)；

- 靶向MARCKS之小分子抑制劑，諸如BIO-11006；
- 靶向RIPK1之小分子抑制劑，諸如GSK-3145094；
- 靶向含Rho相關捲曲螺旋蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如AT13148或KD025；
- 靶向DNA拓撲異構酶之小分子抑制劑，諸如伊立替康、聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol)、或胺柔比星(amrubicin)；
- 靶向多巴胺受體D2之小分子抑制劑，諸如ONC-201；
- 靶向DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat) (EPZ-5676)；
- 靶向EZH2之小分子抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、或PF-06821497；
- 靶向脂肪酸合成酶之小分子抑制劑，諸如TVB-2640 (Sagimet Biosciences)；
- 靶向纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)之小分子抑制劑，諸如貝馬圖單抗(bemarituzumab) (FPA144)；
- 靶向局部黏著斑激酶(FAK, PTK2)之小分子抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(defactinib)、或GSK2256098；
- 靶向葉酸受體1之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙；
- 靶向FOXM1之小分子抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽；
- 靶向半乳糖凝集素(galectin) 3之小分子抑制劑，諸如貝拉培汀(belapectin) (GR-MD-02)；

- 靶向葡萄糖皮質素受體之小分子拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant) (CORT-125134)；
- 靶向麩醯胺酸酶之小分子抑制劑，包括但不限於CB-839（泰萊司他(telaglenastat)）、或雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；
- 靶向GNRHR之小分子抑制劑，諸如惡拉戈利(elagolix)、瑞拉戈利(relugolix)、或地加瑞克(degarelix)；
- 靶向EPAS1之小分子抑制劑，諸如貝珠替凡(belzutifan) (PT-2977 (Merck & Co.))；
- 靶向異檸檬酸去氫酶(NADP(+))之小分子抑制劑，諸如限制性艾伏尼布(ivosidenib) (AG-120)、沃拉得尼(vorasidenib) (AG-881)（DH1及IDH2）、IDH-305、或艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；
- 靶向離胺酸去甲基酶1A之小分子抑制劑，諸如CC-90011；
- 靶向MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如妥米瑟替(tomivosertib) (eFT-508)；
- 靶向notch受體之小分子抑制劑，諸如AL-101 (BMS-906024)；
- 靶向polo樣激酶1 (PLK1)之小分子抑制劑，諸如沃納瑟替(volasertib)或安凡瑟替(onvansertib)；
- 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之小分子抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib) (MK7339)、盧卡帕瑞(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767、帕米帕里(pamiparib) (BGB-290)、氟唑帕力(fluazolepali) (SHR-3162)、尼拉帕瑞(niraparib) (JNJ-64091742)、斯坦帕

瑞(stenoparib) (2X-121 (e-7499))、斯密帕尼(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-胺基苯甲醯胺、或CK-102；

- 靶向多梳蛋白EED之小分子抑制劑，諸如MAK683；
- 靶向豪豬O-醯基轉移酶之小分子抑制劑，諸如WNT-974；
- 靶向前列腺素-內過氧化物合成酶之小分子抑制劑，諸如HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、奧坦普羅(otenaproxesul) (ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、經再調配之塞來昔布(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康(meloxicam)、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(anitrazafen)、阿普昔布(apricoxib)、西米昔布(cimicoxib)、德拉昔布(deracoxib)、氟咪唑(flumizole)、非羅昔布(firocoxib)、馬瓦昔布(mavacoxib)、帕米格雷(pamicogrel)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅苯昔布(robenacoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、茶萸鹼(rutecarpine)、替馬昔布(tilmacoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、或艾瑞昔布(imrecoxib)；
- 靶向蛋白精胺酸N甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如MS203、PF-06939999、GSK3368715、或GSK3326595；

- 靶向PTPN11之小分子抑制劑，諸如TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630 (SAR442720)、或揭示於WO2018172984或WO2017211303中之化合物；
- 靶向視黃酸受體之小分子拮抗劑，諸如他米巴羅汀(tamibarotene) (SY-1425)；
- 靶向核糖體蛋白S6激酶B1之小分子抑制劑，諸如MSC2363318A；
- 靶向S100鈣結合蛋白A9之小分子抑制劑，諸如他喹莫德(tasquinimod)；
- 靶向選擇素E之小分子抑制劑，諸如普羅色蘭鈉(uproleselan sodium) (GMI-1271)；
- 靶向SF3B1之小分子抑制劑，諸如H3B-8800；
- 靶向長壽蛋白3之小分子抑制劑，諸如YC8-02；
- 靶向SMO之小分子抑制劑，諸如索尼得吉(sonidegib)（Odomzo®，舊名LDE-225）、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、格拉斯代吉(glasdegib) (PF-04449913)、艾妥可那唑(itraconazole)、或帕替吉伯(patidegib)、塔拉吉伯(taladegib)；
- 靶向體抑素受體之小分子拮抗劑，諸如OPS-201；
- 靶向神經胺醇激酶2之小分子抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib) (Yeliva®, ABC294640)；
- 靶向STAT3之小分子抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin) (BBI-608)；
- 靶向端錨聚合酶之小分子抑制劑，諸如G007-LK或斯坦帕瑞(2X-121 (e-7499))；

- 靶向TFGBR1之小分子抑制劑，諸如高倫替布(galunisertib)、PF-06952229；
- 靶向胸苷酸合成酶之小分子抑制劑，諸如得曲賽(idetrexed) (ONX-0801)；
- 靶向腫瘤蛋白p53之小分子抑制劑，諸如CMG-097；
- 靶向含纈酪胺酸蛋白之小分子抑制劑，諸如CB-5083；
- 靶向WT1之小分子抑制劑，諸如安比派目(ombipepimut-S) (DSP-7888)；
- 靶向腺苷受體之小分子促效劑，諸如那末德松(namodenoson) (CF102)；
- 靶向天冬醯胺酶之（多個）小分子促效劑，諸如克立他酶(crisantaspase) (Erwinase®)、GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)、或培門冬酶(pegaspargase)；
- 靶向CCAAT增強子結合蛋白α之小分子促效劑，諸如MTL-501；
- 靶向細胞色素P450家族之小分子促效劑，諸如米托坦(mitotane)；
- 靶向DExD/H盒解螺旋酶58之小分子促效劑，諸如RGT-100；
- 靶向GNRHR之小分子促效劑，諸如亮丙瑞林乙酸酯(leuprorelin acetate)、亮丙瑞林乙酸酯持續釋放貯劑(ATRIGEL)、曲普瑞林雙羥萘酸鹽(triptorelin pamoate)、或戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)；
- 靶向GRB2之小分子促效劑，諸如普瑞博森(prexigebersen) (BP1001)；
- 靶向NFE2L2之小分子促效劑，諸如奧馬索龍(omaveloxolone)(RTA-408)；
- 靶向NOD2之小分子促效劑，諸如米法莫肽(mifamurtide)（脂質體）；

- 靶向RAR相關孤兒受體γ之小分子促效劑，諸如辛特奧汞(cintirorgon) (LYC-55716)；
- 靶向視黃酸受體(RAR)之小分子促效劑，諸如維甲酸(tretinoin)；
- 靶向STING1之小分子促效劑，諸如ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、環狀-GAMP (cGAMP)、或環狀-二-AMP；
- 靶向甲狀腺素受體β之小分子促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉；
- 靶向腫瘤壞死因子之小分子促效劑，諸如他索納明(tasonermin)；
- 靶向含桿狀病毒IAP重複5之反義劑，諸如EZN-3042；
- 靶向GRB2之反義劑，諸如普瑞博森；
- 靶向熱休克蛋白27之反義劑，諸如阿帕托森(apatorsen)；
- 靶向STAT3之反義劑，諸如丹伐特生(danvatirsen) (IONIS-STAT3-2.5Rx)；
- 靶向C-C模體趨化激素受體之基因療法，諸如SB-728-T；
- 靶向介白素之基因療法，諸如EGENE-001、特它奇基(tavokinogene telseplasmid)、諾格介白素α (nogapendekin alfa) (ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985 (hetIL-15)、SAR441000、或 MDNA-55；
- 靶向密連蛋白18之抗體，諸如克勞迪單抗(claudiximab)；
- 靶向簇蛋白之抗體，諸如AB-16B5；
- 靶向補體組分之抗體，諸如拉夫珠單抗(ravulizumab) (ALXN-1210)；

- 靶向C-X-C模體趨化激素配體之抗體，諸如BMS-986253 (HuMax-Inflam)；
- 靶向δ樣典型Notch配體4 (DLL4)之抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)、納維希單抗(navicixizumab) (DLL4/VEGF)；
- 靶向EPH受體A3之抗體，諸如非巴珠單抗(KB-004)；
- 靶向上皮細胞黏附分子之抗體，諸如奧普珠單抗莫那毒素(oportuzumab monatox) (VB4-845)；
- 靶向纖維母細胞生長因子之抗體，諸如GAL-F2、B-701（沃法單抗(vofatamab)）；
- 靶向肝細胞生長因子之抗體，諸如MP-0250；
- 靶向介白素之抗體，諸如卡那單抗(canakinumab) (ACZ885)、介維單抗(gevokizumab) (VPM087)、CJM-112、鼓賽庫單抗(guselkumab)、塔拉考單抗(talacotuzumab) (JNJ-56022473)、思圖昔單抗、或托珠單抗(tocilizumab)；
- 靶向LRRC15之抗體，諸如ABBV-085或庫薩珠單抗(cusatuzumab) (ARGX-110)；
- 靶向間皮素之抗體，諸如BMS-986148、SEL-403、或抗MSLN-MMAE；
- 靶向肌肉生成抑制素之抗體，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；
- 靶向notch受體之抗體，諸如他瑞妥單抗(tarextumab)；
- 靶向TGFB1 (TGFb1)之抗體，諸如SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089、或揭示於WO2019103203中之化合物；

- 靶向fms相關受體酪胺酸激酶之疫苗，諸如HLA-A2402/HLA-A0201限制表位肽疫苗；
- 靶向熱休克蛋白27之疫苗，諸如PSV-AML (PhosphoSynVax)；
- 靶向PD-L1之疫苗，諸如IO-120 + IO-103（PD-L1/PD-L2疫苗）或IO-103；
- 靶向腫瘤蛋白p53之疫苗，諸如MVA-p53；
- 靶向WT1之疫苗，諸如WT-1類似物肽疫苗(WT1-CTL)；
- 靶向含桿狀病毒IAP重複5之細胞療法，諸如裝載腫瘤溶解物/MUC1/生存素PepTivator之樹突細胞疫苗；
- 靶向碳酸酐酶之細胞療法，諸如DC-Ad-GMCAIX；
- 靶向C-C模體趨化激素受體之細胞療法，諸如CCR5-SBC-728-HSPC；
- 靶向葉酸水解酶1之細胞療法，諸如CIK-CAR.PSMA或CART-PSMA-TGFβRDN；
- 靶向GSTP1之細胞療法，諸如CPG3-CAR (GLYCAR)；
- 靶向HLA-A之細胞療法，諸如FH-MCVA2TCR或NeoTCR-P1；
- 靶向介白素之細胞療法，諸如CST-101；
- 靶向KRAS之細胞療法，諸如抗KRAS G12D mTCR PBL；
- 靶向MET之細胞療法，諸如抗cMet RNA CAR T；
- 靶向MUC16之細胞療法，諸如JCAR-020；
- 靶向PD-1之細胞療法，諸如PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）；
- 靶向PRAME之細胞療法，諸如BPX-701；

- 靶向轉形蛋白E7之細胞療法，諸如KITE-439；
- 靶向WT1之細胞療法，諸如WT1-CTL、ASP-7517、或JTCR-016。

【0450】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與選自PI3K抑制劑、Trop-2結合劑、CD47拮抗劑、SIRPα拮抗劑、FLT3R促效劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑、MCL1抑制劑、CCR8結合劑、HPK1拮抗劑、DGKα抑制劑、CISH抑制劑、PARP-7抑制劑、Cbl-b抑制劑、KRAS抑制劑（例如KRAS G12C或G12D抑制劑）、KRAS降解劑、β-連環蛋白降解劑、helios降解劑、CD73抑制劑、腺苷受體拮抗劑、TIGIT拮抗劑、TREM1結合劑、TREM2結合劑、CD137促效劑、GITR結合劑、OX40結合劑、及CAR-T細胞療法之一或多種治療劑共投。

【0451】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與選自下列之一或多種治療劑共投：PI3Kδ抑制劑（例如依地利司(idealisib)）、抗Trop-2抗體-藥物接合物（例如薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan) (DS-1062)）、抗CD47抗體或CD47阻斷劑（例如馬格羅單抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、勒塔普利單抗(letaplimab) (IBI-188)、利佐帕單抗、TTI-621、TTI-622）、抗SIRPα抗體（例如GS-0189）、FLT3L-Fc融合蛋白（例如GS-3583）、抗PD-1抗體（派姆單抗、尼沃魯單抗、賽帕利單抗）、小分子PD-L1抑制劑（例如GS-4224）、抗PD-L1抗體（例如阿特珠單抗、艾維路單抗)、小分子MCL1抑制劑（例如GS-9716）、小分子HPK1抑制劑（例如GS-6451）、

HPK1降解劑（PROTAC；例如ARV-766)、小分子DGKα抑制劑、小分子CD73抑制劑（例如奎立克魯司他(AB680)）、抗CD73抗體（例如奧勒魯單抗）、雙重A2a/A2b腺苷受體拮抗劑（例如艾魯美冷(AB928)）、抗TIGIT抗體（例如替瑞利尤單抗、維博利單抗、多伐尼單抗、AB308）、抗TREM1抗體（例如PY159）、抗TREM2抗體（例如PY314）、CD137促效劑（例如AGEN-2373）、GITR/OX40結合劑（例如AGEN-1223）、及CAR-T細胞療法（例如西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)、替沙津魯(tisagenlecleucel)）。

【0452】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與選自下列之一或多種治療劑共投：依地利司、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐尼單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、西卡思羅、及布萊奧妥。

【0453】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與免疫療法共投，該免疫療法包含針對選自由下列所組成之群組的一或多種目標或腫瘤相關抗原(TAA)之一或多種抗體、T細胞受體(TCR)、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似物蛋白：CD19；膜橫跨4域A1 (MS4A1; CD20)；CD22 (SIGLEC2)；CD27 (TNFRSF7)；TNFRSF8 (CD30)；CD33 (SIGLEC3)；CD37；CD38；CD40 (TNFRSF5)、

CD44；CD47；CD48 (SLAMF2)；CD52；CD70 (TNFSF7; CD27L)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E; CD73)、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (CD39)、CD74；CD79B；CD80；CD86；介白素3受體次單元α (IL3RA)、凸素1 (PROM1; CD133)；TNFRSF9 (CD137)；黏結蛋白聚糖1 (SDC1; CD138)；CD200分子(CD200)；α胎兒蛋白(AFP)、BAG輔助伴護蛋白6 (BAG6)；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶(MET)；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶(KIT)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A; CD371)；含C型凝集素域9A (CLEC9A; CD370)；鈣黏素3 (CDH3)；碳酸酐酶6 (CA6)；碳酸酐酶9 (CA9)；癌胚抗原相關細胞黏附分子3 (CEACAM3)；癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5)；癌胚抗原相關細胞黏附分子6 (CEACAM6)；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1 (CSH1)；凝血因子III，組織因子(F3)；膠凝素亞家族成員10 (COLEC10; CLL1)；δ樣典型Notch配體3 (DLL3)；胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3 (ENPP3)；蝶素A1 (EFNA1)；表皮生長因子受體(EGFR; ERBB; HER1)；EGFR變體III (EGFRvIII)；EPH受體A2 (EPHA2)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2; HER-2/neu)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；纖維母細胞生長因子受體2 (FGFR2)；纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)；葉酸水解酶1 (FOLH1)；葉酸受體1 (FOLR1)；GD2神經節苷酯；糖蛋白NMB（GPNMB；骨活素）；鳥苷酸環化酶2C (GUCY2C)；人類乳突病毒(HPV) E6；HPV E7；主要組織相容性複合體(MHC)第I型呈現新抗原、主要組織相容性複合體(MHC)第II型呈現新抗原、主要組織相容性複合體第I型E (HLA-E)；主要組織相容性複合體第I型F (HLA-F)；主要組織相容性複合體第I型G (HLA-G)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；整合素次單元β7 (ITGB7)；白血

球免疫球蛋白樣受體B1 (LILRB1; ILT2)；白血球免疫球蛋白樣受體B2 (LILRB2; ILT4)；含LY6/PLAUR域3 (LYPD3)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS)；MAGE家族成員A1 (MAGEA1)；MAGE家族成員A3 (MAGEA3)；MAGE家族成員A4 (MAGEA4)；MAGE家族成員A11 (MAGEA11)；MAGE家族成員C1 (MAGEC1)；MAGE家族成員C2 (MAGEC2)；MAGE家族成員C3 (MAGEC3)；MAGE家族成員D1 (MAGED1)；MAGE家族成員D2 (MAGED2)；間皮素(MSLN)；黏液素1 (MUC1)及其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP）；黏液素16 (MUC16; CA125)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1; B7-H6)；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員(NDN)；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2)；連接蛋白細胞黏附分子4 (NECTIN4)；SLIT及NTRK樣家族成員6 (SLITRK6)；前骨髓細胞白血病(PML)；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）(PTK7)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR)；SLAM家族成員6 (SLAMF6)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；唾液酸結合Ig樣凝集素10 (SIGLEC10)；信號調節蛋白α (SIRPA)溶質載劑家族34（磷酸鈉）成員2 (SLC34A2)；溶質載劑家族39成員6 (SLC39A6)；STEAP家族成員1 (STEAP1)；抑制腫瘤發生性2 (ST2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4; OX40)；TNF超家族成員9 (TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L)；TNFRSF10A (DR4, TRAILR1)；TNFRSF10B (DR5, TRAILR2)；TNFRSF13B (BAFF)；TNFRSF17 (BCMA)；TNFRSF18 (GITR)；轉鐵蛋白(TF)；轉變生長因子β1 (TGFB1)及其異構體；骨髓細胞表現之觸發受體1 (TREM1)；骨髓細胞表現之觸發受體2 (TREM2)；滋養層糖蛋白(TPBG)；營養

蛋白(TRO)；腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；及Lewis Y抗原。

【0454】 在一些實施例中，IL-2v、Fc-IL-2v融合蛋白、同二聚體、異二聚體、接合物、多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及/或醫藥組成物係與免疫療法共投，該免疫療法包含結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位之一或多種抗體、T細胞受體(TCR)、或其抗原結合抗體片段、或其抗體-藥物接合物、靶向CD3之多特異性分子、靶向NK細胞活化受體之多特異性分子、或非免疫球蛋白抗原結合域、或抗體擬似物蛋白。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1；NCBI基因ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：

30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146；NCBI基因ID：8900）、死亡盒解螺旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴細胞抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2

（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL-2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX

家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與腫瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位之例示性TCR及類TCR抗體包括GSK01 (NY-ESO-1)及該些描述於例如以下中者：Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7; 106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之PRAME的表位之例示性TCR及類TCR抗體包括IMC-F106C (PRAME)及例如該些描述於WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821中者。結合至MHC呈現之MAGE變體的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、

WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450。結合至MHC呈現之SSX2的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254。

**例示性作用機轉**

【0455】 在各種實施例中，一或多種額外治療劑可藉由其作用機轉分類至例如下列群組：

【0456】 抗代謝物/抗癌症劑，諸如嘧啶類似物氟尿苷(floxuridine)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷、CPX-351（脂質體阿糖胞苷、道諾黴素）、及TAS-118；

【0457】 嘌呤類似物、葉酸拮抗劑（諸如普拉曲沙）、克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、及相關抑制劑；

【0458】 抗增生/抗有絲分裂劑，包括天然產物，諸如長春花生物鹼（長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)）、及微管破壞劑，諸如紫杉烷（太平洋紫杉醇、多西紫杉醇）、長春鹼(vinblastin)、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素、長春瑞濱(NAVELBINE®)、PM-184、BAL-101553（利沙布林(lisavanbulin)）、OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin) (AC-0001)、普拉布林(plinabulin)、及長春氟寧(Vinflunine)；

【0459】 抗腫瘤劑或化學治療劑，諸如核苷類似物（例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱、氟環戊烯基胞嘧啶(RX-3117)、阿糖胞苷、克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、DFP-10917）、紫杉烷（例如太平洋紫杉醇、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、多西紫杉醇、卡巴他賽）、鉑配位錯合物（順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、四硝酸三鉑、菲鉑、吡鉑、沙鉑、二環鉑、依鉑、洛鉑、米鉑）、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑（例如甲胺喋呤、三甲喋呤、培美曲塞）、拓撲異構酶抑制劑（例如多柔比星、道諾黴素、放線菌素D、DaunoXome、Caelyx、艾尼西德、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌、索布佐生、托泊替康、伊立替康、MM-398（脂質體伊立替康）、沃薩洛辛及GPX-150、阿多比欣、AR-67、瑪韋替尼、AST-2818、阿維替尼(ACEA-0010)、伊洛福芬(MGI-114)）、烷化劑（例如TEMODAR®（替莫唑胺；CCRG-81045）、氮芥（例如環磷醯胺、氮芥、烏拉莫司汀或尿嘧啶氮芥、黴法蘭、氯芥苯丁酸、依弗醯胺、苯達莫司汀、替莫唑胺、卡莫司汀）、亞硝基尿素（例如卡莫司汀、洛莫司汀、鏈佐星）、烷基磺酸酯（例如白消安））、DNA修復抑制劑（例如KRX-0402）、及其混合物；

【0460】 DNA甲基轉移酶（例如DNMT1（NCBI基因ID：1786）；DNMT3A（NCBI基因ID：1788））抑制劑，諸如RRx-001（二硝基吖咀衍生物）；

【0461】 DNA拓撲異構酶II（例如TOP2A（NCBI基因ID：7153）；TOP2B（NCBI基因ID：7155））抑制劑，諸如匹蒽醌(PIXUVRI®)、索布佐生(MST-16)、及表鬼臼毒素（依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)）；

【0462】 DNA拓撲異構酶I（TOP1；NCBI基因ID：7150）抑制劑，諸如胺柔比星(SM-5887)、伊立替康鹽酸鹽、安能得(Onivyde)；

【0463】 DNA拓撲異構酶I (TOP1) /缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）雙重抑制劑，諸如PEG-SN38（聚乙二醇化非特坎）；

【0464】 缺氧誘導性因子1次單元α (HIF1A)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；

【0465】 DNA損害劑，諸如放線菌素、安吖啶(amsacrine)、白消安、卡鉑、氯芥苯丁酸、順鉑、環磷醯胺(CYTOXAN®)、放線菌素D、道諾黴素、多柔比星、DEBDOX、表柔比星、異環磷醯胺(iphosphamide)、黴法蘭、二氯甲二乙胺(merchlorethamine)、絲裂黴素C、米托蒽醌、亞硝基尿素、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇、剋癌易、替尼泊苷、依託泊苷、及三乙烯硫磷醯胺；

【0466】 DNA低甲基化劑，諸如瓜達西他濱(guadecitabine) (SGI-110)、地西他濱(decitabine)、氮雜胞苷(azacytidine) (CC-486)、ASTX727；

【0467】 靶向Bcl-2之DNAi寡核苷酸，諸如PNT2258；活化或再活化潛伏人類免疫不全病毒(HIV)之藥劑，諸如帕比司他及羅米地辛；

【0468】 DNA聚合酶抑制劑，諸如沙帕他濱(sapacitabine)；

【0469】 DNA聚合酶/核糖核苷酸還原酶抑制劑，諸如氯法拉濱(clofarabine)；

【0470】 DNA干擾寡核苷酸，諸如PNT2258、AZD-9150；

【0471】 磷酸化RNA聚合酶II降解劑，諸如ZEPZELCA™（魯尼特丁(lurbinectedin)；PM-1183）；

【0472】 rRNA合成抑制劑（抑制RNA聚合酶I驅使rRNA轉錄），諸如CX-5461；

【0473】 伸長因子1α2（EEF1A2；NCBI基因ID：1915）抑制劑，諸如普利肽新(APLIDIN®)；

【0474】 抗增生/抗有絲分裂烷化劑，諸如氮芥環磷醯胺及類似物（例如黴法蘭、氯芥苯丁酸、六甲基三聚氰胺、噻替派(thiotepa)）、烷基亞硝基尿素（例如卡莫司汀）及類似物、鏈佐星、及三氮烯（例如達卡巴嗪(dacarbazine)）；

【0475】 抗增生/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物（甲胺喋呤）；

【0476】 細胞週期/微管抑制劑，諸如艾日布林(eribulin)甲磺酸酯；

【0477】 鉑配位錯合物（例如順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)、及卡鉑）、丙卡巴肼、羥基尿素、米托坦、及胺魯米特；

【0478】 抗生素，諸如放線菌素D、道諾黴素、多柔比星、伊達比星、蒽環、米托蒽醌、博萊黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)（光輝黴素(mithramycin)）；

【0479】 荷爾蒙、荷爾蒙類似物（例如雌激素、它莫西芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、及尼魯米特(nilutamide)）、及芳香酶抑制劑（例如來曲唑及阿那曲唑）；

【0480】 雌激素受體1（ESR1，又名ER；NCBI基因ID：2099）調節劑，諸如巴多昔芬(bazedoxifene)（例如刺激骨中之雌激素受體且在乳房及子宮具有拮抗效應）；

【0481】 選擇性雌激素受體降解劑(SERD)，諸如氟維司群(fulvestrant)(Faslodex®)、RG6046、RG6047、RG6171、艾拉司群(elacestrant)(RAD-1901)、SAR439859、及AZD9496、AZD9833；

【0482】 選擇性雌激素受體共價拮抗劑(SERCA)，諸如H3B-6545；

【0483】 選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)，諸如GTX-024、達隆魯胺；

【0484】 雌激素受體促效劑/助孕素受體拮抗劑，諸如TRI-CYCLEN LO（降雄甾炔酮(norethindrone) +乙炔雌二醇）；

【0485】 助孕素受體（PGR；NCBI基因ID：5241）促效劑，諸如左炔諾孕酮；

【0486】 抗血小板劑；抗凝血劑，諸如肝素、合成肝素鹽、及其他凝血酶抑制劑；

【0487】 纖維蛋白溶解劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化物、鏈激酶、尿激酶、阿斯匹靈、雙吡大莫(dipyridamole)、氯苄噻啶(ticlopidine)、及氯吡格雷(clopidogrel)；

【0488】 抗移動劑；抗分泌劑（例如布瑞汀(breveldin)）；

【0489】 免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、硫唑嘌呤(azathioprine)、及黴酚酸酯(mycophenolate)；

【0490】 生長因子抑制劑、及血管內皮生長因子抑制劑；

【0491】 α腎上腺素受體（例如腎上腺素受體α1A（ADRA1A；NCBI基因ID：148；腎上腺素受體α1B（ADRA1B；NCBI基因ID：147；腎上腺素受體α1D（ADRA1D；NCBI基因ID：146；腎上腺素受體α2A（ADRA2A；NCBI基

因ID：150；腎上腺素受體α2B；ADRA2B；NCBI基因ID：151；腎上腺素受體α2C（ADRA2C；NCBI基因ID：152）拮抗劑，諸如苯氧苄胺鹽酸鹽（注射用，嗜鉻細胞瘤）；

【0492】 雄性激素受體（AR；NCBI基因ID：367）拮抗劑，諸如尼魯米特；

【0493】 抗鈣黏素6（CDH6；NCBI基因ID：1004）抗體，諸如HKT-288；

【0494】 抗含富白胺酸重複15（LRRC15；NCBI基因ID：131578）抗體，諸如ABBV-085、ARGX-110；

【0495】 血管張力素受體阻斷劑，一氧化氮供體；

【0496】 反義寡核苷酸，諸如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-2.5Rx、BP-100（普瑞博森）、IONIS-STAT3-2.5Rx；

【0497】 抗促血管生成素2（ANGPT2；NCBI基因ID：285）抗體，諸如MEDI3617及LY3127804；

【0498】 抗促血管生成素1（ANGPT1；NCBI基因ID：284）/ANGPT2抗體，諸如AMG-780；

【0499】 抗群落刺激因子1受體（CSF1R；NCBI基因ID：1436）抗體，諸如艾瑪圖單抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008（卡比拉單抗(cabiralizumab)）；

【0500】 抗內皮糖蛋白（ENG；NCBI基因ID：2022）抗體，諸如TRC105（卡妥昔單抗）；

【0501】 抗主要組織相容性複合體第II型DR（例如HLA-DRA（NCBI基因ID：3122）；HLA-DRB1（NCBI基因ID：3123；HLA-DRB3（NCBI基因ID：3125）抗體，諸如IMMU-114；

【0502】 抗主要組織相容性複合體第I型G（HLA-G；NCBI基因ID：3135）抗體，諸如TTX-080；

【0503】 抗白血球免疫球蛋白樣受體B2（LILRB2，又名CD85D、ILT4；NCBI基因ID：10288）抗體，諸如JTX-8064、MK-4830、IO-108；

【0504】 抗白血球免疫球蛋白樣受體B1（LILRB1，又名CD85J、ILT-2、ILT2、LIR-1、LIR1、MIR-7、MIR7、PIR-B、PIRB（NCBI基因ID：10859）抗體，諸如BND-22、12D12、30A10、11D9.A4、c138二聚體、NGM-707、IMC138、HuB1-176-N297A；

【0505】 HLA抗原調節劑，諸如FIT-001、NeoTCR-P1；

【0506】 EPH受體A2（EPHA2；NCBI基因ID：1969）抑制劑，諸如MM-310；

【0507】 抗EPH受體A3（NCBI基因ID：2042）抗體，諸如非巴珠單抗(KB-004)；

【0508】 抗CD37（NCBI基因ID：951）抗體，諸如奧特勒土珠單抗(TRU-016)；

【0509】 纖維母細胞生長因子受體（例如FGFR1（NCBI基因ID：2260）、FGFR2（NCBI基因ID：2263）、FGFR3（NCBI基因ID：2261））抑制劑，諸如LY3076226、B-701、AZD4547、GAL-F2、hFR2-14、FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、JNJ-42756493、LY2874455、德比奧-1347；

【0510】 抗補體C5（C5；NCBI基因ID：727）抗體，諸如ULTOMIRIS®（拉夫珠單抗；ALXN-1210）；艾庫組單抗(eculizumab)；

【0511】 抗上皮細胞黏附分子（EPCAM；NCBI基因ID：4072）抗體，諸如依決洛單抗、卡托莫西單抗、阿德木單抗、VB4-845、17-1A、及IGN101；

【0512】 抗CEA細胞黏附分子（例如CEACAM3；（NCBI基因ID：1084）；CEACAM5（NCBI基因ID：1048）；CEACAM6；又名CD66c；NCBI基因ID：4680））抗體，諸如拉貝珠單抗、色古珠單抗阿姆介白素(cergutuzumab amunaleukin) (RG7813)；

【0513】 抗CEACAM6抗體，諸如BAY-1834942、NEO-201 (CEACAM 5/6)；

【0514】 抗雙唾液酸神經節苷脂GD2抗體，諸如APN-301；ch14.18/CHO（地努圖希單抗β）；

【0515】 抗碳酸酐酶9（CA9、CAIX；NCBI基因ID：768）抗體，諸如TX-250、cG250；

【0516】 抗黏液素1，細胞表面相關（MUC1；NCBI基因ID：4582）抗體，諸如加迪珠單抗(gatipotuzumab)、Mab-AR-20.5；

【0517】 MUC1抑制劑，諸如潘吐木單抗、奧戈伏單抗、坎妥珠單抗、及GO-203-2C；

【0518】 抗CD33（NCBI基因ID：945；又名SIGLEC3）抗體，諸如吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg)、IMGN-779；

【0519】 抗C型凝集素域家族12成員A（CLEC12A，又名CD371、CLL-1、CLL1；NCBI基因ID：160364）抗體（見例如WO 2017/173384）；

【0520】 抗免疫球蛋白κ（IGK；NCBI基因ID：50802）抗體，諸如MDX-1097（IST-1097或KappaMab）；

【0521】 抗CD55分子（Cromer血型）（CD55；NCBI基因ID：1604）抗體，諸如PAT-SC1；

【0522】 抗葉酸水解酶1（FOLH1；又名PSMA；NCBI基因ID：2346抗體，諸如ATL-101、ADC、及J591；

【0523】 抗信號素4D（SEMA4D；又名CD100；NCBI基因ID：10507）抗體，諸如VX-15；

【0524】 抗岩藻糖基GM1抗體，諸如BMS-986012；

【0525】 抗肌肉生成抑制素（MSTN，又名GDF8；NCBI基因ID：2660）抗體，諸如蘭多單抗(LY2495655)；

【0526】 抗δ樣典型Notch配體3（DLL3；NCBI基因ID：10683）抗體，諸如洛伐妥珠單抗(rovalpituzumab)特西林(tesirine) (Rova-T)；

【0527】 抗δ樣典型Notch配體4（DLL4；NCBI基因ID：54567）抗體，諸如登西珠單抗；

【0528】 抗簇蛋白（CLU；NCBI基因ID：1191）抗體，諸如AB-16B5；

【0529】 抗蝶素A4（EFNA4；NCBI基因ID：1945）抗體，諸如PF-06647263；

【0530】 抗間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232抗體，諸如BMS-986148、抗MSLN-MMAE、SEL-403；

【0531】 抗溶質載劑家族34成員2（SLC34A2；又名NaPi2b、PULAM；NPTIIb；NAPI-3B；NAPI-IIb；NCBI基因ID：10568）抗體，諸如立伐土珠單抗維多汀(lifastuzumab vedotin) (RG7599)；

【0532】 H+ K+ ATP酶抑制劑，諸如奧美拉唑(omeprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)；

【0533】 抗轉變生長因子β1（TGFB1，又名TGF-β1、TGFB、TGFβ；NCBI基因ID：7040）抗體，諸如SAR439459、XOMA 089、NIS793；

【0534】 抗含富白胺酸重複32（LRRC32，又名GARP；NCBI基因ID：2615）/抗TGFB1抗體，諸如ABBV-151；

【0535】 抗轉變生長因子β受體2（TGFBR2；NCBI基因ID：7048）抗體，諸如LY3022859；

【0536】 ROS原致癌基因1，受體酪胺酸激酶（ROS1；NCBI基因ID：6098）及ALK受體酪胺酸激酶（ALK；NCBI基因ID：238）抑制劑，諸如洛拉替尼；

【0537】 泛神經滋養受體酪胺酸激酶1（NTRK1；又名TRK、TRKA；NCBI基因ID：4914）、ROS原致癌基因1，受體酪胺酸激酶（ROS1；NCBI基因ID：6098）及ALK受體酪胺酸激酶（ALK；NCBI基因ID：238）抑制劑，諸如ROZLYTREK®（恩曲替尼）、瑞普替尼(TPX-0005)；

【0538】 神經滋養受體酪胺酸激酶（例如NTRK1（NCBI基因ID：4914）；NTRK2（又名TRKB；NCBI基因ID：4915）；NTRK3（又名TRKC；NCBI基因ID：4916））抑制劑，諸如色力替尼(BAY 2731954, LOXO-195)、ONO-7579、拉羅替尼硫酸鹽(VITRAKVI®)；

【0539】 退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，諸如艾樂替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib)、安聖莎(alecensa) (RG7853)、ALUNBRIG®（布格替尼(brigatinib)）；

【0540】 AMP活化蛋白激酶(AMPK)（例如PRKAA1；NCBI基因ID：5562；PRKAA2；NCBI基因ID：5563）刺激劑，諸如二甲雙胍(metformin)鹽酸鹽；

【0541】 抗CD38（CD38，又名ADP核糖環化酶1 (ADPRC1)；NCBI基因ID：952）抗體，諸如達拉單抗(DARZALEX®)、伊沙妥單抗、MOR-202、TAK-079；

【0542】 抗CD38阿騰金(attenukine)，諸如TAK573；

【0543】 含核苷酸結合寡聚域2（NOD2，又名凋亡蛋白酶招募域蛋白15(CARD15)；NCBI基因ID：64127）刺激劑，諸如米法莫肽（脂質體），伊納吉韋吡呋酯(inarigivir soproxil) (SB-9200)、IR-103

【0544】 細胞分裂週期7（CDC7；NCBI基因ID：8317）蛋白激酶抑制劑，諸如TAK-931；

【0545】 細胞色素P450家族11亞家族A成員1（CYP11A1；NCBI基因ID：1583）抑制劑，諸如ODM-208及ODM-209；

【0546】 二氫嘧啶去氫酶（DPYD；NCBI基因ID：1806）/單磷酸尿苷合成酶（UMPS；又名乳清酸鹽磷酸核糖轉移酶(OPRT)；NCBI基因ID：7372）雙重抑制劑，諸如西福松(Cefesone)（替加氟(tegafur) +吉美嘧啶(gimeracil) +奧替拉西(oteracil)鉀）；

【0547】 群落刺激因子3（CSF3，又名GSCF；NCBI基因ID：1440），諸如NEULASTA®（培非司亭）、PF-06881894；

【0548】 促性腺激素釋放激素受體（GNRHR；NCBI基因ID：2798）促效劑，諸如亮丙瑞林乙酸酯、亮丙瑞林乙酸酯持續釋放貯劑(ATRIGEL)、曲普瑞林雙羥萘酸鹽、戈舍瑞林乙酸酯；

【0549】 GNRHR拮抗劑，諸如惡拉戈利、瑞拉戈利、地加瑞克；

【0550】 細胞間黏附分子1（ICAM1；NCBI基因ID：3383）/ CD55分子（Cromer血型）（CD55；NCBI基因ID：1604）雙重抑制劑，諸如CAVATAK® (V937)；

【0551】 離胺酸去甲基酶1A（KDM1A，又名LSD1；NCBI基因ID：23028）抑制劑，諸如CC-90011、ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552；

【0552】 離胺酸甲基轉移酶2A（KMT2A，又名MLL；NCBI基因ID：4297）抑制劑，諸如KO-539；

【0553】 塞勒布隆（CRBN；NCBI基因ID：51185）E3泛素接合酶調節劑(CELMoD)，諸如CC-92480、CC-90009；

【0554】 CRBN調節劑/ IKAROS家族鋅指1（IKZF1；NCBI基因ID：10320）抑制劑/ IKAROS家族鋅指3（IKZF3，又名AIOLOS；NCBI基因ID：22806）抑制劑，諸如伊柏米特(CC-220)；

【0555】 類視色素X受體（例如RXRA（NCBI基因ID：6256）；RXRB（NCBI基因ID：6257）；RXRG（NCBI基因ID：6258））活化劑或促效劑，諸如阿裏維甲酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)（口服配方）、IRX4204；

【0556】 視黃酸受體（例如視黃酸受體α（RARA；NCBI基因ID：5914）；視黃酸受體β（RARB NCBI基因ID：5915）；視黃酸受體γ（RARG；NCBI基因ID：5916）促效劑，諸如維甲酸；

【0557】 視黃酸受體α (RARA)抑制劑，諸如SY-1425；

【0558】 RAR相關孤兒受體C（RORC，又名RORG、RZR-γ、RZRG；NCBI基因ID：6097）促效劑，諸如辛特奧汞(LYC-55716)；

【0559】 受體交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶1（RIPK1；NCBI基因ID：8737）抑制劑，諸如GSK-3145095；

【0560】 SUMO化酶催化性級聯抑制劑，諸如TAK-981。TAK-981靶向且共價結合至小泛素樣改質劑（例如SUMO1（NCBI基因ID：7341）；SUMO2（NCBI基因ID：6613）；SUMO3（NCBI基因ID：6612）；SUMO4（NCBI基因ID：387082））蛋白，與SUMO蛋白形成加成物（TAK-981-SUMO加成物）。此預防SUMO自SUMO活化酶(SAE)轉移至SUMO接合酶UBC9。此預防SUMO接合至目標蛋白上的離胺酸殘基且廢除許多SUMO化蛋白介導之細胞性過程；

【0561】 MPL原致癌基因，血小板生成素受體（MPL，又名TPOR；NCBI基因ID：4352）促效劑，諸如PROMACTA®（艾曲波帕(eltrombopag)）；

【0562】 甲狀腺素受體（例如甲狀腺素受體α（THRA；NCBE基因ID：7067）；甲狀腺素受體β（THRB；NCBI基因ID：7068）促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉(SYNTHROID®)；

【0563】 信號調節蛋白α（SIRPA；NCBI基因ID：140885）抑制劑，諸如AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI765063、ADU1805、CC-95251、及描述於WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、及WO2020068752中之SIRPα-靶向劑；

【0564】 胚胎外胚層發育（EED；NCBI基因ID：8726）抑制劑，諸如MAK683；

【0565】 二氫葉酸還原酶DHFR（NCBI基因ID：1719）抑制劑/葉酸類似物代謝抑制劑，諸如普拉曲沙；

【0566】 葉酸拮抗劑，諸如阿弗地林(arfolitixorin)；

【0567】 DHFR /磷酸核糖甘胺醯胺甲醯基轉移酶、磷酸核糖甘胺醯胺合成酶、磷酸核糖胺基咪唑合成酶（GART；NCBI基因ID：2618）/胸苷酸合成酶（TYMS；NCBI基因ID：7298）抑制劑，諸如培美曲塞二鈉；

【0568】 TYMS抑制劑，諸如ONX-0801；

【0569】 HSV胸苷激酶基因療法，諸如阿格維克，又名AdV-tk；

【0570】 p38 MAP激酶（例如MAPK1（NCBI基因ID：5594）；MAPK14（NCBI基因ID：1432）；MAPK11（NCBI基因ID：5600）；

MAPK12（NCBI基因ID：6300）MAPK13（NCBI基因ID：5603））抑制劑，諸如那力替尼(ralimetinib) (LY2228820)；

【0571】 蛋白精胺酸甲基轉移酶(PRMT)（例如PRMT1（NCBI基因ID：3276）；PRMT3（NCBI基因ID：10196）；PRMT5（NCBI基因ID：10419）；PRMT6（NCBI基因ID：55170））抑制劑，諸如MS203、PF-06939999、GSK3368715、GSK3326595；

【0572】 甲硫胺醯基胺肽酶2（METAP2；NCBI基因ID：10988）抑制劑，諸如M8891、APL-1202；

【0573】 蛋白精胺酸甲基轉移酶5（PRMT5；NCBI基因ID：10419）抑制劑，諸如GSK-3326595；

【0574】 聚乙二醇化精胺酸去亞胺酶（例如PADI1（NCBI基因ID：29943）；PADI2（NCBI基因ID：11240）；PADI3（NCBI基因ID 51702）；PADI4（NCBI基因ID：23569）；PADI6（NCBI基因ID：353238）），諸如派格胺酶(pegargiminase) (ADI-PEG-20)；

【0575】 天冬醯胺酶（ASPG；NCBI基因ID：374569）刺激劑，包括重組L-天冬醯胺酶、克立他酶(Erwinase®)、GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶、培門冬酶；

【0576】 麩醯胺酸酶（GLS；NCBI基因ID：2744）抑制劑，諸如CB-839（泰萊司他）、雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；

【0577】 神經胺醇激酶2（SPHK2；NCBI基因ID：56848）抑制劑，諸如奧帕尼布；

【0578】 核因子，類紅血球2樣2（NFE2L2；NCBI基因ID：4780）刺激劑，諸如奧馬索龍(RTA-408)；

【0579】 富肉豆蔻醯基化丙胺酸蛋白激酶C受質（MARCKS；NCBI基因ID：4082）蛋白抑制劑，諸如BIO-11006；

【0580】 半乳糖凝集素-3（LGALS3；NCBI基因ID：3958）抑制劑，諸如GR-MD-02；

【0581】 磷酸化DEAD盒解螺旋酶5（DDX5，又名p68；NCBI基因ID：1655）抑制劑，諸如RX-5902（蘇平辛）；

【0582】 Fas細胞表面死亡受體（FAS，又名CD95；NCBI基因ID：355）抑制劑，諸如APG-101、APO-010、阿蘇賽普(asunercept)；

【0583】 血管內皮生長因子A（VEGFA；NCBI基因ID：7422）/肝細胞生長因子（HGF；NCBI基因ID：3082）拮抗劑，諸如MP-0250；

【0584】 破壞VEGFA與其同源受體fms相關受體酪胺酸激酶1（FLT1，又名VEGFR1；NCBI基因ID：2321）及/或激酶插入域受體（KDR，又名VEGFR2；NCBI基因ID：3791）結合之抗體，諸如貝伐珠單抗(bevacizumab)及其生物類似物（靶向VEGFA）、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (CYRAMZA™)（靶向VEGFR2）、IM-2C6、及CDP791；

【0585】 VEGFR1/VEGFR2/ fms相關受體酪胺酸激酶4（FLT4，又名VEGFR3；NCBI基因ID：2324）拮抗劑；諸如呋喹替尼；

【0586】 HLA-A2402/HLA-A0201限制VEGFR1/VEGFR2表位肽（見例如Rahat, *Front Immunol*. (2019) 10:1924；Ortega, *et al.*, *J Immunol*. (2013) 108(6):1260–1266)；

【0587】 結合VEGFA、血管內皮生長因子B（VEGFB；NCBI基因ID：7423）、及胎盤生長因子（PGF，又名PIGF；NCBI基因ID：5228）之可溶性誘餌受體，諸如阿柏西普；

【0588】 VEGFR（例如VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3）/血小板衍生性生長因子受體(PDGFR)（例如PDGFRA（NCBI基因ID：5156）；PDGFRB（NCBI基因ID：5159）抑制劑，諸如沃羅拉尼(vorolanib)；

【0589】 抗表皮生長因子受體（EGFR；又名ERBB、ERBB1、HER1；NCBI基因ID：1956）抗體，諸如CDX-3379、HLX-02、塞里班土單抗、西妥昔單抗、帕尼單抗、尼妥珠單抗、及806；

【0590】 erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2；又名HER2；HER-2/neu；NCBI基因ID：2064）抑制劑，諸如來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib) (ONT-380)、及靶向性抗體，諸如HERCEPTIN®（曲妥珠單抗）、曲妥珠單抗生物類似物、馬格土希單抗、MEDI4276、BAT-8001、帕妥珠單抗(Perjeta)、RG6264、ZW25（靶向胞外域2及4之雙特異性HER2引導抗體；Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID: 30504239）；

【0591】 EGFR/ERBB2抑制劑，諸如TAK-788、伐利替尼(varlitinib)、DZD9008、奧希替尼(osimertinib) (AZD-9291)、西妥昔單抗；

【0592】 EGFR/ERBB2/激酶插入域受體（KDR，又名VEGFR；NCBI基因ID：3791）/ EPH受體B4（EPHB4；NCBI基因ID：2050）抑制劑，諸如特色瓦替尼(tesevatinib)；

【0593】 突變體選擇性EGFR抑制劑，諸如PF-06747775、EGF816（那紮替尼(nazartinib)）、ASP8273、ACEA-0010、BI-1482694；

【0594】 ERBB2抑制劑/玻尿酸(HA)（非硫酸化醣胺聚醣）降解劑，諸如Herceptin HYLECTA™（曲妥珠單抗及玻璃酸酶-oysk）；

【0595】 玻尿酸(HA)降解劑，諸如PEGPH-20（聚乙二醇化重組PH20玻璃酸酶）；

【0596】 CD44分子（NCBI基因ID：960；HA之受體）結合劑，諸如A6（經加蓋之八個l-胺基酸肽(Ac-KPSSPPEE-$NH_2$; SEQ ID NO: 247)，其衍生自人類尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物(uPA)之連接肽域的胺基酸殘基136至143）；

【0597】 抗erb-b2受體酪胺酸激酶3（ERBB3，又名HER3；NCBI基因ID：2065）抗體，諸如LJM716、GSK2849330；

【0598】 VEGFR（例如VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3）/ EGFR / ret原致癌基因（RET；NCBI基因ID：5979）抑制劑，諸如CAPRELSA®（凡德他尼(vandetanib)）；

【0599】 激酶插入域受體（KDR，又名VEGFR2、CD309；NCBI基因ID：3791）及/或fms相關受體酪胺酸激酶4（FLT4；又名VEGFR3；NCBI基因ID：2324）抑制劑，諸如安羅替尼鹽酸鹽(AL3818)；

【0600】 血小板衍生性生長因子受體α (PDGFRA) / KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶（KIT；NCBI基因ID：3815）突變體特異性雙重拮抗劑/抑制劑，諸如BLU-285、DCC-2618；

【0601】 抗MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶（MET；又名c-Met、肝細胞生長因子受體(HGFR)；NCBI基因ID：4233）抗體，諸如ABBV-399、AMG 102、METMAB、及SCH900105；

【0602】 MET小分子抑制劑，諸如AMG-337、薩沃替尼、提瓦替尼(tivantinib) (ARQ-197)、卡馬替尼、及特潑替尼、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼、HQP-8361；

【0603】 MET /VEGFR抑制劑，諸如BMS-817378、TAS-115；

【0604】 MET /巨噬細胞刺激1受體（MST1R，又名RON、CD136；NCBI基因ID：4486）抑制劑，諸如BMS-777607；

【0605】 AXL受體酪胺酸激酶（AXL；NCBI基因ID：558）抑制劑，諸如BGB-324（貝西替尼）、SLC-0211；

【0606】 AXL / fms相關受體酪胺酸激酶3（FLT3；NCBI基因ID：2322）雙重抑制劑，諸如吉列替尼；

【0607】 KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶（KIT，又名CD117；NCBI基因ID：3815）抑制劑，諸如PLX-9486、伊馬替尼甲磺酸酯、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229（KIT/PDGFR抑制劑）、替拉替尼(telatinib)（KIT/PDGF/VEGF2抑制劑）、喹雜替尼(quizartinib)二鹽酸鹽(VANFLYTA®) (FLT3/KIT)、派西尼布(pexidartinib)鹽酸鹽(PLX3397) (CSF1R/FLT3/KIT)、阿瓦替尼(avapritinib)（PDGFR/KIT抑制劑）、沃羅拉尼（多激酶VEGF/PDGFR/KIT抑制劑）、及力普替尼(ripretinib)（KIT/PDGFRα抑制劑）。c-kit多激酶抑制劑之實例，諸如達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼、尼羅替尼(nilotinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)甲磺酸酯、卡博替尼(cabozantinib)蘋果酸鹽、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、舒尼替尼(sunitinib)蘋果酸鹽、帕唑帕尼(pazopanib)衍生物、AGX-73、瑞巴替尼、NMS-088、盧西替尼(lucitanib)鹽酸鹽、米哚妥林(midostaurin)、西地尼布(cediranib)、多韋替尼(dovitinib)、斯特替

尼(sitravatinib)、替沃紮尼(tivozanib)、馬賽替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、HQP-1351、卡博替尼、普納替尼、及法米替尼(famitinib) L-蘋果酸鹽；

【0608】 第III型受體酪胺酸激酶抑制劑，例如FMS相關酪胺酸激酶3(FLT3/STK1)、群落刺激因子1受體(CSF1R/FMS)、幹細胞因子受體(SCFR/KIT)、及血小板衍生性生長因子受體(PDGFR)，諸如喹雜替尼二鹽酸鹽；

【0609】 泛Pim原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如PIM1（NCBI基因ID：5292）；PIM2（NCBI基因ID：11040）；PIM3（NCBI基因ID：415116））抑制劑，諸如INCB-053914；

【0610】 熱休克蛋白HSP90（例如HSP90AA1（NCBI基因ID：3320）；HSP90AB1（NCBI基因ID：3326））抑制劑，諸如TAS-116、PEN-866、AUY922、奧那勒斯(onalespib) (AT13387)、SNX-2112、SNX5422；

【0611】 脾臟相關酪胺酸激酶（SYK；NCBI基因ID：6850）/ janus激酶（例如JAK1（NCBI基因ID：3716）；JAK2（NCBI基因ID：3717）；JAK3（NCBI基因ID：3718））雙重抑制劑，諸如古薩替尼(gusacitinib) (ASN002)；

【0612】 含NLR家族膿素域3（NLRP3；NCBI基因ID：114548）促效劑，諸如BMS-986299；

【0613】 DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58，又名RIG-I；NCBI基因ID：23586）促效劑，諸如RGT-100；

【0614】 ATP結合卡匣亞家族B成員1（ABCB1，又名P-GP、PGY1、MDR1、CD243；NCBI ID：5243）抑制劑，諸如恩斯奎德(encequidar)（HM30181；HM30181A）；

【0615】 群落刺激因子1（CSF1；NCBI基因ID：1435）拮抗劑，諸如ARRY-382、BLZ-945；

【0616】 polo樣激酶1（PLK1；NCBI基因ID：5347）抑制劑，諸如PCM-075、安凡瑟替；

【0617】 NEDD8活化酶E1次單元1（NAE1；NCBI基因ID：8883）抑制劑，諸如佩沃塔特(pevonedistat) (TAK-924/MLN4924)、TAS-4464；多效性途徑調節劑，諸如阿多米德(CC-122)；

【0618】 叉頭盒M1（FOXM1；NCBI基因ID：2305）抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽；

【0619】 泛素樣改質劑活化酶1（UBA1；基因ID：7317）抑制劑，諸如TAK-243 (MLN7243)；

【0620】 SRC原致癌基因，非受體酪胺酸激酶（SRC；NCBI ID：6714）抑制劑，諸如VAL-201；

【0621】 電壓依賴性陰離子通道（例如VDAC1（NCBI基因ID：7416）；VDAC2（NCBI基因ID：7417）；VDAC3（NCBI基因ID：7419））/己醣激酶2（HK2；NCBI基因ID：3099）抑制劑，諸如VDA-1102；

【0622】 熱休克轉錄因子1（HSF1；NCBI基因ID：3297）抑制劑，諸如羅西替布；

【0623】 真核轉譯起始因子4A（例如EIF4A1（NCBI基因ID：1973）；EIF4A2（NCBI基因ID：1974）；EIF4A3（NCBI基因ID：9775））抑制劑，諸如eFT226；

【0624】 腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157基因刺激劑，諸如Ad-p53（今又生(gendicine)）；TP53腫瘤蛋白刺激劑，諸如克維林；

【0625】 急性前髓細胞白血病(APML, APL)細胞分化誘導物及增生抑制劑，諸如維甲酸；

【0626】 長壽蛋白3（SIRT3；NCBI基因ID：23410）抑制劑，諸如YC8-02；

【0627】 精胺酸酶1（ARG1；NCBI基因ID：383）酶補充療法，諸如佩拉酶(pegzilarginase)；

【0628】 骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）靶向性抗體，諸如PY159；

【0629】 骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）靶向性抗體，諸如PY314；

【0630】 腫瘤相關鈣信號轉導子2 (TACSTD2)（NCBI基因ID：4070；EGP-1、EGP1、GA733-1、GA7331、GP50、M1S1、TROP-2、TROP2）靶向性抗體、諸如薩西土珠單抗（例如薩西土珠單抗戈維特坎）、TROP2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、達妥伯單抗德魯替康(Daiichi Sankyo, AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics)、DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences)、薩西土珠單抗戈維特坎(Gilead

Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (LivTech/Chiome)、抗TROP-2a (Oncoxx)、抗TROP-2b (Oncoxx)、OXG-64 (Oncoxx)、OXS-55 (Oncoxx)、人類化抗Trop2-SN38抗體接合物(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma)、抗Trop2抗體-CLB-SN-38接合物(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗體(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)；

【0631】 MDM2原致癌基因（MDM2；NCBI基因ID：4193）抑制劑，諸如西瑞馬林(siremadlin) (NVP-HDM201)、依達奴林(idasanutlin) (RG7388)、DS-3032b、RG7775、AMG-232、NVP-CMG-097 (CMG-097)；

【0632】 p53之MDM2 / MDM4調節子（MDM4，又名MDMX；NCBI基因ID：4194）雙重抑制劑，諸如ALRN-6924；

【0633】 驅動蛋白紡錘體蛋白（KIF11，又名HKSP；NCBI基因ID：3832）抑制劑，諸如非那西布(filanesib)(ARRY-520)；

【0634】 CD80（NCBI基因ID：941）-Fc融合蛋白，諸如FPT-155；

【0635】 核受體亞家族1 H組成員2（NR1H2，又名肝臟X受體β (LXRB)；NCBI基因ID：7376）促效劑，諸如RGX-104；

【0636】 介白素1受體相關激酶4（IRAK4；NCBI基因ID：51135）抑制劑，諸如CA-4948；

【0637】 鈣調蛋白1（CALM1；NCBI基因ID：801）結合肽，諸如CBP-501；

【0638】 核受體亞家族3 C組成員1（NR3C1，又名糖皮質素受體(GR)；NCBI基因ID：2908）拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(CORT-125134)；

【0639】 diablo IAP結合粒線體蛋白（DIABLO，又名第二粒線體衍生性凋亡蛋白酶活化子(SMAC)；NCBI基因ID：56616）擬似物，諸如恰帕韋、BI-891065、TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406；

【0640】 陽離子抗微生物溶瘤肽，其衍生自胃蛋白酶介導之鐵結合牛糖蛋白乳轉鐵蛋白（LTF，又名乳鐵蛋白(Lf)；NCBI基因ID：280846）水解，諸如LTX-315（乳特米德）；

【0641】 外輸蛋白1（XPO1；NCBI基因ID：7514）抑制劑，諸如艾塔尼西、西林俄(selinexor) (KPT-330)；

【0642】 碳水化合物磺基轉移酶15（CHST15；NCBI基因ID：51363）基因抑制劑，諸如STNM-01；

【0643】 體抑素受體2（SSTR2；NCBI基因ID：6752）拮抗劑，諸如OPS-201；

【0644】 CCAAT增強子結合蛋白α（CEBPA；NCBI基因ID：1050）基因刺激劑，諸如MTL-501；

【0645】 dickkopf WNT傳訊途徑抑制劑3（DKK3；NCBI基因ID：27122）基因調節劑，諸如MTG-201；

【0646】 核糖體蛋白S6激酶B1（RPS6KB1，又名p70-S6K；NCBI基因ID：6198）抑制劑，諸如MSC2363318A；

【0647】 轉鐵蛋白受體（TFRC，又名CD71、TFR1；NCBI基因ID：7037）靶向probody-藥物接合物(PDC)，諸如CX-2029 (ABBV-2029)；

【0648】 ATM絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATM，又名毛細血管擴張性失調突變；NCBI基因ID：472）抑制劑，諸如AZD0156、AZD1390；

【0649】 檢查點激酶1（CHEK1，又名CHK1；NCBI基因ID：1111）抑制劑，諸如GDC-0575、LY2606368（普瑞替布(prexasertib)）、SRA737、RG7741 (CHK1/2)；

【0650】 zeste 2多梳蛋白抑制複合體2次單元之增強子（EZH2；NCBI基因ID：2146）抑制劑，諸如塔澤斯塔、CPI-1205、GSK2816126、PF06821497；

【0651】 抗群落刺激因子2受體次單元α（CSF2RA，又名GM-CSF；NCBI基因ID：1438）抗體，諸如朗齊魯單抗(lenzilumab)；

【0652】 蛋白激酶，DNA活化，酶催化性次單元（PRKDC，又名DNA-PKC、DNAPK、DNPK1；NCBI基因ID：5591）抑制劑，諸如MSC2490484A（尼瑟替布）、VX-984、AsiDNA (DT-01)；

【0653】 蛋白激酶C (PKC)（例如PRKCA（NCBI基因ID：5578）；PRKCB（NCBI基因ID：5579）；PRKCQ（NCBI基因ID：5588）；PRKCE（NCBI基因ID：5581）；PRKCI（NCBI基因ID：5584）；PRKCZ（NCBI基因ID：5590）；PRKCD（NCBI基因ID：5580）；PRKCH（NCBI基因ID：

5583）；PRKCG（NCBI基因ID：5582））抑制劑，諸如LXS-196、索塔妥林(AEB071)；

【0654】 轉變生長因子β受體1（TGFBR1，又名ALK5；NCBI基因ID：7046）抑制劑，諸如高倫替布（LY2157299一水合物）、LY3200882、PF-06952229、及該些描述於WO 2019/103203中者；

【0655】 側氧戊二酸去氫酶（OGDH，又名α-酮戊二酸去氫酶(AKGDH)；NCBI基因ID：4967）抑制劑，諸如CPI-613；

【0656】 異檸檬酸去氫酶(NADP(+)) 2（IDH2；NCBI基因ID：3418）抑制劑，諸如艾那尼布(AG-221)；

【0657】 異檸檬酸去氫酶(NADP(+)) 1（IDH1；NCBI基因ID：3417）抑制劑，諸如AG-120、IDH-305、BAY-1436032、及AG-881（IDH1 / IDH2雙重抑制劑）；

【0658】 IDH1基因抑制劑，諸如艾伏尼布；

【0659】 密連蛋白18（CLDN18；NCBI基因ID：51208）抑制劑，諸如克勞迪單抗；

【0660】 連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）抑制劑，諸如CWP232291 (CWP291)；

【0661】 Wnt傳訊途徑抑制劑，諸如SM-04755、PRI-724（CREB結合蛋白(CBP) / β-連環蛋白(CTNNB1)複合體之特異性抑制劑）、WNT-974（結合至且抑制內質網(ER)中之豪豬O-醯基轉移酶（PORCN；NCBI基因ID：64840））；

【0662】 聚(ADP-核糖)聚合酶1（PARP1，又名PARP；NCBI基因ID：142）/聚(ADP-核糖)聚合酶2（PARP2；NCBI基因ID：10038）抑制劑，諸如LYNPARZA®（奧拉帕尼；MK7339）、盧卡帕瑞、維利帕尼(ABT-888)、TALZENNA®（他拉帕瑞）、ABT-767、BGB-290、弗佐帕利(fluzolepali) (SHR-3162)、尼拉帕瑞(JNJ-64091742)、苯達莫司汀鹽酸鹽、席那帕尼(senaparib) (IMP-4297)、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CK-102、斯密帕尼；

【0663】 PARP /端錨聚合酶（TNKS；NCBI基因ID：8658）抑制劑，諸如2X-121 (e-7499)；

【0664】 TNKS抑制劑，諸如G007-LK；

【0665】 Pim-1原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（PIM1；NCBI基因ID：5292）抑制劑，諸如PIM447 (LGH447)；

【0666】 神經胺醇激酶2（SPHK2，又名SK-2；NCBI基因ID：56848）抑制劑，諸如Yeliva® (ABC294640)；

【0667】 ABL原致癌基因1，非受體酪胺酸激酶（ABL1，又名ABL、BCR-ABL；NCBI基因ID：25）抑制劑，諸如瑞巴替尼(DCC-2036)、阿西尼布(ABL001)、普納替尼(ICLUSIG®)；

【0668】 MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶1（MKNK1；NCBI基因ID：8569）/ MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶2（MKNK2；NCBI基因ID：2872）雙重抑制劑，諸如妥米瑟替(eFT508)；

【0669】 AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1（AKT1，又名AKT、RAC；NCBI基因ID：207）抑制劑，諸如卡瓦替布(capivasertib) (AZD-5363)、阿福來色替

(afuresertib)（ASB-183；GSK-2110183）、伊帕他色替(ipatasertib)二鹽酸鹽(GDC-0068)、米蘭替尼(miransertib) (ARQ-092)、阿普色替(GSK-2141795)、阿普色替/曲美替尼二甲亞碸、司美替尼硫酸鹽(MK-2206)、曲西瑞濱(triciribine)磷酸鹽(VQD-002)、和厚樸酚(honokiol) (HU-002)、CLR-124、CLR-131、CMX-2043、RX-0301、TIC-10、TAS-117、LAE-201；

【0670】 細胞色素P450家族成員（例如CYP11A1，又名P450SCC（NCBI基因ID：1583）CYP11B1；又名P450C11（NCBI基因ID：1584）、CYP11B2，又名P450C18、ALDOS（NCBI基因ID：1585））、及羥類固醇去氫酶（例如HSD3B1（NCBI基因ID：3283）、HSD3B2（NCBI基因ID：3284）抑制劑，諸如米托坦(LYSODREN)；

【0671】 皮質類固醇，諸如可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫可的松、甲基普賴蘇龍(methylprednisolone)、潑尼松(prednisone)、普賴蘇龍(prednisolone)；

【0672】 選擇素E（SELE，又名CD62E、ELAM、ELAM1、ESEL、LECAM2；NCBI基因ID：6401）拮抗劑，諸如GMI-1271；

【0673】 布羅莫域及末端外模體(BET)蛋白之抑制劑，包括BRD2（NCBI基因ID：6046）、BRD3（NCBI基因ID：8019）、BRD4（NCBI基因ID：23476）、及布羅莫域睪丸特異性蛋白（BRDT；NCBI基因ID：676），諸如ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762（莫尼西布(molibresib)）、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、

ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、CC-95775、米韋西布、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829；

【0674】 蛋白酶體抑制劑，諸如伊紮珠單抗(ixazomib) (NINLARO®)、KYPROLIS®（卡非佐米(carfilzomib)）、馬瑞唑米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)；

【0675】 粒線體複合體I抑制劑，諸如二甲雙胍、苯乙雙胍；

【0676】 信號傳導因子及轉錄活化子3（STAT3；NCBI基因ID：6774）抑制劑，諸如那帕布新(BBI-608)；

【0677】 含纈酪胺酸蛋白（VCP，又名p97；NCBI基因ID：7415）抑制劑，諸如CB-5083；

【0678】 平滑化捲曲類型受體（SMO；NCBI基因ID：6608）/刺蝟蛋白（例如IHH、HHG2（NCBI基因ID：3549）、SHH、HHG1（NCBI基因ID：6469））傳訊途徑抑制劑，諸如ODOMZO®（索尼得吉(sonidegib)，舊名LDE-225）、薩瑞德吉(saridegib) (IPI-926)、LEQ506、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、BMS-833923、格拉斯代吉(PF-04449913)、塔拉吉伯(taladegib) (LY2940680)、及艾妥可那唑；

【0679】 刺蝟蛋白（例如IHH、HHG2（NCBI基因ID：3549）、SHH、HHG1（NCBI基因ID：6469））傳訊途徑抑制劑，諸如帕替吉伯(patidegib)；

【0680】 端粒酶反轉錄酶（TERT；NCBI基因ID：7015）抑制劑，諸如特托莫肽(tertomotide) (GV-1001, HR-2802, RIAVAX™)及依美德史塔(imetelstat) (GRN-163, JNJ-63935937)；

【0681】 Bcl-2家族蛋白（例如BCL2細胞凋亡調節子（BCL2；NCBI基因ID：596）；細胞死亡之BCL2相關促效劑（BAD；NCBI基因ID：5720）；BCL2相關X，細胞凋亡調節子（BAX；NCBI基因ID：581）；BCL2樣1（BCL2L1；NCBI基因ID：598））抑制劑，諸如納維托克(ABT-263)、維奈托克(GDC-0199, ABT-199, RG-7601)、ABT-737、奧巴克拉(obatoclax)甲磺酸酯(GX15-070)、RG7601、BGB-11417、及AT-101；

【0682】 notch受體（例如NOTCH1（NCBI基因ID：4851）；NOTCH2（NCBI基因ID：4853）；NOTCH3（NCBI基因ID：4854）；NOTCH4（NCBI基因ID：4855））抑制劑，諸如克尼斯塔(crenigacestat) (LY3039478)、他瑞妥單抗（抗Notch2/3）、BMS-906024；

【0683】 早老蛋白增強子，γ-分泌酶次單元（PSENEN；NCBI基因ID：55851）抑制劑，諸如尼羅格司他(Nirogacestat) (PF-03084014, PF-3084014)、MK-0752、RO-4929097；

【0684】 生長因子受體結合蛋白2（GRB2；NCBI基因ID：2885）抑制劑，諸如BP1001；

【0685】 多巴胺受體D2（DRD2；NCBI基因ID：1813）拮抗劑，諸如ONC201；

【0686】 蛋白酪胺酸激酶2（PTK2，又名局部黏著斑激酶(FAK)；NCBI基因ID：5747）抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(VS-6063, PF-04554878)、GSK2256098；

【0687】 極光激酶（例如AURKA（NCBI基因ID：6790）、AURKB（NCBI基因ID：9212））抑制劑，諸如阿立塞替(alisertib) (MLN-8237)、及AZD-2811、AMG-900、巴拉塞替(barasertib)、ENMD-2076；

【0688】 靶向熱休克蛋白27 (Hsp27)之反義寡核苷酸，諸如阿帕托森(OGX 427)；

【0689】 ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATR；NCBI基因ID：545）抑制劑，諸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970（貝佐替布）；

【0690】 脂肪酸合成酶（FASN；NCBI基因ID：2194）抑制劑，諸如TVB-2640；

【0691】 蛋白磷酸酶2磷酸酶活化子（PTPA，又名PP2A；NCBI基因ID：5524）抑制劑，諸如LB-100；

【0692】 細胞色素P450家族17亞家族A成員1（CYP17A1；NCBI基因ID：1586）抑制劑，諸如西維諾尼(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、阿比特龍乙酸酯；

【0693】 含C型凝集素域7A（CLEC7A，又名DECTIN1；NCBI基因ID：64581）促效劑，諸如因普拉姆PGG；

【0694】 DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶（DOT1L；NCBI基因ID：84444）抑制劑，諸如皮諾斯塔(EPZ-5676)；

【0695】 雙股細菌DNA質體建構體，其含有經工程改造以在來自H19母系印跡表現轉錄物（H19；NCBI基因ID：283120）基因之調節序列控制下表現之白喉毒素A鏈，諸如BC-819 (inodiftagene vixteplasmid)；

【0696】 polo樣激酶（例如PLK1（NCBI基因ID：5347）；PLK2（NCBI基因ID：10769）；PLK3（NCBI基因ID：1263）；PLK4（NCBI基因ID：10733）；PLK5（NCBI基因ID：126520））抑制劑，諸如沃納瑟替(PLK1)；

【0697】 WEE1 G2檢查點激酶（WEE1；NCBI基因ID：7465）抑制劑，諸如AZD-1775（阿達替布）；Rho激酶(ROCK)抑制劑，諸如AT13148、KD025；

【0698】 X性聯細胞凋亡抑制劑（XIAP；NCBI基因ID：331）/含桿狀病毒IAP重複2（BIRC2；NCBI基因ID：329）單一或雙重抑制劑，諸如ASTX660、德比奧-1143、比林納潘特、APG-1387、LCL-161；

【0699】 WT1轉錄因子（WT1；NCBI基因ID：7490）抑制劑，諸如DSP-7888；

【0700】 剪接因子3B次單元1（SF3B1；NCBI基因ID：23451）抑制劑，諸如H3B-8800；

【0701】 微生物組調節劑，諸如SER-401（供體衍生性微生物組治療劑候選物，其併入在對免疫療法具有強健反應之黑色素瘤病患中發現之細菌標誌）、EDP-1503（口服單株微生物候選物，衍生自動物雙歧桿菌(*Bifidobacterium animalis ssp.*)乳酸株(*lactis* strain)）、MRx-0518（活雞腸球菌(*Enterococcus gallinarum*)，自健康人類腸道單離之共生細菌株）。

【0702】 抗蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型（PTPRC，又名B220、CD45；NCBI基因ID：5788）抗體，諸如131I-BC8 (lomab-B)；

【0703】 抗CD52（NCBI基因ID：1043）抗體，諸如阿來組單抗；

【0704】 抗CD19分子（NCBI基因ID：930）抗體，諸如他法替他單抗（MOR208，舊名Xmab®5574）、因比利單抗(MEDI-551)、AFM-11 CD19/CD3引導串聯雙體抗體(TandAb®)）；

【0705】 CLDN18異構體2（CLDN18.2；NCBI基因ID：51208；NP_001002026.1）靶向抗體，諸如佐貝珠西單抗(zolbetuximab)；

【0706】 細胞間黏附分子1（ICAM1，又名CD54；NCBI基因ID：3383）抑制劑，諸如酪絲亮肽(tyroserleutide)、阿利卡弗森鈉(alicaforsen sodium)、恩莫單抗(enlimomab)、伯薩利單抗(bersanlimab)、GI-270384X、ICM-3、AIC-100、DZ-13、tICAM-1-453、BAY-Z-9700；

【0707】 在一些實施例中，如本文所述之化合物係與包含下列之抑制劑或拮抗劑之一或多種額外治療劑共投：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11，又名SHP2；NCBI基因ID：5781）、骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節子（NCBI基因ID：4170）；致裂物質活化蛋白激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID：11184）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶，包括酶催化性次單元α（PIK3CA；NCBI基因ID：5290）、酶催化性次單元β（PIK3CB；NCBI基因ID：5291）、酶催化性次單元γ（PIK3CG；NCBI基因ID：5294）、及酶催化性次單元δ (PIK3CD)、二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α；NCBI基因ID：1606）；胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73；NCBI基因ID：4907）；胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1或CD39；NCBI基因ID：593）；轉變生長因子β1（TGFB1或TGFβ；NCBI基因ID：7040）；血基質加氧酶1（HMOX1、HO-1、或HO1；NCBI基因ID：3162）；血基質加氧酶2（HMOX2、HO-2、或HO2；NCBI基因

ID：3163）；血管內皮生長因子A（VEGFA或VEGF；NCBI基因ID：7422）；erb-b2受體酪胺酸激酶2（ERBB2、HER2、HER2/neu、或CD340；NCBI基因ID：2064）、表皮生長因子受體（EGFR、ERBB、ERBB1、或HER1；NCBI基因ID：1956）；ALK受體酪胺酸激酶（ALK、CD246；NCBI基因ID：238）；聚(ADP-核糖)聚合酶1（PARP1；NCBI基因ID：142）；聚(ADP-核糖)聚合酶2（PARP2；NCBI基因ID：10038）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PARP7；NCBI基因ID：25976）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4；NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6；NCBI基因ID：1021）；TNF受體超家族成員14（TNFRSF14、HVEM、CD270；NCBI基因ID：8764）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；X性聯細胞凋亡抑制劑（XIAP、BIRC4、IAP-3；NCBI基因ID：331）；含桿狀病毒IAP重複2（BIRC2、cIAP1；NCBI基因ID：329）；含桿狀病毒IAP重複3（BIRC3、cIAP2；NCBI基因ID：330）；含桿狀病毒IAP重複5（BIRC5、生存；NCBI基因ID：332）；C-C模體趨化激素受體2（CCR2、CD192；NCBI基因ID：729230）；C-C模體趨化激素受體5（CCR5、CD195；NCBI基因ID：1234）；C-C模體趨化激素受體8（CCR8、CDw198；NCBI基因ID：1237）；C-X-C模體趨化激素受體2（CXCR2、CD182；NCBI基因ID：3579）；C-X-C模體趨化激素受體3（CXCR3、CD182、CD183；NCBI基因ID：2833）；C-X-C模體趨化激素受體4（CXCR4、CD184；NCBI基因ID：7852）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；精胺酸酶（ARG1（NCBI基因ID：383）、ARG2（NCBI基因ID：384））、碳酸酐酶（CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因

ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632））、前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）、前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）、及/或可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）；分泌磷脂酶A2（例如PLA2G1B（NCBI基因ID：5319）；PLA2G7（NCBI基因ID：7941）、PLA2G3（NCBI基因ID：50487）、PLA2G2A（NCBI基因ID：5320）；PLA2G4A（NCBI基因ID：5321）；PLA2G12A（NCBI基因ID：81579）；PLA2G12B（NCBI基因ID：84647）；PLA2G10（NCBI基因ID：8399）；PLA2G5（NCBI基因ID：5322）；PLA2G2D（NCBI基因ID：26279）；PLA2G15（NCBI基因ID：23659））；吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）；吲哚胺2,3-二加氧酶2（IDO2；NCBI基因ID：169355）；缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）；促血管生成素1（ANGPT1；NCBI基因ID：284）；內皮TEK酪胺酸激酶（TIE-2、TEK、CD202B；NCBI基因ID：7010）；Janus激酶1（JAK1；NCBI基因ID：3716）；連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）；組蛋白去乙醯酶9（HDAC9；NCBI基因ID：9734）、5'-3'外切核醣核酸酶1（XRN1；NCBI基

因ID：54464）、及/或WRN RecQ樣解螺旋酶（WRN；NCBI基因ID：7486）。

腺苷傳訊途徑目標

【0708】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與腺苷傳訊途徑之抑制劑組合或共投。例示性目標包括腺苷受體CD39及CD73。在一些實施例中，組合劑係ADORA3之促效劑或下列之拮抗劑或抑制劑：腺苷A1受體（ADORA1；NCBI基因ID：134）、ADORA2A、ADORA2B、CD73、CD39、二肽基肽酶4（DPP4，又名CD26；NCBI基因ID：1803）及腺苷去胺酶(ADA)。腺苷A3受體（ADORA3，又名A3AR；NCBI基因ID：140）促效劑之實例包括那末德松(CF102)。腺苷A2a受體（ADORA2A，又名A2aR；NCBI基因ID：135）/腺苷A2b受體（ADORA2B；NCBI基因ID：136）拮抗劑之實例包括AB928。ADORA2A拮抗劑之實例諸如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南、PBF-509。胞外5'-核苷酸酶（NT5E，又名CD73；NCBI基因ID：4907）抑制劑之實例包括AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708；及該些描述於國際專利公開案WO19173692中者。抗CD73抗體之實例包括GS-1423、MEDI-9447（奧勒魯單抗）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006。抗胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1（ENTPD1，又名CD39；NCBI基因ID：953）抗體之實例包括TTX-030。CD39/CD73抑制劑之實例包括PBF-

1662。腺苷去胺酶（ADA；NCBI基因ID：100）抑制劑之實例包括噴司他丁、克拉屈濱。

MCL1細胞凋亡調節子，BCL2家族成員(MCL1)抑制劑

【0709】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與MCL1細胞凋亡調節子，BCL2家族成員（MCL1、TM；EAT；MCL1L；MCL1S；Mcl-1；BCL2L3；MCL1-ES；bcl2-L-3；mcl1/EAT；NCBI基因ID：4170）之抑制劑組合或共投。MCL1抑制劑之實例包括GS-9716、它普克雷斯(AMG-176)、AMG-397、S-64315、及AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、及該些描述於WO2018183418、WO2016033486、及WO2017147410中者。

含細胞介素誘導性SH2蛋白(CISH)抑制劑

【0710】 在各種實施例中，如本文所述之化合物係與含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；CIS；G18；SOCS；CIS-1；BACTS2；NCBI基因ID：1154）之抑制劑組合。CISH抑制劑之實例包括該些描述於WO2017100861、WO2018075664、及WO2019213610中者。

蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11；SHP2）抑制劑

【0711】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11；BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2；NCBI基因ID：5781）之抑制劑組合或共投。SHP2抑制劑之實例包括TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、SAR442720、及該些描述於WO2018172984及WO2017211303中者。

致裂物質活化蛋白激酶7 (MAP2K7; MEK)抑制劑

【0712】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與致裂物質活化蛋白激酶7（MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609）之抑制劑組合或共投。MEK抑制劑之實例包括安奎諾爾、畢尼替尼、CK-127、考比替尼(GDC-0973, XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、阿普色替+曲美替尼、PD-0325901、派嗎色替、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法替尼、TAK-733、CI-1040、RG7421。

造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑

【0713】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）之抑制劑組合或共投。造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於BGB-15025及該些描述於WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018183964、WO2016205942、WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152、WO2020092528、WO2020092621、及WO-2016090300中者。

細胞凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑

【0714】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與ASK抑制劑，例如致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶5（MAP3K5；ASK1、MAPKKK5、MEKK5；NCBI基因ID：4217）之抑制劑組合或共投。ASK1抑制劑之實例包括但不限於該些描述於WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)中者。

週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑

【0715】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與週期蛋白依賴性激酶1（CDK1、CDC2；CDC28A；P34CDC2；NCBI基因ID：983）；週期蛋白依賴性激酶2（CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017）；週期蛋白依賴性激酶3（CDK3；NCBI基因ID：1018）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4、CMM3；PSK-J3；NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021）；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7、CAK；CAK1；HCAK；MO15；STK1；CDKN7；p39MO15；NCBI基因ID：1022）；週期蛋白依賴性激酶9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1；CDC2L4；PITALRE；NCBI基因ID：1025）之抑制劑組合或共投。CDK 1、2、3、4、6、7、及/或9之抑制劑包括但不限於阿貝馬昔布(abemaciclib)、阿伏西地(alvocidib)（HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol)）、AT-7519、地那昔利(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西尼(palbociclib)、瑞博昔布(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、及TG-02。

盤基蛋白域受體(DDR)抑制劑

【0716】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與盤基蛋白域受體酪胺酸激酶1（DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE；NCBI基因

ID：780）；及/或盤基蛋白域受體酪胺酸激酶2（DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI基因ID：4921）之抑制劑組合或共投。DDR抑制劑之實例包括但不限於達沙替尼及該些揭示於WO2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)、及WO2013/034933 (Imperial Innovations)中者。

靶向E3接合酶配體接合物

【0717】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與靶向E3接合酶配體接合物組合或共投。此類接合物具有目標蛋白結合部份及E3接合酶結合部份（例如細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)（例如XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce、及存活）E3泛素接合酶結合部份、Von Hippel-Lindau E3泛素接合酶(VHL)結合部份、塞勒布隆E3泛素接合酶結合部份、小鼠雙微體2同源物(MDM2) E3泛素接合酶結合部份），且可例如經由泛素途徑用於促進或增加經靶向蛋白之降解。在一實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合在本文中識別之目標蛋白之靶向或結合部份及E3接合酶配體或結合部份。在一實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合選自Cbl原致癌基因B（CBLB；Cbl-b、Nbla00127、RNF56；NCBI基因ID：868）及缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）之蛋白之靶向或結合部份。在一實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含激酶抑制劑（例如BTK之例如小分

子激酶抑制劑及E3接合酶配體或結合部份）。見例如WO2018098280。在另一實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合至介白素1 (IL-1)受體相關激酶4 (IRAK-4)；快速加速纖維肉瘤（RAF，諸如c-RAF、A-RAF、及/或B-RAF）、c-Met/p38、或BRD蛋白之結合部份；及E3接合酶配體或結合部份。見例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可共投之額外靶向E3接合酶配體接合物係描述於例如WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208、及WO2018144649中者。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0718】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）之抑制劑組合或共投。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、啉諾朵他(linrodostat) (F-001287, BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他、SBLK-200802、BMS-986205、及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

Janus激酶(JAK)抑制劑

【0719】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與Janus激酶1（JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI基因ID：3716）；Janus激酶2（JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI基因ID：3717）；及/或Janus激酶3（JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI基因ID：3718）之抑制劑組合或共投。JAK抑制劑之實例包括但不限於AT9283、AZD1480、巴瑞替尼、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110（伊他替尼(itacitinib)）、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、伊格替尼順丁烯二酸鹽(NS-018)、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼(peficitinib) (ASP015K)、魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼（舊名塔索替尼(tasocitinib)）、INCB052793、及XL019。

離胺醯基氧化酶樣蛋白(LOXL)抑制劑

【0720】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與LOXL蛋白，例如LOXL1（NCBI基因ID：4016）、LOXL2（NCBI基因ID：4017）、LOXL3（NCBI基因ID：84695）、LOXL4（NCBI基因ID：84171）、及/或LOX（NCBI基因ID：4015）之抑制劑組合或共投。LOXL抑制劑之實例包括但不限於WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)描述之抗體。LOXL2抑制劑

之實例包括但不限於辛圖珠單抗(GS-6624)、及WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009/035791 (Arresto Biosciences)、及WO 2011/097513 (Gilead Biologics)描述之抗體。

基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑

【0721】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與基質金屬肽酶(MMP)之抑制劑，例如MMP1（NCBI基因ID：4312）、MMP2（NCBI基因ID：4313）、MMP3（NCBI基因ID：4314）、MMP7（NCBI基因ID：4316）、MMP8（NCBI基因ID：4317）、MMP9（NCBI基因ID：4318）；MMP10（NCBI基因ID：4319）；MMP11（NCBI基因ID：4320）；MMP12（NCBI基因ID：4321）、MMP13（NCBI基因ID：4322）、MMP14（NCBI基因ID：4323）、MMP15（NCBI基因ID：4324）、MMP16（NCBI基因ID：4325）、MMP17（NCBI基因ID：4326）、MMP19（NCBI基因ID：4327）、MMP20（NCBI基因ID：9313）、MMP21（NCBI基因ID：118856）、MMP24（NCBI基因ID：10893）、MMP25（NCBI基因ID：64386）、MMP26（NCBI基因ID：56547）、MMP27（NCBI基因ID：64066）、及/或MMP28（NCBI基因ID：79148）之抑制劑組合。MMP9抑制劑之實例包括但不限於馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)、GS-5745（安德西單抗(andecaliximab)）、及該些描述於WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中者。

RAS及RAS途徑抑制劑

【0722】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與KRAS原致癌基因，GTP酶（KRAS；又名NS；NS3；CFC2；RALD；K-Ras；KRAS1；KRAS2；RASK2；KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A；K-RAS2B；K-RAS4A；K-RAS4B；c-Ki-ras2；NCBI基因ID：3845）；NRAS原致癌基因，GTP酶（NRAS；又名NS6；CMNS；NCMS；ALPS4；N-ras；NRAS1；NCBI基因ID：4893）；HRas原致癌基因，GTP酶（HRAS；又名CTLO；KRAS；HAMSV；HRAS1；KRAS2；RASH1；RASK2；Ki-Ras；p21ras；C-H-RAS；c-K-ras；H-RASIDX；c-Ki-ras；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1；NCBI基因ID：3265）之抑制劑組合或共投。Ras抑制劑可在多核苷酸（例如轉錄抑制劑）或多肽（例如GTP酶抑制劑）層級上抑制Ras。在一些實施例中，抑制劑靶向Ras途徑中之一或多種蛋白，例如抑制EGFR、Ras、Raf (A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK (MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT、及mTOR中之一或多者。可共投之例示性K-Ras抑制劑包括ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)、及K-Ras(G12D)選擇性抑制肽，包括KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-$NH_2$) (SEQ ID NO: 248)及KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-$NH_2$) (SEQ ID NO: 249)。例示性*KRAS* mRNA抑制劑包括抗KRAS U1轉接蛋白、AZD-4785、siG12D-LODER™、及siG12D胞外體。可共投之例示性MEK抑制劑包括畢尼替

尼、考比替尼、PD-0325901、派嗎色替、RG-7304、司美替尼、曲美替尼、及該些描述於以下及本文中者。可共投之例示性Raf二聚體抑制劑BGB-283、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、及TAK-580。可共投之例示性ERK抑制劑包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉沃替尼(ravoxertinib)、及優立替尼(ulixertinib)。可共投之例示性Ras GTP酶抑制劑包括瑞戈替布。可共投之例示性PI3K抑制劑包括艾德昔布(idelalisib) (Zydelig®)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、皮克昔布(pictilisib) (Zydelig®)、英沃昔布(inavolisib) (RG6114)、ASN-003、及該些描述於以下及本文中者。可共投之例示性PI3K/mTOR抑制劑包括達妥昔布(dactolisib)、奧米昔布(omipalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、吉達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、英沃昔布(RG6114)、賽泮替布(sapanisertib)、ME-344、西羅莫司（口服奈米非晶配方，癌症）、拉塞米辛(racemetyrosine)（TYME-88（mTOR/細胞色素P450 3A4））、坦羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®, CCI-779)、CC-115、安踏瑟替(onatasertib) (CC-223)、SF-1126、及PQR-309（必米昔布(bimiralisib)）。可共投之例示性AKT抑制劑包括卡瓦替布及GSK2141795。在某些實施例中，具有CDKN2A突變之Ras驅使癌症（例如NSCLC）可藉由共投MEK抑制劑司美替尼及CDK4/6抑制劑帕博西尼來抑制。見例如Zhou, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Nov 1;408:130-137。此外，K-RAS及突變體N-RAS可藉由不可逆ERBB1/2/4抑制劑來那替尼來減少。見例如Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1; 19(2):132-137。

致裂物質活化蛋白激酶(MEK)抑制劑

【0723】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與致裂物質活化蛋白激酶激酶7（MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609）之抑制劑組合或共投。MEK抑制劑之實例包括安奎諾爾、畢尼替尼、考比替尼(GDC-0973, XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、阿普色替+曲美替尼、PD-0325901、派嗎色替、LTT462、AS703988、CC-9000、及瑞法替尼。

脾臟酪胺酸激酶(SYK)抑制劑

【0724】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與脾臟相關酪胺酸激酶（SYK，p72-Syk，基因ID：6850）之抑制劑組合或共投。SYK抑制劑之實例包括但不限於6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-N-味啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡𠯿-8-胺、BAY-61-3606、賽度替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)、古薩替尼(ASN-002)、及該些描述於US 8450321 (Gilead Connecticut)中者及該些描述於U.S. 2015/0175616中者。

酪胺酸激酶抑制劑(TKI)

【0725】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)組合或共投。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生性生長因子(PDGF)、及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿法替尼(afatinib)、ARQ-087（德贊替尼(derazantinib)）、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布格替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼、樂伐替尼、米哚妥林、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(AZD-9291)、普納替尼、波齊替尼(poziotinib)、喹雜替尼、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼、法米替尼L-蘋果酸鹽、(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000、及MEDI-575（抗PDGFR抗體）。例示性EGFR靶向劑包括來那替尼、圖卡替尼(ONT-380)、特色瓦替尼、莫泊替尼(TAK-788)、DZD-9008、伐利替尼、必氟替尼(ACEA-0010)、EGF816（那紮替尼）、奧莫替尼(olmutinib) (BI-1482694)、奧希替尼(AZD-9291)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、力法芬尼(lifirafenib) (BGB-283)、維必施(vectibix)、拉澤替尼(lazertinib) (LECLAZA®)、及揭示於下列中之化合物：Booth, *et al., Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1;19(2):132-137。靶向EGFR之抗體包括

但不限於莫多妥昔單抗(modotuximab)、西妥昔單抗薩羅他康(cetuximab sarotalocan) (RM-1929)、塞里班土單抗、耐昔妥珠單抗、德帕妥昔珠單抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin) (ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、德帕妥昔珠單抗(ABT-806)、及西妥昔單抗。

【0726】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與靶向腫瘤相關鈣信號轉導子2（TROP-2；TACSTD2；EGP-1；NCBI基因ID：4070）之抗體組合或共投。例示性抗TROP-2抗體包括但不限於TROP2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、達妥伯單抗德魯替康(Daiichi Sankyo, AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics)、DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences)、薩西土珠單抗戈維特坎(Gilead Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (LivTech/Chiome)、抗TROP-2a (Oncoxx)、抗TROP-2b (Oncoxx)、OXG-64 (Oncoxx)、OXS-55 (Oncoxx)、人類化抗Trop2-SN38抗體接合物(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma)、抗Trop2抗體-CLB-SN-38接合物(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-

Madison)、抗Trop2抗體(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)、及該些描述於WO2020016662 (Abmart)、WO2020249063 (Bio-Thera Solutions)、US20190048095 (Bio-Thera Solutions)、WO2013077458 (LivTech/Chiome)、EP20110783675 (Chiome)、WO2015098099 (Daiichi Sankyo)、WO2017002776 (Daiichi Sankyo)、WO2020130125 (Daiichi Sankyo)、WO2020240467 (Daiichi Sankyo)、US2021093730 (Daiichi Sankyo)、US9850312 (Daiichi Sankyo)、CN112321715 (Biosion)、US2006193865 (Immunomedics/Gilead)、WO2011068845 (Immunomedics/Gilead)、US2016296633 (Immunomedics/Gilead)、US2017021017 (Immunomedics/Gilead)、US2017209594 (Immunomedics/Gilead)、US2017274093 (Immunomedics/Gilead)、US2018110772 (Immunomedics/Gilead)、US2018185351 (Immunomedics/Gilead)、US2018271992 (Immunomedics/Gilead)、WO2018217227 (Immunomedics/Gilead)、US2019248917 (Immunomedics/Gilead)、CN111534585 (Immunomedics/Gilead)、US2021093730 (Immunomedics/Gilead)、US2021069343 (Immunomedics/Gilead)、US8435539 (Immunomedics/Gilead)、US8435529 (Immunomedics/Gilead)、US9492566 (Immunomedics/Gilead)、WO2003074566 (Gilead)、WO2020257648 (Gilead)、US2013039861 (Gilead)、WO2014163684 (Gilead)、US9427464 (LivTech/Chiome)、US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma)、WO2013068946 (Pfizer)、WO2007095749 (Roche)、及WO2020094670 (SynAffix)中者。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係選自hRS7、Trop-2-XPAT、及BAT-8003。在一些實

施例中，抗Trop-2抗體係hRS7。在一些實施例中，hRS7係如美國專利第7,238,785號；第7,517,964號、及第8,084,583號中所揭示，其以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗體-藥物接合物包含抗Trop-2抗體及藉由連接子連接之抗癌症劑。在一些實施例中，連接子包括揭示於USPN 7,999,083中之連接子。在一些實施例中，連接子係CL2A。在一些實施例中，抗體-藥物接合物之藥物部份係化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑係選自多柔比星(doxorubcin) (DOX)、表柔比星、N-味啉基多柔比星(morpholinodoxorubicin)（N-味啉基-DOX）、氰基N-味啉基-多柔比星（氰基N-味啉基-DOX）、2-吡咯啉-多柔比星(2-PDOX)、CPT、10-羥基喜樹鹼(camptothecin)、SN-38、托泊替康、勒托替康(lurtotecan)、9-胺基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、紫杉烷、膠達納黴素(geldanamycin)、安沙黴素(ansamycin)、及埃博黴素。在一些實施例中，化學治療劑部份係SN-38。在一些實施例中，共投薩西土珠單抗戈維特坎。

【0727】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與靶向癌胚抗原相關細胞黏附分子1（CEACAM1；CD66a；NCBI基因ID：634）之抗體組合或共投。在一些實施例中，CEACAM1抗體係hMN-14（例如描述於WO1996011013中者）。在一些實施例中，CEACAM1-ADC係描述於WO2010093395中者（抗CEACAM-1-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與CEACAM1-ADC IMMU-130一起投予。

【0728】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與靶向由人類白血球抗原複合體(HLA-DR)所編碼之MHC第II型細胞表面受體之抗體組合或共投。在一些實施例中，HLA-DR抗體係hL243（例如描述於WO2006094192中者）。在一些實施例中，HLA-DR-ADC係描述於WO2010093395中者（抗HLA-DR-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與HLA-DR-ADC IMMU-140一起投予。

化學治療劑（標準照護）

【0729】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與化學治療劑或抗腫瘤劑組合或共投。

【0730】 如本文中所使用，用語「化學治療劑(chemotherapeutic agent/chemotherapeutic)」（或在以化學治療劑治療之情況下之「化學療法(chemotherapy)」）意欲包含可用於治療癌症之任何非蛋白質（例如非肽）化學化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)、及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替呱(meturedepa)、及烏瑞替派(uredepa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫磷醯胺、及三羥甲基三聚氰胺；乙醯精寧(acetogenin)，例如布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物托泊替康；苔蘚蟲素、海洋抑素

(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)、及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻素(cryptophycin)，特別是念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素(dolastatin)；雙聯黴素，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀、雌二醇氮芥(estramustine)、依弗醯胺、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、黴法蘭、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、及尿嘧啶氮芥；亞硝基尿素，諸如卡莫司汀、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀、尼氮芥(nimustine)、及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡利奇黴素，特別是卡利奇黴素γII及卡利奇黴素phiI1）、達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A、雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安曲黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素C、卡拉星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星（包括N-味啉基-多柔比星、氰基N-味啉基-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星、及去氧多柔比星(deoxydoxorubicin)）、表柔比星、依索比星(esorubicin)、伊達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素，諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、

諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星、殺結核菌素(tubercidin)、鳥苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如德莫喋呤(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、及三甲喋呤；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-硫唑脲嘧啶(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、及氟尿苷；雄性激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、及睾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(frolinic acid)；放射治療劑，諸如鐳-223；新月毒素(trichothecene)，特別是T-2毒素、韋拉庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及安奎定(anguidine)；類紫杉醇(taxoid)，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、亞柏杉(abraxane)、多西紫杉醇(TAXOTERE®)、卡巴他賽、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；薩必沙布林(sabizabulin) (Veru-111)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑(nanoplatin)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基酮戊酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗欣

(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素；依托格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基尿素；香菇糖；菊白葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美坦素(maytansinoid)諸如美坦素及安絲菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他丁；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼；丙卡巴肼；多醣-K(PSK)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺(trichlorotriemylamine)；胺甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；伽托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺喋呤；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；依弗醯胺；米托蒽醌(mitroxantrone)；長春新鹼(vancristine)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱；NUC-1031；FOLFOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑）；FOLFIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康）；FOLFOXIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑、伊立替康）、FOLFIRINOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑）、及以上任一者

之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。此類藥劑可接合至本文所述之抗體或任何靶向劑上以產生抗體-藥物接合物(ADC)或靶向藥物接合物。

抗荷爾蒙劑

【0731】 亦包括於「化學治療劑」之定義中的是抗荷爾蒙劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、酶芳香酶之抑制劑、抗雄性激素、及作用為調節或抑制荷爾蒙對腫瘤作用之以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。

【0732】 抗雌激素及SERM之實例包括例如它莫西芬（包括NOLVADEXTM）、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基它莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、鹽酸雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)。

【0733】 酶芳香酶之抑制劑調節腎上腺中之雌激素生產。實例包括4(5)-咪唑、胺魯米特、甲地孕酮乙酸酯(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、及阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

【0734】 抗雄性激素之實例包括阿帕魯醯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺、氟他胺、加利特隆(galeterone)、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

【0735】 實例助孕素受體拮抗劑包括奧那司酮。

抗血管生成劑

【0736】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗血管生成劑組合或共投。可共投之抗血管生成劑包括但不限於類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇(methoxyestradiol)、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶組織抑制劑1、金屬蛋白酶組織抑制劑2、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑2、軟骨衍生性抑制劑、太平洋紫杉醇（白蛋白結合型太平洋紫杉醇）、血小板因子4、硫酸魚精蛋白（鮭精蛋白）、硫酸化幾丁質衍生物（自皇后蟹殼製備）、硫酸化多醣肽聚醣複合體(sp-pg)、星孢菌素(staurosporine)、基質代謝調節劑包括脯胺酸類似物諸如l-吖咀-2-羧酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-去氫脯胺酸、硫脯胺酸、α,α'-二吡啶基、β-胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑啉酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶雞抑制劑3(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、β-環糊精十四硫酸酯、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原蛋白酶-血清、α-2-抗血漿素、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利度胺(thalidomide)、血管抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑諸如BB-94、S100A9抑制劑諸如他喹莫德。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳地針對這些血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF異構體、VEGF-C、HGF/SF、及Ang-1/Ang-2。

抗纖維化劑

【0737】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗纖維化劑組合或共投。可共投之抗纖維化劑包括但不限於化合物諸如β-胺基丙腈(BAPN)，以及揭示於US 4965288中與離胺醯基氧化酶之抑制劑有關的化合物及其於治療與膠原蛋白異常沉積相關聯之疾病及病況之用途及US 4997854中與抑制LOX以治療各種病理纖維化狀態有關的化合物，其係以引用方式併入本文中。進一步例示性抑制劑係描述於US 4943593中與諸如2-異丁基-3-氟-、氯-、或溴-丙烯胺有關的化合物、US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、US 5252608中與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟丙烯胺有關的化合物、及US 2004-0248871中的化合物，其係以引用方式併入本文中。

【0738】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯基氧化酶之活性部位之羰基反應的一級胺，及更具體地該些在與羰基結合後生產藉由共振穩定化之產物者，諸如下列一級胺：乙二胺(emylenemamine)、肼、苯基肼、及其衍生物；半卡肼(semicarbazide)及尿素衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、及對鹵苄基胺；及硒代升半胱胺酸內酯。

【0739】 其他抗纖維化劑係穿透或不穿透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括間接抑制劑，其阻斷源自藉由離胺醯基氧化酶對離胺醯基及羥基離胺醯基殘基之氧化去胺的醛衍生物。實例包括硫醇胺，特別是D-青黴胺及其類似

物，諸如2-胺基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對2-胺基-3-甲基-3-((2-胺乙基)二硫基)丁酸、鈉-4-((對1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鹽(sulphurate)、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽(sulphanate)、及鈉-4-巯基丁烷亞磺酸鹽(sulphinate)三水合物。

抗發炎劑

【0740】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗發炎劑組合或共投。實例抗發炎劑包括但不限於下列一或多者之抑制劑：精胺酸酶（ARG1（NCBI基因ID：383）、ARG2（NCBI基因ID：384））、碳酸酐酶（CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632））、前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）、前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）、可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）、及/

或致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、TPL2；NCBI基因ID：1326）。在一些實施例中，抑制劑係雙重抑制劑，例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX之雙重抑制劑。

【0741】 可共投之前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）之抑制劑之實例包括但不限於莫苯唑酸、GLY-230、及TRK-700。

【0742】 可共投之前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）之抑制劑之實例包括但不限於雙氯芬酸、美洛昔康、帕瑞昔布、依托昔布、AP-101、塞來昔布、AXS-06、雙氯芬酸鉀、DRGT-46、AAT-076、美索舒利、羅美昔布、美洛昔康、伐地昔布、紮托洛芬、尼美舒利、阿尼紮芬、阿普昔布、西米昔布、德拉昔布、氟咪唑、非羅昔布、馬瓦昔布、NS-398、帕米格雷、帕瑞昔布、羅苯昔布、羅非昔布、茱萸鹼、替馬昔布、及紮托洛芬。可共投之雙重COX1/COX2抑制劑之實例包括但不限於HP-5000、氯諾昔康、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉、ATB-346、HP-5000。可共投之雙重COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制劑之實例包括但不限於帕馬考昔及艾瑞昔布。

【0743】 可共投之分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）之抑制劑之實例包括但不限於LY3023703、GRC 27864、及描述於WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、

WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987、及WO2008071173中之化合物。進一步發現二甲雙胍阻抑COX2/PGE2/STAT3軸，且可共投。見例如Tong, *et al.*, *Cancer Lett*. (2017) 389:23-32；及Liu, *et al.*, *Oncotarget*. (2016) 7(19):28235-46。

【0744】 可共投之碳酸酐酶（例如CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632）中之一或多者）之抑制劑之實例包括但不限於乙醯偶氮胺、甲唑醯胺、多佐胺(dorzolamide)、唑尼沙胺(zonisamide)、布林佐胺(brinzolamide)、及雙氯非那胺(dichlorphenamide)。可共投之雙重COX-2/CA1/CA2抑制劑包括CG100649。

【0745】 可共投之花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）之抑制劑之實例包括但不限於甲氯芬那酸鈉、齊留通。

【0746】 可共投之可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）之抑制劑之實例包括但不限於描述於WO2015148954中之化合物。可共投之COX-2/SEH之雙重抑制劑包括描述於WO2012082647中之化合物。可

共投之SEH及脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）之雙重抑制劑包括描述於WO2017160861中之化合物。

【0747】 可共投之致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、腫瘤進展基因座-2、TPL2；NCBI基因ID：1326）之抑制劑之實例包括但不限於GS-4875、GS-5290、BHM-078、及該些描述於例如以下中者：WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*. (2012) 27(4):558-70；Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem*. (2013) 13(9):1015-35；Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2009) 19(13):3485-8；Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem*. (2007) 15(19):6425-42；及Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2011) 21(16):4758-61。

腫瘤氧合劑

【0748】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與促進或增加腫瘤氧合或再充氧、或預防或減少腫瘤缺氧之藥劑組合或共投。可共投之例示性藥劑包括例如缺氧誘導性因子-1α (HIF-1α)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；VEGF抑制劑，諸如貝伐珠單抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165；及/或氧載劑蛋白（例如血基質一氧化氮及/或氧結合蛋白(HNOX)），諸如描述於WO 2007/137767、WO 2007/139791、WO 2014/107171、及WO 2016/149562中之OMX-302及HNOX蛋白。

免疫治療劑

【0749】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與免疫治療劑組合或共投。可共投之實例免疫治療劑包括但不限於：阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、布吐西單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達拉單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多伐尼單抗(domvanalimab)、卓西單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃洛妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞

昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(girentuximab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、英妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)（YERVOY®、MDX-010、BMS-734016、及MDX-101）、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩西土珠單抗(sacituzumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、

泰普洛單抗(teprotumumab)、提卡珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ubilituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性B細胞癌症，包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL、及小淋巴球性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學療法劑之組合係特別有效。

【0750】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與雙特異性抗體組合或共投。可組合或共投之例示性雙特異性抗體包括但不限於ABT-165 (DLL4/VEGF)、MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111 (Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211 (CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、范茨珠單抗(vancizumab)（促血管生成素/VEGF）、PF-06671008（鈣黏素/CD3）、AFM-13 (CD16/CD30)、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab) (CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564（CD3/血基質）、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4)、KN-046 (PD-1/CTLA-4)、MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-

009 (CD3/B7H3)、AGEN1223、IMCgp100 (CD3/gp100)、AGEN-1423、ATOR-1015 (CTLA-4/OX40)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、氟西匹單抗(faricimab) (VEGF-A/ANG-2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、TG-1801 (CD19/CD47)、XmAb-18087 (SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(CD3/EpCAM)、SAR-156597 (IL4/IL13)、EMB-01 (EGFR/cMET)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、納維希單抗(DLL4/VEGF)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、凡努西珠單抗(vanucizumab) (VEGF-A/ANG-2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)、IMM-0306 (CD47/CD20)、RG6076、MEDI5752 (PD-1/CTLA-4)、及LY3164530 (MET/EGFR)。

【0751】 例示性治療性抗體可進一步以放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90（90Y-克里伏妥珠單抗）、或碘-131標示或與其組合。

【0752】 在一些實施例中，免疫治療劑係抗體-藥物接合物(ADC)。可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之例示性治療劑（例如抗癌症或抗腫瘤劑）包括但不限於單甲基耳抑素E (MMAE)、單甲基耳抑素F (MMAF)、卡利奇黴素、安絲菌素、美坦素或其類似物（例如美登素/美坦新(DM1)、拉夫坦辛/索拉夫坦辛(DM4)）、蒽環（例如多柔比星、道諾黴素、表柔比星、伊達比星）、吡咯并苯并二氮呼(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、雙聯黴素、微管抑制劑(MTI)（例如紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素）、吡咯并苯并二氮呼(PBD)或其二聚體、雙聯黴素(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065)、霍亂毒素、蓖麻毒蛋白(ricin)、假單胞菌外毒素、百日咳博多氏桿菌腺苷酸環化酶毒素、

白喉毒素、凋亡蛋白酶活化子、及本文所述之其他抗癌症或抗腫瘤劑。在一些實施例中，經接合至藥物接合抗體之治療劑係拓撲異構酶I抑制劑（例如喜樹鹼類似物，諸如伊立替康或其活性代謝物SN38）。

【0753】 可共投之例示性ADC包括但不限於靶向以上及本文中列出之蛋白或抗原之藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物。可共投之實例ADC包括但不限於吉妥單抗、布吐西單抗、貝蘭單抗(belantamab)（例如貝蘭單抗莫福汀）、卡米丹單抗(camidanlumab)（例如卡米丹單抗特西林）、曲妥珠單抗（例如曲妥珠單抗德魯替康；曲妥珠單抗(trasuzumab)恩他新）、英妥珠單抗、格雷巴妥木單抗、阿內圖單抗(anetumab)、米維妥昔單抗(mirvetuximab)（例如米維妥昔單抗索拉夫坦辛)、德帕妥昔珠單抗、伐達妥昔單抗(vadastuximab)、拉貝珠單抗、拉迪朗妥珠單抗(ladiratuzumab)（例如拉迪朗妥珠單抗維多汀）、隆卡妥昔單抗(loncastuximab)（例如隆卡妥昔單抗特西林）、薩西土珠單抗（例如薩西土珠單抗戈維特坎）、達妥伯單抗（例如達妥伯單抗德魯替康；DS-1062；Dato-DXd）、帕特里土單抗（例如帕特里土單抗德魯替康）、立伐土珠單抗、因杜薩土單抗(indusatumab)、保納珠單抗(polatuzumab)（例如保納珠單抗維多汀）、匹納土珠單抗(pinatuzumab)、考圖昔單抗(coltuximab)、昂普菲塔單抗(upifitamab)（例如昂普菲塔單抗里索多汀(rilsodotin)）、因達西單抗、米拉珠單抗、洛伐妥珠單抗（例如洛伐妥珠單抗特西林）、因福土單抗(enfortumab)（例如因福土單抗維多汀）、泰舒圖單抗(tisotumab)（例如泰舒圖單抗維多汀）、圖撒米坦單抗(tusamitamab)（例如圖撒米坦單抗拉夫坦辛）、迪西妥單抗(disitamab)（例如迪西妥單抗維多汀）、替利妥珠單抗(telisotuzumab)維多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、

AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN529、IMGN853、LOP628、PCA062、MDX-1203 (BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、及SYD985。可共投之ADC係描述於例如Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035及de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23。

癌症基因療法及細胞療法

【0754】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與癌症基因療法及細胞療法組合或共投。癌症基因療法及細胞療法包括插入正常基因至癌細胞中以置換經突變或改變之基因；基因修飾以靜默經突變之基因；直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對癌細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統（T細胞或自然殺手細胞）以殺滅癌細胞、或找到及殺滅癌細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性。

細胞療法

【0755】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種細胞療法組合或共投。例示性細胞療法包括但不限於共投一或多種免疫細胞群。在一些實施例中，免疫細胞係自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、γδ T細胞、B細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)、顆粒球、先天淋巴樣細胞、巨核細胞、單核球、巨噬細胞、血小板、胸腺細胞、骨髓細胞、及/或樹突細胞(DC)。在一些實施例中，細胞療法涉及T細胞療法，例如共投α/β TCR T細胞群、γ/δ TCR T細胞群、調節T (Treg)細胞群、及/或TRuC™ T細胞群。在一些實施例中，細胞療法涉及NK細胞療法，例如共投NK-92細胞。視情況，細胞療法可涉及共投對於對象為自體、同基因、或同種異體的細胞。

【0756】 在一些實施例中，細胞療法涉及共投經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR) TCR之免疫細胞。在具體實施例中，免疫細胞群係經工程改造以表現CAR，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。在其他實施例中，免疫細胞群係經工程改造以表現經工程改造以靶向腫瘤細胞之表面上呈現的腫瘤衍生肽之T細胞受體(TCR)。在一實施例中，經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR) TCR之免疫細胞係T細胞。在另一實施例中，經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR) TCR之免疫細胞係NK細胞。

【0757】 關於CAR之結構，在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域、及胞內傳訊域。在一些實施例中，胞內域包含一級傳訊域、共刺激域、或一級傳訊域及共刺激域兩者。在一些實施例中，一級傳訊域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白之功能傳訊域：CD3 ζ、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、

共同FcR γ (FCERIG)、FcR β (Fc ε Rlb)、CD79a、CD79b、Fcγ RIIa、DAP10、及DAP12、4.1BB/CD137、活化NK細胞受體、免疫球蛋白蛋白、B7-H3、BAFFR、BLAME (SLAMF8)、BTLA、CD100 (SEMA4D)、CD103、CD160 (NK1, NK28, BY55)、CD161、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD27、CD276 (B7-H3)、CD28、CD29、CD3 δ、CD3 ε、CD3 γ、CD30、CD4、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8α、CD8β、CD96 (Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CDS、CEACAM1、CRT AM、細胞介素受體、DAP-10、DNAM1 (CD226)、Fcγ受體、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、Igα (CD79a)、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、誘導性T細胞共刺激子(ICOS)、整合素、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、與CD83結合之配體、LIGHT、LIGHT、LTBR、Ly9 (CD229)、Ly108）、淋巴細胞功能相關抗原1 (LFA-1; CD1-1a/CD18)、MHC第1型分子、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80 (KLRF1)、OX-40、PAG/Cbp、程序性死亡1 (PD-1)、PSGL1、SELPLG (CD162)、傳訊淋巴球性活化分子（SLAM蛋白）、SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3)、SLAMF4 (CD244; 2B4)、SLAMF6（NTB-A、SLAMF7、SLP-76、TNF受體蛋白、TNFR2、TNFSF14、鐸配體受體、TRANCE/RANKL、VLA1、或VLA-6、或片段、截短、或其組合。

【0758】 在一些實施例中，共刺激域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白之功能域：CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、淋巴細胞功能相關抗原1 (LFA-

1)、MYD88、B7-H3、與CD83特異性結合之配體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A（NCBI基因ID：909）、CD1B（NCBI基因ID：910）、CD1C（NCBI基因ID：911）、CD1D（NCBI基因ID：912）、CD1E（NCBI基因ID：913）、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (CD18, LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (NK1, NK28, BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、及NKG2D。

【0759】 在一些實施例中，跨膜域包含衍生自選自由下列所組成之群組的蛋白之跨膜域：T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD3δ、CD3γ、CD45、CD4、CD5、CD7、CD8α、CD8β、CD9、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CD16、CD18、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD19、CD19a、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL7Rα、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、ITGB2、ITGB7、CD29、ITGB2 (LFA-1, CD18)、ITGB7、

TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (NK1, NK28, BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及NKG2C活化NK細胞受體、免疫球蛋白蛋白、BTLA、CD247、CD276 (B7-H3)、CD30、CD84、CDS、細胞介素受體、Fcγ受體、GADS、ICAM-1、Igα (CD79a)、整合素、LAT、與CD83結合之配體、LIGHT、MHC第1型分子、PAG/Cbp、TNFSF14、鐸配體受體、TRANCE/RANKL、或片段、截短、或其組合。

【0760】 在一些實施例中，CAR包含鉸鏈域。鉸鏈域可衍生自選自由下列所組成之群組的蛋白：CD2、CD3δ、CD3ε、CD3γ、CD4、CD7、CD8.α.、CD8.β.、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A（B細胞抗原受體複合體相關α鏈）、CD79B（B細胞抗原受體複合體相關β鏈）、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (NK1,

NK28, BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激子(ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配體、Fcγ受體、MHC第1型分子、MHC第2型分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白蛋白、細胞介素受體、整合素、活化NK細胞受體、或鐸配體受體、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM、或其片段或組合。

【0761】 在一些實施例中，本文所述之TCR或CAR抗原結合域或免疫治療劑（例如單特異性或多特異性抗體或其抗原結合片段或抗體擬似物）結合腫瘤相關抗原(TAA)。在一些實施例中，腫瘤相關抗原係選自由下列所組成之群組：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1（亦稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319、及19A24）；C型凝集素樣分子1（CLL-1或CLECLI）；CD33；表皮生長因子受體變體III (EGFRvlll)；神經節苷酯G2 (GD2)；神經節苷酯GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；神經節苷酯GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer)；GM-CSF受體；TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)；B淋巴細胞細胞黏附分子；Tn抗原（(Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr)）；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI)；腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72)；CD38；

CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2（IL-13Ra2或CD213A2）；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21（睾蛋白酶或PRSS21）；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；HLA第I型抗原A-2α；HLA抗原；Lewis(Y)抗原；CD24；血小板衍生性生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原4 (SSEA-4)；CD20；δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；葉酸受體β、GDNF α4受體、受體酪胺酸蛋白激酶、ERBB2 (Her2/neu)；黏液素1，細胞表面相關(MUC1)；APRIL受體；ADP核糖環化酶1；Ephb4酪胺酸激酶受體、DCAMKL1絲胺酸蘇胺酸激酶、天冬胺酸β-羥化酶、表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；伸長因子2突變型(ELF2M)；蝶素B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；胰島素樣生長因子1受體（IGF-I受體）、碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體（前體(Prosome)、巨蛋白因子(Macropain)）次單元β型9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；由斷點簇區(BCR)及Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物1 (Abl)組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；蝶素A型受體2 (EphA2)；蝶素A型受體3 (EphA3)、岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑色素瘤相關抗原(HMWMAA)；o-乙醯基-GD2神經節苷酯(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記7相關(TEM7R)；前列腺I之六跨膜上皮抗原(STEAP1)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C型5組成員D (GPRCSD)；IL-15受體(IL-15)；染色體X開讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原

(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞性受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白(pannexin) 3 (PANX3)；G蛋白質偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合體，基因座K9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ交替讀框蛋白(TARP)；Wilms腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-la)；黑色素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；黑色素瘤相關抗原3 (MAGE-A3)；黑色素瘤相關抗原4 (MAGE-A4)；T細胞受體β2鏈C；ETS轉位變體基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；促血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑色素瘤癌症睪丸抗原1 (MADCT-1)；黑色素瘤癌症睪丸抗原2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；生存素(Survivin)；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原1（PCTA-1或半乳糖凝集素8），由T細胞辨識之黑色素瘤抗原1（MelanA或MARTI）；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)；肉瘤轉位斷點；黑色素瘤細胞凋亡抑制子(ML-IAP)；ERG（跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因）；N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄性激素受體；週期蛋白A1；週期蛋白B1；v-myc禽骨髓細胞過多症病毒致癌基因神經胚細胞瘤衍生性同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1(CYP IBI)；類CCCTC結合因子（鋅指蛋白）（BORIS或印跡部位調節子兄弟），由T細胞辨識之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；原精帽粒蛋白(proacrosin)結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；肽聚醣辨識蛋白，滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期醣化終產物受體(RAGE-I)；腎遍在1

(RUI)；腎遍在2 (RU2)；天冬胺酸內肽酶(legumain)；人類乳突瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳突瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；熱休克蛋白70-2突變型(mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA受體之Fc片段（FCAR或CD89）；白血球免疫球蛋白樣受體亞家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含EGF樣模組黏液素樣荷爾蒙受體樣2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇聚糖2 (GPC2)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。在一些實施例中，目標係MHC呈現之腫瘤相關抗原的表位。

【0762】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維粘連蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、組合的HER1-HER2、組合的HER2-HER3、HERV-K、HIV-1封套糖蛋白gp120、HIV-1封套糖蛋白gp41、HLA-DR、HLA第I型抗原αG、HM1.24、K-Ras GTP酶、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配體、NKG2D配體、NYESO-1、OEPHa2、

PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、α-胎兒蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、致癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、艾司坦-巴爾核抗原1、潛伏膜蛋白1、分泌蛋白BARF1、P2X7嘌呤受體、黏結蛋白聚糖-1、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、活素(livin)、黑色素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微體2同源物(MDM2)、黏液素16 (MUC16)、經突變之p53、經突變之ras、壞死抗原、致癌胎兒抗原、ROR2、助孕素受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-微球蛋白、Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0763】 在一些實施例中，抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1；NCBI基因

ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146；NCBI基因ID：8900）、死亡盒解螺旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴細胞抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、

MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因

ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與腫瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Apr 7; 106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之PRAME的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821。結合

至MHC呈現之MAGE變體的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450。結合至MHC呈現之SSX2的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254。

【0764】 可組合或共投之細胞療法之實例包括但不限於：西卡思羅(YESCARTA®)、布萊奧妥(TECARTUS™)、AMG-119、艾普塞爾(Algenpantucel)-L、ALOFISEL®、西普亮塞(Sipuleucel)-T、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel) US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、伊米塞爾(Imilecleucel)-T、巴塔賽爾-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050處理骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、SNK-01、NEXI-001、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導huCART-間皮細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-

005、LAAP T細胞療法、PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、抗MUC1 CAR T細胞療法（食道癌/NSCLC）、抗MUC1 CAR T細胞療法+ PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、抗KRAS G12D mTCR PBL、抗CD123 CAR T細胞療法、抗突變新抗原TCR T細胞療法、裝載腫瘤溶解物/MUC1/生存素PepTivator之樹突細胞疫苗、自體樹突細胞疫苗（轉移性惡性黑色素瘤，皮內/靜脈內）、抗LeY-scFv-CD28-ζ CAR T細胞、PRGN-3005、iC9-GD2-CAR-IL-15 T細胞、HSC-100、ATL-DC-101、MIDRIX4-LUNG、MIDRIXNEO、FCR-001、PLX幹細胞療法、MDR-101、GeniusVac-Mel4、利沙登賽(ilixadencel)、同種異體間葉幹細胞療法、羅密塞爾(romyelocel) L、CYNK-001、ProTrans、ECT-100、MSCTRAIL、迪蘭塞爾(dilanubicel)、FT-516、ASTVAC-2、E-CEL UVEC、CK-0801、同種異體α/β CD3+ T細胞及CD19+ B細胞除盡幹細胞（血液學疾病，TBX-1400，HLCN-061，臍帶衍生性Hu-PHEC細胞（血液惡性病/再生不良性貧血）、AP-011、apceth-201、apceth-301、SENTI-101、幹細胞療法（胰臟癌）、ICOVIR15-cBiTE、CD33HSC/CD33 CAR-T、PLX-Immune、SUBCUVAX、基於CRISPR同種異體γ-δ T細胞之基因療法（癌症）、基於離體CRISPR同種異體健康供體NK細胞之基因療法（癌症）、基於離體同種異體誘導型超多能性幹細胞衍生性NK細胞之基因療法（實體腫瘤）、及抗CD20 CAR T細胞療法（非霍奇金氏淋巴瘤）。

例示性細胞療法

【0765】 可與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複

合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合或共投之細胞療法之進一步實例係提供於下。

【0766】 經編碼對人類黑色素瘤抗原A4（MAGEA4；NCBI基因ID：4103）具特異性之T細胞受體(TCR)，諸如IMC-C103C (MAGE-A4)及CD8α共受體之基因轉導之自體人類T淋巴細胞，諸如ADP-A2M4CD8（自體基因修飾MAGE-A4 C1032 CD8α T細胞）；

【0767】 CEA細胞黏附分子5（CEACAM5；NCBI基因ID：1048）靶向CAR-T細胞，諸如MG7-CART；

【0768】 群落刺激因子2（CSF2，又名GMCSF；NCBI基因ID：1437）/CA9轉導樹突細胞，諸如DC-Ad-GMCAIX；

【0769】 MUC1靶向CAR-T細胞，諸如ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053；

【0770】 黏液素16，細胞表面相關（MUC16，又名CA125；NCBI基因ID：94025）靶向CAR-T細胞，諸如表現4H11-28z/fIL-12/EGFRt之自體T淋巴細胞（即經編碼融合至TCR/CD3複合體之ζ鏈之傳訊域(28z)及人類表皮生長因子受體截短形式(EGFRt)之靶向MUC16之嵌合抗原受體(CAR)及編碼介白素12 (IL-12)之基因轉導之T淋巴細胞）；

【0771】 CD33（又名SIGLEC3；NCBI基因ID：945）靶向CAR-T細胞，諸如CIK-CAR.CD33、CD33CART；

【0772】 CD33/CLEC12A (CLL1)雙重靶向CAR-T細胞，諸如LB-1910；

【0773】 MSLN靶向CAR-T細胞，諸如CSG-MESO、TC-210；

【0774】 CD38靶向CAR-T細胞，諸如T-007、UCART-38；

【0775】 Merkel細胞多瘤病毒(MCPyV, MCV)病毒致癌蛋白特異性(KLLEIAPNC (SEQ ID NO: 263)表位（KLL表位）HLA-A02限制TCR轉導CD8+及CD4+ T細胞，諸如FH-MCVA2TCR；

【0776】 melan-A（MLANA，又名MART-1；NCBI基因ID：2315）特異性、HLA-A02限制TCR轉導CD8+及CD4+ T細胞及/或周邊血液淋巴細胞(PBL)，諸如MART-1 F5；

【0777】 ERBB2靶向CAR-T細胞，諸如表現抗HER2-CAR-4-1BB-CD3ζ-CD19t+之Tcm富集T淋巴細胞（經編碼嵌合抗原受體(CAR)之基因轉導之基因修飾自體中央記憶(Tcm)富集T細胞，該嵌合抗原受體具有衍生自曲妥珠單抗之抗人類表皮生長因子2 (HER2)單鏈可變片段(scFv)伴隨連接至T細胞抗原受體複合體ζ鏈(CD3-ζ)之傳訊域(BBz)及截短型CD19 (CD19t)之4-1BB (CD137)共刺激域）；

【0778】 MET靶向CAR-T細胞，諸如自體mRNA修飾抗cMET CAR-T細胞（經編碼包含抗MET單鏈可變片段(scFv)之嵌合抗原受體(CAR)之mRNA轉導之自體、經基因工程改造T淋巴細胞）；

【0779】 α胎兒蛋白（AFP；NCBI基因ID：174）靶向CAR-T細胞，諸如ET-1402及具有AFP特異性TCR基因諸如AFP-TCR之經工程改造細胞毒性T淋巴細胞；

【0780】 ANTXR細胞黏附分子1（ANTXR1，又名TEM8、炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)毒素之對接蛋白或受體；NCBI基因ID：84168）靶向CAR-T細胞，諸如抗TEM8 CAR T細胞療法；

【0781】 自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1，又名B7-H6、B7H6；NCBI基因ID：374383）靶向經工程改造CAR T細胞，諸如CAR-NKp30及CAR-B7H6（例如具有NKp30胞外域以靶向表現B7H6之腫瘤細胞）；

【0782】 CD19靶向CAR-T細胞，諸如TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、利基邁崙賽(lisocabtagene maraleucel) (liso-cel; JCAR017)、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386)、西卡思羅(KTE-C19, Yescarta®)、KTE-X19、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T替薩真來魯塞-T (CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、表現CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt之T細胞、CD19/4-1BBL武裝CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110；抗CD19 CAR T細胞療法（B細胞急性淋巴胚細胞白血病，Universiti Kebangsaan Malaysia）；抗CD19 CAR T細胞療法（急性淋巴胚細胞性白血病/非霍奇金氏淋巴瘤，University Hospital Heidelberg）、抗CD19 CAR T細胞療法（靜默IL-6表現，癌症，Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、GC-197 (CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132 (CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、雙重抗CD19/抗CD20 CAR T細胞（慢性淋巴球性白血病/B細胞淋巴瘤）、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012 (CD19/APRIL)、GC-022 (CD19/CD22)、表現CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt之Tn/mem；UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、及GC-007G；

【0783】 CD19/ CD22（又名SIGLEC2；NCBI基因ID：933）雙重靶向TRuC™-T細胞，諸如TC-310；

【0784】 CD22靶向CAR-T細胞，諸如抗CD22 CART、UCART-22、JCAR-018、WO2016090190；

【0785】 CD19 / CD7（NCBI基因ID：924）雙重靶向CAR-T細胞，諸如GC-197；

【0786】 CD7靶向CAR-T細胞，諸如抗CD7 CAR T細胞療法（CD7陽性血液惡性病）；

【0787】 膜橫跨4域A1（MS4A1，又名CD20；NCBI基因ID：931）靶向CAR-T細胞，諸如ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905；

【0788】 衍生自周邊血液單核細胞(PBMNC)之個體化細胞免疫療法共培養自體樹突細胞（自體樹突細胞/腫瘤抗原(ADCTA)），諸如ADCTA-SSI-G；

【0789】 癌症/睪丸抗原1（CTAG1A（NCBI基因ID：246100）、CTAG1B（NCBI基因ID：1485），又名NY-ESO-1）靶向TCR，諸如GSK01(NY-ESO-1)、GSK-3377794（TCR轉導多株T細胞）、TBI-1301（TCR轉導淋巴細胞）、GSK-3537142（單株TCR）；

【0790】 介白素3受體次單元α（IL3RA，又名CD123；NCBI基因ID：3563）靶向CAR-T細胞，諸如MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、UniCAR02-T-CD123；

【0791】 CD4（NCBI基因ID：920）靶向CAR-T細胞，諸如ICG-122；

【0792】 CD5（NCBI基因ID：921）靶向CAR-T細胞，諸如CD5.28z CART細胞；

【0793】 同種異體NCAM1（又名CD56；NCBI基因ID：4684）陽性CD3陰性自然殺手細胞（可用於對抗骨髓樣惡性病）；

【0794】 CD276（NCBI基因ID：80381）靶向CAR-T細胞，諸如抗CD276 CART；

【0795】 CLDN18異構體2 (CLDN18.2)靶向CAR-T細胞，諸如LB-1904、CT041；

【0796】 氯毒素（CLTX；來自以色列金蠍(*Leiurus quinquestriatus*)蠍毒液之36個胺基酸Cl-通道阻斷劑）靶向CAR-T細胞，諸如CLTX-CART；

【0797】 艾司坦-巴爾病毒(EBV)陽性癌症靶向T細胞，諸如CMD-003（巴塔賽爾-T）、羅瓦盧賽爾(rovaleucel) (TT10 EBVSTs)；

【0798】 EBV特異性、DNR（顯性陰性受體；即具TGFβ抗性）細胞毒性T細胞，諸如DNR.NPC T細胞，例如用於治療鼻咽癌(NPC)；

【0799】 神經節苷酯(GD2)靶向CAR-T細胞，諸如4SCAR-GD2；

【0800】 γ-δ T細胞，諸如ICS-100（靶向白血病及淋巴瘤）及ICS-200（靶向神經膠質母細胞瘤）；

【0801】 葉酸水解酶1（FOLH1，又名麩胺酸羧基肽酶II、PSMA；NCBI基因ID：2346）靶向CAR-T細胞，諸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFβRDN、P-PSMA-101；

【0802】 磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719）靶向CAR-T細胞，諸如TT-16、GLYCAR；

【0803】 針對人類乳突病毒(HPV) 16型E7致癌蛋白之CAR-T細胞，諸如KITE-439（見例如PCT/US2015/033129）；

【0804】 HPV靶向T細胞，諸如TT-12（人類乳突病毒特異性T細胞療法(HPVST)）；

【0805】 經編碼抗體偶合T細胞受體(ATCR)之基因轉導之自體T淋巴細胞，該抗體偶合T細胞受體含有胞外Fc受體CD16（FCGR3A（NCBI基因ID：2214）；FCGR3B（NCBI基因ID：2215））；域，例如偶合至TNFRSF9（又名CD137、4-BB；NCBI基因ID：3604）傳訊域，連接至胞內CD3 ζ域（CD247、CD3z；NCBI基因ID：919）），諸如抗ACTR/4-1BB/CD3ζ-病毒載體轉導自體T淋巴細胞(ACTR087)；

【0806】 經HLA第I型組織相容性抗原A*11:01 (HLA-A1101)限制鼠T細胞受體(mTCR)轉導之自體周邊血液淋巴細胞(PBL)，該受體辨識HLA-A*11:01的KRAS原致癌基因，GTP酶（KRAS；NCBI基因ID：38450）之位置12之甘胺酸至纈胺酸點突變(G12V)變體，諸如抗KRAS G12V mTCR細胞療法；

【0807】 L1細胞黏附分子（L1CAM，又名CD171、NCAM-L1；NCBI基因ID：3897）靶向CAR-T細胞，諸如JCAR-023；

【0808】 經複製缺陷腺病毒載體Ad5F53轉導之自體樹突細胞(DC)，該載體編碼艾司坦-巴爾病毒(EBV)跨膜潛伏膜蛋白LMP-1（LMP-1；NCBI基因ID：3783750）/膜蛋白LMP-2A（LMP-2A；NCBI基因ID：3783751）/膜蛋白LMP-2B（LMP-2B；NCBI基因ID：3783760），諸如Ad5F35-LMP1/LMP2轉導自體樹突細胞；

【0809】 在例如晚期黑色素瘤病患中過繼性轉移melan-A（MLANA，又名MART-1（NCBI基因ID：2315））F5 TCR工程改造周邊血液單核細胞(PBMC)，伴隨投予MART-126π35脈衝樹突細胞及介白素2（諸如本文所述之

IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物）；

【0810】 經編碼高親和力T細胞受體(TCR)之反轉錄病毒載體轉導之自體T淋巴細胞，該T細胞受體對人類白血球抗原(HLA)-A2限制、人類黑色素瘤相關抗原A10（MAGE-A10；NCBI基因ID：4109）選殖株796 (c796)具特異性，諸如自體MAGE-A10特異性HLA-A2限制TCR c796基因工程改造T淋巴細胞(MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR)；

【0811】 經基因修飾以表現特異性靶向MAGE家族成員A3（MAGEA3，又名MAGEA6；NCBI基因ID：4102）及MAGE家族成員A6（MAGEA6，又名MAGE3B；NCBI基因ID：4105）之T細胞受體(TCR)之自體T淋巴細胞，諸如自體MAGE-A3/A6特異性TCR基因工程改造淋巴細胞KITE-718（見例如WO 2014/043441）；

【0812】 基於NKG2D之CAR T細胞，其包含單一短髮夾RNA (shRNA)，該RNA靶向MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436）及MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277）之保守區，諸如CYAD-02（見Fontaine, *et al.*, *Blood* (2019) 134(Suppl. 1): 3931）；

【0813】 經基因修飾以表現嵌合抗原受體(CAR)之自體T細胞，諸如NKR-2，該嵌合抗原受體包含自然殺手2D組(NKG2D)受體例如與CD3z傳訊域之融合，其與轉接蛋白分子DNAX活化蛋白10 kDa (DAP10)連結以在配體結合時提供共刺激信號；

【0814】 受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1（ROR1，又名NTRKR1；NCBI基因ID：4919）靶向CAR-T淋巴細胞，諸如JCAR-024；

【0815】 經編碼高親和力T細胞受體(TCR)之反轉錄病毒載體轉導之同種異體T淋巴細胞，該T細胞受體對人類白血球抗原(HLA)-A2-01限制、PRAME核受體轉錄調節子（PRAME；NCBI基因ID：23532）靶向T細胞受體，諸如IMC-F106C (PRAME)具特異性，可選地含有化學誘導二聚化(CID)自殺/安全開關，由偶合至自殺酶凋亡蛋白酶9之傳訊域的藥物結合域構成，諸如PRAME靶向T細胞受體/I\誘導性凋亡蛋白酶9 (BPX-701)；

【0816】 前列腺幹細胞抗原（PSCA；NCBI基因ID：8000）靶向CAR-T細胞，諸如MB-105；

【0817】 圓環指引受體1（ROBO1；NCBI基因ID：6091）靶向同種異體CAR-NK細胞，諸如ATCG-427；

【0818】 經肽聚醣辨識蛋白1（PGLYRP1，又名TAG7、PGRP-S；NCBI基因ID：8993）基因轉染之自體腫瘤細胞，諸如ag-7基因修飾失活腫瘤細胞（見NCT04180774；Moiseyenko, *et al.*, *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):162-8；

Maples, *et al.*, IMMUNITY AND TOLERANCE TO TRANSGENES AND VECTORS (2008) 16 (Suppl. 1) S91)；

【0819】 SLAM家族成員7（SLAMF7，又名CD319；NCBI基因ID：57823）靶向CAR-T細胞，諸如IC9-Luc90-CD828Z（見WO 2020/009868）；

【0820】 由腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)構成之腫瘤衍生性T淋巴細胞，諸如利福賽爾(Lifileucel) (LN-144)、LN-145、及自體選殖株新抗原T細胞(ATL001)；

【0821】 促甲狀腺素受體（TSHR；NCBI基因ID：7253）靶向CAR-T細胞，諸如ICTCAR-TC (TSHR)；

【0822】 CD8+ T細胞，其經轉導以表現WT1轉錄因子（WT1，又名Wilms氏瘤蛋白；NCBI基因ID：7490）靶向T細胞受體(TCR)，諸如JTCR-016、WT1-CTL、ASP-7517；

**例示性抗癌症組合療法**

淋巴瘤或白血病組合療法

【0823】 一些化學療法劑適用於治療淋巴瘤或白血病。這些藥劑包括阿地介白素（其可經如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物置換）、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通(antineoplaston) A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛(alethine)、BMS-345541硼替佐米(VELCADE®, PS-341)、苔蘚蟲素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡鉑、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、卡泊芬淨(caspofungin)乙酸酯、CC-5103、氯芥苯丁酸、CHOP（環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、及潑尼松）、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、多柔比星、多柔比星鹽酸鹽、DT-PACE（地塞米松、沙利度胺、順鉑、多柔比星、環磷醯胺、及依託泊苷）、恩紮妥林、阿法依伯汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、FCM（氟

達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、FCR（氟達拉濱、環磷醯胺、及利妥昔單抗）、芬維A胺、非格司亭、夫拉平度、氟達拉濱、FR（氟達拉濱及利妥昔單抗）、膠達納黴素(17 AAG)、hyperCVAD（高分餾環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、甲胺喋呤、及阿糖胞苷）、ICE（異環磷醯胺、卡鉑、及依託泊苷）、依弗醯胺、伊立替康鹽酸鹽、干擾素α-2b、伊莎匹龍、來那度胺(REVLIMID®、CC-5013)、泊瑪度胺(pomalidomide)(POMALYST®/IMNOVID®)、淋巴激素活化殺手細胞、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、及普賴蘇龍）、黴法蘭、美司鈉、甲胺喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧巴克拉(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、奧曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG, Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非司亭、聚乙二醇化脂質體多柔比星鹽酸鹽、派瑞弗辛(perifosin)、普賴蘇龍、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、R-CHOP（利妥昔單抗及CHOP）、R-CVP（利妥昔單抗及CVP）、R-FCM（利妥昔單抗及FCM）、R-ICE（利妥昔單抗及ICE）、及R MCP（利妥昔單抗及MCP）、R-羅可威汀(roscovitine)（塞利昔布(seliciclib)、CYC202）、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽、辛伐他汀、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、坦羅莫司(CCl-779)、沙利度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、SAHA（辛二醯苯胺羥肟酸、或辛二醯基、苯胺、及羥肟酸）、威羅菲尼(Zelboraf®)、維奈托克(ABT-199)。

【0824】 一種改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90、及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan) (ZEVALIN®)、及BEXXAR®與CHOP。

【0825】 上述療法可補充或組合幹細胞移植或治療。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0826】 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)特別是該些B細胞來源者之治療包括使用單株抗體、標準化學療法方法（例如CHOP（環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、及潑尼松）、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌)、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、普賴蘇龍），所有可選地包括利妥昔單抗(R)及類似物）、放射免疫療法、及其組合，特別是整合抗體療法與化學療法。

【0827】 用於治療NHL/B細胞癌症之未接合單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿來組單抗、人類或人類化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導性配體（抗TRAIL）、貝伐珠單抗、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗、SGN-40、及抗CD74。

【0828】 用於治療NHL/B細胞癌症之實驗抗體劑之實例包括歐福杜單抗、ha20、PRO131921、阿來組單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗、及貝伐珠單抗。

【0829】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法之標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP（利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、及潑尼松）、R-FCM、R-CVP、及R MCP。

【0830】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

外套細胞淋巴瘤組合療法

【0831】 用於外套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD、及FCM。這些方案亦可補充單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R、及R-FCM。上述療法之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0832】 治療MCL之替代方法係免疫療法。一種免疫療法使用單株抗體像是利妥昔單抗。另一種使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別病患之腫瘤的基因組成。

【0833】 治療MCL之改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131妥司莫單抗(BEXXAR®)及釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®係用於與CHOP（環磷醯胺、多柔比

星鹽酸鹽（羥基道諾黴素(hydroxydaunorubicin)）、長春新鹼硫酸鹽（安可平(Oncovin)）、及潑尼松）依序治療。

【0834】 其他治療MCL之方法包括結合高劑量化學療法之自體幹細胞移植、投予蛋白酶體抑制劑諸如硼替佐米（VELCADE®或PS-341）、或投予抗血管生成劑諸如沙利度胺，特別是與利妥昔單抗組合。

【0835】 另一種治療方法係投予導致Bcl-2蛋白降解及增加癌細胞對化學療法敏感度之藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑之組合。

【0836】 進一步治療方法包括投予mTOR抑制劑，其可導致抑制細胞生長及甚至細胞死亡。非限制性實例係西羅莫司、坦羅莫司(TORISEL®, CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（必米昔布）、沃塔昔布、GSK-2126458、及坦羅莫司與RITUXAN®、VELCADE®、或其他化學治療劑之組合。

【0837】 其他用於MCL之新近療法已經揭示。此類實例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-羅可威汀（塞利昔布(selicicilib)、CYC202）、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、坦羅莫司(TORISEL®, CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙利度胺、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、及膠達納黴素(17 AAG)。

Waldenström氏巨球蛋白血症組合療法

【0838】 用於治療Waldenström氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地介白素（其可經如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合

蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物置換）、阿來組單抗、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、卡泊芬淨乙酸酯、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、多柔比星鹽酸鹽、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依伯汀、依帕珠單抗（hLL2-抗CD22人類化抗體）、依託泊苷、依維莫司、芬維A胺、非格司亭、氟達拉濱、依魯替尼、依弗醯胺、鋨-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、伊立替康鹽酸鹽、伊莎匹龍、淋巴激素活化殺手細胞、黴法蘭、美司鈉、甲胺喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、單株抗體CD19（諸如替薩真來魯塞-t、CART-19、CTL-019）、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧利默森、奧曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、培非司亭、聚乙二醇化脂質體多柔比星鹽酸鹽、噴司他丁、哌立福新、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙利度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、尤洛庫單抗(ulocuplumab)、維托珠單抗、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人類化依帕珠單抗、及其任何組合。

【0839】 用於治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

瀰漫性大B細胞淋巴瘤組合療法

【0840】 用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博來黴素、列出用於WM之許多藥劑、及其任何組合，諸如ICE及RICE。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺、多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）、長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)、潑尼松、苯達莫司汀、依弗醯胺、卡鉑、依託泊苷、依魯替尼、保納珠單抗維多汀piiq、苯達莫司汀、考班昔布(copanlisib)、來那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®（保納珠單抗維多汀）、BR（苯達莫司汀(Treanda®)、吉西他濱、奧西鉑(oxiplatin)、奧沙利鉑、他法替他單抗、保納珠單抗、環磷醯胺、或其組合。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括R-CHOP（利妥昔單抗+環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）、利妥昔單抗+苯達莫司汀、R-ICE（利妥昔單抗+依弗醯胺+卡鉑+依託泊苷）、利妥昔單抗+來那洛胺(lenalomide)、R-DHAP（利妥昔單抗+地塞米松+高劑量阿糖胞苷(Ara C)+順鉑）、Polivy®（保納珠單抗維多汀）+BR（苯達莫司汀(Treanda®)及利妥昔單抗(Rituxan®)、R-GemOx

（吉西他濱+奧沙利鉑+利妥昔單抗）、Tafa-Len（他法替他單抗+來那度胺）、他法替他單抗+Revlimid®、保納珠單抗+苯達莫司汀、吉西他濱+奧沙利鉑、R-EPOCH（利妥昔單抗+依託泊苷磷酸鹽+潑尼松+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素））、或CHOP（環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括他法替他單抗、格菲妥單抗(glofitamab)、依可利單抗(epcoritamab)、Lonca-T（隆卡妥昔單抗特西林）、德比奧-1562、保納珠單抗、Yescarta、JCAR017、隆卡妥昔單抗特西林(ADCT-402)、布吐西單抗維多汀、MT-3724、奧卓尼單抗(odronextamab)、Auto-03、Allo-501A、或TAK-007。

慢性淋巴球性白血病組合療法

【0841】 用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之治療劑之實例包括氯芥苯丁酸、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他丁、克拉屈濱、多柔比星、長春新鹼、潑尼松、普賴蘇龍、阿來組單抗、列出用於WM之許多藥劑、及化學療法及化學免疫療法之組合，包括下列常見組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR、及FR。

骨髓纖維化組合療法

【0842】 骨髓纖維化抑制劑包括但不限於刺蝟蛋白抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、及酪胺酸激酶抑制劑。刺蝟蛋白抑制劑之非限制性實例係薩瑞德吉及維莫德吉。HDAC抑制劑之實例包括但不限於普拉諾他

(pracinostat)及帕比司他。酪胺酸激酶抑制劑之非限制性實例係來他替尼、伯舒替尼、伊馬替尼、拉多替尼、及卡博替尼。

過度增生性病症組合療法

【0843】 吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、及吉西他濱/白蛋白結合型太平洋紫杉醇可與JAK抑制劑及/或PI3Kδ抑制劑一起用於治療過度增生性病症。

高風險骨髓發育不良症候群(HR MDS)組合療法

【0844】 用於治療HR MDS之治療劑包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他濱(Dacogen®)、來那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、伊達比星、道諾黴素、及其組合。在一些實施例中，組合包括阿糖胞苷+道諾黴素及阿糖胞苷+伊達比星。在一些實施例中，用於治療HR MDS之治療劑包括馬格羅單抗、佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗、瓜達西他濱、瑞戈替布、艾伏尼布、艾那尼布、西林俄、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

低風險骨髓發育不良症候群(LR MDS)組合療法

【0845】 用於治療LR MDS之治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、及其組合。在一些實施例中，用於治療LR MDS之治療劑包括馬格羅單抗、洛達司他(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、依美德史塔、LB-100、或瑞戈替布。

急性骨髓樣白血病(AML)組合療法

【0846】 用於治療AML之治療劑包括阿糖胞苷、伊達比星、道諾黴素、米哚妥林(Rydapt®)、維奈托克、阿扎胞苷、艾伐尼布(ivasidenib)、吉列替尼、艾那尼布、低劑量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟達拉濱、顆粒球群落刺激因子、伊達比星、吉列替尼(Xospata®)、艾那尼布(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他濱(Dacogen®)、米托蒽醌、依託泊苷、吉妥珠單抗奧唑米星(Mylotarg®)、格拉斯代吉(Daurismo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括FLAG- Ida（氟達拉濱、阿糖胞苷(Ara-C)、顆粒球-群落刺激因子(G-CSF)、及伊達比星）、阿糖胞苷+伊達比星、阿糖胞苷+道諾黴素+米哚妥林、維奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+道諾黴素、或MEC（米托蒽醌、依託泊苷、及阿糖胞苷）。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括馬格羅單抗、佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗、普恩塔泊(eprenetapopt)、或利佐帕單抗。

多發性骨髓瘤(MM)組合療法

【0847】 用於治療MM之治療劑包括來那度胺、硼替佐米、地塞米松、達拉單抗(Darzalex®)、泊瑪度胺、環磷醯胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃洛妥珠單抗(Empliciti)、及其組合。在一些實施例中，用於治療MM包括RVS（來那度胺+硼替佐米+地塞米松）、RevDex（來那度胺加上地塞米松）、CYBORD（環磷醯胺+硼替佐米+地塞米松）、Vel/Dex（硼替佐米加上地塞米松）、或PomDex（泊瑪度胺+低劑量地塞米松）。在一些實施例中，用於治療MM之治療劑包括JCARH125、TAK-573、貝蘭單抗-m、ide-cel (CAR-T)。

乳癌組合療法

【0848】 用於治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合太平洋紫杉醇、阿那曲唑、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊莎匹龍、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化脂質體多柔比星、帕妥珠單抗、它莫西芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療乳癌（例如HR+/-/HER2 +/-）之治療劑包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、帕妥珠單抗(Perjeta®)、多西紫杉醇、卡鉑、帕博西尼(Ibrance®)、來曲唑、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine) (Kadcyla®)、氟維司群(Faslodex®)、奧拉帕尼(Lynparza®)、艾日布林、圖卡替尼、卡培他濱、拉帕替尼、依維莫司(Afinitor®)、依西美坦、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇+卡鉑、帕博西尼+來曲唑、圖卡替尼+卡培他濱、拉帕替尼+卡培他濱、帕博西尼+氟維司群、或依維莫司+依西美坦。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰(balixafortide)、艾拉司群、或其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括巴沙福泰+艾日布林。

三陰性乳癌組合療法

【0849】 用於治療三陰性乳癌之治療劑包括環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、及其組合。在一些實施例中，

用於治療TNBC之治療劑包括奧拉帕尼(Lynparza®)、阿特珠單抗(Tecentriq®)、太平洋紫杉醇(Abraxane®)、艾日布林、貝伐珠單抗(Avastin®)、卡鉑、吉西他濱、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、薩西土珠單抗戈維特坎(Trodelvy®)、派姆單抗(Keytruda®)、順鉑、多柔比星、表柔比星、或其組合。在一些實施例中，治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗+太平洋紫杉醇、貝伐珠單抗+太平洋紫杉醇、卡鉑+太平洋紫杉醇、卡鉑+吉西他濱、或太平洋紫杉醇+吉西他濱。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括艾利亞斯酶(eryaspase)、卡瓦替布、艾培昔布、盧卡帕瑞+尼沃魯單抗、阿索盧單抗(atezolumab) +太平洋紫杉醇+吉西他濱+卡培他濱+卡鉑、伊帕他色替+太平洋紫杉醇、拉迪朗妥珠單抗維多汀+派伯利單抗(pembrolimab)、德瓦魯單抗+ DS-8201a、曲拉西利+吉西他濱+卡鉑。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰、阿達洛德西莫林(adagloxad simolenin)、萊尼哌嗎-s (NeuVax®)、尼沃魯單抗(Opdivo®)、盧卡帕瑞、特瑞普利單抗(Tuoyi®)、卡瑞利珠單抗、卡瓦替布、德瓦魯單抗(Imfinzi®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括尼沃魯單抗+盧卡帕瑞、貝伐珠單抗(Avastin®) +化學療法、特瑞普利單抗+太平洋紫杉醇、特瑞普利單抗+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡瑞利珠單抗+化學療法、派姆單抗+化學療法、巴沙福泰+艾日布林、德瓦魯單抗+曲妥珠單抗德魯替康、德瓦魯單抗+太平洋紫杉醇、或卡瓦替布+太平洋紫杉醇。

膀胱癌組合療法

【0850】 用於治療膀胱癌之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、多柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、伊多米德(idosfamide)、干擾素α-2b、甲胺喋呤、絲裂黴素、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇、培美曲塞、噻替派、長春鹼、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療膀胱癌之治療劑包括依格利昔(eganelisib) +尼沃魯單抗、派姆單抗(Keytruda®) +因福土單抗維多汀(Padcev®)、尼沃魯單抗+伊匹單抗、度伐魯單抗(duravalumab) +曲美木單抗、樂伐替尼+派姆單抗、因福土單抗維多汀(Padcev®) +派姆單抗、及貝加德盧金+尼沃魯單抗。

結直腸癌組合療法

【0851】 用於治療結直腸癌之治療劑，包括貝伐珠單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗(Avastin®)、菊白葉酸、5-FU、奧沙利鉑(FOLFOX)、派姆單抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、隆瑟夫(Lonsurf) (Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI、或其組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗+菊白葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐珠單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ FOLFOX、阿柏西普+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ XELOX、及貝伐珠單抗+ FOLFOXIRI。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括畢尼替尼+恩考非尼+西妥昔單抗、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、那帕布新+ FOLFIRI +貝伐珠單抗、尼沃魯單抗+伊匹單抗。

去勢抗性前列腺癌組合療法

【0852】 用於治療去勢抗性前列腺癌之治療劑包括阿比特龍、卡巴他賽、多西紫杉醇、恩雜魯胺、潑尼松、西普亮塞-T、帶有前列腺特異性蛋白酶切割位點之產氣單胞菌原毒素原氣溶素(proaerolysin) (PA)，諸如PRX302（托普欣(topsalysin)）；及其任何組合。

食道癌及食道胃接合處癌組合療法

【0853】 用於治療食道癌及食道胃接合處癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療胃食道接合處癌(GEJ)之治療劑包括賀癌平(herceptin)、順鉑、5-FU、拉米庫單抗(ramicurimab)、或太平洋紫杉醇。在一些實施例中，用於治療GEJ癌症之治療劑包括馬格羅單抗、ALX-148、AO-176、或IBI-188。

胃癌組合療法

【0854】 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0855】 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博來黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基尿素、甲胺喋呤、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、賽帕利單抗(AB122)、派姆單抗、長春瑞濱、及其任何組合。

【0856】 用於治療頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)之治療劑包括派姆單抗、卡鉑、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔單抗(Erbitux®)、順鉑、尼沃魯單抗(Opdivo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括派姆單抗+卡鉑+5-FU、西妥昔單抗+順鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+卡鉑+ 5-FU、順鉑+ 5-FU、及卡鉑+ 5-FU。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、尼沃魯單抗+伊匹單抗、羅伐盧賽爾(rovaluecel)、派姆單抗、派姆單抗+依波斯他、GSK3359609 +派姆單抗、樂伐替尼+派姆單抗、瑞弗利單抗、瑞弗利單抗+恩諾必單抗(enobituzumab)、ADU-S100 +派姆單抗、依波斯他+尼沃魯單抗+伊匹單抗/立魯單抗。

肝膽癌組合療法

【0857】 用於治療肝膽癌之治療劑包括卡培他濱、順鉑、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、奧沙利鉑、索拉非尼、及其任何組合。

肝細胞癌組合療法

【0858】 用於治療肝細胞癌之治療劑包括卡培他濱、多柔比星、吉西他濱、索拉非尼、及其任何組合。

非小細胞肺癌組合療法

【0859】 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合太平洋紫杉醇、艾樂替尼、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗生物類似物、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克唑替尼(crizotinib)、達拉菲尼、多西紫杉醇、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、賽帕利單抗(AB122)、派姆單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、威羅菲尼、長春鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括艾樂替尼(Alecensa®)、達拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奧希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、派姆單抗(Keytruda®)、卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、多西紫杉醇、貝伐珠單抗(Avastin®)、布格替尼、吉西他濱、順鉑、阿法替尼(Gilotrif®)、尼沃魯單抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達拉菲尼+曲美替尼、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、貝伐珠單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、順鉑+培美曲塞、貝伐珠單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、順鉑+吉西他濱、尼沃魯單抗+多西紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、或培美曲塞+順鉑+卡鉑。在一些實施例中，用於NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、德瓦魯單抗、卡那單抗、賽米單抗、諾格介白素α、艾維路單抗、替瑞利尤單抗、多伐尼單抗、維博利單抗、奧西伯利單抗、或其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達妥伯

單抗德魯替康+派姆單抗、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼、諾格介白素α(N-803) +派姆單抗、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、維博利單抗+派姆單抗、或奧西伯利單抗+替雷利珠單抗。

小細胞肺癌組合療法

【0860】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括苯達莫司汀(bendamustime)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗(ipillimumab)、伊立替康、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、托泊替康、長春新鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、依託泊苷、太平洋紫杉醇、托泊替康、尼沃魯單抗、德瓦魯單抗、曲拉西利、或其組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗+卡鉑+依託泊苷、阿特珠單抗+卡鉑、阿特珠單抗+依託泊苷、或卡鉑+太平洋紫杉醇。

黑色素瘤組合療法

【0861】 用於治療黑色素瘤癌症之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑、順鉑、考比替尼(cobiemtinib)、達拉菲尼、達卡巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊馬替尼、干擾素α-2b、伊匹單抗、亞硝基尿素、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、賽帕利單抗(AB122)、派姆單抗、皮利木單抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、威羅菲尼、長春鹼、及其任何組合。

卵巢癌組合療法

【0862】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、依西美坦、吉西他濱、依弗醯胺、伊立替康、來曲唑、亮丙瑞林乙酸酯、脂質體多柔比星、甲地孕酮乙酸酯、黴法蘭、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、它莫西芬、托泊替康、長春瑞濱、及其任何組合。

前列腺癌組合療法

【0863】 用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、曲氟尿苷、替吡嘧啶（隆瑟夫）、卡巴他賽、潑尼松、阿比特龍(Zytiga®)、多西紫杉醇、米托蒽醌、比卡魯胺、LHRH、氟他胺、ADT、薩必沙布林(Veru-111)、及其組合。在一些實施例中，用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺+亮丙瑞林、曲氟尿苷+替吡嘧啶（隆瑟夫）、卡巴他賽+潑尼松、阿比特龍+潑尼松、多西紫杉醇+潑尼松、米托蒽醌+潑尼松、比卡魯胺+ LHRH、氟他胺+ LHRH、亮丙瑞林+氟他胺、及阿比特龍+潑尼松+ ADT。

胰臟癌組合療法

【0864】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶(5-fluorourcil)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡培他濱、順鉑、多西紫杉醇、埃羅替尼、氟嘧啶、吉西他濱、伊立替康、菊白葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU +菊白葉酸+奧沙利鉑+伊

立替康、5-FU +奈米脂質體伊立替康、菊白葉酸+奈米脂質體伊立替康、及吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇。

腎細胞癌組合療法

【0865】 用於治療腎細胞癌之治療劑包括阿西替尼、貝伐珠單抗、卡博替尼、埃羅替尼、依維莫司、樂瓦替尼(levantinib)、尼沃魯單抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦羅莫司、及其任何組合。

**13. 組合療法–抗病毒及抗癌症**

CD47靶向劑

【0866】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與破壞CD47與SIRPα之結合之藥劑，例如靶向或結合至CD47之藥劑或靶向SIRPα之藥劑組合或共投。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與CD47（IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961）之抑制劑組合或共投。CD47抑制劑之實例包括但不限於抗CD47 mAb (Vx-1000, Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體（Hu5F9-G4；馬格羅單抗）、利佐帕單抗(TJC-4)、勒塔普利單抗(IBI-188)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、STI-6643、GenSci-059、及TTI-621。在一些實

施例中，CD47抑制劑例如抗人類CD47抗體係馬格羅單抗。在一些實施例中，CD47抑制劑係靶向CD47之雙特異性抗體，諸如IBI-322 (CD47/PD-L1)、IMM-0306 (CD47/CD20)、TJ-L1C4 (CD47/PD-L1)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA)、HMBD-004A (CD47/CD33)、TG-1801 (NI-1701)、或NI-1801。在一些實施例中，CD47抑制劑係馬格羅單抗。在一些實施例中，CD47靶向劑係CAR-T細胞，諸如KD 045。

SIRPα靶向劑

【0867】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與SIRPα靶向劑（NCBI基因ID：140885；UniProt P78324）組合或共投。SIRPα靶向或結合劑之實例包括但不限於SIRPα抑制劑，諸如AL-008、RRx-001、及CTX-5861，及抗SIRPα抗體，諸如FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及Q-1801 (SIRPa/PD-L1)。使用之額外SIRPα靶向劑係描述於例如WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、

WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、及WO2020068752。

FLT3促效劑

【0868】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與FLT3（NCBI基因ID：2322；又名CD135、FLK-2、FLK2、STK1）之促效劑組合或共投。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與FLT3配體一起投予。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與例如描述於WO2020263830中之FLT3L-Fc融合蛋白一起投予。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與GS-3583或CDX-301一起投予。如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與GS-3583組合或共投。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0869】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元，例如磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元α（PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、

MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α；NCBI基因ID：5290）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元β（PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1；NCBI基因ID：5291）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元γ（PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K；基因ID：5494）；及/或磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元δ（PIK3CD、APDS、IMD14、P110δ、PI3K、p110D，NCBI基因ID：5293）之抑制劑組合或共投。在一些實施例中，PI3K抑制劑係泛PI3K抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括但不限於ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 1082439、BEZ235、必米昔布(PQR309)、布帕昔布(BKM120)、BYL719（艾培昔布）、羧基醯胺基三唑乳清酸鹽(CTO)、CH5132799、CLR-457、CLR-1401、考班昔布(BAY 80-6946)、DS-7423、達妥昔布、杜維昔布(duvelisib) (IPI-145)、非米司他(fimepinostat) (CUDC-907)、吉達昔布(PF-05212384)、GDC-0032、GDC-0084 (RG7666)、GDC-0077、皮克昔布(GDC-0941)、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269577、GSK2141795、艾德昔布(Zydelig®)、INCB040093、INCB50465、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、NERLYNX®（來那替尼）、奈米利塞(nemiralisib) (GSK2269557)、奧米昔布(GSK2126458, GSK458)、OXY111A、帕努昔布(panulisib) (P7170, AK151761)、PA799、哌立福新(KRX-0401)、皮拉昔布(Pilaralisib) (SAR245408; XL147)、普喹替尼(puquitinib)甲磺酸酯(XC-302)、SAR260301、塞萊斯布(seletalisib) (UCB-5857)、賽拉昔布(serabelisib) (INK-1117,MLN-1117,TAK-117)、SF1126、索諾昔布(sonolisib) (PX-866)、RG6114、RG7604、瑞戈替布鈉（ON-01910鈉）、RP5090、特納昔布(tenalisib)

(RP6530)、RV-1729、SRX3177、泰斯昔布(taselisib)、TG100115、溫布昔布(umbralisib) (TGR-1202)、TGX221、沃塔昔布(SAR245409)、VS-5584、WX-037、X-339、X-414、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474、及描述於WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)、及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中之化合物。

Bruton氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0870】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與Bruton氏酪胺酸激酶（BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695）之抑制劑組合或共投。BTK抑制劑之實例包括但不限於替拉替尼(tirabrutinib) (GS-4059)、(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、ABBV-105、阿卡替尼(ACP-196)、AC-058、AC-0025、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼(dasatinib)、依魯替尼(PCI-32765, CRA-032765)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、澤布替尼(BGB-3111)、CB988、HM71224、KBP-7536、M-2951（依伏替尼）、M7583、替拉替尼(ONO-4059)、ML-319、MSC-2364447、PRN-1008、RDX-022、RG-7845、司培替尼(CC-292)、TAK-020、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、維卡替尼(vecabrutinib) (SNS-062)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、及揭示

於下列中之化合物：US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)、及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)。

α-4/β-7拮抗劑

【0871】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與α-4/β-7拮抗劑組合或共投。整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特(carotegrast)甲基、及維多珠單抗(vedolizumab)。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0872】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與組蛋白去乙醯酶，例如組蛋白去乙醯酶1（HDAC1；NCBI基因ID：3065）、組蛋白去乙醯酶2（HDAC2；NCBI基因ID：3066）、組蛋白去乙醯酶3（HDAC3；NCBI基因ID：8841）、組蛋白去乙醯酶4（HDAC4；NCBI基因ID：9759）、組蛋白去乙醯酶5（HDAC5；NCBI基因ID：10014）、組蛋白去乙醯酶6（HDAC6；NCBI基因ID：10013）、組蛋白去乙醯酶7（HDAC7；NCBI基因ID：51564）、組蛋白去乙醯酶8（HDAC8；NCBI基因ID：55869）、組蛋白去乙醯酶9（HDAC9；NCBI基因ID：9734）、組蛋白去乙醯

酶11（HDAC11；NCBI基因ID：79885）之抑制劑組合或共投。可與本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子組合之HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CT-101、CUDC-907（非米司他）、恩替諾司他、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比司他、普拉諾他、奎西諾他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米諾他、瑞科諾他(ricolinostat)、羅米地辛、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)、羅米地辛、土西司他(tucidinostat)。

週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑或拮抗劑

【0873】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與週期蛋白依賴性激酶1（CDK1、CDC2；CDC28A；P34CDC2；NCBI基因ID：983）；週期蛋白依賴性激酶2（CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017）；週期蛋白依賴性激酶3（CDK3；NCBI基因ID：1018）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4、CMM3；PSK-J3；NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021）；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7、CAK；CAK1；HCAK；MO15；STK1；CDKN7；p39MO15；NCBI基因ID：1022）；週期蛋白依賴性激酶9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1；CDC2L4；PITALRE；NCBI基因ID：1025）之抑制劑組合或共投。可組合或共投之CDK 1、2、3、4、6、7、及/或9之抑制劑包括但不限於阿

貝馬昔布、阿伏西地（HMR-1275、夫拉平度）、AT-7519、地那昔利、艾博蘭斯、FLX-925、LEE001、帕博西尼、瑞博昔布、瑞戈替布、西林俄、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼、斯目瑟替(simurosertib)水合物(TAK931)、曲拉西利、PF-06873600、AZD4573、及TG-02。在一些實施例中，CDK4/CDK6/CDK9抑制劑或拮抗劑係選自由下列所組成之群組：VS2-370。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0874】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與組蛋白去乙醯酶，例如組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）之抑制劑組合或共投。HDAC抑制劑之實例包括阿貝司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907（非米司他）、恩替諾司他、吉韋諾他、莫塞諾他、帕比司他、普拉諾他、奎西諾他(JNJ-26481585)、雷米諾他、瑞科諾他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀、雷米斯特、及恩替諾司他。

**14. 組合療法–免疫反應增強**

【0875】 在抗病毒及抗癌症療法之情況下，在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異

二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與免疫刺激療法組合或共投。例示性免疫刺激療法包括但不限於抑制性免疫檢查點蛋白或受體之阻斷劑或抑制劑、刺激性免疫檢查點蛋白或受體之刺激劑、活化劑、或促效劑、類鐸受體(TLR)促效劑、細胞介素或趨化激素受體促效劑。T細胞接合子及自然殺手(NK)細胞接合子。

免疫檢查點受體蛋白

【0876】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑組合或共投。阻斷或抑制抑制性免疫檢查點可正向調節T細胞或NK細胞活化且預防經感染之細胞之免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在感染治療劑之效應。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應（例如回顧於Xu, *et al., J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110；及Wykes, *et al., Nat Rev Immunol*. (2018) 18(2):91-104）。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應（例如回顧於Davis, *et al., Semin Immunol*. (2017) 31:64–75及Chiossone, *et al., Nat Rev Immunol*. (2018) 18(11):671-688）。

【0877】 可與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物組合之免疫檢查點蛋白

或受體之實例包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2, CD28H)、CD84 (LY9B, SLAMF5)、CD96、CD160 (NK1, NK28, BY55)、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1 (NCR3LG1, B7H6)；HERV-H LTR關聯2 (HHLA2, B7H7)；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；TNFRSF17 (BCMA, CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC第I型多肽相關序列A (MICA)；MHC第I型多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1, SLAM, CD150)；淋巴細胞抗原9

(LY9, CD229, SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6, CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7, CD319)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3, NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4, NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)、及造血祖細胞激酶1 (HPK1, MAP4K1)。

【0878】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合或共投。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程序性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4

(CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合或共投。例示性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。見例如Xu, *et al.*, J Exp Clin Cancer Res.(2018) 37:110。

【0879】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合或共投。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；CD160（又名BY55、NK1、NK28；NCBI基因ID：11126）；殺手細胞凝集素樣受體B1（KLRB1，又名CD161、CLEC5B；NCBI基因ID：3820）；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)。在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合或共投。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。見例如Davis, *et al.*, Semin Immunol.(2017) 31:64–75；Fang, *et al.*, Semin Immunol.(2017) 31:37-54；及Chiossone, *et al.*, Nat Rev Immunol.(2018) 18(11):671-688。

【0880】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之小型有機分子抑制劑。

【0881】 可組合或共投之CTLA4之抑制劑的實例包括但不限於伊匹單抗、曲美木單抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884（紮利夫利單抗）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002（伊匹單抗生物類似物）、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0882】 可組合或共投之程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）之抑制劑之實例包括但不限於賽帕利單抗 (zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗 (genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB 226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯

利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、BI-754091、LZM-009、Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合域包含人類程序性細胞死亡1配體2 (PD-L2)之胞外域且結合至PD1（例如AMP-224）。

【0883】 可組合或共投之CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）之抑制劑之實例包括但不限於阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗(avelumab) (BAVENCIO®; MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167,

HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)，且進一步包括經工程改造以表現靶向PD-L1之嵌合抗原受體(CAR)之人類衍生、同種異體、自然殺手細胞，諸如PD-L1 t-haNK。

【0884】 在一些實施例中，組合或共投CD274或PDCD1之小分子抑制劑，例如諸如該些選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組者。可組合或共投之小分子PD-L1抑制劑之額外實例包括該些揭示於美國公開號US2018305315 (Gilead Sciences)、US2020017471 (Gilead Sciences)、及US2019270727 (Gilead Sciences)中者。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0885】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與下列組合或共投：抗TIGIT抗體，諸如厄提吉利單抗、BMS-986207、替瑞利尤單抗（又名MTIG-7192A；RG-6058；RO 7092284）、維博利單抗(MK-7684)、AGEN1307、AGEN1327、AGEN1777、COM-902、IBI-939、AB154、SGN-TGT、MG1131、BGB-A1217、及EOS884448 (EOS-448)。

調節T細胞抑制劑

【0886】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與調節T細胞之抑制劑組合或共投。抑制調節T細胞(Treg)活性或Treg除盡可減輕、克服、或反轉對抗病毒或抗腫瘤免疫反應的抑制且具有抗病毒或抗癌症效應。見例如Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol*. (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur. J. Immunol*. (2019) 49:1140-1146。在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與Treg活性之一或多種抑制劑或Treg除盡劑組合或共投。Treg抑制或除盡可放大免疫檢查點抑制劑在抗病毒及抗癌症治療劑之效應。

【0887】 在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種Treg抑制劑組合或共投。在一些實施例中，Treg抑制劑可抑制Treg移動至腫瘤微環境中。在一些實施例中，Treg抑制劑可減少Treg之免疫抑制功能。在一些實施例中，Treg抑制劑可調節細胞表型及誘導促發炎細胞介素之生產。例示性Treg抑制劑包括但不限於CCR4（NCBI基因ID：1233）拮抗劑及Ikaros鋅指蛋白（例如Ikaros（IKZF1；NCBI基因ID：10320）、Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）、Aiolos（IKZF3；NCBI基因ID：22806）、及Eos（IKZF4；NCBI基因ID：64375）之降解劑。

【0888】 可共投之Helios降解劑之實例包括但不限於I-57 (Novartis)及揭示於下列中之化合物：WO2019038717、WO2020012334、WO20200117759、及WO2021101919。

【0889】 在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種Treg除盡劑組合或共投。在一些實施例中，Treg除盡劑係抗體。在一些實施例中，Treg除盡抗體具有抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係經Fc工程改造以具有增強ADCC活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係抗體-藥物接合物(ADC)。Treg除盡劑之例示性目標包括但不限於CD25（IL2RA；NCBI基因ID：3559）、CTLA4（CD152；NCBI基因ID：1493）；GITR（TNFRSF18；NCBI基因ID：8784）；4-1BB（CD137；NCBI基因ID：3604）、OX-40（CD134；NCBI基因ID：7293）、LAG3（CD223；NCBI基因ID：3902）、TIGIT（NCBI基因ID：201633）、CCR4（NCBI基因ID：1233）、及CCR8（NCBI基因ID：1237）。

【0890】 在一些實施例中，可共投之Treg抑制劑或Treg除盡劑包含選擇性地結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化激素受體4 (CCR4)、C-C模體趨化激素受體7 (CCR7)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程序性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸基Lewis x (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1

(ENTPD1; CD39)、蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複32 (LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、誘導性T細胞共刺激子(ICOS; CD278)、淋巴細胞活化3 (LAG3; CD223)、轉變生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366; TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b; TNFR2)、IL2RA (CD25)、或其組合。

【0891】 可投予之Treg除盡抗CCR8抗體之實例包括但不限於JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences)、BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb)、S-531011 (Shionogi)、FPA157 (Five Prime Therapeutics)、SRF-114 (Surface Oncology)、HBM1022 (Harbor BioMed)、IO-1 (Oncurious)，及揭示於WO2021163064、WO2020138489、及WO2021152186中之抗體。

【0892】 可投予之Treg除盡性抗CCR4抗體之實例包括莫格利珠單抗。

【0893】 抑制、除盡、或重新編程腫瘤微環境中之非刺激性骨髓細胞可增強抗病毒或抗癌症免疫反應（見例如Binnewies, *et al., Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550；WO2016049641）。用於除盡或重新編程非刺激性骨髓細胞之例示性目標包括骨髓細胞表現之觸發受體TREM-1（CD354，NCBI基因ID：54210）及TREM-2（NCBI基因ID：54209）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種骨髓細胞除盡或重新編程劑一起投予，諸如抗TREM-1抗體（例如PY159；揭示於WO2019032624中之抗體）或抗TREM-2抗體（例如PY314；揭示於WO2019118513中之抗體）。

造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑

【0894】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1，又名造血祖細胞激酶1 (HPK1)；NCBI基因ID：11184）之抑制劑組合或共投。可組合或共投之HPK1抑制劑之實例包括但不限於ZYF-0272及ZYF-0057。

TNF超家族(TNFSF)成員及TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化子

【0895】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合或共投，例如下列之一或多者的促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS，NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27，NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30，NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：

8793）、TNFSF11（CD254、RANKL；NCBI基因ID：8600）、TNFRSF11A（CD265、RANK，NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266，NCBI基因ID：51330）、TNFSF13（APRIL、CD256；NCBI基因ID：8741）、TNFRSF13B（CD267，NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268，NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269，NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357，NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6，NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3，NCBI基因ID：8718）。

【0896】 可組合或共投之實例腫瘤壞死因子(TNF)受體（例如TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）；TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133））促效劑包括他索納明（重組人類腫瘤壞死因子α-1a (TNFα)）。另外，可組合或共投抗血管生成基因療法融合蛋白，其包含人類TNFRSF1A之胞外及膜內域及Fas細胞表面死亡受體（FAS，又名CD95；NCBI基因ID：355）之胞內域，諸如奧弗沃巴(ofranergene obadenovec) (VB-111)；

【0897】 可組合或共投之抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562（塔伏利西單抗）、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及該些描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0898】 可組合或共投之實例TNFRSF5 (CD40)促效劑（例如包括促效劑抗體）包括但不限於魯卡木單抗、RG7876、SEA-CD40、APX-005M、ABBV-428、及MEDI5083（CD40L-Fc融合蛋白）。

【0899】 CD40配體（CD40LG，又名CD154、TNFSF5；NCBI基因ID：959）靶向CAR-DC細胞，諸如BPX-201（經基因修飾以表現誘導性共刺激CD40受體之自體樹突細胞），

【0900】 可組合或共投之實例抗TNFRSF7 (CD27)抗體包括但不限於瓦里木單抗(CDX-1127)。

【0901】 可組合或共投之實例TNFRSF8 (CD30)靶向CAR-T細胞包括但不限於TT-11。

【0902】 可組合或共投之實例抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體/促效劑包括但不限於烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、QL1806。

【0903】 可組合或共投之實例TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797）促效劑包括馬帕木單抗(HGS-ETR1)、ABBV-621、及（TNF超家族成員10（TNFSF10，又名TRAIL；NCBI基因ID：8743）-三聚體融合蛋白，諸如SCB-313。

【0904】 可組合或共投之實例抗纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191）/抗TNF受體超家族成員10b（TNFRSF10B，又名CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）抗體包括RG7386。

【0905】 可組合或共投之實例TNFSF11 (CD254, RANKL)抗體包括但不限於迪諾單抗。

【0906】 可組合或共投之實例TNFSF13（APRIL、CD256；NCBI基因ID：8741）靶向療法包括抗體，諸如BION-1301、及經工程改造CAR T細胞，諸如AUTO-2 (APRIL-CAR)。

【0907】 可組合或共投之實例TNFRSF17（BCMA、CD269，NCBI基因ID：608）靶向經工程改造CAR T細胞包括bb-2121 (ide-cel)、bb-21217、JCARH125、UCART-BCMA、ET-140、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、ET-140、P-BCMA-101、JNJ-68284528、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、及Descartes-011。

【0908】 可組合或共投之抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、MK-4166、GWN-323、及該些描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段係經共投。此類抗體係描述於例如WO 2017/096179、WO 2017/096276、WO 2017/096189；及WO 2018/089628。

【0909】 可共投之靶向TNFRSF家族成員之雙特異性抗體包括PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、普拉莫單抗(plamotamab) (XmAb-13676; CD3/CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、及IMM-0306 (CD47/CD20)。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0910】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與類鐸受體(TLR)之促效劑組合或共投，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）之促效劑。

【0911】 可組合或共投之例示性抗類鐸受體2（TLR2；NCBI基因ID：7097）抗體包括OPN-305。

【0912】 可組合或共投之例示性類鐸受體3（TLR3；NCBI基因ID：7098）促效劑/干擾素誘導物包括聚-ICLC (NSC-301463)、瑞他立德、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。

【0913】 可組合或共投之例示性類鐸受體（TLR4；NCBI基因ID：7099）促效劑包括G-100、GSK-179509、及PEPA-10。

【0914】 可與本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子組合或共投之類鐸受體7（TLR7；NCBI基因ID：51284）促效劑之實例包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620（維沙莫德）、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、GSK-2245035、雷西喹莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、特拉莫德(MEDI-9197)、3M-051、SB-9922、3M-052、林托

普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795、RO-7011785、及對應前藥RO-702053、及揭示於下列中之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0915】 可與本文所述之一或多種多特異性抗原結合分子共投或組合之例示性類鐸受體8（TLR8；NCBI基因ID：51311）促效劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、特拉莫德(MEDI-9197)、莫托莫特(motolimod)、雷西喹莫特、賽爾甘托莫德(GS-9688)、HRS-9950、SBT-8230、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、SBT6050、及揭示於下列中之化合物：US2016289229 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、

US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0916】 可組合或共投之例示性TLR7/TLR8雙重促效劑包括NKTR-262、特拉莫德、BDB-001、及CV8102。

【0917】 可組合或共投之例示性TLR9促效劑包括但不限於AST-008（卡羅托莫德(cavrotolimod)）、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、S-540956、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒托莫德(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)、及PUL-042。

細胞介素或趨化激素受體促效劑

【0918】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種細胞介素或趨化激素受體促效劑組合或共投。可共投之例示性細胞介素或趨化激素受體促效劑包括但不限於IL-10、IL-12、IL-18、γ鏈依賴性細胞介素（例如IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21）、fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3)配體(FLT3LG)、干擾素(IFN)-α、IFN-β、聚乙二醇化干擾素（例如PEG-IFN-

α2a、及/或PEG-IFN-α2b）、IFN-γ、CXCL9/Mig（干擾素-γ誘導之單核因子）、CXCL10/IP10（干擾素-γ誘導性10 kDa蛋白）及CXCL11/I-TAC（干擾素誘導性T細胞α-趨化物）、CXCL4/PF4（血小板因子4）、單核球趨化蛋白2 (MCP-2)、巨噬細胞發炎蛋白1α (MIP-1α)、巨噬細胞發炎蛋白1β (MIP-1β)、及調節活化正常T表現及分泌蛋白(RANTES)。IL-15受體促效劑之實例包括但不限於ALT-803、NKTR-255、及hetIL-15、介白素15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15辛索林(Synthorin)（聚乙二醇化IL-15）、P-22339、及IL-15-PD-1融合蛋白N-809。可共投之例示性IL-7受體促效劑包括CYT-107。可共投之例示性fms相關酪胺酸激酶3（FLT3；NCBI基因ID：2322；CD135、FLK-2、FLK2、STK1）促效劑包括GS-3583及CDX-301。

【0919】 抗介白素1β（IL1B；NCBI基因ID：3553）抗體，諸如卡那單抗(ACZ885)、VPM087；

【0920】 抗介白素3（IL3；NCBI基因ID：3562）抗體，諸如JNJ-56022473；

【0921】 JAK3 / JAK1 / TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）抑制劑，諸如CS-12912；介白素3受體(IL-3R)調節劑，諸如SL-401；

【0922】 介白素4受體（IL4R；NCBI基因ID：3566）受體靶向免疫療法，諸如MDNA-55；

【0923】 介白素6受體（IL6R；NCBI基因ID：3570）抑制劑，諸如托珠單抗、亞特立珠單抗(atlizumab)、AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101)；

【0924】 IL-10受體（例如IL10RA（NCBI基因ID：3587）；IL10RB（NCBI基因ID：3588））促效劑，諸如培吉介白素(AM-0010)；

【0925】 介白素6受體IL6R（NCBI基因ID：3570）/ MCL1細胞凋亡調節子，BCL2家族成員（MCL1；NCBI基因ID：4170）/熱休克蛋白家族A (Hsp70)成員（例如HSPA1A（NCBI基因ID：3303）；HSPA1B（NCBI基因ID：3304）；HSPA2（NCBI基因ID：3306）；HSPA4（NCBI基因ID：3308）；HSPA5（NCBI基因ID：3309）；HSPA6（NCBI基因ID：3310）；HSPA8（NCBI基因ID：3312）；HSPA9（NCBI基因ID：3313））抑制劑，諸如SYLVANT®（思圖昔單抗）；

【0926】 IL-12A（NCBI基因ID：3592）+ IL-12B（NCBI基因ID：3593）mRNA，諸如MEDI1191；

【0927】 IL-12基因刺激劑，諸如EGEN-001、特它奇基；

【0928】 經轉導以表現IL-12之樹突細胞，諸如DC-RTS-IL-12；

【0929】 經基因工程改造以分泌IL-12及靶向黏液素16，細胞表面相關（MUC16，又名CA125；NCBI基因ID：94025）之自體T細胞，諸如JCAR-020；

【0930】 介白素13受體次單元α2（IL13RA2；NCBI基因ID：3598）靶向CAR-T細胞，諸如MB-101；

【0931】 編碼細胞介素介白素12單鏈(IL-12sc)、介白素15 + IL15RA壽司域(IL-15sushi)、干擾素α (IFNα)、及顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)之mRNA，諸如SAR441000 (BNT131)；

【0932】 IL-15受體促效劑，諸如PRGN-3006、ALT-803；介白素15/Fc融合蛋白（例如XmAb24306）；重組介白素15（例如AM0015、NIZ-985）；聚乙二醇化IL-15（例如NKTR-255）、及hetIL-15；

【0933】 抗介白素17A（IL17A；NCBI基因ID：3605）抗體，諸如CJM-112；

【0934】 介白素23A次單元α（IL-23A；NCBI基因ID：51561）抑制劑，諸如鼓賽庫單抗；

【0935】 IL-24受體（例如IL-20RA（NCBI基因ID：53832）、IL-20RB（NCBI基因ID：53833）、及IL-22RA1（NCBI基因ID：58985））促效劑，諸如表現IL-24之腺病毒載體(Ad-IL-24/INGN241)；

【0936】 C-C模體趨化激素受體2（CCR2；NCBI基因ID：729230）抑制劑，諸如PF-04136309、CCX-872、BMS-813160（CCR2 / C-C模體趨化激素受體5（CCR5；NCBI基因ID：1234）雙重抑制劑）；

【0937】 C-C模體趨化激素受體4（CCR4；NCBI基因ID：1233）抑制劑，諸如POTELIGEO®（莫格利珠單抗）；

【0938】 C-C模體趨化激素受體5（CCR5、CD195；NCBI基因ID：1234）拮抗劑，諸如MK-7690（維克維若）；

【0939】 鋅指核酸酶介導、CCR5修飾自體CD4 T細胞，諸如SB-728；

【0940】 CCR5基因抑制劑/TAT基因/TRIM5基因刺激劑，諸如慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR誘餌轉導自體CD34陽性造血祖細胞；

【0941】 C-C模體趨化激素受體8（CCR8；NCBI基因ID：1237）抑制劑，諸如JTX-1811、I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310；

【0942】 C-X-C模體趨化激素受體1（CXCR1；NCBI基因ID：3577）/ C-X-C模體趨化激素受體2（CXCR2；NCBI基因ID：3579）雙重抑制劑，諸如SX-682；

【0943】 CXCR2拮抗劑，諸如AZD-5069；

【0944】 C-X-C模體趨化激素受體4（CXCR4；NCBI基因ID：7852）拮抗劑，諸如BL-8040、LY2510924、布利沙福(burixafor) (TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO、普樂沙福；

【0945】 抗C-X-C模體趨化激素配體8（CXCL8，又名IL8；NCBI基因ID：3576）抗體，諸如HuMax-Inflam；

【0946】 C-X-C模體趨化激素配體12（CXCL12，又名SDF1；NCBI基因ID：6387）抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(NOX-A12)；

雙特異性T細胞接合子

【0947】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與雙特異性T細胞接合子（例如不具有Fc）或抗CD3雙特異性抗體（例如具有Fc）組合或共投。可共投之例示性抗CD3雙特異性抗體或BiTE包括杜沃土單抗(duvortuxizumab) (JNJ-64052781; CD19/CD3)、蘭妥莫單抗(CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、PF-06671008（鈣黏素/CD3）、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(CD123/CD3)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/heme)、AMG-757 (DLL3-CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、

XmAb-13676 (CD3/CD20)、替度單抗(tidutamab) (XmAb-18087; SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、莫遜圖單抗(mosunetuzumab) (RG-7828; CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)。視情況，抗CD3結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投之例示性雙特異性T細胞接合子靶向CD3及如本文所述之腫瘤相關抗原，包括例如CD19（例如蘭妥莫單抗）；CD33（例如AMG330）；CEA（例如MEDI-565）；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437)；PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980)；及EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230)。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0948】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與下列組合或共投：針對NK細胞活化受體，例如CD16A、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAMF6、及SLAMF7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)之雙特異性NK細胞接合

子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）。可共投之例示性抗CD16雙特異性抗體、BiKE、或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投之例示性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所述之一或多種腫瘤相關抗原，包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神經節苷酯GD2、HER2/neu、HLA第II型、及FOLR1。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333–346；Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54。可共投之三特異性NK細胞接合子(TRiKE)之實例包括OXS-3550、HIV-TriKE、及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

先天免疫系統刺激

【0949】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與先天免疫系統之一或多種刺激劑或促效劑組合或共投。例示性先天免疫系統之刺激劑或促效劑包括但不限於干擾素受體配體、干擾素基因刺激因子(STING)促效劑、RIG-I促效劑、以及LAG-3及/或TIM-3之抑制劑。

干擾素受體配體

【0950】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷

酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種干擾素受體（例如干擾素α及β受體次單元1（IFNAR1；NCBI基因ID：3454）；干擾素α及β受體次單元2（IFNAR2；NCBI基因ID：3455）；干擾素γ受體1（IFNGR1；NCBI基因ID：3459）；干擾素γ受體2（IFNGR2；NCBI基因ID：3460）配體組合或共投，其可為重組、聚乙二醇化、融合蛋白、及/或接合物。可組合或共投之干擾素受體配體之實例包括干擾素α-1b、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素β-1a、及干擾素γ。可組合或共投之例示性干擾素α-1b包括但不限於重組人類干擾素α-1b、干擾素α 1b、聚乙二醇化干擾素α-1b、干擾素α 1b (HAPGEN®)。可組合或共投之例示性干擾素α-2a包括但不限於重組人類干擾素α-2a、干擾素α2a、PEG-IFN-α、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、YPEG-干擾素α-2a (YPEG-rhIFNα-2a)、干擾素α-2a生物類似物(Biogenomics)、rHSA-IFNα-2a（重組人類血清白蛋白干擾素α 2a融合蛋白）、干擾素α-2a跟隨生物製劑(Biosidus)（因木塔(Inmutag)、Inter 2A）。可組合或共投之例示性干擾素α-2b包括但不限於重組人類干擾素α-2b、α-2b (INTRON A®)、干擾素α-2b（來自許多來源，包括例如Amega、Axxo、IFN、Laboratorios Bioprofarma、Virchow、Zydus-Cadila、BioGeneric Pharma、Changchun Institute of Biological Products）、羅派干擾素(ropeginterferon) α-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN α-2b)、PEG化干擾素α-2b (Amega)、Ypeg干擾素α-2b (YPEG-rhIFNα-2b)、PEG化干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、rHSA-IFN α 2b（重組人類血清白蛋白干擾素α 2b融合蛋白）、維托珠單抗-IFN α 2b接合物、干擾素α-2b跟隨生物製劑（Biosidus -拜氟隆(Bioferon)、斯托氟隆(Citopheron)、嘎納帕(Ganapar)、Beijing Kawin Technology –卡氟隆(Kaferon)）。可組合或共

投之額外例示性干擾素α及β受體配體包括但不限於維爾多納(Veldona)、因氟拉度(Infradure)、羅飛龍(Roferon)-A、艾爾吉隆(Algeron)、阿爾法隆(Alfarona)、因加容(Ingaron)（干擾素γ）、rSIFN-co（重組超化合物干擾素）、MOR-22、拜氟隆、樂復能(Novaferon)、因木塔（因氟隆(Inferon)）、MULTIFERON®（阿法耐提(Alfanative)，Viragen）、干擾素α-n1（HUMOFERON®、SM-10500、蘇米非隆(Sumiferon)）、沙氟隆(Shaferon)、阿法菲酮(Alfaferone)、干擾素-α2 (CJ)、拉氟隆(Laferonum)、VIPEG、布勞氟隆(BLAUFERON)-A、布勞氟隆-B、Dynavax (SD-101)、因特瑪斯α (Intermax Alpha)、瑞爾迪隆(Realdiron)、蘭斯嗪(Lanstion)、匹伽氟隆(Pegaferon)、PD氟隆(PDferon)-B、匹格納咯(Pegnano)、氟隆雪(Feronsure)、派吉海(PegiHep)、奧替派(Optipeg) A、瑞阿法(Realfa) 2B、瑞力氟隆(Reliferon)、里阿非隆(Reaferon)-EC、羅飛龍-A（坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036）、普羅喹氟(Proquiferon)、優尼氟隆(Uniferon)、優瑞福(Urifron)、安特氟隆(Anterferon)、山氟隆(Shanferon)、雷氟隆(Layfferon)、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、因特芬(INTEFEN)、賽諾金(SINOGEN)、福康泰(Fukangtai)、匹格斯塔(Pegstat)、SFR-9216、因特波(Interapo)（因特帕(Interapa)）、GEPON®、NORMFERON™。可組合或共投之例示性干擾素β-1a包括但不限於干擾素β-1a (AVONEX®)。可組合或共投之例示性干擾素γ受體配體包括但不限於干擾素γ（OH-6000、奧格瑪(Ogamma) 100）及RPI-MN（經修飾之眼鏡蛇毒素）。

【0951】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與

自體腫瘤細胞疫苗+全身性CpG-B + IFN-α組合或共投。見例如Koster, *et al.*, *Cancer Immunol Immunother*. (2019) 68(6): 1025–1035。

干擾素基因刺激因子(STING)促效劑

【0952】 在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與干擾素反應cGAMP互作蛋白刺激因子1（STING1；NCBI基因ID：340061）之促效劑組合或共投。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由下列所組成之群組：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、GSK3745417、5,6-二甲基吖酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀-GAMP (cGAMP)、及環狀-二-AMP。

RIG-I促效劑

【0953】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與DExD/H盒解螺旋酶58（DDX58；又名RIG-I、RIG1、RIGI、RLR-1、SGMRT2；NCBI基因ID：23586）之促效劑組合或共投。在一些實施例中，本文所述之藥劑係與RIG-I調節劑，諸如RGT-100、或NOD2調節劑，諸如SB-9200（又名GS 9992；伊納吉韋吡呋酯）、及IR-103組合。例示性RIG-I促效劑係由Hemann, *et al.*, J Immunol May 1, 2016, 196 (1 Supplement) 76.1描述之

KIN1148。額外RIG-I促效劑係描述於例如Elion, *et al.*, Cancer Res.(2018) 78(21):6183-6195；及Liu, *et al.*, J Virol.(2016) 90(20):9406-19。RIG-I促效劑係可得自商業途徑例如Invivogen (invivogen.com)。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0954】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗TIM-3（又名A型肝炎病毒細胞性受體2抗體（HAVCR2；NCBI基因ID：84868）抗體，諸如考伯利單抗(TSR-022)、LY-3321367、薩巴托利單抗(MBG-453)、INCAGN-2390、BMS-986258、BGB-A425、SHR-1702、及Sym-023組合或共投。在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗淋巴細胞活化3（LAG3，又名CD223；NCBI基因ID：3902）抗體，諸如瑞拉單抗(ONO-4482)、雷拉米立單抗(leramilimab) (LAG-525)、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385組合或共投。

## 15. 組合療法–疫苗反應增強

【0955】 進一步提供增強、改善、及/或增加有需要之對象對疫苗療法的反應之方法，其包含向對象共投如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、

載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物及有效量的疫苗。在各種實施例中，疫苗係選自由下列所組成之群組：抗病毒疫苗、抗細菌疫苗、及抗癌症疫苗。可與如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物共投之例示性疫苗包括但不限於DNA疫苗、RNA疫苗、活減毒疫苗、基於蛋白之疫苗、及其組合。疫苗可為治療性或預防性。

【0956】 關於可組合或共投之抗病毒疫苗，在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與針對選自由下列所組成之群組的病毒的抗病毒疫苗組合或共投：A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、人類免疫不全病毒(HIV)、巨細胞病毒(CMV)、單純疱疹病毒(HSV)、艾司坦-巴爾病毒(EBV)、人類正肺病毒或人類呼吸道融合病毒(RSV)、人類乳突病毒(HPV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、脊髓灰白質炎病毒疫苗、流感病毒、副黏液病毒、輪狀病毒、茲卡病毒、登革熱病毒、Ebola病毒、及冠狀病毒（例如β冠狀病毒，例如嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒，例如SARS-CoV2）。

【0957】 關於可組合或共投之抗細菌疫苗，在一些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與針對選自由結核桿菌、百日咳、破傷風、白喉、

腦膜炎雙球菌、肺炎雙球菌、流感嗜血桿菌、霍亂、傷寒、及炭疽病所組成之群組的細菌的抗細菌疫苗組合或共投。

【0958】 在各種實施例中，方法包含初免-加強方案。在一些實施例中，初免-加強方案涉及在第一時間點投予初免組成物及在一或多個後續時間點投予一或多種加強組成物。在各種實施例中，初免組成物及一或多種加強組成物之投予係相隔至少1週且至多相隔至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。視情況，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物的劑量及給藥頻率可為在初免組成物及/或加強組成物中。初免組成物及加強組成物可相同或不同。視情況，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物的劑量及給藥頻率可隨著治療療程基於投予醫師的判斷調整。

HBV疫苗

【0959】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與一或多種抗HBV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0960】 HBV預防性疫苗之實例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、PEDIARIX、HEPLISAV-B、及RECOMBIVAX HB、重組B型肝炎疫苗（肌肉內，Kangtai Biological Products）、重組B型肝炎疫苗（漢遜多形酵母菌(Hansenual polymorpha yeast)，肌肉內，Hualan Biological Engineering）、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、CARG-101、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix六、YS-HBV-001、TVAX-008、及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0961】 可組合或共投（例如在初免-加強治療方案中）之HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG複合體、ARB-1598、Bio-Hep-B、abi-HB（靜脈內）、ABX-203 (NASVAC)、CP-BNPs、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、

VGX-6200、FP-02、FP-02.2 (HepTcell)、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L佐劑疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組VLP之治療性疫苗（HBV感染，VLP Biotech）、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050、VVX-001、GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4)、VBI-2601、VTP-300（ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh初免及MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh加強）、Lm HBV、及BM32 (Tulaeva, *et al.*, EBioMedicine (2020) 102953)。可組合或共投之例示性HBV沙狀病毒疫苗係描述於例如WO2017076988及WO2017198726。可組合或共投之額外HBV病毒載體疫苗係描述於例如WO 2018/189522及WO 2019/115816。

HIV疫苗

【0962】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗HIV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之HIV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0963】 HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組次單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗（例如Ad5、Ad26、或Ad35）、猴(simian)腺病毒（黑猩猩、大猩猩、恆河猴，即rhAd）、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗（例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、

Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基於柯沙奇病毒之疫苗、基於腸病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、二區段或三區段之基於沙狀病毒之疫苗（例如LCMV、皮欽德）、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草嵌紋病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流感病毒3 (PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫苗（經修飾之痘瘡病毒安卡拉(Ankara) (MVA)、正痘病毒衍生NYVAC、及禽痘病毒衍生ALVAC（金絲雀痘病毒）株）；基於鳥痘(fowlpox)病毒之疫苗、基於棒狀病毒之疫苗，諸如水泡性口炎病毒(VSV)及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於α病毒之疫苗，諸如塞姆利基森林病毒(Semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒、及辛德比(sindbis)病毒（見例如Lauer, *et al.*, *Clin Vaccine Immunol.* (2017) 24(1): e00298-16)；LNP調配之基於mRNA之治療性疫苗；及LNP調配之自我複製RNA/自我擴增RNA疫苗。

【0964】 HIV疫苗之實例包括但不限於AAVLP-HIV疫苗、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140佐劑疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140佐劑疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三重疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、MPER-656脂質體次單元疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC佐劑疫

苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導表位之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA鑲嵌疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001、及病毒樣粒子疫苗，諸如偽病毒粒子疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、接合物多肽疫苗、樹突細胞疫苗（諸如DermaVir）、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗（PIKA佐劑）、i-key/MHC第II型表位雜交肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏HCMV載體HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60元體之疫苗、PD-

201401、env (A、B、C、A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗（GLA-SE佐劑）、HIV p24gag初免-加強質體DNA疫苗、刺激HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體之抗CD4疫苗、基於沙狀病毒載體之疫苗(VaxWave®, TheraT®)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基於mRNA之預防性疫苗、VPI-211、TBL-1203HI、CH505 TF chTrimer、CD40.HIVRI.Env疫苗、Drep-HIV-PT-1、mRNA-1644、及mRNA-1574。

疱疹病毒疫苗

【0965】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗疱疹病毒疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之疱疹病毒疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0966】 可組合或共投之例示性疱疹病毒疫苗包括活減毒疫苗（例如具有UL20及UL53中之缺失之HSV疫苗，諸如VC2；UL37之R2編碼區中突變之HSV疫苗，諸如R2；AuroVax；EXD-12；基於δ-gD2之病毒疫苗）；失活疫苗（例如活-失活Theravax-HSV-2疫苗；福馬林失活疱疹病毒(FI-HSV2)疫苗；VITAHERPAVAC®）；HSV-2次單元三價疫苗（含有gC2、gD2、gE2），諸如HSV-2三價疫苗；具有UL5及UL29缺失之HSV-2複製缺陷疫苗，諸如HSV-529；TLR-4促效劑，諸如IDC-G103疫苗；基於RBT-26 T細胞之次單元疫苗；DNA疫苗，諸如pDNA/rVSV載體疫苗；CD4促效劑/T細胞表面糖蛋白CD8疫

苗，諸如GENO-2；TAT蛋白調節劑，諸如HerpesVaxTat®疫苗；CD89促效劑/Duffy抗原趨化激素受體調節劑/免疫球蛋白G促效劑，諸如糖蛋白D +脂質體包封糖蛋白D加強疫苗；Profavax-HSV-2疫苗；HSV-2 mRNA疫苗；糖蛋白D DNA疫苗；NE-gD2鼻內奈米乳液NE基底佐劑HSV-2疫苗；NE-gD2鼻內奈米乳液NE基底佐劑疫苗；及CD4調節劑肽疫苗，諸如CEL-1000。

巨細胞病毒(CMV)疫苗

【0967】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗CMV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之CMV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。可組合或共投之例示性巨細胞病毒(CMV)疫苗包括人類巨細胞病毒糖蛋白B及糖蛋白H調節劑疫苗，諸如mRNA-1647；CMV 65kDa下基質磷蛋白疫苗，諸如IRB-12022；基於mRNA之疫苗；BD-03質體DNA疫苗；V-212熱處理的水痘帶狀疱疹病毒疫苗；蛋白次單元疫苗，諸如VBI-1501A；CMV-MVA五聚體疫苗(RhUL128C-MVA)；CMV-MVA三重疫苗；疱疹病毒封套糖蛋白B刺激劑疫苗，諸如HB-101；CMV 65kDa下基質磷蛋白調節劑疫苗，諸如AVX-601；肽疫苗，諸如CMVpp65肽疫苗；V-160。

水痘帶狀疱疹病毒(VZV)疫苗

【0968】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗VZV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之VZV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。可組合或共投之例示性抗VZV疫苗包括水痘疫苗、活減毒病毒疫苗，諸如NBP-608、Suduvax® II、VZV-7D；三重活減毒疫苗，諸如M-M-RvaxPRO®；MMRV疫苗；帶狀疱疹疫苗；重組水痘帶狀疱疹病毒疫苗；帶狀疱疹重組佐劑疫苗；ProQuad®；Priorix-Tetra® (MeMuRu-OKA)；蛋白次單元TLR-4促效劑疫苗，諸如CRV-101；基於VZV ORF29突變體之疫苗；水痘(chickenpox)疫苗Sinovac；VARILRIX®疫苗（VZV-OKA株）；含有gE之減毒重組次單元疫苗，諸如GSK-137173A；蛋白次單元疫苗，諸如SP-0204；肺炎雙球菌接合物疫苗，諸如SP-0202；腺病毒載體疫苗，諸如VTP-400；及EG-HZ。

艾司坦-巴爾病毒(EBV)疫苗

【0969】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗EBV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之EBV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0970】 EBV疫苗之實例包括但不限於Basigin調節劑，諸如EBV gH/gL/gp42疫苗；basigin調節劑/封套糖蛋白GP350調節劑/人類巨細胞病毒糖蛋

白B調節劑/人類巨細胞病毒糖蛋白H調節劑/人類巨細胞病毒糖蛋白L調節劑，諸如mRNA-1189疫苗；EBV gH/gL疫苗；P-989；mRNA疫苗；EBV癌症疫苗（mRNA，LPP奈米粒子）；艾司坦-巴爾核抗原1/潛伏膜蛋白2刺激劑，諸如基於MVA之疫苗；及EBV-VLP疫苗。

HPV疫苗

【0971】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗HPV疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之HPV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0972】 HPV疫苗之實例包括但不限於卉妍康(cervarix)、加德西(gardasil) 9、加德西、及KITE-439 (HPV16 E7)。

冠狀病毒疫苗

【0973】 在各種實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與可用於誘導針對冠狀病毒感染，例如β冠狀病毒感染，例如沙貝病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群(SARS)相關冠狀病毒感染，例如嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)感染（例如導致COVID-19症狀及/或疾病）之免疫反應

的一或多種疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之用於誘導針對冠狀病毒感染之免疫反應的疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0974】 在一些實施例中，針對冠狀病毒之疫苗係基因疫苗，例如mRNA疫苗或DNA疫苗。針對冠狀病毒感染之例示性mRNA疫苗包括mRNA-1273 (Moderna; National Institutes of Health (NIH))；BNT162b2 (COMIRNATY®; BioNTech; Pfizer; Fosun Pharma)；SARS-CoV-2疫苗CVnCoV (CureVac)；A006 (eTheRNA immunotherapies; EpiVax)；胞外體-SARS-CoV-2 mRNA疫苗(Capricor Therapeutics; Johns Hopkins University)；LUNAR-COV19 (ARCT-021) (Arcturus Therapeutics; Duke-NUS Medical School; Catalent)；mRNA-1730 (RNAimmune)；ARCoV (Suzhou Abogen Biosciences)；LNP-nCoVsaRNA (Imperial College London)；及ZIP-1642 (Ziphius Therapeutics)。針對冠狀病毒感染之例示性DNA疫苗包括GX-19 (Genexine; GeneNBio)；INO-4700或INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals; Beijing Advaccine Biotechnology; Ology Bioservices; International Vaccine Institute (IVI); Richter-Helm BioLogics)；bacTRL-Spike (Symvivo Corporation)；CORVax12 (OncoSec)；bacTRL-Spike (Symvivo Corporation)；COVID-eVax (Takis; Rottapharm)；COVIDITY (Scancell)；Covigenix (Entos Pharmaceuticals; EpiVax; PrecisionNanoSystems; Cytiva)；ZyCoV-D (Zydus Cadila); AG0301-COVID19 (AnGes; Osaka University; Takara Bio; Brickell Biotechand)；針對COVID-19之線性DNA疫苗(LineaRx; Takis Biotech)。

【0975】 在一些實施例中，針對冠狀病毒之疫苗採用蛋白免疫原。例示性基於蛋白之疫苗包括NVX-CoV2373 (Novavax; Emergent BioSolutions；AGC

Biologics; PolyPeptide Group)；SCB-2019（COVID-19 S三聚體）(Sichuan Clover Biopharmaceuticals; Dynavax)；RBD219-N1 (Baylor College of Medicine; University of Texas Medical Branch; New York Blood Center; Fudan University)；Chimigan SARS-CoV-2 (Akshaya; Cytovance (Shenzhen Hepalink))；Corona次單元疫苗(MIGAL Galilee Research Institute; MigiVax)；冠狀病毒VLP (Mitsubishi Tanabe (Medicago); Laval University)；CoVepiT (OSE Immunotherapeutics)；DPX-COVID-19 (IMV)；EPV-CoV19 (EpiVax)；胞外體-SARS-CoV-2展示疫苗(Capricor Therapeutics; Johns Hopkins University)；ExpreS2-CoV (ExpreS2ion Biotech Holding; AdaptVac; Bavarian Nordic; University of Tübingen; Leiden University Medical Center; University of Copenhagen; Wageningen University)；FlowVax COVID-19 (Flow Pharma)；IBIO-200 (iBio; Texas A&M University; Infectious Disease Research Institute)；IBIO-201 (iBio)；Ii-Key-SARS-2 (Generex Biotechnology; EpiVax)；KBP-COVID-19 (British American Tobacco (Kentucky BioProcessing))；MF59佐劑SARS-CoV-2 Sclamp疫苗(University of Queensland; Seqiris; CSL; CEPI)；MVC-COV1901 (Medigen; NIH; Dynavax)；PDS0203 (PDS Biotechnology)；PDS0204 (PDS Biotechnology; Farmacore Biotechnology)；PittCoVacc (University of Pittsburgh)；PolyPEPI-SCoV-2 (Treos Bio (PepTC Vaccines))；RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP疫苗(SpyBiotech; Serum Institute of India)；SCB-2019（COVID-19 S三聚體）(Sichuan Clover Biopharmaceuticals; Dynavax; GlaxoSmithKline; CEPI)；TaliCoVax19 (InnoMedica)；SARS-CoV-2疫苗(Sanofi; GSK; BARDA)；VBI-2901泛冠狀病毒疫苗(VBI Vaccines)；VF-

COVID-19 (Farmacore Biotecnologia)；及VXL-301、VXL-302、及/或VXL-303 (Vaxil Bio)。

【0976】 在一些實施例中，針對冠狀病毒之疫苗係病毒載體疫苗，例如AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19; Covishield; Vaxzevria; University of Oxford; AstraZeneca; Serum Institute of India)；Ad5-nCoV (CanSino Biologics)；Gam-Covid-Vac Lyo (Gamaleya Research Institute)；AAVCOVID (Massachusetts Eye and Ear; Massachusetts General Hospital)；Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson; Beth Israel Deaconess Medical Center; BARDA; Catalent; Emergent BioSolutions)；Ad5第2代腺病毒(ImmunityBio; NantKwest)；AdCOVID (Altimmune; University of Alabama)；NasoVAX (Altimmune)；AVIDIO COVID-19疫苗(CaroGen)；CoroFlu (FluGen; Bharat Biotech; University of Wisconsin)；OraPro-COVID-19 (Stabilitech)；PeptiCRAd COVID-19疫苗(Valo Therapeutics)；Sputnik V (Gam-COVID-Vac) (Gamaleya Institute; Binnopharm; Dr. Reddy's Laboratories)；Gam-COVID-Vac Lyo (Gamaleya Institute; Sechenov University)；GRAd-COV2 (ReiThera; Leukocare; Univercells)。

【0977】 在一些實施例中，針對冠狀病毒之疫苗係失活冠狀病毒，例如COVID-19疫苗(China National Biotech Group (Sinopharm))；CoronaVac (PiCoVacc) (Sinovac Biotech)；失活SARS-CoV-2疫苗(Chinese Academy of Medical Sciences)；BBIBP-CorV (Beijing Biological Products Institute (Sinopharm))；V-SARS (Immunitor)；CORAVAX (Thomas Jefferson University)；Covaxin (BBV152) Bharat Biotech; Indian Council of Medical Research (ICMR))；及VLA2001 (Valneva; Dynavax)。

【0978】 在一些實施例中，可用於誘導針對冠狀病毒感染之免疫反應的疫苗係活減毒疫苗，例如活減毒細菌或活減毒病毒。可用於誘導針對冠狀病毒感染之免疫反應的例示性活減毒細菌疫苗包括但不限於結核病疫苗，例如Bacille Calmette-Guérin (BCG)疫苗及VPM1002 (Vakzine Projekt Management; Serum Institute of India)。可用於誘導針對冠狀病毒感染之免疫反應的例示性活減毒病毒疫苗包括但不限於麻疹、流行性腮腺炎、德國麻疹(MMR)疫苗、活減毒口服脊髓灰白質炎病毒疫苗（OPV或Sabin疫苗）、及經工程改造活減毒疫苗，例如TMV-083 (Merck & Co.; Institut Pasteur; CEPI)；CDX-005 (CDX-CoV) (Codagenix; Serum Institute of India)；活減毒SARS-CoV-2疫苗(Griffith University; Indian Immunologicals)；rVSVΔG-SARS-CoV-2 (Merck; IAVI)；及TNX-1800、TNX-1810、TNX-1820、及/或TNX-1830 (Tonix Pharmaceuticals)。

【0979】 在一些實施例中，針對冠狀病毒之疫苗係細胞性（例如樹突細胞(DC)）疫苗，例如AV-COVID-19 (Aivita)；嵌合COVID-19表位DC疫苗 (Shenzhen Third People's Hospital)；LV-SMENP-DC +抗原特異性CTL (Shenzhen Genoimmune Medical Institute)；病原體特異性aAPC (Shenzhen Genoimmune Medical Institute)；及STI-6991 (Sorrento Therapeutics)。

其他抗病毒疫苗

【0980】 在一些實施例中，額外治療劑係活減毒RSV疫苗MEDI-559、針對RSV之人類單株抗體REGN2222、帕利珠單抗、呼吸道融合病毒免疫球蛋白靜脈內[RSV-IGIV]、及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係VZV疫苗，例如zostavax及varivax。在一些實施例中，額外治療劑係流感病毒疫苗。例如，

(i) A型流感之單價疫苗（例如A型流感[H5N1]病毒單價疫苗及A型流感[H1N1] 2009病毒單價疫苗）、(ii) A型及B型流感病毒之三價疫苗（例如Afluria、Agriflu、Fluad、Fluarix、Flublok、Flucelvax、FluLaval、Fluvirin、及Fluzone）、及(iii) A型及B型流感病毒之四價疫苗（FluMist、Fluarix、Fluzone、及FluLaval）。在一些實施例中，額外治療劑係人類腺病毒疫苗（例如腺病毒第4型及第7型活口服疫苗）。在一些實施例中，額外治療劑係輪狀病毒疫苗（例如輪狀病毒血清型G1、G3、G4、或G9之Rotarix及輪狀病毒血清型G1、G2、G3、或G4之RotaTeq）。在一些實施例中，額外治療劑係A型肝炎病毒疫苗（例如Havrix及Vaqta）。在一些實施例中，額外治療劑係脊髓灰白質炎病毒疫苗（例如Kinrix、Quadracel、及Ipol）。在一些實施例中，額外治療劑係黃熱病病毒疫苗（例如YF-Vax）。在一些實施例中，額外治療劑係日本腦炎病毒疫苗（例如Ixiaro及JE-Vax）。在一些實施例中，額外治療劑係麻疹疫苗（例如M-M-R II及ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係流行性腮腺炎疫苗（例如M-M-R II及ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係德國麻疹疫苗（例如M-M-R II及ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係水痘疫苗（例如ProQuad）。在一些實施例中，額外治療劑係狂犬病疫苗（例如Imovax及RabAvert）。在一些實施例中，額外治療劑係天花病毒（天花(smallpox)）疫苗(ACAM2000)。在一些實施例中，額外治療劑係E型肝炎病毒(HEV)疫苗（例如HEV239）。

抗癌症疫苗

【0981】 在某些實施例中，如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物係與抗癌症疫苗組合或共投。可組合或共投（例如在初免-加強預防方案中）之抗癌症疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。

【0982】 可組合或共投之例示性抗癌症疫苗包括但不限於肽疫苗TG-01 (RAS)、GALE-301、GALE-302、萊尼哌嗎-s、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、加利哌嗎(galinpepimut)-S、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131、肽次單元疫苗（急性淋巴胚細胞白血病，University Children's Hospital Tübingen）；細菌載體疫苗，諸如CRS-207/GVAX、阿利莫金非洛巴克(axalimogene filolisbac) (ADXS11-001)；腺病毒載體疫苗，諸如那多拉金非拉維克(nadofaragene firadenovec)；自體Gp96疫苗；樹突細胞疫苗，諸如CVactm、塔普賽爾(tapuldencel)-T、艾他賽爾(eltrapuldencel)-T、SL-701、BSK01TM、洛卡賽爾(rocapuldencel)-T (AGS-003)、DCVAC、CVactm、斯塔賽爾(stapuldencel)-T、艾他賽爾-T、SL-701、BSK01TM、ADXS31-142、自體樹突細胞疫苗（轉移性惡性黑色素瘤，皮內/靜脈內，Universitätsklinikum Erlangen）；溶瘤疫苗，諸如塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、派替莫金德瓦維克(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002 (TG-1042)；治療性疫苗，諸如CVAC-301、CMP-001、CreaVax-BC、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscaVax™；腫瘤細胞疫苗，諸如Vigil® (IND-14205)、Oncoquest-L疫苗；活減毒、重組、血清型1脊髓

灰白質炎病毒疫苗，諸如PVS-RIPO；阿達洛德西莫林；MEDI-0457；DPV-001腫瘤衍生性、自噬小體富集癌症疫苗；RNA疫苗，諸如CV-9209、LV-305；DNA疫苗，諸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401；表現p53之經修飾之痘瘡病毒安卡拉疫苗，諸如MVA-p53；DPX-Survivac；BriaVax™；GI-6301；GI-6207；GI-4000；IO-103；新抗原肽疫苗，諸如AGEN-2017、GEN-010、NeoVax、RG-6180、GEN-009、PGV-001（TLR-3促效劑）、GRANITE-001、NEO-PV-01；靶向熱休克蛋白之肽疫苗，諸如PhosphoSynVax™；Vitespen (HSPPC-96-C)、含有阿多比欣之NANT結直腸癌疫苗、自體腫瘤細胞疫苗+全身性CpG-B + IFN-α（癌症）、IO-120 + IO-103（PD-L1/PD-L2疫苗）、HB-201、HB-202、HB-301、TheraT®*基底疫苗。

## 16. 套組

【0983】 進一步提供包含一或多個容器之套組，該容器包含一或多個單一劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，套組包含在二或多個容器中之二或多個單一劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，套組包含在分開容器中之一或多個單一劑量的如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽

或多核苷酸之組成物，及一或多種（例如一、二、三、一或二、或一至三種）額外治療劑。一或多種額外治療劑（例如用於免疫接種及/或用於治療癌症或病毒感染）係如以上及本文中描述。在一些實施例中，套組包含二或更多個單一劑量，其中單一劑量係相同。在一些實施例中，套組包含二或更多個單一劑量，其中單一劑量係不同。

【0984】 在一實施例中，套組包含一或多個醫藥包裝，該醫藥包裝包含一或多個容器（例如小瓶、安瓿、預裝載注射器），該容器含有本文所述之醫藥組成物之成分之一或多者，諸如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些情況下，套組含有本文所述之醫藥組成物。在一些實施例中，套組包含一或多個容器，該容器包含在水溶液中之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。在一些實施例中，水溶液包含濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物，例如0.05 mg/ml至20 mg/ml，例如0.1 mg/ml至40 mg/ml，例如1.0 mg/ml至30 mg/ml，例如0.05 mg/ml至0.06 mg/ml、0.07 mg/ml、0.08 mg/ml、0.09 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1.0 mg/ml、1.5 mg/ml、2.0 mg/ml、2.5 mg/ml、3.0 mg/ml、3.5 mg/ml、4.0 mg/ml、4.5 mg/ml、5.0

mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、或50 mg/ml。在一些實施例中，各單一劑量係在0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內，例如在1 μg/kg至500 μg/kg範圍內，例如在10 μg/kg至300 μg/kg範圍內，例如在30 μg/kg至600 μg/kg範圍內，例如每劑量至少0.5 μg/kg且每劑量至多0.2 μg/kg、0.3 μg/kg、0.4 μg/kg、0.5 μg/kg、0.6 μg/kg、0.7 μg/kg、0.8 μg/kg、0.9 μg/kg、1 μg/kg、1.5 μg/kg、2 μg/kg、2.5 μg/kg、3 μg/kg、3.5 μg/kg、4 μg/kg、4.5 μg/kg、5 μg/kg、6 μg/kg、7 μg/kg、8 μg/kg、9 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、40 μg/kg、50 μg/kg、60 μg/kg、70 μg/kg、80 μg/kg、90 μg/kg、100 μg/kg、110 μg/kg、120 μg/kg、130 μg/kg、140 μg/kg、150 μg/kg、200 μg/kg、250 μg/kg、300 μg/kg、400 μg/kg、500 μg/kg、600 μg/kg、700 μg/kg、800 μg/kg、900 μg/kg、1000 μg/kg。在一些實施例中，各單一劑量係在0.02 mg至100 mg範圍內，例如0.04 mg至80 mg，例如每劑量至少0.02 mg且每劑量至多0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、12 mg、15 mg、20 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、或100 mg。在一些實施例中，套組包含一或多個容器，該容器包含呈冷凍乾燥形式之如本文所述之IL-2v、血清半衰期延長IL-2v，例如Fc-IL-2v融合蛋白、及其同二聚體及異二聚體、編碼該多肽之多核苷酸、載體、脂質複合物（例如LNP）、及包含該多肽或多核苷酸之組成物。

## 實例

【0985】 提供下列實例說明，但不限制主張之發明。

## 實例1

## 電腦上(*In-silico*)識別介導結合至IL-2Rα之IL-2胺基酸殘基

【0986】 在此實例中，我們執行結合至IL-2細胞介素之高親和力IL-2受體複合體（IL-2Rα（NCBI基因ID：3559；CD25），IL-2Rβ（NCBI基因ID：3560；CD122），IL-2Rγ（NCBI基因ID：3561；CD132））的X射線結晶學結構之電腦上分析。透過此分析，我們選擇IL-2上與IL-2Rα交互作用之胺基酸，其在突變時可導致IL-2 – IL-2Rα交互作用的去穩定化。

方法

【0987】 自蛋白質資料庫下載以2.3 Å解析度解出之IL-2高親和力受體（包含與其配體(IL-2)結合之IL-2R α、β、及γ次單元）的四元複合體X射線結晶學結構（PDB代碼：2B5I，rcsb.org；Wang, *et al.*, *Science* (2005) 310(5751):1159-63；The Protein Data Bank (PDB; Berman, Westbrook *et al.* (2000), *Nucleic Acids Res*. 28, 235-242; pdb.org）。使用Maestro (Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020)中之蛋白製備工具製備結構，其涉及分配正確原子類型、鍵級、質子化狀態、及約束最小化。分析介於IL-2與IL-2Rα之間的蛋白質交互作用(protein-protein interaction)界面（其具有> 1500 $Å^2$之包埋表面積）中具有單元間交互作用之殘基，當其突變時可減少介於IL-2與IL-2Rα之間的親和力（見Stanton and Jurs, *Anal. Chem*. (1990) 62(21):2323–2329）。

結果

【0988】 基於電腦上分析，選擇一組十個IL-2殘基作為IL-2變體Fc融合蛋白評估。所選擇之突變係甘胺酸或丙胺酸。選擇具有小型、不帶電側鏈之甘胺酸或丙胺酸殘基作為取代胺基酸，以避免否則可能導致大型但非常不同側鏈的變化導入至野生型殘基，因為這可能導致具人類免疫原性之變體的較高可能性。選擇位於α螺旋內的IL-2殘基(Glu61, Glu62, Glu68)以突變成丙胺酸。選擇位於非結構化區內的殘基(Leu72, Gln74)以突變成甘胺酸，然而選擇該些在半結構化區中之殘基(Arg38, Thr41, Phe42, Tyr45, Tyr107)以突變成丙胺酸及甘胺酸。所觀察到之這些IL-2殘基與IL-2受體複合體的關鍵單元間及單元內交互作用顯示於表1且描繪於圖1。

**表1**

**基於電腦上分析所選擇以評估之在IL-2/IL-2Rα結合界面之IL-2胺基酸**

| IL-2 胺基酸 | 所觀察到之 IL-2Rαδ 胺基酸交互作用 |
|---|---|
| Arg 38 | Cys3 及 Asp4 主鏈羰基 H 鍵、Asp6 側鏈極性交互作用、His120 側鏈陽離子-π 交互作用 |
| Thr 41 | Asn27 側鏈極性交互作用 |
| Phe 42 | Leu42 疏水性、Tyr43、His120 π-π 交互作用 |
| Tyr 45 | Arg35 陽離子-π 交互作用、Arg36 π 交互作用 |
| Glu 61 | Lys38 鹽橋、Ser39 主鏈 H 鍵 |
| Glu 62 | Arg36 鹽橋 |
| Glu 68 | Ser41 側鏈及 Leu42 主鏈 H 鍵 |
| Leu 72 | Tyr43 及 IL-2 Phe42 側鏈疏水性交互作用 |
| Gln 74 | Glu1 側鏈 H 鍵 |
| Tyr 107 | Arg35 側鏈陽離子-π 交互作用 |

## 實例2

## IL-2變體Fc融合蛋白之設計

【0989】 除了破壞IL-2與IL-2Rα之結合的突變之外，IL-2變體生物治療劑之其他所欲特徵係使相對於普留淨(Proleukin)得以不頻繁人類給藥的增強藥物動力學性質及有利的製造性質。為此目的，設計融合建構體，其中將IL-2變體分子融合至人類IgG4之異二聚體Fc變體之一鏈的C端。使用「突點對應孔洞(knob-in-hole)」異二聚體Fc使單一拷貝的IL-2v得以融合至二聚體Fc。因此，這種融合設計擬似天然IL-2的單價特性且避免親合力所驅使之結合至IL-2Rα的可能性，儘管突變可破壞這種交互作用。除了Fc區之突點對應孔洞修飾以促進異二聚化之外，進行相對於野生型IgG4之其他變化以預防與其他IgG4分子半鏈交換、最小化與Fc γ受體交互作用的可能性、及破壞蛋白A結合在含孔洞Fc次單元上以避免共純化任何孔洞同二聚體(hole-hole homodimer)汙染物。使用衍生自人類IgG4之Fc變體優於IgG1，因為其與Fc γ受體結合的可能性較低。例如廣為周知的是，在IgG1或IgG4之背景下以丙胺酸取代Fc殘基234及235（EU編號）皆顯著減少Fc γ受體結合，但在IgG4之情況下殘餘的受體結合較低(Xu *et. al.Cellular Immunology* (2000) 200, 16–26)。此外，IgG4天然缺乏活化補體受體的能力，與人類IgG1不同(Diebolder *et. al., Science,* (2014) Mar 14; 343(6176):1260-3)。這些Fc修飾係與IL-2v的變化組合以增強可製造性，也就是以Ser取代Cys125以預防否則可能發生在此不成對Cys殘基之非所要聚集或修飾，及缺失成熟天然IL-2序列的前五個殘基以消除Thr3的潛在O-糖基化位點(Robb, *et. al., Proc Natl Acad Sci U S A*, (1984) 81(20):6486-90)。缺失成熟天然IL-

2序列的前五個殘基係一種用於IL-2變體生物治療劑的新穎方法，因為其不需要Thr3位置突變以消除O-糖基化，從而最小化否則可能因為該突變而導入之潛在的免疫原性。最後，含有4重複的Gly-Gly-Gly-Gly-Ser模體之可撓性連接子將IL-2v繫鏈至其Fc融合伴。存在於經設計之異二聚體Fc-IL-2v融合蛋白的取代摘要顯示於表2且分子描繪於圖2。本文所述之例示性Fc-IL-2v融合蛋白異二聚體係總結於表3。異二聚體係根據Fc-IL-2v融合蛋白的SEQ ID NO及異二聚化空白（非靶向、非融合）Fc域的SEQ ID NO命名。本文所述之Fc-IL-2v融合蛋白的胺基酸序列係提供於表D。SEQ ID NO: 46之胺基酸序列係提供於表E。

**表2**

**存在於Fc-IL-2v融合蛋白之模板設計的修飾清單**

| 修飾* | 分子區域 | 目的 | 鏈號§ |
|---|---|---|---|
| S228P | Fc | 預防半鏈交換 | 1 及 2 |
| F234A | Fc | 最小化 Fc γ 受體結合 | 1 及 2 |
| L235A | Fc | 最小化 Fc γ 受體結合 | 1 及 2 |
| T366W | Fc | 促進 Fc 異二聚化 | 1 |
| T366S | Fc | 促進 Fc 異二聚化 | 2 |
| L368A | Fc | 促進 Fc 異二聚化 | 2 |
| Y407V | Fc | 促進 Fc 異二聚化 | 2 |
| H435R | Fc | 破壞蛋白 A 結合 | 2 |
| Y436F | Fc | 破壞蛋白 A 結合 | 2 |
| 缺失 K447 | Fc | 移除末端 Fc 殘基以擬似 IgG 中之天然處理 | 1 |
| 4 x (GGGGS)<br>(SEQ ID NO: 246) | 連接子 | 介於 Fc 與 IL-2v 之間的可撓性連結 | 1 |
| C125S | IL-2v | 預防非所要聚集/修飾 | 1 |
| 缺失成熟 IL-2 殘基 1-5 (APTSS; SEQ ID NO: 163); IL-2v Δ1-5) | IL-2v | 消除潛在 O-糖基化位點 | 1 |

* Fc區編號根據EU方案；IL-2編號根據成熟人類IL-2之序列（即缺乏信號肽）。

§鏈1係經由可撓性多肽連接子融合至IL-2v之變體IgG4 Fc次單元。鏈2係優先與鏈1異二聚化之互補變體IgG4 Fc次單元。

## 表3

## 例示性人類Fc-IL-2變體融合蛋白異二聚體

| 異二聚體名稱 | 特徵 |
|---|---|
| 81.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_C125S |
| 82.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38A_C125S |
| 83.46 | hIL-2v_Δ1-5_T41G_C125S |
| 84.46 | hIL-2v_Δ1-5_T41A_C125S |
| 85.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42G_C125S |
| 86.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_C125S |
| 87.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y45G_C125S |
| 88.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y45A_C125S |
| 89.46 | hIL-2v_Δ1-5_E61A_C125S |
| 90.46 | hIL-2v_Δ1-5_E62A_C125S |
| 91.46 | hIL-2v_Δ1-5_E68A_C125S |
| 92.46 | hIL-2v_Δ1-5_L72G_C125S |
| 93.46 | hIL-2v_Δ1-5_Q74G_C125S |
| 94.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y107G_C125S |
| 95.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y107A_C125S |
| 96.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_C125S |
| 97.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E62A_C125S |
| 98.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_C125S |
| 99.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_C125S |
| 100.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_C125S |
| 101.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_C125S |
| 102.46 | hIL-2v_Δ1-5_Y45G_E61A_E62A_C125S |
| 103.46 | hIL-2v_Δ1-5_E61A_E62A_C125S |
| 104.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_C125S |

| 異二聚體名稱 | 特徵 |
|---|---|
| 105.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45A_L72G_C125S |
| 106.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_Y45G_C125S |
| 107.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_E62A_C125S |
| 108.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E62A_C125S |
| 109.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_Y45G_E61A_C125S |
| 110.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E61A_C125S |
| 111.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E61A_C125S |
| 112.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_Y45G_E62A_C125S |
| 113.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_E62A_C125S |
| 114.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_F42A_E62A_C125S |
| 115.46 | hIL-2v_Δ1-5_F42A_E61A_E62A_C125S |
| 116.46 | hIL-2v_Δ1-5_R38G_E61A_E62A_C125S |
| 117.46 | hIL-2v_Δ1-5_C125S |
| 118.46* | hIL-2v_T3A_C125S |

*所有Fc-IL-2v融合遵照實例2所描述之設計，例外者為118.46，其不具有IL-2殘基1-5缺失，且在此區內含有T3A突變。

## 實例3

## 在IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代之IL-2變體作為Fc融合蛋白之表現及純化

【0990】 在此實例中，我們評估17個人類Fc-IL-2融合蛋白變體的表現及純化產量。Fc-IL-2變體融合蛋白係暫時表現於Expi293™細胞且使用蛋白A及陰離子交換層析法純化。

方法

【0991】 遵照製造商規程(ThermoFisher Scientific)使用Expifectamine293系統，藉由在Expi293™細胞中表現來暫時生產Fc-IL-2變體融合蛋白。每ml經轉染之Expi293™細胞使用一微克的總DNA。DNA係經密碼子偏向智人(*Homo sapiens*)表現且經選殖至pcDNA3.1載體。表現載體1編碼Fc-IL-2融合序列，而表現載體2編碼僅Fc序列。編碼本文所述之Fc-IL-2融合蛋白及異二聚化Fc域之多核苷酸序列係分別提供於表F及表G。將二種載體分別以3:2 (w:w)之比例混合，且用OptiMEM培養基(ThermoFisher Scientific)稀釋，然後添加至經稀釋之Expifectamine293試劑以允許複合體形成。在室溫下培育20分鐘後，將試劑DNA複合體添加至以3百萬個細胞/mL接種之細胞。培養係在37℃下在8% $CO_2$中震盪培育四天。收集不含細胞培養上清液且透過0.2 μm過濾器過濾以純化。

【0992】 將不含細胞培養上清液藉由注射至MabSelect SuRe管柱(Cytiva)上來在Bio-Rad NGC層析系統上純化。在親和力捕捉蛋白之後，將樹脂用25 mM Tris-HCl，25 mM NaCl，pH 7.5洗滌，然後用100 mM乙酸鈉pH 3.7洗提。將洗提池用Tris鹼中和至pH 8.0且注射至Q-HP陰離子交換管柱(Cytiva)上以移除額外雜質。將捕捉的蛋白用10 mM磷酸鈉，pH 8.0洗滌且用至多200 mM之遞增NaCl梯度洗提。將所有蛋白藉由透析調配為1X PBS，pH 7.4、經無菌過濾、且儲存在4℃下。在測量樣本在280 nm下之吸光度且基於胺基酸序列計算此波長之莫耳消光係數後，藉由應用比爾-朗伯定律判定經調配之蛋白的濃度。純度藉由分析型粒徑排阻層析法判定且表現為在單分散產物尖峰下之總面積的百分比。

結果

【0993】 總共17個人類Fc-IL-2變體融合蛋白經表現及純化，其中15個在IL-2Rα結合界面內含有單一突變，與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化，且二個對照融合蛋白保留野生型結合界面（表4）。含有IL-2的Y107G（異二聚體94.46）及Y107A（異二聚體95.46）取代之二個Fc-IL-2融合蛋白變體展現不良表現且在蛋白A純化後傾向於聚集，因此這些不經進一步純化。剩餘Fc-IL-2變體融合蛋白的完全純化產量在每公升表現培養2至238 mg範圍內，且最終純度水準為95%或更高。大多數變體的純化產量在70至180 mg/L之範圍內，但該些含有F42G（異二聚體85.46）或L72G（異二聚體92.46）突變的產量特別差。連同Y107A及Y107G變體，這四個低產量變體似乎苦於不良表現及/或傾向於聚集。

**表4**

**人類Fc-IL-2變體融合蛋白異二聚體之產量及純度**

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα 界面突變 | 純化產量(mg/L) | 純度(%) |
|---|---|---|---|
| 81.46 | R38G | 68 | 98 |
| 82.46 | R38A | 129 | 99 |
| 83.46 | T41G | 178 | 98 |
| 84.46 | T41A | 183 | 99 |
| 85.46 | F42G | 3 | 95 |
| 86.46 | F42A | 92 | 98 |
| 87.46 | Y45G | 162 | 98 |
| 88.46 | Y45A | 126 | 98 |
| 89.46 | E61A | 70 | 96 |
| 90.46 | E62A | 117 | 98 |
| 91.46 | E68A | 150 | 95 |
| 92.46 | L72G | 2 | 99 |
| 93.46 | Q74G | 147 | 98 |

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα 界面突變 | 純化產量(mg/L) | 純度(%) |
|---|---|---|---|
| 94.46 | Y107G | N/A* | N/A |
| 95.46 | Y107A | N/A | N/A |
| 117.46 | 無 | 178 | 98 |
| 118.46§ | 無 | 238 | 98 |

* N/A：不適用

§所有Fc-IL-2v融合遵照實例2所描述之設計，例外為異二聚體118.46，其不具有IL-2殘基1-5缺失，且在此區含有T3A突變。

## 實例4

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白與IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rβγ的活體外結合

【0994】 在此實例中，我們判定與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2Rα結合界面具有單一胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白與重組IL-2受體α、IL-2受體β、及IL-2受體βγ異二聚體的活體外結合親和力。為達此目的，我們執行表面電漿共振(SPR)測定。

方法

【0995】 在使用C1或CM5晶片之Biacore平台上收集Fc-IL-2變體融合蛋白與IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rβγ異二聚體結合的資料。中性抗生物素蛋白係使用標準胺偶合方法固定且用於捕捉生物素化受體。商業來源之IL-2Rα (R&D Systems Cat#: 223-2A/CF)及IL-2Rβ受體(R&D Systems Cat#:224-2B-025/CF)係使用磺基-NHS-LC-LC-生物素來生物素化，去鹽，接著在中性抗生物素蛋白表面上捕捉。在IL-2Rβγ異二聚體之情況下，客製化生物素化Fc融合蛋白試劑係在實

驗室內部透過共表現融合至IgG1 Fc異二聚體之各別突點及孔洞次單元之人類IL-2Rβ（胺基酸27至240）及IL-2Rγ（胺基酸23至262）之胞外區來生產（SEQ ID NO: 255及256）。將獨特純化標籤附加至各鏈之C端。FLAG表位標籤(DYKDDDDK; SEQ ID NO: 257)被添加至IL-2Rβ次單元之C端，隨後為C端$His_8$標籤(HHHHHHHH; SEQ ID NO: 258)。在IL-2Rγ次單元上之AviTag™(GLNDIFEAQKIEWHE; SEQ ID NO: 259)模體允許異二聚體之定點生物素化。

人類IL-2Rβ（胺基酸27-240）-Fc-FLAG（SAV+RF；孔洞）：

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCEL
LPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFE
NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA
PLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP
AALGKDTGAQDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLS
CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGSGSDYKDDDDK (SEQ ID NO:
255)

人類IL-2Rγ（胺基酸23-262）-Fc-AviHis（W；突點）：

LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWN
SSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTF
VVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFL
NHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPL
CGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAGAQDKTHTCPPCPAPELLGG

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGKGSGSGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHHH (SEQ ID NO: 256)

【0996】 普留淨用來作為比較品，且不含經融合之IL-2部份之Fc異二聚體（SEQ ID NO: 260及261；異二聚體名稱：260:261）用來作為陰性對照。

不含經融合之IL-2部份融合之Fc異二聚體：

Fc1 (hG4_FALA):
ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 260)

Fc2 (hG4 FALA_RF KiH):
ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNRFTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 261)

【0997】 Fc IL 2融合蛋白變體、Fc蛋白、及普留淨係以各種濃度注射通過這些表面。獲自這些注射之動力學資料係用於擷取$k_{on}$及$k_{off}$以計算KD (KD = $k_{off}$ / $k_{on}$)。實驗在25℃下於HBS-EP+運行緩衝劑（10 mM HEPES，150 mM

NaCl，3 mM EDTA，0.05% Tween-20，pH 7.4含0.1 mg/ml BSA）中運行。表5顯示之Fc IL-2融合蛋白變體結合至所示IL-2R表面的資料係衍生自獲自2至5個獨立表面之資料的全域擬合。

結果

【0998】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之SEQ ID NO: 81至93的人類Fc-IL-2融合蛋白變體結合至IL-2Rα的親和力範圍，其KD值為21至4,900 nM。這些具有SEQ ID NO: 81至82、84至90、及92之十個人類Fc-IL-2變體融合蛋白相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117)之Fc-IL-2融合蛋白具有可測量的IL-2Rα親和力降低。意外的是，相較於含R38A之變體（異二聚體82.46；KD = 108 nM），取代R38G（異二聚體81.46；KD = 685 nM）在減少IL-2Rα親和力方面具有6倍較大效應。相較於不具有任何IL-2Rα結合界面突變(SEQ ID NO: 117)之Fc-IL-2融合蛋白，所有在IL-2Rα結合界面具有單一IL-2取代（SEQ ID NO: 81至93）之Fc-IL-2融合蛋白變體顯示類似的IL-2Rβ結合親和力，其$K_D$值為5.9至8.8 μM。亦評估六個Fc-IL-2融合蛋白變體（SEQ ID NO: 81、83、86、87、89、及90）與IL-2Rβγ異二聚體的結合，且相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117)之Fc-IL-2融合蛋白顯示類似的結合親和力，其KD值為16至152 pM。不具有IL-2融合之對照Fc蛋白（SEQ ID NO: 260及261）顯示無可偵測的結合至IL-2Rα、IL-2Rβ、或IL-2Rβγ。這些結果總結於表5。

**表5**

**具有單一IL-2胺基酸取代之Fc-IL-2v融合蛋白結合至IL-2Rα、IL-2Rβ、或IL-2Rβγ的親和力**

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα $K_D$ (nM) | IL-2Rβ $K_D$ (μM) | IL-2Rβγ $K_D$ (pM) |
|---|---|---|---|
| 81.46 | 685 | 7.0 | 71 |
| 82.46 | 108 | 8.2 | ND* |
| 83.46 | 29 | 7.3 | 150 |
| 84.46 | 119 | 7.0 | ND |
| 85.46 | 4,900 | 7.5 | ND |
| 86.46 | 2,000 | 7.1 | 94 |
| 87.46 | 269 | 7.0 | 16 |
| 88.46 | 120 | 8.0 | ND |
| 89.46 | 419 | 8.8 | 65 |
| 90.46 | 2,400 | 8.1 | 152 |
| 91.46 | 32 | 5.9 | ND |
| 92.46 | 503 | 8.0 | ND |
| 93.46 | 21 | 8.2 | ND |
| 117.46 | 15 | 7.0 | 142 |
| 260:261 | NBD[§] | NBD | NBD |
| 普留淨 | 15 | 2.3 | ND* |

*ND，未判定；[§]NBD，偵測到無結合

**實例5**

**具有單一IL-2胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白的活體外效力**

【0999】 在此實例中，我們比較13個與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代之Fc-IL-2融合蛋白變體的效力。為了進行這項比較，我們使用CTLL-2 STAT5報導子細胞系測試活體外效力。CTLL-2細胞係一種表現高親和力IL 2Rαβγ之T細胞淋巴胚細胞系(Gillis and Smith, *Nature*. (1977) 268(5616):154-6)。透過IL-2Rαβγ之IL 2傳訊係藉由透過經

工程改造至CTLL-2細胞系之STAT5螢光素酶報導子基因測量螢光素酶信號來評估。STAT5活化係一種定量IL-2傳訊之方法，因為透過Janus激酶(JAK)/STAT5信號傳導途徑的STAT5活化發生在IL-2R下游(Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77)。

方法

【1000】 *CTLL-2 STAT5*報導子測定：經STAT5螢光素酶報導子基因(Promega)工程改造之CTLL-2細胞係培養於補充有生長所需之IL-2的組織培養基（IMDM，10% FBS，1X NEAA，1X L-麩醯胺酸，1X丙酮酸鈉，潮黴素B）中。為了評估Fc-IL-2變體效力，將CTLL-2細胞用不含IL-2培養基洗滌二次，且以每孔40,000個細胞之密度接種於在37℃下白色96孔組織培養處理板(Corning#3917)之不含IL-2之完全培養基中16小時。隔天，CTLL-2細胞經連續稀釋的Fc-IL-2變體或作為對照之普留淨處理，且在37℃下培育4小時。依照製造商指示，接著將板平衡至環境溫度15分鐘，然後添加Bio-Glo螢光素酶試劑(Promega #G7940)。在培育15分鐘後，使用SpectorMax讀取儀(Molecular Devices)測量發光。表6的資料代表二個複製品之平均值且圖3的資料代表二個複製品之平均值±標準偏差。

結果

【1001】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代（SEQ ID NO: 81至93）之13個人類Fc-IL-2變體融合蛋白對於表現三聚體鼠IL-2受體（IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rγ）之CTLL-2

細胞之STAT5活化的效力範圍，其EC50值為0.001至5.5 nM。十一個具有單一IL-2取代之人類Fc-IL-2變體（SEQ ID NO: 81至90及92）相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117, 118)之Fc-IL-2融合蛋白顯示CTLL-2細胞之STAT5活化降低3倍至1833倍。CTLL-2測定中五個最不具效力分子中的四個係如表5所示之IL-2Rα結合親和力最受顯著影響的五個Fc-IL-2變體融合蛋白之子集（SEQ ID NO: 85、86、90、及92）。這顯示結合至人類IL-2Rα與對於CTLL-2細胞之生物活性之間的強烈關聯性。具有單一IL-2取代之二個Fc-IL-2融合蛋白變體（SEQ ID NO: 91、93；分別的EC50 = 0.001及0.002 nM）顯示與具有天然IL-2Rα結合界面（SEQ ID NO: 117、118；分別的EC50 = 0.003、0.002 nM）之Fc-IL-2融合蛋白類似的效力。此外，這些資料顯示相較於具有完整N端之Fc-IL-2融合蛋白(SEQ ID NO: 118; EC50 = 0.002 nM)，缺失Fc-IL-2融合蛋白中IL-2之N端的前五個胺基酸(SEQ ID NO: 117, EC50 = 0.003 nM)不導致效力變化。結果總結於表6且描繪於圖3。

**表6**

**具有IL-2的單一取代之Fc-IL-2變體對於CTLL-2細胞之STAT5活化的EC50值**

| 異二聚體名稱 | EC50 (nM) |
|---|---|
| 81.46 | 0.02 |
| 82.46 | 0.01 |
| 83.46 | 0.04 |
| 84.46 | 0.03 |
| 85.46 | 5.5 |
| 86.46 | 1.0 |
| 87.46 | 0.2 |
| 88.46 | 0.1 |

| 異二聚體名稱 | EC50 (nM) |
|---|---|
| 89.46 | 0.02 |
| 90.46 | 2.0 |
| 91.46 | 0.001 |
| 92.46 | 0.7 |
| 93.46 | 0.002 |
| 117.46 | 0.003 |
| 118.46 | 0.002 |
| 普留淨 | 0.006 |

## 實例6

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代之Fc-IL-2融合蛋白對於初代CD8+ T細胞及Treg細胞的活體外效力

【1002】 在此實例中，我們比較與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的單一胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們使用人類周邊血液單核細胞(PBMC) STAT5活化測定評估活體外效力。PBMC STAT5活化測定允許藉由流式細胞術測量轉錄信號轉導子及活化子5 (STAT5)之磷酸化來評估在IL-2處理PBMC後的免疫細胞活化。STAT5磷酸化係一種定量IL-2傳訊之方法，因為透過Janus激酶(JAK)/STAT5信號傳導途徑的STAT5活化發生在IL-2R下游(Gilmour, *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* (1995) 92(23):10772-6; Gaffen, *Cytokine* (2001) 14(2):63-77; Varker, *et al., Clin Cancer Res* (2006) 12(19):5850-8)。

方法

【1003】 *PBMC STAT5*測定：將自多個供體單離之經冷凍保存之人類周邊血液單核細胞(PBMC) (Cellular Technology Limited)解凍且用培養基(RPMI-1640, 10% HI FBS, 1x PS, 1x HEPES)洗滌二次以移除DMSO。在37℃下於培養基中之20分鐘休息期之後，將PBMC以每孔250,000個細胞之密度接種在96孔圓底板(Corning #9018)中且經連續稀釋的Fc-IL-2融合蛋白變體或作為對照之普留淨處理20分鐘。在培育後，將細胞用預熱的Phosflow Fix緩衝劑(Becton Dickinson #557870)在室溫下固定20分鐘。將細胞洗滌二次且用預冰鎮的Phosflow Perm緩衝劑III (Becton Dickinson #558050)在冰上通透化30分鐘，隨後進行由一組針對CD3、CD4、CD8、CD25、FoxP3、及磷酸化STAT5之抗體構成的FACS染色以定義CD8+ T細胞(CD3+, CD8+)及Treg細胞(CD3+, CD4+, CD25hi, FoxP3+)。60分鐘後，將細胞洗滌二次且使用LSRFortessa X-20 (BD Biosciences)分析各種淋巴細胞亞族群的STAT5之磷酸化。表7的資料代表二至六個複製品之平均值。

結果

【1004】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 117、118、81至93）對於Treg細胞（EC50值< 0.001至0.3 nM）及CD8+ T細胞（EC50值為7.9至165.1 nM）之STAT5活化的效力範圍。六個在IL-2/IL-2Rα結合界面具有單一取代之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 81、85、86、87、89、及90）相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117, 118)之Fc-IL-2融合蛋白顯示Treg細胞之STAT5活化降低大約30倍至300倍。七個在IL-2/IL-2Rα結合界面具有單一取代之Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID

NO: 82、83、84、88、91、92、及93）具有Treg EC50值< 0.001 nM，其效力與具有天然IL-2Rα界面（SEQ ID NO: 117及118；EC50 = < 0.001 nM）之Fc-IL-2融合蛋白類似。五個具有Treg細胞之STAT5活化最大降低的分子中的四個係如表5所示之IL-2Rα結合親和力最受顯著影響的五個Fc-IL-2變體融合蛋白之子集（異二聚體81.46、85.46、86.46、及90.46）。這顯示結合至人類IL-2Rα與對於Treg細胞之STAT5活化之效力之間的強烈關聯性。意外的是，在IL 2Rα結合界面含有L72G突變之異二聚體92.46相對於117.46異二聚體對照不展現Treg細胞之STAT5活化之可測量的降低，儘管其顯示可測量的降低IL-2Rα結合親和力（表5）及CTLL-2生物活性（表6）。此外，意外的是比起R38A之取代（<0.001 nM，異二聚體82.46），R38G之取代（異二聚體81.46）較為有效地減少Treg細胞之STAT5活化(0.07 nM)。十二個在IL-2/IL-2Rα結合界面具有單一取代（SEQ ID NO: 81至92）之Fc-IL-2變體融合蛋白具有CD8+ T細胞之STAT5活化的效力（EC50值9.0至33.7 nM）與具有天然IL-2Rα界面（SEQ ID NO: 117、118；分別的EC50 = 15.5 nM及7.9 nM）之Fc-IL-2融合蛋白類似。僅SEQ ID NO: 93之Fc-IL-2變體融合蛋白顯示對於CD8+ T細胞之效力減少，其EC50值為165.1 nM。此外，這些資料顯示相較於具有完整N端之Fc-IL-2融合蛋白(SEQ ID NO: 118; EC50 = 7.9 nM)，缺失Fc-IL-2融合蛋白中IL-2之N端的前五個胺基酸(SEQ ID NO: 117; EC50 = 15.5 nM)導致CD8+ T細胞或Treg細胞活化的最小變化。結果總結於表7。

**表7**

**在IL-2/IL-2Rα結合界面具有單一取代之Fc-IL-2變體對於Treg細胞及CD8+ T細胞之STAT5活化的EC50值**

| 異二聚體名稱 | Treg EC50 (nM) | $CD8^+$ T 細胞 EC50 (nM) |
|---|---|---|
| 81.46 | 0.07 | 17.9 |
| 82.46 | < 0.001 | 33.7 |
| 83.46 | < 0.001 | 9.0 |
| 84.46 | <0.001 | 15.1 |
| 85.46 | 0.06 | 19.1 |
| 86.46 | 0.3 | 12.6 |
| 87.46 | 0.03 | 11.5 |
| 88.46 | < 0.001 | 13.2 |
| 89.46 | 0.04 | 11.8 |
| 90.46 | 0.08 | 21.6 |
| 91.46 | < 0.001 | 16.9 |
| 92.46 | < 0.001 | 17.0 |
| 93.46 | < 0.001 | 165.1 |
| 117.46 | < 0.001 | 15.5 |
| 118.46 | < 0.001 | 7.9 |
| 普留淨 | < 0.001 | 4.2 |

## 實例7

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之IL-2變體作為Fc融合蛋白之設計、表現、及純化

【1005】 為了進一步改善Fc-IL-2變體蛋白之活性特性，考慮在IL-2Rα結合界面中之個別點突變以進行可能的組合。基於在IL-2Rα結合界面含有單一取代之變體蛋白的生化及細胞特性，識別較佳突變為R38G、F42A、F42G、Y45G、E61A、及E62A。然而，含F42G變體（異二聚體88.46）及含L72G變體

（異二聚體92.46）之生產產量遠低於此組中其他候選物及此對於生物治療劑可製造性之可能的負面影響導致它們被排除在進一步考慮之外。此外，先前在IL-2融合蛋白之情況下觀察到，蛋白水解切割發生在位置T37，也就是介於殘基T37與R38之間(Schneider, *et al., Biotechnol Bioeng*. (2019) 116(10):2503-2513)。因此，位置R38之突變亦可藉由減少此部位之蛋白水解之可能性來改善製造。因此，設計一組20個Fc-IL-2變體融合蛋白，其含有二或三個選自R38G、F42A、Y45G、E61A、及E62A之突變之組合，且具有遵照實例2所述之設計（與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之SEQ ID NO: 96至115之Fc-IL-2v融合蛋白）的其他屬性。新增一個額外變體，其具有F42A/Y45A/L72G三個IL-2Rα結合界面突變（異二聚體105.46）。這些人類Fc-IL-2變體融合蛋白之表現及純化遵照如以上實例3所述之相同程序。

結果

【1006】 在IL-2Rα結合界面內含有二或三個突變之21個人類Fc-IL-2變體融合蛋白組經表現及純化，且這些資料的摘要呈現於表8。在IL-2Rα結合界面含有多個突變之Fc-IL-2變體蛋白的完全純化產量在24至172 mg/L範圍內，且所有樣本的最終純度為97%或超過。

**表8**

**在IL-2Rα結合界面含有二或三個胺基酸取代之人類Fc-IL-2變體融合蛋白異二聚體的表現產量及純度**

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα 結合界面突變 | 純化產量(mg/L) | 純度(%) |
|---|---|---|---|
| 104.46 | R38G/F42A | 92 | 99.7 |
| 98.46 | R38G/Y45G | 76 | 99.9 |
| 99.46 | R38G/E61A | 29 | 98.6 |
| 113.46 | R38G/E62A | 52 | 99.3 |
| 101.46 | F42A/Y45G | 60 | 98.7 |
| 100.46 | F42A/E61A | 43 | 99.5 |
| 107.46 | F42A/E62A | 74 | 99.6 |
| 96.46 | Y45G/E61A | 172 | 98.3 |
| 97.46 | Y45G/E62A | 154 | 99.7 |
| 103.46 | E61A/E62A | 73 | 99.1 |
| 106.46 | R38G/F42A/Y45G | 139 | 98.7 |
| 111.46 | R38G/F42A/E61A | 24 | 99.8 |
| 114.46 | R38G/F42A/E62A | 94 | 99.6 |
| 110.46 | R38G/Y45G/E61A | 77 | 99.6 |
| 112.46 | R38G/Y45G/E62A | 77 | 99.7 |
| 116.46 | R38G/E61A/E62A | 35 | 98.6 |
| 109.46 | F42A/Y45G/E61A | 125 | 99.8 |
| 108.46 | F42A/Y45G/E62A | 108 | 99.7 |
| 115.46 | F42A/E61A/E62A | 65 | 99.5 |
| 102.46 | Y45G/E61A/E62A | 71 | 99.6 |
| 105.46 | F42A/Y45A/L72G | 129 | 97.0 |

## 實例8

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白與IL-2Rα及IL-2Rβγ的活體外結合

【1007】 在此實例中，我們判定與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之21個Fc-IL-2變體融合蛋白與重組IL-2受體α及IL-2受體βγ異二聚體的活體外結合親和力。為達此目的，我們執行表面電漿共振(SPR)測定。

方法

【1008】 在使用CM4晶片之Biacore平台上收集Fc-IL-2變體結合資料。中性抗生物素蛋白係使用標準胺偶合方法固定且用於捕捉生物素化受體。生物素化IL-2Rα及IL-2Rβγ異二聚體之來源、製備、及固定係如實例4所述。普留淨用來作為比較品。Fc-IL-2變體及普留淨係以各種濃度注射通過這些表面。獲自這些注射之動力學資料係用於擷取$k_{on}$及$k_{off}$以計算$K_D$ ($K_D = k_{off}/ k_{on}$)。實驗在25℃下於HBS-EP+運行緩衝劑（10 mM HEPES，150 mM NaCl，3 mM EDTA，0.05% Tween-20，pH 7.4含0.1 mg/ml BSA中運行。表9報告的$K_D$值來自獲自3至5個獨立表面之資料的全域擬合。

結果

【1009】 Fc-IL-2變體結合資料總結於表9。這些資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之具有IL-2的二至三個胺基酸取代（SEQ ID NO: 96至115）之所有人類Fc-IL-2變體融合蛋白的IL-2Rα結合親和力減少，其$K_D$值在39 μM至大於60 μM範圍內。此係與具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117; KD = 0.06 μM)之Fc-IL-2融合蛋白及普留淨($K_D$ = 0.08 μM)的IL-2Rα親和力測量值比較。相較於在IL-2Rα結合界面含有單一取代之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（表5），在與二至三個這些取代組合之變體中見到降低IL-2Rα結合之累加效應。對於許多組合變體而言，與IL-2Rα之殘餘結合在最高測試濃度（取決於樣本自12至20 μM不等）下極度微弱或基本上不可偵測。因此，許多這些組合變體之資料不允許計算IL-2Rα結合常數，雖然結合等溫線資料中的小反應暗示變體子

集之一些成員之間的親和力差異，但$K_D$值無法計算，如圖4A至圖4R所示。例如，相較於所觀察到的含F42A/Y45A/L72G變體（異二聚體105.46）之殘餘結合等溫線資料，含R38G/F42A/E62A變體（異二聚體114.46）及含F42A/E62A變體（異二聚體107.46）與IL-2Rα的結合等溫線資料顯示無可測量的反應，如圖4G、圖4I、及圖4P所示。與IL-2Rα結合成對比，相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117)之Fc-IL-2融合蛋白及普留淨，所有在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個取代（SEQ ID NO: 96至115）之Fc-IL-2變體融合蛋白顯示類似的IL-2Rβγ異二聚體結合親和力，其$K_D$值在52至115 pM範圍內。

**表9**

**具有二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2融合蛋白與IL-2Rα及IL-2Rβγ之活體外結合資料**

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα $K_D$ (μM) | IL-2Rβγ $K_D$ (pM) |
|---|---|---|
| 96.46 | 56 | 64 |
| 97.46 | >60 | 65 |
| 98.46 | 59 | 56 |
| 99.46 | 39 | 65 |
| 100.46 | >60 | 61 |
| 101.46 | >60 | 54 |
| 102.46 | >60 | 73 |
| 103.46 | >60 | 96 |
| 104.46 | >60 | 61 |
| 105.46 | >60 | 63 |
| 106.46 | >60 | 60 |
| 107.46 | >60 | 69 |
| 108.46 | >60 | 62 |
| 109.46 | >60 | 56 |
| 110.46 | >60 | 59 |

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα $K_D$ (μM) | IL-2Rβγ $K_D$ (pM) |
|---|---|---|
| 111.46 | >60 | 69 |
| 112.46 | >60 | 66 |
| 113.46 | >60 | 72 |
| 114.46 | >60 | 76 |
| 115.46 | >60 | 93 |
| 116.46 | >60 | 115 |
| 117.46 | 0.06 | 56 |
| 普留淨 | 0.08 | 52 |

## 實例9

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2融合蛋白的活體外效力

【1010】 在此實例中，我們比較與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們使用CTLL-2 STAT5報導子細胞系評估活體外效力。方法描述於實例4。

結果

【1011】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 96至115）對於表現三聚體鼠IL-2受體（IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rγ）之CTLL-2細胞之STAT5活化的效力範圍，其EC50值為0.03至67.1 nM。Fc-IL-2變體蛋白之此STAT5活化的EC50效力範圍相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117)之Fc-IL-2融合蛋白降低大約15倍至33,550倍。普留淨及SEQ ID NO: 117之Fc-IL-2融合蛋白在此測定中顯示類似的EC50值(EC50

= 0.002 nM)。異二聚體107.46、108.46、109.46、114.46、及115.46在此測定中顯示最弱的整體效力（EC50 = 25.5至67.1 nM）且相較於異二聚體105.46 (F42A, Y45G, L72G; EC50 = 7.7 nM)具有較弱效力。表面電漿共振(SPR)資料指示含R38G/F42A/E62A變體（異二聚體114.46）及含F42A/E62A變體（異二聚體107.46）不具有與IL-2Rα之殘餘結合（實例8），但意外的是在此基於細胞之測定中，含R38G/F42A/E62A變體（異二聚體114.46）相較於含F42A/E62A變體（異二聚體107.46）對於IL-2Rαβγ介導之pSTAT5活化具有較弱整體效力。因此其中細胞表現非常高水準的IL-2Rα之CTLL-2 pSTAT5測定係測量殘餘IL-2Rα結合之較敏感測定，且指示一些我們的IL-2變體包括含F42A/E62A變體（異二聚體107.46）維持殘餘IL-2Rα結合。結果總結於表10且代表二至三個複製品之平均值。結果描繪於圖5，其中資料代表二至三個複製品之平均值±標準偏差。

**表10**

**具有二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CTLL-2細胞的活體外效力**

| 異二聚體名稱 | STAT5 EC50 (nM) |
|---|---|
| 96.46 | 0.4 |
| 97.46 | 3.4 |
| 98.46 | 0.2 |
| 99.46 | 0.03 |
| 100.46 | 1.6 |
| 101.46 | 7.7 |
| 102.46 | 6.1 |
| 103.46 | 2.7 |
| 104.46 | 1.4 |
| 105.46 | 7.7 |

| 異二聚體名稱 | STAT5 EC50 (nM) |
|---|---|
| 106.46 | 19.6 |
| 107.46 | 25.5 |
| 108.46 | 41.4 |
| 109.46 | 36.2 |
| 110.46 | 1.5 |
| 111.46 | 11.0 |
| 112.46 | 13.1 |
| 113.46 | 3.1 |
| 114.46 | 61.2 |
| 115.46 | 67.1 |
| 116.46 | 16.3 |
| 117.46 | 0.002 |
| 普留淨 | 0.002 |

## 實例10

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CD8+ T細胞及Treg細胞的活體外效力

【1012】 在此實例中，我們比較與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的雙重或三重胺基酸取代之21個Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們使用人類周邊血液單核細胞(PBMC) STAT5活化測定評估活體外效力。方法描述於實例5。

結果

【1013】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 96至115）對於Treg細胞之STAT5活化的效力範圍，其EC50值為0.090至4.2 nM。相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117;

EC50 < 0.001)之Fc-IL-2融合蛋白，所有21個具有二或三個取代之Fc-IL-2變體蛋白之此Treg細胞之STAT5活化降低大約90倍至4,200倍。異二聚體107.46、108.46、113.46、114.46、115.46、及116.46在此測定中顯示最弱整體效力（EC50 = 1.6至4.2 nM）。所有21個Fc-IL-2變體融合蛋白顯示與具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117; EC50 = 8.0 nM)之Fc-IL-2融合蛋白類似的CD8+ T細胞之STAT5活化（EC50值4.7至20 nM）。二至十個生物複製品（n = 2至10個人類供體PBMC）之平均值總結於表11，且圖6描繪來自代表性人類供體之技術複製品之平均資料±標準偏差。

**表11**

**在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體對於Treg細胞及CD8+ T細胞之STAT5活化的EC50值**

| 異二聚體名稱 | Treg EC50 (nM) | $CD8^+$ T 細胞 EC50 (nM) |
|---|---|---|
| 96.46 | 0.09 | 6.2 |
| 97.46 | 0.2 | 6.2 |
| 98.46 | 0.2 | 7.9 |
| 99.46 | 0.3 | 10.6 |
| 100.46 | 0.4 | 6.7 |
| 101.46 | 0.5 | 7.2 |
| 102.46 | 0.8 | 7.9 |
| 103.46 | 0.6 | 15.5 |
| 104.46 | 0.7 | 7.4 |
| 105.46 | 1.2 | 9.8 |
| 106.46 | 0.9 | 4.7 |
| 107.46 | 1.6 | 10.8 |
| 108.46 | 2.6 | 8.0 |
| 109.46 | 1.0 | 6.6 |
| 110.46 | 1.1 | 5.7 |

| 異二聚體名稱 | Treg EC50 (nM) | $CD8^+$ T 細胞 EC50 (nM) |
|---|---|---|
| 111.46 | 1.1 | 7.9 |
| 112.46 | 1.1 | 6.8 |
| 113.46 | 4.2 | 16.4 |
| 114.46 | 3.0 | 10.7 |
| 115.46 | 1.8 | 12.7 |
| 116.46 | 3.2 | 20.0 |
| 117.46 | < 0.001 | 8.0 |
| 普留淨 | < 0.001 | 0.71 |

## 實例11

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於KHYG-1 NK細胞的活體外效力

【1014】 在此實例中，我們評估與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之四個Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們藉由測量KHYG-1 NK細胞的增生來評估活體外效力。KHYG-1係表現IL-2Rαβγ之自然殺手(NK)白血病細胞系且增生依賴於胞外IL-2 (Yagita, *et al.*, *Leukemia* (2000) 14(5):922-30)。因此，經由IL-2Rαβγ受體傳訊之IL-2活性可在KHYG-1細胞中藉由測量其IL-2介導之增生來評估。

方法

【1015】 表現IL-2Rα、β、及γ之人類NK白血病細胞系(KHYG-1)係培養於補充有生長所需之IL-2的組織培養基(RPMI-1640, 10% FBS)中。為了評估Fc-IL-2變體效力，將KHYG-1細胞用不含IL-2培養基洗滌二次，且以每孔15,000個細胞之密度接種於黑色96孔組織培養處理板(Corning# 3603)之不含IL-2之完全

培養基中。KHYG-1細胞在37℃下經Fc-IL-2融合蛋白變體處理48小時。為了測量增生，將阿爾瑪藍以10%最終濃度添加至細胞且在37℃下培育3小時。在培育後，使用SpectroMax讀取儀(Molecular Devices)測量螢光。表12的資料代表二個複製品之平均值且圖7的資料代表二個複製品之平均值±標準偏差。

結果

【1016】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 107、108、113、及114）對於KHYG-1增生的效力範圍類似，其EC50值為0.191至0.344 nM。相較於具有天然IL-2Rα界面(SEQ ID NO: 117; EC50 = 0.016 nM)之Fc-IL-2融合蛋白，此增生降低大約12倍至22倍。結果總結於表12且描繪於圖7。

**表12**

**在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體對於KHYG-1 NK細胞之增生的EC50值**

| 異二聚體名稱 | EC50 (nM) |
|---|---|
| 107.46 | 0.235 |
| 108.46 | 0.191 |
| 113.46 | 0.344 |
| 114.46 | 0.336 |
| 117.46 | 0.016 |

**實例12**

## 在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體融合蛋白對於CD8+ T細胞及NK細胞增生的活體外效力

【1017】 在此實例中，我們評估與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的雙重或三重胺基酸取代之五個Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們使用人類周邊血液單核細胞(PBMC)增生測定評估活體外效力。

方法

【1018】 將自多個供體單離之經冷凍保存之人類周邊血液單核細胞(PBMC) (Cellular Technology Limited)解凍且用培養基（RPMI-1640，10%熱去活化FBS，1x Pen/Strep，1x HEPES）洗滌二次以移除DMSO。使細胞在37℃下於培養基中休息隔夜後，將PBMC以每孔250,000個細胞之密度接種在96孔圓底板(Corning #9018)中且經增加濃度的Fc-IL-2變體蛋白處理5天。第五天，將細胞用PBS洗滌二次且用存活性染料(Molecular Probes #L34966)培育30分鐘。接著將細胞用FACS緩衝劑（1% FBS於PBS中）洗滌且用一組針對CD3、CD8、CD16、及CD56之流式細胞術抗體在室溫下染色40分鐘以定義CD8+ T細胞為CD3+ CD8+及NK細胞為CD3-、CD16+、CD56+。在表面染色後，將細胞固定(BD# 554722)達20分鐘，隨後在通透化緩衝劑(BD# 554723)存在下用Ki67抗體胞內染色1小時。將細胞用FACS緩衝劑洗滌二次，且在各種淋巴細胞亞群中使用LSR Fortessa X-20 (BD Biosciences)分析Ki67增生染色。

結果

【1019】 資料顯示相較於具有天然IL-2Rα結合界面之Fc-IL-2融合蛋白（SEQ ID NO: 117；CD8+ EC50 = 9.5 nM；NK細胞EC50 = 0.9 nM），與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之具有IL-2的二或三個胺基酸取代（SEQ ID NO: 105、107、108、及114）之Fc-IL-2變體融合蛋白導致CD8+ T細胞（EC50值7.2至10.5 nM）及NK細胞（EC50值0.9至1.8 nM）之類似增生。七至九個生物複製品（n = 7至9個人類供體PBMC）之平均值總結於表13，且圖8描繪來自代表性供體之技術複製品之平均資料±標準偏差。

**表13**

**在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的二或三個胺基酸取代之Fc-IL-2變體對於CD8+ T細胞及NK細胞之增生的EC50值**

| 異二聚體名稱 | $CD8^+$ T 細胞 EC50 (nM) | NK 細胞 EC50 (nM) |
|---|---|---|
| 105.46 | 9.7 | 0.9 |
| 107.46 | 9.5 | 1.0 |
| 108.46 | 7.2 | 1.8 |
| 113.46 | 10.5 | 1.1 |
| 114.46 | 10.4 | 1.5 |
| 117.46 | 9.5 | 0.9 |

**實例13**

**Fc-IL-2變體融合蛋白對於食蟹獼猴CD8+ T細胞及Treg細胞的活體外效力**

【1020】 在此實例中，我們判定與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之四個Fc-IL-2變體融合蛋白對於食蟹獼猴細胞的活體外效力。為了進行這項比較，我們評估食蟹獼猴周邊血液單核細胞(PBMC)的STAT5活化。

方法

【1021】 *PBMC STAT5*測定：將自多個食蟹獼猴單離之經冷凍保存之動物PBMC (BioIVT)解凍且用培養基(RPMI-1640, 10% HI FBS, 1x PS, 1x NEAA, 25 mM HEPES)洗滌二次以移除DMSO。將PBMC以每孔培養基中250,000個細胞之密度接種在96孔圓底板(Corning #9018)中。在37℃下30分鐘休息期之後，PBMC經連續稀釋的Fc-IL-2變體融合蛋白處理30分鐘。在培育後，將細胞用預熱的Phosflow Fix緩衝劑I (Becton Dickinson #557870)在室溫下固定20分鐘。將細胞洗滌二次且用預冰鎮的Phosflow Perm緩衝劑III (Becton Dickinson #558050)在冰上通透化30分鐘，隨後用一組針對CD3、CD4、CD8、CD25、FoxP3、及磷酸化STAT5 (pSTAT5)之抗體培育60分鐘以定義CD8+ T細胞為CD3+、CD8+及Teg細胞為CD3+、CD4+、CD25hi、FoxP3+。接著將細胞用FACS緩衝劑洗滌二次，且在PBMC亞群中使用LSR Fortessa X-20 (BD Biosciences)分析STAT5活化（即STAT5之磷酸化）。pSTAT5之幾何平均螢光強度(MFI)係用於判定Fc-IL-2融合變體之EC50值。表14及圖9的資料代表來自七隻食蟹獼猴之平均EC50值。圖9的誤差槓代表平均標準誤。

結果

【1022】 資料顯示與SEQ ID NO:46之Fc域異二聚化之人類Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 107、108、113、及114）對於食蟹獼猴Treg細胞之STAT5活化的效力類似，其EC50值在2.7至4.8 nM範圍內。相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117; EC50 = 0.002 nM)之Fc-IL-2融合蛋白，所有四個Fc-IL-2

變體蛋白之此Treg細胞之STAT5活化降低1350倍至2400倍。所有四個Fc-IL-2變體融合蛋白顯示與具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 117; EC50 = 2.9 nM)之Fc-IL-2融合蛋白可相比的CD8+ T細胞之STAT5活化（EC50值：3.9 nM至5.9 nM）。結果總結於表14且描繪於圖9。

**表14**

**Fc-IL-2變體蛋白對於食蟹獼猴Treg細胞及CD8+ T細胞之STAT5活化的EC50值**

| 異二聚體名稱 | Treg EC50 (nM) | CD8+ T 細胞 EC50 (nM) |
|---|---|---|
| 107.46 | 4.3 | 4.9 |
| 108.46 | 4.8 | 5.9 |
| 113.46 | 3.7 | 5.4 |
| 114.46 | 2.8 | 3.9 |
| 117.46 | 0.002 | 2.9 |

**實例14**

**小鼠代理物IL-2變體作為Fc融合蛋白之設計、表現、及純化**

【1023】 為了促成Fc-IL-2變體融合蛋白在小鼠之活體內研究，設計具有如實例2所述之相同架構的一系列代理物分子，但其中組分IL-2及Fc序列係來自小鼠而非人類來源。因此，所有代理物Fc-IL-2變體融合蛋白含有經修飾之「突點對應孔洞」鼠IgG2a Fc異二聚體，其在兩鏈中具有F234A/L235A/P329G取代（EU編號）以如先前描述消除效應功能(Lo et. al., J. Biol. Chem., 292, 3900–3908, 2017)，及融合至含「突點」之Fc臂之鼠IL-2變體。這些Fc修飾係與IL-2區的變化組合以增強可製造性，也就是以Ser取代Cys140以預防否則可能發生在此不成對Cys殘基之非所要聚集或修飾，及缺失成熟天然IL-2序列的前23個殘基以

消除存在於鼠IL-2中之非結構化、含聚Gln之N端插入。如同人類序列分子，含有4重複的Gly-Gly-Gly-Gly-Ser模體之可撓性連接子將IL-2繫鏈至其Fc融合伴。代理物分子係經設計為在IL-2Rα結合界面具有對應於人類IL-2的R38G、F42A、Y45G、E62A、及L72G之一或多個取代，其映射至鼠IL-2序列的R52G、F56A、Y59G、E76A、及L86G。提供例示性小鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體為與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之SEQ ID NO: 165至171中之一者的Fc-IL-2v融合蛋白（總結於表15）。

**表15**

**例示性小鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白異二聚體**

| 異二聚體名稱 | 特徵 |
|---|---|
| 165.250 | IL2v_C140A |
| 166.250 | IL2v_F56A_Y59A_L86G_C140A |
| 167.250 | IL2v_F56A_C140A |
| 168.250 | IL2v_F56A_E76A_C140A |
| 169.250 | IL2v_F56A_Y59G_E76A__C140A |
| 170.250 | IL2v_R52G_E76A_C140A |
| 171.250 | IL2v_R52G_F56A_E76A_C140A |

表現及純化方法

【1024】 代理物分子之重組表現遵照先前描述於實例3之用於人類序列分子的相同程序。代理物分子之純化及最終定量亦遵照先前描述用於人類序列分子之相同程序，不同的是自Q-HP陰離子交換管柱之洗提所需梯度上升至300 mM NaCl，且新增最終製備型粒徑排阻層析法(SEC)步驟以移除存在於陰離子交換池中之剩餘聚集及同二聚體汙染物。此拋光步驟係藉由注射陰離子交換池

材料至經20 mM HEPES，150 mM NaCl，pH 7.5動相預平衡之Superdex 200 Prep Grade 16/600製備型SEC管柱(Cytiva)上來執行。由於動相與最終配方緩衝劑相同，因此不需要透析。

結果

【1025】 總共七個含有小鼠IL-2序列修飾之小鼠Fc-IL-2變體融合蛋白經表現及純化（表16）。七個小鼠Fc-IL-2變體蛋白的完全純化產量在每公升表現培養6至28 mg範圍內，且最終純度水準為97%或超過。

**表16**

**鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白異二聚體之產量及純度**

| 異二聚體名稱 | IL-2Rα 界面突變 | 純化產量(mg/L) | 純度(%) |
|---|---|---|---|
| 165.250 | 無 | 9 | 99 |
| 166.250 | F56A/Y59A/L86G | 6 | 97 |
| 167.250 | F56A | 28 | 98 |
| 168.250 | F56A/E76A | 8 | 98 |
| 169.250 | F56A/Y59G/E76A | 6 | 98 |
| 170.250 | R52G/E76A | 9 | 100 |
| 171.250 | R52G/F56A/E76A | 8 | 97 |

**實例15**

**鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白對於CTLL-2細胞的活體外效力**

【1026】 在此實例中，我們評估六個與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的不同胺基酸取代之小鼠代理物Fc-IL-2融合

蛋白變體的效力。為了進行這項比較，我們使用CTLL-2 STAT5報導子細胞系測試活體外效力。方法如實例4所述。

結果

【1027】 資料顯示與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之小鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 166至171）對於表現三聚體IL-2受體（IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rγ）之CTLL-2細胞之STAT5活化的效力範圍，其EC50值為0.12至88.7 nM。相較於具有天然IL-2Rα結合界面(SEQ ID NO: 165; EC50 = 0.002)之Fc-IL-2融合蛋白，小鼠代理物蛋白顯示CTLL-2細胞之STAT5活化降低大約60倍至44,000倍。結果總結於表17且代表二至四個複製品之平均值。結果描繪於圖10，其中資料代表二至四個複製品之平均值±標準偏差。

**表17**

**小鼠代理物Fc-IL-2變體對於CTLL-2細胞之STAT5活化的EC50值**

| 異二聚體名稱 | pSTAT5 EC50 (nM) |
|---|---|
| 165.250 | 0.002 |
| 166.250 | 5.4 |
| 167.250 | 0.120 |
| 168.250 | 63.1 |
| 169.250 | 51.4 |
| 170.250 | 9.6 |
| 171.250 | 88.7 |

**實例16**

**鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白對於表現IL-2Rβ/γ之Ba/F3細胞的活體外效力**

【1028】 在此實例中，我們評估四個與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之在IL-2/IL-2Rα結合界面具有IL-2的胺基酸取代之小鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白的效力。為了進行這項比較，我們藉由評估Ba/F3細胞的增生來測試活體外效力。

方法

【1029】 Ba/F3細胞經工程改造以表現鼠IL-2Rβ且於組織培養基（RPMI-1640、10%熱去活化FBS、及1 μg/ml嘌呤黴素、10 ng/mL IL-3）中培養。為了評估Fc IL-2變體融合蛋白效力，將Ba/F3細胞用不含IL-3培養基洗滌二次，且以每孔15,000個細胞之密度接種於黑色96孔組織培養處理板(Corning# 3603)之不含IL-3之完全培養基中。Ba/F3細胞在37℃下經增加濃度之Fc-IL-2變體融合蛋白處理48小時。為了測量增生，將阿爾瑪藍以10%最終濃度添加至細胞且在37℃下培育3小時。在培育後，使用SpectroMax讀取儀(Molecular Devices)測量螢光。結果總結於表18且代表三個複製品之平均值且描繪於圖11，其中資料代表三個複製品之平均值±標準偏差。

結果

【1030】 與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之小鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 166、167、168、及171）對於表現IL-2Rβ及IL-2Rγ之Ba/F3細胞的細胞增生顯示類似效力，其EC50值為5.2至20.6 nM。這些值與在IL-2Rα結合界面具有天然IL-2序列(SEQ ID NO: 165; EC50 = 4.1 nM)之小鼠Fc-IL-2融合蛋白所致之增生類似。結果總結於表18且描繪於圖11。

**表18**

**小鼠代理物Fc-IL-2變體對於Ba/F3細胞之增生的EC50值**

| 異二聚體名稱 | 增生 EC50 (nM) |
|---|---|
| 165.250 | 4.1 |
| 166.250 | 9.5 |
| 167.250 | 5.2 |
| 168.250 | 20.6 |
| 171.250 | 13.0 |

**實例17**

**Fc-IL-2變體在IV投予食蟹獼猴後之單一劑量藥物動力學**

【1031】 在此實例中，我們比較四個不同人類Fc-IL-2變體融合蛋白在食蟹獼猴中之單一劑量藥物動力學(PK)。

方法

【1032】 將四個Fc-IL-2變體異二聚體（107.46、108.46、113.46、及114.46）以0.1 mg/kg經由單一靜脈內(IV)推注向食蟹獼猴n=3/組(Covance, WI)投予以表徵其基本PK輪廓。使用足夠敏感度之選擇性生物分析方法分析自猴收集之連續血漿樣本，以藉由非隔室分析(NCA)判定血清濃度-時間輪廓及平均血清PK參數。生物分析方法利用抗人類IL-2抗體(R&D, MN)作為捕捉試劑及生物素接合山羊抗人類IgG抗體(Southern Biotech, AL)作為二級試劑，且經SULFO-TAG™標示之鏈黴抗生物素蛋白(MesoScale Discovery, MD)在Mesoscale Discovery Quickplex SQ 120板讀取儀上用於電化學發光(ECL)偵測。校正曲線使

用各別個體Fc-IL-2變體融合蛋白作為摻加食蟹獼猴基質中之參考標準，其以1/Y2加權擬合至4參數對數模型。分析物濃度係自反向擬合至校正曲線之ECL信號判定。血漿濃度-時間輪廓係用於藉由NCA計算平均±標準偏差血清PK參數。

結果

【1033】 PK分析顯示在食蟹獼猴中IV投予之後，所有四個Fc-IL-2變體融合蛋白具有類IgG PK，其廓清(Cl)值在31.16至41.17 mL/d/kg範圍內。相對於分別具有R38G/E62A或F42A/E62A修飾之Fc-IL-2v異二聚體113.46及107.46，分別含有R38G/F42A/E62A及F42A/Y45G/E62A修飾之Fc-IL-2v異二聚體114.46及108.46具有減少的Cl。因此，相較於在IL-2/IL-2Rα界面含有二個突變之Fc-IL-2v異二聚體，在IL-2/IL-2Rα界面含有三個突變之Fc-IL-2v異二聚體具有改善的Cl。結果總結於表19且描繪於圖12。

**表19**

**Fc-IL-2v異二聚體在食蟹獼猴中之單一劑量PK值**

| 異二聚體名稱 | $AUC_{0-最後}$(μg*d/mL) | Cl (mL/d/kg) |
|---|---|---|
| 113.46 | 2.86 ± 0.22 | 34.04 ± 3.14 |
| 107.46 | 2.48 ± 15.6 | 41.17 ± 7.76 |
| 114.46 | 2.82 ± 0.42 | 32.89 ± 4.76 |
| 108.46 | 3.03 ± 0.67 | 31.16 ± 8.00 |

AUC0-最後=自時間零至最後可測量濃度時間之曲線下面積

**實例18**

**Fc-IL-2變體在皮下投予食蟹獼猴後之重複劑量藥物動力學**

【1034】 在此實例中，我們比較二個重組人類Fc-IL-2變體融合蛋白在食蟹獼猴中之重複劑量PK。

方法

【1035】 將重組人類Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46）以30、100、及300 μg/kg經由三次重複皮下投予向食蟹獼猴n=4/組(Covance, WI)投予以表徵基本PK輪廓。使用生物分析方法分析自食蟹獼猴收集之連續血漿樣本，其利用抗人類IL-2抗體(R&D, MN)作為捕捉試劑及生物素接合山羊抗人類IgG抗體(Southern Biotech, AL)作為二級試劑，且經SULFO-TAG™標示之鏈黴抗生物素蛋白(MesoScale Discovery, MD)在Mesoscale Discovery Quickplex SQ 120板讀取儀上用於電化學偵測。校正曲線使用各別個體Fc-IL-2變體融合蛋白作為摻加食蟹獼猴基質中之參考標準，其以1/Y2加權擬合至4參數對數模型。分析物濃度係自反向擬合至校正曲線之ECL信號判定。分析物濃度係自反向擬合至校正曲線之ECL信號判定。血漿濃度-時間輪廓係用於藉由NCA計算平均±標準偏差血漿PK參數。

結果

【1036】 在食蟹獼猴中重複皮下投予之後的PK分析顯示，Fc-IL-2變體融合蛋白（SEQ ID NO: 107.46及114.46）顯示在Cmax下幾乎劑量正比PK，其證據為終末相之目標介導之藥物體內配置。相較於含有F42A/E62A突變之Fc-IL-2變體（異二聚體107.46），含有R38G/F42A/E62A突變之Fc-IL-2變體（異二聚體114.46）具有改善的AUC及Cmax值。在第3劑之AUC的較小差異及減少的累積

比例(AR)係與較高IL-2受體介導之Cl一致。亦有因為人類IL-2及Fc序列之抗藥物抗體(ADA)的證據，其可造成在第2劑之後減少的暴露。重複劑量PK結果總結於表20且描繪於圖13。

**表20**

**Fc-IL-2v異二聚體在向食蟹獼猴重複皮下投予之後之重複劑量PK值**

| 異二聚體名稱 | 劑量 (μg/kg) | $Cmax_{0-14d}$ (μg/mL) | $AUC_{0-14d}$ （μg*天/mL） | $AUC_{28-42d}$ （μg*天/mL） | 平均 AR | ADA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 107.46 | 30 | 0.11 ± 0.03 | 0.31 ± 0.03 | 0.05* | 0.16 | 3/3 |
| | 100 | 0.41 ± 0.01 | 1.11 ± 0.18 | 0.92 ± 0.025 | 0.83 | 0/3 |
| | 300 | 1.61 ± 0.18 | 3.78 ± 0.30 | 2.69 ± 0.07 | 0.71 | 1/3 |
| 114.46 | 30 | 0.12 ± 0.02 | 0.26 ± 0.03 | 0.16 ± 0.01 | 0.60 | 3/3 |
| | 100 | 0.68 ± 0.03 | 1.64 ± 0.60 | 0.94 ± 0.06 | 0.57 | 1/3 |
| | 300 | 1.81 ± 0.19 | 4.27 ± 0.29 | 3.57 ± 1.12 | 0.83 | 1/3 |

SD =標準偏差；AR =累積比例；

*因為ADA陽性之單一動物資料，基於PK異常下降且藉由ADA橋接測定確認

**實例19**

**在重複劑量皮下投予人類Fc-IL-2變體融合蛋白後食蟹獼猴CD8+ T細胞及調節T細胞之擴增**

【1037】 在此實例中，我們評估人類Fc-IL-2變體融合蛋白之活體內藥效動力學。在這項評估中，我們使用流式細胞術監測周邊血液CD8+ T細胞及Treg細胞之數量。

方法

【1038】 將重組人類Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46以30、100、及300 μg/kg經由三次重複皮下投予向食蟹獼猴n=4/組(Covance, WI)投予以表徵藥效動力學。收集周邊血液樣本以藉由流式細胞術進行免疫表型分析。各全血樣本係於Trucount試管(BD Biosciences #340334)中與一組用於識別CD8+ T細胞及Treg細胞之抗體包括CD45、CD3、CD4、CD8、CD25培育30 min。在細胞與FoxP3/轉錄緩衝劑(Invitrogen # 0-5523-00)培育後，用FoxP3之抗體執行胞內染色。使用Trucount珠判定每微升血液之絕對細胞數量。樣本在BD™ LSR II流式細胞儀(BD Biosciences, San Jose, CA)上運行且使用FlowJo (ver 10.3, FlowJo LLC, Ashland, OR)分析。在各個時間點之細胞數量的倍數變化係基於處理前細胞計數計算。圖14描繪所示細胞類型之平均倍數變化±標準誤。

結果

【1039】 皮下投予Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46導致CD8+ T細胞及Treg細胞之擴增的劑量依賴性增加，其尖峰擴增在各劑量後大約第5天。相較於異二聚體107.46（含F42A/E62A變體），異二聚體114.46（含R38G/F42A/E62A變體）誘發Treg細胞之超過4倍較低或較少擴增。在300 μg/kg劑量下，有114.46所致之Treg擴增6.4倍對比107.46所致之Treg擴增27.3倍。每μl血液之絕對細胞數量比起處理前細胞計數的倍數增加描繪於圖14且分別顯示於表21及表22。

**表21**

**在向食蟹獼猴重複皮下投予Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46後第5天$CD8^+$ T細胞的倍數變化**

| 異二聚體名稱 | 劑量(μg/kg) | 第 1 劑 | 第 2 劑 | 第 3 劑 |
|---|---|---|---|---|
| 107.46 | 30 | 1.2 ± 0.2 | 1.4 ± 0.2 | 1.0 ± 0.1 |
| | 100 | 1.8 ± 0.1 | 3.4 ± 0.8 | 2.5 ± 1.1 |
| | 300 | 5.3 ± 1.1 | 9.2 ± 2.2 | 4.9 ± 1.4 |
| 114.46 | 30 | 0.9 ±0.2 | 1.1 ± 0.3 | 1.0 ± 0.2 |
| | 100 | 2.6 ± 1.0 | 4.3 ± 1.7 | 2.4 ± 1.1 |
| | 300 | 5.8 ± 2.6 | 14.9 ± 6.1 | 5.3 ± 0.9 |

倍數變化相對於給藥前水準計算。

顯示平均±標準偏差

## 表22

## 在向食蟹獼猴重複皮下投予Fc-IL-2v異二聚體107.46及114.46後第5天Treg的倍數變化

| 異二聚體名稱 | 劑量(μg/kg) | 第 1 劑 | 第 2 劑 | 第 3 劑 |
|---|---|---|---|---|
| 107.46 | 30 | 2.6 ± 1.3 | 1.7 ± 0.8 | 1.4 ± 0.1 |
| | 100 | 11.0 ± 8 | 12.3 ± 11.1 | 8.7 ± 5.5 |
| | 300 | 27.3 ± 4.2 | 29.3 ± 6.4 | 24.7 ± 2.3 |
| 114.46 | 30 | 2.6 ± 0.8 | 2.4 ± 1.4 | 2.7 ± 1.5 |
| | 100 | 4.9 ± 1.7 | 3.9 ± 1.1 | 3.3 ± 0.3 |
| | 300 | 6.4 ± 2.3 | 8.3 ± 1.1 | 10.8 ± 3.1 |

倍數變化相對於給藥前水準計算。

顯示平均±標準偏差

## 實例20

## Fc-IL-2變體蛋白對於來自慢性HBV對象之CD8+ T細胞的活化

【1040】 在此實例中，我們評估人類Fc-IL-2融合蛋白變體對於HBV抗原特異性CD8+ T細胞反應的活體外效應。在這項評估中，我們利用來自慢性HBV(CHB)對象之周邊血液單核細胞(PBMC)的抗原召回反應測定。

方法

【1041】 將自CHB對象單離之經冷凍保存之周邊血液單核細胞(PBMC)（n = 8個供體；BioIVT）解凍且用培養基(RPMI-1640, 10% HI FBS, 1x PS, 1x NEAA, 25 mM HEPES)洗滌二次以移除DMSO。將PBMC以每孔培養基中250,000個細胞之密度接種在96孔圓底板(Corning #9018)中，且在8 nM之Fc-IL-2v異二聚體114.46存在或不存在下，用HBV核心肽（涵蓋HBV核心抗原之整個序列的15元體重疊肽池）或肌動蛋白對照肽(JPT Peptide Technologies #PM-ACTS)以100 ng/ml刺激6天。在第6天，將PBMC用肽再刺激隔夜，隨後用一組針對CD3、CD4、及CD8之流式細胞術抗體在室溫下染色45分鐘。在表面染色後，將細胞用固定緩衝劑(Invitrogen #00-8222-49)固定，用1X通透化緩衝劑(Invitrogen #00-8333)通透化，且用針對胞內標記IFN-γ及Ki67之抗體染色。接著將細胞洗滌且使用LSR Fortessa X-20 (BD)分析。IFN-γ及Ki67陽性之CD8+ T細胞之頻率（平均±標準偏差）係用於比較處理組。統計顯著性使用單因子ANOVA搭配Tukey事後檢定判定。

結果

【1042】 資料顯示以Fc-IL-2v異二聚體114.46刺激來自慢性HBV對象之PBMC導致因應HBV肽之CD8+ T細胞中IFN-γ及Ki67表現百分比增加。相較於

無Fc-IL-2變體處理組（+ HBV核心肽），以Fc-IL-2變體處理在對照肌動蛋白肽處理細胞中增加IFN-γ+ CD8+ T細胞之頻率平均3.3倍及在HBV核心肽處理細胞中5.1倍。Fc-IL-2變體處理亦在肌動蛋白處理細胞中增加Ki67+ CD8+ T細胞之頻率7.9倍及在HBV核心肽處理細胞中9.6倍。結果描繪於圖15。

【1043】 總結來說，實例1至20之評估（包括生物物理學資料、活體外細胞測定資料、來自非人類靈長動物之活體內藥效動力學及藥物動力學資料）顯示含有IL-2的三個R38G、F42A、E62A突變之Fc-IL-2v分子（異二聚體114.46）相較於其他經測試之IL-2v的數個優點。關於生物物理學資料，異二聚體114.46展示如藉由SPR分析評估之無可測量的結合親和力或可偵測的等溫線結合至IL-2Rα（實例8，$K_D$ > 60 μM）且廢除對於減少Treg透過在Treg上組成性表現之三聚體IL-2Rαβγ之效力而言重要的IL-2Rα結合親和力。此外，分子114.46維持如藉由SPR分析測量之其與Fc-IL-2Rβγ之結合（實例8，$K_D$ = 76 pM），這對於效應細胞活化（例如$CD8^+$ T細胞）而言係重要的。關於活體外細胞測定，相較於普留淨，異二聚體114.46具有大幅減少的對於CTLL-2細胞的效力（大於30,000倍），其表現高水準的IL-2Rα作為三聚體IL-2受體（IL-2Rα、IL-2Rβ、及IL-2Rγ）之一部分，且因此作用為透過三聚體IL-2Rαβγ活化之敏感測定。此外，初代細胞PBMC測定顯示，相較於普留淨，異二聚體114.46所致之Treg活化減少約3000倍，然而$CD8^+$ T細胞及NK細胞活化及增生不受影響（實例10及實例12）。關於來自非人類靈長動物模型之藥物動力學(PK)資料，相較於其他經測試之Fc-IL-2v分子諸如該些在IL-2/IL-2Rα界面僅含有二個突變者（例如異二聚體113.46 (R38G, E62A)及107.46 (F42A, E62A)），異二聚體114.46具有改善的曲線下面積(AUC)及廓清(Cl) PK性質（實例17及實例18）。此外，相較於在IL-

2/IL-2Rα界面僅含有二個突變之異二聚體107.46，異二聚體114.46所致之活體內Treg擴增減少超過4倍（實例19）。

## 實例21

## 鼠代理物Fc-IL-2異二聚體在HBV基因轉殖小鼠模型中之抗病毒及免疫效應

【1044】 在此實例中，我們進一步證實鼠Fc-IL-2變體融合蛋白之活體內抗病毒療效以及免疫活性。在這項評估中，我們利用HBV基因轉殖小鼠模型且在治療後測量HBV DNA之周邊水準以及白血球的數量及功能，包括肝臟HBV特異性$CD8^+$ T細胞。

方法

【1045】 用於本研究之小鼠係HBV複製勝任型基因轉殖小鼠（在C57BL/6背景下之譜系1.3.32；描述於Guidotti, *et al.*, *J. Virol.* (1995) 69(10):6158-69）。所有小鼠在第0天接受2 x $10^4$至5 x $10^6$個HBV核心特異性初始$CD8^+$ T細胞(Cor93 TCR)，如描述於Benechet, *et al. Nature*, (2019) 574(7777):200-205。小鼠係未經治療（陰性對照）或在Cor93 TCR轉移後24小時藉由投予0.05至0.5 mg/kg之小鼠代理物Fc-IL-2分子（例如具有SEQ ID NO: 167.250或165.250）來治療。每時間點（第-21、1、3、5天）收集全血且分析自全血樣本單離之血清的HBV DNA。在Cor93 TCR轉移後三至五天，將小鼠犧牲且自肝臟及脾臟單離白血球。白血球（包括HBV特異性T細胞）之數量及功能係如Guidotti, *et al.*, *Cell* (2015) 161(3):486-500所述評估。肝臟組織學（H&E染色及抗HBcAg免疫螢光或免疫組織化學）係在經固定之樣本上進行。

## 實例22

## 鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體之抗腫瘤活性

【1046】 在此實例中，我們評估鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體168.250在小鼠腫瘤模型中之抗腫瘤活性。

方法

【1047】 雌性C57BL/6小鼠(The Jackson Laboratory)經皮下接種2 x $10^5$個B16-F10細胞。在第0天，當平均腫瘤體積達到94.8 $mm^3$（變異性1.8%）時，將小鼠隨機分組至10隻動物/治療組。鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體168.250或小鼠IgG2a Fc對照蛋白係始於第4天以0.5 mg/kg腹膜內投予每週一次。所有動物的腫瘤尺寸每週測量三次，使用方程式：腫瘤體積(mm3) = (長度×寬度2 × π) /6。組之間的存活統計顯著性係藉由對數等級Mantel-Cox檢定判定。根據倫理準則每日評估動物的臨床病況以及體重減輕及腫瘤負荷。腫瘤負荷超過2000 $mm^3$、或嚴重腫瘤潰瘍、空洞形成、或出血數天被視為安樂死的標準。

結果

【1048】 資料顯示相較於Fc蛋白對照治療（中位數存活：8.5天），以鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體168.250治療顯著增加患有B16-F10腫瘤之小鼠的存活（中位數存活：14天；$p \leq 0.05$）。亦評估腫瘤生長抑制，且顯示相較於Fc蛋白對照治療，鼠代理物Fc-IL-2變體到第7天導致腫瘤生長之中度抑制（平均腫瘤生長抑制= 33.90%及36.95%）。到治療後第12天，相較於在Fc蛋白對照治療組

中之少數存活動物，在Fc-IL-2變體組中之存活動物的腫瘤體積減少。結果描繪於圖16及圖17。

## 實例23

## 單獨鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體及與抗PD-1抗體組合在CT26腫瘤模型中之抗腫瘤活性

【1049】 在此實例中，我們評估單獨鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250及與抗小鼠PD-1抗體組合在同基因CT26結腸腺癌小鼠腫瘤模型中之抗腫瘤活性。監測動物的腫瘤負荷以及存活。

【1050】 雌性C57BL/6小鼠(Taconic Biosciences)經皮下接種0.8 × $10^6$個CT26細胞。在第0天，當腫瘤體積達到平均80至100 $mm^3$時，將小鼠隨機分組至10隻動物/治療組。鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250或小鼠IgG2a Fc對照蛋白係始於第0天以0.50 mg/kg或0.25 mg/kg腹膜內投予每週一次。抗PD-1（BioXcell；選殖株RMP1-14）或大鼠IgG2a同型對照係始於第0天以10 mg/kg腹膜內投予一週二次。所有動物的腫瘤尺寸每週測量三次，使用方程式：腫瘤體積(mm3) = 0.5 ×長度×寬度2。腫瘤體積資料之統計比較係使用在研究第15天（當所有組有10隻動物剩餘時）所做的測量值執行。成對組比較係基於t檢定搭配Bonferroni修正。p值≤ 0.05被視為顯著。組之間的存活統計顯著性係藉由對數等級Mantel-Cox檢定判定。根據倫理準則評估動物的臨床病況、體重減輕及腫瘤負荷。腫瘤負荷超過2000 $mm^3$、或嚴重腫瘤潰瘍、空洞形成、或出血數天被視為安樂死的標準。計算平均腫瘤體積± SEM。

結果

【1051】 資料顯示鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體171.250作為單一藥劑或與抗PD-1組合治療顯著抑制CT26腫瘤生長（第15天t檢定；$p \leq 0.05$）。此外，相較於Fc蛋白對照治療（中位數存活：16天），以0.50 mg/kg之Fc-IL-2v異二聚體171.250或以0.25及0.50 mg/kg與抗PD-1組合治療顯著增加存活（對數等級Mantel-Cox檢定；$p = <0.0001$），擴增中位數存活至多28天（0.50 mg/kg之171.250 +抗PD-1）。結果描繪於圖18及圖19。

## 實例24

## 鼠代理物Fc-IL-2v異二聚體及抗PD-L1在慢性LCMV感染之小鼠模型中之抗病毒效應

【1052】 在此實例中，我們評估單獨鼠Fc-IL-2變體融合蛋白及與抗PD-L1抗體組合之活體內抗病毒療效。在這項評估中，我們利用慢性淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)感染之小鼠模型，且在治療後測量血清病毒力價以及肝臟病毒力價及CD8+ T細胞數量。

方法

【1053】 C57BL/6小鼠藉由尾靜脈注射2.0 x $10^6$個空斑形成單位(pfu)之LCMV選殖株13感染。在感染後第16天及第23天，小鼠（n = 5至7隻小鼠/組）經0.4 mg/kg之僅Fc對照（mIgG2a_LALA_PG Fc KiH；SEQ ID NO: 172及173）、0.4 mg/kg之鼠Fc-IL-2v異二聚體171.250、10 mg/kg之鼠抗PD-L1抗體、或0.4 mg/kg之鼠Fc-IL-2v異二聚體171.250與10 mg/kg之鼠抗PD L1抗體之組合治

療以評估肝臟病毒力價。為了評估血清病毒力價，小鼠（n = 6至8隻小鼠/組）在感染後第21、27、及37天經0.4 mg/kg之僅Fc對照、0.4 mg/kg之鼠Fc-IL-2v異二聚體171.50、10 mg/kg之鼠抗PD-L1抗體、或0.4 mg/kg之鼠Fc-IL-2v異二聚體171.250與10 mg/kg之鼠抗PD L1抗體之組合治療。

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCS VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 172)

GPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKV NNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEKKNWVERNSYSCS VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 173)

【1054】 小鼠在感染後第28天犧牲，且在均質化肝臟組織中之病毒力價使用空斑形成測定判定。小鼠在感染後第40天犧牲，且在血清中之病毒力價使用空斑形成測定判定。在藉由流式細胞術進行之免疫表型分析中，一部分的肝臟組織樣本使用肝臟解離套組(Miltenyi Biotec #130-105-807)處理，且使用gentleMACS組織均質機(Miltenyi Biotec)獲得單一細胞懸浮液。將細胞用一組抗體包括TCRβ、CD4、CD8、及CD44染色。CD8+ T細胞之絕對計數係基於在MACSQuant分析儀10流式細胞儀上取得之樣本體積計算。樣本使用FlowJo (ver 10.3, FlowJo LLC, Ashland, OR)分析。資料表示為平均±標準誤。統計顯著性使用單因子ANOVA搭配Tukey事後檢定判定

結果

【1055】 相較於以僅Fc對照（mIgG2a_LALA_PG Fc KiH；SEQ ID NO: 172及173）治療，以Fc-IL-2v異二聚體171.250或αPD-L1抗體單一藥劑治療在各組第28天減少肝臟LCMV力價大約9倍。Fc-IL-2v異二聚體治療與αPD-L1之組合減少肝臟LCMV力價20倍。相較於以僅Fc對照（mIgG2a_LALA_PG Fc KiH；SEQ ID NO: 172及173）治療，以Fc-IL-2v異二聚體171.250或αPD-L1抗體單一藥劑治療亦分別減少第40天之血清病毒力價大約15倍及4倍。Fc-IL-2v異二聚體治療與αPD-L1之組合減少第40天血清LCMV力價大約32倍。相較於僅Fc治療組，在肝臟中之LCMV力價的減少附帶記憶CD44+ CD8+ T細胞之頻率在Fc-IL-2融合變體組增加3倍、在αPD L1組4倍、及在組合組5倍。結果描繪於圖20。

**實例25**

**鼠Fc-IL-2變體融合蛋白及抗PD-L1在AAV-HBV感染之小鼠模型中之抗病毒效應**

【1056】 在此實例中，我們使用持續AAV-HBV感染之小鼠模型評估與SEQ ID NO:250之Fc域異二聚化之單獨鼠代理物Fc-IL-2變體融合蛋白及與抗PD-L1抗體治療組合之活體內抗病毒療效。

方法

【1057】 C57BL/6小鼠藉由靜脈注射每小鼠4.0 x $10^{10}$病毒基因體拷貝數之攜帶HBV基因體rAAV8-1.3HBVayw之重組腺相關病毒(AAV)感染。始於感染

後五週，小鼠（n = 8/組）每週經由腹膜內注射0.5 mg/kg之僅Fc蛋白（mIgG2a_LALA_PG Fc KiH；SEQ ID NO: 172及173）、0.5 mg/kg之鼠Fc-IL-2變體融合蛋白(SEQ ID NO: 167)、10 mg/kg之鼠抗PD-L1單株抗體、或0.5 mg/kg之鼠Fc-IL-2變體(SEQ ID NO: 167)與10 mg/kg之鼠抗PD-L1抗體之組合治療直到第45天。各劑量後三天，收集血漿樣本且測量HBsAg、HBeAg、及HBV DNA水準。血漿HBsAg及HBeAg藉由ARCHITECT i2000 (Abbott Laboratories, Lake Bluff, IL, USA)判定。血漿HBV-DNA藉由ABI7500即時PCR系統(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)及偵測套組(Sansure Biotech Inc., Changsha, Hunan, China)分析。HBsAg及HBV DNA之血漿水準在圖21A及圖21C中描繪為每mL國際單位(IU)，及HBeAg在圖21B中為每mL Paul Ehrlich Institute單位(PEIU)。

【1058】 在第56天，所有小鼠經安樂死，且藉由機械破壞及紅血球裂解（使用ACK裂解緩衝液；Invitrogen # A1049201）處理脾臟樣本以獲得單一細胞懸浮液。在小鼠脾細胞中之IFN-γ生產T細胞在用單獨培養基或2 μg/ml之HBsAg或HBV核心抗原(HBcAg)肽池（涵蓋HBsAg或HBcAg之整個序列的15元體肽）隔夜刺激2 x $10^5$個細胞後，藉由使用小鼠IFN-γ ELISpotPLUS套組(Mabtec #3321-4APW-10)來定量。IFN-γ斑點形成單位(SFU)使用套組中包括之鏈黴抗生物素蛋白-ALP及BCIP/NBT色原體受質顯露。SFU使用AID iSpot ELISpot讀取儀(Autoimmun Diagnostika GmbH, Strasburg, Germany)計數。如果抗原孔之平均大於15 SFU/$10^6$個脾細胞且超過單獨培養基（加上DMSO）孔之背景值3倍，則反應被視為陽性。在單獨培養基條件下獲得之背景SFU值係自肽

處理條件減去，且資料表示為平均SFU ±標準誤。Fc-IL-2變體治療組之間的統計顯著性使用Kruskal-Wallis檢定搭配Dunn比較判定。

結果

【1059】 相較於HBsAg、HBeAg、及HBV DNA之治療前水準，單獨鼠代理物Fc-IL-2變體或與αPD-L1抗體組合之治療在所有小鼠（各組中n=8）中減少HBsAg、HBeAg、及HBV DNA水準0.5至4.5對數。在Fc-IL-2變體及αPD-L1組合組中，HBsAg、HBeAg、及HBV DNA水準顯示相較於單獨Fc-IL-2變體治療較快速動力學下降之趨勢。最明顯可見的是在組合組中之HBeAg水準，其在第17天後的所有時間點為5.4%至16.7%低於Fc-IL-2變體治療組。在第56天，Fc-IL-2變體組之HBeAg水準係2.16對數PEIU/mL及組合組1.80對數PEIU/mL。資料描繪於圖21。

【1060】 HBV特異性T細胞反應在AAV-HBV感染小鼠治療起始後第56天藉由IFN-γ ELISpot測定測量。相較於經僅Fc治療之小鼠對照組（19 SFU/$10^6$個脾細胞），Fc-IL-2變體單一組治療及Fc-IL-2變體與PD-L1組合治療組在以HBcAg肽池刺激後具有增強的T細胞IFN-γ生產（平均分別為每$10^6$個脾細胞303及143 SFU）。類似地，在以HBsAg肽池刺激後，相較於僅Fc組（每$10^6$個脾細胞69 SFU），Fc-IL-2變體及Fc-IL-2變體與PD-L1組合治療組顯示較高的IFN-γ反應（分別為每$10^6$個脾細胞1084及496 SFU）。結果描繪於圖22。

【1061】 應瞭解本文所述之實例及實施例僅用於說明性之目的，並且根據該等實例及實施例之各式修飾或變化將為所屬領域中具有通常知識者所推知且應被納入本申請案之精神與範圍及隨附之權利要求的範疇內。所有在本文中

引用之出版物、專利及專利申請案全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商基利科學股份有限公司(GILEAD SCIENCES, INC.)

<120> 介白素2-Fc融合蛋白及使用方法

<130> 1348-TW-NP

<140> TW 110137881
<141> 2021-10-13

<150> US 63/181,075
<151> 2021-04-28

<150> US 63/104,376
<151> 2020-10-22

<160> 265

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> T、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (63)..(63)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> L、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (69)..(69)
<223> Q、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> Y、G、或A

<400> 1

```
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1               5                  10                  15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
            20                  25                  30

Xaa Met Leu Xaa Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
        35                  40                  45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Xaa Val
    50                  55                  60

Leu Asn Xaa Ala Xaa Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
```

65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Xaa Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 2
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> L、G、或A

<400> 2
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Xaa Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 3
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> E、G、或A

<400> 3

```
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1               5                  10                  15


Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
            20                  25                  30


Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
        35                  40                  45


Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
    50                  55                  60


Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65                  70                  75                  80


Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
                85                  90                  95


Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
            100                 105                 110
```

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 4
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> E、G、或A

<400> 4
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val

50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 5
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> E、G、或A

<400> 5
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

20 25 30

Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 6
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> R、S、G、或A

<400> 6
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Xaa Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 7
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 7
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 8
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 8
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 9
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 9
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Gly Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 10
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 10
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Ala Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 11
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<400> 11
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Gly Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 12
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 12
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 13
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 13
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val

50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 14
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 14
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr

85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 15
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 15
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120 125

<210> 16
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 16
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 17
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 17
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Ala Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 18
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 18
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 19
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 19
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gly Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 20
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 20
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Gly Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 21
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 21
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Ala Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 22
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 22
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 23
<211> 128
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 23
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 24
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 24
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu

1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 25
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 25
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu

35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 26
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 26
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu

65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 27
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 27
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe

100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 28
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 28
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 29

<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 29
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 30
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 30
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 31
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 31
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 32
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 32
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 33
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 33
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 34
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 34
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 35
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 35
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 36
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<400> 36
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 37
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 37
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

20 25 30

Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 38
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 38
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val

50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 39
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 39
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr

85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 40
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 40
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120 125

<210> 41
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 41
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 42
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 42
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 43
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 43
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu
1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
20 25 30

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120 125

<210> 44
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 44
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 45
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 45
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 46
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 46

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
```

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 47
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 47
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 48
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 48
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 49
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 49
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 50
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 50
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 51
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 51

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
```

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 52
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 52
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 53
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 53
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 54
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 54
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 55
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 55
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Leu His Glu Ala Leu His Ser Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 56
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 56

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
```

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Leu His Glu Ala Leu His Ser Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 57
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 57
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 58
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 58
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 59
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 59
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 60
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 60
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 61
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 61

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
```

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 62
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 62
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 63
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 63
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 64
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 64
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 65
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 65
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 66
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 66

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
```

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 67
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 67
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 68
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 68
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 69
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 69
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 70
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 70
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 71
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 71

```
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
```

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 72
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 72
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74
<211> 232
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 74
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

```
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
```

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 75
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> T、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (285)..(285)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (304)..(304)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (305)..(305)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (311)..(311)

<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (315)..(315)
<223> L、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (317)..(317)
<223> Q、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (350)..(350)
<223> Y、G、或A

<400> 75

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125
```

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Xaa Xaa Lys Phe Xaa
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa
290 295 300

Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Xaa Val Leu Asn Xaa Ala Xaa Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Xaa Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 76
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (285)..(285)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (304)..(304)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (305)..(305)
<223> E、G、或A

<220>

<221> MOD_RES
<222> (315)..(315)
<223> L、G、或A

<400> 76

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
```

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa
290 295 300

Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Xaa Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 77
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (285)..(285)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (304)..(304)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (305)..(305)
<223> E、G、或A

<400> 77
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Xaa
290 295 300

Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 78
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES

<222> (285)..(285)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (305)..(305)
<223> E、G、或A

<400> 78

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140
```

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 79
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (285)..(285)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (305)..(305)
<223> E、G、或A

<400> 79
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 80
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (281)..(281)
<223> R、S、G、或A

<400> 80
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 81
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 81

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 82
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 82

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 83
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 83
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Gly Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 84
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 84
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Ala Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 85
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 85
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Gly Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 86
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 86
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 87
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 87
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 88
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 88
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

```
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

```
Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Ala
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375
```

<210> 89
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 89

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 90
<211> 376

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 90

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175
```

```
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365
```

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 91
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 91
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Ala Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 92
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 92
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320
```

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 93
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 93
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

```
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gly Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 94
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 94
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Gly Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 95
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 95
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

```
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255
```

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Ala Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 96
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 96
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

```
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 97
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 97

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 98
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 98

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175
```

```
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375
```

<210> 99
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 99

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 100
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 100
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
    290                 295                 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335
```

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 101
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 101
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 102
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 102
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 103
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 103
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 104
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 104
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

```
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 105
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 105
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 106
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 106

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375
```

<210> 107
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 107

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 108
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 108
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

```
Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335
```

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 109
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 109
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 110
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 110
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 111
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 111
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 112
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 112
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

```
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Gly
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 113
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 113
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

```
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

```
Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
    290                 295                 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
    370                 375
```

<210> 114
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 114

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 115
<211> 376

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 115

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175
```

```
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        195                 200                 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
                245                 250                 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
        275                 280                 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
    290                 295                 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305                 310                 315                 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
                325                 330                 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
        355                 360                 365
```

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 116
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 116
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ala
290 295 300

Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 117
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 117
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
245 250 255

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
275 280 285

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
305 310 315 320

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
325 330 335

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
340 345 350

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
355 360 365

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 118
<211> 381
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 118
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys
245 250 255

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
260 265 270

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
275 280 285

Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
290 295 300

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
305 310 315 320

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
325 330 335

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
340 345 350

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
355 360 365

Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375 380

<210> 119
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (287)..(287)
<223> T、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (291)..(291)

<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (307)..(307)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (308)..(308)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (314)..(314)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (318)..(318)
<223> L、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (320)..(320)
<223> Q、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (353)..(353)
<223> Y、G、或A

<400> 119

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
```

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Xaa Xaa
275 280 285

Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Xaa Val Leu Asn Xaa Ala Xaa
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Xaa Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 120
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> F、G、或A

<220>

<221> MOD_RES
<222> (291)..(291)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (307)..(307)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (308)..(308)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (318)..(318)
<223> L、G、或A

<400> 120

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Pro | Lys | Ser | Ser | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pro | Glu | Ala | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln |
| 65 | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln |
| | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leu | Pro | Ala | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | |

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa
275 280 285

Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Xaa Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 121
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (291)..(291)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (307)..(307)
<223> E、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (308)..(308)
<223> E、G、或A

<400> 121

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190
```

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa
275 280 285

Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Xaa Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 122
<211> 379

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (291)..(291)
<223> Y、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (308)..(308)
<223> E、G、或A

<400> 122

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
```

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa
275 280 285

Lys Phe Xaa Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 123
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (288)..(288)
<223> F、G、或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (308)..(308)
<223> E、G、或A

<400> 123

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Xaa
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Xaa Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 124
<211> 379
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (284)..(284)
<223> R、S、G、或A

<400> 124

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
```

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Xaa Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 125
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 125
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

```
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
        275                 280                 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
    290                 295                 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
```

325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 126
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 126
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 127
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 127
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Gly Phe

275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 128
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 128
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Ala Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 129
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 129
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
```

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Gly
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 130
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 130
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 131
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 131

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
```

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 132
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 132

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160
```

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 133
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 133
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 134
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 134
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 135
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 135
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Ala Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 136
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 136
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 137
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 137
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gly
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 138
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 138
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

```
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
```

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Gly Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 139
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<400> 139

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190
```

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Ala Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 140

<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 140

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
```

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 141
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 141
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

```
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
        275                 280                 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
    290                 295                 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
                325                 330                 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
```

340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 142
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 142
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 143
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 143
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
        275                 280                 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
```

290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 144
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 144
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 145
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 145
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr

245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 146
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 146
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 147
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 147

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
```

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 148
<211> 379
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 148

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175
```

```
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala
        275                 280                 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
    290                 295                 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
                325                 330                 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
            340                 345                 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
        355                 360                 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
```

370 375

<210> 149
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 149

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 150
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 150
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

```
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala
        275                 280                 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
    290                 295                 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
```

325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 151
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 151
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 152
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 152
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala

275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 153
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 153
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 154
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 154
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
```

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 155
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 155
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 156
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 156

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
```

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Gly Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 157
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 157

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
            260                 265                 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
        275                 280                 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
    290                 295                 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
                325                 330                 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
            340                 345                 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
```

355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 158
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 158
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 159
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 159
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 160
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 160
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Gly Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Ala Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 161
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 161
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

```
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
                245                 250                 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
```

260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 162
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 162
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Lys Thr
245 250 255

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
260 265 270

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
275 280 285

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
290 295 300

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
325 330 335

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
340 345 350

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
355 360 365

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
370 375

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 163
Ala Pro Thr Ser Ser
1 5

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 165

```
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
            20                  25                  30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
        35                  40                  45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
    50                  55                  60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
                85                  90                  95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
```

130 135 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145 150 155 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
245 250 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 166
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 166
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
85 90 95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
100 105 110

```
Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
    130                 135                 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145                 150                 155                 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
                165                 170                 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
            180                 185                 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
        195                 200                 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
    210                 215                 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
                245                 250                 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
            260                 265                 270

Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Leu Pro Lys
        275                 280                 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly
    290                 295                 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Gly Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
```

305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 167
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 167
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

85 90 95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
130 135 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145 150 155 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
245 250 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 168
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 168
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

```
Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
                85                  90                  95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
    130                 135                 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145                 150                 155                 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
                165                 170                 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
            180                 185                 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
        195                 200                 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
    210                 215                 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
                245                 250                 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
```

260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Ala Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 169
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 169
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
85 90 95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
130 135 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145 150 155 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
245 250 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Gly Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Ala Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 170
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 170
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

```
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
            20                  25                  30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
        35                  40                  45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
    50                  55                  60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
                85                  90                  95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
    130                 135                 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145                 150                 155                 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
                165                 170                 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
            180                 185                 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
        195                 200                 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
```

210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
245 250 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Gly Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Ala Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 171
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<400> 171

```
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
            20                  25                  30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
        35                  40                  45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
    50                  55                  60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
                85                  90                  95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
    130                 135                 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145                 150                 155                 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
                165                 170                 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
            180                 185                 190
```

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Gln His Leu Glu Gln
245 250 255

Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Lys Leu Pro Gly Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Leu Pro Lys
275 280 285

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Ala Leu Gly
290 295 300

Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu
305 310 315 320

Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys
325 330 335

Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
340 345 350

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Ala Gln Ser
355 360 365

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
370 375

<210> 172

<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 172

```
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
            20                  25                  30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
        35                  40                  45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
    50                  55                  60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
                85                  90                  95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
        115                 120                 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
    130                 135                 140

Gln Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145                 150                 155                 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
```

165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

<210> 173
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 173
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

85 90 95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
130 135 140

Gln Val Thr Leu Ser Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145 150 155 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

<210> 174
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 174
Lys Leu Ile Cys

1

<210> 175
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 175
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 176
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 176
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

gccatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 177
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 177
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctgg gcttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 178
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 178
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctgg ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 179

<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 179
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccggcaagtt ctacatgcct aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 180
<211> 1128

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 180
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt ctacatgcct aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 181
<211> 1128
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 181
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt cggcatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 182
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 182
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt cgccatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 183
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 183
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcaccttcag 900

tgtctggaag ccgaactgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 184
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 184
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgtctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 185
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多核苷酸

<400> 185
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcctctggaa gccgtgctga atctggccca gagcaagaac 960

tttcacctga ggcctcggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 186
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 186
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga acggcgccca gagcaagaac 960

tttcacctga ggcctcggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 187
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 187
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccgg cagcaagaac 960

ttccacctga ggcctagaga tctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 188
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 188

gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caacctttat gtgcgagggc gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 189
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 189
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcacctccag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaaa 1020

ggcagcgaga caacctttat gtgcgaggcc gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 190
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 190
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 191
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 191
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 192
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 192
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 193
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 193
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 194
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 194
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 195
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 195
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt tggcatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 196
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 196
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcaccttcag 900

tgtctggaag ccgctctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 197
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 197
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcaccttcag 900

tgtctggaag ccgctctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 198
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 198
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 199
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 199
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggatctg gtggtggtgg atctggcggc 720

ggaggtagcg gtggtggcgg ttcttctacc aagaaaaccc agctgcagtt ggagcatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt tgccatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga acggcgccca gtccaagaac 960

ttccatctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 200
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 200
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccgccaagtt tggcatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 201
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 201
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 202
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 202
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtccct tggcggaggc ggaggatctg gtggtggcgg atctggcggc 720

ggaggtagcg gtggcggtgg atcttctacc aagaaaaccc agctgcagtt ggagcatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaatggc atcaacaatt acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 203
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 203
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt tggcatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 204
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 204
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt tggcatgcct aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 205
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 205
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 206
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 206
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag ctgagctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 207
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 207
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt cggcatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 208
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 208
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 209
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 209
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 210
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 210
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtccct tggcggaggc ggaggatctg gtggtggcgg atctggcggc 720

ggaggtagcg gtggcggtgg atcttctacc aagaaaaccc agctgcagtt ggagcatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaatggc atcaacaatt acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggccctgaa gcctctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 211
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 211
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccgccaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcaccttcag 900

tgtctggaag ccgctctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 212
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 212
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtctct tggcggaggc ggaggaagtg gtggcggagg ttctggtggc 720

ggtggatcag gcggtggcgg aagctctaca aagaaaaccc agctgcaact ggaacatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaacggc atcaacaact acaagaaccc caagctgacc 840

ggcatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa gcaccttcag 900

tgtctggaag ccgctctgaa gcccctggaa gaggtgctga atctggccca gagcaagaac 960

ttccacctga ggcctaggga cctgatcagc aacatcaacg tgatcgtgct ggaactgaag 1020

ggcagcgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagccaccat cgtggaattt 1080

ctgaacagat ggatcacctt cagccagagc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 213
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 213
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gtcaagggct tctacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctccttctt tctgtactcc cgcctgaccg tggacaagtc cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacacccag 660

aagtccctgt ctctgtccct tggcggaggc ggaggatctg gtggtggcgg atctggcggc 720

ggaggtagcg gtggcggtgg atcttctacc aagaaaaccc agctgcagtt ggagcatctg 780

ctgctggacc tgcagatgat cctgaatggc atcaacaatt acaagaaccc caagctgacc 840

cggatgctga ccttcaagtt ctacatgccc aagaaggcca ccgagctgaa acatctgcag 900

tgcctggaag aggaactgaa gcccctggaa gaagtgctga atctggccca gtccaagaac 960

ttccacctga ggcctcggga cctgatctcc aacatcaacg tgatcgtgct cgagctgaag 1020

ggctccgaga caaccttcat gtgcgagtac gccgacgaga cagctaccat cgtggaattt 1080

ctgaaccggt ggatcacctt cagccagtcc atcatcagca ccctgacc 1128

<210> 214
<211> 687
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 214
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccaa gaggatcctg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaacagc 240

acctatagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctagctcca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agccaagaga accccaggtg tacacactgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gagctgcgcc gtgaagggct tttacccttc cgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gacagcgacg gctcattctt cctggtgtcc agactgaccg tggacaagag cagatggcaa 600

gagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cacgaggccc tgcacaaccg gtttacccag 660

aagtctctga gcctgagcct gggcaaa 687

<210> 215

<211> 687
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<400> 215
gagtctaagt acggccctcc ttgtcctcca tgtcctgctc cagaagcagc tggcggccct 60

tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gacccctgaa 120

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccaa gaggatcccg aggtgcagtt caattggtac 180

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gttcaactcc 240

acctacagag tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 300

tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccttccagca tcgaaaagac catctccaag 360

gccaagggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccaagcca agaggaaatg 420

accaagaacc aggtgtccct gtcctgcgcc gtgaagggct tctacccttc tgatatcgcc 480

gtggaatggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg 540

gactccgacg gctctttctt tctggtgtcc cgcctgaccg tggacaagtc tagatggcaa 600

gagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacag attcacccag 660

aagtccctgt ctctgtccct gggcaaa 687

<210> 216
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 216
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 217
<211> 134
<212> PRT
<213> 恆河獼猴(Macaca mulatta)

<400> 217
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Asp Thr Lys Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Leu Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 218
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 218
Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Ser

<210> 219
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 219
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser
20

<210> 220
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 220
Met Pro Ala Ile Ala Val Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Trp Cys Phe
1 5 10 15

Leu Gln Val Glu Ser
20

<210> 221
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 221
Met Arg Ala Pro Gly Cys Gly Arg Leu Val Leu Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Leu Ala
20

<210> 222
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 222

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys
20

<210> 223
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 223
Met Trp Leu Gln Ser Leu Leu Leu Leu Gly Thr Val Ala Cys Ser Ile
1 5 10 15

Ser Val

<210> 224
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 224
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Ala Arg
20

<210> 225
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 225
Met His Arg Arg Arg Ser Arg Ser Cys Arg Glu Asp Gln Lys Pro Val
1 5 10 15

<210> 226
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 226
Met Arg Lys Ala Ala Val Ser His Trp Gln Gln Gln Ser Tyr Leu Asp
1 5 10 15

Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 227
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 227
Met Lys Ala Ser Ala Ala Leu Leu Cys Leu Leu Leu Thr Ala Ala Ala
1 5 10 15

Phe Ser Pro Gln Gly Leu Ala
20

<210> 228
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 228
Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys
35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Gly
65 70 75

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 229
Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
1 5 10 15

Ala

<210> 230
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 230
Met Lys Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Phe Ile Gly Val Asn Cys
1 5 10 15

<210> 231
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 231
Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu
1 5 10 15

Ser Gly Ile Gln Gly
20

<210> 232
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 232
Glu Pro Lys Ser Cys
1 5

<210> 233
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 233
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205
```

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 234
<211> 149
<212> PRT
<213> 家鼷鼠(Mus musculus)

<400> 234
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30

Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
35 40 45

Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
65 70 75 80

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys
100 105 110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140

Ser Thr Ser Pro Gln
145

<210> 235
<211> 23
<212> PRT
<213> 家鼷鼠(Mus musculus)

<400> 235
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
20

<210> 236
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 236
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 237
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 238
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 238
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu
20

<210> 239
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 239
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 240
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 241
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 241

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1               5                  10                  15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 242
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 242
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 243
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 243
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 244
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(20)
<223> 此序列可涵蓋3至5個「Gly Gly Gly Ser」
重複單元

<400> 244
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 245
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(25)
<223> 此序列可涵蓋3至5個「Gly Gly Gly Gly Ser」
重複單元

<400> 245
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 246
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 246
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 247
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 247
Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu
1 5

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 248
Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg Arg
1 5 10 15

<210> 249
<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 249
Arg Arg Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 250
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 250
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn
1 5 10 15

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
20 25 30

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
50 55 60

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
85 90 95

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys
130 135 140

Gln Val Thr Leu Ser Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
145 150 155 160

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
165 170 175

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys
180 185 190

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys
195 200 205

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

<210> 251
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 251
Lys Lys Val Val Tyr Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Asn Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Val Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60

Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Val
85 90 95

Val Val Gly

<210> 252
<211> 203
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 252
Lys Lys Val Val Tyr Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Asn Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Val Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60

Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Val
85 90 95

Val Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Lys Lys Val Val Tyr Gly Lys Lys
100 105 110

Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Asn Ile
115 120 125

Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln
130 135 140

Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Val Asp
145 150 155 160

Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys
165 170 175

Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp
180 185 190

Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Val Val Val Gly
195 200

<210> 253
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 253
Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60

Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
85 90 95

Val Phe Gly

<210> 254
<211> 203
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 254
Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn
20 25 30

Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro
35 40 45

Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln
50 55 60

Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys
100 105 110

Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile
115 120 125

Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln
130 135 140

Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp
145 150 155 160

Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys
165 170 175

Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp
180 185 190

Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly
195 200

<210> 255
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 255
Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala
1 5 10 15

```
Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser
            20                  25                  30

Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys
        35                  40                  45

Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu
    50                  55                  60

Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu
65                  70                  75                  80

Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln
                85                  90                  95

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
            100                 105                 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
        115                 120                 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
    130                 135                 140

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145                 150                 155                 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
                165                 170                 175

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
            180                 185                 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
        195                 200                 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Gly Ala Gln Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220
```

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg
420 425 430

Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly Ser
435 440 445

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 256
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 256
Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95

Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125

Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160

Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr
165 170 175

Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190

Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205

Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220

Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
225 230 235 240

Gly Ala Gln Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe
465 470 475 480

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu His His His His His His His
485 490 495

His

<210> 257
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 257
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 258
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成8xHis標籤

<400> 258
His His His His His His His His
1 5

<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 259
Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 260
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 260

```
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1               5                  10                  15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            20                  25                  30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        35                  40                  45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    50                  55                  60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        115                 120                 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    130                 135                 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                 150                 155                 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                165                 170                 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            180                 185                 190
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 261
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<400> 261
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 262
<211> 134
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴(Macaca fascicularis)

<400> 262
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Arg His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Ser Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Asp Thr Lys Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
85 90 95

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Leu Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
115 120 125

Ile Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 263
Lys Leu Leu Glu Ile Ala Pro Asn Cys
1 5

<210> 264
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 264
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<400> 265
Gly Gly Gly Ser
1

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種異二聚體，其包含人類IgG4 Fc-IL-2v融合蛋白，該融合蛋白包含(i) SEQ ID NO: 114之第一胺基酸序列；及(ii) 包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列之第二Fc區。

【請求項2】 如請求項1之異二聚體，其中包含該第一Fc域之多肽包含第一N端信號肽或前導序列，且包含該第二Fc域之多肽包含第二N端信號肽或前導序列。

【請求項3】 如請求項2之異二聚體，其中該第一N端信號肽或前導序列及該第二N端信號肽或前導序列係相同。

【請求項4】 如請求項2之異二聚體，其中該第一N端信號肽或前導序列及該第二N端信號肽或前導序列係不同。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之異二聚體，其中該異二聚體不特異性結合任何Fc受體或介白素2受體次單元β (IL-2RB; CD122)與介白素2受體次單元γ (IL-2RG; CD132)之複合體以外的任何抗原。

【請求項6】 如請求項1至4中任一項之異二聚體，其中該第二Fc域不融合至抗原結合域。

【請求項7】 如請求項1至4中任一項之異二聚體，其中該第一Fc域及該第二Fc域皆不融合至抗原結合域。

【請求項8】 如請求項1至4中任一項之異二聚體，其中該異二聚體包含至少6、9、12、15、18、21、24小時或更長的人類血清半衰期。

【請求項9】 一種多核苷酸或多個多核苷酸，其編碼如請求項1至8中任一項之異二聚體的該Fc-IL-2v融合蛋白及該第二Fc區。

【請求項10】 如請求項9之多核苷酸或多個多核苷酸，其中編碼該Fc-IL-2v融合蛋白之該多核苷酸包含選自由SEQ ID NO: 209至210所組成之群組的核酸，或與選自由SEQ ID NO: 209至210所組成之群組的核酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的核酸序列。

【請求項11】 如請求項9之多核苷酸或多個多核苷酸，其中編碼該第二Fc區之該多核苷酸包含選自由SEQ ID NO: 214至215所組成之群組的核酸，或與選自由SEQ ID NO: 214至215所組成之群組的核酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%同一性的核酸序列。

【請求項12】 如請求項9之多核苷酸或多個多核苷酸，其中該多核苷酸或多個多核苷酸係選自由DNA、cDNA、RNA、或mRNA所組成之群組。

【請求項13】 一種表現卡匣或多個表現卡匣，其包含可操作地連接至如請求項9至12中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸之一或多個調節序列。

【請求項14】 一種細胞或細胞群，其包含如請求項9至12中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸、或如請求項13之表現卡匣，其中該細胞或細胞群表現如請求項1至8中任一項之異二聚體。

【請求項15】 如請求項14之細胞或細胞群，其中該細胞或細胞群係真核細胞。

【請求項16】 如請求項14至15中任一項之細胞或細胞群，其中該細胞或細胞群包含哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、或酵母菌細胞。

【請求項17】 如請求項16之細胞或細胞群，其中該哺乳動物細胞係中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

【請求項18】 如請求項16之細胞或細胞群，其中該哺乳動物細胞係人類細胞。

【請求項19】 如請求項18之細胞或細胞群，其中該細胞係人類胚胎腎細胞。

【請求項20】 一種生產Fc-IL-2融合蛋白異二聚體之方法，該方法包含：

a) 在足以表現該等 Fc-IL-2 融合蛋白異二聚體分子之條件下，於細胞培養中培養如請求項 14 至 19 中任一項之細胞或細胞群，該細胞或細胞群係經如請求項 9 至 12 中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸、或如請求項 13 之表現卡匣或多個表現卡匣轉形；及

b) 自該細胞培養單離或純化該等 Fc-IL-2 融合蛋白異二聚體分子。

【請求項21】 如請求項20之方法，其中該Fc-IL-2融合多肽及該Fc多肽係於相同細胞中表現及組裝。

【請求項22】 如請求項20之方法，其中該單離或純化步驟包含蛋白A層析法。

【請求項23】 如請求項22之方法，其中該單離或純化步驟進一步包含蛋白A層析法洗出液之流內(in-stream) pH中和作用或立即pH中和作用。

【請求項24】 如請求項22之方法，其中該單離或純化步驟進一步包含陰離子交換層析法。

【請求項25】 如請求項22之方法，其中至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或更多之該等Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子係經單離或純化。

【請求項26】 如請求項22之方法，其中該細胞或細胞群係於至少2L或更多的培養體積中培養。

【請求項27】 如請求項22之方法，其進一步包含將該等Fc-IL-2融合蛋白異二聚體分子調配成適用於向人類對象投予之無菌醫藥組成物。

【請求項28】 一種醫藥組成物，其包含如請求項1至8中任一項之異二聚體、如請求項9至12中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸、或如請求項13之表現卡匣及醫藥上可接受之載劑。

【請求項29】 如請求項28之醫藥組成物，其中該組成物包含水性配方。

【請求項30】 如請求項28之醫藥組成物，其包含濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內之該異二聚體。

【請求項31】 如請求項28之醫藥組成物，其中該組成物係經冷凍乾燥。

【請求項32】 如請求項28之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【請求項33】 如請求項28之醫藥組成物，其進一步包含第二治療劑。

【請求項34】 如請求項28之醫藥組成物，其進一步包含第二及第三治療劑。

【請求項35】 一種如請求項1至8中任一項之異二聚體、如請求項9至12中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸、如請求項13之表現卡匣、或如請求項28至

34中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，其中該藥物係用於減少及/或抑制有需要之對象的癌細胞或癌細胞群復發、生長、增生、移動、及/或轉移。

【請求項36】 如請求項35之用途，其中該藥物進一步包含一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑，或該藥物係用於與一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑共投。

【請求項37】 如請求項35之用途，其中該一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑係選自由下列所組成之群組：核苷類似物、紫杉烷、鉑配位錯合物、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、烷化劑、亞硝基尿素、烷基磺酸酯、及其混合物。

【請求項38】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於與FOLFOX方案、FOLFIRI方案、FOLFOXIRI方案、或FOLFIRINOX方案共投。

【請求項39】 如請求項35之用途，其中該對象患有癌症。

【請求項40】 如請求項35之用途，其中該對象處於癌症緩解中。

【請求項41】 如請求項35之用途，其中該對象患有實體腫瘤。

【請求項42】 如請求項41之用途，其中該腫瘤係惡性腫瘤。

【請求項43】 如請求項41至42中任一項之用途，其中該腫瘤係轉移性腫瘤。

【請求項44】 如請求項41至42中任一項之用途，其中該對象患有選自由上皮腫瘤、腺體腫瘤、間葉或軟組織腫瘤、及淋巴瘤所組成之群組的癌症。

【請求項45】 如請求項41至42中任一項之用途，其中該對象患有在或起源於選自由下列所組成之群組的組織或器官中之實體腫瘤：

- 骨；
- 唇及口腔；

- 食道；
- 胃腸道，包括胃、小腸及平滑肌、結腸、直腸、肛門；
- 胰臟;
- 膽囊；
- 神經內分泌；
- 甲狀腺；
- 肝臟；
- 腎；
- 乳房，
- 腹膜；
- 女性性器官組織，包括卵巢、輸卵管、子宮、子宮內膜癌、平滑肌瘤、混合上皮及間葉腫瘤、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性密拉氏管混合腫瘤、妊娠性滋養層腫瘤、外陰、陰道；
- 男性性器官組織，包括前列腺、睪丸、陰莖；
- 膀胱；
- 腦；
- 眼；
- 頭頸；
- 胸腺；
- 心臟；
- 肺部；
- 淋巴；

- 中樞神經系統(CNS)；
- 神經內分泌組織；
- 皮膚；及
- 軟組織。

【請求項46】 如請求項41至42中任一項之用途，其中該對象患有選自由黑色素瘤、頭頸、卵巢、間皮瘤、子宮內膜、前列腺、肉瘤、神經胚細胞瘤、肝臟、肺部、乳房、食道、胃、及胰所組成之群組的實體腫瘤癌症。

【請求項47】 如請求項41至42中任一項之用途，其中該對象患有選自由肺癌、結直腸癌、乳癌、前列腺癌、子宮頸癌、及頭頸癌所組成之群組的癌症。

【請求項48】 如請求項35之用途，其中該對象未接受過或尚未接受化學療法。

【請求項49】 如請求項35之用途，其中該對象已接受淋巴細胞除盡化學療法方案。

【請求項50】 如請求項35之用途，其中該對象具有骨髓細胞或未除盡骨髓細胞。

【請求項51】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於與一或多種額外治療劑共投。

【請求項52】 如請求項51之用途，其中該一或多種額外治療劑包含一或多種免疫檢查點抑制劑，該一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之抗體抑制劑。

【請求項53】 如請求項52之用途，其中該CTLA4之抗體抑制劑係選自由伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、

AGEN1884（紮利夫利單抗(zalifrelimab)）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)所組成之群組。

【請求項54】 如請求項52之用途，其中該程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）之抗體抑制劑係選自由下列所組成之群組：賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-

105、CS-1003、BI-754091、LZM-009、Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。

【請求項55】 如請求項52之用途，其中該CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）之抗體抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗(avelumab) (BAVENCIO®; MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167, HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)。

【請求項56】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於全身或局部投予。

【請求項57】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於經由選自靜脈內、皮下、肌肉內、皮內、腫瘤內、及黏膜之途徑投予。

【請求項58】 如請求項35之用途，其中該藥物及該一或多種額外治療劑係藉由相同投予途徑投予。

【請求項59】 如請求項35之用途，其中該藥物及該一或多種額外治療劑係藉由不同投予途徑投予。

【請求項60】 如請求項35之用途，其中該藥物及該一或多種額外治療劑係根據相同排程共投。

【請求項61】 如請求項35之用途，其中該藥物及該一或多種額外治療劑係根據不同排程共投。

【請求項62】 如請求項35之用途，其中該異二聚體、該多核苷酸、或該醫藥組成物係以每劑0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內之劑量投予。

【請求項63】 如請求項35之用途，其中該異二聚體、該多核苷酸、或該醫藥組成物係以每劑0.02 mg至100 mg範圍內之劑量投予。

【請求項64】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於多次投予。

【請求項65】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於在至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、或更長的時間期間內投予。

【請求項66】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於在相隔至少1週且至多相隔至少2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月的預定間隔下投予一或多次。

【請求項67】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於每兩週一次或每三週一次、或較不頻繁地投予。

【請求項68】 如請求項35之用途，其中該藥物係用於在介於每二週一次至每三週一次之間的間隔或多個間隔下皮下投予二或更多次。

【請求項69】 如請求項35之用途，其中該異二聚體具有至少6、9、12、15、18、21、24小時或更長的人類血清半衰期。

【請求項70】 如請求項35之用途，其中該對象或該哺乳動物係人類。

【請求項71】 一種套組，其包含一或多個單一劑量的如請求項1至8中任一項之異二聚體、如請求項9至12中任一項之多核苷酸或多個多核苷酸、如請求項13之表現卡匣、或如請求項28至34中任一項之醫藥組成物。

【請求項72】 如請求項71之套組，其中該一或多個單一劑量係於單一容器中。

【請求項73】 如請求項71之套組，其中該一或多個單一劑量係於二或更多個分開容器中。

【請求項74】 如請求項71至73中任一項之套組，其包含一或多個選自由小瓶、安瓿、及預裝載注射器所組成之群組的容器。

【請求項75】 如請求項71至73中任一項之套組，其包含一或多個容器，該一或多個容器包含於水溶液中之該異二聚體、該多核苷酸或該醫藥組成物。

【請求項76】 如請求項75之套組，其中該水溶液包含濃度在0.05 mg/ml至50 mg/ml範圍內之該異二聚體、該多核苷酸、或該醫藥組成物。

【請求項77】 如請求項71至73中任一項之套組，其中該一或多個單一劑量係相同。

【請求項78】 如請求項71至73中任一項之套組，其中該一或多個單一劑量係不同。

【請求項79】 如請求項71至73中任一項之套組，其中各單一劑量係在每劑0.5 μg/kg至1000 μg/kg範圍內。

【請求項80】 如請求項71至73中任一項之套組，其中各單一劑量係在每劑0.02 mg至100 mg範圍內。

【請求項81】 如請求項71至73中任一項之套組，其進一步包含一或多個單一劑量的一或多種額外治療劑。

【請求項82】 如請求項81之套組，其包含一或多個單一劑量的一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑。

【請求項83】 如請求項82之套組，其包含一或多個單一劑量的一或多種抗腫瘤劑或化學治療劑係選自由下列所組成之群組：核苷類似物、紫杉烷、鉑配位錯合物、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、烷化劑、亞硝基尿素、烷基磺酸酯、及其混合物。

【請求項84】 如請求項81之套組，其包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、或CTLA4之抗體抑制劑。

【請求項85】 如請求項84之套組，其中該CTLA4之抗體抑制劑係選自由伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、

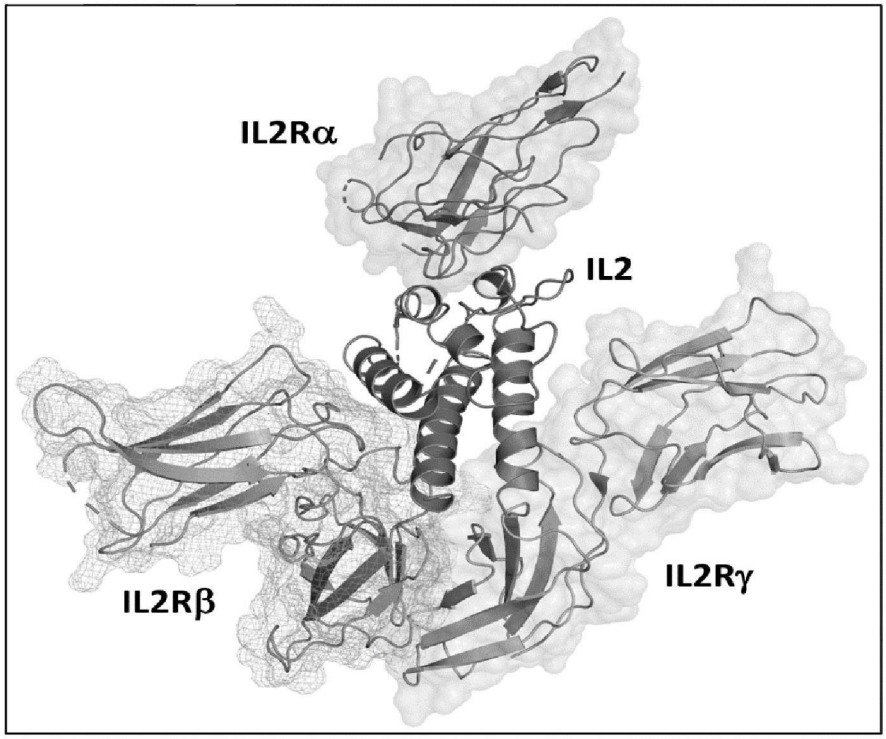
AGEN1884（紮利夫利單抗(zalifrelimab)）、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)所組成之群組。

【請求項86】 如請求項84之套組，其中該程序性細胞死亡1（PDCD1；NCBI基因ID：5133；CD279、PD-1、PD1）之抗體抑制劑係選自由下列所組成之群組：賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122, GLS-010, WBP-3055)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3475, SCH900475)、尼沃魯單抗(nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106)、賽米單抗(cemiplimab)（LIBTAYO®；賽米單抗-rwlc、REGN-2810）、匹利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、AMG-404、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501, APL-501, GB 226)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、信迪利單抗(sintilimab) (TYVYT®; IBI-308)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042, WBP-285)、拉立珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)；薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、斯魯利單抗(serplulimab) (HLX-10)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN2034)、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD 100)、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-4014)、AK-103 (HX-008)、AK-

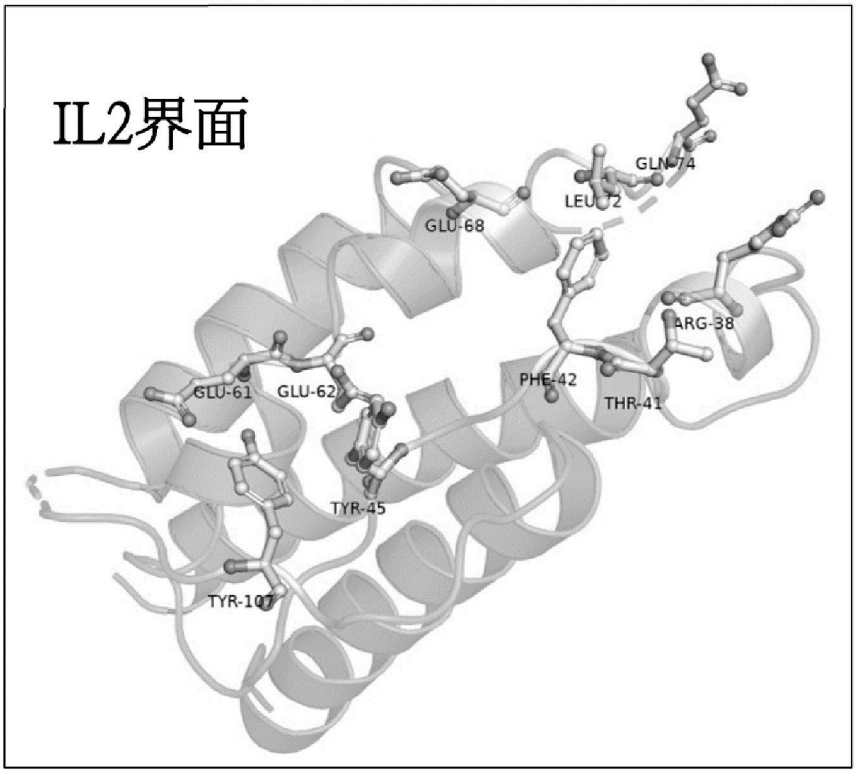
105、CS-1003、BI-754091、LZM-009、Sym-021、BAT-1306、PD1-PIK、太鐵立單抗(tebotelimab) (MGD013; PD-1/LAG-3)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、及MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)。

【請求項87】 如請求項84之套組，其中該CD274分子（NCBI基因ID：基因ID：29126；B7-H、B7H1、PD-L1）之抗體抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、艾維路單抗(avelumab) (BAVENCIO®; MSB0010718C)、恩弗利單抗(envafolimab) (ASC22)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®; MEDI-4736)、BMS-936559 (MDX1105)、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY 3300054)、加利弗單抗(garivulimab) (BGB A333)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN035)、歐可利單抗(opucolimab) (HLX 20)、瑪奈利單抗(manelimab) (BCD 135)、CX-072、CBT-502 (TQB2450)、MSB-2311、SHR-1316、索維舒地爾單抗(sugemalimab) (CS-1001; WBP3155)、A167 (KL-A167, HBM 9167)、STI-A1015 (IMC-001)、FAZ-053、BMS-936559 (MDX1105)、INCB086550、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、M7824（PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INBRX-105 (4-1BB/PDL1)、及GNS-1480 (PD-L1/EGFR)。

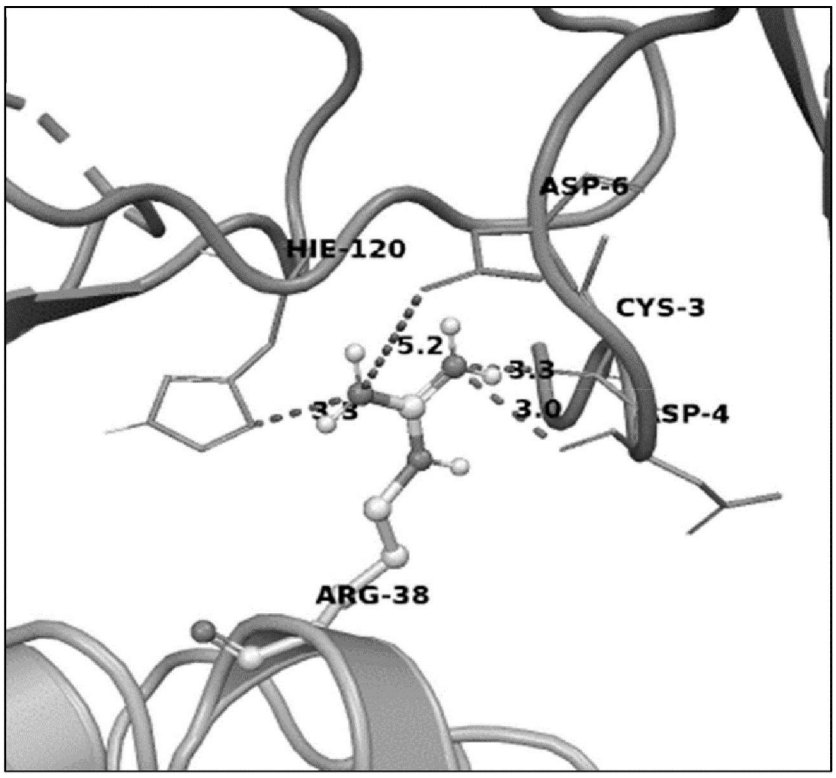
# 【發明圖式】


IL2Rα
IL2
IL2Rβ
IL2Rγ

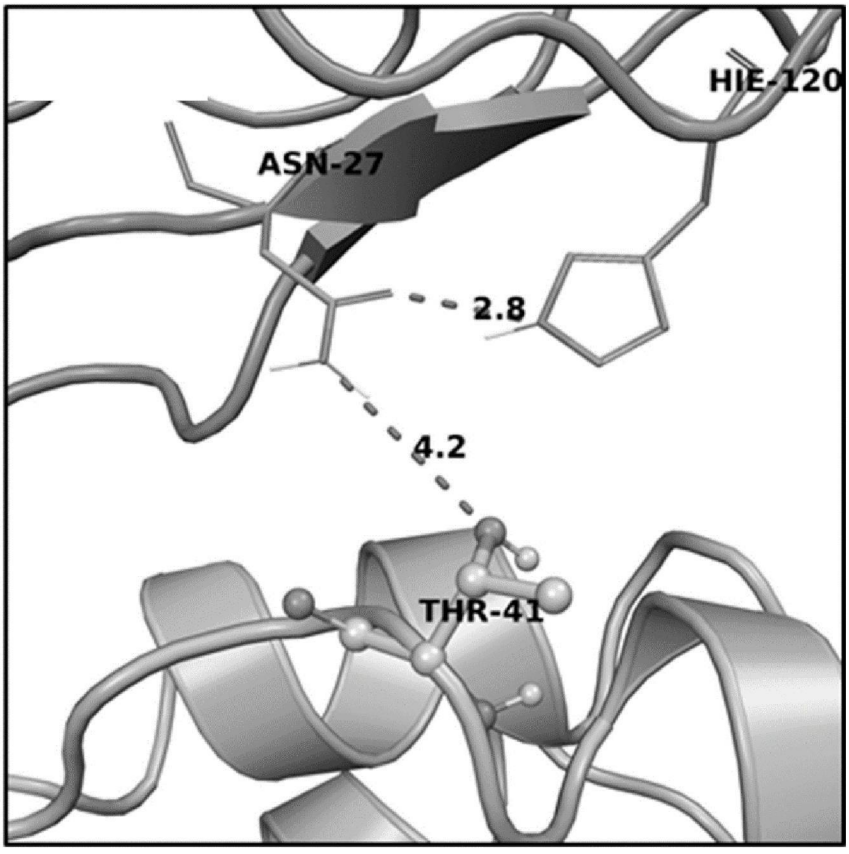
【圖1A】


IL2界面
GLN-74
LEU-72
GLU-68
ARG-38
PHE-42
THR-41
GLU-61
GLU-62
TYR-45
TYR-107

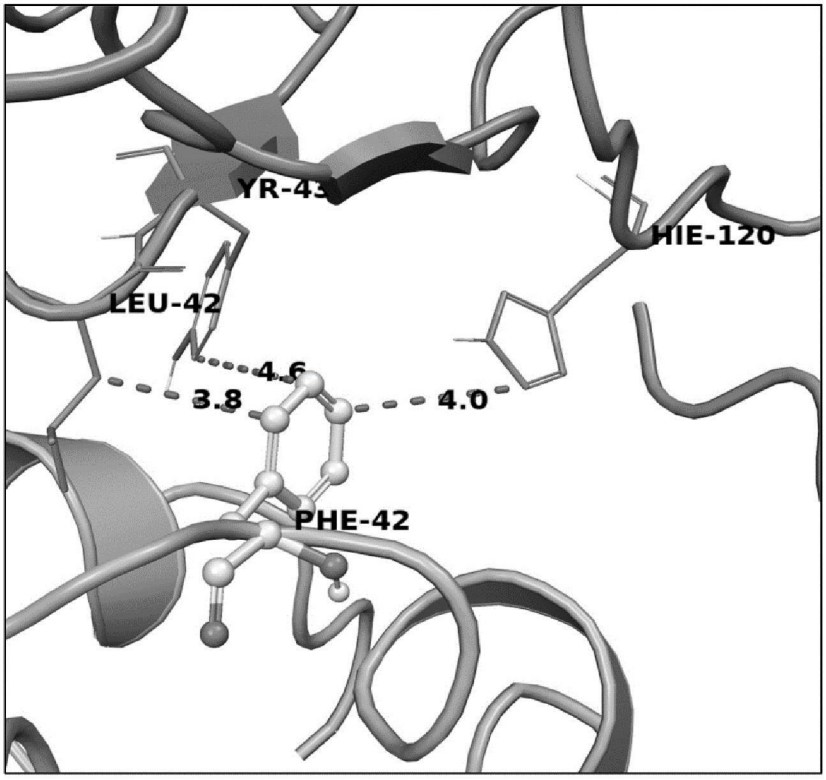
【圖1B】


ASP-6
HIE-120
CYS-3
5.2
3.3
3.3
3.0
SP-4
ARG-38

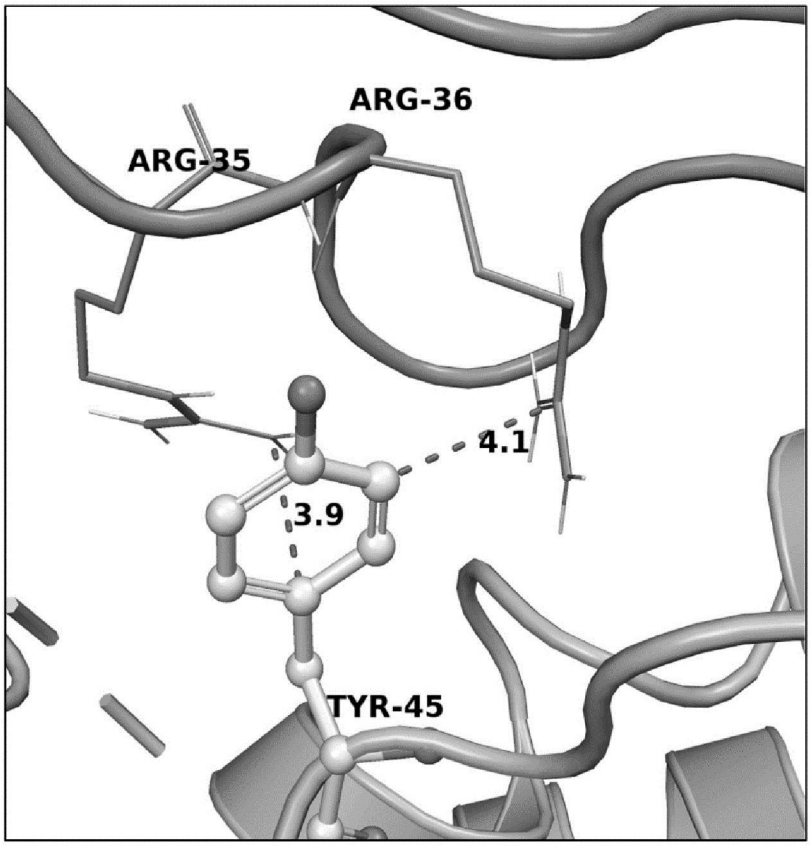
【圖1C】


HIE-120
ASN-27
2.8
4.2
THR-41

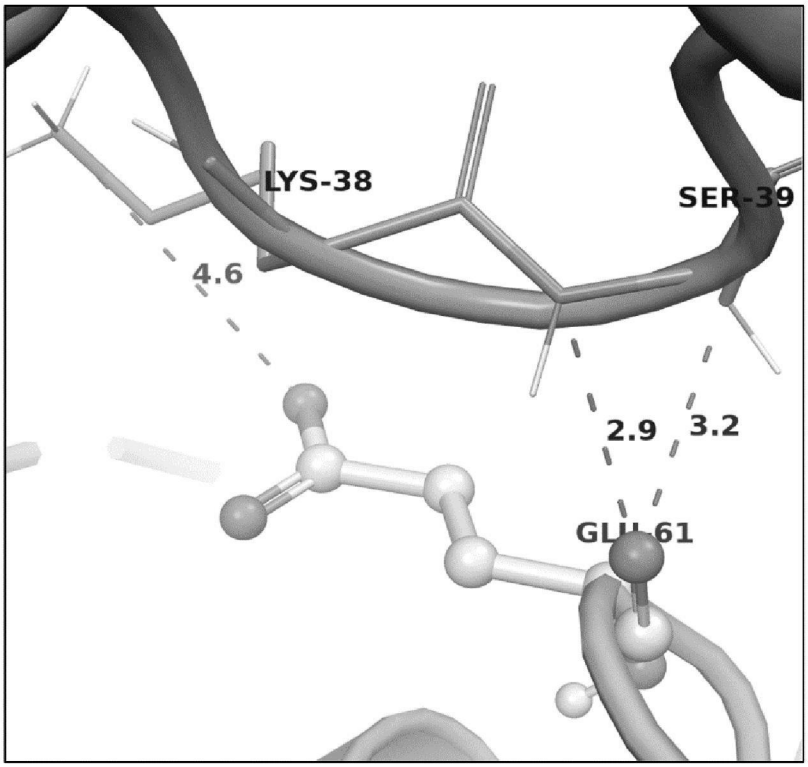
【圖1D】



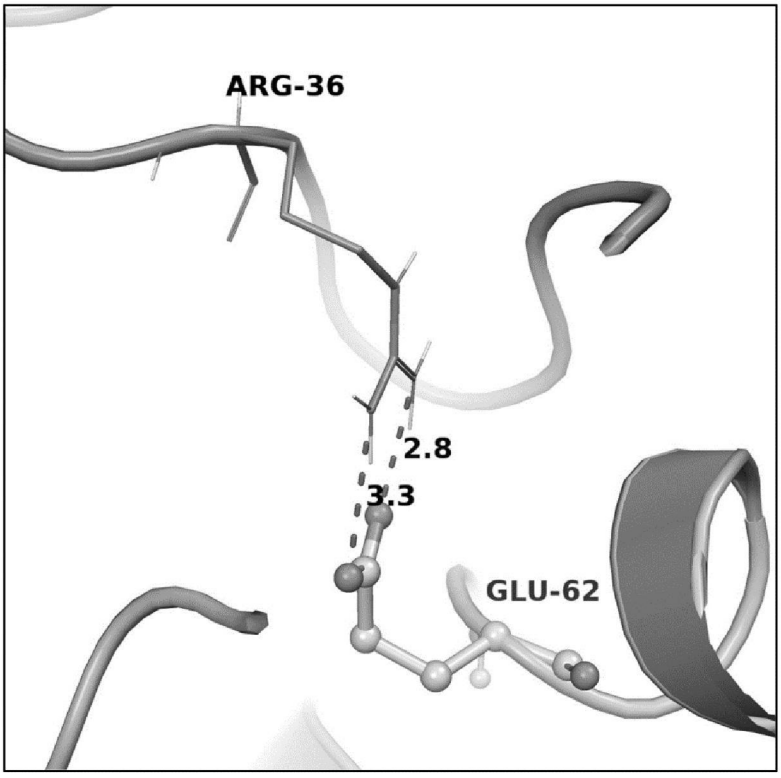

【圖1E】



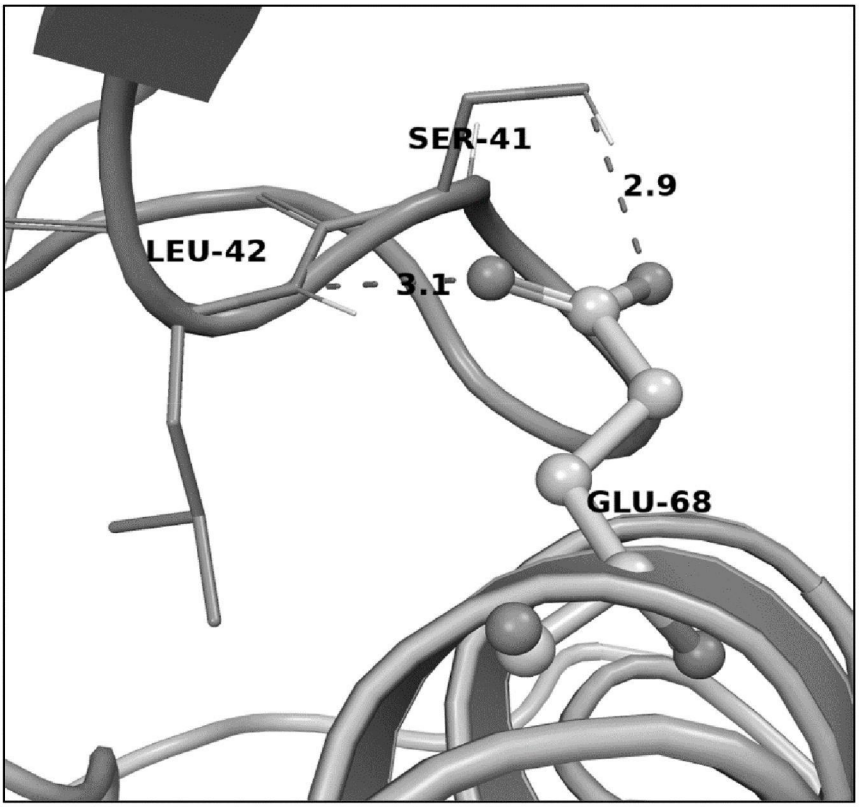

【圖1F】



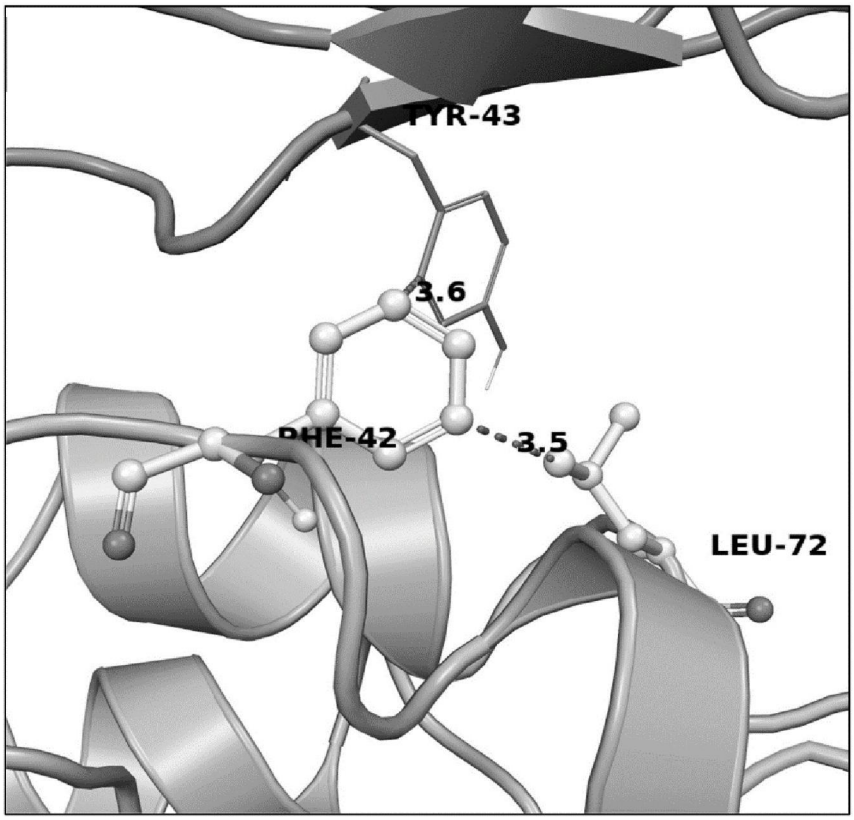

【圖1G】



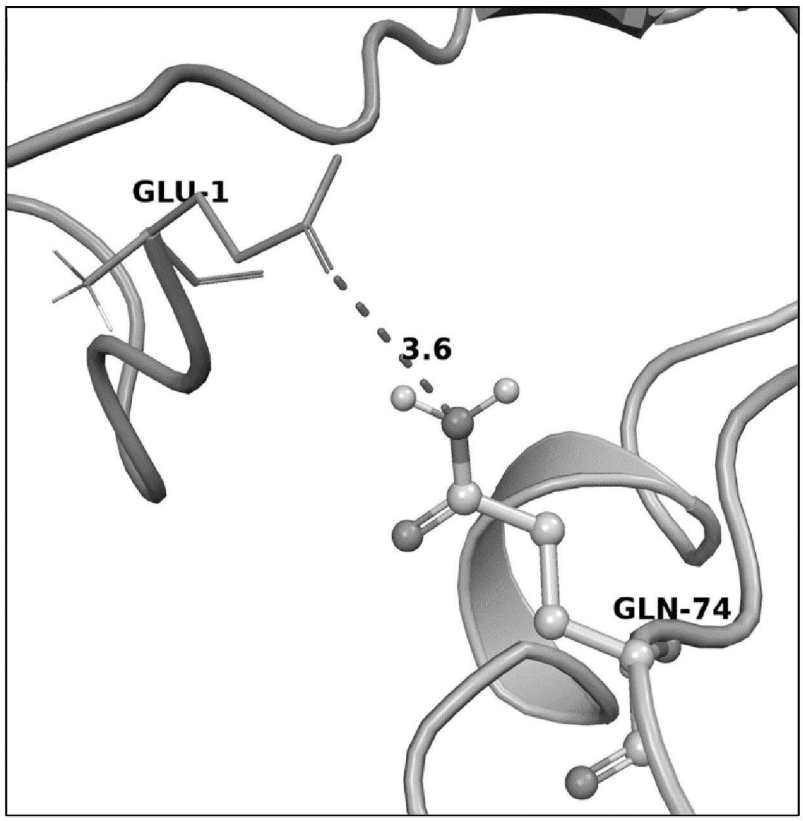

【圖1H】



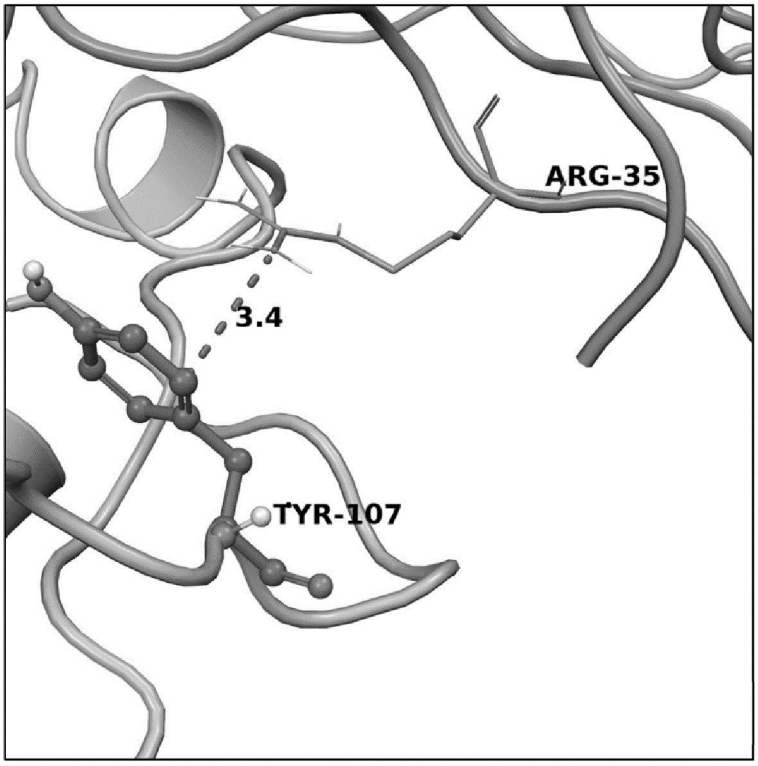

【圖1I】



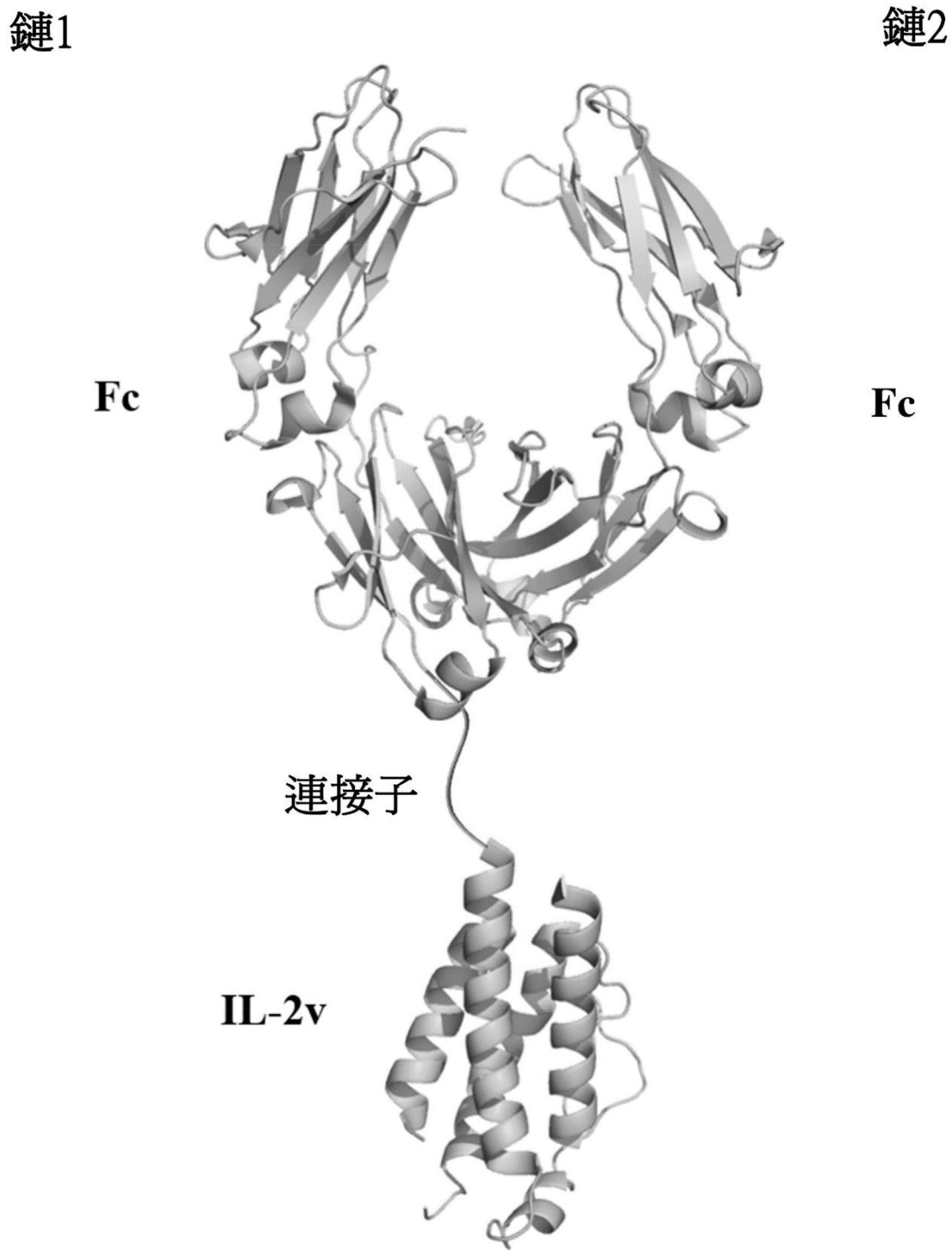

【圖1J】



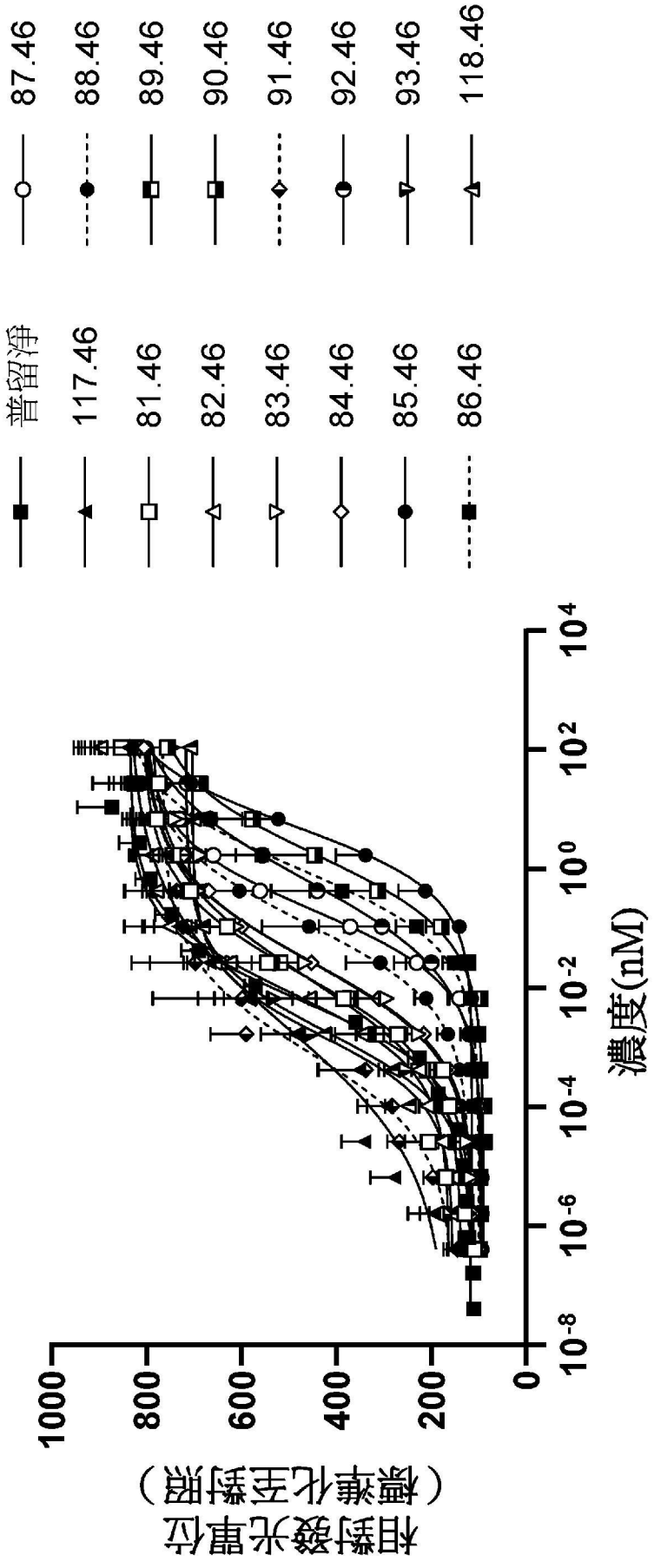

【圖1K】



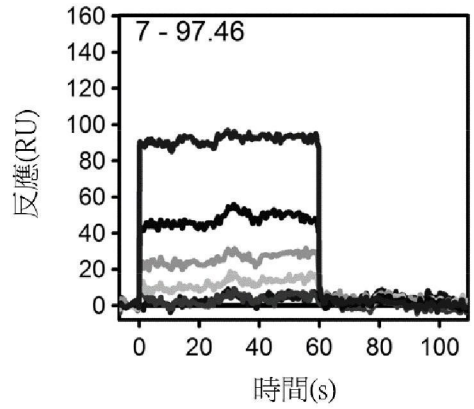

【圖1L】



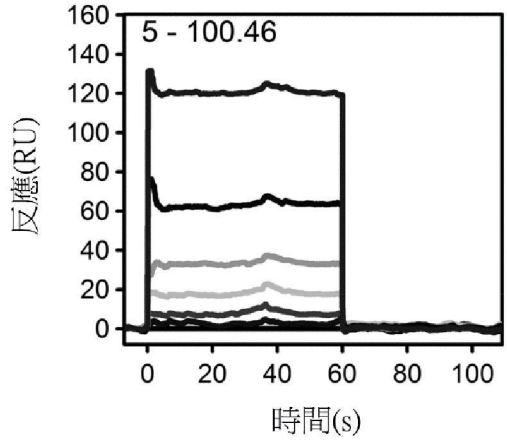

【圖2】


普留淨
117.46
81.46
82.46
83.46
84.46
85.46
86.46
87.46
88.46
89.46
90.46
91.46
92.46
93.46
118.46
相對發光單位
（標準化至對照）
1000
800
600
400
200
0
10-8
10-6
10-4
10-2
100
102
104
濃度(nM)

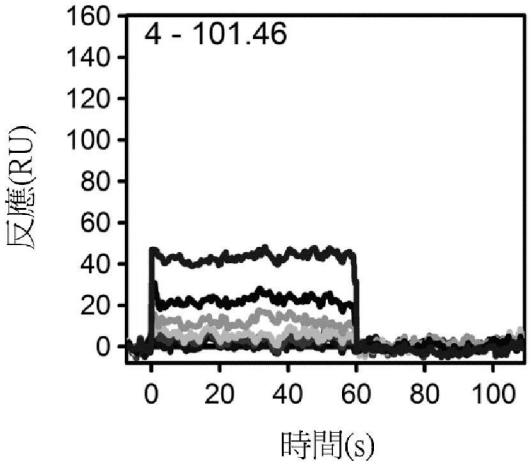
【圖3】



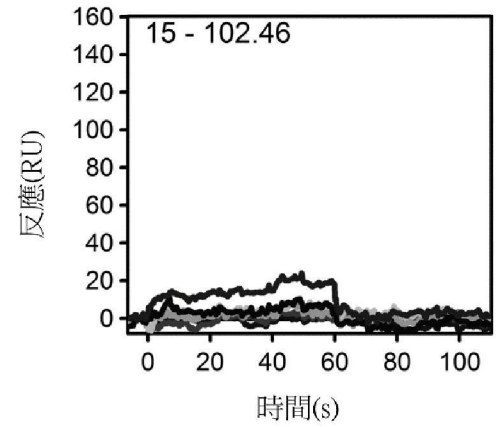

【圖4A】



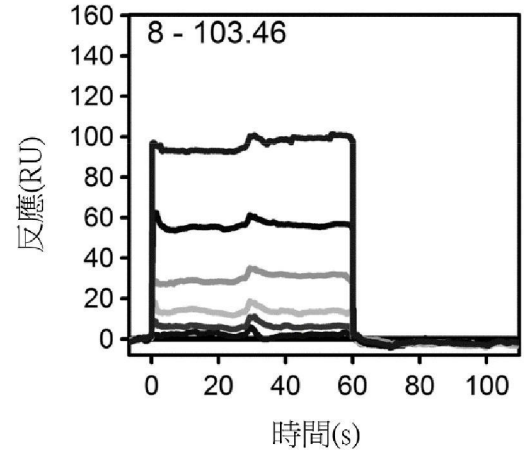

【圖4B】



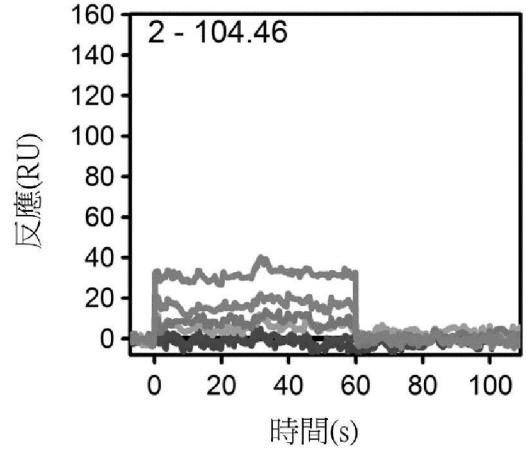

【圖4C】



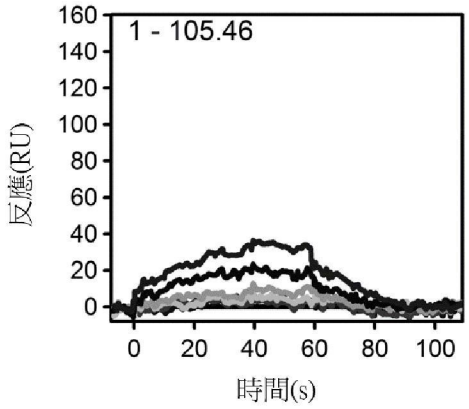

【圖4D】



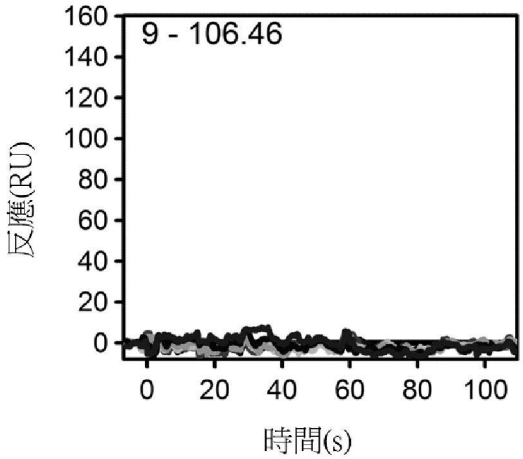

【圖4E】



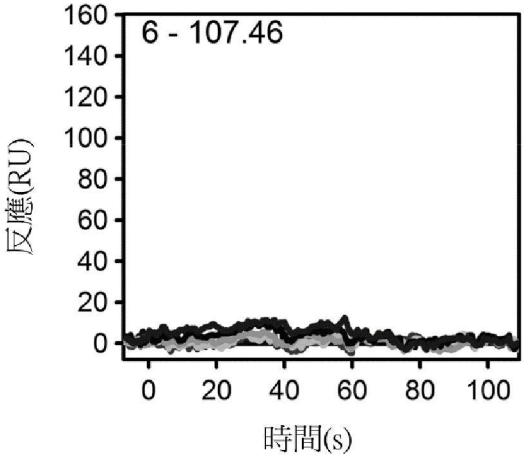

【圖4F】



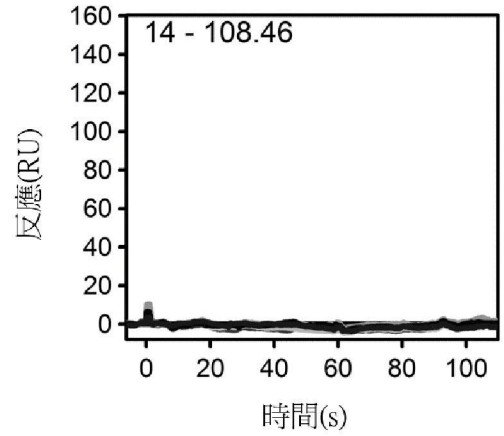

【圖4G】



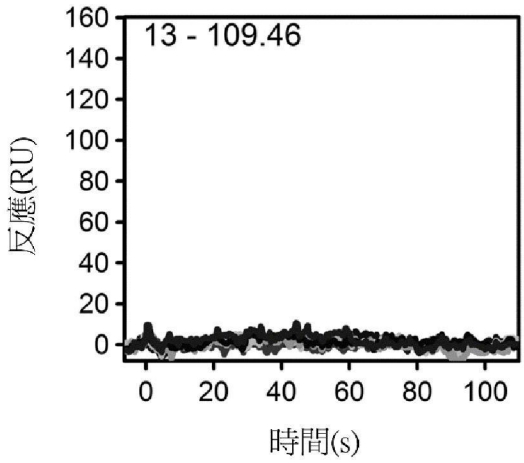

【圖4H】



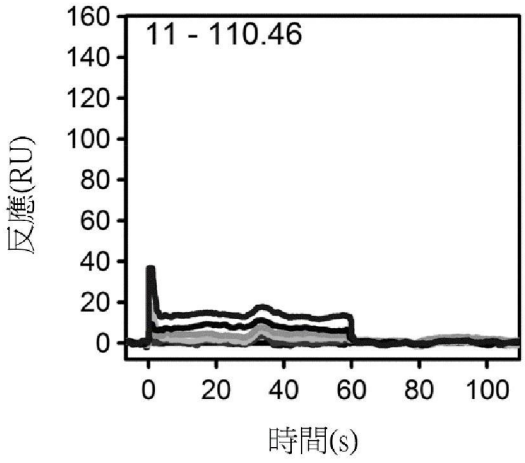

【圖4I】



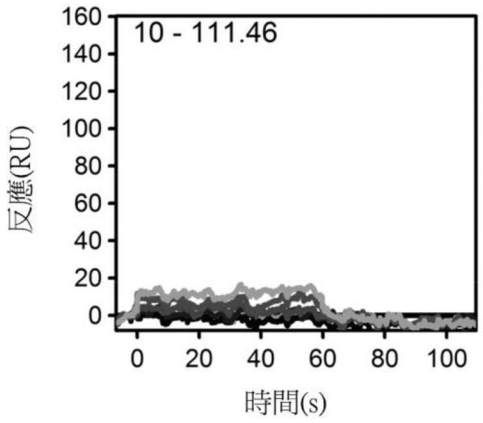

【圖4J】



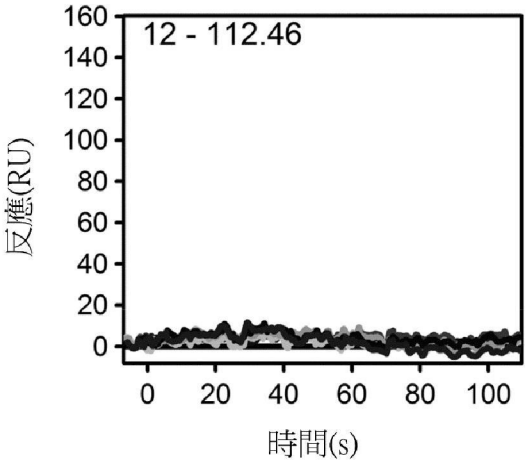

【圖4K】



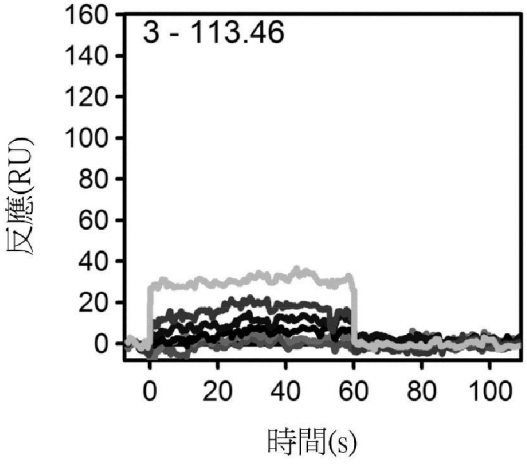

【圖4L】


10 - 111.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

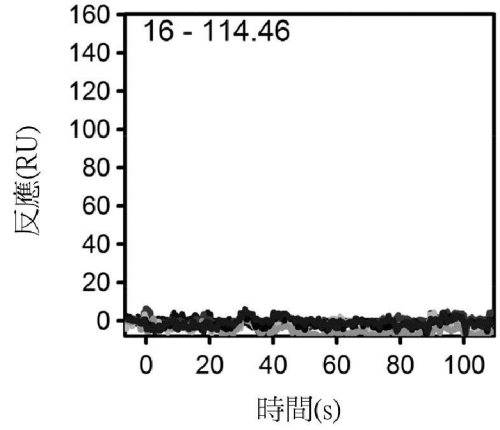
【圖4M】


12 - 112.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

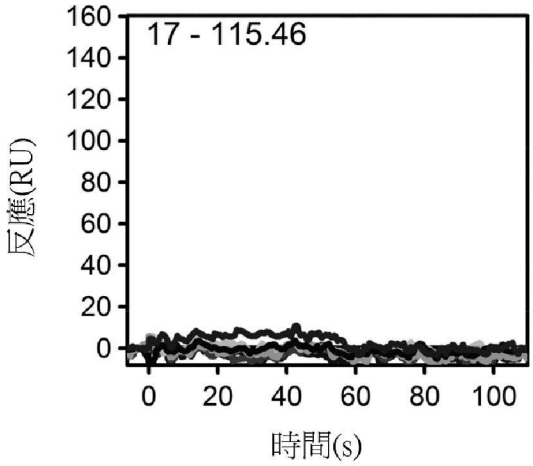
【圖4N】


3 - 113.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

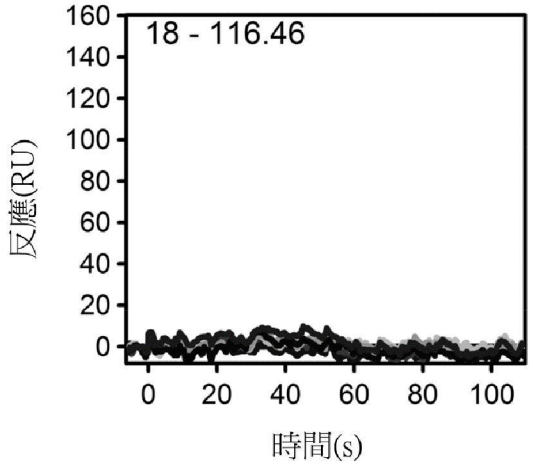
【圖4O】


16 - 114.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

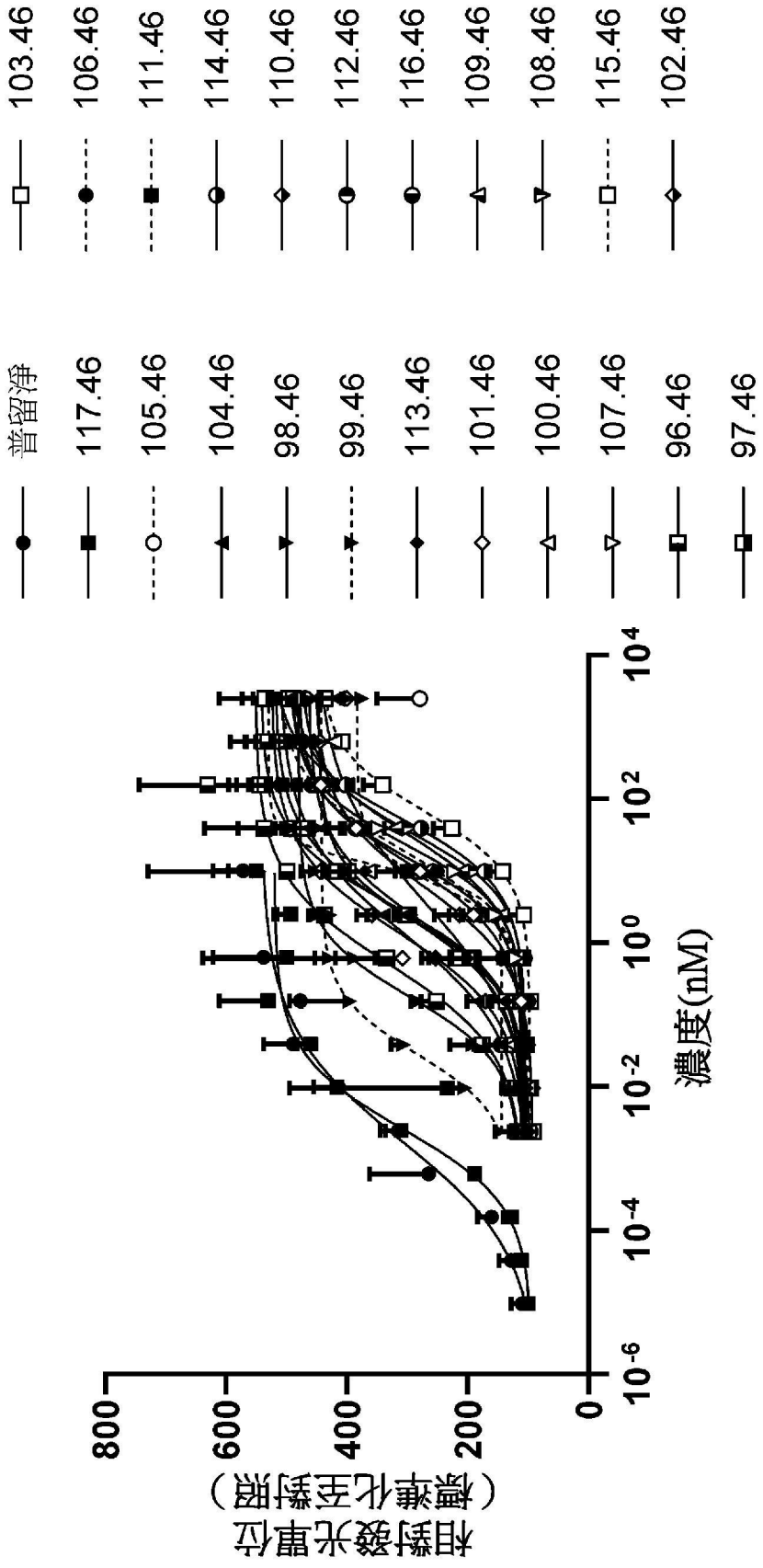
【圖4P】


17 - 115.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

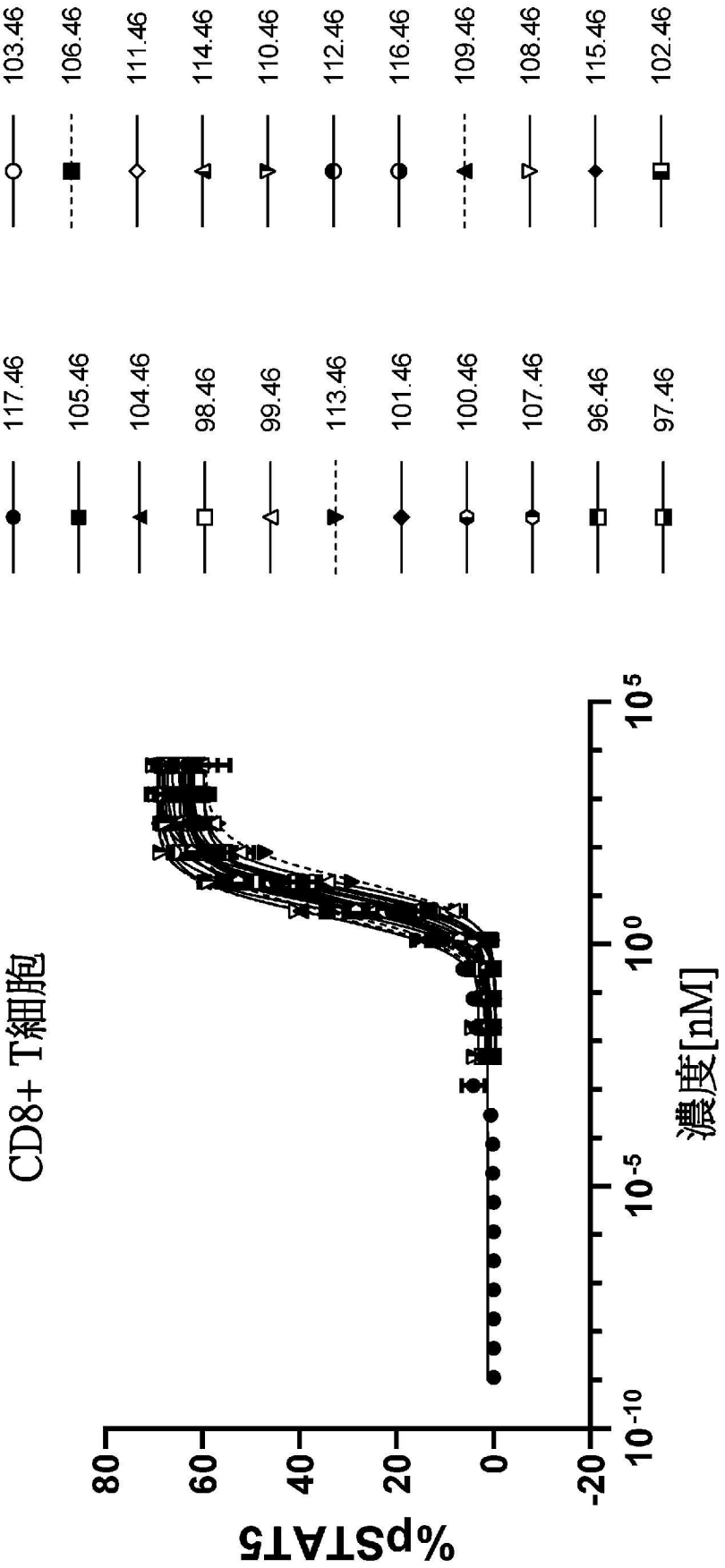
【圖4Q】


18 - 116.46
反應(RU)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
時間(s)

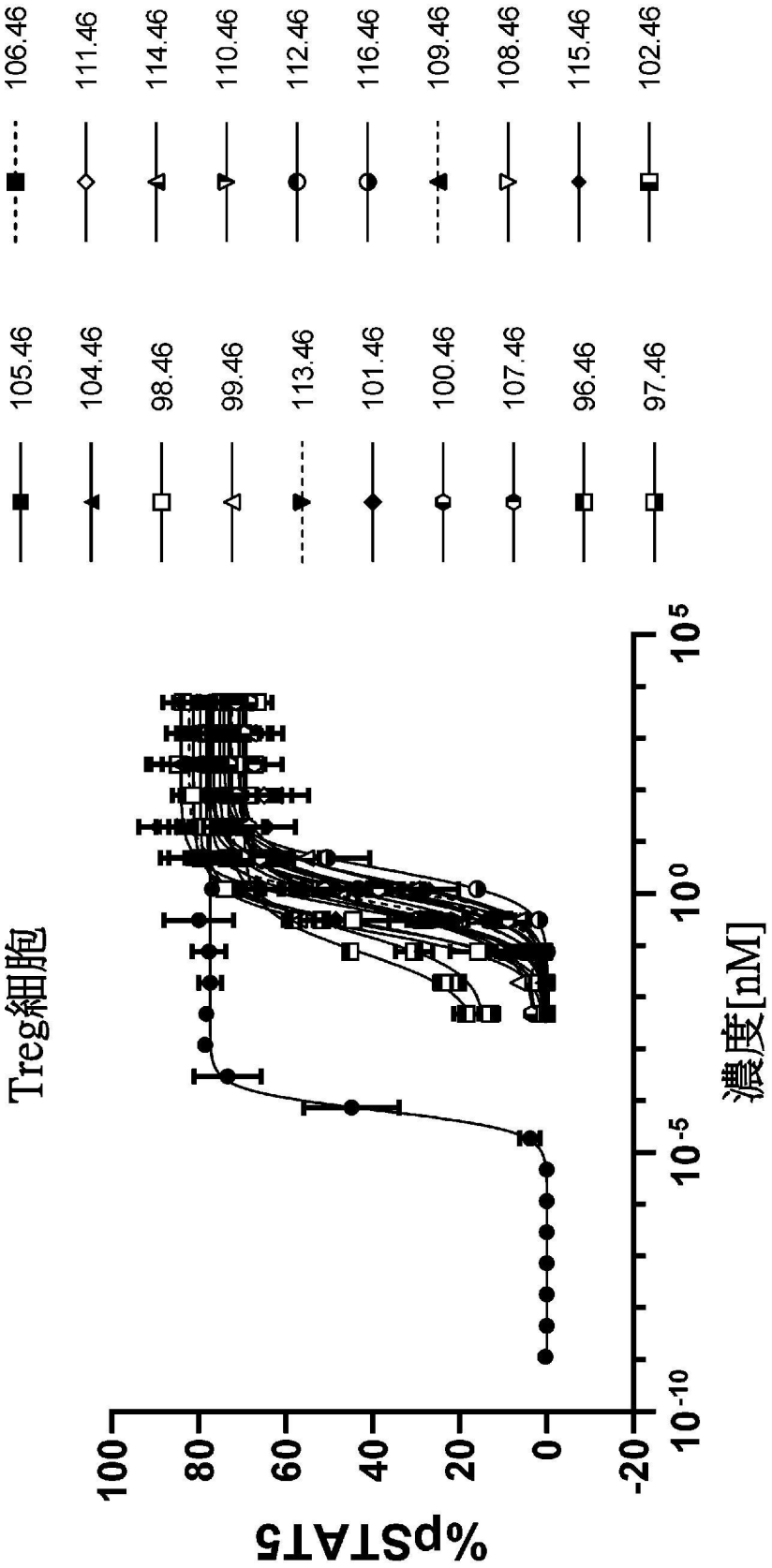
【圖4R】


普留淨
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46
相對發光單位
（標準化至對照）
800
600
400
200
0
濃度(nM)
10-6
10-4
10-2
100
102
104

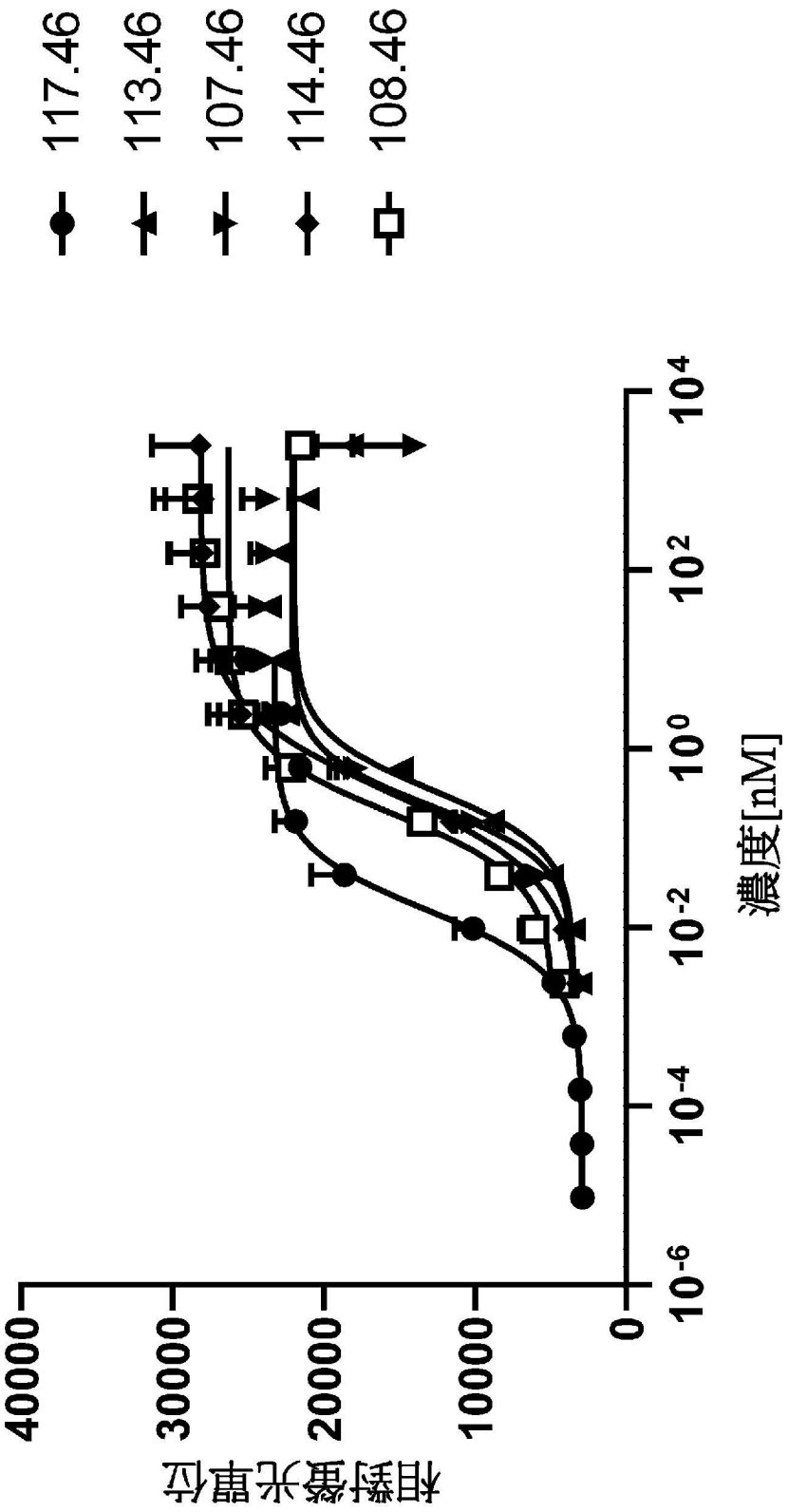
【圖5】


103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
CD8+ T細胞
%pSTAT5
80
60
40
20
0
-20
$10^{-10}$
$10^{-5}$
$10^{0}$
$10^{5}$
濃度[nM]

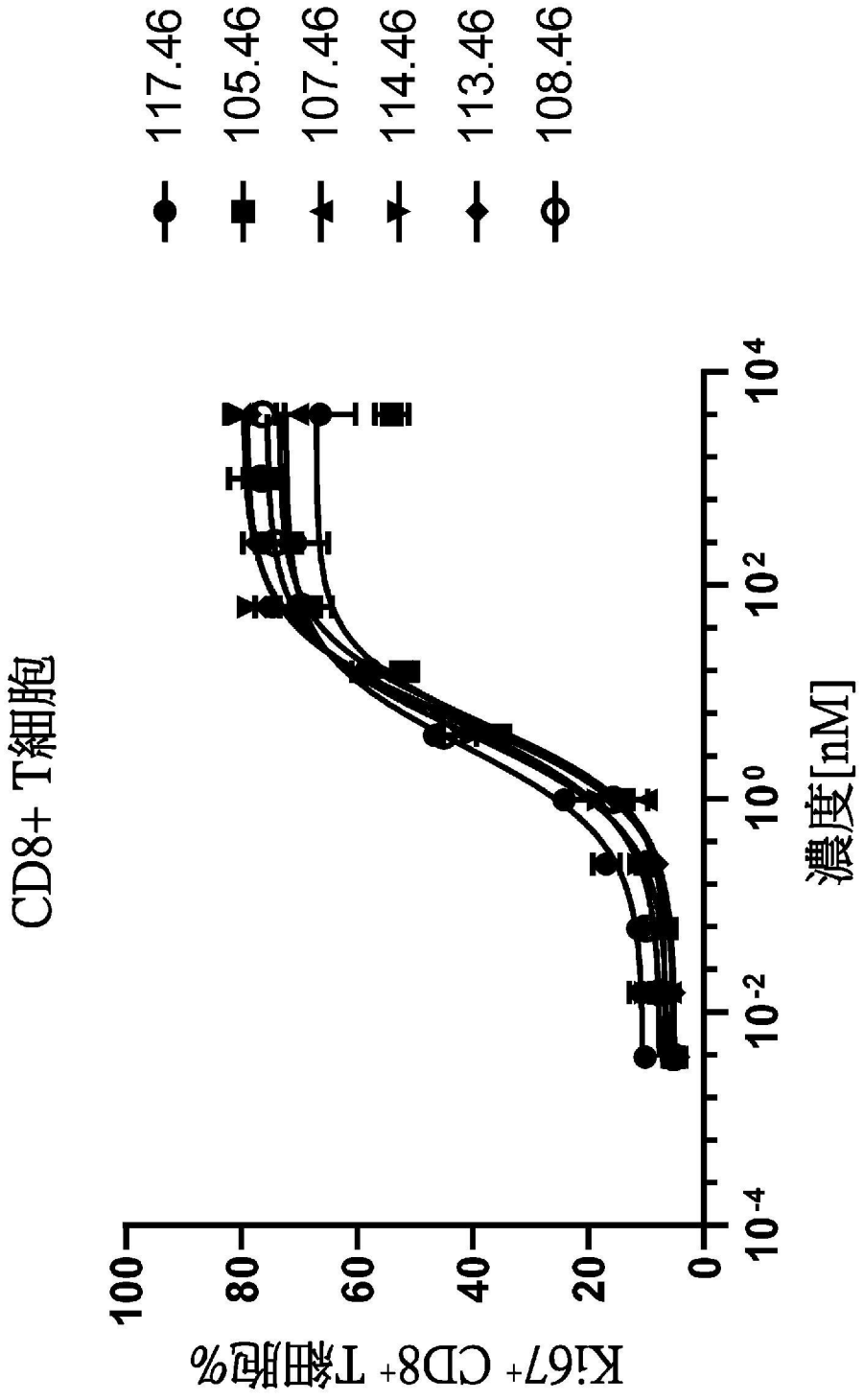
【圖6A】


103.46
106.46
111.46
114.46
110.46
112.46
116.46
109.46
108.46
115.46
102.46
117.46
105.46
104.46
98.46
99.46
113.46
101.46
100.46
107.46
96.46
97.46
Treg細胞
%pSTAT5
100
80
60
40
20
0
-20
$10^{-10}$
$10^{-5}$
$10^{0}$
$10^{5}$
濃度[nM]

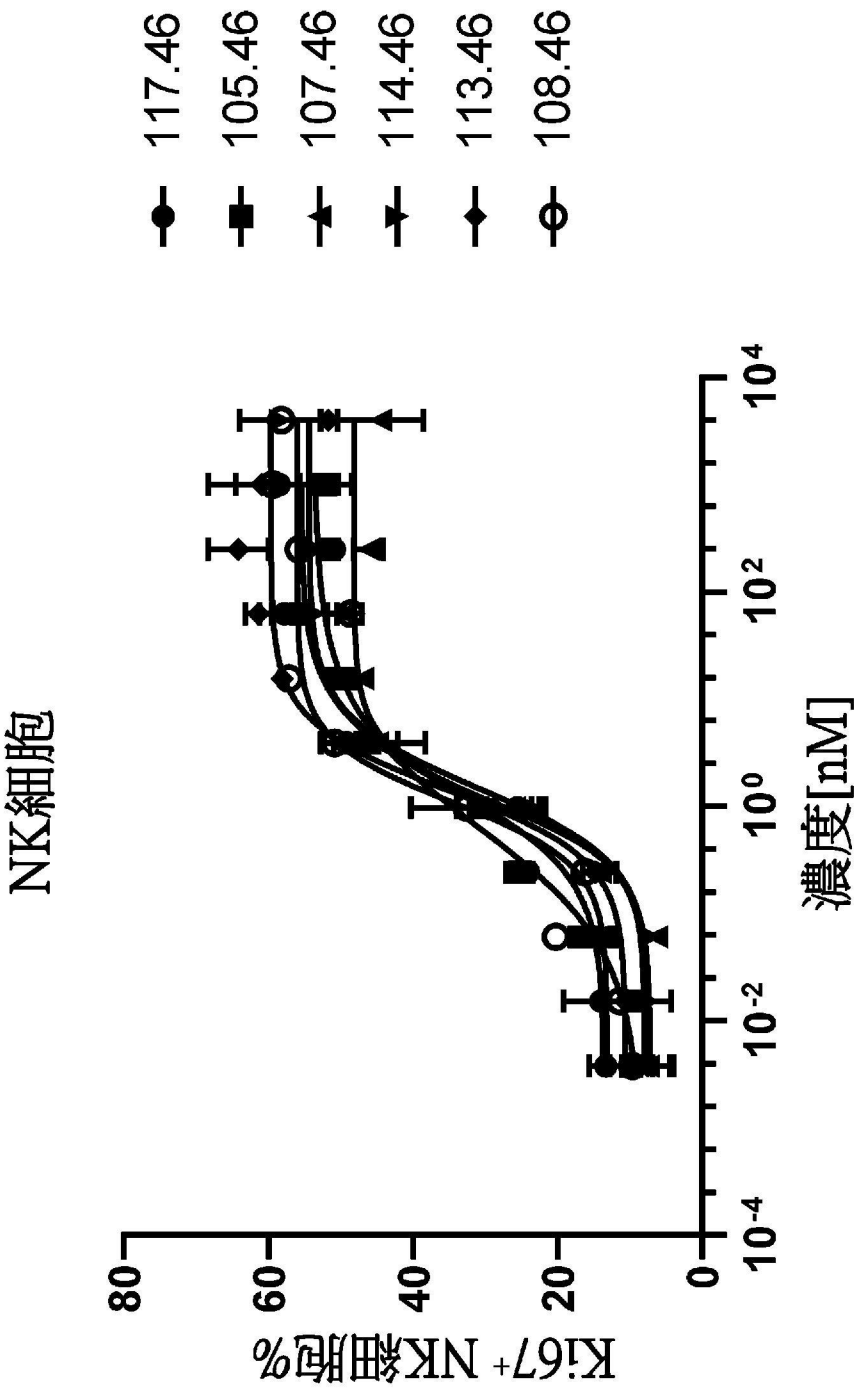
【圖6B】


117.46
113.46
107.46
114.46
108.46
相對螢光單位
40000
30000
20000
10000
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
濃度[nM]

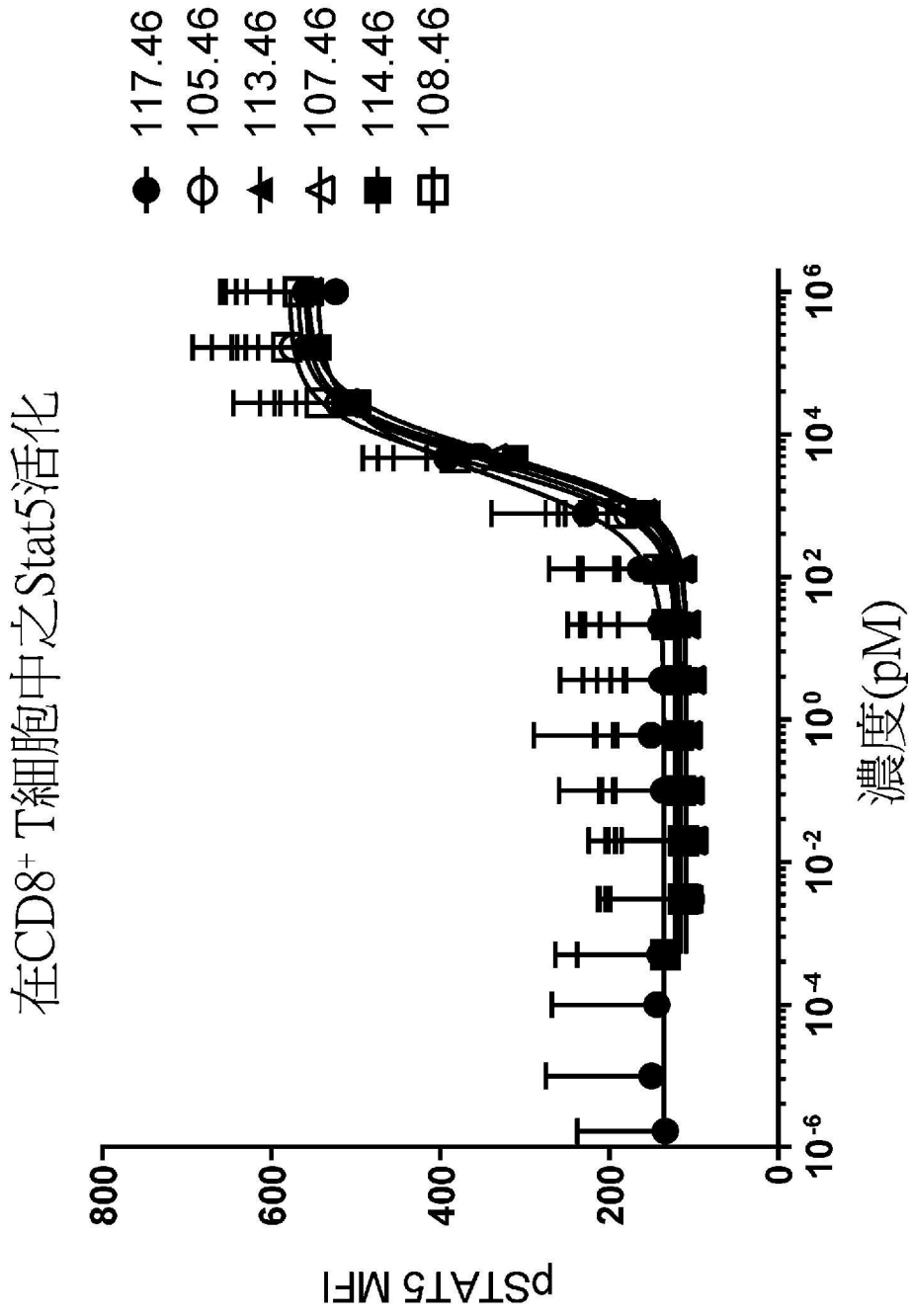
【圖7】


117.46
105.46
107.46
114.46
113.46
108.46
Ki67+ CD8+ T細胞%
CD8+ T細胞
濃度[nM]
100
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104

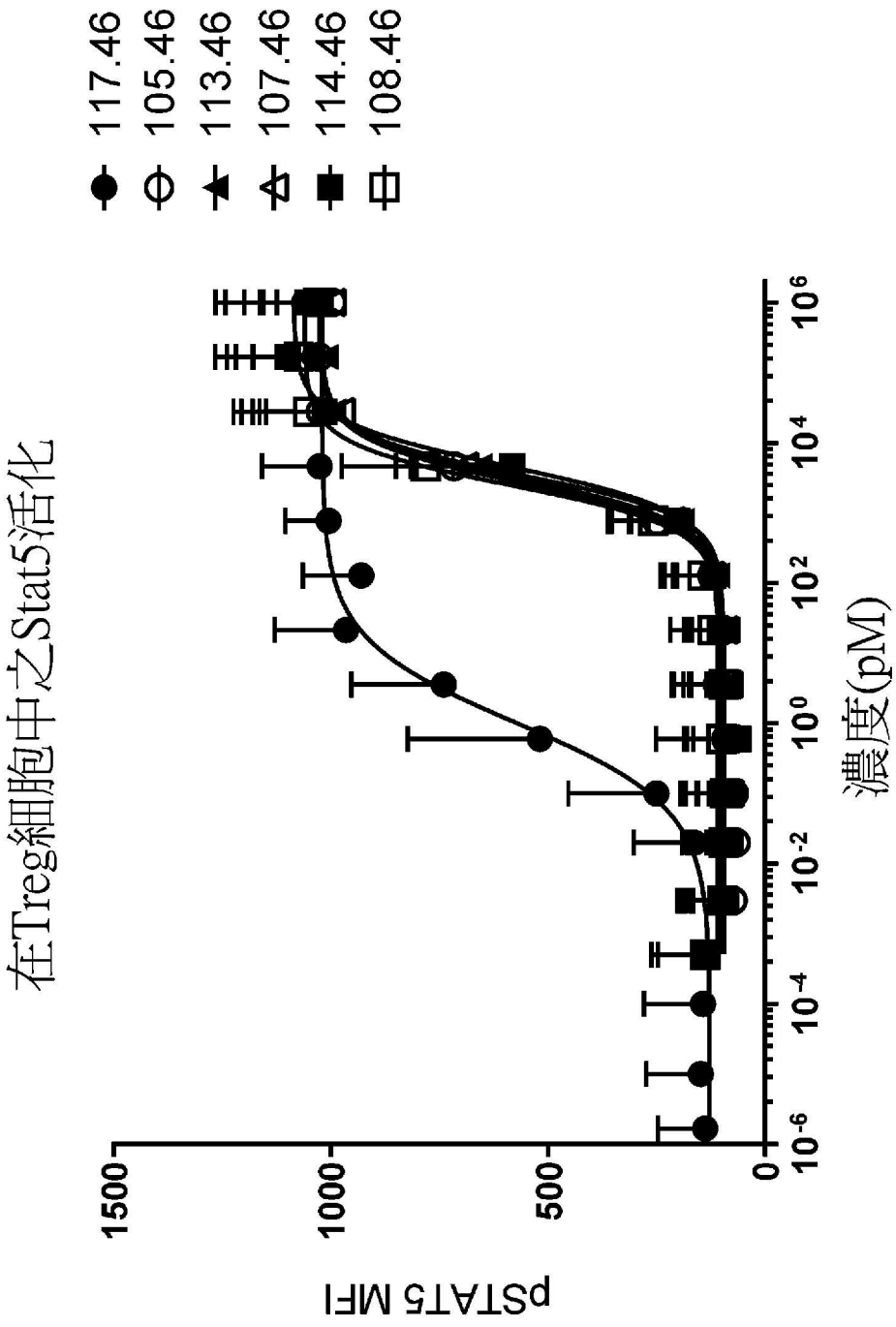
【圖8A】


117.46
105.46
107.46
114.46
113.46
108.46
NK細胞
Ki67+ NK細胞%
濃度[nM]
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104

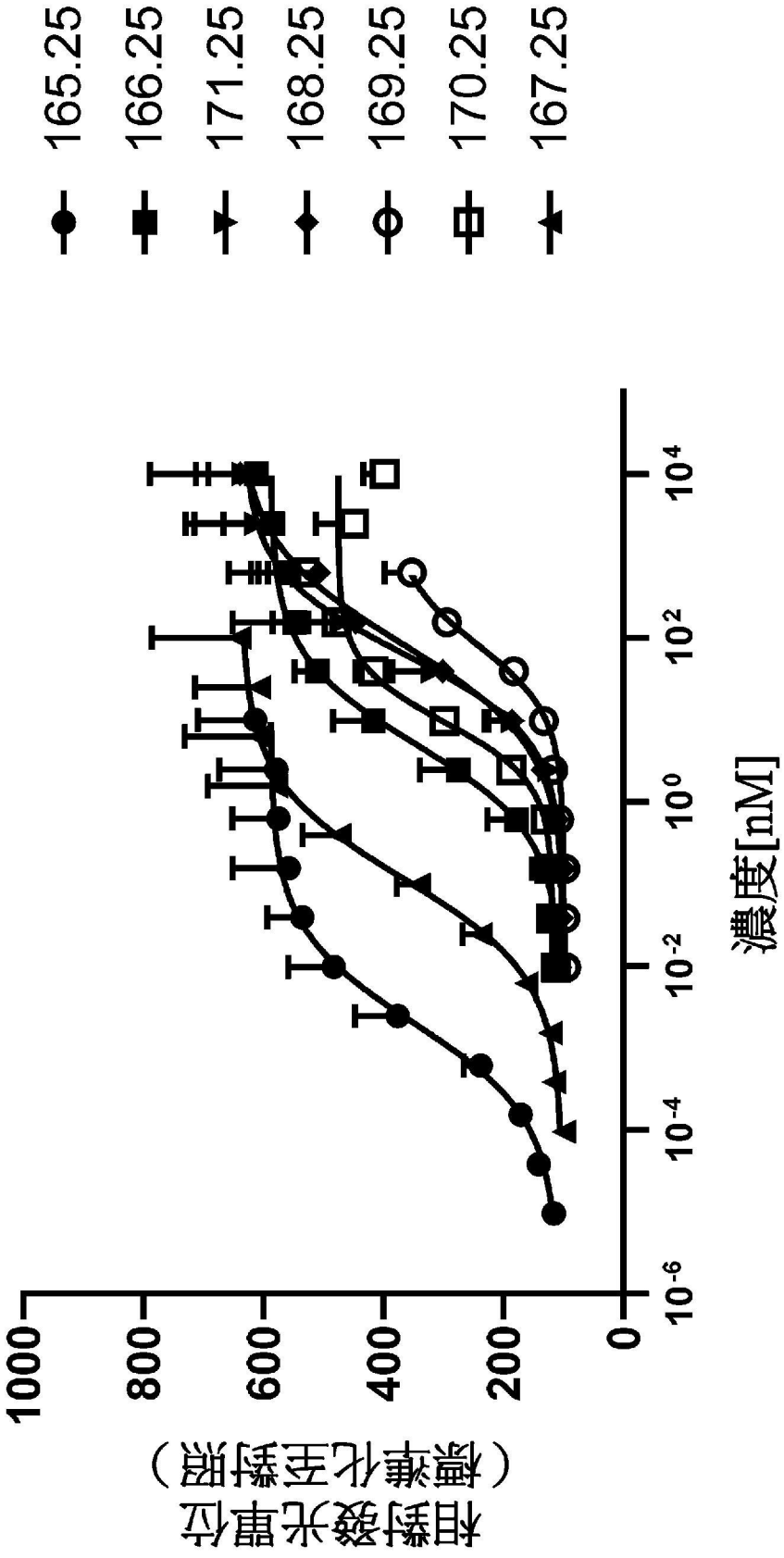
【圖8B】


117.46
105.46
113.46
107.46
114.46
108.46
在CD8+ T細胞中之Stat5活化
pSTAT5 MFI
800
600
400
200
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
106
濃度(pM)

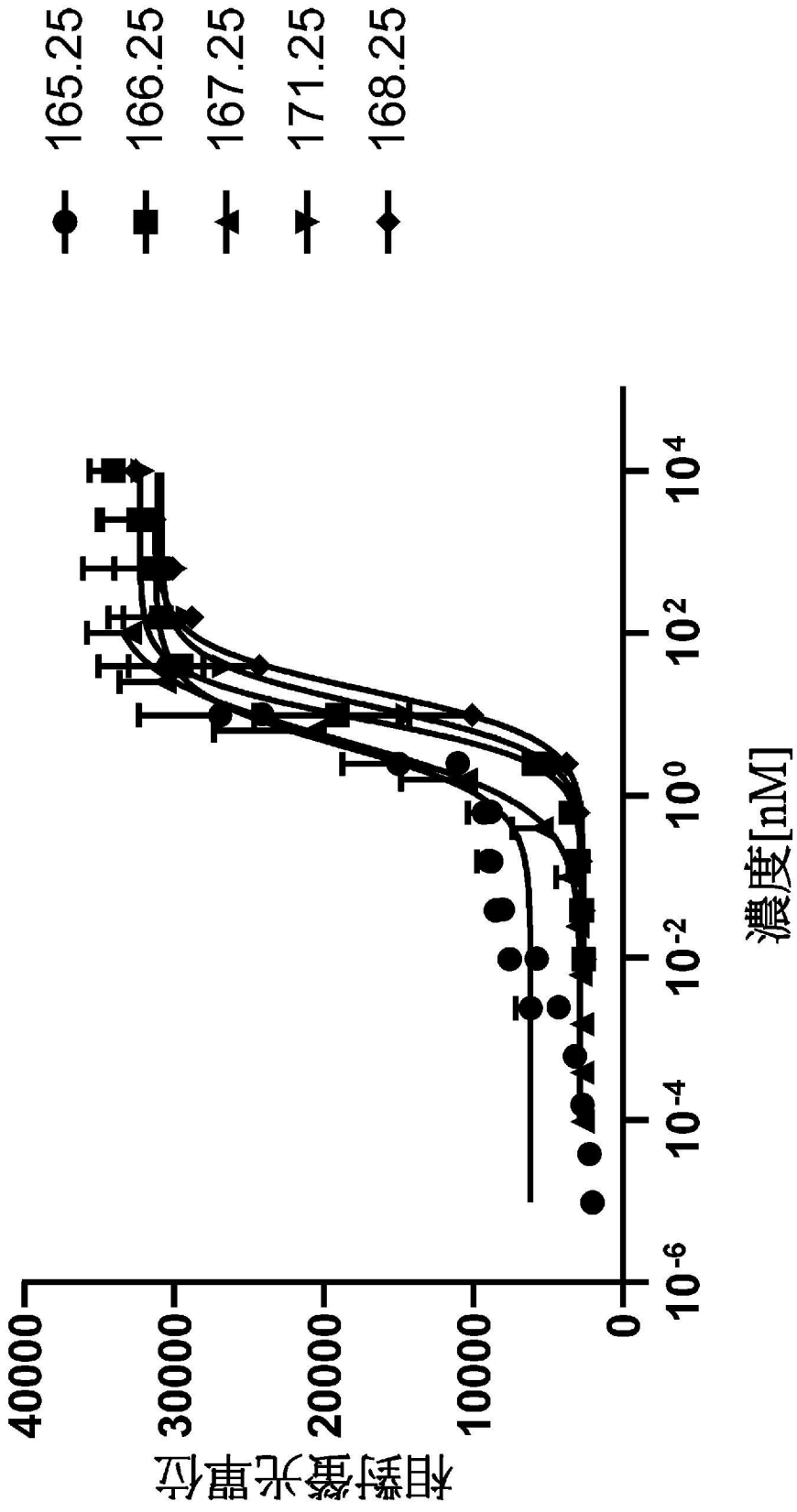
【圖9A】


117.46
105.46
113.46
107.46
114.46
108.46
在Treg細胞中之Stat5活化
pSTAT5 MFI
1500
1000
500
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
106
濃度(pM)

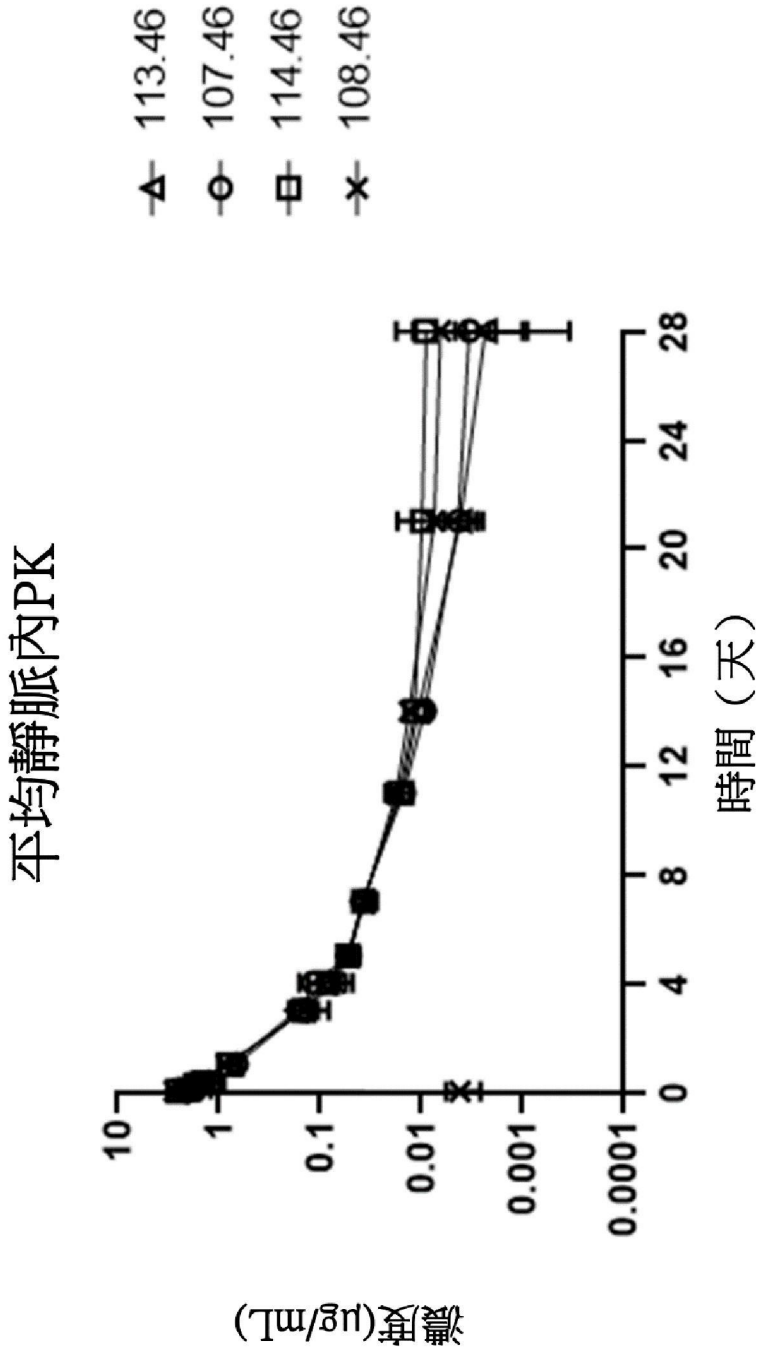
【圖9B】


165.25
166.25
171.25
168.25
169.25
170.25
167.25
相對發光單位
（標準化至對照）
1000
800
600
400
200
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
濃度[nM]

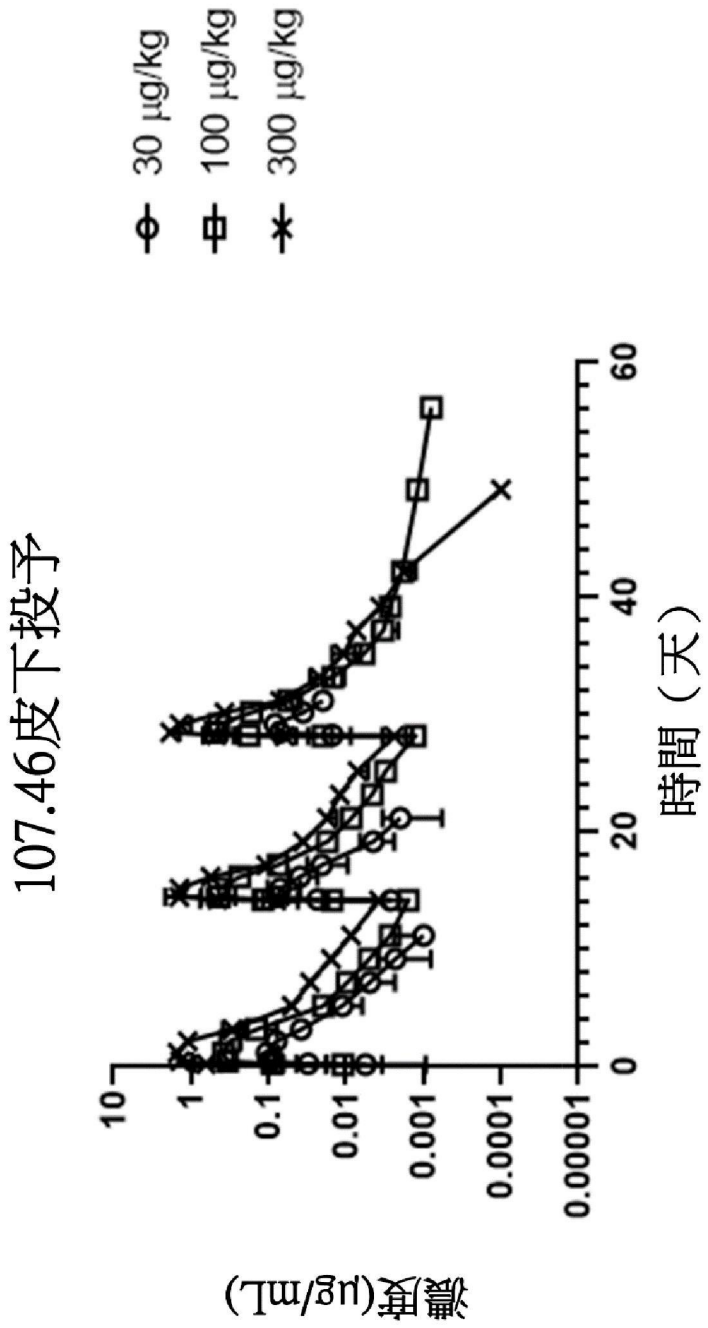
【圖10】


165.25
166.25
167.25
171.25
168.25
相對螢光單位
40000
30000
20000
10000
0
10-6
10-4
10-2
100
102
104
濃度[nM]

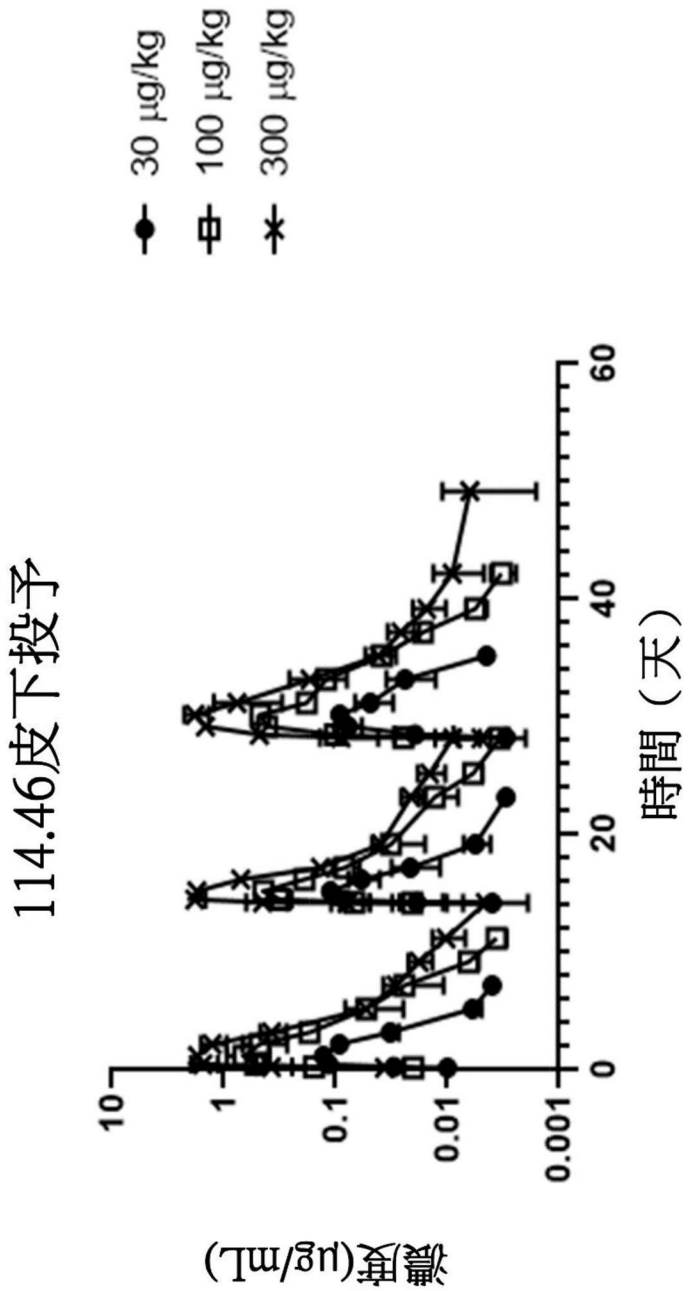
【圖11】


113.46
107.46
114.46
108.46
平均靜脈內PK
濃度(μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
4
8
12
16
20
24
28
時間（天）

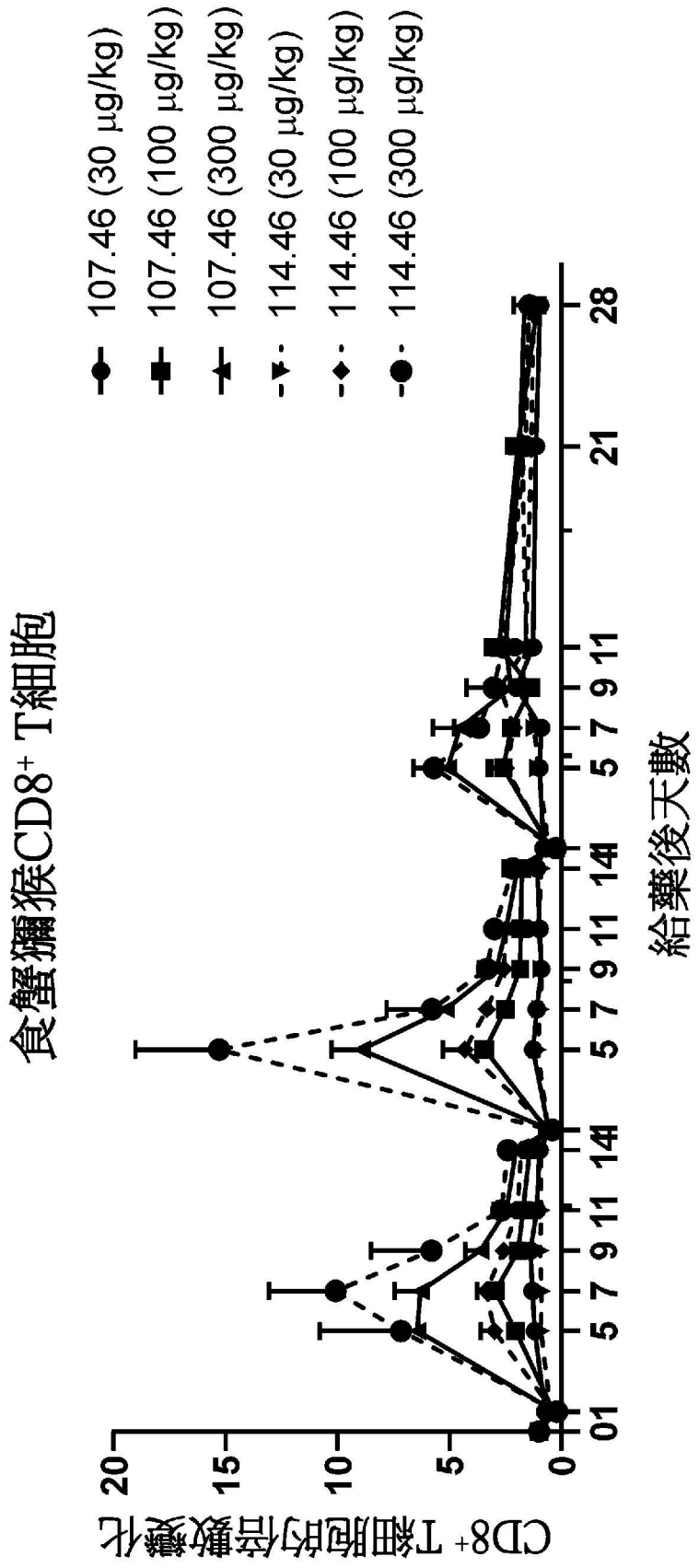
【圖12】


30 μg/kg
100 μg/kg
300 μg/kg
107.46皮下投予
濃度(μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0
20
40
60
時間（天）

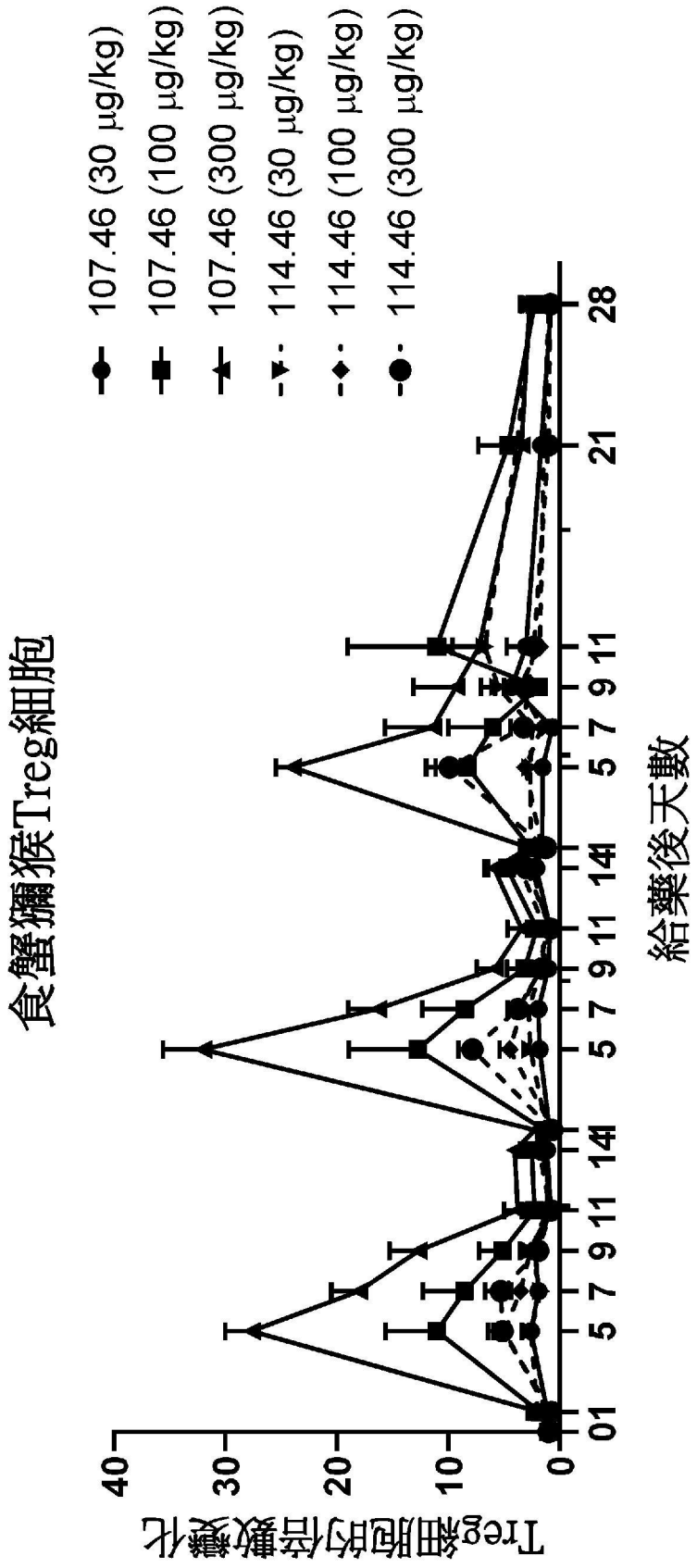
【圖13A】


30 μg/kg
100 μg/kg
300 μg/kg
114.46皮下投予
濃度(μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0.001
0
20
40
60
時間（天）

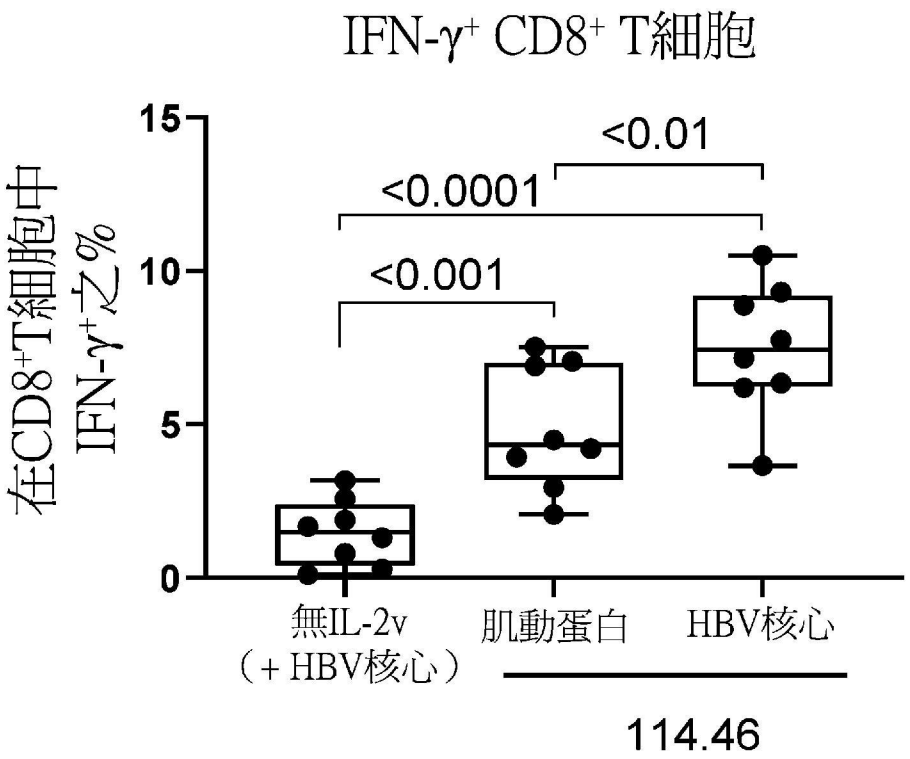
【圖13B】


食蟹獼猴CD8+ T細胞
CD8+ T細胞的倍數變化
給藥後天數
107.46 (30 μg/kg)
107.46 (100 μg/kg)
107.46 (300 μg/kg)
114.46 (30 μg/kg)
114.46 (100 μg/kg)
114.46 (300 μg/kg)
0
5
10
15
20
1
5
7
9
11
14
14
5
7
9
11
14
21
28

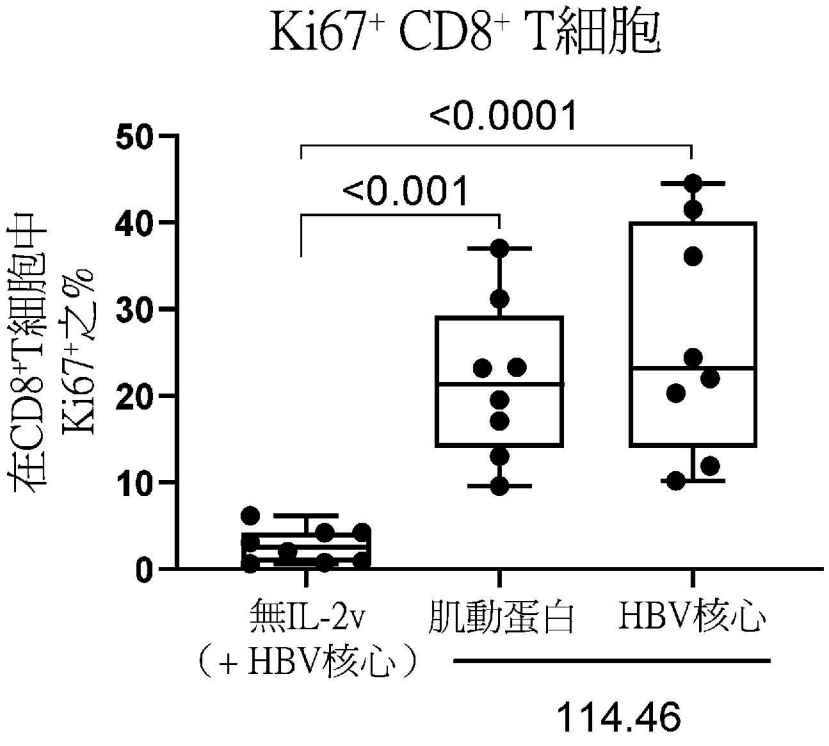
【圖14A】


食蟹獼猴Treg細胞
Treg細胞的倍數變化
給藥後天數
107.46 (30 μg/kg)
107.46 (100 μg/kg)
107.46 (300 μg/kg)
114.46 (30 μg/kg)
114.46 (100 μg/kg)
114.46 (300 μg/kg)
0
10
20
30
40
01
5
7
9
11
14
5
7
9
11
14
21
28

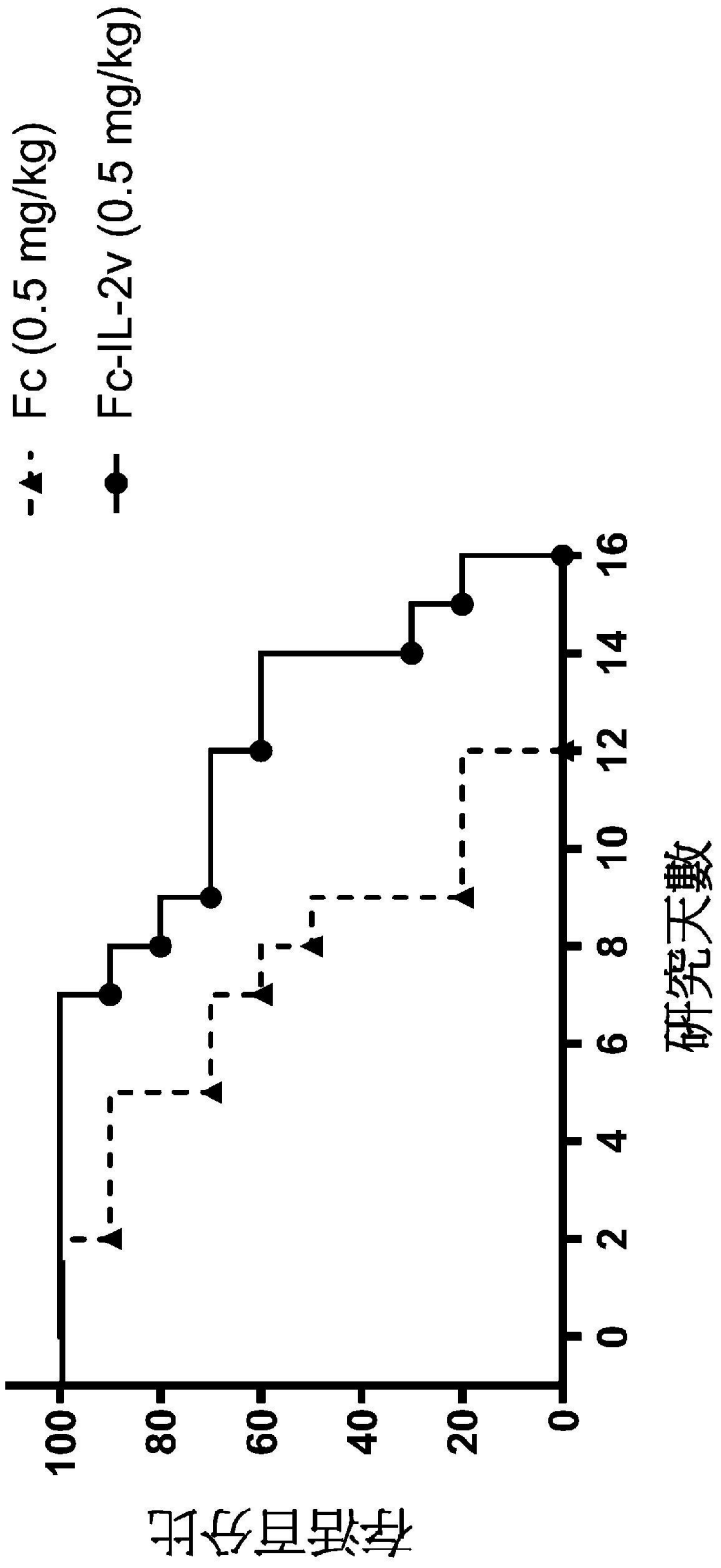
【圖14B】


IFN-γ+ CD8+ T細胞
在CD8+T細胞中
IFN-γ+之%
15
10
5
0
<0.01
<0.0001
<0.001
無IL-2v
（+ HBV核心）
肌動蛋白
HBV核心
114.46

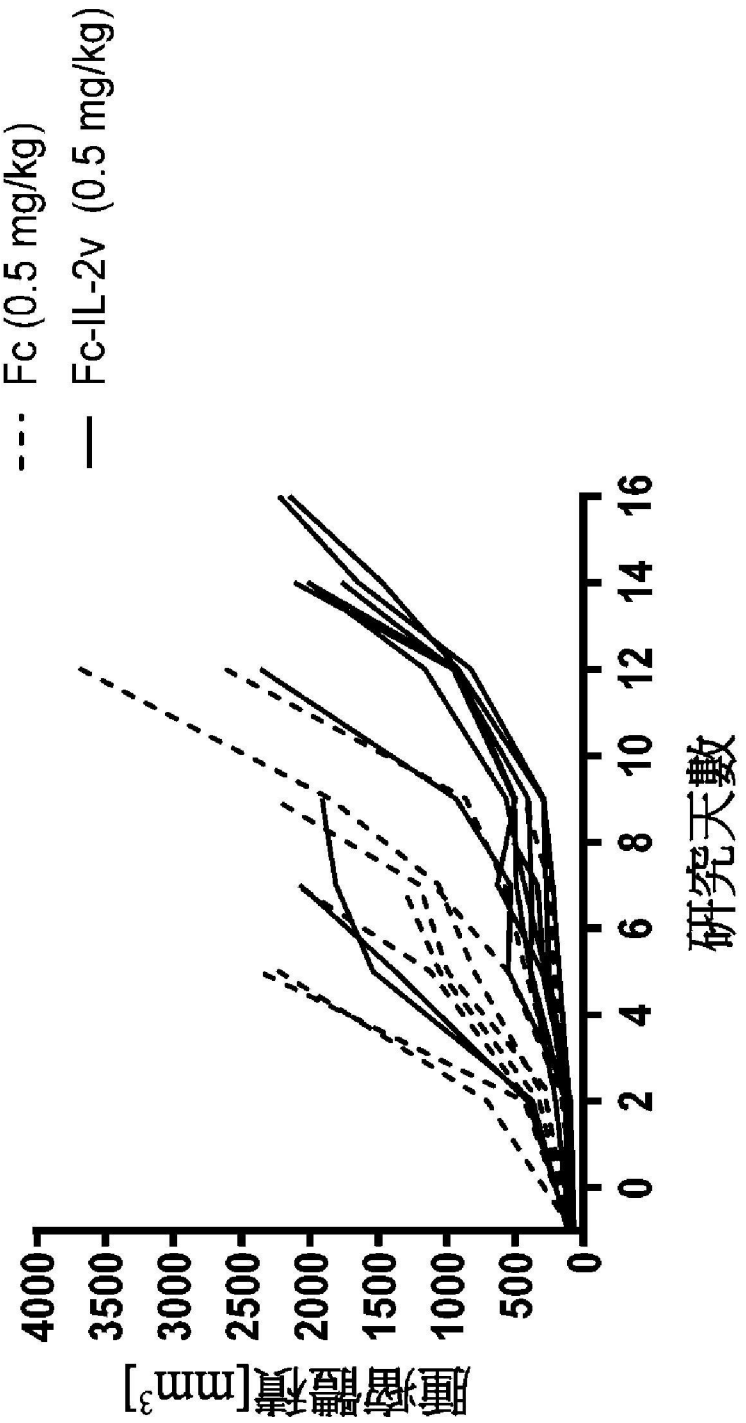
【圖15A】


Ki67+ CD8+ T細胞
在CD8+T細胞中
Ki67+之%
50
40
30
20
10
0
<0.0001
<0.001
無IL-2v
（+ HBV核心）
肌動蛋白
HBV核心
114.46

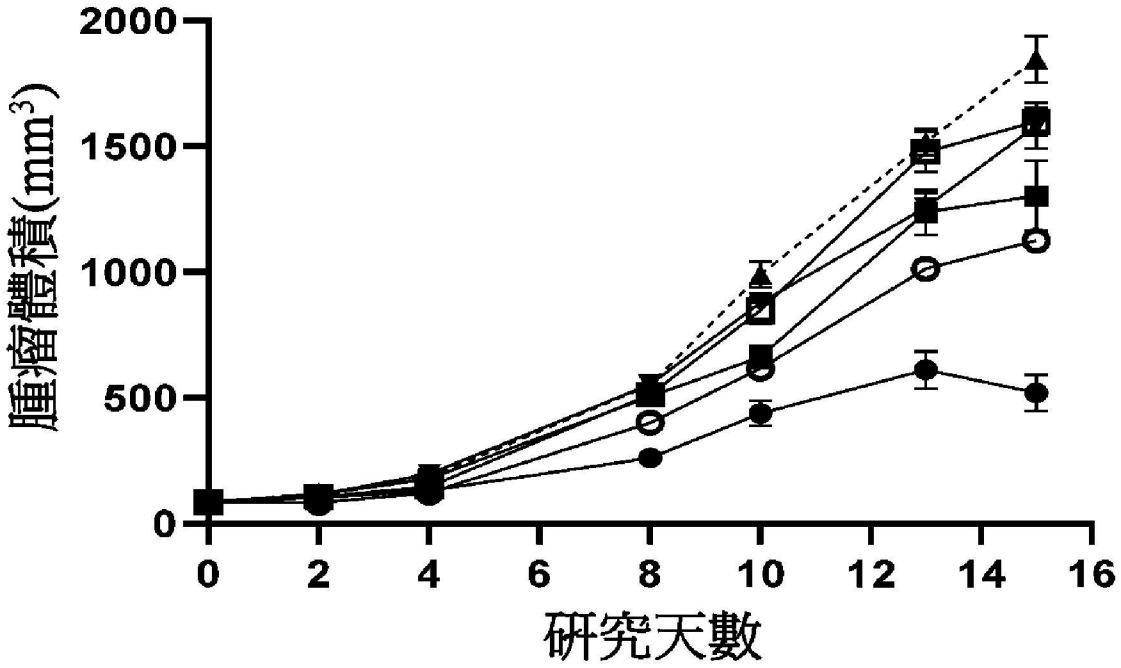
【圖15B】


Fc (0.5 mg/kg)
Fc-IL-2v (0.5 mg/kg)
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
研究天數

【圖16】

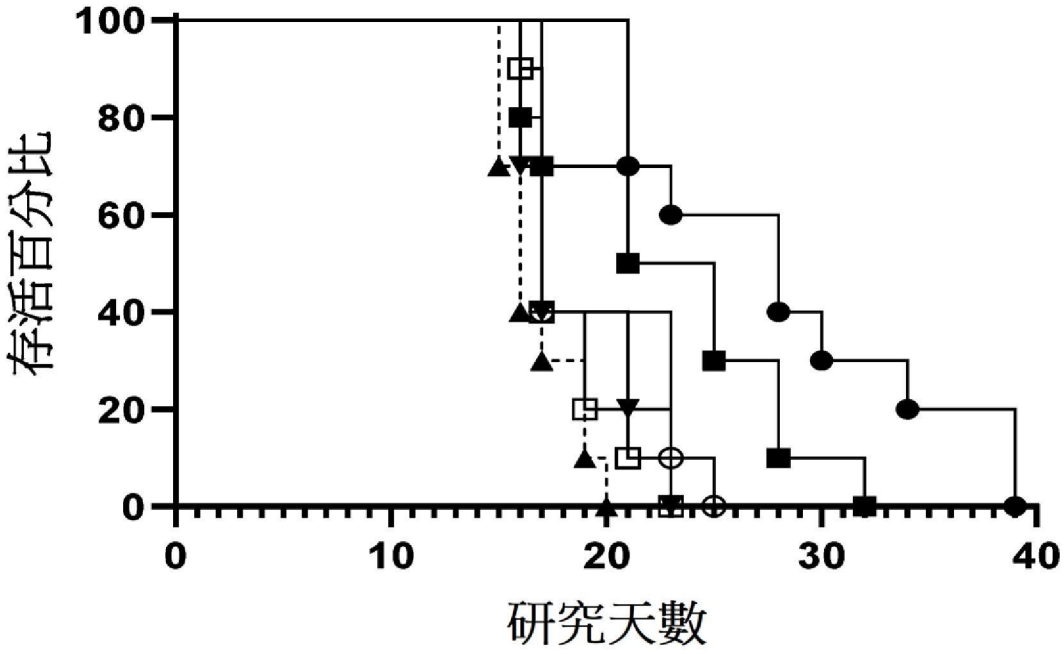

Fc (0.5 mg/kg)
Fc-IL-2v (0.5 mg/kg)
腫瘤體積[mm3]
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
研究天數

【圖17】

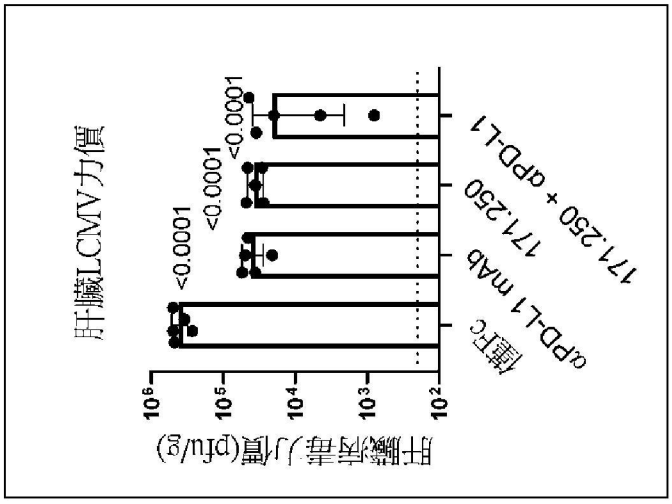



Fc (0.50 mg/kg); IgG2a (10 mg/kg)
抗PD-1 (10 mg/kg)
Fc-IL2v (0.25 mg/kg)
Fc-IL2v (0.50 mg/kg)
Fc-IL2v (0.25 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)
Fc-IL2v (0.50 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)

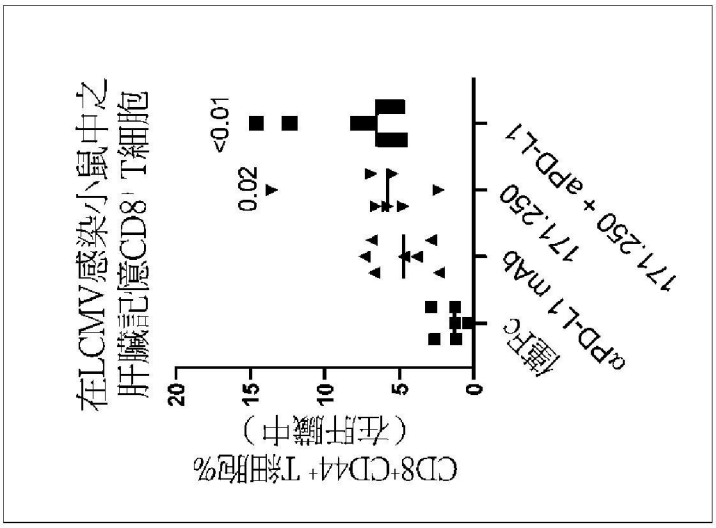
【圖18】


100
80
60
40
20
0
存活百分比
0
10
20
30
40
研究天數
Fc (0.50 mg/kg); IgG2a (10 mg/kg)
抗PD-1 (10 mg/kg)
Fc-IL2v (0.25 mg/kg)
Fc-IL2v (0.50 mg/kg)
Fc-IL2v (0.25 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)
Fc-IL2v (0.50 mg/kg)；抗PD-1 (10 mg/kg)

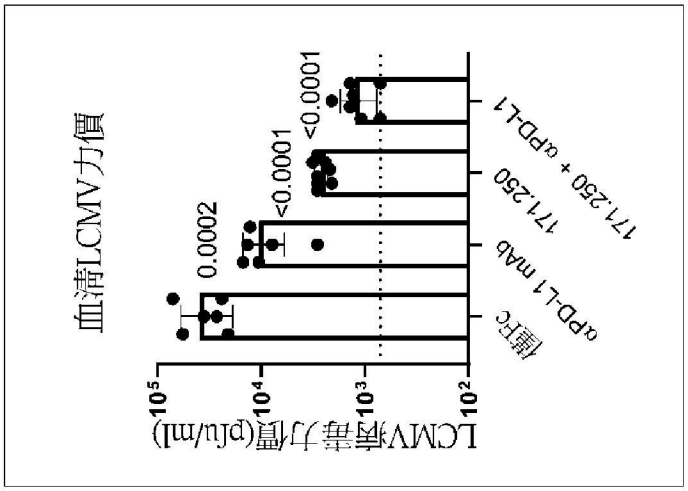
【圖19】



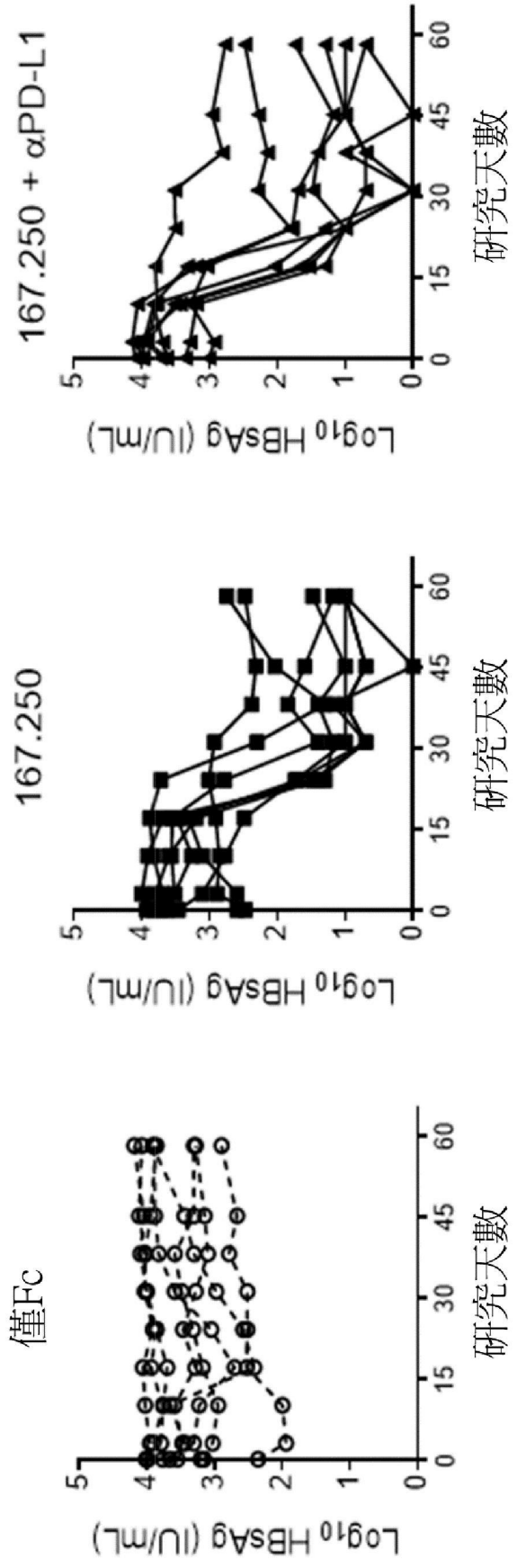

【圖20A】



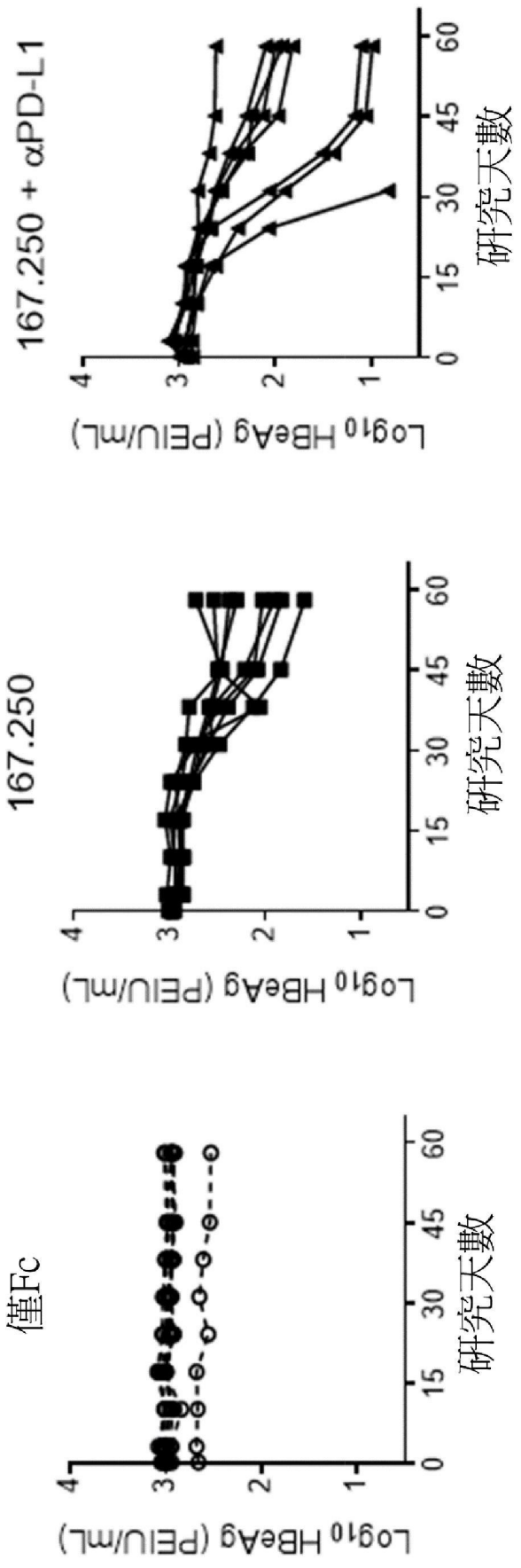

【圖20B】



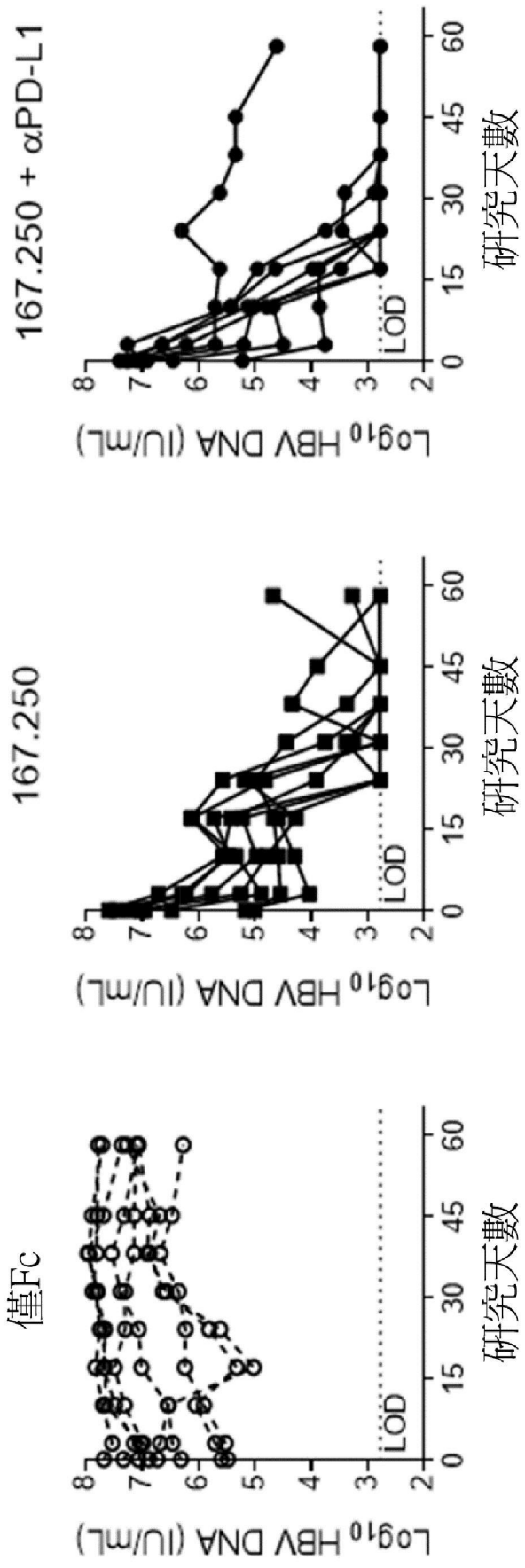

【圖20C】


167.250 + αPD-L1
167.250
僅Fc
Log10 HBsAg (IU/mL)
研究天數
0
15
30
45
60
1
2
3
4
5

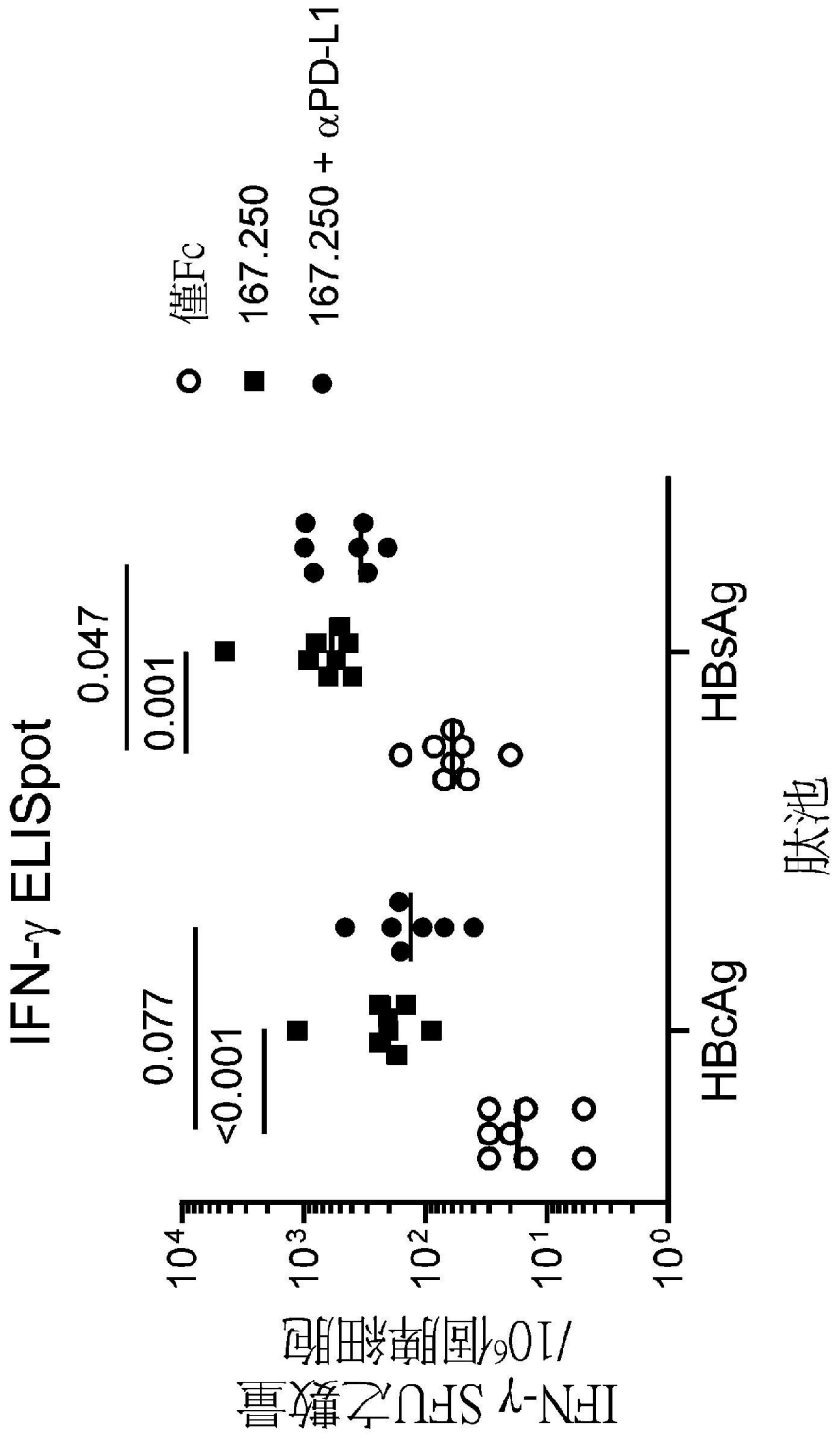
【圖21A】


167.250 + αPD-L1
167.250
僅Fc
Log10 HBeAg (PEIU/mL)
研究天數
0
15
30
45
60
1
2
3
4

【圖21B】


167.250 + αPD-L1
167.250
僅Fc
Log10 HBV DNA (IU/mL)
LOD
研究天數
0
15
30
45
60
2
3
4
5
6
7
8

【圖21C】


IFN-γ ELISpot
IFN-γ SFU之數量
/10^6個脾細胞
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
HBcAg
HBsAg
肽池
0.047
0.001
0.077
<0.001
僅Fc
167.250
167.250 + αPD-L1

【圖22】