

权 利 要 求

1. 一种双特异性抗体，其包括：

靶向 **PD-1** 的第一蛋白功能区，和

靶向 **CTLA4** 的第二蛋白功能区；

其中，所述第一蛋白功能区为免疫球蛋白，所述第二蛋白功能区为单链抗体；或者，所述第一蛋白功能区为单链抗体，所述第二蛋白功能区为免疫球蛋白；

其中，

所述的免疫球蛋白，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 27—29** 所示的 **HCDR1—HCDR3**，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 30—32** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；和所述的单链抗体，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 33—35** 所示的 **HCDR1—HCDR3** 并且其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 36—38** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；

或者，

所述的免疫球蛋白，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 33—35** 所示的 **HCDR1—HCDR3** 并且其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 36—38** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；和所述的单链抗体，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 27—29** 所示的 **HCDR1—HCDR3**，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 30—32** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；

所述免疫球蛋白为人 **IgG1** 亚型；

其中，按照 **EU** 编号系统，所述免疫球蛋白的重链恒定区在第 **234** 位点、**235** 位点和 **237** 位点中的任意 2 个位点或 3 个位点发生突变，并且突变后，双特异性抗体与 **FcγRIIIa** 和/或 **C1q** 的亲合力常数相比突变前降低；优选地，所述亲合力常数通过 **Fortebio Octet** 分子相互作用仪测得。

2. 根据权利要求 1 所述的双特异性抗体，其中，按照 **EU** 编号系统，所述免疫球蛋白的重链恒定区具有如下突变：

L234A 和 **L235A**；或者

L234A 和 **G237A**；或者

L235A 和 **G237A**；

或者

L234A、L235A、G237A。

3. 一种双特异性抗体，其包括：

靶向 **PD-1** 的第一蛋白功能区，和

靶向 **CTLA4** 的第二蛋白功能区；

其中，所述第一蛋白功能区为免疫球蛋白，所述第二蛋白功能区为单链抗体；或者，所述第一蛋白功能区为单链抗体，所述第二蛋白功能区为免疫球蛋白；

其中，

所述的免疫球蛋白，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 27—29** 所示的 **HCDR1—HCDR3**，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 30—32** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；和所述的单链抗体，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 33—35** 所示的 **HCDR1—HCDR3** 并且其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 36—38** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；

或者，

所述的免疫球蛋白，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 33—35** 所示的 **HCDR1—HCDR3** 并且其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 36—38** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；和所述的单链抗体，其重链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 27—29** 所示的 **HCDR1—HCDR3**，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如 **SEQ ID NOs: 30—32** 所示的 **LCDR1—LCDR3**；

所述免疫球蛋白为人 **IgG1** 亚型；

其中，按照 **EU** 编号系统，所述免疫球蛋白的重链恒定区具有如下突变组合之一：

L234A 和 **L235A**；或者

L234A 和 **G237A**；或者

L235A 和 **G237A**；或者

L234A、L235A、G237A。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的双特异性抗体，其中，按照 **EU** 编号系统，所述免疫球蛋白的重链恒定区还具有选自如下的一个或多个突变：

N297A、D265A、D270A、P238D、L328E、E233D、H268D、P271G、A330R、

C226S、C229S、E233P、P331S、S267E、L328F、A330L、M252Y、S254T、T256E、N297Q、P238S、P238A、A327Q、A327G、P329A、K322A、T394D、G236R、G236A、L328R、A330S、P331S、H268A、E318A 和 K320A。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的双特异性抗体，其中，

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 18；并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 20；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 41 和 SEQ ID NO: 43；并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 44；

或者，

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 41 和 SEQ ID NO: 43；并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 42 和 SEQ ID NO: 44；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 14 和 SEQ ID NO: 18；并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 16 和 SEQ ID NO: 20。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的双特异性抗体，其选自如下的(1) — (20) 中的任一项：

(1)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示；

(2)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 6 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨

基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示;

(3)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 12 所示;

(4)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示;

(5)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 6 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示;

(6)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 12 所示;

(7)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示;

(8)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示, 并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示; 和, 所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨

基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；

(9)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 6 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；

(10)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 6 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；

(11)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 12 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；

(12)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 12 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；

(13)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 41 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 42 所示；

(14)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 43 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨

基酸序列如 SEQ ID NO: 44 所示；

(15)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 41 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 42 所示；

(16)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 43 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 44 所示；

(17)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 41 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 42 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；

(18)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 43 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 44 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 14 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示；

(19)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 41 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 42 所示；和，所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示；

以及，

(20)

所述免疫球蛋白的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 43 所示，并且所述免疫球蛋白的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 44 所示；和，所述单链抗体的重

链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的双特异性抗体:

所述免疫球蛋白的重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 40 所示, 并且其轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 24 所示。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的双特异性抗体, 其中, 所述免疫球蛋白或其抗原结合片段以大于大约 10^{-7} M, 例如大于大约 10^{-6} M、 10^{-5} M、 10^{-4} M 或 10^{-3} M 或更大的亲和力常数结合 FcγRIIIa_F158、FcγRI、FcγRIIa_H131、FcγRIIIa_V158 和/或 FcγRIIb; 优选地, 所述亲和力常数通过 ForteBio Octet 分子相互作用仪测得;

优选地, 所述免疫球蛋白或其抗原结合片段与 FcγRIIIa_F158、FcγRI、FcγRIIa_H131、FcγRIIIa_V158 和/或 FcγRIIb 没有结合信号或者结合信号小于 0.1nm; 优选地, 所述结合信号是指通过 ForteBio Octet 分子相互作用仪测得的响应值。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的双特异性抗体, 其中, 所述免疫球蛋白或其抗原结合片段以大于大约 10^{-9} M, 例如大于大约 10^{-8} M、 10^{-7} M、 10^{-6} M 或 10^{-5} M 或更大的亲和力常数结合 C1q; 优选地, 所述亲和力常数通过 ForteBio Octet 分子相互作用仪测得;

优选地, 所述免疫球蛋白或其抗原结合片段与 C1q 没有结合信号或者结合信号小于 0.1nm; 优选地, 所述结合信号是指通过 ForteBio Octet 分子相互作用仪测得的响应值。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的双特异性抗体, 其中, 所述第一蛋白功能区与所述第二蛋白功能区直接连接或者通过连接片段连接; 和/或所述单链抗体的重链可变区与所述单链抗体的轻链可变区直接连接或者通过连接片段连接。

11. 根据权利要求 10 所述的双特异性抗体, 其中, 所述连接片段为(GGGGS) n , n 为正整数; 优选地, n 为 1、2、3、4、5 或 6。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一权利要求所述的双特异性抗体，其中，所述第一蛋白功能区和第二蛋白功能区独立地为 1 个、2 个或者 2 个以上。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的双特异性抗体，其中，所述单链抗体连接在免疫球蛋白的重链的 C 末端。

14. 一种双特异性抗体，其包括：

靶向 PD-1 的第一蛋白功能区，和

靶向 CTLA4 的第二蛋白功能区；

所述第一蛋白功能区为 1 个，所述第二蛋白功能区为 2 个；

其中，所述第一蛋白功能区为免疫球蛋白，所述第二蛋白功能区为单链抗体；

所述免疫球蛋白的重链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 40 所示，并且其轻链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 24 所示；

所述单链抗体的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 43 所示，并且所述单链抗体的轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 44 所示；

所述单链抗体连接在免疫球蛋白的重链的 C 末端；

所述第一蛋白功能区与所述第二蛋白功能区通过第一连接片段连接；并且所述单链抗体的重链可变区与所述单链抗体的轻链可变区通过第二连接片段连接；所述第一连接片段和所述第二连接片段相同或不同；

优选地，所述第一连接片段和所述第二连接片段的氨基酸序列独立地选自 SEQ ID NO: 25 和 SEQ ID NO: 26；

优选地，所述第一连接片段和所述第二连接片段的氨基酸序列均如 SEQ ID NO: 26 所示。

15. 分离的核酸分子，其编码权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体。

16. 一种载体，其包含权利要求 15 所述的分离的核酸分子。

17. 一种宿主细胞，其包含权利要求 15 所述的分离的核酸分子，或者权利要求 16 所述的载体。

18. 偶联物，其包括抗体或其抗原结合片段以及偶联部分，其中，所述免疫球蛋白为权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体，所述偶联部分为可检测的标记；优选地，所述偶联部分为放射性同位素、荧光物质、发光物质、有色物质或酶。

19. 试剂盒，其包括权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体，或者包括权利要求 18 所述的偶联物；

优选地，所述试剂盒还包括第二抗体，其特异性识别所述免疫球蛋白或其抗原结合片段；任选地，所述第二抗体还包括可检测的标记，例如放射性同位素、荧光物质、发光物质、有色物质或酶。

20. 权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体或者权利要求 18 所述的偶联物在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于检测 PD-1 和/或 CTLA4 在样品中的存在或其水平。

21. 一种药物组合物，其包含权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体或者权利要求 18 所述的偶联物；可选地，所述药物组合物还包括药学上可接受的载体和/或赋形剂。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物，其还包含一种或多种肿瘤化疗药物；

优选地，所述肿瘤化疗药物为酪氨酸激酶抑制剂；更优选地，所述肿瘤化疗药物为安罗替尼或其可药用盐（例如盐酸盐），或者仑伐替尼或其可药用盐（例如甲烷磺酸盐）。

23. 据权利要求 21 或 22 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物的单位剂量，按照其中的所述双特异性抗体的质量计算，为 100mg-1000mg、200mg-800mg、200mg-500mg、300mg-600mg、400mg-500mg 或者 450mg。

24. 一种组合产品，其包含独立包装的第一产品和第二产品，

其中，

所述第一产品包含权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体、权利要求 18 所述的偶联物或者权利要求 21 至 23 中任一权利要求所述的药物组合物；

所述第二产品包含一种或多种肿瘤化疗药物；优选地，所述肿瘤化疗药物为酪氨酸激酶抑制剂；更优选地，所述肿瘤化疗药物为安罗替尼或其可药用盐（例如盐酸盐），或者仑伐替尼或其可药用盐（例如甲烷磺酸盐）；

优选地，所述第一产品和所述第二产品还独立地包含一种或多种药学上可接受的辅料；

优选地，所述组合产品还包含产品说明书。

25. 根据权利要求 24 所述的组合产品，其中，所述第一产品的单位剂量，按照其中的所述双特异性抗体的质量计算，为 100mg-1000mg、200mg-800mg、200mg-500mg、300mg-600mg、400mg-500mg 或者 450mg。

26. 根据权利要求 24 或 25 所述的组合产品，其中，所述第二产品的单位剂量，按照其中的所述活性成分的质量计算，为 0.1mg-100mg、0.5mg-50mg、1mg-20mg、2mg-15mg、4mg-12mg 或者 8mg-12mg。

27. 权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体或者权利要求 18 所述的偶联物在制备治疗和/或预防肿瘤或者贫血病的药物中的用途，或者在制备用于制备诊断肿瘤或者贫血病的药物中的用途；

优选地，所述肿瘤选自黑色素瘤、肾肿瘤、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、白血病、乳腺癌、间皮瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、淋巴瘤和鼻咽癌中的一种或多种；

优选地，所述肺癌选自非小细胞性肺癌、小细胞性肺癌和肺鳞癌中的一种或多种；

优选地，所述胃癌为胃腺癌或食管结合部腺癌；

优选地，所述肿瘤为具有 MSI-H/dMMR 表型的实体瘤；优选地，所述肿瘤选自具有 MSI-H/dMMR 表型的下述肿瘤中的一种或多种：

结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、间皮瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、恶性黑色素瘤和卵巢生殖细胞肿瘤。

28. 权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体或者权利要求 18 所述的偶联物在制备如下药物中的用途：

阻断 PD-1 与 PDL1 结合的药物，

下调 PD-1 活性或水平的药物，

解除 PD-1 对机体的免疫抑制的药物，或者

提高 T 淋巴细胞中 IFN- γ 和/或 IL-2 表达的药物；

和/或

阻断 CTLA4 与 B7 结合的药物，

下调 CTLA4 活性或 CTLA4 水平的药物，

解除 CTLA4 对机体的免疫抑制的药物，或者

提高 T 淋巴细胞中 IL-2 表达的药物。

29. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体、权利要求 18 所述的偶联物、权利要求 21 至 23 中任一权利要求所述的药物组合物或者权利要求 24 至 26 中任一权利要求所述的组合产品，其用于治疗 and/或预防肿瘤或者贫血病，或者用于诊断肿瘤或者贫血病；

优选地，所述肿瘤选自黑色素瘤、肾肿瘤、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、白血病、乳腺癌、间皮瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、淋巴瘤和鼻咽癌和中的一种或多种；

优选地，所述肺癌选自非小细胞性肺癌、小细胞性肺癌和肺鳞癌中的一种或多种；

优选地，所述胃癌为胃腺癌或食管结合部腺癌；

优选地，所述肿瘤为具有 MSI-H/dMMR 表型的实体瘤；优选地，所述肿瘤选自具有 MSI-H/dMMR 表型的下述肿瘤中的一种或多种：

结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、间皮瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、恶性黑色素瘤和卵巢生殖细胞肿瘤。

30. 一种预防和/或治疗肿瘤的方法，包括给予有需求的受试者以有效量的权利要

求 1 至 14 中任一权利要求所述的双特异性抗体、权利要求 18 所述的偶联物、权利要求 21 至 23 中任一权利要求所述的药物组合物或者权利要求 24 至 26 中任一权利要求所述的组合产品的步骤；

优选地，所述肿瘤选自黑色素瘤、肾肿瘤、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、白血病、乳腺癌、间皮瘤、宫颈癌、子宫内膜癌、淋巴瘤和鼻咽癌和中的一种或多种；

优选地，所述肺癌选自非小细胞性肺癌、小细胞性肺癌和肺鳞癌中的一种或多种；

优选地，所述胃癌为胃腺癌或食管结合部腺癌；

优选地，所述肿瘤为具有 MSI-H/dMMR 表型的实体瘤；优选地，所述肿瘤选自具有 MSI-H/dMMR 表型的下述肿瘤中的一种或多种：

结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、间皮瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、恶性黑色素瘤和卵巢生殖细胞肿瘤。

31. 根据权利要求30所述的预防和/或治疗肿瘤的方法，其中，给药步骤在手术治疗之前或之后，和/或在放射治疗之前或之后。

32. 根据权利要求30至31中任一权利要求所述的预防和/或治疗肿瘤的方法，其中，所述双特异性抗体的单次给药剂量为每千克体重0.1-100mg，优选1-10mg；或者，所述双特异性抗体的单次给药剂量为每位受试者10-1000mg，优选50-500mg；

优选地，每3天、4天、5天、6天、10天、1周、2周或3周给药一次；

优选地，给药方式为静脉滴注或静脉注射。

33. 根据权利要求 30 至 32 中任一权利要求所述的预防和/或治疗肿瘤的方法，其中，所述双特异性抗体的施用以 2 周或 3 周为一个周期，优选在每个周期的第一天静脉给予所述双特异性抗体；优选地，所述双特异性抗体以每两周一次或者每三周一次的频率施用。