抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段或组合物的用途

技术领域

本申请属于免疫药物领域，具体而言，涉及抗 IL-17RB 抗体或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物在制备用于治疗 FLG 关联疾病的药物中的用途。

背景技术

皮肤覆盖了人类整个身体，保护人类免受各种外界刺激。屏障受损会导致外部抗原的渗透加强，容易诱发皮肤炎症。持续性的皮肤炎症反过来也会导致皮肤屏障功能进一步衰弱。如此下去便在皮肤屏障和皮肤免疫力之间导致了“恶性循环”。丝聚蛋白（Filaggrin，FLG）及其代谢产物是维持皮肤屏障功能的关键组分。例如 FLG 的缺乏是特应性皮炎等多种皮肤病的主要致病因素。

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性炎症性皮肤病，通常在童年时期出现，并可持续到成年。在过去的几十年中，特应性皮炎的患病率和发病率不断增加，研究数据表明，儿童的患病率为约 15%至 30%，成人的患病率高达 10%，使特应性皮炎成为疾病负担最高的皮肤病。特应性皮炎的发病机制涉及遗传易感性、免疫和表皮屏障功能障碍以及环境因素等。瘙痒是其原发症状，皮损可表现为轻度的红斑乃至红皮病严重的苔藓样变。

特应性皮炎的传统治疗包括对患者局部施用糖皮质激素、光疗、JAK 抑制剂（如鲁索替尼（ruxolitinib）、乌帕替尼（upadacitinib））、钙调磷酸酶抑制剂、PDE4 抑制剂等。其中，糖皮质激素作为主要的治疗手段，虽然能够提供良好的缓解作用，但是由于具有多种副作用而不适于长期使用，而且在停止使用后特应性皮炎往往会发作，因此需要结合其他治疗手段来治疗特应性皮炎。乌帕替尼缓释片的上市为特应性皮炎患者的治疗提供了更多选择，在施用两周后，患者皮损情况改善，并在施用 16 周后更多患者实现高水平的皮损清除。

由赛诺菲和再生元联合开发的度普利尤单抗（Dupixent™）是全人源的抗 IL-4/IL-13 单抗，2017 年 3 月首次获 FDA 批准，并在 2020 年 6 月，首次在中国获批上市，其通过特异性结合 IL-4Rα 亚基，从而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号转导，阻断由 IL-4 和 IL-13 介导的炎症反应，由此可用于治疗特应性皮炎。但是在乌帕替尼的 III 期临床试验（NCT03738397）结果中报告了与度普利尤单抗相比，乌帕替尼在主要终点和全部次要终点方面均表现出疗效优势，而且乌帕替尼起效更快。

此外，美国 FDA 在 2021 年批准了阿斯利康（AstraZeneca）与安进（Amgen）联合研发的抗 TSLP 抗体 Tezepelumab（Tezspire™）作为治疗严重哮喘的药物。2015 年 8 月启动了使用 Tezepelumab 针对患有中度至重度特应性皮炎的成年患者进行了 2a 期随机、双盲临床研究（NCT02525094），虽然相比于安慰剂加 TCS（topical corticosteroids，局部糖皮质激素）组，Tezepelumab+TCS 组达到 EASI50（50 Percent (%) Reduction From Baseline in Eczema Area and Severity Index）的比例更高（64.7% *vs.* 48.2%），但是治疗差异在统计学上并不显著（Eric L Simpson 等，JAAD，2019 Apr, 80(4): 1013-1021）。

对于丝聚蛋白下调相关的疾病的治疗，仍需要更多的选择。

发明内容

本申请的发明人在研究中发现了抗 IL-17RB 抗体可恢复患有过敏性疾病或病症（例如皮炎）的患者的皮肤中的 FLG 表达，从而改善皮肤屏障功能，由此实现对相关疾病和病症的治疗。

本申请涉及一种分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物在制备用于治疗 FLG 关联疾病的药物中的用途，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

或者，本申请涉及用于治疗 FLG 关联疾病的分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

或者，本申请涉及一种治疗 FLG 关联疾病的方法，包括向有需要的受试者给予分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

或者，本申请涉及一种用于治疗 FLG 关联疾病的药品，包括分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5

示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

本申请所述的抗 IL-17RB 抗体对 IL-17RB（白介素-17 受体 B）表现出良好的亲和力，能够逆转 Th2 驱动的丝聚蛋白表达的下调，减少颏下淋巴结中的 ILC2 群体，减弱淋巴结细胞的 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌，显著减轻表皮增生，抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞的浸润，并由此恢复皮肤屏障，实现对 FLG 关联疾病的治疗。

此外，发明人通过临床前的动物体内实验还发现，本申请所述的抗 IL-17RB 抗体针对特应性皮炎的疗效优于乌帕替尼，尤其是在减少瘙痒和改善皮肤病理方面更有效且更快速。

附图说明

图 1：细胞因子和抗 IL-17RB 抗体 hD9043 处理后的终末分化的 HaCaT 细胞中的丝聚蛋白的表达。A）用不同试剂直接处理成熟的 HaCaT 细胞的图示；B）PBMC 和成熟的 HaCaT 细胞之间共培养的图示；C）对成熟的 HaCaT 细胞直接处理后的丝聚蛋白表达的条带强度的定量；D）共培养后的丝聚蛋白表达的代表性蛋白质印迹；E）定量表明在存在总的 alarmins 的情况下，5μg/mL 抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可以显著恢复丝聚蛋白水平。*** $p<0.001$，** $p<0.01$，* $p<0.05$，通过学生 t 检验分析。N＝3。

图 2：使用 DNFB 开发特应性皮炎的动物模型。A）一个月内 DNFB 局部施用和抗体治疗的处理模式；B）不同组小鼠的背部皮肤的代表性图像；C）皮炎评分的定量表明抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可以在第 14 天和第 21 天显著恢复经 DNFB 处理的小鼠的皮肤症状。*** $p<0.001$，通过具有事后检验的双因素方差分析。N＝9。

图 3：抗 IL-17RB 抗体 hD9043 显著降低了颏下淋巴结中的 Th2 免疫。A）来自不同组小鼠的四个颏下淋巴结的干重；B）来自淋巴结的单个分离细胞中的 ILC2 群体；C-E）在 DNFB 再刺激存在下培养 1 天淋巴结后上清液中的 IL-4、IL-5 和 IL-13 水平。通过学生 t 检验分析，与生理盐水对照相比，对于 A 和 B，*** $p<0.001$，* $p<0.05$。N=7-9。通过具有事后检验的单因素方差分析，与 IgG4+DNFB 组相比，对于 C-E，** $p<0.01$，* $p<0.05$。N＝6。

图 4：抗 IL-17RB 抗体 hD9043 通过降低表皮厚度显著改善皮肤健康。A-B）苏木精-伊红染色后从背部皮肤和耳朵石蜡切片获取的代表性图像。在经 DNFB 处理的小鼠中观察到周围血管炎、常规的棘皮病和表皮突海绵状伸长的迹象，而抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可阻抑这些病理。C-D）定量表明抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可以阻抑 DNFB 诱导的背部皮肤和耳朵的表皮增生。通过学生 t 检验分析，与生理盐水对照相比，*** $p<0.001$。通过具有事后检验的单因素方差分析，与 IgG4+DNFB 组相比，** $p<0.01$、* $p<0.05$。N=8-9。

图 5：在 DNFB 致敏下，抗 IL-17RB 抗体 hD9043 显著阻抑嗜酸性粒细胞和肥大细胞向背部皮肤和耳朵层的浸润。A）DNFB 处理后嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润到背部皮肤和耳朵层的代表性图像；B-C）背部皮肤中的肥大细胞数量和嗜酸性粒细胞强度的定量；D-E）耳朵中的肥大细胞数量和嗜酸性粒细胞强度的定量。通过学生 t 检验分析，与生理盐水对照相比，** $p<0.01$。通过具有事后检验的单因素方差分析，与 IgG4+DNFB 组相比，** $p<0.01$、* $p<0.05$。N＝6。

图 6：抗 IL-17RB 抗体 hD9043 减弱了经 DNFB 处理的动物的耳朵切片中的 Th2 炎症。A）不同层中的 IL-4 表达的代表性图像；B）不同层中的 IL-13 表达的代表性图像；C-D）表皮层和背部层中的 IL-4 和 IL-13 强度的定量。通过学生 t 检验分析，与生理盐水对照相比，*** $p<0.001$。通过具有事后检验的单因素方差分析，与 lgG4+DNFB 组相比，** $p<0.01$。N＝6。

图 7：抗 IL-17RB 抗体 hD9043 在经 DNFB 处理的动物中恢复了丝聚蛋白的表达。A）代表性图像显示出，给予 DNFB 显著降低了丝聚蛋白水平，而抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可以恢复其表达。B）定量证实了 5mg/kg 抗 IL-17RB 抗体 hD9043 可挽救丝聚蛋白水平。通过学生 t 检验分析，与生理盐水对照相比，* $p<0.05$。通过具有事后检验的单因素方差分析，与 IgG4+DNFB 组相比，* $p<0.05$。N＝5-6。

图 8：抗 IL-17RB 抗体（例如 hD9043）给药如何在 AD 进展过程中挽救皮肤病症的总结。

具体实施方式

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下述定义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域通常定义的一般含义去理解。

术语“抗体”在本文中是指能够特异性识别并结合抗原的任何蛋白或多肽，涵盖天然抗体和人工抗体，包括但不限于表现出期望的生物学活性的单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体、单链抗体、单域抗体等，并可根据重链类别分为 5 个同种型，即 IgG、IgM、IgD、IgA 和 IgE。术语“分离的”是指目标产品（例如，抗体、或抗原结合片段）已经从其天然环境中分离出来。

抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”是指保留特异性结合抗原的功能的抗体的一个或多个片段。抗原结合片段的实例包含但不限于 Fab 片段、Fab’片段、F(ab’)2 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、

分离的 CDR 区、单链 Fv 分子（scFv）等。

当提及抗体时，本文中的术语“分离的”表示该抗体基本上不含在天然状态下与其结合的其他细胞组分，例如，分离的抗体可为从天然或自然环境中移出的抗体。

“人源化抗体”是指含有来源于非人动物的互补决定区（CDR）以及来源于人的骨架区和恒定区的抗体。

本文中使用的术语“可变区（V）”是指抗体轻链和重链中氨基酸序列变化较大的区域，包括轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）。术语“恒定区（C）”是指位于抗体肽段的羧基端的、抗体轻链和重链中氨基酸序列较保守的区域，包括轻链恒定区（CL）和重链恒定区（CH）。

本文中使用的术语“CDR”（互补决定区），也被称为“高变区（HVR）”，是指在重链可变区和轻链可变区中的序列高度可变的区域，可包括位于重链可变区中的 3 个 CDRs（即，HCDR1 至 HCDR3）和位于轻链可变区中的 3 个 CDRs（即，LCDR1 至 LCDR3）。重链可变区和轻链可变区中除 CDRs 以外的区域称为“骨架区（FR）”。可以采用本领域公知的多种编号系统对重链和轻链的 CDR 从 N-端开始编号，例，Kabat、Chothia、Aho、IMGT 和 Contact（参见，Kabat 等，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 公开号 91-3242；Johnson 等, Nucleic Acids Res 2001, 29:205-206; Chothia & Lesk, J Mol Biol 1987, 196:901-917; Chothia 等, Nature 1989, 342:877-883; Chothia 等, J Mol Biol 1992, 227:799-817; Al-Lazikani 等, J Mol Biol 1997, 273:927-748; Lefranc MP 等, Nucleic Acids Research 1999, 27:209-212; MacCallum RM 等, J Mol Biol 1996, 262:732-745; http://imgt.cines.fr; Dunbar J, Deane CM. ANARCI: antigen receptor numbering and receptor classification. Bioinformatics. 2016; 32(2):298-300）。

表 1. 采用不同编号系统确定的 CDR

CDR	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
LCDR1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36	L27-L32
LCDR2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55	L50-L52
LCDR3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96	L89-L96
HCDR1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B	H26-H35B
HCDR1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35	H26-H35
HCDR2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58	H51-H57
HCDR3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101	H93-H102

氨基酸序列的“同一性百分比”是指将候选序列与参比序列进行比对并且如有必要的话为达到最大序列同一性百分数而引入空位后，并且不考虑任何保守置换作为序列同一性的一部分时，候选序列中与参比序列相同的氨基酸残基数占所述候选序列的总氨基酸残基数的百分比。可以通过本领域已知的工具，例如 BLASTp、ClustalW2（可参见 Higgins DG 等，Methods Enzymol 1996, 266:383-402; Larkin MA 等，Bioinformatics 2007, 23:2947-2948）、ALIGN 或 Megalign（DNASTAR）软件等，对两个以上的序列进行比对以确定氨基酸序列的序列同一性百分比。

本文中的术语“X”和“Xaa”等同，是指未指定的氨基酸（Unspecified Amino Acid），通过相关表述中的定义来指定其涵盖的范围，为了区别同一氨基酸序列中的多个“X”，对先后出现的多个 X 分别进行编号（即，撰写成 X_n）并分别对其涵盖的范围进行定义。

术语“受试者”、“患者”和“个体”在本文中可互换地使用，包括哺乳动物或非哺乳的脊椎动物（如鸡、鹌鹑、鱼），所述哺乳动物包括但不限于驯化动物（例如，牛、羊、猫、狗、猪和马）、灵长类动物（例如，人、非人灵长类动物如猴）、兔和啮齿类动物（例如，小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠），优选人。

术语“亲和力”或“结合亲和力”是指结合对的成员之间相互作用的内在结合能力。结合对中的某一分子与另一分子之间的亲和力通常可用平衡解离常数（K_D）表示。

本文中的术语“治疗（treating、treatment 或 treat）”，涵盖预防性治疗，是指减轻、改善、缓解或迟滞疾病或其相关症状，降低或延缓疾病或其相关症状的发作或发展的速度，降低发展出疾病或其相关症状的风险，维持疾病或其相关症状，产生疾病或其相关症状的完全或部分的逆转，或者治愈疾病或其相关症状。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

除非上下文另有明确指示，单数术语涵盖复数的指示对象，反之亦然。类似地，除非上下文另有明确

指示，词语“或”意在包含“和”。

在本文中，除非另有说明，术语“包含、包含和含有（comprise、comprises 和 comprising）”或其等同物（contain、contains、containing、include、includes、including）为开放式表述，意味着除所列出的要素、组分和步骤外，还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

除非另有说明，本文所使用的表示成分的量、测量值或反应条件的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰，本文中的术语“约”的含义应认为是在相应值的可接受的误差范围内。当与百分比相连时，术语“约”可以表示例如±1%、优选±0.5%、更优选±0.1%。

本申请的抗 IL-17RB 抗体能够特异性地识别并结合至人 IL-17RB，抑制 IL-17RB 信号通路下游的信号转导，并且能够逆转 Th2 驱动的 FLG 表达的下调，减少淋巴结中的 ILC2 群体。

接下来，通过示例性的实施方式，对本申请的技术方案进行更详细的描述，但是本申请的保护范围不仅限于此。

1. 用途

在一些实施方式中，本申请涉及一种分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物在制备用于治疗 FLG 关联疾病的药物中的用途，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，本申请涉及用于治疗 FLG 关联疾病的分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，本申请涉及一种用于治疗 FLG 关联疾病的药品，包括分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎、过敏性鼻炎、湿疹（例如疱疹性湿疹）、接触性皮炎（如过敏性接触性皮炎）、荨麻疹、血管性水肿、银屑病、疱疹样皮炎、大疱性类天疱疮、天疱疮、大疱性表皮松解症、红斑痤疮、鱼鳞病、日光性皮炎、或其相关症状中的至少一种。

在一些实施方式中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎或其相关症状。

在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎为婴儿期特应性皮炎、儿童期特应性皮炎、或青年及成年期特应性皮炎。在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎为轻度、中度或重度特应性皮炎。本领域已知多种评价特应性皮炎严重程度的方法，例如特应性皮炎评分（SCORAD）、湿疹面积和严重程度指数评分（EASI）、研究者整体评分法（IGA）、瘙痒程度视觉模拟尺评分（VAS）等，或者临床上也可采用简单易行的指标来判断特应性皮炎严重程度，如：轻度特应性皮炎为皮疹面积小于 5%；中度特应性皮炎为 5%~10%，或皮疹反复发作；重度特应性皮炎为皮损超过 10%体表面积，或皮炎呈持续性，瘙痒剧烈影响睡眠。

在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎的相关症状包括皮肤干燥、皮肤瘙痒、湿疹样皮损（包括红斑、丘疹、红肿、水疱、皮肤糜烂、表皮增厚）、干皮症相关症状、掌纹症相关症状、白色皮肤划痕症、Hertoghe 征、眶下皱褶、眶周黑晕（眼周发暗）、白色糠疹、低发际等。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 或 13 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列（X_1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKX_2SGYTFISYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSEIQYX_3QKFX_4X_5RVTX_6TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSGGFDWFAYWGQGTLVTVSS）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%同一性的 VH；和/或，与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。

在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，任选地所述氨基酸序列具有最多四个（例如 1 个、2 个、3 个、4 个）额外的框架区的氨基酸取代。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 N。进一步地，X_4 是 K。进一步地，X_5 是 D。进一步地，X_1 是 Q。进一步地，X_2 是 A。进一步地，X_6 是 M。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_1 是 E。进一步地，X_2 是 T。进一步地，X_6 是 L。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 A。进一步地，X_4 是 Q。进一步地，X_5 是 G。进一步地，X_1 是 E。进一步地，X_2 是 T。进一步地，X_6 是 L。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 8、9 或 10 中任一者示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VH；和/或与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。

在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 8、9、10 或 11 中任一者示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 8 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VH；和/或与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。优选地，与以 SEQ ID NO: 8 或 11 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 8 示出的 VH，和其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 11 示出的 VL。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 14 或 18 示出的氨基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、96%、97%、98%、99%同一性的重链恒定区（CH）。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：以 SEQ ID NO: 14 或 18 示出的 CH。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括以 SEQ ID NO: 18 示出的 CH。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括轻链恒定区（CL），所述轻链恒定区选自人 κ 链和 λ 链、优选人 κ 链的恒定区。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 16 示出的氨基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、96%、97%、98%、99%同一性的 CL。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括以 SEQ ID NO: 16 示出的 CL。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 15、19、20 或 21 示出的氨基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、96%、97%、98%、99%同一性的重链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO: 15、19、20 或 21 示出的重链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括以 SEQ ID NO: 19 示出的重链。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 17 示出的氨基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、96%、97%、98%、99%同一性的轻链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括以 SEQ ID NO: 17 示出的轻链。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体为 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 型，优选 IgG4 型。

在一些实施方式中，本申请所述的分离的抗 IL-17RB 抗体的抗原结合片段选自 Fab 片段、Fab'片段、F(ab')2 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、分离的 CDR 区、scFv 和纳米抗体。

在本文中，上述的分离的抗 IL-17RB 抗体或其抗原结合片段的各种变体保留了与抗原 IL-17RB 特异性结合的能力。

在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的辅料。

本文所述的辅料可为药学上可接受的任何辅料，例如但不限于溶剂、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、抗氧剂、渗透促进剂、pH 值调节剂、表面活性剂、稀释剂等。关于其它可用的药学上可接受的药用辅料，可参见例如《药用辅料手册》（第 4 版），R.C. 罗等著，郑俊民主译，2005 年，化学工业出版社。

在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括另外的治疗剂，包括但不限于抗过敏药物、镇痛药物、抗炎药物、麻醉药物、降低体温的药物等。在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括另外的特异性皮炎治疗剂，例如糖皮质激素（如丁酸氢化可的松、糠酸莫米松、益康唑/曲安奈德）、钙调磷酸酶抑制剂（如他克莫司、吡美莫司）、抗生素（如阿莫西林克拉维酸钾、盐酸左氧氟沙星）、止痒药物（如盐酸多塞平、双氯芬酸二乙胺、酮洛芬）、抗组胺药物（如氯雷他定、盐酸西替利嗪、依巴斯汀、马来酸氯苯那敏）、JAK 抑制剂（如鲁索替尼、乌帕替尼）、PDE4 抑制剂（如克立硼罗、罗氟司特）、炉甘石洗剂等。

在一些实施方式中，本文所述的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物可处于无菌水性溶液、悬液、乳液、脂质体制剂或粉末剂的形式。在一些实施方式中，本文所述的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物可处于单位剂量的形式，便于按照期望剂量向患者给药。

本文所述的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物的给药剂量的范围可由临床医师基于给药方式（包括给药时间、给药间隔、给药途径）、患者的年龄、体重、性别或病理状况、饮食、排泄率和对药物的敏感性等根据经验确定。

本文所述的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物可被制备成本领域已知的任意剂型，例如注射剂、悬浮剂、溶液剂、粉剂、乳剂、喷雾剂、片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、膏剂、栓剂、凝胶剂等。

本文所述的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物可适合于静脉内、肌内、动脉内、关节内、囊下、蛛网膜下、眶内、心内、皮下、肠道外、腹膜内、脊柱内、鼻内或表皮施用，例如通过注射或输注施用。

2. 治疗方法

本申请涉及一种治疗 FLG 关联疾病的方法，包括向有需要的受试者给予分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物，其中，所述抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，向有需要的受试者给予治疗有效量或预防有效量的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物。治疗有效量或预防有效量可由临床医师根据受试者的个人状况、疾病严重程度、性别、年龄、体重、给药方式等通过常规方法或经验确定。在一些实施方式中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎、过敏性鼻炎、湿疹（例如疱疹性湿疹）、接触性皮炎（如过敏性接触性皮炎）、荨麻疹、血管性水肿、银屑病、疱疹样皮炎、大疱性类天疱疮、天疱疮、大疱性表皮松解症、红斑痤疮、鱼鳞病、日光性皮炎、或其相关症状中的至少一种。

在一些实施方式中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎或其相关症状。

在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎为婴儿期特应性皮炎、儿童期特应性皮炎、或青年及成年期特应性皮炎。在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎为轻度、中度或重度特应性皮炎。在一些具体的实施方式中，所述特应性皮炎的相关症状包括皮肤干燥、皮肤瘙痒、湿疹样皮损（包括红斑、丘疹、红肿、水疱、皮肤糜烂、表皮增厚）、干皮症相关症状、掌纹症相关症状、白色皮肤划痕症、Hertoghe 征、眶下皱褶、眶周黑晕（眼周发暗）、白色糠疹、低发际等。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 或 13 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VH；和/或，与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。

在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，任选地所述氨基酸序列具有最多四个额外的框架区的氨基酸取代。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 N。进一步地，X_4 是 K。进一步地，X_5 是 D。进一步地，X_1 是 Q。进一步地，X_2 是 A。进一步地，X_6 是 M。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_1 是 E。进一步地，X_2 是 T。进一步地，X_6 是 L。

在一些具体的实施方式中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 A。进一步地，X_4 是 Q。进一步地，X_5 是 G。进一步地，X_1 是 E。进一步地，X_2 是 T。进一步地，X_6 是 L。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 8、9 或 10 中任一者示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VH；和/或与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。

在一些具体的实施方式中，与以 SEQ ID NO: 8、9、10 或 11 中任一者示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 8 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VH；和/或与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 VL。优选地，与以 SEQ ID NO: 8 或 11 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要存在（或全部存在）于 FR 区（骨架区）。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 8 示出的 VH，和其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 11 示出的 VL。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 14 或 18 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的重链恒定区（CH）。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：以 SEQ ID NO: 14 或 18 示出的 CH。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括以 SEQ ID NO: 18 示出的 CH。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括轻链恒定区（CL），所述轻链恒定区选自人 κ 链和 λ 链、优选人 κ 链的恒定区。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 16 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的 CL。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括以 SEQ ID NO: 16 示出的 CL。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 15、19、20 或 21 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的重链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO: 15、19、20 或 21 示出的重链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括以 SEQ ID NO: 19 示出的重链。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：与以 SEQ ID NO: 17 示出的氨基酸序列具有至少 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%同一性的轻链。在一些具体的实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体包括以 SEQ ID NO: 17 示出的轻链。

在一些实施方式中，所述抗 IL-17RB 抗体为 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 型，优选 IgG4 型。

在一些实施方式中，本申请所述的分离的抗 IL-17RB 抗体的抗原结合片段选自 Fab 片段、Fab'片段、F(ab')2 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、分离的 CDR 区、scFv 和纳米抗体。

在本文中，上述的分离的抗 IL-17RB 抗体或其抗原结合片段的各种变体保留了与抗原 IL-17RB 特异性结合的能力。

在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的辅料。

本文所述的辅料可为药学上可接受的任何辅料，例如但不限于溶剂、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、抗氧剂、渗透促进剂、pH 值调节剂、表面活性剂、稀释剂等。关于其它可用的药学上可接受的药用辅料，可参见例如《药用辅料手册》（第 4 版），R.C. 罗等著，郑俊民主译，2005 年，化学工业出版社。

在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括另外的治疗剂，包括但不限于抗过敏药物、镇痛药物、抗炎药物、麻醉药物、降低体温的药物等。在一些实施方式中，所述药物组合物进一步包括另外的特异性皮炎治疗剂，例如糖皮质激素（如丁酸氢化可的松、糠酸莫米松、益康唑/曲安奈德）、钙调磷酸酶抑制剂（如他克莫司、吡美莫司）、抗生素（如阿莫西林克拉维酸钾、盐酸左氧氟沙星）、止痒药物（如盐酸多塞平、双氯芬酸二乙胺、酮洛芬）、抗组胺药物（如氯雷他定、盐酸西替利嗪、依巴斯汀、马来酸氯苯那敏）、JAK 抑制剂（如鲁索替尼、乌帕替尼）、PDE4 抑制剂（如克立硼罗、罗氟司特）、炉甘石洗剂等。

在一些实施方式中，所述受试者选自人、非人灵长类动物或鼠类（murine），优选人。

实施例

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但这并不意味着本申请的保护范围仅限于此。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

除非另有说明，如下各实施例中涉及的试剂、材料、仪器等均为本领域已知的并且是可商购的。

制备例 1 抗 IL-17RB 抗体的制备

按照 WO2020115319A1 的“Experiments”部分公开的方法制备得到人源化的抗 IL-17RB 抗体 hD9040、hD9041 和 hD9042，并按照其中的方法制备得到 IgG4 抗体 hD9043。

通过 ELISA 测试，所述人源化抗体具有相似的结合人 IL-17RB 的 EC_{50} 值；通过 Biacore 测定，所述人源化抗体具有良好的与人 IL-17RB 结合亲和力。所述人源化抗体还表现出良好的高温热稳定性，不存在聚集问题，具有低的非特异性相互作用倾向和良好的溶解性。

表 2. 抗 IL-17RB 抗体的氨基酸序列

	hD9040	hD9041	hD9042	hD9043 (IgG4)
HCDR1	SYWMN（SEQ ID NO:1）	SYWMN（SEQ ID NO:1）	SYWMN（SEQ ID NO:1）	SYWMN（SEQ ID NO:1）
HCDR2	RIDPYDSEIQYNQKFKD（SEQ ID NO:12）	RIDPYDSEIQYAQKFQG（SEQ ID NO:13）	RIDPYDSEIQYNQKFKD（SEQ ID NO:12）	RIDPYDSEIQYNQKFKD（SEQ ID NO:12）
HCDR3	SGGFDWFAY（SEQ ID NO:3）	SGGFDWFAY（SEQ ID NO:3）	SGGFDWFAY（SEQ ID NO:3）	SGGFDWFAY（SEQ ID NO:3）
VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFISYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSEIQYNQKFKDRVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSGGFDWFAYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO:9）	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFISYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSEIQYAQKFQGRVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSGGFDWFAYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO:10）	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSEIQYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSGGFDWFAYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO:8）	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYWMNWVRQAPGQGLEWMGRIDPYDSEIQYNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSGGFDWFAYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO:8）
LCDR1	RASENINSNLA（SEQ ID NO:4）	RASENINSNLA（SEQ ID NO:4）	RASENINSNLA（SEQ ID NO:4）	RASENINSNLA（SEQ ID NO:4）
LCDR2	DVTNLAD（SEQ ID NO:5）	DVTNLAD（SEQ ID NO:5）	DVTNLAD（SEQ ID NO:5）	DVTNLAD（SEQ ID NO:5）

LCDR3	QHFWGPPYT（SEQ ID NO:6）	QHFWGPPYT（SEQ ID NO:6）	QHFWGPPYT（SEQ ID NO:6）	QHFWGPPYT（SEQ ID NO:6）
VL	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASEN INSNLAWYQQKPG KAPKLLLYDVTNL ADGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDF ATYYCQHFWGPPY TFGGGTKVEIK （SEQ ID NO:11）	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASEN INSNLAWYQQKPG KAPKLLLYDVTNL ADGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDF ATYYCQHFWGPPY TFGGGTKVEIK （SEQ ID NO:11）	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASEN INSNLAWYQQKPG KAPKLLLYDVTNL ADGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDF ATYYCQHFWGPPY TFGGGTKVEIK （SEQ ID NO:11）	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASENINSNLA WYQQKPGKAPKLLLYD VTNLADGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGPPYTFGGG TKVEIK （SEQ ID NO:11）
CH	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK （SEQ ID NO:14）			ASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK （SEQ ID NO:18）
CL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:16）			

除非另有说明，如下实施例中采用的抗IL-17RB抗体为上述制备的人源化抗IL-17RB抗体hD9043。

实施例 1 抗 IL-17RB 抗体在体外在恢复丝聚蛋白（filaggrin）水平中的作用

丝聚蛋白是一种重要的蛋白质，用于发展出和维持皮肤屏障以保护宿主免受病原体、过敏原和紫外线诱导的损伤。临床研究清楚地表明，临床的严重程度与丝聚蛋白相关湿疹AD的屏障受损相关（Hasebe等，J Invest Dermatol.，2009；129(3): 682-9）。丝聚蛋白水平在AD的未受累和病变皮肤中均被下调（Howell等，J Allergy Clin Immunol.，2007；120(1): 150-155）。此外，*FLG*（编码丝聚蛋白的基因）的无效突变（null mutations）是AD的强的遗传因素。*FLG*无效突变已被示出与AD的严重程度和成年期的持续性相关（Moosbrugger-Martinz等，Int J Mol Sci.，2022；23(10):5318）。

在辅助型 T 细胞 2（Th2）免疫应答的活化过程中，Th2 细胞因子由 Th2 相关免疫细胞分泌，以阻抑角质形成细胞中的丝聚蛋白的表达，如在体外（Howell 等，J Allergy Clin Immunol.，2007；120(1): 150-155；Howell 等，J Invest Dermatol.，2008；128(9): 2248-58）和在体内（Hönzke 等，J Invest Dermatol.，2016；136(3): 631-639）所示。由于此前已证明抗 IL-17RB 抗体在 PBMC 培养物中显示出抗 Th2 免疫功能，因此需要测试抗 IL-17RB 抗体逆转 Th2 驱动的丝聚蛋白下调的效力。

HaCaT 细胞是永生化的人类角质形成细胞，用于在体外测试上述现象。HaCaT 细胞首先终末分化为成熟的角质形成细胞，并被维持在含有 1.8mM 氯化钙的培养基中。通过蛋白质印迹分析，概念验证（POC）研究首次证明，针对成熟的 HaCaT 细胞直接施用 50μg/mL 的屋尘螨（HDM）提取物（Jeon 等，Front Immunol.，2021 Oct 8:12:646316）和 IL-4/IL-13 混合物（50ng/mL）导致 24 小时后丝聚蛋白表达显著降低（图 1C）。这些数据验证了我们实验室用于研究角质形成细胞稳态的体外系统。

由于 IL-25 对成熟 HaCaT 细胞的丝聚蛋白水平没有影响，因此通过 PBMC 开发了共培养系统来研究抗 IL-17RB 抗体如何能够调节成熟 HaCaT 细胞中的丝聚蛋白的表达。简言之，将包被有 PBMC 的 transwell

置于包被有成熟的 HaCaT 细胞的各 12 孔板的顶部。将总的 alarmins（IL-25+IL-33+TSLP，各 20ng/mL）和所述抗体给予至 PBMC，并与底部 HaCaT 细胞共培养 6 天。从 HaCaT 细胞收获蛋白质以用于蛋白质印迹分析。结果表明，抗 IL-17RB 抗体可以剂量依赖性地恢复 HaCaT 细胞中的丝聚蛋白水平（图 1D-图 1E），表明了角质形成细胞中的 Th2 免疫驱动的丝聚蛋白下调的减弱。

实施例 2 用于 AD 研究的动物模型的开发

为了研究抗 IL-17RB 抗体在体内的功效，用 1-氟-2,4-二硝基苯（DNFB）（其为诱导接触性皮炎的半抗原）局部涂抹雌性 BALB/c 小鼠（Feng 等，Front Med (Lausanne).，2022:9:843230）。简言之，在局部施用之前，在丙酮和橄榄油的 3:1 混合物中制备 0.15%的 DNFB。麻醉后，将小鼠的背部皮肤剃光，并用胶带剥离以破坏皮肤屏障。小鼠背部皮肤（1cm×1cm）和耳朵涂抹 0.15% DNFB，每周一次，持续 4 周，如图 2A 所示。将抗体（抗 IL-17RB 抗体或同种型 IgG4 对照）以与 DNFB 相同的给药模式腹膜内注射到各组小鼠中。在最后一次抗体处理后 24 小时从小鼠中收获组织。同时，设置健康小鼠对照组（也称为非疾病盐水组），以与 DNFB 相同的给药模式向小鼠腹膜内注射生理盐水（100μL）。

根据在背部皮肤上观察到的红斑、水肿、干燥/瘢痕化和擦伤/糜烂情况的程度，对每只小鼠进行皮炎评分。每种症状的评分标准为 0（无）、1（轻度）、2（中度）或 3（重度）。总的皮炎评分是这些个体评分的总和（Feng 等，Front Med (Lausanne).，2022:9:843230）。数据表明，在第 14 天观察到皮炎高峰，且小鼠在第 21 天恢复，表现为炎症和糜烂减轻、毛发再生增加（图 2B）。皮炎评分的定量证实，与 IgG4 对照组相比，所有剂量的抗 IL-17RB 抗体都可以显著改善皮肤症状（图 2C）。非疾病盐水组所有小鼠均未出现皮炎症状。

实施例 3 AD 中的抗 IL-17RB 抗体对 Th2 免疫应答的阻抑

在抽血后从小鼠摘取的颏下淋巴结中研究了免疫应答的整体调节。一个月后，DNFB 可显著地导致淋巴结肿胀，而抗 IL-17RB 抗体可部分减轻肿胀（图 3A）。通过胰蛋白酶消化从淋巴结中分离出单细胞，并将其接种到 48 孔板中以用于进行为期 1 天的 DNFB 再刺激实验。采集上清液用于 ELISA 分析。将剩余的细胞用 4%多聚甲醛固定，以用于流式细胞术分析。2 型先天性淋巴细胞（ILC2）是 AD 期间驱动 Th2 免疫应答的主要细胞类型之一（Salimi 等，J Exp Med.，2013；210(13): 2939-50）。ILC2 群体被设门为 Lin-/CD45+/ST2+/ICOS+细胞。结果表明，抗 IL-17RB 抗体在减少颏下淋巴结中的 ILC2 群体方面表现出明显的趋势（图 3B）。与 ILC2 结果一致，在 DNFB 再刺激 1 天后，抗 IL-17RB 抗体处理组的淋巴结细胞的 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌均减弱（图 3C-图 3E）。

实施例 4 抗 IL-17RB 抗体给药后的皮肤和耳朵病理学的改善

对于所制备的耳朵和皮肤石蜡切片的组织学研究进一步证明了抗 IL-17RB 抗体减少 DNFB 诱导的皮炎的功效。简言之，抽血后从动物分离耳朵和背部皮肤，固定在 4%多聚甲醛中，在增高浓度的乙醇中脱水，并包埋在石蜡中。通过切片机从组织块上切下五微米的切片，并将其封装在预先包被的载玻片上。

对组织切片进行苏木精-伊红染色，以评估 DNFB 和抗 IL-17RB 抗体处理后的皮肤和耳朵层的结构变化。将切片在二甲苯的两次变化中脱蜡，并在降低浓度的乙醇中复水。在水中洗涤数次后，将切片在苏木精溶液中染色 1-2 分钟，在水中洗涤以去除过度染色，并在 Scott 自来水中孵育 1 分钟。将切片脱水，在伊红溶液中染色 1-2 分钟，并在 100%乙醇中洗涤以去除过度染色。将经染色的切片在二甲苯中清洗两次，然后用 DPX 封片剂进行封装。

皮肤屏障功能受损和表皮增厚通常由 Th2 炎症引起，并用作评估 AD 严重程度的指标（Kim 等，Allergy Asthma Proc.，2019；40(2): 84-92）。在各图像中的随机区域计算表皮厚度以进行定量。对每只动物分析三到四幅图像。代表性图像显示出，1 个月的 DNFB 处理在如下方面改变了背部皮肤和耳朵层：表皮和背部厚度增加，周围血管炎（perivasculitis）、常规的棘皮病（regular acanthosis）和表皮突海绵状伸长（spongiosis elongation of rete ridges）的迹象；而抗 IL-17RB 抗体可以改善这些症状（图 4A-图 4B）。定量进一步证实，抗 IL-17RB 抗体可显著减轻 DNFB 引发的背部皮肤和耳朵层的表皮增生（图 4C-图 4D），表明抗 IL-17RB 抗体治疗时疾病严重程度降低。

实施例 5 抗 IL-17RB 抗体给药后免疫细胞浸润的阻抑

嗜酸性粒细胞和肥大细胞是参与 AD 启动和进展的两种重要的细胞类型（Kawakami 等，Curr Opin Immunol.，2009；21(6): 666-678；Radonjic-Hoesli 等，Semin Immunopathol.，2021；43(3): 393-409）。嗜酸性粒细胞和肥大细胞可以形成正向回路，进一步增强 Th2 和 Th17 的激活，引起 AD 从急性期向慢性期的转变。因此，需要阐明抗 IL-17RB 抗体在肥大细胞和嗜酸性粒细胞中的作用。

为了研究肥大细胞浸润，用 0.1%甲苯胺蓝对耳朵和背部皮肤切片染色 2-3 分钟以标记肥大细胞，并将其封装在 DPX 封片剂中以用于显微镜分析。肥大细胞在显微镜下被标记为浅紫至深紫色细胞。

为了研究嗜酸性粒细胞的浸润，对耳朵和背部皮肤切片实施免疫组化。简言之，在脱蜡和复水后，将切片在 3%过氧化氢中淬灭（quenched）。在 PBS 中洗涤数次后，将切片在以 0.3% triton X-100/PBS 稀释的 8% FBS 中在室温下封闭 1 小时。将抗 PRG2 的一抗在相同的封闭缓冲液中稀释，并用于在 4℃下孵育切片过夜。第二天，将切片洗涤并用 HRP 缀合的二抗在 RT 下染色 1 小时。在施用 DAB 底物后，嗜酸性粒细胞显示为棕色，并使用 DPX 封片剂将其封装在载玻片上。以 Image J 软件进行定量。

代表性图像表明，DNFB 可以显著诱导肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润到背部皮肤和耳朵层，其中抗 IL-17RB 抗体可以以剂量依赖的方式抑制这两种现象（图 5A）。肥大细胞数量和嗜酸性粒细胞信号强度的定量进一步证实了在背部皮肤（图 5B-图 5C）和耳朵（图 5D-图 5E）中的观察结果。

实施例 6 由抗 IL-17RB 抗体阻抑 Th2 炎症使得丝聚蛋白恢复

如前所述，Th2 细胞的扩增通过 Th2 细胞因子（如 IL-4 和 IL-13）的分泌增多而导致 Th2 炎症，最终导致皮肤层中的丝聚蛋白水平的下调。为了在我们的模型中证实这一说法，将组织切片再次通过免疫组化用抗 IL-4、抗 IL-13 和抗丝聚蛋白抗血清染色。

在表皮层和背部层中确认了 IL-4 和 IL-13 的阳性信号。与颏下淋巴结培养物的结果一致，DNFB 可以增加 IL-4 和 IL-3 的分泌，而抗 IL-17RB 抗体可以反过来阻抑它们在耳朵中的表达（图 6）。

丝聚蛋白在表皮层和背部层中的表达也被可视化和定量。与皮肤层中的 Th2 炎症的减少一致，抗 IL-17RB 抗体可以恢复丝聚蛋白水平，并可能改善经 DNFB 处理的小鼠的皮肤状况（图 7）。

总体而言，图 8 总结了抗 IL-17RB 抗体的有益效果。抗 IL-17RB 抗体可以通过阻抑 Th2 免疫应答、减少嗜酸性粒细胞/肥大细胞浸润和恢复皮肤层中的丝聚蛋白的表达来恢复皮肤屏障并减少表皮增生。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本申请的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件内容的表述是基于申请者可得的信息，并不构成任何关于这些文件的日期或这些文件内容正确性的承认。

本领域技术人员可以在本申请的精神和构思的范围内对本申请的实施方式进行各种组合、修改、重构等，由此得到的方案也落在本申请的保护范围内。

权利要求书

1. 一种分离的抗 IL-17RB 抗体、或其抗原结合片段、或包含其的药物组合物在制备用于治疗 FLG 关联疾病的药物中的用途，其中，所述抗体包括：
以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:2 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；和/或，
以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎、过敏性鼻炎、湿疹、接触性皮炎、荨麻疹、血管性水肿、银屑病、疱疹样皮炎、大疱性类天疱疮、天疱疮、大疱性表皮松解症、红斑痤疮、鱼鳞病、日光性皮炎、或其相关症状中的至少一种。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途，其中，所述 FLG 关联疾病为特应性皮炎或其相关症状。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的用途，其中，所述特应性皮炎为婴儿期特应性皮炎、儿童期特应性皮炎、或青年及成年期特应性皮炎。

5. 如权利要求 2-4 中任一项所述的用途，其中，所述特应性皮炎为轻度、中度或重度特应性皮炎。

6. 如权利要求 2-5 中任一项所述的用途，其中，所述特应性皮炎的相关症状包括皮肤干燥、皮肤瘙痒、湿疹样皮损、干皮症相关症状、掌纹症相关症状、白色皮肤划痕症、Hertoghe 征、眶下皱褶、眶周黑晕（眼周发暗）、白色糠疹、低发际。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 或 13 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；以及
以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
以 SEQ ID NO:1 示出的 HCDR1、以 SEQ ID NO:12 示出的 HCDR2 和以 SEQ ID NO:3 示出的 HCDR3；以及
以 SEQ ID NO:4 示出的 LCDR1、以 SEQ ID NO:5 示出的 LCDR2 和以 SEQ IDNO:6 示出的 LCDR3。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VH；和/或
与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VL。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其中，与以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要或全部存在于 FR 区；和/或，与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要或全部存在于 FR 区。

11. 如权利要求 1-8 中任一项所述的用途，其中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，任选地所述氨基酸序列具有最多四个额外的框架区的氨基酸取代。

12. 如权利要求 11 所述的用途，其中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 N，X_4 是 K，X_5 是 D，X_1 是 Q，X_2 是 A，和/或 X_6 是 M。

13. 如权利要求 11 所述的用途，其中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_1 是 E，X_2 是 T，和/或 X_6 是 L。

14. 如权利要求 11 所述的用途，其中，所述 VH 包含以 SEQ ID NO: 7 示出的氨基酸序列，其中 X_3 是 A，X_4 是 Q，X_5 是 G，X_1 是 E，X_2 是 T，和/或 X_6 是 L。

15. 如权利要求 1-10 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
与以 SEQ ID NO: 8、9 或 10 中任一者示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VH；以及
与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VL。

16. 如权利要求 15 所述的用途，其中，与以 SEQ ID NO: 8、9、10 或 11 中任一者示出的氨基酸序列相比，具有至少 80%同一性的氨基酸序列中的差异的氨基酸主要或全部存在于 FR 区。

17. 如权利要求 15 或 16 所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
与以 SEQ ID NO: 8 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VH；以及
与以 SEQ ID NO: 11 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 VL。

18. 如权利要求 1-17 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 8 示出的 VH，和其氨基酸序列以 SEQ ID NO: 11 示出的 VL。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 18

或 14 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的重链恒定区。

20. 如权利要求 19 所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括以 SEQ ID NO: 18 示出的重链恒定区。

21. 如权利要求 1-20 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括人 κ 链的恒定区。

22. 如权利要求 21 所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体进一步包括：与以 SEQ ID NO: 16 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的 CL。

23. 如权利要求 1-22 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
与以 SEQ ID NO: 19、15、20 或 21 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的重链；以及
与以 SEQ ID NO: 17 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的轻链。

24. 如权利要求 23 所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：
与以 SEQ ID NO: 19 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的重链；以及
与以 SEQ ID NO: 17 示出的氨基酸序列具有至少 80%同一性的轻链。

25. 如权利要求 24 所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体包括：以 SEQ ID NO: 19 示出的重链；以及以 SEQ ID NO: 17 示出的轻链。

26. 如权利要求 1-25 中任一项所述的用途，其中，所述抗 IL-17RB 抗体为 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 型。

27. 如权利要求 1-26 中任一项所述的用途，其中，所述抗原结合片段选自 Fab 片段、Fab'片段、F(ab')2 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、分离的 CDR 区、scFv 和纳米抗体。

28. 如权利要求 1-27 中任一项所述的用途，其中，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的辅料。

29. 如权利要求 1-28 中任一项所述的用途，其中，所述药物组合物进一步包括另外的治疗剂，所述另外的治疗剂包括：抗过敏药物、镇痛药物、抗炎药物、麻醉药物、降低体温的药物。

30. 如权利要求 1-29 中任一项所述的用途，其中，所述药物组合物进一步包括另外的特异性皮炎治疗剂，所述另外的特异性皮炎治疗剂包括糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂、抗生素、止痒药物、抗组胺药物、JAK 抑制剂、PDE4 抑制剂和炉甘石洗剂中的至少一种。