

抗 IL-36R 抗体及其用途

相关申请的引用

本公开要求于 2021 年 6 月 18 日提交的中国专利申请 202110675925.6 号的优先权，通过援引加入的方式将其内容整体并入本公开，并用于所有目的。

技术领域

本公开涉及分离的抗体，具体而言，本公开涉及特异性结合 IL-36R 的分离的抗体或其抗原结合片段，以及制备和使用所述抗体或其抗原结合片段的方法。

背景技术

白细胞介素 36 (IL-36) 属于白细胞介素 1 (IL-1) 家族的成员，包括 3 种激动性细胞因子 IL-36 α (IL-1F6)、IL-36 β (IL-1F8) 和 IL-36 γ (IL-1F9) 以及 1 种抑制性细胞因子 IL-36Ra。IL-36 受体 (IL-36R) 是 IL-36 家族成员的共同受体，也称为白介素 1 受体样 2 (IL1RL2) 或 IL-1 受体相关蛋白 2 (IL-1Rrp2)。IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 通过结合 IL-36R 和 IL-1 受体辅助蛋白 (IL-1RAcP)，激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 和核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路，参与效应细胞活化、促进炎症细胞因子表达和炎症发生。

IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ 主要分布在皮肤、肺脏、关节、肠道等组织中，可由单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、角质细胞等多种细胞产生；IL-36R 主要分布于肺脏、附睾等组织中。研究者首次在泛发性脓疱型银屑病 (GPP) 和斑块型银屑病中发现了 IL-36，并观察到 GPP 和斑块型银屑病病灶中 IL-36Ra 和 IL-36 γ mRNA 的过表达。多项表明 IL-36 与银屑病具有一定的相关性，例如在银屑病中发现，IL-36 γ 通过 Wnt 信号通路抑制角质形成细胞的分化并诱导角质形成细胞的炎症反应，IL-36 γ 还能促进 IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子的产生 (Wang 等(2017), Int J Med Sci, 14:1002-1007)；IL-36R 缺陷的小鼠不会发生咪喹莫特诱导的银屑病样皮炎 (Tortola 等(2012), J Clin Invest, 122:3965-3976)。另一研究证实，IL-36 α 和 IL-36 γ 的表达水平在 IBD 患者肠黏膜中上调，并且能诱发肠上皮细胞表达趋化因子，启动下游的信号通路，诱发炎症反应 (Nishida 等(2016), Inflamm Bowel Dis, 22:303-314)。

因此，阻断 IL-36 与 IL-36R 结合，抑制 IL-36/IL-36R 信号通路，在治疗多种自身免疫性疾病和炎症性疾病中具有重要作用。Spesolimab (BI655130) 是 Boehringer Ingelheim 开发的一种用于治疗泛发性脓疱型银屑病 (GPP)、掌跖脓疱病 (PPP)、克罗恩病 (CD) 和特应性皮炎 (AD) 的抗 IL-36R 的单克隆抗体，已在临床 I 期中证明可显著改善 GPP 患者的症状 (Bachelez Hervé 等(2019), NEJM, 380:981-983)。但是，本领域还需要更多具有更好药物特性的抗体，例如以高亲和力结合 IL-36R 并且能有效中和 IL-36R 活性的抗体。

发明概述

本公开提供了分离的抗体，例如，与 IL-36R (例如，人和猴 IL-36R) 结合的小鼠、嵌合、人源化或人单克隆抗体或其抗原结合片段。具体而言，本公开的抗体或其抗原结合片段能够以高亲和力结合 IL-36R (例如，人和猴 IL-36R)，并能够阻断 IL-36/IL-36R 的相互作用。

本公开的抗体或其抗原结合片段具有多种用途，包括检测 IL-36R 蛋白，以及治疗或预防 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症，例如自身免疫性疾病、炎症性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症等。

一方面，本公开提供了分离的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段，其包含：

i) 重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3，其中，

(1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 1 或 85 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 1 或 85 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 2 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 3 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,

(4) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 56 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 57 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 58 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,或

(5) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 64 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 65 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 66 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中,所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段,其包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3,其中,

(1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 1 或 85 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 1 或 85 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 2 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 3 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 4 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 5 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 6 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,

(2) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 21 或 86 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 21 或 86 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 22 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 23 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 24 或 87 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 24 或 87 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 25 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 26 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，

(3) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 45 或 88 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 45 或 88 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 46 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 47 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 47 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 48 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 48 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列,

(4) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 53 或 89 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 53 或 89 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 54 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 55 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 56 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 57 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 58 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 或

(5) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 61 或 90 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 61 或 90 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 62 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 63 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 64 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 65 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 66 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

在一些具体的实施方案中，前述 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS，前述 SEQ

ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中,

X₁=S 或 Y, X₂=F 或 Y;

并且, 前述 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, 前述 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中,

X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=L 或 Y, X₇=N 或 A, X₈=K 或 Q。

在一些具体的实施方案中, 前述 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS, 前述 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中,

i) X₁=S 或 Y, X₂=F, 或

ii) X₁=S 或 Y, X₂=Y;

并且, 前述 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, 前述 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中,

i) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=L, X₇=N 或 A, X₈=K, 或

ii) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=Y, X₇=N 或 A, X₈=Q。

在一些具体的实施方案中, 前述 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS, 前述 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中,

i) X₁=S 或 Y, X₂=F, 或

ii) X₁=S 或 Y, X₂=Y;

并且, 前述 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, 前述 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中,

i) X₃=F 或 Y, X₄=M, X₅=H, X₆=L, X₇=N, X₈=K,

ii) X₃=F 或 Y, X₄=M, X₅=H, X₆=Y, X₇=A, X₈=Q,

iii) X₃=F 或 Y, X₄=Y, X₅=H, X₆=Y, X₇=A, X₈=Q,

iv) X₃=F 或 Y, X₄=M, X₅=Y, X₆=Y, X₇=A, X₈=Q, 或

v) X₃=F 或 Y, X₄=M, X₅=H, X₆=L, X₇=A, X₈=K。

一方面, 本公开提供了分离的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 其包含: SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和/或 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3。

在一些实施方案中, 所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 其包含:

(1) SEQ ID NO: 7 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 15 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(2) SEQ ID NO: 9 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(3) SEQ ID NO: 11 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(4) SEQ ID NO: 13 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(5) SEQ ID NO: 9 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(6) SEQ ID NO: 11 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(7) SEQ ID NO: 13 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(8) SEQ ID NO: 27 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 39 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(9) SEQ ID NO: 29 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所

示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(10) SEQ ID NO: 31 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(11) SEQ ID NO: 33 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(12) SEQ ID NO: 35 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(13) SEQ ID NO: 37 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(14) SEQ ID NO: 29 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(15) SEQ ID NO: 31 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(16) SEQ ID NO: 33 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(17) SEQ ID NO: 35 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(18) SEQ ID NO: 37 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(19) SEQ ID NO: 51 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 52 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

(20) SEQ ID NO: 59 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 60 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3; 或

(21) SEQ ID NO: 67 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 68 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3。

在一些实施方案中, 所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 其包含重链可变区, 所述重链可变区包含如 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 其包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含如 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 其包含重链可变区和轻链可变区, 其中,

(1) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 7 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列,

(2) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 9 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列,

99%或100%同一性的氨基酸序列,和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 68 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

在一些具体的实施方案中,SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35 和 37 所示的氨基酸序列可以分别由 SEQ ID NOs: 8、10、12、14、28、30、32、34、36 和 38 所示的核酸编码,SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41 和 43 所示的氨基酸序列可以分别由 SEQ ID NOs: 16、18、20、40、42 和 44 所示的核酸编码。

在一些实施方案中,所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段,其包含重链和轻链,所述重链包含重链可变区和重链恒定区,所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区,其中重链可变区的 C 末端与重链恒定区的 N 末端相连接,轻链可变区的 C 末端与轻链恒定区的 N 末端相连接。所述重链恒定区可以是人 IgG1 或人 IgG4 重链恒定区或其片段或其变体,例如包含 SEQ ID NO: 69 所示氨基酸序列的人 IgG1 重链恒定区或其片段,或包含 SEQ ID NO: 71 所示氨基酸序列的人 IgG4 重链恒定区或其片段,或者是与 SEQ ID NOs: 69 或 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸取代、删除和添加的变体。所述轻链恒定区可以是人 κ 轻链恒定区或其片段,例如包含 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列的人 κ 轻链恒定区或其片段,或者是与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸取代、删除和添加的变体。在一些实施方案中,所述重链恒定区也可以包含小鼠 IgG1 或小鼠 IgG4 重链恒定区或其片段,所述轻链恒定区也可以包含小鼠 κ 轻链恒定区或其片段。

在一些实施方案中,所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含重链可变区和重链恒定区,所述重链可变区包含如 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列,或与 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;所述重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 69 或 71 所示,或与 SEQ ID NOs: 69 或 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加。

在一些实施方案中,所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段,其包含轻链,所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区,所述轻链可变区包含如 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列,或与 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;所述轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示,或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加。

在一些实施方案中,所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段,其包含重链和轻链,其中,

(1) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区,其中,重链可变区包含如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 7 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区,其中,轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

(2) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区,其中,重链可变区包含如 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 9 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(3) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 11 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(4) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 13 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(5) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:9 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(6) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 11 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(7) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸

序列或与 SEQ ID NO: 13 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(8) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 27 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 39 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(9) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 29 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(10) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 31 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

(11) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区, 其中, 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 33 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列, 重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加;

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

(12) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 35 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(13) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 37 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(14) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 29 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(15) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 31 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加：

(16) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 33 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基

除和添加；或

(21) 所述重链包含重链可变区和重链恒定区，其中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 67 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 71 所示或与 SEQ ID NOs: 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加；

所述轻链包含轻链可变区和轻链恒定区，其中，轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 68 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的氨基酸序列，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 73 所示或与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NOs: 69、71 和 73 所示的氨基酸序列可以分别由 SEQ ID NO: 70、72 和 74 所示的核酸编码。

在一些实施方案中，本公开的抗 IL-36R 抗体包含两条重链和两条轻链，或由两条重链和两条轻链组成，重链和轻链通过二硫键相互连接，其中每条重链包含上述的重链恒定区、重链可变区或 CDR，并且每条轻链包含上述的轻链恒定区、轻链可变区或 CDR，其中重链可变区的 C 末端与重链恒定区的 N 末端相连接，轻链可变区的 C 末端与轻链恒定区的 N 末端相连接。本公开的抗 IL-36R 抗体可以是全长抗体，例如 IgG1、IgG2 或 IgG4 同种型的全长抗体，优选 IgG1 或 IgG4。

在一些实施方案中，本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段可是 IgG4 同种型抗体。在其他实施方案中，本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段可以是单链可变区(scFv)抗体，或抗体片段，例如 Fab、F(ab')₂ 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 或分离的 CDR 区。

一方面，本公开提供了多特异性分子，其包含本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段，其中本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段与至少一个与其具有不同特异性的其他功能部分相连接，所述其他功能部分包括另一种肽或蛋白质（例如，另一种抗体或其抗原结合片段、细胞因子和/或受体配体），以产生与至少两个不同结合位点或靶点结合的多特异性分子。本公开所述的“多特异性分子”涵盖具有两种（即双特异性分子）、三种（即三特异性分子）、四种（即四特异性分子）或更多种的特异性的分子。在一些具体的实施方案中，本公开所述的“多特异性分子”涵盖多特异性抗体，例如双特异性抗体、三特异性抗体或四特异性抗体。这些双特异性分子可以通过基因改造、化学法等进行制备。

本公开还提供了免疫缀合物，其包含本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段，其中本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段与治疗剂（例如细胞毒素，细胞毒性药物等）相连接，例如抗体-药物偶联物（ADC）。在一些实施方案中，所述连接是共价连接。在一些实施方案中，所述连接是非共价连接。在一些实施方案中，所述连接是直接连接。在一些实施方案中，所述连接是通过接头连接。合适的接头包括但不限于氨基酸或多肽接头。

本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段也可以是嵌合抗原受体（CAR）的一部分。本公开还提供了包含所述嵌合抗原受体的免疫细胞，例如 T 细胞（即，CAR-T 细胞）。

此外，本公开还提供了基因载体，所述基因载体包含编码本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段的基因，并且能使所述基因进入哺乳动物细胞（优选人细胞），并在其中表达。这些基因载体包括但不限于，裸质粒载体、酵母质粒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体、逆转录病毒载体、痘病毒载体、棒状病毒载体或杆状病毒载体。用于将 DNA 插入这些基因载体中的技术是本领域普通技术人员所熟知的。

一方面，本公开还提供了编码本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段的核酸分子，包含所述核酸分子的表达载体，以及包含所述核酸分子或表达载体的宿主细胞。

一方面，本公开还提供了药物组合物，其包含本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子，以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

一方面，本公开还提供了制备抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段的方法，其包括以下步骤：(i) 在宿主细胞中表达所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段，和 (ii) 从宿主细胞或其细胞培养物中分离所述抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段。

另一方面,本公开提供了在受试者中抑制 IL-36/IL-36R 信号转导的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子。在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者患有自身免疫性疾病、炎性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症。

另一方面,本公开提供了治疗或预防受试者 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子。本公开还提供了本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子在制备用于治疗或预防 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症的药物中的用途。在一些实施方案中,在所述方法和用途中,所述受试者是人。

在一些实施方案中,在所述方法和用途中,所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括自身免疫性疾病、炎性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症。在一些实施方案中,在所述方法和用途中,所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括多发性硬化症、硬皮病、哮喘、慢性阻塞性肺病、化脓性汗腺炎、关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、掌跖脓疱病、系统性红斑狼疮、特异性皮炎、寻常性痤疮、皮疹、过敏性鼻炎、肾炎、炎性肠病和/或食物过敏。在一些具体的实施方案中,所述关节炎包括类风湿性关节炎、和银屑病关节炎。在一些具体的实施方案中,所述银屑病包括寻常型银屑病、脓疱病型银屑病、局限性脓疱型银屑病、泛发性脓疱型银屑病。在一些具体的实施方案中,所述炎性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,至少一种其他抗体可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段一起施用,例如抗 IgE 抗体、抗 IL4 抗体、抗 IL13 抗体和/或抗 IL5 抗体。在一些实施方案中,至少一种其他药物可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段一起施用,例如抗过敏剂。在一些实施方案中,在所述方法和用途中,所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症是实体瘤或非实体瘤。在一些实施方案中,至少一种其他的抗体可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段一起施用,例如抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体和/或抗 CTLA-4 抗体。在一些实施方案中,至少一种其他药物可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段一起施用,例如小分子抗癌剂。

基于以下具体描述和实施例,本公开的其他特征和优点将会更加清晰,具体描述和实施例不应解读为限制性的。在本申请中引用的所有文献、Genbank 记录、专利和已公开专利申请的内容通过引用的方式明确地并入本申请中。

附图说明

图 1: 通过 ELISA 检测嵌合抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 的结合。图 1 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 与 hIL-36R 的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 2: 通过 ELISA 检测嵌合抗 IL-36R 抗体与 CynoIL-36R 的结合。图 2 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 与 CynoIL-36R 的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 3A-3B: 通过 FACS 检测嵌合抗 IL-36R 抗体与过表达 hIL-36R 的细胞的结合。图 3A 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞的结合, 图 3B 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi74B4D6 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 4: 通过 FACS 检测嵌合抗 IL-36R 抗体与过表达 CynoIL-36R 的细胞的结合。图 4 示出嵌合抗体 xi72C1、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 与 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 5A-5F: 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β 和 hIL36γ 蛋白与过表达 hIL-36R 的细胞相互作用的功能。图 5A-5B 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36α 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞相互作用的结果, 图 5C-5D 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36β 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞相互作用的结果, 图 5E-5F 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36γ 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞相互作用的结果, BI655130 的阻断作为对照示出, IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 6A-6C: 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β 和 hIL36γ 蛋白与过表达 CynoIL-36R 的细胞相互

作用的功能。图 6A 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 阻断 hIL36 α 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 6B 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 阻断 hIL36 β 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 6C 示出嵌合抗体 xi72C1 和 xi84C4 阻断 hIL36 γ 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, BI655130 的阻断作为对照示出, IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 7A-7F: 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 蛋白与 OVCAR8 细胞相互作用的功能。图 7A-7B 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36 α 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果, 图 7C-7D 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36 β 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果, 图 7E-7F 示出嵌合抗体 xi72C1、xi74B4D6、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36 γ 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果, BI655130 的阻断作为对照示出, IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 8A-8D: 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 蛋白与 keratinocytes (NHK) 细胞相互作用的功能。图 8A-8B 示出嵌合抗体 xi84C4、xi58A8D1、xi6G10 和 xi72C1 阻断 hIL36 α 与 NHK 细胞相互作用的结果, 图 8C 示出嵌合抗体 xi72C1、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36 β 与 NHK 细胞相互作用的结果, 图 8D 示出嵌合抗体 xi72C1、xi84C4、xi58A8D1 和 xi6G10 阻断 hIL36 γ 与 NHK 细胞相互作用的结果, BI655130 的阻断作为对照示出, IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 9A-9B: 通过 ELISA 检测人源化抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 的结合。图 9A 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 与 hIL-36R 的结合, 图 9B 示出人源化抗体 hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 与 hIL-36R 的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 10: 通过 ELISA 检测人源化抗 IL-36R 抗体与 CynoIL-36R 的结合。图 10 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 与 CynoIL-36R 的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 11A-11B: 通过 FACS 检测人源化抗 IL-36R 抗体与过表达 hIL-36R 的细胞的结合。图 11A 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞的结合, 图 11B 示出人源化抗体 hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 12A-12B: 通过 FACS 检测人源化抗 IL-36R 抗体与过表达 CynoIL-36R 的细胞的结合。图 12A 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞的结合, 图 12B 示出人源化抗体 hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞的结合, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

图 13A-13H: 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 蛋白与过表达 hIL-36R 的细胞相互作用的功能。图 13A-13B 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36 α 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 13C-13D 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36 β 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 13E-13F 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36 γ 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 13G-13H 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, BI655130 的阻断作为对照示出, IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 14A-14C: 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 蛋白与过表达 CynoIL-36R 的细胞相互作用的功能。图 14A 示出人源化抗体 hz72C1-1.1 和 hz72C1-1.3 阻断 hIL36 α 与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞相互作用的结果, 图 14B 示出人源化抗体 hz72C1-1.1 和 hz72C1-1.3 阻断 hIL36 β 与 293T-CynoIL36R-

NFκB 细胞相互作用的结果,图 14C 示出人源化抗体 hz72C1-1.1 和 hz72C1-1.3 阻断 hIL36γ 与 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞相互作用的结果,BI655130 的阻断作为对照示出,IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 15A-15H: 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β、hIL36γ 和 hIL36αβγ 蛋白与 OVCAR8 细胞相互作用的功能。图 15A-15B 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36α 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果,图 15C-15D 示出出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36β 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果,图 15E-15F 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36γ 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果,图 15G-15H 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36αβγ 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果,BI655130 的阻断作为对照示出,IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

图 16A-16H: 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β、hIL36γ 和 hIL36αβγ 蛋白与 keratinocytes (NHK) 细胞相互作用的功能。图 16A-16B 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36α 与 NHK 细胞相互作用的结果,图 16C-16D 示出出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36β 与 NHK 细胞相互作用的结果,图 16E-16F 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36γ 与 NHK 细胞相互作用的结果,图 16G-16H 示出人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2、hz72C1-2.3、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 阻断 hIL36αβγ 与 NHK 细胞相互作用的结果,BI655130 的阻断作为对照示出,IgG4 的阻断作为阴性对照示出。

发明详述

应当理解,本申请所用的术语只是为了描述具体实施例,并非旨在进行限制。除非另有定义,否则本文件使用的所有技术和科学术语的含义与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。

“IL-36R”是指 IL-36 受体,也称为白介素 1 受体样 2 (IL1RL2) 或 IL-1 受体相关蛋白 2 (IL-1Rrp2),包括 IL-36R 的变体、亚型、同源物、直系同源物和旁系同源物。例如,在一些实施例中,对人 IL-36R 蛋白特异的抗体可以在某些情况下与另一物种(例如猴)的 IL-36R 蛋白发生交叉反应。在另一些实施方案中,对人 IL-36R 蛋白特异的抗体可以完全地对人 IL-36R 蛋白特异而不与其他物种或其他类型的蛋白发生交叉反应,或者仅与某些其他物种但并非所有其他物种的 IL-36R 蛋白发生交叉反应。

术语“人 IL-36R”或“hIL-36R”等在本文中可以互换,是指具有人 IL-36R 氨基酸序列的蛋白,例如 SEQ ID NO: 75 所示的人 IL-36R 氨基酸序列。术语“猴 IL-36R”、“食蟹猴 IL-36R”或“CynoIL-36R”等在本文中可以互换,是指具有猴 IL-36R 氨基酸序列的蛋白,例如 SEQ ID NO: 78 所示的猴 IL-36R 氨基酸序列。

“抗体”是指具有至少一个抗原(例如,IL-36R)结合结构域的结合蛋白,因此,本公开的抗体涵盖多克隆抗体、单克隆抗体或其片段和单克隆抗体变体或其片段、多特异性抗体、单特异性抗体、单价抗体或单链抗体。本公开的抗体可以衍生自任何物种,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、灵长类动物、美洲驼和人。本公开的抗体包括但不限于小鼠抗体、嵌合抗体、人源化抗体和人抗体。除非另有说明,否则本公开的“抗体”包括全长抗体及其任何抗原结合部分(即“抗原结合片段”)或单链。常规的全长抗体是包含两

条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,其中重链和轻链通过二硫键连接。每条重链由重链可变区(VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域组成,即CH1、CH2和CH3。每条轻链由轻链可变区(VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。VH和VL区还可以划分为高变区(即,互补决定区(CDR))和序列较为保守的骨架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,从氨基端到羧基端以FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4的顺序排布。抗体的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括多种免疫系统细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一成分(C1q)。与此同时,如本领域技术人员所了解的,特殊的“全长抗体”,例如纳米抗体,其仅只有重(H)链而没有轻(L)链。

抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”是指抗体中保留特异性结合抗原(例如,IL-36R)功能的一个或多个片段。已证实,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来实施。涵盖在术语抗体的“抗原结合部分/片段”中的实例包括:(i)Fab片段:由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')₂片段,包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的dAb片段(参见Ward et al., *Nature*. 341:544-546(1989));(vi)分离的互补决定区(CDR);以及(vii)纳米抗体,一种包含单个可变结构域和两个恒定结构域的重链可变区。此外,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH由不同基因编码,但可以采用重组的方法通过合成接头将VH和VL连接成单蛋白链,其中VL和VH配对形成单价分子(称单链Fv(scFv);参见例如Bird et al., *Science*. 242:423-426(1988);Huston et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.* 85:5879-5883(1988))。这些单链抗体也涵盖在术语抗体的“抗原结合部分/片段”中。此外,包含上述抗原结合部分/片段的重组多肽和融合蛋白也涵盖在术语抗原结合部分/片段中。这些抗体片段可以由本领域技术人员已知的常规技术获得,且可以通过与全长抗体相同的方法进行功能筛选。

“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,与IL-36R蛋白特异性结合的分离的抗体基本上不含特异性结合IL-36R蛋白以外抗原的抗体)。但是,特异性结合人IL-36R蛋白的分离抗体可能与其他抗原(例如,来自其他物种的IL-36R蛋白)具有交叉反应性。此外,分离的抗体基本上不含其他细胞成分和/或化学物质。

“小鼠抗体”或“鼠源抗体”是指可变区中骨架区和CDR区均来自小鼠种系免疫球蛋白序列的抗体。此外,如果抗体包含恒定区,则恒定区也来自小鼠种系免疫球蛋白序列。本公开的小鼠抗体可包括不由小鼠种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机突变或点突变或通过体内体细胞突变引入的突变),但“小鼠抗体”不包括在小鼠骨架序列中插入源自其他哺乳动物种系CDR序列的抗体。

“嵌合抗体”是指通过将来自非人来源的遗传物质和来自人的遗传物质组合而成的抗体。或更笼统地说,嵌合抗体是指具有来自一种物种的遗传物质和来自另一物种的遗传物质的抗体。在本公开中,嵌合抗体也被表示为“xi”。

“人源化抗体”是下述抗体:所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区(CDR)和衍生自人抗体的骨架区以及恒定区。例如,本文提供的结合IL-36R的人源化抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的CDR以及人骨架区和恒定区。因此,在一些实施方案中,本文提供的人源化抗体与所述抗体的CDR所衍生自的鼠类抗体结合IL-36R上的相同表位。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的重链CDR和轻链CDR的另外的结合IL-36R的人源化抗体或其变体可以使用任何人骨架序列产生,并且也包括在本公开中。在一些实施方案中,适用于在本公开中使用的骨架序列包括在结构上与本文提供的骨架序列类似的那些骨架序列。可以在骨架区中进行另外修饰以改变本文提供的抗体的特性。此类另外的骨架修饰可以包括化学修饰,点突变以降低免疫原性或去除T细胞表位,或回复突变为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中,此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰,包括对种系序列的回复突变。例如,在一些实施方案中,本文提供的人源化抗体的VH和/或VL的人骨架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲小鼠类抗体中对应的氨基酸。在本公开中,人源化抗体也被表示为“hz”。

“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如,IgM或IgG1)。

“识别.....的抗体”和“对.....特异的抗体”在本文中与术语“与.....特异性结合的抗体”和“特异性结合.....的抗体”可互换使用。

“特异性结合人IL-36R”的抗体是指与人IL-36R蛋白(还可能是其他非人物种的IL-36R蛋白)结合

但基本上不结合非 IL-36R 蛋白的抗体。优选地，抗体以“高亲和力”结合人 IL-36R，即以 5.0×10^{-8} M 或更小，优选为 1.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 5.0×10^{-9} M 或更小的 KD 结合人 IL-36R。

术语“基本上不结合”蛋白质或细胞是指不与蛋白质或细胞结合，或不以高亲和力与其结合，即以 1.0×10^{-5} M 或更大，优选为 1.0×10^{-4} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-3} M 或更大，更优选为 1.0×10^{-2} M 或更大的 KD 结合蛋白质或细胞。

术语“高亲和力”对 IgG 而言，是指以 1.0×10^{-6} M 或更小， 1.0×10^{-7} M 或更小，优选为 1.0×10^{-8} M 或更小，更优选为 5.0×10^{-9} M 或更小的 KD 结合抗原。但对于其他抗体同种型，“高亲和力”结合可能有所不同。例如，IgM 同种型的“高亲和力”结合是指以 1.0×10^{-6} M 或更小，优选为 1.0×10^{-7} M 或更小，更优选为 1.0×10^{-8} M 或更小的 KD 结合抗原。

“同一性”是指两个核酸序列之间或两个多肽之间的相似性。氨基酸序列的“同一性百分数(%)”是指将待比对序列与本文中所示的具体氨基酸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，待比对序列中与本文中所示的具体氨基酸序列的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分数。本公开的序列同一性至少为 80%、85%、90% 或 95%，优选为至少 95%，非限制性实施例包括：80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%。同一性的氨基酸序列比对可以采用本领域范围内的多种方式进行，例如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可决定用于比对序列的适宜参数，包括在比较序列的全长里获得最大比对需要的任何算法。

术语“EC50”，又称半数有效浓度，是指在特定暴露时间后，能达到 50% 最大效应的抗体浓度。

术语“IC50”，又称半数抑制浓度，是指相对于不存在抗体的情况，将特异性生物学或生化功能抑制 50% 的抗体浓度。

术语“抑制”或“阻断”包括部分和完全抑制/阻断。

术语“受试者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括所有脊椎动物，例如哺乳动物及非哺乳动物，优选哺乳动物，例如非人灵长类、羊、狗、猫、牛和马。

术语“治疗有效量”是指足以防止或改善疾病或病症相关症状的量，优选引起疾病症状的严重程度降低、无症状期频率和持续时间增加、或防止由疾病引起的损伤或无能的量。治疗有效量与被治疗的疾病相关，其中本领域技术人员可以方便地判别出实际的有效量。

如本文所用，“约”表示在本领域普通技术人员判定的对特定值可以接受的误差范围内，其部分取决于如何测量或测定该值，即测量系统的限制。例如，“约”按照本领域实践可表示 1 倍或超过 1 倍标准偏差以内。或者，“约”可以表示多至 $\pm 5\%$ 的范围，例如在所给定的具体数值范围 $\pm 2\%$ 范围内、 $\pm 1\%$ 范围内或 $\pm 0.5\%$ 范围内波动。当本申请或权利要求中给出特定值时，除非另有说明，“约”的含义应认为是在该特定值的可接受的误差范围内。在本文中，除非另有说明，步骤参数或条件的值默认均由“约”修饰。

术语“X_n”和“X_{aa}”等同，是指未指定的氨基酸 (Unspecified Amino Acid)，通过相关表述中的后续定义来指定其涵盖的范围。

术语“包括”、“含有”或“包含”及其变换形式应理解为“包括但不限于”，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。

除非另外特别说明，否则单数的使用包括复数。除非另外特别说明，否则词语“一个”或“一种”意指“至少一个”或“至少一种”。除非另外说明，短语“至少一个”的含义等同于“一个或多个”的含义，“和/或”的使用意指“和”或者“或”。

本公开的多个方面在以下更加具体地加以描述。

本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段以高亲和力结合 IL-36R (例如，人 IL-36R 和猴 IL-36R)。本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段：(a) 结合人 IL-36R；(b) 结合猴 IL-36R；(c) 阻断 IL-36 与 IL-36R 的结合；和/或 (d) 抑制 IL-36/IL-36R 信号转导 (例如抑制 IL-8、IL-6 和/或 GM-CSF 的产生)，更具体地，在 OVCAR8 细胞和/或 NHK 细胞中抑制 IL-36 (hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ) /IL-36R 信号转导，抑制 IL-8 的产生。

优选地，本公开的抗 IL-36R 抗体是人源化单克隆抗体。此外，本公开的抗 IL-36R 抗体可以是小鼠、

人或嵌合单克隆抗体。

本公开的示例性抗体或其抗原结合片段按下文和实施例中所述内容进行结构和化学上的表征。抗体或其抗原结合片段包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL)，所述重链可变区包含 VHCDR1、VHCDR2 和 VHCDR3 (即，重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3)，所述轻链可变区包含 VLCDR1、VLCDR2 和 VLCDR3 (即，轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3)，其中示例性重链可变区、轻链可变区和 CDR 的氨基酸序列 ID (SEQ ID NO.) 提供于下表 1.1 和表 1.2 中。一些抗体具有相同的 CDR，一些抗体具有相同的 VH 或 VL。抗体的重链恒定区可以是包含 SEQ ID NO: 69 所示氨基酸序列的人 IgG1 重链恒定区、或包含 SEQ ID NO: 71 所示氨基酸序列的人 IgG4 重链恒定区，或者是与 SEQ ID NOs: 69 或 71 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸取代、删除和添加的变体。抗体的轻链恒定区可以是包含 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列的人 κ 轻链恒定区，或者是与 SEQ ID NO: 73 所示氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸取代、删除和添加的变体。这些抗体也可以包含小鼠 IgG1 或小鼠 IgG4 重链恒定区，和/或小鼠 κ 轻链恒定区。

本公开的示例性抗体或其抗原结合片段的可变区和 CDR 的氨基酸序列如表 1.1 所示。然而，如本领域所公知的，CDR 区或“互补决定区”也可以基于重/轻链可变区序列由其他编号系统例如 Kabat (参见，Kabat 等人，免疫学的蛋白质序列，第五版，美国国立卫生研究院，贝塞斯达，马里兰州 (1991)、Chothia (参见 J Mol Biol 273:927-48, 1997)、IMGT (Lefranc M.P., Immunologist, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.P.等, Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003)、AbM (Oxford Molecular 的 AbM 抗体建模 35 软件定义) 或 Contact (基于对可用复杂晶体结构的分析) 编号系统/方法确定，CDR 区也可以基于 Kabat、Chothia、IMGT、AbM 和 Contact 定义规则中的两种或多种组合确定。例如，表 1.2 中所示的 CDR 区由 Kabat 编号系统定义。本领域技术人员应当理解的是，除非另有规定，否则术语给定抗体或其区 (例如可变区) 的“CDR”应理解为涵盖通过任何一种已知方案界定的 CDR。在涉及用本申请某些划分定义的具体 CDR 序列限定抗体时，所述抗体的范围还涵盖了转换为其他任意编号系统定义 (例如本领域所公知的 Kabat、Chothia、IMGT 或 Contact 等定义中的一种或几种的结合) 的 CDR 序列限定的抗体。

表 1.1 可变区和 CDR 的氨基酸序列 ID (SEQ ID NO.)

抗体	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VH	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VL
小鼠/嵌合 72C1	1	2, X ₁ =S	3	7	4	5	6, X ₂ =F	15
hz72C1-1.1		2, X ₁ =S		9			6, X ₂ =F	17
hz72C1-1.2		2, X ₁ =S		11			6, X ₂ =F	
hz72C1-1.3		2, X ₁ =Y		13			6, X ₂ =F	
hz72C1-2.1		2, X ₁ =S		9			6, X ₂ =Y	19
hz72C1-2.2		2, X ₁ =S		11			6, X ₂ =Y	
hz72C1-2.3		2, X ₁ =Y		13			6, X ₂ =Y	
小鼠/嵌合 84C4	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =N, X ₈ =K	23	27	24	25	26	39
hz84C4-1.1	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		29				41
hz84C4-1.2	21, X ₃ =F	22, X ₄ =Y, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		31				
hz84C4-1.3	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =Y, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		33				
hz84C4-1.4	21, X ₃ =Y	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K		35				
hz84C4-1.5	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K		37				
hz84C4-2.1	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		29				43
hz84C4-2.2	21, X ₃ =F	22, X ₄ =Y, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		31				
hz84C4-2.3	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =Y, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q		33				

hz84C4-2.4	21, X ₃ =Y	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K		35				
hz84C4-2.5	21, X ₃ =F	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K		37				
小鼠/嵌合 74B4D6	45	46	47	51	48	49	50	52
小鼠/嵌合 58A8D1	53	54	55	59	56	57	58	60
小鼠/嵌合 6G10	61	62	63	67	64	65	66	68

表 1.2 由 Kabat 编号系统定义的 CDR 的氨基酸序列 ID (SEQ ID NO.)

抗体	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
小鼠/嵌合 72C1	85	2, X ₁ =S	3	4	5	6, X ₂ =F
hz72C1-1.1		2, X ₁ =S				6, X ₂ =F
hz72C1-1.2		2, X ₁ =S				6, X ₂ =F
hz72C1-1.3		2, X ₁ =Y				6, X ₂ =F
hz72C1-2.1		2, X ₁ =S				6, X ₂ =Y
hz72C1-2.2		2, X ₁ =S				6, X ₂ =Y
hz72C1-2.3		2, X ₁ =Y				6, X ₂ =Y
小鼠/嵌合 84C4	86	22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =N, X ₈ =K	23	87	25	26
hz84C4-1.1		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-1.2		22, X ₄ =Y, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-1.3		22, X ₄ =M, X ₅ =Y, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-1.4		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K				
hz84C4-1.5		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K				
hz84C4-2.1		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-2.2		22, X ₄ =Y, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-2.3		22, X ₄ =M, X ₅ =Y, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q				
hz84C4-2.4		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K				
hz84C4-2.5		22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K				
小鼠/嵌合 74B4D6	88	46	47	48	49	50
小鼠/嵌合 58A8D1	89	54	55	56	57	58
小鼠/嵌合 6G10	90	62	63	64	65	66

与人 IL36R 结合的其他抗 IL-36R 抗体的 VH 和/或 VL 序列 (或 CDR 序列) 可以与本公开的抗 IL-36R 抗体的 VH 和/或 VL 序列 (或 CDR 序列) “混合并配对”。优选地, 当 VH 和 VL 链 (或其 CDR) 混合并配对时, 特定 VH/VL 对中的 VH 序列可以被结构相似的 VH 序列取代。同样, 优选地将特定 VH/VL 对中的 VL 序列可以被结构相似的 VL 序列取代。

因此, 在一个实施方案中, 本公开的抗体或其抗原结合片段包括:

- (a) 重链可变区, 其包含列于表 1.1 中的氨基酸序列, 和
- (b) 轻链可变区, 其包含列于表 1.1 中的氨基酸序列, 或另一种抗 IL-36R 抗体的 VL; 其中该抗体或

其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。

在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段包括：

- (a) 列于表 1.1 或表 1.2 的 VH CDR1、VH CDR2 和 VH CDR3，和
- (b) 列于表 1.1 或表 1.2 的 VL CDR1、VL CDR2 和 VL CDR3，或另一种抗 IL-36R 抗体的轻链可变区的 CDR；其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段包括本公开的抗 IL-36R 抗体的重链可变区的 CDR2 以及其他结合人 IL-36R 抗体的 CDR，例如，另一抗 IL-36R 抗体的重链可变区的 CDR1 和/或 CDR3，和/或轻链可变区的 CDR1、CDR2 和/或 CDR3；其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。

此外，本领域内公知，不依赖于 CDR1 和/或 CDR2 结构域，CDR3 结构域可以单独确定抗体对同种抗原的结合特异性，并且基于共同的 CDR3 序列可以预测性地产生具有相同结合特异性的多种抗体。在一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段包括本公开的抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR3 以及其他结合人 IL-36R 抗体的 CDR，例如，另一抗 IL-36R 抗体的重链可变区的 CDR1 和/或 CDR2，和/或轻链可变区的 CDR1 和/或 CDR2；其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段包含本公开的抗 IL-36R 抗体的重链可变区的 CDR2，以及本公开的抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR3 或另一种抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR3，其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL-36R。优选地，这些抗体与本公开的抗 IL-36R 抗体 (a) 竞争结合 IL36R；(b) 保留功能特征；(c) 结合相同的表位；和/或(d) 具有相似的结合亲和力。在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段进一步包含本公开的抗 IL-36R 抗体的轻链可变区的 CDR2 或另一种抗 IL-36R 抗体的轻链可变区的 CDR2，其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段进一步包括本公开的抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR1 或另一种抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR1，其中该抗体或其抗原结合片段特异性结合人 IL36R。

在另一个实施方案中，本公开的抗体或其抗原结合片段包含不同于本公开的抗 IL-36R 抗体的重和/或轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列，所述不同源自一个或多个保守修饰。本领域应理解，一些保守的序列修饰不会使抗原结合性消失。

因此，在一个实施方式中，本公开的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和/或轻链可变区，重链可变区和轻链可变区分别包含 CDR1、CDR2 和 CDR3，其中：

- (a) 重链可变区的 CDR1 序列包含表 1.1 或表 1.2 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或
- (b) 重链可变区的 CDR2 序列包含表 1.1 或表 1.2 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或
- (c) 重链可变区的 CDR3 序列包含表 1.1 或表 1.2 列出的序列，和/或其保守修饰；和/或
- (d) 轻链可变区的 CDR1 和/或 CDR2 和/或 CDR3 序列包含表 1.1 或表 1.2 列出的序列；和/或其保守修改；且
- (e) 抗体特异性结合人 IL36R。

术语“保守序列修饰”是指不显著影响或改变抗体结合特性的氨基酸修饰。这样的保守修饰包括氨基酸取代、添加和删除。可以通过本领域已知的标准技术将修饰引入本公开的抗体中，例如点突变和 PCR 介导的突变。保守氨基酸取代是指氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代。具有相似侧链的氨基酸残基组在本领域中已知。这些氨基酸残基组包括具有碱性侧链（例如，赖氨酸，精氨酸，组氨酸），酸性侧链（例如，天冬氨酸，谷氨酸），不带电极性侧链（例如，甘氨酸，天冬酰胺，谷氨酰胺，丝氨酸，苏氨酸，酪氨酸，半胱氨酸，色氨酸），非极性侧链（例如，丙氨酸，缬氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，脯氨酸，苯丙氨酸，甲硫氨酸）， β 支链侧链（例如，苏氨酸，缬氨酸，异亮氨酸）和芳香族侧链（例如，酪氨酸，苯丙氨酸，色氨酸，组氨酸）的氨基酸。因此，本公开的抗体的 CDR 中一个或多个氨基酸残基可以被同一侧链组的其他氨基酸残基取代，且得到的抗体可以使用本文所述的功能检测方法对其进行保留功能的检测。

本公开的抗体可以用具备本公开的抗 IL-36R 抗体的一个或多个 VH/VL 序列的抗体作为起始材料来工程化产生修饰抗体。可以对抗体的一个或两个可变区（即，VH 和/或 VL）内（例如，在一个或多个 CDR 区和/或一个或多个骨架区）的一个或多个残基进行工程化修饰。此外或可替代地，可以对恒定区中的残基进行修饰，以例如改变抗体的效应功能。

某些实施方案中，CDR 移植可以用来修饰抗体的可变区。抗体主要通过位于重链和轻链的六个互补决

定区 (CDR) 中的氨基酸残基与靶抗原进行相互作用。因此, CDR 内的氨基酸序列比 CDR 外的氨基酸序列在各种抗体之间更加地多样。因为 CDR 序列负责主要的抗体-抗原相互作用, 可以通过构建这样的表达载体, 其中特定天然抗体的 CDR 序列移植到具有不同特性的另一抗体的骨架区序列, 来表达模拟特定天然抗体特性的重组抗体 (参见, 例如, Riechmann et al., (1998) Nature 332:323-327; Jones et al., (1986) Nature 321:522-525; Queen et al., (1989) Proc. Natl. Acad. 另外参见 U.S.A. 86:10029-10033; 美国专利 5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 和 6,180,370)

因此, 本公开的另一实施方案涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其包含重链可变区和/或轻链可变区, 所述重链可变区包含本公开上述的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 轻链可变区包含本公开上述的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3。尽管这些抗体包含本公开的单克隆抗体 VH 和 VL 的 CDR 序列, 它们可以含有不同的骨架序列。

这样的骨架序列可以从包括抗体基因序列的公开 DNA 数据库或参考文献中获得。例如, 用于人重链可变区基因和人轻链可变区基因的 DNA 序列可以在 Vbase 人种系序列数据库 (www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase) 以及 Kabat et al., (1991), 同上; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; and Cox et al., (1994) Eur. J. Immunol. 24:827-836 文献中获得, 其内容各以引用的方式明确地并入本文。另一个实施方案中, 用于人重链可变区基因和人轻链可变区基因的 DNA 序列可以在 Genbank 数据库中获得。使用本领域技术人员所熟知的 Gapped BLAST 序列相似性搜索方法 (Altschul et al., (1997), 同上), 将抗体蛋白序列与编译蛋白序列的数据库进行比较。

本公开所用的抗体骨架序列, 优选在结构上与本公开的抗体骨架序列相似的那些。可以将 VH CDR1、VH CDR2 和 VH CDR3 序列移植到与得到该骨架序列的种系免疫球蛋白基因中具有相同序列的骨架区中, 或者 CDR 序列可以移植到包含与种系序列相比具有一个或多个突变的骨架区中。例如, 在一些情况下, 将骨架区中的残基进行突变是有益的, 可以保持或增强抗体的抗原结合能力 (参见例如美国专利 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 和 6,180,370)。

另一类可变区修饰是将 VH 和/或 VL 的 CDR1、CDR2 和/或 CDR3 内的氨基酸残基进行突变, 从而改善目标抗体的一种或多种结合特性 (例如, 亲和力)。可以通过点突变或 PCR 介导的突变引入突变, 并且可以通过本领域已知的体外或体内检测评估突变对抗体结合或其他功能特性的影响。优选地, 引入本领域已知的保守修饰。突变可以是氨基酸取代、添加或删除, 但优选为取代。此外, 通常改变每个 CDR 内不多于一个、两个、三个、四个或五个残基。

此外, 在另一个实施方案中, 本公开提供分离的抗 IL-36R 单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区和轻链可变区包含:

(a) VH CDR1, 其包含本公开的 VH CDR1 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列;

(b) VH CDR2, 其包含本公开的 VH CDR2 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列;

(c) VH CDR3, 其包含本公开的 VH CDR3 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列;

(d) VL CDR1, 其包含本公开的 VL CDR1 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列;

(e) VL CDR2, 其包含本公开的 VL CDR2 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列; 和

(f) VL CDR3, 其包含本公开的 VL CDR3 序列, 或具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、删除或添加的氨基酸序列。

本公开的工程化抗体包括在 VH 和/或 VL 的骨架区残基中进行修饰以例如改变抗体特性的那些抗体。通常而言, 此类骨架区修饰可用来降低抗体的免疫原性。例如, 将一个或多个骨架区残基“回复突变”成相应的种系序列。更具体地, 经历体细胞突变的抗体可能包含不同于得到该抗体的种系序列的骨架残基。这些残基可以通过将抗体骨架序列与得到该抗体的种系序列相比较而识别出来。

另一类的骨架区修饰包括对骨架区、或者甚至一个或多个 CDR 的一个或多个残基进行突变, 以去除

T 细胞表位,从而减少抗体可能导致的免疫原性。该方法也称为“去免疫化”,在美国专利公开 20030153043 中有更加详细的描述。

此外,作为骨架区或 CDR 修饰之外的另一种选择,可以对本公开的抗体的 Fc 进行修饰,通常用来改变抗体的一个或多个功能特性,例如血清半衰期、补体结合、Fc 受体结合、和/或抗体依赖的细胞毒性。此外,还可以对本公开的抗体进行化学修饰(例如,可以将一个或多个化学功能基团连接至抗体),或者修饰以改变其糖基化,来改变抗体的一个或多个功能特性。

在一个实施方案中,对铰链区进行修饰,从而改变(例如增加或减少)铰链区的半胱氨酸残基的数量。该方法在美国专利 5,677,425 中有具体描述。改变铰链区的半胱氨酸残基的数量,例如可以促进重链和轻链的组装、或增加或降低抗体的稳定性。

在另一个实施方案中,对抗体的 Fc-铰链区进行突变,以增加或降低抗体的生物半衰期。更具体地,将一个或多个氨基酸突变引入 Fc-铰链片段的 CH2-CH3 连接区,使得抗体相对于天然 Fc-铰链结构域,具有减弱的葡萄球菌 A 蛋白(SpA)结合力。该方法在美国专利 6,165,745 中有更详细的描述。

在另一个实施方案中,改变抗体的糖基化。例如,制备去糖基化的抗体(即,抗体缺少糖基化)。这样的糖化修饰可以通过例如改变抗体序列中的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行一个或多个氨基酸替换,以消除一个或多个可变区的骨架区的糖基化位点,从而消除该位点的糖基化。这样的去糖基化可以增加抗体对抗原的亲合性。参见,例如美国专利 5,714,350 和 6,350,861。

此外,可以制备糖基化类型改变的抗体,例如岩藻糖残基量减少的低岩藻糖基化抗体,或者具有增加的平头型 GlcNAc 结构的抗体。已经证明这种糖基化类型的改变能增加抗体的 ADCC 活性。这样的糖修饰可以通过例如在糖基化机制改变的宿主细胞中表达抗体来实现。糖基化机制改变的细胞在本领域中已知,且可以用作表达本公开的重组抗体的宿主细胞,以制备糖基化类型改变的抗体。

抗体的另一种修饰是聚乙二醇化(PEG 化)。将抗体 PEG 化,可以增加抗体的生物(例如,血清)半衰期。为使抗体 PEG 化,将抗体或其片段与聚乙二醇(PEG),例如 PEG 的反应性酯或醛类衍生物,在使一个或多个 PEG 基团附着于抗体或抗体片段的条件下反应。优选地,通过与反应性 PEG 分子(或类似的有反应性的水溶性聚合物)的酰化反应或烷化反应进行 PEG 化。术语“聚乙二醇”包括用于衍生其他蛋白的任何形式的 PEG,例如单(C1-C10)烷氧基聚乙二醇或芳氧基聚乙二醇或聚乙二醇-马来酰亚胺。PEG 化蛋白的方法在本领域是已知的,且可以用于本公开的抗体。参见,例如 EP0154316 和 EP0401384。

各抗体具有独特的等电点(pI),通常落在 6-9.5 的 pH 范围内。IgG1 抗体的 pI 通常落在 7-9.5 的 pH 范围内,而 IgG4 抗体的 pI 基本落在 6-8 的 pH 范围内。推测 pI 在正常范围外的抗体在体内可能会发生一些解折叠且不稳定。因此,优选 pI 值落在正常范围内的抗 IL-36R 抗体。这可以通过选择 pI 在正常范围内的抗体或通过突变带电的表面残基来实现。

在另一方面,本公开提供了编码本公开的抗体的重链可变区和/或轻链可变区或 CDR 的核酸分子。核酸分子可以存在于完整细胞中、细胞裂解液中、或以部分纯化或基本上纯的形式存在。当通过标准技术将核酸分子从其他细胞组分或其他污染物例如其他细胞核酸或蛋白中纯化出来后,核酸分子是“分离的”或“基本上纯的”。本公开的核酸分子可以是 DNA 或 RNA,且可包含或不包含内含子序列。在优选的实施方案中,核酸分子是 cDNA 分子。

本公开的核酸可以通过标准的分子生物学技术获得。对于由杂交瘤表达的抗体,可以通过标准 PCR 扩增或 cDNA 克隆技术获得编码杂交瘤制备的抗体的轻链和重链的 cDNA。对于从免疫球蛋白基因文库(例如使用噬菌体展示技术)中获得的抗体,可以从基因文库中回收编码这类抗体的核酸。

优选地,本公开的核酸分子包括编码本公开的抗 IL-36R 单克隆抗体的 VH 和 VL 序列或 CDR 的那些核酸分子。一旦获得了编码 VH 和 VL 的 DNA 片段,可以通过标准重组 DNA 技术对这些 DNA 片段进行进一步操作,例如将可变区基因转变为全长抗体链基因、Fab 片段基因或 scFv 基因。在这些操作中,将编码 VH 或 VL 的 DNA 片段与编码另一蛋白(例如抗体恒定区或柔性接头)的 DNA 片段可操作地连接。这种情况下所使用的术语“可操作地连接”是指两个 DNA 片段连接在一起,从而使两个 DNA 片段编码的氨基酸序列都在阅读框内。

将编码 VH 的 DNA 与编码重链恒定区(CH1、CH2 和 CH3)的另一 DNA 分子可操作地连接,可以将编码 VH 的分离的 DNA 转变成全长重链基因。人重链恒定区基因的序列是本领域已知的,且可以通过标

准 PCR 扩增获得包括人重链恒定区基因的 DNA 片段。重链恒定区可以是 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD 恒定区，但优选为 IgG1 或 IgG4 恒定区。对于 Fab 片段重链基因，可将编码 VH 的 DNA 可操作地连接至仅编码重链 CH1 恒定区的另一 DNA 分子。

将编码 VL 的 DNA 与编码轻链恒定区 CL 的另一 DNA 分子可操作地连接，可以将编码 VL 的分离的 DNA 转变成全长轻链基因。人轻链恒定区基因的序列是本领域已知的，且可以通过标准 PCR 扩增获得包括人轻链恒定区基因的 DNA 片段。在优选的实施方案中，轻链恒定区可以是 κ 或 λ 恒定区。

为了制备 scFv 基因，将编码 VH 和 VL 的 DNA 片段可操作地连接至编码柔性接头例如编码氨基酸序列(Gly4-Ser)3 的另一片段，使得 VH 和 VL 序列可以表达为连续的单链蛋白，其中 VL 和 VH 区域通过该柔性接头连接（参见，例如 Bird et al., (1988) Science 242:423-426; Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554）。

本公开的单克隆抗体（mAbs）可以使用本领域熟知的 Kohler and Milstein (1975) Nature 256: 495 的体细胞杂交（杂交瘤）技术进行制备。制备单克隆抗体的其他实施方案包括 B 淋巴细胞的病毒或致癌性转化以及噬菌体展示技术。嵌合或人源化抗体也是本领域熟知的。参见，例如美国专利 4,816,567; 5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 和 6,180,370，其全部内容通过引用的方式明确地并入本文。

本公开的抗体还可以使用例如重组 DNA 技术结合基因转染的方法，在宿主细胞转染瘤中制备（例如 Morrison, S. (1985) Science 229:1202）。在一个实施方案中，将通过标准分子生物技术得到的编码部分或全长轻链和重链的 DNA 插入一个或多个表达载体中，使得基因可操作地连接至转录和翻译调控序列。在这种情况下术语“可操作地连接”是指抗体基因连接到载体中，使得载体内的转录和翻译调控序列行使它们既定的调控抗体基因转录和翻译的功能。

术语“调控序列”包括控制抗体基因转录或翻译的启动子、增强子和其他表达控制元件（例如，多腺苷酸化信号）。这样的调控序列在例如 Goeddel (Gene Expression Technology, Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)) 中有过描述。优选的，用于哺乳动物宿主细胞表达的调控序列包括在哺乳动物细胞中的引导高水平蛋白表达的病毒元件，例如源自巨细胞病毒(CMV)、猿猴病毒 40(SV40)、腺病毒（如腺病毒主要晚期启动子(AdMLP)）和多瘤病毒的启动子和/或增强子。或者，可以使用非病毒调控序列，例如泛素启动子或 β -珠蛋白启动子。另外，调控元件由不同来源的序列构成，例如 SR α 启动子系统，其包含来自 SV40 早期启动子的序列和人 T 细胞白血病病毒 1 型的长末端重复序列 (Takebe et al., (1988) Mol. Cell. Biol. 8:466-472)。选择与所使用的表达宿主细胞相容的表达载体和表达调控序列。

抗体轻链基因和抗体重链基因可以插入到同一或不同的表达载体中。在优选的实施方案中，将可变区插入到已经编码所需同种型的重链恒定区和轻链恒定区的表达载体中构建全长抗体基因，使 VH 与载体中的 CH 可操作地连接，VL 与载体中的 CL 可操作地连接。此外，重组表达载体可以编码促进抗体链从宿主细胞分泌的信号肽。抗体链基因可以克隆到载体中，使得信号肽在阅读框内连接到抗体链基因的氨基端。信号肽可以是免疫球蛋白信号肽或异源信号肽（即，来自非免疫球蛋白的信号肽）。

除抗体链基因和调控序列外，本公开的重组表达载体还可以携带其他序列，例如调控载体在宿主细胞中复制的序列（例如，复制起始点）和可选择标记物基因。

为了表达轻链和重链，通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。不同形式的“转染”包括多种常用于将外源 DNA 导入原核或真核宿主细胞的技术，例如，电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。尽管在原核或真核宿主细胞中表达本公开的抗体在理论上是可行的，但抗体优选在真核细胞中表达，最优选在哺乳动物宿主细胞中表达，因为真核细胞，特别是哺乳动物细胞，比原核细胞更可能组装抗体并分泌适当折叠且有免疫活性的抗体。优选的用于表达本公开的重组抗体的哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO 细胞)（包括与 DHFR 可选择标记物一起使用的 dhfr-CHO 细胞，在 Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220 中有过描述，DHFR 可选择标记物在例如 R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) J. Mol. Biol. 159:601-621 中描述）、NSO 骨髓瘤细胞、COS 细胞和 SP2 细胞。特别是在使用 NSO 骨髓瘤细胞时，另一优选的表达系统是 GS 基因表达系统，记载于 WO 87/04462、WO 89/01036 和 EP 338,841。当编码抗体基因的重组表达载体导入哺乳动物宿主细胞后，通过将宿主细胞培养足以使得宿主细胞中抗体表达、或优选足以使得使抗体分泌到宿主细胞生长的培养基中的一段时间来制备抗体。抗体可以使用标准蛋白纯化方法从培养基中回收得到。

另一方面，本公开提供了药物组合物，其包含一个或多个本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子，以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。在一些实施方案中，所述药物组合物可以任选地包含一种或多种其他药学上的有效成分，例如另一种抗体（例如抗 IgE 抗体）或药物。

本公开的药物组合物适合于静脉内、肌内、皮下、肠道外、脊柱或表皮施用（例如通过注射或输注）。基于给药途径，可以将活性成分包被在材料中，以保护其不受酸和可能使其失活的其他自然条件的影响。本文所用的短语“肠道外施用”是指除肠内和局部施用以外的施用方式，通常采用注射，并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。或者，本公开的药物组合物可以通过非肠道外途径施用，例如局部、表皮或粘膜途径施用，如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。

本公开的药物组合物可以为无菌水溶液或分散液的形式。它们也可以配制在微乳剂、脂质体或其他适于高浓度药物的有序结构中。

给药方案经调整提供最佳的所需反应（例如，治疗反应）。例如，可以施用单次大剂量，可以随时推移施用多个分剂量，或者可以随治疗情况的危急程度成比例降低或提高剂量。特别有利的是，以易于施用和剂量均匀的剂量单位形式配制肠道外施用的组合物。此处所用的剂量单位形式是指适于待治疗受试者的单一剂量的物理上离散的单位，每个单位包含经计算可与所需的药物载体一起产生所需的治疗效果的预定量的活性成分。或者，抗体可以作为缓释剂施用，这种情况下所需的施用频率降低。

对于抗体的施用，剂量可以为 0.0001 至 100 mg/kg 宿主体重的范围内。

本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段具有多种体外和体内应用，涉及 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症的诊断、治疗和/或预防。本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子可以施用至人受试者，以预防、减轻、缓解或治疗所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症。

另一方面，本公开提供了一种在受试者中抑制 IL-36/IL-36R 信号转导的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子。在一些实施方案中，所述受试者是人。在一些实施方案中，所述受试者患有自身免疫性疾病、炎性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症。

另一方面，本公开提供了一种在受试者中治疗或预防 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段、药物组合物、多特异性分子、免疫缀合物、CAR-T 细胞、基因载体或核酸分子。在一些实施方案中，所述受试者是人。

在一些具体的实施方案中，在所述应用和方法中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括自身免疫性疾病、炎性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症等。在一些具体的实施方案中，在所述应用和方法中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括银屑病、掌跖脓疱病、特异性皮炎、炎性肠病、肾炎、化脓性汗腺炎和/或类风湿性关节炎等。在一些具体的实施方案中，在所述应用和方法中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括癌症，例如实体瘤或非实体瘤。

另一方面，本公开提供了组合疗法，其中本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段与一种或多种其他抗体或其他药物共同施用，所述其他抗体或其他药物能够预防、减轻、缓解或治疗 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症。在一些实施方案中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括自身免疫性疾病、炎性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症等。

在一些具体的实施方案中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括银屑病、掌跖脓疱病、特异性皮炎、炎性肠病、肾炎、化脓性汗腺炎和/或类风湿性关节炎等。在一些具体的实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗或预防银屑病、掌跖脓疱病、特异性皮炎、炎性肠病、肾炎、化脓性汗腺炎和/或类风湿性关节炎的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段和一种或多种另外的抗体，例如 IgE 抗体、抗 IL4 抗体、抗 IL13 抗体和/或抗 IL5 抗体。在一些具体的实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗或预防银屑病、掌跖脓疱病、特异性皮炎、炎性肠病、肾炎、化脓性汗腺炎和/或类风湿性关节炎的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段和一种或多种另外的药物，例如抗过敏药。其他可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段组合的疗法还包括：减

少或避免变应原接触、激素治疗、手术等。在一些实施方案中，所述受试者是人。

在一些具体的实施方案中，所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括癌症，例如实体瘤或非实体瘤。在一些具体的实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗或预防癌症的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段和一种或多种另外的抗体，例如抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体和/或抗 CTLA-4 抗体。在一些具体的实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗或预防癌症的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段和一种或多种另外的药物，例如小分子抗癌剂，例如化疗剂。其他可以与本公开的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段组合的疗法还包括：手术和放射治疗等。在一些实施方案中，所述受试者是人。

自身免疫性疾病是指由免疫系统过度活化引起的机体攻击和损害自身组织的任何疾病、紊乱或症状，例如，多发性硬化症、硬皮病、哮喘、化脓性汗腺炎、关节炎（包括类风湿性关节炎和银屑病关节炎）、强直性脊柱炎、银屑病（包括寻常型银屑病、脓疱病型银屑病，例如局限性脓疱型银屑病、泛发性脓疱型银屑病（GPP）、掌跖脓疱病（PPP）、系统性红斑狼疮（SLE）、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

炎性疾病是指由于过度或失控的炎症响应所导致的过度的炎症症状、宿主组织损害或功能丧失的任何疾病、紊乱或症状，包括皮肤、肾、肺、胃肠道和呼吸道的过敏性炎症，例如特应性皮炎、寻常性痤疮、皮疹、过敏性鼻炎、肾炎、炎性肠病（包括克罗恩病和溃疡性结肠炎）、食物过敏和其他过敏。

可以通过本公开的方法治疗的呼吸系统疾病的实例包括但不限于：哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）。

癌症指一群广泛的各种疾病，其特征在于身体中异常细胞不受控制的生长。“癌症”或“癌症组织”可包括肿瘤。可以通过本公开的方法治疗的癌症包括但不限于：癌（carcinomas）、肉瘤、淋巴瘤、母细胞瘤及白血病。

本文讨论的治疗剂的组合可以作为在药学可接受载体中的单一组合物同时施用，或者作为分开的组合物同时施用，其中各药剂处于药学可接受载体中。在另一个实施方案中，治疗剂的组合可以按序施用。

此外，如果进行多次联合疗法施用，且药剂按序施用，则在各时间点的按序施用的次序可以反转或保持相同，按序施用可以与同时施用或其任何组合相结合。

尽管为了清楚理解的目的，已经通过举例说明和实施例详细地描述了前述发明，但是根据本公开的教义，本领域的普通技术人员将显而易见的是，可另外对本公开进行某些改变和修改而不背离所附权利要求的精神和范围。本公开通过以下实施例进一步说明，并非旨在进行限制。本领域的技术人员将容易地识别多种非关键性参数，所述参数可发生改变或修改以产生基本上类似的结果。

除非另外指出，否则本公开的实践将采用本领域技术范围内的蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。

实施例

实施例 1 检测蛋白的制备

hIL36R-ECD mFc 重组蛋白（SEQ ID NO: 76）由 hIL-36R 胞外区和小鼠抗体重链 Fc 组成，hIL36R-ECD hFc 重组蛋白（SEQ ID NO: 77）由 hIL-36R 胞外区和人抗体重链 Fc 组成，CynoIL36R-ECD mFc 重组蛋白（SEQ ID NO: 79）由食蟹猴 IL-36R 胞外区和小鼠抗体重链 Fc 组成，CynoIL36R-ECD hFc 重组蛋白（SEQ ID NO: 80）由食蟹猴 IL-36R 胞外区和人抗体重链 Fc 组成。编码上述重组蛋白的 cDNA 通过基因合成获得，并且分别被亚克隆到表达载体 pcDNA3.1（Invitrogen V-790）中，然后将表达载体转染到 ExpiCHO 细胞中进行瞬时表达。ExpiCHO 细胞培养 7 天后，分别用 Protein A 柱（GE healthcare）纯化细胞培养上清液中的 hIL36R-ECD mFc、CynoIL36R-ECD mFc、hIL36R-ECD hFc 和 CynoIL36R-ECD hFc 重组蛋白，用于后期筛选检测。

实施例 2 杂交瘤抗 IL-36R 单克隆抗体的制备

以 Human IL-1Rrp2/IL-1R6 Protein, His Tag（ACROBiosystems, IL2-H52H6）蛋白（100 µg/鼠）作为免疫原，将其与等体积的完全弗氏佐剂（首次免疫）或不完全弗氏佐剂（加强免疫）充分混合并乳化，每 2 周皮下免疫 BALB/c 小鼠，持续 6 周。细胞融合前 3 天，腹腔注射不含佐剂的免疫原（50 µg/鼠）。选择血清抗体滴度高且增长趋于平缓的小鼠，在无菌环境中分离出小鼠脾淋巴细胞。采用电融合的方法将免疫小

鼠的脾淋巴细胞 (1×10^8 个) 与骨髓瘤细胞 Sp2/0 (5×10^7 个) 细胞进行融合, 得到杂交瘤细胞。融合后, 用 HAT 完全培养基重悬杂交瘤细胞, 然后将杂交瘤细胞以 1×10^7 个/孔加到 96 孔板中, 并在 37°C 、含 5% CO_2 的培养箱中培养。融合后的第 6 天~7 天, 去除培养基, 每孔加入 200 μL HAT 完全培养基, 在 37°C 、含 5% CO_2 的培养箱中培养 1 天, 然后收集 96 孔板中的培养上清, 通过 ELISA 检测其中的抗体与 hIL-36R 的结合活性 (方法参见实施例 5), 通过 FACS 检测其中的抗体与过表达 hIL-36R 或 CynoIL-36R 细胞的结合活性 (方法参见实施例 6), 采用 FACS 检测其中的抗体阻断 IL36 蛋白与过表达 hIL-36R 或 CynoIL-36R 细胞结合的功能 (方法参见实施例 7)。筛选具有结合活性和阻断功能的抗体, 将其对应的克隆, 例如克隆 72C1、84C4、74B4D6、58A8D1 和 6G10, 再通过有限稀释法进行亚克隆。

实施例 3 嵌合抗 hIL-36R 抗体的构建和表达

使用总 RNA 提取试剂盒 (Takara, Cat: 9767) 从实施例 2 筛选的杂交瘤细胞中分离出总 RNA 作为模板, 使用 superscript III 逆转录酶 (Thermo, 18080051) 合成第一链 cDNA。以第一链 cDNA 作为模板, 然后使用简并小鼠 IgG 引物通过 PCR 反应扩增抗体的可变区序列。将 PCR 混合物在含有 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 溴化乙锭的 1% 琼脂糖/Tris-硼酸盐凝胶中进行电泳分离。确定扩增产物片段的位置, 采用 PCR 产物回收试剂盒 (康宁, AP-PCR-250) 对 PCR 产物进行回收纯化。将纯化的 PCR 产物克隆到 pMD-19T 载体 (Takara, 6013) 中, 然后转化到 DH5 α 感受态大肠杆菌细胞 (Takara, 9057) 中。通过菌落 PCR 筛选阳性克隆, 并对阳性克隆进行 DNA 测序, 得到抗体的重链可变区序列和轻链可变区的序列, 如 72C1 (SEQ ID NOs: 7 和 15)、84C4 (SEQ ID NOs: 27 和 39)、74B4D6 (SEQ ID NOs: 51 和 52)、58A8D1 (SEQ ID NOs: 59 和 60) 和 6G10 (SEQ ID NOs: 67 和 68)。

将小鼠抗体的 VL 区基因合成片段连接到人 κ 轻链恒定区来构建嵌合轻链, 将小鼠抗体的 VH 区基因合成片段连接到人 IgG4 重链恒定区来构建嵌合重链。将包含嵌合轻链 DNA 的载体和包含嵌合重链 DNA 的载体转染至 Expi CHO 细胞进行瞬时表达, Expi CHO 细胞培养 7 天后, 用 Protein A 柱 (GE healthcare) 纯化细胞培养上清液中的嵌合抗体。其中, 所述人 κ 轻链恒定区具有 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述人 IgG4 重链恒定区具有 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。本公开的“xi”表示嵌合抗体, 例如 xi72C1 表示嵌合 72C1 抗体。

实施例 4 抗 IL-36R 抗体的亲和力测定

通过 ForteBio 分子相互作用仪检测抗 IL-36R 抗体与 CynoIL36R-ECD mFc 和 Human IL-1Rrp2/IL-1R6 Protein, His Tag (ACROBiosystems, IL2-H52H6) 的亲和力。首先, 将 ProA 生物传感器 (SARTORIUS, 18-5010) 活化, 然后将生物传感器浸入含有 5 $\mu\text{g/mL}$ 本公开的抗 IL-36R 抗体或参照抗体 (Boehringer Ingelheim 公司的 BI655130, 内部制备, 其重链和轻链的氨基酸序列见 SEQ ID NOs: 81 和 83) 的溶液中, 用以捕获抗 IL36R 抗体。再用生物传感器去结合梯度稀释 (初始浓度为 200 nM, 2 倍梯度稀释) 的 CynoIL36R-ECD mFc 或 Human IL-1Rrp2/IL-1R6 Protein, His Tag, 利用 ForteBio 分子相互作用仪 (SARTORIUS, octet red 96e) 实时检测反应信号从而获得结合和解离曲线。每个循环解离完成后, 将生物传感器再生, 继而进行下一次捕获, 循环往复完成不同抗 IL-36R 抗体对 IL-36R 亲和力的测定。通过 ForteBio Data Analysis 11.0 软件以 1:1 (Langmuir) 结合模型分析所得数据, 来测定 k_a (k_{on}) 和 k_d (k_{off}) 值, 并通过 $K_D = k_d/k_a$ 计算解离常数 K_D 。检测方法基本上遵循制造商的建议, 更多信息参见 www.fortebio.com。嵌合抗 IL-36R 抗体对人 IL36R 抗原的亲和力见表 2.1 和表 2.2。

表 2.1 嵌合抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 的亲和力

hIL-36R			
抗体	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	K_D (M)
BI655130	6.41E+04	1.57E-05	2.45E-10
xi72C1	5.96E+04	4.38E-05	7.36E-10
xi74B4D6	7.04E+04	3.32E-04	4.72E-09

表 2.2 嵌合抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 的亲和力

hIL-36R			
抗体	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)	K _D (M)
BI655130	5.86E+04	1.29E-05	2.20E-10
xi84C4	1.06E+05	7.00E-05	6.60E-10
xi58A8D1	3.60E+04	9.15E-06	2.54E-10
xi6G10	5.69E+04	5.01E-05	8.81E-10

实施例 5 抗 IL-36R 抗体基于 ELISA 的结合分析

以 human IL-1Rrp2/IL-1R6 Protein, His Tag (ACROBiosystems, IL2-H52H6) 和 CynoIL36R-ECD mFc (用于嵌合抗体和人源化抗体的检测), 以及 hIL36R-ECD hFc 和 CynoIL36R-ECD hFc 蛋白 (用于杂交瘤抗体的检测) 作为抗原, 通过 ELISA 分析抗 IL-36R 抗体与 IL-36R 的结合活性。将 2 μg/mL 的抗原以 100 μL/孔包被于 96 孔板 (Costar, 9018) 中, 4°C 孵育过夜。洗涤缓冲液 (含 0.05% v/v 吐温 20 的 PBS) 洗涤 96 孔板后, 加入封闭缓冲液 (含 2% 牛血清白蛋白的 PBS), 于 37°C 封闭 2 小时。洗涤缓冲液洗涤 96 孔板后, 每孔加入 100 μL 梯度稀释的本公开的抗 IL-36R 抗体或参照抗体 BI655130 (抗体的初始浓度为 66 nM, 4 倍梯度稀释), 于室温孵育 1 小时。洗涤缓冲液洗涤 96 孔板后, 每孔加入 100 μL 偶联辣根过氧化物酶的重组蛋白 A/G (ThermoScientific, 32490), 于室温孵育 1 小时。洗涤缓冲液洗涤 96 孔板后, 每孔加入 100 μL TMB 溶液 (Thermo, 00-4201-56), 于室温孵育 2 分钟。最后每孔加入 100 μL 终止溶液 (2N H₂SO₄) 以终止反应。使用酶标仪 (PE, Envision) 在 450nm 处读取吸光度, 使用 GraphPad Prism 分析所得数据, 并计算 EC50。嵌合抗 IL-36R 抗体在 ELISA 实验中与 hIL-36R 的结合 EC50 见图 1, 嵌合抗 IL-36R 抗体在 ELISA 实验中与 CynoIL-36R 的结合 EC50 见图 2, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

实施例 6 抗 IL-36R 抗体基于细胞的结合分析

基于 FACS 的方法, 分析抗 IL-36R 抗体与过表达人 IL-36R (SEQ ID NO: 75) 的细胞系 (293T-hIL36R-NFκB) 和过表达食蟹猴 IL-36R (SEQ ID NO: 78) 的细胞系 (293T-CynoIL36R-NFκB) 的结合活性。按照 lipofectamine 3000 转染试剂 (Thermo, L3000015) 的说明书, 将质粒 pGL4.32 [luc2P/NF-κB-RE/Hygro] Vector (Promega, E8491) 转染到 HEK293T 细胞中, 得到 293T-NFκB 稳定细胞系。然后, 在 pcDNA3.1/Zeo (+) 载体的 BamHI 以及 XhoI 位点分别插入 hIL-36R 和 CynoIL-36R 的编码序列, 得到重组质粒 pcDNA3.1/Zeo (+)-hIL36R 和 pcDNA3.1/Zeo (+)-CynoIL36R。按照 lipofectamine 3000 转染试剂 (Thermo, L3000015) 的说明书, 分别将两个重组质粒转染到 293T-NFκB 稳定细胞系中, 得到 293T-hIL36R-NFκB 细胞系和 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞系。

取指数生长期状态良好的 293T-hIL36R-NFκB 细胞和 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞, 分别以 2x10⁵ 个/孔加到 96 孔培养板中, 弃上清, 然后将梯度稀释的本公开的抗 IL-36R 抗体或参照抗体 BI655130 (在 293T-hIL36R-NFκB 结合试验中: 抗体的初始浓度为 20 μg/mL, 3 倍梯度稀释; 在 293T-CynoIL36R-NFκB 结合试验中: 抗体的初始浓度为 40 μg/mL, 2 倍梯度稀释) 添加到 96 孔培养板中, 于室温孵育 60 分钟。PBS 洗涤细胞后, 每孔加入 100 μL 按照 1:200 稀释的 goat-anti-human IgG 二抗 (Jackson, 109-116-170), 于室温孵育 30 分钟。PBS 洗涤细胞后, 用 100μL PBS 重悬细胞, 然后使用流式细胞仪 (BD, Accuri C6) 检测荧光信号。通过染色的平均荧光强度 (MFI) 来测量抗 IL-36R 抗体与 293T 细胞表面的 hIL36R 和 CynoIL36R 的结合能力, 倍数 (Ratio) 为实验组平均荧光强度 (MFI) / 背景 MFI 的比值, 并使用 GraphPad Prism 分析所得数据。嵌合抗 IL-36R 抗体与 293T-hIL36R-NFκB 细胞上 hIL-36R 的结合 EC50 见图 3A-3B, 嵌合抗 IL-36R 抗体与 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞上 CynoIL-36R 的结合 EC50 见图 4, BI655130 的结合作为对照示出, IgG4 的结合作为阴性对照示出。

实施例 7 抗 IL-36R 抗体阻断 IL36α、IL36β 和 IL36γ 与过表达人 IL-36R 的细胞系和过表达食蟹猴 IL-36R 的细胞系相互作用的分析

基于化学发光的检测方法, 分析抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α (R&D, 6995-IL-010)、hIL36β (R&D,

6834-ILB-025) 和 hIL36 γ (R&D, 6835-IL-010) 与过表达 IL36R 的细胞系 (293T-hIL36R-NF κ B) 和过表达食蟹猴 IL36R 的细胞系 (293T-CynoIL36R-NF κ B) 相互作用的功能。293T-hIL36R-NF κ B 和 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞系的制备方法参见实施例 6。当 hIL36 α 、hIL36 β 或 hIL36 γ 蛋白与细胞表面的 IL-36R 结合后, 招募 293T 细胞表面天然的 IL-1RAcP 蛋白, 共同作用激活下游 NF κ B 信号通路, 诱导 Luciferase 表达, 并与检测底物反应产生荧光信号。因此, 当检测体系中存在抗 IL-36R 抗体, 其能够阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 与 IL-36R 结合, 导致检测信号减弱。

取指数生长期状态良好的 293T-hIL36R-NF κ B 细胞和 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞, 分别用培养基稀释至浓度为 2.5×10^5 个/mL, 以 5 μ L/孔接种于 384 孔板中。然后每孔加入 15 μ L 梯度稀释的本公开的抗 IL-36R 抗体或参照抗体 BI655130 (在 293T-hIL36R-NF κ B 试验中: 抗体的初始浓度为 20 μ g/mL, 3 倍梯度稀释; 在 293T-CynoIL36R-NF κ B 试验中: 抗体的初始浓度为 40 μ g/mL, 2 倍梯度稀释), 于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中孵育 60 分钟。孵育结束后, 每孔加入 5 μ L 的 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 或 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ (在 293T-hIL36R-NF κ B 试验中: hIL36 α 的终浓度为 100 ng/mL, hIL36 β 的终浓度为 20 ng/mL, hIL36 γ 的终浓度为 10 ng/mL, hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 是由 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 溶液混合而成, 其中三者的终浓度分别是 100 ng/mL、20 ng/mL 和 10 ng/mL; 在 293T-CynoIL36R-NF κ B 试验中: hIL36 α 的终浓度为 3.33 ng/mL, hIL36 β 的终浓度为 1 ng/mL, hIL36 γ 的终浓度为 0.006 ng/mL, hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 是由 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 溶液混合而成, 其中三者的终浓度分别是 3.33 ng/mL、1 ng/mL 和 0.006 ng/mL), 低速离心混匀, 于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中孵育过夜。然后, 每孔加入 25 μ L ONE-Glo™ Luciferase Assay (Promega, E6120), 避光反应 2-5 分钟, 通过酶标仪 (PE, Envision) 读取化学发光信号。使用 GraphPad Prism 分析所得数据, 并计算 IC₅₀ 值和抑制率 (抑制率 = (不加抗体组发光值 - 抗体组发光值) / (不加抗体组发光值 - 空白对照组发光值) $\times$ 100%)。嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 蛋白与 293T-hIL36R-NF κ B 细胞上 hIL-36R 相互作用的结果依次见图 5A-5B、5C-5D 和 5E-5F, 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 蛋白与 293T-CynoIL36R-NF κ B 细胞上 CynoIL-36R 相互作用的结果依次见图 6A、6B 和 6C。

实施例 8 抗 IL-36R 抗体阻断 IL36 α 、IL36 β 和 IL36 γ 蛋白与天然表达 IL36R 蛋白的 OVCAR8 或 NHK 细胞相互作用的分析

基于 ELISA 的检测方法, 分析抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α (R&D, 6995-IL-010)、hIL36 β (R&D, 6834-ILB-025) 和 hIL36 γ (R&D, 6835-IL-010) 与天然表达 IL-36R 的人卵巢癌细胞 OVCAR8 (购买自南京科佰) 和正常人表皮角质形成细胞 keratinocytes (也称为 NHK 细胞, 购买自 ATCC) 相互作用的功能。当 hIL36 α 、hIL36 β 或 hIL36 γ 蛋白与细胞表面的 IL-36R 结合后, 招募 IL-1RAcP 蛋白, 诱导下游信号通路产生细胞因子 IL-8。因此, 当检测体系中存在抗 IL-36R 抗体, 其能够阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 与 IL-36R 结合, 抑制 IL-8 的产生。

取指数生长期状态良好 OVCAR8 细胞和 NHK 细胞, 分别用培养基稀释至浓度为 1×10^5 个/mL, 以 100 μ L/孔接种于 96 孔板 (即每孔 10000 个细胞), 于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中培养过夜。弃上清, 每孔加入 100 μ L 培养基。然后每孔加入 50 μ L 梯度稀释的本公开的抗 IL-36R 抗体或参照抗体 BI655130 (抗体的初始浓度为 1000 ng/mL, 3 倍梯度稀释), 于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中孵育 60 分钟。孵育结束后, 每孔加入 50 μ L 的 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 或 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ (hIL36 α 的终浓度为 15 ng/mL, hIL36 β 的终浓度为 4 ng/mL, hIL36 γ 的终浓度为 2 ng/mL, hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 是由 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 溶液混合而成, 其中三者的终浓度分别是 15 ng/mL、4 ng/mL 和 2 ng/mL), 低速离心混匀, 于 37°C、含 CO₂ 的培养箱中孵育 48 小时。收集上清, 按照 IL-8 检测试剂盒 (R&D, DY208) 的说明书检测检测 96 孔板上清中 IL-8 的含量, 通过酶标仪 (PE, Envision) 读取 OD₄₅₀ 值。使用 GraphPad Prism 分析所得数据, 并计算 IC₅₀ 值和抑制率 (抑制率 = (不加抗体组发光值 - 抗体组发光值) / (不加抗体组发光值 - 空白对照组发光值) $\times$ 100%)。嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 与 OVCAR8 细胞相互作用的结果依次见图 7A-7B、7C-7D 和 7E-7F, 嵌合抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 和 hIL36 γ 与 NHK 细胞相互作用的结果依次见图 8A-8B、8C 和 8D。

实施例 9 小鼠抗 IL-36R 单克隆抗体的人源化

选取小鼠抗体 72C1 和 84C4 进行人源化设计。采用 CDR graft 方法, 筛选可用于小鼠抗体人源化的人类种系抗体骨架区。通过筛选与小鼠抗体可变区氨基酸序列具有最高序列同一性的人类种系抗体或其亚型, 将小鼠抗体的 CDR 插入到筛选的骨架区中。并进一步突变骨架区和/或 CDR 区的残基, 以获得更多候选抗体。小鼠抗体 72C1 一共获得 6 个人源化抗体, 小鼠抗体 84C4 一共获得 10 个人源化抗体, 人源化抗体的重链可变区和轻链可变区的氨基酸序列如下所示:

hz72C1-1.1 (SEQ ID NOs: 9, 17)、hz72C1-1.2 (SEQ ID NOs: 11, 17)、hz72C1-1.3 (SEQ ID NOs: 13, 17)、hz72C1-2.1 (SEQ ID NOs: 9, 19)、hz72C1-2.2 (SEQ ID NOs: 11, 19)、hz72C1-2.3 (SEQ ID NOs: 13, 19); hz84C4-1.1 (SEQ ID NOs: 29, 41)、hz84C4-1.2 (SEQ ID NOs: 31, 41)、hz84C4-1.3 (SEQ ID NOs: 33, 41)、hz84C4-1.4 (SEQ ID NOs: 35, 41)、hz84C4-1.5 (SEQ ID NOs: 37, 41)、hz84C4-2.1 (SEQ ID NOs: 29, 43)、hz84C4-2.2 (SEQ ID NOs: 31, 43)、hz84C4-2.3 (SEQ ID NOs: 33, 43)、hz84C4-2.4 (SEQ ID NOs: 35, 43)、hz84C4-2.5 (SEQ ID NOs: 37, 43)。

将人源化抗体的 VL 区基因合成片段连接到人 κ 轻链恒定区来构建人源化轻链, 将人源化抗体的 VH 区基因合成片段连接到人 IgG4 重链恒定区来构建人源化重链。将包含人源化轻链 DNA 的载体和包含人源化重链 DNA 的载体转染至 ExpiCHO 细胞进行蛋白表达, ExpiCHO 细胞培养 7 天后, 用 Protein A 柱 (GE healthcare) 对细胞培养上清液中的人源化抗体进行纯化。其中, 所述人 κ 轻链恒定区具有 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述人 IgG4 重链恒定区具有 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列。本公开中的“hz”表示人源化抗体, 例如 hz72C1 表示人源化 72C1 抗体。

实例 10 人源化抗 IL-36R 抗体的生物学功能分析

按照实施例 4、实施例 5、实施例 6、实施例 7 和实施例 8 的方法对人源化抗体 hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-1.3、hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 以及 hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 进行亲和力和、结合和阻断分析。人源化抗 IL-36R 抗体对 hIL-36R 和 CynoIL-36R 的亲和力见表 3.1 和表 3.2。

表 3.1 人源化抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 和 CynoIL-36R 的亲和力

抗体	hIL-36R			CynoIL-36R		
	$k_{on}(1/Ms)$	$k_{off}(1/s)$	$K_D(M)$	$k_{on}(1/Ms)$	$k_{off}(1/s)$	$K_D(M)$
BI655130	6.41E+04	1.57E-05	2.45E-10	2.95E+04	7.26E-05	2.46E-09
xi72C1	5.96E+04	4.38E-05	7.36E-10	2.57E+04	9.04E-06	3.52E-10
hz72C1-1.1	1.13E+05	1.81E-05	1.60E-10	2.28E+04	1.51E-05	6.60E-10
hz72C1-1.2	1.11E+05	3.91E-06	3.51E-11	/	/	/
hz72C1-1.3	1.19E+05	8.80E-06	7.43E-11	2.12E+04	9.42E-06	4.45E-10
hz72C1-2.1	7.04E+04	7.81E-07	1.11E-11	/	/	/
hz72C1-2.2	6.24E+04	<1.0E-07	<1.0E-12	/	/	/
hz72C1-2.3	6.33E+04	1.12E-05	1.77E-10	/	/	/

注: “/”表示未检测

表 3.2 人源化抗 IL-36R 抗体与 hIL-36R 的亲和力

抗体	hIL-36R		
	$k_{on}(1/Ms)$	$k_{off}(1/s)$	$K_D(M)$
BI655130	8.19E+04	5.84E-05	7.13E-10
hz84C4-1.1	1.07E+05	1.02E-04	9.58E-10
hz84C4-1.2	1.00E+05	1.61E-04	1.61E-09
hz84C4-1.3	6.19E+04	3.26E-05	5.27E-10
hz84C4-1.4	1.19E+05	2.36E-04	1.98E-09
hz84C4-1.5	1.00E+05	1.34E-04	1.34E-09

hz84C4-2.1	9.45E+04	1.16E-04	1.22E-09
hz84C4-2.2	9.15E+04	1.42E-04	1.55E-09
hz84C4-2.3	6.16E+04	5.12E-05	8.31E-10
hz84C4-2.4	1.05E+05	1.96E-04	1.88E-09
hz84C4-2.5	9.64E+04	1.38E-04	1.44E-09

人源化抗 IL-36R 抗体在 ELISA 实验中与 hIL-36R 的结合 EC50 见图 9A-9B，人源化抗 IL-36R 抗体在 ELISA 实验中与 CynoIL-36R 的结合 EC50 见图 10。

人源化抗 IL-36R 抗体与 293T-hIL36R-NFκB 细胞上 hIL-36R 的结合 EC50 见图 11A-11B，人源化抗 IL-36R 抗体 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞上 CynoIL-36R 的结合 EC50 见图 12A-12B。

人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β、hIL36γ 和 hIL36αβγ 蛋白与 293T-hIL36R-NFκB 细胞上 hIL-36R 相互作用的结果依次见图 13A-13B、13C-13D、13E-13F 和 13G-13H，以及表 4.1 和表 4.2。

表 4.1 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β、hIL36γ 和 hIL36αβγ 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞上 hIL-36R 相互作用的能力

抗体	293T-hIL36R-NFκB 细胞							
	hIL36α		hIL36β		hIL36γ		hIL36αβγ	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	6.09E-09	84.48	2.45E-09	86.67	~1.32E-08	79.24	2.36E-08	81.21
hz72C1-1.1	9.56E-09	99.57	3.07E-09	94.59	2.82E-08	98.14	5.27E-08	108.8
hz72C1-1.2	1.04E-08	100.79	5.07E-09	96.94	2.18E-08	98.36	~4.15E-08	86.67
hz72C1-1.3	6.82E-09	98.73	3.88E-09	96.66	1.88E-08	101.43	4.03E-08	90.13
hz72C1-2.1	9.83E-09	87.89	5.08E-09	92.29	3.72E-08	85.36	6.62E-08	70.52
hz72C1-2.2	1.61E-08	92.04	4.66E-09	94.67	3.68E-08	87.89	~4.44E-08	77.86
hz72C1-2.3	1.61E-08	90.8	2.93E-09	83.67	2.94E-08	89.00	~1.39E-08	66.28

表 4.2 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β、hIL36γ 和 hIL36αβγ 与 293T-hIL36R-NFκB 细胞上 hIL-36R 相互作用的能力

抗体	293T-hIL36R-NFκB 细胞							
	hIL36α		hIL36β		hIL36γ		hIL36αβγ	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	1.75E-09	83.63	2.21E-09	85.24	1.10E-09	81.02	3.27E-09	63.28
hz84C4-1.1	8.82E-10	84.14	9.28E-10	85.35	5.76E-10	83.51	1.82E-09	61.20
hz84C4-2.5	9.38E-10	85.70	7.66E-10	83.10	3.50E-10	84.68	~1.55E-09	54.39

人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β 和 hIL36γ 蛋白与 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞相互作用的结果依次见图 14A、14B 和 14C，以及表 5。

表 5 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36α、hIL36β 和 hIL36γ 与 293T-CynoIL36R-NFκB 细胞上 CynoIL-36R 相互作用的能力

抗体	293T-CynoIL36R-NFκB 细胞					
	hIL36α		hIL36β		hIL36γ	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%

BI655130	2.77E-08	49.07%	5.63E-08	60.76%	1.19E-08	83.08%
hz72C1-1.1	3.15E-09	100.97%	3.09E-09	100.37%	1.66E-09	103.74%
hz72C1-1.3	3.13E-09	101.22%	2.70E-09	100.62%	1.65E-09	102.87%

人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 蛋白与 OVCAR8 细胞相互作用的结果依次见图 15A-15B、15C-15D、15E-15F 和 15G-15H，以及表 6.1 和表 6.2。

表 6.1 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 与 OVCAR8 细胞上 IL-36R 相互作用的能力

抗体	OVCAR8 细胞							
	hIL36 α		hIL36 β		hIL36 γ		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	4.34E-11	99.79	1.57E-11	99.7	1.42E-11	99.67	4.88E-11	99.87
hz72C1-1.1	3.02E-11	98.95	4.11E-11	98.36	2.59E-11	98.16	9.17E-11	97.5
hz72C1-1.2	6.21E-11	98.93	2.61E-11	98.16	1.38E-11	98.23	8.82E-11	97.92
hz72C1-1.3	4.08E-11	99.01	1.60E-11	98.37	2.42E-11	98.3	8.40E-11	97.65
hz72C1-2.1	1.43E-10	98.57	9.90E-11	98.35	8.27E-11	97.81	3.97E-10	96.38
hz72C1-2.2	1.94E-10	98.55	1.45E-10	98.05	7.60E-11	97.74	2.30E-10	97.12
hz72C1-2.3	2.17E-10	98.1	1.67E-10	97.93	5.31E-11	97.67	3.58E-10	94.96

表 6.2 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 与 OVCAR8 细胞上 IL-36R 相互作用的能力

抗体	OVCAR8 细胞							
	hIL36 α		hIL36 β		hIL36 γ		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	1.60E-11	99.63	2.45E-11	99.09	8.12E-12	100.09	1.42E-11	99.87
hz84C4-1.1	6.38E-12	99.67	7.61E-12	99.30	4.77E-12	99.57	6.51E-12	99.89
hz84C4-1.2	8.50E-12	99.13	1.60E-12	98.94	8.99E-12	99.49	7.75E-12	99.23
hz84C4-1.3	-	20.62	-	21.81	~6.46E-12	59.49	5.33E-12	44.24
hz84C4-1.4	1.42E-11	99.50	1.46E-11	98.51	7.75E-12	99.40	1.12E-11	98.89
hz84C4-1.5	8.48E-12	99.52	1.06E-11	99.23	5.29E-12	99.57	7.24E-12	99.26
hz84C4-2.1	1.09E-11	99.91	5.70E-12	99.27	6.45E-12	99.60	3.66E-12	99.90
hz84C4-2.2	1.19E-11	99.18	8.59E-12	98.52	8.61E-12	98.73	1.31E-11	99.21
hz84C4-2.3	~6.47E-12	28.44	3.42E-12	18.58	~0.0062	41.51	~4.34E-12	40.59
hz84C4-2.4	7.52E-12	99.51	7.24E-12	99.10	5.15E-12	99.33	2.58E-12	98.80
hz84C4-2.5	6.45E-12	100.03	7.06E-12	99.38	6.62E-12	99.74	4.01E-12	99.15

注：“-”表示未拟合到数据

人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 蛋白与 NHK 细胞相互作用的结果依次见图 16A-16B、16C-16D、16E-16F 和 16G-16H，以及表 7.1 和表 7.2。

表 7.1 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 与 NHK 细胞上 IL-36R 相互作用的能力

抗体	NHK 细胞			
	hIL36 α	hIL36 β	hIL36 γ	hIL36 $\alpha\beta\gamma$

	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	1.26E-10	106	3.03E-10	100.74	4.42E-11	104.65	1.98E-10	98.88
hz72C1-1.1	2.19E-10	99.05	3.85E-10	86.73	1.21E-10	102.45	3.72E-10	93.7
hz72C1-1.2	1.19E-10	96.12	4.33E-10	84.74	1.14E-10	85.72	3.29E-10	89.58
hz72C1-1.3	7.09E-11	97.26	2.40E-10	90.3	1.03E-10	93.51	3.82E-10	90.34
hz72C1-2.1	1.13E-09	93.52	1.41E-09	82.06	2.41E-10	94.1	1.78E-9	84.56
hz72C1-2.2	2.45E-10	97.26	1.10E-09	82.53	1.18E-9	89.05	1.49E-9	85.27
hz72C1-2.3	1.80E-10	82.02	2.67E-09	78.29	5.60E-10	90.85	4.50E-9	79.95

表 7.2 人源化抗 IL-36R 抗体阻断 hIL36 α 、hIL36 β 、hIL36 γ 和 hIL36 $\alpha\beta\gamma$ 与 NHK 细胞上 IL-36R 相互作用的能力

抗体	NHK 细胞							
	hIL36 α		hIL36 β		hIL36 γ		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%	IC50(M)	最大抑制率%
BI655130	6.33E-11	101.02	3.29E-11	97.11	2.63E-11	106.57	7.27E-11	90.71
hz84C4-1.1	2.62E-11	103.39	2.27E-11	103.48	1.44E-11	102.52	5.25E-11	93.68
hz84C4-1.2	1.02E-10	92.54	9.53E-12	91.22	3.42E-12	98.34	6.67E-11	82.85
hz84C4-1.3	~2.41E-09	16.87	~1.43E-09	19.38	2.13E-09	57.55	~6.51E-12	40.74
hz84C4-1.4	3.71E-11	94.42	3.48E-11	93.51	5.01E-12	109.19	5.76E-11	92.46
hz84C4-1.5	2.87E-11	100.89	1.55E-11	100.52	1.27E-11	109.40	2.77E-11	96.95
hz84C4-2.1	5.23E-11	99.49	3.18E-11	96.77	1.81E-11	97.53	4.82E-11	107.48
hz84C4-2.2	8.45E-11	95.14	4.64E-11	95.83	6.21E-11	14.96	6.63E-11	100.35
hz84C4-2.3	~9.24E-13	44.50	~2.73E-11	23.39	8.76E-10	56.96	8.23E-11	33.13
hz84C4-2.4	4.68E-11	94.95	6.52E-11	92.68	1.12E-11	101.24	1.57E-10	95.58
hz84C4-2.5	4.81E-11	99.66	1.24E-11	101.80	8.40E-12	102.94	6.61E-11	98.52

实施例 11 人源化抗 IL-36R 抗体表达量

编码 hz72C1-1.1、hz72C1-1.3、hz84C4-1.1、hz84C4-2.5 和参照抗体 BI655130 的 cDNA 通过基因合成获得，并且分别被亚克隆到表达载体 pcDNATM 3.1 (Invitrogen V-790) 中，然后将表达载体转染至 ExpiCHO 细胞中进行瞬时表达。然后用 MabSelect SuRe LX 柱 (GE healthcare) 分别纯化 hz72C1-1.1、hz72C1-1.3、hz84C4-1.1、hz84C4-2.5 和 BI655130。采用超微量分光光度计 (Thermo Scientific, Nanodrop2000) 检测纯化的抗体的浓度；并采用 Superdex 200 increase 10/300 GL (GE healthcare) 分析纯化的抗体的纯度，其中流动相是磷酸盐缓冲液 (1X, pH 7.4)，检测波长是 A280。结果如表 8.1 和 8.2 所示，hz72C1-1.1、hz72C1-1.3、hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 的瞬时表达量均明显优于 BI655130。

表 8.1 人源化抗 IL-36R 抗体的表达量及纯度

抗体	瞬转表达量 (7 天)	SEC 纯度
BI655130	27mg/L	99.9
hz72C1-1.1	103.5mg/L	98.59
hz72C1-1.3	87mg/L	99.21

表 8.2 人源化抗 IL-36R 抗体的表达量及纯度

抗体	瞬转表达量 (8 天)	SEC 纯度
----	-------------	--------

BI655130	25mg/L	100
hz84C4-1.1	240mg/L	100
hz84C4-2.5	285mg/L	99.37

实施例 12 人源化抗 IL36R 抗体在体内的药代动力学分析

采用 ICR 小鼠（购买自上海西普尔-必凯实验动物有限公司）作为动物模型，将其随机分为 3 组，每组 6 只。实验当天，分别对 ICR 小鼠尾静脉注射 hz72C1-1.1、hz72C1-1.3 和参照抗体 BI655130，给药剂量为 10 mg/kg，给药次数为 1 次。并在给药前 0 分钟，给药后 30 分钟、2 小时（±1 分钟）、8 小时（±1 分钟）、24 小时（±2 分钟）、2 天（±2 分钟）、4 天（±2 分钟）、7 天（±2 分钟）、14 天（±5 分钟）、21 天（±5 分钟）和 28 天（±5 分钟）时间点进行采血。收集血样，通过离心分离上清，并采用 ELISA 方法（参见实施例 5 的方法）检测上清中的血药浓度等指标。hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.5 的实验方法与上述方法（即，hz72C1-1.1 和 hz72C1-1.3 的实验方法）一致。

结果如表 9.1 和表 9.2 所示，其中，hz72C1-1.1 和 hz84C4-2.5 的 PK 参数优于 BI655130，hz72C1-1.3 和 hz84C4-1.1 的 PK 参数与 BI655130 相当。

表 9.1 人源化抗 IL-36R 抗体在小鼠体内的 PK 参数

PK 参数	Mean±SD		
	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.3
Tmax (d)	0.0208±0	0.0208±0	0.0208±0
Cmax (µg/mL)	177±17.3	176±4.04	135±11.9
AUC(0-28d) (d*µg/mL)	1063±96.5	1137±89.8	846±71.0
t1/2 (d)	12.2±1.17	13.4±1.21	13.1±0.660
MRT(0-28d) (d)	9.87±0.385	10.4±0.323	10.2±0.181
CL (mL/d/kg)	7.73±0.697	6.94±0.718	9.29±0.858

表 9.2 人源化抗 IL-36R 抗体在小鼠体内的 PK 参数

PK 参数	Mean±SD		
	BI655130	hz84C4-1.1	hz84C4-2.5
Tmax (d)	0.0208±0	0.0208±0	0.0208±0
Cmax (µg/mL)	154±12.8	143±18.0	158±21.6
AUC(0-28d) (d*µg/mL)	754.2±138	781±92.8	855±200
t1/2 (d)	11.4±0.759	11.4±2.19	11.9±1.40
MRT(0-28d) (d)	8.83±0.547	9.31±0.587	9.06±1.48
CL (mL/d/kg)	11.51±2.23	10.7±1.83	10.3±3.61

注：Tmax：达峰时间（peak time）；Cmax：药峰浓度（peak concentration）；AUC：药时曲线下面积（Area under concentration-time curve）；t1/2：半衰期（half-life）；MRT：平均驻留时间（Mean retention time）；CL：清除率（clearance）；Mean±SD：平均值±标准误；d：天；PK：药代动力学或药动学（Pharmacokinetics）

本申请的序列信息总结于下表 10 中。

表 10 序列信息汇总

抗体描述
序列/SEQ ID NO.
小鼠、嵌合和人源化 72C1 抗体的 VH-CDR1 GASITSGYWN (SEQ ID NO: 1)
小鼠 72C1、嵌合 72C1、hz72C1-1.1、hz72C1-1.2、hz72C1-2.1 和 hz72C1-2.2 抗体的 VH-CDR2 YIX ₁ YSGYTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2, X ₁ =S) YISYSGYTYYNPSLKS
hz72C1-1.3 和 hz72C1-2.3 抗体的 VH-CDR2

YIX ₁ YSGYTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2, X ₁ =Y) YIYYSGYTYYNPSLKS
小鼠、嵌合和人源化 72C1 抗体的 VH-CDR3 GGYDYVEDALYY (SEQ ID NO: 3)
小鼠、嵌合和人源化 72C1 抗体的 VL-CDR1 RASSNVRYMY (SEQ ID NO: 4)
小鼠、嵌合和人源化 72C1 抗体的 VL-CDR2 LTSNLA (SEQ ID NO: 5)
小鼠 72C1、嵌合 72C1、hz72C1-1.1、hz72C1-1.2 和 hz72C1-1.3 抗体的 VL-CDR3 QQX ₂ TTSPYT (SEQ ID NO: 6, X ₂ =F) QQFTTSPYT
hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 抗体的 VL-CDR3 QQX ₂ TTSPYT (SEQ ID NO: 6, X ₂ =Y) QQYTTSPYT
小鼠和嵌合 72C1 抗体的 VH EVQLQQSGPSLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGNKLEYMGYISYSGYTYYNPSLKSRSI TRDTSKNQYYLQLISVTEDTATYYCATGGYDYVEDALYYWGQTSVTVSS (SEQ ID NO: 7) 嵌合 72C1 抗体的 VH GAGGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCCCTCTCTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGAGCCTGACAT GCTCCGTGACCGGCGCCAGCATCACATCCGGCTACTGGAAGCTGGATCCGGAATTTCCAGGCAA CAAGCTGGAGTACATGGGCTATATCTCTTACAGCGGCTATACCTACTATAATCCCTCTCTGAAGA GCCGGATCTCCATCACCAGAGACACATCTAAGAACCAGTACTATCTGCAGCTGATCTCCGTGAC CACAGAGGATACCGCCACATACTATTGTGCCACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCCCTG TACTATTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACAGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 8)
hz72C1-1.1 和 hz72C1-2.1 抗体的 VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKLEYIGYISYSGYTYYNPSLKSRT ISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 9) CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGTCCCTGACCT GCACAGTGTCCGGCGCCAGCATCACATCTGGCTACTGGAAGCTGGATCAGGAATCACCAGGCAA GGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCAGCTACTCTGGCTATACCTACTATAACCCCTCCCTGAAGA GCAGGGTGACCATCAGCCGGGACACATCTAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCAGCGTGAC CGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGT ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGCTTCC (SEQ ID NO: 10)
hz72C1-1.2 和 hz72C1-2.2 抗体的 VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKLEYIGYISYSGYTYYNPSLKSRT ISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 11) CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGTCCCTGACCT GCACAGTGTCCGGCGCCAGCATCACATCTGGCTACTGGAAGCTGGATCAGGAATCACCAGGCAA GGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCAGCTACTCTGGCTATACCTACTATAACCCCTCCCTGAAGA GCAGGGTGACCATCAGCCGGGACACATCTAAGAATCAGTACTATCTGAAGCTGTCCAGCGTGAC CGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGT ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGCTTCC (SEQ ID NO: 12)
hz72C1-1.3 和 hz72C1-2.3 抗体的 VH QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKLEYIGYIYYSGYTYYNPSLKSRT ISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 13) CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCCAGACCCTGAGCCTGACCT GCACAGTGAGCGGCGCCTCTATCACATCCGGCTACTGGAAGCTGGATCAGGAATCACCAGGCAA GGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCTACTATTCTGGCTATACCTACTATAACCCAGCCTGAAGT CTAGGGTGACCATCTCTCGGGACACATCCAAGAATCAGTACTATCTGAAGCTGTCCAGCGTGAC CGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGT ACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGCTTCC (SEQ ID NO: 14)
小鼠和嵌合 72C1 抗体的 VL EILLTQSPAIMSATLGEKVTMSCRASSNVRYMYWYQLKSGASPKLWIYLTSLASGVPARFSGSGSGT SYSLTISSVEAEDAATYFCQQFTTSPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 15) 嵌合 72C1 抗体的 VL GAGATCTGCTGACCCAGTCCCCAGCCATCATGTCTGCCACCCTGGGCGAGAAGGTGACAATGT CCTGCCGGCCAGCTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCTGAAGAGCGGCGCCTCCCC CAAGCTGTGGATCTATCTGACCTCTAATCTGGCAAGCGGAGTGCCTGCACGGTTCTCCGGCTCTG

GCAGCGGCACCTCCTACTCTCTGACAATCTCTAGCGTGGAGGCAGAGGACGCAGCAACATATTTCTGTACAGAGTTTACCACAAGCCCCTACACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 16)
hz72C1-1.1、hz72C1-1.2 和 hz72C1-1.3 抗体的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNVRYMYWYQQKPGKAPKLWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTTSPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 17) GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCATCA CATGCCGGGCTTCTTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCC TAAGCTGTGGATCTATCTGACATCTAATCTGGCTTCCGGAGTGCCAAGCCGCTTCTCTGGATCCG GAAGCGGCACCTCTTACACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTTGCCACATACTAT TGTCAGCAGTTACACATCCCCCTATACCTTTGGCCAGGGCACAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 18)
hz72C1-2.1、hz72C1-2.2 和 hz72C1-2.3 抗体的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNVRYMYWYQQKPGKAPKLWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQYTTSPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 19) GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCATCA CATGCCGGGCTTCTTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCC TAAGCTGTGGATCTATCTGACATCTAATCTGGCTTCCGGAGTGCCAAGCCGCTTCTCTGGATCCG GAAGCGGCACCTCTTACACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTAT TGTCAGCAGTATACACATCCCCCTACACCTTTGGCCAGGGCACAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 20)
小鼠 84C4、嵌合 84C4、hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.5、hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3 和 hz84C4-2.5 抗体的 VH-CDR1 GYX ₃ FTSYWMN (SEQ ID NO: 21, X ₃ =F) GYFFTSYWMN
hz84C4-1.4 和 hz84C4-2.4 抗体的 VH-CDR1 GYX ₃ FTSYWMN (SEQ ID NO: 21, X ₃ =Y) GYYFTSYWMN
小鼠和嵌合 84C4 抗体的 VH-CDR2 X ₄ IX ₅ PYDSETRX ₆ X ₇ QKFX ₈ G (SEQ ID NO: 22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =N, X ₈ =K) MIHPYDSETRLNQKFKG
hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.1 抗体的 VH-CDR2 X ₄ IX ₅ PYDSETRX ₆ X ₇ QKFX ₈ G (SEQ ID NO: 22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q) MIHPYDSETRYAQKFQG
hz84C4-1.2 和 hz84C4-2.2 抗体的 VH-CDR2 X ₄ IX ₅ PYDSETRX ₆ X ₇ QKFX ₈ G (SEQ ID NO: 22, X ₄ =Y, X ₅ =H, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q) YIHPYDSETRYAQKFQG
hz84C4-1.3 和 hz84C4-2.3 抗体的 VH-CDR2 X ₄ IX ₅ PYDSETRX ₆ X ₇ QKFX ₈ G (SEQ ID NO: 22, X ₄ =M, X ₅ =Y, X ₆ =Y, X ₇ =A, X ₈ =Q) MIYPYDSETRYAQKFQG
hz84C4-1.4、hz84C4-1.5、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 抗体的 VH-CDR2 X ₄ IX ₅ PYDSETRX ₆ X ₇ QKFX ₈ G (SEQ ID NO: 22, X ₄ =M, X ₅ =H, X ₆ =L, X ₇ =A, X ₈ =K) MIHPYDSETRLAQKFKG
小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VH-CDR3 STTAFAY (SEQ ID NO: 23)
小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VL-CDR1 ASQDIGNALN (SEQ ID NO: 24)
小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VL-CDR2 ATSSLDP (SEQ ID NO: 25)
小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VL-CDR3 LQYASSPYT (SEQ ID NO: 26)
小鼠和嵌合 84C4 抗体的 VH EVQLQQLGAELVRPGASVMLSCXVSGYFFTSYWMNWVNQRPGGLEWIGMIHPYDSETRLNQKFKGKATLTVDKSASTAYLQLSSPTSEYAVYYCASSTAFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 27) 嵌合 84C4 抗体的 VH GAGGTGCAGCTGCAGCAGCTGGGAGCAGAGCTGGTGCGGCCAGGAGCAAGCGTGATGCTGTCTTGCAAGGTGTCTGGCTACTTCTTTACCAGCTATTGGATGAACTGGGTGAATCAGAGGCCAGGAC

AGGGACTGGAGTGGATCGGCATGATCCACCCTTACGACTCCGAGACAAGACTGAACCAGAAGTT CAAGGGCAAGGCCACCCTGACAGTGGATAAGTCCGCCTCTACCGCCTACCTGCAGCTGAGCTCC CCCACATCTGAGGAGTATGCCGTGTACTATTGTGCCTCTAGCACACAGCCTTTGCCTATTGGGG CCAGGGCACCTGGTGACAGTGAGCGCC (SEQ ID NO: 28)
hz84C4-1.1 和 hz84C4-2.1 抗体的 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIHPYDSETRYAQKF QGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 29) CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGCGCTTCTGTGAAGGTGTCCT GCAAGGCCAGCGCTACTTCTTCACCTCCTACTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCTTACGACAGCGAGACAAGATACGCCCAGAAGTTCCA GGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCACCAGCACAGTGTATATGGAAGTGCAGCAGCTG AGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCTCTTCTACAACCGCTTTTGCCTACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTTACAGTCAGCAGC (SEQ ID NO: 30)
hz84C4-1.2 和 hz84C4-2.2 抗体的 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGYIHPYDSETRYAQKF QGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 31) CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGCTAGCGTGAAGGTGTCTT GTAAAGCCTCTGGCTACTTCTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAGACAGGCCCTGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGATATATCCACCCTACGACAGCGAGACAAGATACGCCCAGAAGTTCCA GGGCAGAGTGACAATGACCGTGGACAAGTCCACCTCTACAGTGTACATGGAAGTGCAGCAGCTG CGGAGCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGCAGCACCACCGCTTTTGCCTACTGGGGCCA GGGAACACTGGTGACCGTGTCCAGC (SEQ ID NO: 32)
hz84C4-1.3 和 hz84C4-2.3 抗体的 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIHPYDSETRYAQKF QGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 33) CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAAGGTGTCTT GCAAGGCCTCTGGCTACTTCTTCACCTCCTACTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAG GGCCTGGAATGGATGGGCATGATCTACCCCTACGACAGCGAGACAAGATACGCCCAGAAGTTCCA GGGAAGAGTGACAATGACCGTGGATAAGAGCACCAGCACAGTGTATATGGAAGTGCAGCAGCTG AGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGCAGCACCACAGCTTTTGCCTACTGGGGCC AGGGCACCTGGTGACCGTCAGCTCT (SEQ ID NO: 34)
hz84C4-1.4 和 hz84C4-2.4 抗体的 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIHPYDSETRLAQKF KGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 35) CAAGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGAGCTTCTGTGAAGGTGTCTT GCAAGGCCTCCGGCTACTACTTACCCAGCTACTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCTACGACAGCGAGACAAGACTGGCCCAGAAATTCA AGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCACAAGCACCCTGTACATGGAAGTGCAGCAGCTG GAGAACGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCTCTAGCACACCCTTTTGCCTACTGGGGCC AGGGAACACTGGTGACAGTTTCTAGC (SEQ ID NO: 36)
hz84C4-1.5 和 hz84C4-2.5 抗体的 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYFFTSYWMNWVNQAPGQGLEWMGMIHPYDSETRLAQKF KGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 37) CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAAGGTGTCTT GTAAAGTGTCCGATATTCTTACCCAGCTACTGGATGAACTGGGTCAACCAGGCCCTGGACAG GGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCTACGACAGCGAGACAAGACTGGCCCAGAAATTCA AGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCACCTCTACCGTGTACATGGAAGTGCAGCAGCTG CGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGCAGCACAAACAGCTTTTGCCTACTGGGGCC AGGGCACCTGGTGACAGTGTCCAGC (SEQ ID NO: 38)
小鼠和嵌合 84C4 抗体的 VL DILMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNALNWLQQAPDGTIKRLIYATSSLDPGVPKRFSGRSGS DYSLTISLASEDFVYYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 39) 嵌合 84C4 抗体的 VL GACATCCTGATGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGTCTGCCAGCCTGGGAGAGAGGGTGTCTCTGA CATGCAGGGCAAGCCAGGACATCGGAAACGCCCTGAATTGGCTGCAGCAGGCCCGCATGGCA CCATCAAGCGGCTGATCTATGCCACATCTAGCCTGGATCCCGCGTGCCTAAGCGGTTCTCCGGC TCTAGAAGCGGCTCCGACTACTCCCTGACCATCTCCTCTCTGGCCTCTGAGGATTCGTGTACTAT TACTGTCTGCAGTATGCAAGCTCCCCATACACCTTTGGCGGAGGAACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 40)

hz84C4-1.1、hz84C4-1.2、hz84C4-1.3、hz84C4-1.4 和 hz84C4-1.5 抗体的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNALNWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDPGVPSRFSGSRSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 41) GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCTTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCA CCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCAACGCCCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCTGGCAAGGC CCCTAAGCGGCTGATCTACGCCACCAGCAGCCTGGACCCCGGAGTCCCCAGCAGATTCAGCGGC AGCCGGAGCGGAACAGATTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAACCTGAGGACTTCGCCACAT ACTACTGCCTGCAGTACGCTTCTTCTCCATATACATTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 42)
hz84C4-2.1、hz84C4-2.2、hz84C4-2.3、hz84C4-2.4 和 hz84C4-2.5 抗体的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNALNWLQKPGKAPKRLIYATSSLDPGVPSRFSGSRSGT DYTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 43) GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCTTCCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATCA CCTGTAGAGCCTCCCAGGACATCGGCAACGCCCTGAACTGGCTGCAGCAGAAACCTGGCAAGGC CCCTAAGCGGCTGATCTACGCTACAAGCTCCCTCGACCCCGGCGTCCCCAGCAGATTCAGCGGA TCTCGGAGCGGAACAGACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCTGAGGACTTCGCCACCT ACTACTGCCTGCAGTACGCTTCTAGCCCTTATACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAA G (SEQ ID NO: 44)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VH-CDR1 GYTFTNYWIH (SEQ ID NO: 45)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VH-CDR2 TIDPSENYTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 46)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VH-CDR3 SSFSY (SEQ ID NO: 47)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VL-CDR1 SASSSVSFIH (SEQ ID NO: 48)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VL-CDR2 TTSNLA (SEQ ID NO: 49)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VL-CDR3 QQRSSYPLT (SEQ ID NO: 50)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VH EVQLQQPGAELGKPGASVKMACKASGYTFTNYWIHWVKQRPQGLEWIGTIDPSENYTNYNQKFK GKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDKAVYFCTGSSFSYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 51)
小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VL QNVLTQSPAISMSVSPGEKVTMTCSASSSVSFIHWFQKPGTSPKLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGT SYSLTISRMEAEADAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 52)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VH-CDR1 GYSFTSSWMH (SEQ ID NO: 53)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VH-CDR2 EIHPNSGNTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 54)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VH-CDR3 SPYGYGGSMY (SEQ ID NO: 55)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VL-CDR1 RASQDIHNYLN (SEQ ID NO: 56)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VL-CDR2 YTSRLYS (SEQ ID NO: 57)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VL-CDR3 QQGNTLPVM (SEQ ID NO: 58)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VH EVQLQQGLGSLVLRPGISVKLSCKASGYSTSSWMHWTKQRPQGLEWIGEIHPNSGNTNYNEKFKG KATLTVDTSRTAYVDLSSLTSEDSAVYYCARSPYGYGGSMYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 59)
小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VL DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIHNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLYSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLPVMFGSGTKLELK (SEQ ID NO: 60)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VH-CDR1 GITFSRFAMS (SEQ ID NO: 61)

小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VH-CDR2 TISSGDMYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 62)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VH-CDR3 MITTGEHAY (SEQ ID NO: 63)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VL-CDR1 RASQDISVWLT (SEQ ID NO: 64)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VL-CDR2 KASNLHT (SEQ ID NO: 65)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VL-CDR3 LQSQSYWLT (SEQ ID NO: 66)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VH EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGITFSRFAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGDMYTYYPDSVKGR FTISRDNANNTLYLQMRSLRSEDAMYYCAIMITTGEHAYWGQGLTVTSA (SEQ ID NO: 67)
小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VL EIKMTQSPSSLSASLGDTITITCRASQDISVWLTWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPPRFSGSGSGT DFTFTISLQPEDITYYCLQSQSYWLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 68)
人 IgG1 重链恒定区 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69) GCCTCTACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCAAGCTCTAAGTCCACCAGCGGAGGAAC AGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTATTTCCAGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAATAGCG GCGCCCTGACCTCCGAGTGCATACATTTCCCGCTGTGCTGCAGTCCAGCGGCTGTACAGCCTG TCTTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCTTCCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAATGTGAACCA CAAGCCTTCCAACACAAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCATAC ATGCCCCCTTGTCTGCTCCAGAGGCTGCTGGAGGACCATCCGTGTTCTCTGTTCCACCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCTCTAGGACCCCTGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA CGAGGATCCAGAGGTGAAGTTTAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAACGCTAAGACC AAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTATCGGGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCCGCTCCTAT CGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCA AGCCGCGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCTTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCAT CTGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCC TGTGCTGGACTCTGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACCGTGGATAAGAGCCGGTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCATTACACACAGAA GAGCCTGTCTCTGTCCCCAGGCAAG (SEQ ID NO: 70)
人 IgG4 重链恒定区 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 71) GCCAGCACAAAGGGACCATCCGTGTTCCCACTGGCTCCATGCTCCCGGAGCACCTCTGAGTCCA CAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCTGGAATAGC GGCGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCTGCTGTGCTGCAGAGCTCTGGCCTGTACTCTCT GTCCAGCGTGGTGACCGTGCCATCTTCCAGCCTGGGCACAAAGACCTATACATGCAACGTGGAC CATAAGCCCTCCAATACAAAGGTGGATAAGAGAGTGGAGAGCAAGTACGGACCACCTTGCCCA CCATGTCCAGCTCCTGAGTTTCTGGGAGGACCATCCGTGTTCTCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGA CACCTGATGATCTCCAGGACCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGAT CCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCTA GAGAGGAGCAGTTTAACTCCACCTACCGCGTGGTGAAGCGTGTGACAGTGTGATCAGGATTG GCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCTAATAAGGGCCTGCCATCTTCCATCGAGAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCACAGGTGTACACACTGCCCCCTTCTCAGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACAT

CGCTGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTG GACTCTGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCTAGGCTGACCGTGGATAAGTCCCGGTGGCAGGAGGG CAACGTGTTTAGCTGCTCTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACACAGAAGTCCCTGA GCCTGTCTCTGGGCAAG (SEQ ID NO: 72)
人 κ 轻链恒定区 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 73) CGCACAGTGGCCGCTCCAAGCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCAC CGCTTCCTGTGTGCTGCTGAACAATTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ATAACGCTCTGACAGTCCGGCAATAGCCAGGAGTCTGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACC TATTCTCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCTTGC GAGGTGACACATCAGGGCCTGTCTTCCCCAGTGACCAAGTCCTTTAACAGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 74)
人 IL-36R (hIL-36R) MWSLLLCGLSIALPLSVTADGCKDIFMKNEILSASQPFAFNCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQS RIHQDETWILFLPMEWGD SGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKHWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHL GKDDSLTCHLHFPKSCVLGPIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQAILTHSGKQY EVLNGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRWVRNNTLVDDYY DESKRIREGVETHVSFRENLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSTAYIILQLPAPDFRAYLIGGLIA LVAVAVSVVYIYNIFKIDIVLWYRSFHSSTETIVDGKLYDAYVLYPKPHKESQRHAVDALVNLPEVLE RQCGYKLFIFGRDEFPGQAVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFGLLKNLSEEQIAVYSALIQDGMKV ILIELEKIEDYTVMPESIQYIKQKHGAIRWHGDFTEQSQCMTKFWKTVRYHMPRRRCRPFPPVQLLQ HTPCYRTAGPELGSRRKKCTLTG (SEQ ID NO: 75)
包含小鼠抗体重链 Fc 的人 IL36R 蛋白胞外区 (hIL36R-ECD mFc) DGCKDIFMKNEILSASQPFAFNCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWGD SGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKHWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCVLG PIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQAILTHSGKQYEVNLGITVSITERAGYGG VPKIIYPKNNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRWVRNNTLVDDYYDESKRIREGVETHVSFREN LYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSTAYIILQLPAPDFRIEGRMDPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLG GPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVS LPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGSGYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 76)
包含人抗体重链 Fc 的人 IL36R 蛋白胞外区 (hIL36R-ECD hFc) DGCKDIFMKNEILSASQPFAFNCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWGD SGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKHWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCVLG PIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQAILTHSGKQYEVNLGITVSITERAGYGG VPKIIYPKNNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRWVRNNTLVDDYYDESKRIREGVETHVSFREN LYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSTAYIILQLPAPDFRIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 77)
食蟹猴 IL-36R (CynoIL-36R) MWSLLLCGLSIALPLSVTADGCNDIFMKNEMLSASQPFAFNCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQ SRIHQDETWILFLPMEWGD SGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKQWCDTSVKGLPNLSDEYKQILH LGKDDSLTCHLHFPKSCILGPIKWKDCNEITGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQVILTHSGKQ YEVNLGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNNHSIEVQLGTTLIVDCNITDTKDNTNLRWVRNNTLVDDYY NESKRIREGVETHASFREYNLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSAAYIMLQLPAPDFRAYLIGGL IAFLAVAVSVVYIYNIFKIDIVLWYRSTFQSTETLEDGKLYDAYVLYPKPRRESQRHAVDTLVLKILPEV LERQCGYKLFIFGRDEFPGQAVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFGLLKNLSEEQIAVYNALIQDGM KVILIELEKIEDYTAMPESIQYIRQKHGVIRWHGDFTEQSQCCKTKFWKTVRYHMPRRRCRPSPPVQL PQHTPCYRTTGERVGGHKVRHALMEGLSLRGGSQLLEEDTFHGRPL (SEQ ID NO: 78)
包含小鼠抗体重链 Fc 的食蟹猴 IL36R 蛋白胞外区 (CynoIL36R-ECD mFc) DGCNDIFMKNEMLSASQPFAFNCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWG DSGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKQWCDTSVKGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCIL GPIKWKDCNEITGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQVILTHSGKQYEVNLGITVSITERAGYGG SVPKIIYPKNNHSIEVQLGTTLIVDCNITDTKDNTNLRWVRNNTLVDDYYNESKRIREGVETHASFREY NLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSAAYIMLQLPAPDFRIEGRMDPRGPTIKPCPPCKCPAPNL

LGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRV
VSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMV
TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN
HHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 79)

包含人抗体重链 Fc 的食蟹猴 IL36R 蛋白胞外区 (CynoIL36R-ECD hFc)

DGCNDIFMKNEMLSASQPFANCTFPPIITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWG
DSGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKQWCDTSVKGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCIL
GPIKWYKDCNEITGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQVILTHSGKQYEVNLGITVSITERAGYGG
SVPKIIYPKNNSIEVQLGTTLIVDCNITDTKDNTNLRWVNNVTLVDDYYNESKRIREGVTHASFREY
NLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSAAYIMLQLPAPDFRIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)

BI655130 的重链

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVKAPGQGLEWMGEINPGNVRTNYNENFR
NKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHHKPSNTYVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCGCTAGCGTGAAGGTGTCTT
GCAAGGCCAGCGGCTACTCTTTCACCTCCAGCTGGATCCACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACA
GGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCAATCCTGGCAACGTGAGAACAACTACAATGAGAACTTT
CGCAATAAGGTGACCATGACAGTGGACACCAGCATCTCTACAGCCTATATGGAGCTGTCCAGGCT
CGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTATTGCACAGTGGTGTCTACGGCGAGGCCACTATTTCCCTA
TTGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCTTCCGCTCTACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTC
TGGCTCCAAGCTCTAAGTCCACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTAT
TTCCAGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAATAGCGGCGCCCTGACCTCCGAGTGCATACATTTCC
CGCTGTGCTGCAGTCCAGCGGCTGTACAGCCTGTCTTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCTTCCCT
GGGCACCCAGACATATATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACAAAGGTGGACAAGAGG
GTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCATACATGCCCCCTTGTCTGCTCCAGAGGCTGTCTGG
AGGACCATCCGTGTTCTGTTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCTAGGACCCCTG
AGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAGGATCCAGAGGTGAAGTTTAATTGGTACGTG
GATGGCTGGAGGTGCATAACGCTAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTAT
GGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTATAAGTGCAA
GGTGAGCAACAAGGCCCTGCCGCTCCTATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGCCC
AGAGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGCGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCTC
TGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCATCTGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAG
CCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCTCCTTCTTCTGTATTCC
AAGCTGACCGTGGATAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGA
GGCCCTGCACAACCATACACACAGAAGAGCCTGTCTCTGTCCCCAGGCAAG (SEQ ID NO: 82)

BI655130 的轻链

QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDRFSGSGSG
TDFLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)
CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCCTGAGCCTGTCTCCAGGAGAGAGGGCCACCATGA
CATGCACCGCTTCCAGCTCCGTGTCCAGCTCTTACTTCCACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAG
GCTCCAAGGCTGTGGATCTACAGGACCTCCAGGCTGGCTAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGG
AAGCGGATCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATCTCCAGACTGGAGCCCCGAGGACGCCGCTACCT
ACTATTGCCACCAAGTTCATAGAAGCCCTCTGACATTTGGCGCCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
CGCACAGTGGCCGCTCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCTTCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCAC
CGCTTCCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGG
ATAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAGTCTGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACC
TATTCTCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCTTGC
GAGGTGACACATCAGGGCCTGTCTTCCCCAGTGACCAAGTCCCTTAAACAGGGGCGAGTGT (SEQ
ID NO: 84)

Kabat 定义的小鼠、嵌合和人源化 72C1 抗体的 VH-CDR1 SGYWN (SEQ ID NO: 85)
Kabat 定义的小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VH-CDR1 SYWMN (SEQ ID NO: 86)
Kabat 定义的小鼠、嵌合和人源化 84C4 抗体的 VL-CDR1 RASQDIGNALN (SEQ ID NO: 87)
Kabat 定义的小鼠和嵌合 74B4D6 抗体的 VH-CDR1 NYWIIH (SEQ ID NO: 88)
Kabat 定义的小鼠和嵌合 58A8D1 抗体的 VH-CDR1 SSWMH (SEQ ID NO: 89)
Kabat 定义的小鼠和嵌合 6G10 抗体的 VH-CDR1 RFAMS (SEQ ID NO: 90)

虽然，上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本公开作了详尽的描述，但在本公开基础上，可以对之作一些修改或改进，这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此，在不偏离本公开精神的基础上所做的这些修改或改进，均属于本公开要求保护的范围。

权利要求书

1. 一种分离的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:
 - (i) 重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 其中,
 - (1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 1 或 85 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 1 或 85 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 2 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 3 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (2) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 21 或 86 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 21 或 86 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 22 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 23 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (3) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 45 或 88 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 45 或 88 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 46 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 47 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 47 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (4) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 53 或 89 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 53 或 89 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 54 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 55 具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或
 - (5) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 61 或 90 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 61 或 90 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 62 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 63 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (ii) 轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 其中,
 - (1) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 4 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 5 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 6 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (2) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 24 或 87 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 24 或 87 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 25 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 26 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (3) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 48 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 48 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (4) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 56 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 57 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 58 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 或

- (5) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 64 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 65 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 66 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 或
- (iii) 如(i)所示的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 以及如(ii)所示的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3; 其中,

SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS, SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中, X₁=S 或 Y, X₂=F 或 Y;

并且, SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中, X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=L 或 Y, X₇=N 或 A, X₈=K 或 Q;

优选地, SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS, SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中, i) X₁=S 或 Y, X₂=F, 或 ii) X₁=S 或 Y, X₂=Y;

并且, SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中, i) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=L, X₇=N 或 A, X₈=K, 或 ii) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=Y, X₇=N 或 A, X₈=Q。

2. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 其中,
 - (1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 1 或 85 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 1 或 85 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 2 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 3 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 4 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 5 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 6 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
 - (2) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 21 或 86 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 21 或 86 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 22 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 23 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 24 或 87 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 24 或 87 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 25 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 26 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
 - (3) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 45 或 88 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 45 或 88 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 46 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 46 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 47 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 47 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 48 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 48 具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 49 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49

具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 50 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

- (4) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 53 或 89 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 53 或 89 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 54 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 55 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 56 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 57 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 58 具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或
- (5) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 61 或 90 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 61 或 90 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 62 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 63 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 64 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 65 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 66 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

其中,

SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列为 YIX₁YSGYTYYNPSLKS, SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列为 QQX₂TTSPYT, 其中,

i) X₁=S 或 Y, X₂=F, 或

ii) X₁=S 或 Y, X₂=Y;

并且, SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列为 GYX₃FTSYWMN, SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列为 X₄IX₅PYDSETRX₆X₇QKFX₈G, 其中,

i) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=L, X₇=N 或 A, X₈=K, 或

ii) X₃=F 或 Y, X₄=M 或 Y, X₅=H 或 Y, X₆=Y, X₇=N 或 A, X₈=Q。

3. 一种分离的抗 IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:
- (1) SEQ ID NO: 7 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 15 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (2) SEQ ID NO: 9 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (3) SEQ ID NO: 11 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (4) SEQ ID NO: 13 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 17 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (5) SEQ ID NO: 9 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (6) SEQ ID NO: 11 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
- (7) SEQ ID NO: 13 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 19 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;

- (8) SEQ ID NO: 27 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 39 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (9) SEQ ID NO: 29 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (10) SEQ ID NO: 31 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (11) SEQ ID NO: 33 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (12) SEQ ID NO: 35 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (13) SEQ ID NO: 37 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 41 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (14) SEQ ID NO: 29 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (15) SEQ ID NO: 31 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (16) SEQ ID NO: 33 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (17) SEQ ID NO: 35 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (18) SEQ ID NO: 37 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 43 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (19) SEQ ID NO: 51 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 52 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3;
 - (20) SEQ ID NO: 59 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 60 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3; 或
 - (21) SEQ ID NO: 67 所示重链可变区中的重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3, 和 SEQ ID NO: 68 所示轻链可变区中的轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:
- (1) 重链可变区, 所述重链可变区包含如 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NOs: 7、9、11、13、27、29、31、33、35、37、51、59 或 67 所示的氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
 - (2) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含如 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NOs: 15、17、19、39、41、43、52、60 或 68 所示的氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或
 - (3) 如(1)所示的重链可变区以及如(2)所示的轻链可变区。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区, 其中,
- (1) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 7 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

基酸序列:

- [illegible]

- (15) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 31 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (16) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 33 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (17) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 35 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (18) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 37 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (19) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 51 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 51 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 52 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 52 具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (20) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 59 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 60 具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或
- (21) 重链可变区包含如 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 67 具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 68 具有至少 80%同一性的氨基酸序列。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段是嵌合或人源化的;
可选地, 所述抗体或其抗原结合片段是 IgG1、IgG2 或 IgG4 同种型。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段还包含重链恒定区和轻链恒定区, 所述重链恒定区包含 SEQ ID NOs: 69 或 71 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NOs: 69 或 71 所示的氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加, 所述轻链恒定区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的取代、删除和添加。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段选自单克隆抗体、融合蛋白、重组多肽、多特异性抗体、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 分子或其组合。
9. 一种分离的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段与权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段结合相同表位, 或竞争结合 IL-36R。
10. 一种分离的核酸分子, 其编码权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
11. 一种免疫缀合物或多特异性分子, 其包含权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
12. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
13. 一种在有需要的受试者中抑制 IL-36/IL-36R 信号转导的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 权利要求 11 所述的免疫缀合物或多特异性分子,

或者权利要求 12 所述的药物组合物。

14. 一种在有需要的受试者中治疗 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 11 所述的免疫缀合物或多特异性分子，或者权利要求 12 所述的药物组合物。
15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中所述 IL-36/IL-36R 介导的相关疾病和病症包括自身免疫性疾病、炎症性疾病、呼吸系统疾病、代谢紊乱或癌症。