(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113412119 B
(45)授权公告日 2024.12.20

(21)申请号 201980090184.6
(22)申请日 2019.11.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113412119 A
(43)申请公布日 2021.09.17
(30)优先权数据
62/773,940 2018.11.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/063761 2019.11.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/113108 EN 2020.06.04
(73)专利权人 莱蒂恩技术公司
地址 美国马里兰州
专利权人 美国政府卫生与公众服务部
(72)发明人 迪娜·施奈德
里马斯·J·奥伦塔什
博罗·德罗普利奇
迪米特尔·S·迪米特罗夫
朱忠玉
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张福誉 刘振佳
(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C12N 5/0783(2006.01)
(56)对比文件
CN 108495641 A,2018.09.04
张宇翔等.多发性骨髓瘤的嵌合抗原受体T细胞治疗研究进展.《细胞与分子免疫学杂志》.2018,第34卷(第5期),第469-473页.
审查员 李峥
权利要求书1页 说明书87页
序列表83页 附图4页

(54)发明名称

用于用抗CD38免疫治疗来治疗癌症的组合物和方法

(57)摘要

公开了包含CD38抗原结合结构域的嵌合抗原受体。还公开了涉及所述嵌合抗原受体的核酸、重组表达载体、宿主细胞、抗原结合片段和药物组合物。还公开了在对象中治疗或预防癌症的方法、以及制备嵌合抗原受体T细胞的方法。



CN 113412119 B

1.包含抗肿瘤有效量的经嵌合抗原受体(CAR)修饰的T细胞群的药物组合物在制备用于在有此需要的人对象中治疗血液学癌症的药物中的用途,其中所述药物配制成用于向患有所述血液学癌症的所述人对象施用所述药物组合物,其中所述血液学癌症是多发性骨髓瘤,其中所述细胞群的经CAR修饰的T细胞包含编码CAR的核酸序列,所述CAR包含:

至少一个胞外抗原结合结构域、至少一个接头或间隔区结构域、至少一个跨膜结构域、以及至少一个胞内信号传导结构域,所述胞外抗原结合结构域为CD38抗原结合结构域,

其中所述CAR的氨基酸序列为SEQ ID NO: 90、92、94、104或106,并且其中所述细胞群的经CAR修饰的T细胞是人对象的T细胞。

2.权利要求1所述的用途,其中所述跨膜结构域为CD8的跨膜结构域。

3.权利要求2所述的用途,其中所述CD38抗原结合结构域和所述胞内信号传导结构域通过所述接头或间隔区结构域与所述跨膜结构域连接。

4.权利要求3所述的用途,其中所述接头或间隔区结构域获自CD8的胞外结构域,并且与所述跨膜结构域连接。

5.权利要求1所述的用途,其中所述CD38抗原结合结构域之前是前导肽。

6.权利要求1所述的用途,其中所述胞内信号传导结构域为CD3ζ胞内结构域。

7.权利要求1所述的用途,其中编码所述CD38抗原结合结构域的核酸序列为SEQ ID NO: 5、7、9、21或23的核苷酸序列。

8.权利要求1所述的用途,其中所述胞内信号传导结构域包含共刺激结构域和初级信号传导结构域。

9.权利要求8所述的用途,其中所述共刺激结构域包含来自4-1BB(CD137)的功能性信号传导结构域。

用于用抗CD38免疫治疗来治疗癌症的组合物和方法

[0001] 关于联邦政府资助的研究和开发的声明

[0002] 本发明是在执行与卫生和人服务部(Department of Health and Human Services)下属的国家卫生研究院(National Institutes of Health)签订的合作研究和开发协议中产生的。美国政府在本发明中享有某些权利。

技术领域

[0003] 本申请涉及癌症领域,特别地涉及CD38抗原结合结构域和包含这样的CD38抗原结合结构域的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)及其使用方法。

背景技术

[0004] 癌症是对人健康最致命的威胁之一。仅在美国,癌症每年就影响近130万新患者,并且是继心血管疾病之后的第二大死因,占死亡的约四分之一。实体瘤是造成这些死亡中的大多数的原因。尽管在某些癌症的医学治疗方面有显著的进展,但是在过去20年里,所有癌症的总体5年存活率仅提高了约10%。癌症或恶性肿瘤以不受控制的方式转移和迅速生长,这使治疗极为困难。

[0005] 多发性骨髓瘤("multiple myeloma,MM")是使人衰弱且通常不可治愈的疾病,在美国每年诊断出超过30,000例新病例(来源:MM研究基金会)。在美国,MM是继非霍奇金淋巴瘤("Non-Hodgkin's Lymphoma,NHL")之后的第二大最普遍的血液癌(Smith L,McCourt O,Henrich M等,Multiple myeloma and physical activity:a scoping review.BMJ Open.2015;5:e009576)。MM影响骨髓中的浆细胞,并且可导致骨髓衰竭和患者死亡(国家癌症研究所.A snapshot of myeloma.2014年11月5日.参见万维网cancer.gov)。骨髓瘤的并发症包括骨痛、骨质丢失、贫血、免疫抑制、肾功能障碍、神经病(Mayo Clinic staff.Diseases and conditions:multiple myeloma:treatments and drugs.2015年12月4日)。

[0006] MM的一线治疗包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物、类固醇、组蛋白脱乙酰酶("histone deacetylase,HDAC")抑制剂和化学治疗。这些方法旨在杀伤MM细胞,然而,它们中的许多还与广泛的免疫抑制和全身性毒性相关。

[0007] MM的免疫治疗方法包括FDA批准的单克隆抗体Empliciti(埃罗妥珠单抗(elotuzumab),靶向SLAMF7)和Darzalex(达雷木单抗(daratumumab),靶向CD38)。另外,检查点抑制剂正在在MM患者的临床试验中评价。尽管有丰富的治疗选择,但患有晚期MM的患者的存活率对于II期MM仅为83个月,并且对于III期为43个月(美国癌症协会,参见万维网cancer.org)。因此,对于MM和其他$CD38^+$恶性肿瘤迫切需要更好的治疗方式。

[0008] 与MM一样,B细胞慢性淋巴细胞白血病("chronic lymphocytic leukemia,CLL")是另一种难以治疗的恶性肿瘤。CLL是具有不同存活预后(从数月至数十年不等)的淋巴增殖性疾病。该疾病主要影响老年人,且中位发作时间超过65岁。然而,尽管发作年龄高,但CLL诊断倾向于缩短患者的期望寿命(Shanafelt,Tait."Treatment of older patients

with chronic lymphocytic leukemia:key questions and current answers."ASH Education Program Book 2013.1(2013):158-167.)。疾病进展的速度通常取决于存在的BCR突变的类型(Dighiero,Guillaume."CLL biology and prognosis."ASH Education Program Book 2005.1(2005):278-284.)。此外,在CLL中,CD38用作不利的疾病预后的标志物。CLL中的CD38表达与白血病细胞增殖增强、迁移增强和对BCR介导的信号传导的响应性提高相关(Malavasi,Fabio等,"CD38 and chronic lymphocytic leukemia:a decade later."Blood(2011):blood-2011)。虽然预后良好的患者可能不需要针对CLL进行治疗,但它实际上是不可治愈的,并且早期治疗没有改善预后。CLL的一线治疗通常包括数种治疗剂,即化学治疗剂(环磷酰胺、氟达拉滨(fludarabine))、抗CD20抗体利妥昔单抗(Rituximab)(Rituxan)、BTK抑制剂依鲁替尼(Ibrutinib)、高剂量泼尼松龙、或阿仑单抗(Alemtuzumab)(Campath)的组合。尽管存在大量治疗剂,但CLL治疗方案仍趋向于是侵袭性的,并且毒性仍然是一个问题。老年患者和共病患者仍然是特别易受CLL治疗相关的毒性,例如免疫抑制和对感染的易感性的影响(Barrientos,Jacqueline C."Management of chronic lymphocytic leukemia in the elderly."Cancer Control 22.4_增刊(2015):17-23;Smolej,Lukáš."How I treat elderly or comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia."Acta Medica(Hradec Kralove)53.4(2010):213-220)。

[0009] 由于与CD38阳性恶性肿瘤的治疗相关的次优效力和毒性,需要更好的治疗选择。治疗CD38阳性恶性肿瘤和CD38阳性肿瘤微环境细胞的基于CAR的方法可为不能耐受与传统一线治疗相关的毒性的患者提供非常需要的治疗选择。此外,预期CAR T方法没有与化学治疗或化学/免疫治疗组合相关的非选择性且通常不可逆的毒性。此外,CAR T细胞是"活的药物",并且因此期望在患者体内保留持续延长的时间或无限期地保留,从而提供长期的治疗作用。假定了CAR T细胞的这些特征以避免重复治疗的需要,并降低疾病复发的可能性。

[0010] 靶向CD38的CAR方法优于化学治疗,因为其在消除$CD38^{+}$肿瘤细胞和肿瘤干细胞方面可实现更好的功效,并且因为其避免了与化学治疗相关的毒性。重要地,预期CAR T细胞在消除微小残留病方面比化学治疗更有效,从而导致更好的长期治疗预后。此外,由于靶向CD38的CAR T细胞("CAR38")可帮助具有高肿瘤负荷的患者变得符合BMT,因此其可作为移植的桥梁用于肿瘤减积(debulking)。

[0011] CAR38代表了对现有技术的改进,因为在CAR设计中使用了独特的人ScFv(以下称为"hScFv")序列,这与在其他地方的CAR设计中采用的鼠来源的ScFv相反。小鼠来源的序列带有免疫原性的风险,并且可在患者中诱导变态反应或过敏反应,从而导致CAR T消除或危及生命的过敏症。

[0012] 嵌合抗原受体(CAR)是包含三个基本单元的杂合分子:(1)胞外抗原结合基序,(2)连接/跨膜基序,以及(3)胞内T细胞信号传导基序(Long AH,Haso WM,Orentas RJ.Lessons learned from a highly-active CD22-specific chimeric antigen receptor.Oncoimmunology.2013;2(4):e23621)。CAR的抗原结合基序通常在免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)分子的最小结合结构域单链可变片段(single chain Fragment variable,ScFv)之后形成。还已经改造了替代的抗原结合基序,例如受体配体(即,IL-13已被改造为结合肿瘤表达的IL-13受体)、完整的免疫受体、文库来源的肽和固有免疫系统效应分子(例如NKG2D)。用于CAR表达的替代细胞靶标(例如NK或γ-δT细胞)也在开发中

(Brown CE等.Clin Cancer Res.2012;18(8):2199-209;Lehner M等.PLoS One.2012;7(2):e31210)。关于限定最活跃的T细胞群以用CAR载体进行转导,确定最佳培养和扩增技术,以及限定CAR蛋白质结构本身的分子细节,仍然有重要的工作。

[0013] CAR的连接基序可以是相对稳定的结构结构域,例如IgG的恒定结构域,或设计成延伸的柔性接头。可使用结构基序(例如来源于IgG恒定结构域的那些)来使ScFv结合结构域延伸远离T细胞质膜表面。这对于其中结合结构域特别接近肿瘤细胞表面膜的一些肿瘤靶标(例如对于二唾液酸神经节苷脂GD2;Orentas等,未发表的观察结果)来说可以是重要的。迄今为止,CAR中使用的信号传导基序总是包含CD3-ζ链,因为该核心基序是T细胞活化的关键信号。首次报道的第二代CAR的特征在于CD28信号传导结构域和CD28跨膜序列。该基序也用于包含CD137(4-1BB)信号传导基序的第三代CAR中(Zhao Y等,J Immunol.2009;183(9):5563-74)。随着利用与抗CD3和抗CD28抗体连接的珠来活化T细胞的新技术的出现,来自CD28的经典“信号2”的存在不再需要由CAR本身编码。使用珠活化,发现第三代载体在体外测定中并不优于第二代载体,并且它们在白血病的小鼠模型中并不提供优于第二代载体的明显益处(Haso W,Lee DW,Shah NN,Stetler-Stevenson M,Yuan CM,Pastan IH,Dimitrov DS,Morgan RA,FitzGerald DJ,Barrett DM,Wayne AS,Mackall CL,Orentas RJ.Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B cell precursor acute lymphoblastic leukemia.Blood.2013;121(7):1165-74;Kochenderfer JN等,Blood.2012;119(12):2709-20)。第二代CD28/CD3-ζ中CD19特异性CAR的临床成功(Lee DW等,American Society of Hematology Annual Meeting.New Orleans,LA;十二月,7-10,2013)和CD137/CD3-ζ信号传导形式(Porter DL等,N Engl J Med.2011;365(8):725-33)证实了这一点。除CD137之外,其他肿瘤坏死因子受体超家族成员(例如OX40)也能够在CAR转导的T细胞中提供重要的持久信号(Yvon E等,Clin Cancer Res.2009;15(18):5852-60)。培养CAR T细胞群的培养条件同样重要。

[0014] 基于T细胞的免疫治疗已成为合成生物学中的新前沿;考虑了多个启动子和基因产物以将这些高度强效的细胞引导至肿瘤微环境,在那里T细胞既可逃避负调节信号,又可介导有效的肿瘤杀伤。通过诱导型胱天蛋白酶9(caspase 9)构建体与AP1903的药物诱导的二聚化消除不期望的T细胞示出了这样一种方式,其中可药理学地启动可控制T细胞群的强大开关(Di Stasi A等,N Engl J Med.2011;365(18):1673-83)。通过诱饵受体的表达来产生对转化生长因子-β的负调控作用免疫的效应T细胞群进一步示出效应T细胞可被改造以达到最佳抗肿瘤活性的程度(Foster AE等,J Immunother.2008;31(5):500-5)。因此,尽管CAR似乎能够以类似于内源性T细胞受体的方式触发T细胞活化,但迄今为止这种技术的临床应用的主要障碍一直限于CAR^+T细胞的体内扩增、输注之后细胞的迅速消失、以及令人失望的临床活性。因此,在本领域中对于发现用于使用可表现出特异性的和有效的抗肿瘤作用而没有上述缺点(即高毒性、效力不足)的方法来治疗MM和CLL的新组合物和方法存在迫切且长期的需求。

[0015] 本发明通过提供可用于治疗癌症和其他疾病和/或病症的CAR组合物和治疗方法来解决这些需求。特别地,如本文中所公开和描述的本发明提供了这样的CAR:其可用于治疗与CD38表达失调相关的疾病、障碍或病症,并且所述CAR包含CD38抗原结合结构域,其在转导的T细胞上表现出高表面表达、表现出高度的细胞裂解和转导的T细胞体内扩增和持续

性。

[0016] 发明概述

[0017] 本文中提供了新的抗CD38抗体或其抗原结合结构域和包含这样的CD38抗原结合结构域的嵌合抗原受体(CAR),以及表达所述受体的宿主细胞(例如,T细胞)和编码所述受体的核酸分子。CAR可由效应细胞表面上表达的单个分子组成,或者CAR包含效应细胞表达的信号传导模块和可溶性靶向模块,例如当可溶性靶向模块与细胞表达的信号传导模块结合时,形成完整的功能性CAR。CAR在转导的T细胞上表现出高表面表达,具有高度的细胞裂解和转导的T细胞体内扩增和持续性。还提供了使用所公开的CAR、宿主细胞和核酸分子例如以在对象中治疗癌症的方法。

[0018] 因此,在一个方面中,提供了编码人抗CD38抗体或其片段的分离的多核苷酸,其包含选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、15、17、19、21、23、25、69、71、73和75的核酸序列。

[0019] 在一个实施方案中,提供了编码完全人抗CD38抗体或其片段的分离的多核苷酸,其中所述抗体或其片段包含选自Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段和单链Fv(ScFv)的片段。

[0020] 在一个实施方案中,提供了编码完全人抗CD38抗体或其片段的分离的多核苷酸,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列。

[0021] 在一个方面中,提供了编码嵌合抗原受体(CAR)的分离的核酸分子,所述CAR从N端到C端包含至少一个CD38抗原结合结构域、至少一个跨膜结构域和至少一个胞内信号传导结构域,所述至少一个CD38抗原结合结构域由包含选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、15、17、19、21、23、25、69、71、73和75的核酸序列的核苷酸序列编码。

[0022] 在一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38抗原结合结构域包含与CD38结合的抗体的至少一个单链可变片段。

[0023] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38抗原结合结构域包含与CD38结合的抗体的至少一个重链可变区。

[0024] 在一个实施方案中,CAR的靶向结构域以单克隆抗体、ScFv Fab、Fab'2的形式独立表达并且包含与另外的结合标签或表位偶联的抗原靶向结构域,所述抗原靶向结构域包含选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、15、17、19、21、23、25、69、71、73和75的核酸序列,而CAR的效应细胞表达组分包含结合结构域,所述结合结构域被特异性地针对以结合可溶性CAR模块上表达的标签或表位,例如CAR的可溶性组分与CAR的细胞结合组分的特异性结合形成完整的功能性CAR结构。

[0025] 在另一个实施方案中,CAR的靶向结构域以单克隆抗体、ScFv Fab、Fab'2的形式独立表达并且包含抗原靶向结构域和另外的ScFv,所述抗原靶向结构域包含选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、15、17、19、21、23、25、69、71、73和75的核酸序列,而CAR的效应细胞表达组分包含与可溶性CAR模块上表达的另外的ScFv特异性反应的标签或表位,例如CAR的可溶性组分与CAR的细胞结合组分的特异性结合形成完整的功能性CAR结构。

[0026] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的CAR胞外CD38抗原结合结构域还包含至少一个与CD38结合的基于脂质运载蛋白(lipocalin)的抗原结合抗原(anticalin)。

[0027] 在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38抗原结合结

构域通过接头结构域与跨膜结构域连接。

[0028] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中在所编码的CD38胞外抗原结合结构域之前是编码前导或信号肽的序列。

[0029] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,所述CAR包含至少一个CD38抗原结合结构域,所述至少一个CD38抗原结合结构域由包含选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、15、17、19、21、23、25、69、71、73和75的核酸序列的核苷酸序列编码,并且其中所述CAR另外编码靶向抗原的胞外抗原结合结构域,所述抗原包括但不限于CD19、CD20、CD22、ROR1、间皮素、CD33、CD38、CD138、BCMA(CD269)、GPC2、GPC3、FGFR4、c-Met、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1 TCR、MAGE A3 TCR,或其任意组合。

[0030] 在某些实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中另外编码的胞外抗原结合结构域包含抗CD19 ScFv抗原结合结构域、抗CD20 ScFv抗原结合结构域、抗CD22ScFv抗原结合结构域、抗ROR1 ScFv抗原结合结构域、抗间皮素ScFv抗原结合结构域、抗CD33 ScFv抗原结合结构域、抗CD38 ScFv抗原结合结构域、抗CD123(IL3RA)ScFv抗原结合结构域、抗CD138 ScFv抗原结合结构域、抗BCMA(CD269)ScFv抗原结合结构域、抗GPC2 ScFv抗原结合结构域、抗GPC3 ScFv抗原结合结构域、抗FGFR4 ScFv抗原结合结构域、抗c-Met ScFv抗原结合结构域、抗PMSA ScFv抗原结合结构域、抗糖脂F77 ScFv抗原结合结构域、抗EGFRvIII ScFv抗原结合结构域、抗GD-2 ScFv抗原结合结构域、抗NY-ESo-1 TCR ScFv抗原结合结构域、抗MAGE A3 TCR ScFv抗原结合结构域,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,或其任意组合。

[0031] 在一个方面中,本文中提供的CAR还包含接头或间隔区结构域。

[0032] 在一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所述胞外CD38抗原结合结构域、所述胞内信号传导结构域或这二者通过接头或间隔区结构域与所述跨膜结构域连接。

[0033] 在一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的接头结构域来源于CD8或CD28的胞外结构域,并且与跨膜结构域连接。

[0034] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的CAR还包含跨膜结构域,所述跨膜结构域包含选自以下的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的α、β或ζ链,CD28,CD3ε,CD45,CD4,CD5,CD8,CD9,CD16,CD22,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137和CD154,或其组合。

[0035] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的胞内信号传导结构域还包含CD3ζ胞内结构域。

[0036] 在一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的胞内信号传导结构域布置在相对于CD3ζ胞内结构域的C端侧。

[0037] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的至少一个胞内信号传导结构域包含共刺激结构域、初级信号传导结构域,或其组合。

[0038] 在另一些实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的至少一个共刺激结构域包含以下的功能性信号传导结构域:OX40、CD70、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、DAP10、DAP12和4-1BB(CD137),或其组合。

[0039] 在一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其还包含前导序列或信号

肽,其中所述前导或信号肽核苷酸序列包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41或SEQ ID NO:43的核苷酸序列。

[0040] 在另一个实施方案中,提供了编码CAR的分离的核酸分子,其中所编码的前导序列包含SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42或SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0041] 在一个方面中,本文中提供了嵌合抗原受体(CAR),其从N端到C端包含至少一个CD38抗原结合结构域、至少一个跨膜结构域和至少一个胞内信号传导结构域。

[0042] 在一个实施方案中,提供了CAR,其中所述胞外CD38抗原结合结构域包含与抗原结合的抗体的至少一个单链可变片段,或与抗原结合的抗体的至少一个重链可变区,或其组合。

[0043] 在另一个实施方案中,提供了CAR,其中所述至少一个跨膜结构域包含选自以下的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的α、β或ζ链,CD28,CD3g,CD45,CD4,CD5,CD8,CD9,CD16,CD22,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137和CD154,或其组合。

[0044] 在一些实施方案中,提供了CAR,其中CAR另外编码包含以下的胞外抗原结合结构域:CD19、CD20、CD22、ROR1、间皮素、CD33、CD38、CD123(IL3RA)、CD1 38、BCMA(CD269)、GPC2、GPC3、FGFR4、c-Met、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1TCR、MAGE A3TCR或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,或其任意组合。

[0045] 在一个实施方案中,提供了CAR,其中所述胞外抗原结合结构域包含抗CD19 ScFv抗原结合结构域、抗CD20 ScFv抗原结合结构域、抗CD22 ScFv抗原结合结构域、抗ROR1 ScFv抗原结合结构域、抗间皮素ScFv抗原结合结构域、抗CD33 ScFv抗原结合结构域、抗CD38 ScFv抗原结合结构域、抗CD123(IL3RA)ScFv抗原结合结构域、抗CD138 ScFv抗原结合结构域、抗BCMA(CD269)ScFv抗原结合结构域、抗GPC2 ScFv抗原结合结构域、抗GPC3 ScFv抗原结合结构域、抗FGFR4 ScFv抗原结合结构域、抗c-Met ScFv抗原结合结构域、抗PMSA ScFv抗原结合结构域、抗糖脂F77 ScFv抗原结合结构域、抗EGFRvIII ScFv抗原结合结构域、抗GD-2 ScFv抗原结合结构域、抗NY-ESo-1 TCR ScFv抗原结合结构域、抗MAGE A3 TCR ScFv抗原结合结构域,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,或其任意组合。

[0046] 在另一个实施方案中,提供了CAR,其中所述胞外抗原结合结构域包含仅免疫球蛋白可变重链(VH)抗CD19抗原结合结构域、抗CD20 VH抗原结合结构域、抗CD22 VH抗原结合结构域、抗ROR1 VH抗原结合结构域、抗间皮素VH抗原结合结构域、抗CD33 VH抗原结合结构域、抗CD38 VH抗原结合结构域、抗CD123(IL3RA)VH抗原结合结构域、抗CD138 VH抗原结合结构域、抗BCMA(CD269)VH抗原结合结构域、抗GPC2 VH抗原结合结构域、抗GPC3 VH抗原结合结构域、抗FGFR4 VH抗原结合结构域、抗c-Met VH抗原结合结构域、抗PMSA VH抗原结合结构域、抗糖脂F77 VH抗原结合结构域、抗EGFRvIII VH抗原结合结构域、抗GD-2 VH抗原结合结构域、抗NY-ESO-1 TCR VH抗原结合结构域、抗MAGE A3 TCR VH抗原结合结构域,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,或其任意组合。

[0047] 在另一个实施方案中,提供了CAR,其中所述胞外抗原结合结构域包含能够特异性结合靶抗原的蛋白质或肽(P)序列,其可来源于包含以下的天然或合成序列:抗CD19 P抗原结合结构域、抗CD20 P抗原结合结构域、抗CD22 P抗原结合结构域、抗ROR1 P抗原结合结构域、抗间皮素P抗原结合结构域、抗CD33 P抗原结合结构域、抗CD38 P抗原结合结构域、抗

CD123(IL3RA)P抗原结合结构域、抗CD138 P抗原结合结构域、抗BCMA(CD269)P抗原结合结构域、抗GPC2 P抗原结合结构域、抗GPC3 P抗原结合结构域、抗FGFR4 P抗原结合结构域、抗c-Met P抗原结合结构域、抗PMSA P抗原结合结构域、抗糖脂F77 P抗原结合结构域、抗EGFRvIII P抗原结合结构域、抗GD-2 P抗原结合结构域、抗NY-ESO-1 TCR P抗原结合结构域、抗MAGE A3 TCR P抗原结合结构域,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,或其任意组合。在另一个实施方案中,提供了CAR,其中所述至少一个胞内信号传导结构域包含共刺激结构域和初级信号传导结构域。

[0048] 在另一个实施方案中,提供了CAR,其中所述至少一个胞内信号传导结构域包含共刺激结构域,所述共刺激结构域包含选自以下的蛋白质的功能性信号传导结构域:OX40、CD70、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、DAP10、DAP12和4-1BB(CD137),或其组合。

[0049] 在一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:77的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的CAR。

[0050] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:87的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CAR。

[0051] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:89的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列的CAR。

[0052] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:91的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CAR。

[0053] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:93的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的CAR。

[0054] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:95的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的CAR。

[0055] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:97的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的CAR。

[0056] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:99的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列的CAR。

[0057] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:101的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的CAR。

[0058] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:103的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的CAR。

[0059] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:105的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的CAR。

[0060] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:107的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CAR。

[0061] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:109的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CAR。

[0062] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:111的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列的CAR。

[0063] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:113的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的CAR。

[0064] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:115的核酸序列。在一个实施方案中,核酸序列编码包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的CAR。

[0065] 在一个方面中,本文中所公开的CAR被修饰以表达或包含可检测标志物以用于诊断、监测和/或预测治疗结果(例如癌症患者的无进展存活)或用于监测这样的治疗的进展。

[0066] 在一个实施方案中,编码所公开CAR的核酸分子可包含在载体,例如病毒载体中。载体是DNA载体、RNA载体、质粒载体、黏粒载体、疱疹病毒载体、麻疹病毒载体、慢病毒载体、腺病毒载体或逆转录病毒载体,或其组合。

[0067] 在某些实施方案中,载体还包含启动子,其中所述启动子是诱导型启动子、组织特异性启动子、组成型启动子、自杀型启动子(suicide promoter),或其任意组合。

[0068] 在另一个实施方案中,表达CAR的载体还可被修饰以包含一个或更多个控制CAR T细胞表达或借助自杀开关来消除CAR-T细胞的操纵元件。自杀开关可包括例如凋亡诱导性信号传导级联反应或诱导细胞死亡的药物。在一个优选实施方案中,表达CAR的载体还可被修饰以表达酶,例如胸苷激酶(thymidine kinase,TK)或胞嘧啶脱氨酶(cytosine deaminase,CD)。

[0069] 在另一个方面中,还提供了包含编码CAR的核酸分子的宿主细胞。在一些实施方案中,宿主细胞是T细胞,例如从对象获得的原代T细胞。在一个实施方案中,宿主细胞是$CD8^+$ T细胞。

[0070] 在另一个方面中,提供了包含抗肿瘤有效量的人T细胞群的药物组合物,其中所述T细胞包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,其中所述CAR包含至少一个胞外抗原结合结构域、至少一个接头结构域、至少一个跨膜结构域和至少一个胞内信号传导结构域,所述胞外抗原结合结构域包含含有选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列的CD38抗原结合结构域,其中所述T细胞是患有癌症的人的T细胞。所述癌症尤其包括血液学癌症(hematological cancer),例如白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)或慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia,CML))、淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma))或多发性骨髓瘤(MM),或其组合。

[0071] 在一个实施方案中,提供了药物组合物,其中CAR的至少一个跨膜结构域包含选自以下的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的α、β或ζ链,CD28,CD3ε,CD45,CD4,CD5,CD8,CD9,CD16,CD22,间皮素,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137和CD154,或其组合。

[0072] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物,其中人癌症包括成人上皮癌(adult carcinoma),其包括:口腔和咽癌(oral and pharynx cancer)(舌、口、咽、头和颈)、消化系统癌症(食管、胃、小肠、结肠、直肠、肛门、肝、肝内胆管、胆囊、胰腺)、呼吸系统癌症(喉、肺和支气管)、骨和关节癌、软组织癌症、皮肤癌(黑素瘤、基底和鳞状细胞癌)、儿科肿瘤(神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma))、中枢神经系统的肿瘤(脑、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤),以及乳腺、生殖系统(子宫颈、子宫体、卵巢、外阴、阴道、前列腺、睾丸、阴茎、子宫内膜)、泌尿系统(膀胱、肾和肾盂、输尿管)、眼和眶(orbit)、内分泌系统(甲状腺)以及脑和其他神经系统的癌症,或其任意组合。

[0073] 在另一个实施方案中,提供了包含抗肿瘤有效量的患有癌症之人的人T细胞群的药物组合物,其中所述癌症是对一种或更多种化学治疗剂不具有响应性的难治性癌症。所述癌症包括造血系统癌症(hematopoietic cancer)、骨髓增生异常综合征、胰腺癌、头颈癌、皮肤肿瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(acute myeloid leukemia,AML)、成人B细胞恶性肿瘤(包括CLL(慢性淋巴细胞白血病)、CML(慢性髓性白血病)、非霍奇金淋巴瘤(NHL))、儿科B细胞恶性肿瘤(包括B谱系ALL(急性淋巴细胞白血病))中的微小残留病(minimal residual disease,MRD)、多发性骨髓瘤(MM)、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或其他血液学癌症和实体瘤,或其任意组合。

[0074] 在另一个方面中,提供了制备包含CAR的T细胞(以下称为"CAR-T细胞")的方法。所述方法包括用编码特异性结合CD38的所公开的CAR的载体或核酸分子转导T细胞,从而制备CAR-T细胞。

[0075] 在另一个方面中,提供了产生RNA经改造细胞群的方法,其包括将编码所公开的CAR的核酸分子的体外转录RNA或合成RNA引入对象的细胞中,从而产生CAR细胞。

[0076] 在另一个方面中,提供了用于诊断与细胞上CD38表达相关的疾病、障碍或病症的方法,其包括:a)使所述细胞与人抗CD38抗体或其片段接触,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列;以及b)检测CD38的存在,其中CD38的存在诊断与CD38表达相关的疾病、障碍或病症。

[0077] 在一个实施方案中,与CD38表达相关的疾病、障碍或病症是癌症,其包括造血系统癌症、骨髓增生异常综合征、胰腺癌、头颈癌、皮肤肿瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、成人B细胞恶性肿瘤(包括CLL(慢性淋巴细胞白血病)、CML(慢性髓性白血病)、非霍奇金淋巴瘤(NHL))、儿科B细胞恶性肿瘤(包括B谱系ALL(急性淋巴细胞白血病))中的微小残留病(MRD)、多发性骨髓瘤(MM)、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或其他血液学癌症和实体瘤,或其任意组合。

[0078] 在另一个实施方案中,提供了在哺乳动物中诊断、预后或确定CD38相关疾病的风险的方法,其包括检测来源于哺乳动物的样品中CD38的表达,其包括:a)使所述样品与人抗CD38抗体或其片段接触,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列;以及b)检测CD38的存在,其中CD38的存在诊断哺乳动物中的CD38相关疾病。

[0079] 在另一个实施方案中,提供了抑制CD38依赖性T细胞抑制的方法,其包括使细胞与人抗CD38抗体或其片段接触,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述细胞选自表达CD38的肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞,及其任意组合。

[0080] 在另一个实施方案中,提供了在哺乳动物中阻断由表达CD38的细胞介导的T细胞抑制并改变肿瘤微环境以抑制肿瘤生长的方法,其包括向所述哺乳动物施用有效量的包含分离的抗CD38抗体或其片段的组合物,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74和76的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述细胞选自表达CD38的肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞,及其任意组合。

[0081] 在另一个实施方案中,提供了在哺乳动物中抑制、阻抑或预防抗肿瘤或抗癌免疫应答的免疫抑制的方法,其包括向所述哺乳动物施用有效量的包含分离的抗CD38抗体或其

片段的组合物,其中所述抗体或其片段包含选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74或76的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体或其片段抑制第一细胞与T细胞之间的相互作用,其中所述第一细胞选自表达CD38的肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞,及其任意组合。

[0082] 在另一个方面中,提供了用于在哺乳动物中诱导抗肿瘤免疫的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的经编码所公开的CAR的载体或核酸分子转导的T细胞。

[0083] 在另一个实施方案中,提供了在哺乳动物中治疗或预防癌症的方法,其包括以在哺乳动物中有效治疗或预防癌症的量向所述哺乳动物施用一种或更多种所公开的CAR。所述方法包括在以下条件下向对象施用治疗有效量的表达特异性结合CD38和/或一种或更多种前述抗原的所公开的CAR的宿主细胞,所述条件足以在所述对象中形成CAR上的抗原结合结构域与CD38和/或一种或更多种前述抗原的胞外结构域的免疫复合体。

[0084] 在另一个实施方案中,提供了用于治疗患有与肿瘤抗原表达升高相关的疾病、障碍或病症的哺乳动物的方法,所述方法包括向对象施用包含抗肿瘤有效量的T细胞群的药物组合物,其中所述T细胞包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,其中所述CAR包含至少一个胞外CD38抗原结合结构域、至少一个接头或间隔区结构域、至少一个跨膜结构域、至少一个胞内信号传导结构域,所述至少一个胞外CD38抗原结合结构域包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74或76的氨基酸序列或其任意组合,并且其中所述T细胞是患有癌症的对象的T细胞。

[0085] 在另一个实施方案中,提供了用于在有此需要的对象中治疗癌症的方法,其包括向所述对象施用包含抗肿瘤有效量的T细胞群的药物组合物,其中所述T细胞包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,其中所述CAR包含至少一个CD38抗原结合结构域、至少一个接头或间隔区结构域、至少一个跨膜结构域、至少一个胞内信号传导结构域,所述至少一个CD38抗原结合结构域包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74或76的氨基酸序列或其任意组合,其中所述T细胞是患有癌症的对象的T细胞。在前述方法的一些实施方案中,所述至少一个跨膜结构域包含以下的跨膜:T细胞受体的α、β或ζ链,CD28,CD3ε,CD45,CD4,CD5,CD8,CD9,CD16,CD22,间皮素,CD33,CD37,CD64,CD80,CD86,CD134,CD137和CD154,或其组合。

[0086] 在另一个实施方案中,提供了用于在被诊断患有癌症的人中产生持续性经遗传改造T细胞群的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向人施用被遗传改造成表达CAR的T细胞,其中所述CAR包含至少一个CD38抗原结合结构域、至少一个跨膜结构域和至少一个胞内信号传导结构域,所述至少一个CD38抗原结合结构域包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26、70、72、74或76的氨基酸序列或其任意组合,其中在施用之后,所述持续性经遗传改造T细胞群或所述T细胞的后代群在人中持续至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、2年或3年。

[0087] 在一个实施方案中,人中的后代T细胞包含记忆T细胞。在另一个实施方案中,所述T细胞是自体T细胞。

[0088] 在本文中所述的方法的所有方面和实施方案中,与肿瘤抗原表达升高相关的任何前述癌症、疾病、障碍或病症均可使用本文中所公开的一种或更多种CAR来治疗或预防或改善。

[0089] 在另一个方面中,提供了用于制备如上文所述的嵌合抗原受体T细胞或用于预防、治疗或改善如上文所述的与对象中肿瘤抗原表达升高相关的任何癌症、疾病、障碍或病症的药盒(kit),所述药盒包含含有上文所公开的核酸分子、载体、宿主细胞或组合物的任一种或其任意组合的容器,以及使用所述药盒的说明书。

[0090] 应理解,CAR、宿主细胞、核酸以及方法在本文中详细描述的具体方面和实施方案之外是可用的。从下面参照附图进行的详细描述中,本公开内容的前述特征和优点将变得更明显。

[0091] 附图简述

[0092] 图1描绘了靶向CD38的CAR的一般结构。抗CD38 ScFv靶向结构域与CD8铰链和跨膜结构域、4-1BB(CD137)共刺激结构域和CD3ζ信号传导结构域框内连接。

[0093] 图2描绘了靶向CD38的CAR T构建体在人原代T细胞上的表面表达。CAR T表达通过流式细胞术确定。如材料和方法中所述的,T细胞在存在IL-2的情况下用Miltenyi Biotec TransAct™ CD3 CD28试剂活化,并用LV转导。在培养的第8天,使用CD38-His试剂接着是抗His-PE测定存活的经转导T细胞(7-AAD阴性)的CAR表面表达。转导中使用的CAR构建体LV列在每个条下方。条代表相对于未转导的T细胞对照(UTD)的CAR T阳性群的百分比。数据代表用来自三个独立供体的CAR T细胞进行的三个独立实验。

[0094] 图3A至3C描绘了体外CAR T细胞毒性。使用用萤光素酶稳定转导的CD38阳性肿瘤系RPMI-8226(图3A)和MM1.S(图3B)或CD38阴性细胞系293T(图3C)进行基于萤光素酶的细胞毒性测定。条代表来自三个技术重复的平均值+SD值。数据代表用来自三个独立供体的CAR T细胞进行的三个独立实验。

[0095] 图4A至4B描绘了响应于MM细胞系的CAR T细胞因子释放。图4A示出了在与RPMI-8226和MM1.S肿瘤系以10:1的E:T比共培养过夜之后使用ELISA测量的x轴上所列的CAR-T产生的IFNg细胞因子。图4B示出了在与RPMI-8226和MM1.S肿瘤系以10:1的E:T比共培养过夜之后使用ELISA测量的x轴上所列的CAR-T产生的TNFα细胞因子。条代表三个重复样品的平均值+SD。数据代表用来自三个独立供体的CAR T细胞进行的三个独立实验。

[0096] 发明详述

[0097] 定义

[0098] 除非上下文另外明确指出,否则本文中使用的没有数量词修饰的名词表示一个/种或更多个/种。例如,术语“抗原”包括单个/种或多个/种抗原,并且可认为与短语“至少一个/种抗原”等同。本文中使用的术语“包含”意指“包括”。因此,“包含抗原”意指“包括抗原”而不排除其他要素。短语“和/或”意指“和”或“或/或者”。应进一步理解,除非另外指出,否则对于核酸或多肽给出的任何和所有碱基大小或氨基酸大小以及所有分子量或分子质量值都是近似的,并且是出于描述的目的而提供。虽然可使用与本文中描述的那些类似或等同的许多方法和材料,但是下文描述了特定的合适的方法和材料。在有冲突的情况下,以本说明书(包括对术语的解释)为准。此外,材料、方法和实例仅是举例说明性的,而不旨在是限制性的。为了便于查阅多个实施方案,提供了以下对术语的解释:

[0099] 术语“约”当指可测量值(例如量、持续时间等)时意指涵盖与特定值的+-20%、或在一些情况下.+-.10%、或在一些情况下.+-.5%、或在一些情况下.+-.1%、或在一些情况下.+-.0.1%的变化,因为这样的变化适合于进行所公开的方法。

[0100] 除非另外指出,否则根据常规用法使用本文中的技术术语。分子生物学中常用术语的定义可见于Benjamin Lewin,Genes VII,Oxford University出版社出版,1999;Kendrew等(编辑),The Encyclopedia of Molecular Biology,Blackwell Science Ltd出版,1994;以及Robert A.Meyers(编辑),Molecular Biology and Biotechnology:A Comprehensive Desk Reference,VCH Publishers,Inc.出版,1995;以及其他类似的参考文献。

[0101] 本公开内容提供了CD38抗体或其片段以及具有这样的CD38抗原结合结构域的嵌合抗原受体(CAR)。CAR的功能活性的增强与表达CAR的T细胞的功能活性的增强直接相关。作为这些修饰中一种或更多种的结果,CAR表现出高度的细胞因子诱导的细胞裂解和转导T细胞上的细胞表面表达二者,以及提高的体内T细胞扩增水平和转导的表达CAR的T细胞的持续性。

[0102] 将来源于不同蛋白质结构域的功能性部分组合的独特能力是嵌合抗原受体(CAR)的关键创新特征。这些蛋白质结构域中每一个的选择是关键设计特征,其特异性组合的方式也如此。每个设计结构域都是可在不同CAR平台之间使用以改造淋巴细胞的功能的必需组分。例如,胞外结合结构域的选择可使得在其他情况下无效的CAR变得有效。

[0103] 用于建立CAR的胞外抗原结合结构域的免疫球蛋白来源蛋白质序列的恒定框架组分可以是完全中性的或其可以自缔合并驱使T细胞达到代谢衰竭的状态,由此使表达该CAR的治疗性T细胞的效果远远更低。这独立于该CAR结构域的抗原结合功能而发生。此外,胞内信号传导结构域的选择也可控制用于免疫治疗的治疗性淋巴细胞群的活性和持久性。尽管分别通过这些胞外和胞内结构域结合靶抗原的能力和向T细胞传递活化信号的能力是重要的CAR设计方面,但是还变得明显的是,胞外抗原结合片段来源的选择可对CAR的效力具有显著影响,并且从而对CAR的功能和临床效用具有限定作用。

[0104] 令人惊讶且预料不到的是,现已发现在CAR中使用完全人抗原结合结构域而不是使用易于在宿主中诱导抗小鼠免疫应答和CAR T消除的小鼠来源的抗原结合片段(参见,the UPenn-sponsored clinical trial using mouse derived SS1 ScFv sequence,NCT02159716)也可决定表达CAR的T细胞的功能活性。

[0105] 本文中所公开的CAR在细胞中以高水平表达。表达CAR的细胞具有高体内增殖速率,产生大量细胞因子,并且针对在其表面上具有与CAR结合的CD38抗原的细胞具有高细胞毒活性。人胞外CD38抗原结合结构域的使用导致产生在体内更好地起作用的CAR,同时避免了在宿主免疫应答中诱导抗CAR免疫和杀伤CAR T细胞群。表达完全人胞外CD38 ScFv抗原结合结构域的CAR表现出优异的活性/特性,其包括i)防止如在小鼠来源的结合序列的情况下所见的差的CAR T持久性和功能;ii)使缺乏区域性递送CAR的需求有效;以及iii)能够基于对CD38具有高亲和力和低亲和力的结合物二者产生CAR T细胞设计。后一种特性允许研究者更好地调节CAR T产品的效力与毒性,和/或组织特异性,因为由于肿瘤上CD38的表达高于正常组织,因此与正常组织相比,较低亲和力的结合物可对肿瘤具有更高的特异性,这可防止脱靶肿瘤毒性(on-target off tumor toxicity)和旁观者(bystander)细胞杀伤。

[0106] 以下是对本发明CAR的详细描述,包括对其胞外CD38抗原结合结构域、跨膜结构域和胞内结构域的描述,以及对CAR、抗体及其抗原结合片段、缀合物、核苷酸、表达、载体以及宿主细胞、治疗方法、组合物和使用所公开CAR的药盒的另外的描述。

[0107] A.嵌合抗原受体(CAR)

[0108] 本文中所公开的CAR包含至少一个能够与CD38结合的CD38抗原结合结构域、至少一个跨膜结构域和至少一个胞内结构域。

[0109] 嵌合抗原受体(CAR)是人工构建的杂合蛋白或多肽,其包含通过跨膜结构域与T细胞信号传导结构域连接的抗体的抗原结合结构域(例如,单链可变片段(ScFv))。CAR的特征包括其能够以非MHC限制性方式朝着所选靶标重定向T细胞特异性和反应性,以及利用单克隆抗体的抗原结合性质。非MHC限制性抗原识别赋予表达CAR的T细胞以不依赖于抗原加工而识别抗原的能力,因此绕过了主要的肿瘤逃逸机制。此外,当在T细胞中表达时,CAR有利地不与内源性T细胞受体(T cell receptor,TCR)α和β链二聚化。

[0110] 如本文中公开的,CAR的胞内T细胞信号传导结构域可包括例如T细胞受体信号传导结构域、T细胞共刺激信号传导结构域或这二者。T细胞受体信号传导结构域是指包含T细胞受体的胞内结构域(例如但不限于CD3ζ蛋白的胞内部分)的CAR的一部分。共刺激信号传导结构域是指包含共刺激分子的胞内结构域的CAR的一部分,所述共刺激分子是淋巴细胞对抗原的有效应答所需的除抗原受体或其配体以外的细胞表面分子。

[0111] 1.胞外结构域

[0112] 在一个实施方案中,CAR包含靶特异性结合元件,其也称为抗原结合结构域或部分。结构域的选择取决于限定靶细胞表面的配体的类型和数目。例如,可选择抗原结合结构域以识别充当与特定疾病状态相关的靶细胞上的细胞表面标志物的配体。因此,可充当CAR中抗原结合结构域的配体的细胞表面标志物的一些实例包括与病毒、细菌和寄生物感染、自身免疫病和癌细胞相关的那些。

[0113] 在一个实施方案中,可通过改造与肿瘤细胞上的抗原特异性结合的期望抗原结合结构域来改造CAR以靶向目的肿瘤抗原。肿瘤抗原是由肿瘤细胞产生的引起免疫应答(特别是T细胞介导的免疫应答)的蛋白质。抗原结合结构域的选择将取决于待治疗癌症的具体类型。肿瘤抗原包括例如胶质瘤相关抗原、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、.β.-人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白(alphafetoprotein,AFP)、凝集素反应性AFP、甲状腺球蛋白、RAGE-1、MN-CA IX、人端粒酶逆转录酶、RU1、RU2(AS)、肠羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、p53、prostein、PSMA、Her2/neu、存活蛋白(survivin)和端粒酶、前列腺癌肿瘤抗原-1(prostate-carcinoma tumor antigen-1,PCTA-1)、MAGE、ELF2M、中性粒细胞弹性蛋白酶、肝配蛋白(ephrinB2)、CD22、胰岛素生长因子(insulin growth factor,IGF)-I、IGF-II、IGF-I受体和CD38。本文中公开的肿瘤抗原仅以举例的方式包括在内。该列表并不旨在是排他性的,并且其他实例对于本领域技术人员而言将是明显的。

[0114] 在一个实施方案中,肿瘤抗原包含与恶性肿瘤相关的一种或更多种抗原性癌症表位。恶性肿瘤表达许多可充当免疫攻击的靶抗原的蛋白质。这些分子包括但不限于组织特异性抗原,例如黑素瘤中的MART-1、酪氨酸酶和GP100,以及前列腺癌中的前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase,PAP)和前列腺特异性抗原(PSA)。另一些靶分子属于转化相关分子的组,例如癌基因HER-2/Neu/ErbB-2。另一组靶抗原是癌-胚胎抗原(onco-fetal antigen),例如癌胚抗原(CEA)。在B细胞淋巴瘤中,肿瘤特异性独特型免疫球蛋白构成个体肿瘤独特的真正肿瘤特异性的免疫球蛋白抗原。B细胞分化抗原(例如CD19、CD20和

CD37)是B细胞淋巴瘤中靶抗原的另一些候选物。这些抗原中的一些(CEA、HER-2、CD19、CD20,独特型)已被用作单克隆抗体被动免疫治疗的靶标,但成效有限。

[0115] 在一个优选实施方案中,肿瘤抗原是CD38,并且与CD38表达相关的肿瘤包括表达高水平的胞外蛋白CD38的肺间皮瘤、卵巢癌和胰腺癌,或其任意组合。

[0116] 肿瘤抗原的类型也可以是肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen,TSA)或肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)。TSA是肿瘤细胞独有的,并且不在体内的其他细胞上出现。TAA不是肿瘤细胞独有的,并且相反在无法诱导对抗原免疫耐受状态的条件下也在正常细胞上表达。抗原在肿瘤上的表达可在使得免疫系统能够对抗原作出应答的条件下发生。TAA可以是当免疫系统不成熟并且不能应答时在胎儿发育期间在正常细胞上表达的抗原,或者其可以是在正常细胞上通常以极低水平存在但在肿瘤细胞上以高得多的水平表达的抗原。

[0117] TSA或TAA的一些非限制性实例包括以下:分化抗原,例如MART-1/MelanA(MART-1)、gp100(Pmel 17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2;以及肿瘤特异性多谱系抗原,例如MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15;过表达的胚胎抗原,例如CEA;过表达的癌基因和突变的肿瘤抑制基因,例如p53、Ras、HER-2/neu;由染色体易位造成的独特的肿瘤抗原,例如BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR;以及病毒抗原,例如EB病毒(Epstein Barr virus)抗原EBVA和人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)抗原E6和E7。其他基于蛋白质的大抗原包括TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、β-联蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、α-甲胎蛋白、β-HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP和TPS。

[0118] 在一个实施方案中,CAR的抗原结合结构域部分靶向包括但不限于以下的抗原:CD19、CD20、CD22、ROR1、CD123、CD33、CD38、c-Met、PSMA、糖脂F77、EGFRvIII、GD-2、MY-ESO-1TCR、MAGE A3 TCR等。

[0119] 在一个优选实施方案中,CAR的抗原结合结构域部分靶向胞外CD38抗原。

[0120] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3801抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3801抗原结合结构域包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:2的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0121] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3802抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3802抗原结合结构域包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0122] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3803抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或

99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3803抗原结合结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:6的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0123] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3804抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3804抗原结合结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0124] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3806抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3806抗原结合结构域包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0125] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3808抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3808抗原结合结构域包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:12的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0126] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3809抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:15的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3809抗原结合结构域包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0127] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3810抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:17的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3810抗原结合结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:18的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0128] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3811抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:19的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3811抗原结合结构域包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0129] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3812抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:21的核苷酸序列,或与其具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3812抗原结合结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:22的氨基酸序列具有85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。

[0130] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3815抗原结合结构域的分离的核

酸分子包含SEQ ID NO:23的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3815抗原结合结构域包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:24的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0131] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3815_P抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:25的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3815_P抗原结合结构域包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:26的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0132] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3816抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:69的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3816抗原结合结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0133] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M3817抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:71的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M3817抗原结合结构域包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:72的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0134] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M8DR H_L抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:73的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M8DR H_L抗原结合结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0135] 在一个优选实施方案中,编码胞外CD38 hScFv M8DR L_H抗原结合结构域的分离的核酸分子包含SEQ ID NO:75的核苷酸序列,或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的胞外CD38 hScFv M8DR L_H抗原结合结构域包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。

[0136] 实施例1中示出了本文中所述的特异性CD38仅可变重链和ScFv抗原结合片段或抗原结合物的产生和结合特性。

[0137] 在本文中所公开的CD38特异性CAR的多个实施方案中,通用方案在图1中示出,并且从N端到C端包含信号或前导肽、抗CD38 hScFv、胞外接头、CD8跨膜、4-1BB、CD3ζ,其中粗体文本表示用于连接结构域的克隆位点。

[0138] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:77的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列的CAR。

[0139] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:77的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的

CAR。

[0140] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:87的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列的CAR。

[0141] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:87的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0142] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:89的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列的CAR。

[0143] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:89的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0144] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:91的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列的CAR。

[0145] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:91的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0146] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:93的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:94所示的氨基酸序列的CAR。

[0147] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:93的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:94所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0148] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:95的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列的CAR。

[0149] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:95的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0150] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:97的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列的CAR。

[0151] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:97的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0152] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:99的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列的CAR。

[0153] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:99的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0154] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:101的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列的CAR。

[0155] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:101的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0156] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:103的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列的CAR。

[0157] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:103的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0158] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:105的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列的CAR。

[0159] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:105的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0160] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:107的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列的CAR。

[0161] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:107的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0162] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:109的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:110所示的氨基酸序列的CAR。

[0163] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:109的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:110所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0164] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:111的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列的CAR。

[0165] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:111的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的

CAR。

[0166] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:113的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列的CAR。

[0167] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:113的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0168] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:115的核酸序列,并且编码包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列的CAR。

[0169] 在另一个实施方案中,编码CAR的核酸序列包含SEQ ID NO:115的核酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列,并且编码包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列或与其具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的CAR。

[0170] 并入了与CD38抗原反应的免疫球蛋白重链可变结构域(VH)和单链可变片段(ScFv)序列的抗CD38 CAR的表面表达在下文的实施例2中示出。CAR T表达通过流式细胞术确定。在培养的第8天,使用CD38-His试剂接着是抗His-PE测定存活的经转导T细胞(7-AAD阴性)的CAR表面表达。转导中使用的CAR构建体LV列在每个条下方。条代表相对于未转导的T细胞对照(UTD)的CAR T阳性群的百分比。数据代表用来自三个独立供体的CAR T细胞进行的三个独立实验。

[0171] 使用用萤光素酶稳定转导的CD38阳性肿瘤系RPMI-8226和MM1.S或CD38阴性细胞系293T,在基于萤光素酶的过夜杀伤测定中评估CAR38候选物的细胞毒性潜力。条代表来自三个技术重复的平均值+SD值。数据代表用来自三个独立供体的CAR T细胞进行的三个独立实验(图3A至3C)。CAR T细胞(效应物)和肿瘤细胞(靶标)以5、10或20的效应物与靶标比(E:T)共孵育过夜。相对于$CD38^{+}$肿瘤系RPMI-8226,大多数CAR构建体显示出非常强效的肿瘤裂解活性(图3A),其与分别在VL-VH或VH-VL取向上包含比较性ScFv序列的阳性对照构建体LTG2525和LTG2526相当。例外是构建体LTG2098、LTG2099,其的细胞毒性小于阳性对照LTG2525和2526(图3A)。相比之下,对于阴性对照UTD(未转导的T细胞),未见明显的裂解,表明肿瘤裂解是CAR依赖性的(图3A)。在相对于$CD38^{+}$MM1.S细胞的杀伤测定中,CAR构建体之间的效力差异更突出(图3B),所述$CD38^{+}$MM1.S细胞对CAR T杀伤的易感性比RPMI-8226更低。具有最强抗MM1.S裂解活性的CAR测试构建体是LTG2091、LTG2092,其实现的裂解能力大于对照构建体LTG2525和LTG2526(图3B)。大多数其他构建体实现的MM1.S裂解在高-中等的范围内,并且构建体LTG2099、2093、2098在该细胞系中具有低裂解活性(图3B)。

[0172] 接下来,在相对于CD38-细胞系293T的杀伤测定中测试了所有CAR候选物和对照(图3C)。在该情况下,与阳性对照CAR LTG 2526相比,对于大多数CAR构建体,没有观察到高于背景水平的裂解活性,这表明这些CAR构建体需要CD38表达用于活化,这是CAR安全性的特征。该观察结果的例外是构建体2501、2503,其在高E:T比下表现出低水平的CD38非依赖性杀伤活性(图3C)。这两种构建体的非特异性杀伤活性不能单独地基于结合物数据预测,并且因此是不明显的。总体而言,针对表达CD38的MM1.S和RPMI-8226肿瘤细胞观察到的该组中的大多数CD38CAR的细胞裂解活性既是靶标特异性的又是CAR T依赖性的。

[0173] 然后评价了抗CD38 CAR T细胞分泌促炎细胞因子IFNg和TNFa的能力(图4)。在与RPMI-8226和MM1.S肿瘤系以10:1的E:T比共培养过夜之后使用ELISA测量的x轴上所列的CAR-T产生的细胞因子。值得注意的是,CAR T表达细胞LTG2091、LTG2092和LTG2095产生与阳性对照LTG2525和LTG2526相当的高水平的IFNγ和TNFα,而大多数其他CAR构建体以及阴性对照UTD组产生低的或没有明显的细胞因子诱导(图4A至4B)。该结果与LTG2091、LTG2092和LTG2095的最强体外细胞裂解功能一致(参见图3A至3C)。不产生高水平细胞因子但仍具有高-中等的抗肿瘤活性的构建体第二子集包括LTG2089、2090、2094、2096、2097。该发现还表明可以能够选择有效杀伤肿瘤但具有低的诱导细胞因子释放综合征风险的CAR38构建体,从而具有更好的安全性特性。

[0174] 不旨在限于任何特定作用机理,认为与本发明的示例性CAR相关的增强的治疗性功能的可能原因包括,例如但不限于:a)改善了质膜内的横向运动从而允许更有效的信号转导,b)在质膜微结构域(例如脂筏)内的优异位置,以及与和T细胞活化相关的跨膜信号传导级联相互作用的更大能力,c)通过优先移动远离抑制性(dampening)或下调性的相互作用(例如与磷酸酶(例如CD45)的接近性或相互作用较低)而在质膜内的优异位置,以及d)优异组装成T细胞受体信号传导复合体(即免疫突触),或其任意组合。

[0175] 尽管已用示例性的胞外CD38仅可变重链和ScFv抗原结合结构域举例说明了本公开内容,但是CD38仅可变重链和ScFv抗原结合结构域内的其他核苷酸和/或氨基酸变体可用于得到在本文中所述CAR中使用的CD38抗原结合结构域。

[0176] 根据待靶向的期望抗原,CAR可被另外改造成包含对期望的抗原靶标具有特异性的合适抗原结合结构域。例如,如果CD19是待靶向的期望抗原,则可将针对CD19的抗体用作并入到CAR中的抗原结合结构域。

[0177] 在一个示例性的实施方案中,CAR的抗原结合结构域部分还靶向CD19。优选地,CAR中的抗原结合结构域是抗CD19 ScFv,其中抗CD19 ScFv的核酸序列包含SEQ ID NO:37所示的序列。在一个实施方案中,抗CD19 ScFv包含编码SEQ ID NO:30的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CAR的抗CD19 ScFv部分包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列。

[0178] 在本发明的一个方面中,提供了能够与非TSA或非TAA结合的CAR,所述非TSA或非TAA包括例如但不限于来源于以下的抗原:逆转录病毒科(例如,人类免疫缺陷病毒,例如HIV-1和HIV-LP)、小核糖核酸病毒科(例如,脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒、肠病毒、人柯萨奇病毒、鼻病毒和艾柯病毒)、风疹病毒、冠状病毒、水疱性口炎病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、乙型肝炎病毒、细小病毒、腺病毒科、疱疹病毒科[例如1型和2型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus,HSV)、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)和疱疹病毒]、痘病毒科(例如,天花病毒、痘苗病毒和痘病毒)或丙型肝炎病毒,或其任意组合。

[0179] 在本发明的另一个方面中,提供了能够与来自以下的细菌菌株的抗原结合的CAR:葡萄球菌(Staphylococci)、链球菌(Streptococcus)、大肠杆菌(Escherichia coli)、假单胞菌(Pseudomonas)或沙门氏菌(Salmonella)。特别地,提供了能够与来自感染性细菌的抗原结合的CAR,所述感染性细菌例如幽门螺杆菌(Helicobacter pyloris)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophilia)、分枝杆菌属(Mycobacteria sp.)的细菌菌株(例如,结核分枝杆菌(M.tuberculosis)、鸟分枝杆菌(M.avium)、胞内分枝杆菌(M.intracellulare)、堪

萨斯分枝杆菌(M.kansaii)或戈登分枝杆菌(M.gordonea))、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、淋病奈瑟菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟菌(Neisseria meningitides)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、化脓性链球菌(Streptococcus pyogenes)、A组链球菌(Group A Streptococcus)、B组链球菌(无乳链球菌(Streptococcus agalactiae))、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)或破伤风梭菌(Clostridium tetani),或其组合。

[0180] 2.跨膜结构域

[0181] 关于跨膜结构域,CAR包含一个或更多个与CAR的胞外CD33抗原结合结构域融合的跨膜结构域。

[0182] 跨膜结构域可来源于天然或合成来源。当来源是天然的时,该结构域可来源于任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。

[0183] 特别用于本文中所述的CAR的跨膜区可来源于以下(即,至少包含其跨膜区):T细胞受体的α、β或ζ链,CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、间皮素、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。或者,跨膜结构域可以是合成的,在这种情况下,其将主要包含疏水性残基,例如亮氨酸和缬氨酸。优选地,苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体将存在于合成跨膜结构域的每个末端。任选地,短的寡肽接头或多肽接头(优选地长度为2至10个氨基酸)可在CAR的跨膜结构域与胞质信号传导结构域之间形成连接。甘氨酸-丝氨酸双联体提供特别合适的接头。

[0184] 在一个实施方案中,除上述跨膜结构域之外,还使用天然与CAR中结构域之一缔合的跨膜结构域。

[0185] 在一些情况下,可通过氨基酸替换对跨膜结构域进行选择以避免这样的结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合从而使与受体复合体的其他成员的相互作用最小化。

[0186] 在一个实施方案中,本发明CAR中的跨膜结构域是CD8跨膜结构域。在一个实施方案中,CD8跨膜结构域包含SEQ ID NO:27的核酸序列。在一个实施方案中,CD8跨膜结构域包含编码SEQ ID NO:28的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8跨膜结构域包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0187] 在一个实施方案中,所编码的跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的至少一个、两个或三个修饰(例如,替换)但不超过20、10或5个修饰(例如,替换)的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:28的氨基酸序列具有95%至99%同一性的序列。

[0188] 在一些情况下,CAR的跨膜结构域包含CD8.α.铰链结构域。在一个实施方案中,CD8铰链结构域包含SEQ ID NO:29的核酸序列。在一个实施方案中,CD8铰链结构域包含编码SEQ ID NO:30的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8铰链结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0189] 在一个实施方案中,提供了分离的核酸分子,其中所编码的接头结构域来源于CD8的胞外结构域,并且与跨膜CD8结构域、跨膜CD28结构域,或其组合连接。

[0190] 在一个实施方案中,本发明CAR中的跨膜结构域是TNFRSF19跨膜结构域。在一个实施方案中,TNFRSF19跨膜结构域包含SEQ ID NO:51的核酸序列。在一个实施方案中,TNFRSF19跨膜结构域包含编码SEQ ID NO:52的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案

中,TNFRSF19跨膜结构域包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0191] 在一个实施方案中,所编码的跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的至少一个、两个或三个修饰(例如,替换)但不超过20、10或5个修饰(例如,替换)的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:52的氨基酸序列具有95%至99%同一性的序列。

[0192] 3.间隔区结构域

[0193] 在CAR中,可在胞外结构域与跨膜结构域之间,或在胞内结构域与跨膜结构域之间布置间隔区结构域,也称为铰链结构域。间隔区结构域意指用于将跨膜结构域与胞外结构域和/或跨膜结构域与胞内结构域连接的任何寡肽或多肽。间隔区结构域包含多至300个氨基酸,优选10至100个氨基酸,且最优选25至50个氨基酸。

[0194] 在数个实施方案中,接头可包含间隔区元件,其在存在时增大接头的大小,使得效应分子或可检测标志物与抗体或抗原结合片段之间的距离增大。示例性间隔区是普通技术人员已知的,并包括在美国专利No.7,964,5667、498,298、6,884,869、6,323,315、6,239,104、6,034,065、5,780,588、5,665,860、5,663,149、5,635,483、5,599,902、5,554,725、5,530,097、5,521,284、5,504,191、5,410,024、5,138,036、5,076,973、4,986,988、4,978,744、4,879,278、4,816,444和4,486,414以及美国专利公开No.20110212088和20110070248中所列出的那些,其各自通过引用整体并入本文。

[0195] 间隔区结构域优选具有促进CAR与抗原结合并增强信号传导进入细胞的序列。预期促进结合的氨基酸的一些实例包括半胱氨酸、带电荷的氨基酸以及潜在的糖基化位点中的丝氨酸和苏氨酸,并且这些氨基酸可用作构成间隔区结构域的氨基酸。

[0196] 作为间隔区结构域,可使用以下的全部或一部分:CD8.α.(NCBI RefSeq:NP.sub.--001759.3)的第118至178位氨基酸(其为铰链区)(SEQ ID NO:31),CD8.β.(GenBank:AAA35664.1)的第135至195位氨基酸,CD4(NCBI RefSeq:NP.sub.--000607.1)的第315至396位氨基酸,或CD28(NCBI RefSeq:NP.sub.--006130.1)的第137至152位氨基酸。此外,作为间隔区结构域,可使用抗体H链或L链的恒定区的一部分(CH1区或CL区,例如,具有SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的肽)。此外,间隔区结构域可以是人工合成的序列。

[0197] 另外,可使用包含人IgG4(UniProt ID:P01861)恒定区的氨基酸的全部或部分,其包含CH1(第1至98位氨基酸)、铰链(SEQ ID NO:80,和相应核苷酸SEQ ID NO:79)(第99至110位氨基酸)、CH2(氨基酸SEQ ID NO:81和相应核苷酸SEQ ID NO:80)(第111至220位氨基酸)和CH3(SEQ ID NO:84和相应核苷酸SEQ ID NO:83)(第221至327位氨基酸)或其组合,例如IgG4铰链CH2 CH3结构域(SEQ ID NO:86和相应核苷酸SEQ ID NO:85)。

[0198] 在一个实施方案中,CAR的间隔区结构域包含TNFRSF19铰链结构域,其包含SEQ ID NO:53的核酸序列。在一个实施方案中,TNFRSF19铰链结构域包含编码SEQ ID NO:54的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,TNFRSF19铰链结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0199] 在一个实施方案中,CAR的间隔区结构域包含TNFRSF19截短的铰链结构域,其包含SEQ ID NO:55的核酸序列。在一个实施方案中,TNFRSF19截短的铰链结构域包含编码SEQ ID NO:56的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,TNFRSF19截短的铰链结构域包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0200] 在一个实施方案中,TNFRSF19铰链和跨膜结构域包含SEQ ID NO:49的核酸序列。

在一个实施方案中,TNFRSF19铰链和跨膜结构域包含编码SEQ ID NO:50的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,TNFRSF19铰链和跨膜结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0201] 在一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含SEQ ID NO:57的核酸序列。在一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含编码SEQ ID NO:58的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0202] 另外,在CAR中,信号肽序列(也称为前导肽)可与N端连接。信号肽序列存在于许多分泌蛋白和膜蛋白的N端,并且长度为15至30个氨基酸。由于上文作为胞内结构域提及的很多蛋白质分子均具有信号肽序列,因此这些信号肽可用作CAR的信号肽。在一个实施方案中,信号肽包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列)。

[0203] 在一个实施方案中,CD8α前导肽包含SEQ ID NO:43的核酸序列。在一个实施方案中,CD8α前导肽包含编码SEQ ID NO:44的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0204] 在另一个实施方案中,GMCSF前导肽包含SEQ ID NO:39的核酸序列。在一个实施方案中,GMCSF前导肽包含编码SEQ ID NO:40的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0205] 在另一个实施方案中,TNFRSF19前导肽包含SEQ ID NO:41的核酸序列。在一个实施方案中,TNFRSF19前导肽和CD8α前导肽包含编码SEQ ID NO:42的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,CD8a铰链结构域与TNFRSF19跨膜结构域融合,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0206] 在一个实施方案中,编码表皮生长因子受体的截短序列(tEGFR)的标签序列包含SEQ ID NO:67的核酸序列。在一个实施方案中,tEGFR包含编码SEQ ID NO:68的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,tEGFR标签包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列,或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0207] 在一个实施方案中,设计用于标签序列和CAR序列的同时双顺反子表达的弗林蛋白酶识别位点和下游T2A自切割肽序列包含SEQ ID NO:65的核酸序列。在一个实施方案中,弗林蛋白酶和T2A序列包含编码SEQ ID NO:66的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,tEGFR标签包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0208] 在一个实施方案中,设计用于标签序列和CAR序列的同时双顺反子表达的上游弗林蛋白酶识别位点和T2A自切割肽序列以及弗林蛋白酶识别下游位点包含SEQ ID NO:67的核酸序列。在一个实施方案中,弗林蛋白酶和T2A序列包含编码SEQ ID NO:68的氨基酸序列的核酸序列。在另一个实施方案中,tEGFR标签包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或与其具有95%至99%同一性的序列。

[0209] 在一个实施方案中,CAR的靶向结构域以单克隆抗体、ScFv Fab、Fab'2的形式单独表达,并且包含在结合标签或表位,而CAR的效应细胞表达组分包含结合结构域,所述结合

结构域被特异性地针对以结合可溶性CAR模块上表达的标签或表位,例如CAR的可溶性组分与细胞结合组分的特异性结合形成完整的功能性CAR结构。

[0210] 4.胞内结构域

[0211] CAR的胞质结构域或其他胞内信号传导结构域负责活化其中已置入CAR的免疫细胞的至少一种正常效应物功能。术语"效应物功能"是指细胞的专门功能。例如,T细胞的效应物功能可以是细胞裂解活性或辅助活性,包括细胞因子的分泌。因此,术语"胞内信号传导结构域"是指转导效应物功能信号并指导细胞执行专门功能的蛋白质的部分。尽管通常可使用整个胞内信号传导结构域,但在许多情况下不必使用整个链。就使用胞内信号传导结构域的截短部分而言,只要其转导效应物功能信号,就可使用这样的截短部分代替完整链。因此,术语胞内信号传导结构域意在包括足以转导效应物功能信号的胞内信号传导结构域的任何截短部分。

[0212] 用于CAR的胞内信号传导结构域的一些优选实例包括T细胞受体(TCR)和共同受体的胞质序列,其在抗原受体接合后共同发挥作用以引发信号转导;以及具有相同功能能力的这些序列的任何衍生物或变体以及任何合成序列。

[0213] 已知仅通过TCR产生的信号不足以完全活化T细胞并且还需要次级信号或共刺激信号。因此,可以说T细胞活化是由两种不同种类的胞质信号传导序列介导的:通过TCR引发抗原依赖性初级活化的那些(初级胞质信号传导序列)和以抗原非依赖性方式发挥作用以提供次级信号或共刺激信号的那些(次级胞质信号传导序列)。

[0214] 初级胞质信号传导序列以刺激性方式或以抑制性方式调节TCR复合体的初级活化。以刺激性方式发挥作用的初级胞质信号传导序列可包含被称为基于免疫受体酪氨酸的活化基序或ITAM的信号传导基序。

[0215] 特别用于本文中公开的CAR中的包含初级胞质信号传导序列的ITAM的一些实例包括来源于以下的那些:TCRζ(CD3ζ)、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d。ITAM的一些具体的非限制性实例包括具有以下序列的肽:CD3.ζ.(NCBI RefSeq:NP.sub.--932170.1)的第51至164位氨基酸,Fc.ε.RI.γ(NCBI RefSeq:NP.sub.--004097.1)的第45至86位氨基酸,Fc.ε.RI.β(NCBI RefSeq:NP.sub.--000130.1)的第201至244位氨基酸,CD3.γ.(NCBI RefSeq:NP.sub.--000064.1)的第139至182位氨基酸,CD3.δ.(NCBI RefSeq:NP.sub.--000723.1)的第128至171位氨基酸,CD3.ε.(NCBI RefSeq:NP.sub.--000724.1)的第153至207位氨基酸,CD5(NCBI RefSeq:NP.sub.--055022.2)的第402至495位氨基酸,0022(NCBI RefSeq:NP.sub.--001762.2)的第707至847位氨基酸,CD79a(NCBI RefSeq:NP.sub.--001774.1)的第166至226位氨基酸,CD79b(NCBI RefSeq:NP.sub.--000617.1)的第182至229位氨基酸,以及CD66d(NCBI RefSeq:NP.sub.--001806.2)的第177至252位氨基酸,及其与这些肽具有相同功能的变体。基于本文中所述的NCBI RefSeq ID或GenBank的氨基酸序列信息的氨基酸号是基于每种蛋白质的前体(包含信号肽序列等)的全长进行编号的。在一个实施方案中,CAR中的胞质信号传导分子包含来源于CD3ζ的胞质信号传导序列。

[0216] 在一个优选的实施方案中,可将CAR的胞内结构域设计成自身包含CD3-ζ信号传导结构域,或者将其与在CAR的情况下可用的任何其他期望的胞质结构域组合。例如,CAR的胞内结构域可包含CD3ζ链部分和共刺激信号传导区域。共刺激信号传导区域是指包含共刺激

分子的胞内结构域的CAR的一部分。共刺激分子是淋巴细胞对抗原的有效应答所需的除抗原受体或其配体以外的细胞表面分子。这样的共刺激分子的一些实例包括CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1,LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3和与CD83特异性结合的配体等。这样的共刺激分子的一些具体的非限制性实例包括具有以下序列的肽:CD2(NCBI RefSeq:NP.sub.--001758.2)的236至351位氨基酸,CD4(NCBI RefSeq:NP.sub.--000607.1)的第421至458位氨基酸,CD5(NCBI RefSeq:NP.sub.--055022.2)的第402至495位氨基酸,CD8.α.(NCBI RefSeq:NP.sub.--001759.3)的第207至235位氨基酸,CD83(GenBank:AAA35664.1)的第196至210位氨基酸,CD28(NCBI RefSeq:NP.sub.--006130.1)的第181至220位氨基酸,CD137(4-1BB,NCBI RefSeq:NP.sub.--001552.2)的第214至255位氨基酸,CD134(OX40,NCBI RefSeq:NP.sub.--003318.1)的第241至277位氨基酸和ICOS(NCBI RefSeq:NP.sub.--036224.1)的第166至199位氨基酸,及其与这些肽具有相同功能的变体。因此,尽管本文中的公开内容主要以4-1BB作为共刺激信号传导元件来举例说明,但其他共刺激元件也在本公开内容的范围内。

[0217] CAR的胞质信号传导部分内的胞质信号传导序列可以以随机或特定的顺序相互连接。任选地,短的寡肽接头或多肽接头(优选地长度为2至10个氨基酸)可形成连接。甘氨酸-丝氨酸双联体提供特别合适的接头。

[0218] 在一个实施方案中,胞内结构域被设计成包含CD3-ζ的信号传导结构域和CD28的信号传导结构域。在另一个实施方案中,胞内结构域被设计成包含CD3-ζ的信号传导结构域和4-1BB的信号传导结构域。在另一个实施方案中,胞内结构域被设计成包含CD3-ζ的信号传导结构域以及CD28和4-1BB的信号传导结构域。

[0219] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含4-1BB的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中4-1BB的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:59中所示的核酸序列并且CD3-ζ的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:61中所示的核酸序列。

[0220] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含4-1BB的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中4-1BB的信号传导结构域包含分别编码SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:60的氨基酸序列的核酸序列并且CD3-ζ的信号传导结构域包含编码SEQ ID NO:36或SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:62的氨基酸序列的核酸序列。

[0221] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含4-1BB的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中4-1BB的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列并且CD3-ζ的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列。

[0222] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含CD28的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中CD28的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:59中所示的核酸序列,并且CD3-ζ的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:61中所示的核酸序列。

[0223] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含CD28的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中CD28的信号传导结构域包含分别编码SEQ ID NO:46或SEQ

ID NO:60的氨基酸序列的核酸序列,并且CD3-ζ的信号传导结构域包含编码SEQ ID NO:36、或SEQ ID NO:48、或SEQ ID NO:62的氨基酸序列的核酸序列。

[0224] 在一个实施方案中,CAR中的胞内结构域被设计成包含CD28的信号传导结构域和CD3-ζ的信号传导结构域,其中CD28的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列,并且CD3-ζ的信号传导结构域包含分别在SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:48或SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列。

[0225] 5.CAR的另外的描述

[0226] 本发明范围内还明确包括本文中公开的CAR的功能性部分。当在提及CAR使用时,术语"功能性部分"是指本文中所公开的一个或更多个CAR的任何部分或片段,所述部分或片段保留其作为部分的CAR(亲本CAR)的生物学活性。功能性部分涵盖例如保留与亲本CAR在相似程度上或在相同程度上或在更高程度上识别靶细胞或检测、治疗或预防疾病的能力的那些CAR部分。根据亲本CAR,功能性部分可包含例如亲本CAR的约10%、25%、30%、50%、68%、80%、90%、95%或更多。

[0227] 功能性部分可在该部分的氨基端或羧基端或在两端包含另外的氨基酸,所述另外的氨基酸不存在于亲本CAR的氨基酸序列中。期望地,另外的氨基酸不干扰功能性部分的生物学功能,例如识别靶细胞、检测癌症、治疗或预防癌症等。更期望地,与亲本CAR的生物学活性相比,另外的氨基酸增强了生物学活性。

[0228] 本公开内容的范围内包括本文中公开的CAR的功能性变体。本文中使用的术语"功能性变体"是指与亲本CAR具有实质或显著序列同一性或相似性的CAR、多肽或蛋白质,所述功能性变体保留其作为变体的CAR的生物学活性。功能性变体涵盖例如保留与亲本CAR在相似程度、相同程度或更高程度上识别靶细胞的能力的本文中所述的CAR(亲本CAR)的那些变体。根据亲本CAR,功能性变体可例如与亲本CAR在氨基酸序列方面具有至少约30%、50%、75%、80%、90%、98%或更多的同一性。

[0229] 功能性变体可例如包含具有至少一个保守氨基酸替换的亲本CAR的氨基酸序列。作为替代或补充,功能性变体可包含具有至少一个非保守氨基酸替换的亲本CAR的氨基酸序列。在这种情况下,优选地非保守氨基酸替换不干扰或抑制功能性变体的生物学活性。非保守氨基酸替换可增强功能性变体的生物学活性,以使得与亲本CAR相比,功能性变体的生物学活性提高。

[0230] CAR的氨基酸替换优选为保守氨基酸替换。保守氨基酸替换是本领域中已知的,并且包括其中具有某些物理和/或化学特性的一个氨基酸被交换为具有相同或相似化学或物理特性的另一个氨基酸的氨基酸替换。例如,保守氨基酸替换可以是酸性/带负电荷的极性氨基酸替换另一个酸性/带负电荷的极性氨基酸(例如,Asp或Glu),具有非极性侧链的氨基酸替换另一个具有非极性侧链的氨基酸(例如,Ala、Gly、Val、He、Leu、Met、Phe、Pro、Trp、Cys、Val等),碱性/带正电荷的极性氨基酸替换另一个碱性/带正电荷的极性氨基酸(例如,Lys、His、Arg等),具有极性侧链的不带电荷的氨基酸替换另一个具有极性侧链的不带电荷的氨基酸(例如,Asn、Gin、Ser、Thr、Tyr等),具有β分支侧链的氨基酸替换另一个具有β分支侧链的氨基酸(例如,He、Thr和Val),具有芳香族侧链的氨基酸替换另一个具有芳香族侧链的氨基酸(例如,His、Phe、Trp和Tyr)等。

[0231] CAR可基本上由本文中所述的特定氨基酸序列组成,使得其他组分(例如其他氨基

酸)不会实质上改变功能性变体的生物学活性。

[0232] CAR(包括功能性部分和功能性变体)可具有任何长度,即,可包含任何数目的氨基酸,前提是CAR(或其功能性部分或功能性变体)保留其生物学活性,例如,与抗原特异性结合、检测哺乳动物中的患病细胞、或者在哺乳动物中治疗或预防疾病等的能力。例如,CAR的长度可以为约50至约5000个氨基酸,例如长度为50、70、75、100、125、150、175、200、300、400、500、600、700、800、900、1000或更多个氨基酸。

[0233] CAR(包括本发明的功能性部分和功能性变体)可包含合成氨基酸以代替一种或更多种天然存在的氨基酸。这样的合成氨基酸是本领域中已知的,并且包括例如氨基环己烷羧酸、正亮氨酸、-氨基正癸酸、高丝氨酸、S-乙酰氨基甲基-半胱氨酸、反式-3-羟基脯氨酸和反式-4-羟基脯氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-硝基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、β-苯基丝氨酸、β-羟基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、α-萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、二氢吲哚-2-羧酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、N'-苄基-N'-甲基-赖氨酸、N',N'-二苄基-赖氨酸、6-羟基赖氨酸、鸟氨酸、-氨基环戊烷羧酸、α-氨基环己烷羧酸、α-氨基环庚烷羧酸、α-(2-氨基-2-降莰烷)-羧酸、γ-二氨基丁酸、β-二氨基丙酸、高苯丙氨酸和α-叔丁基甘氨酸。

[0234] 可将CAR(包括功能性部分和功能性变体)糖基化、酰胺化、羧化、磷酸化、酯化、N-酰化、环化(通过例如二硫桥)或转化成酸加成盐和/或任选地二聚化或多聚化或缀合。

[0235] 可通过本领域中已知的方法获得CAR(包括其功能性部分和功能性变体)。CAR可通过制备多肽或蛋白质的任何合适的方法制备。从头合成多肽和蛋白质的合适方法描述于参考文献中,例如Chan等,Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis,Oxford University出版社,Oxford,United Kingdom,2000;Peptide and Protein Drug Analysis,编辑,Reid,R.,Marcel Dekker,Inc.,2000;Epitope Mapping,编辑,Westwood等,Oxford University出版社,Oxford,United Kingdom,2001;以及美国专利5,449,752。另外,可使用本文中所述的核酸使用标准重组方法重组产生多肽和蛋白质。参见,例如Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版.,Cold Spring Harbor出版社,Cold Spring Harbor,NY 2001;和Ausubel等,Current Protocols in Molecular Biology,Greene Publishing Associates and John Wiley&Sons,NY,1994。另外,一些CAR(包括其功能性部分和功能性变体)可从例如植物、细菌、昆虫、哺乳动物(例如,大鼠、人)等的来源分离和/或纯化。分离和纯化的方法是本领域中公知的。或者,本文中所述的CAR(包括其功能性部分和功能性变体)可由公司商业化合成。在这方面中,CAR可以是合成的、重组的、分离的和/或纯化的。

[0236] B.抗体和抗原结合片段

[0237] 一个实施方案还提供了与本文中公开的一种或更多种抗原特异性结合的CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合结构域或部分。本文中使用的"表达CAR的T细胞"或"CAR T细胞"意指表达CAR的T细胞,并且具有通过例如CAR的抗体来源的靶向结构域确定的抗原特异性。

[0238] 本文中使用的"抗原结合结构域"可包括抗体及其抗原结合片段。术语"抗体"在本文中以最广泛的含义使用,并且涵盖多种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)及其抗原结合片段,只要它们显示出所期望的抗原结合活性即可。抗体的一些非限制性实例包括例如保留对抗原的结合亲和力的本领域中已

知的完整的免疫球蛋白及其变体和片段。

[0239] “单克隆抗体”是从基本上同质的抗体的群获得的抗体,即,除了可能以少量存在的天然存在的突变以外,包含该群的个体抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异性的,其针对单个抗原表位。修饰语“单克隆”表示如从基本上同质的抗体群获得的抗体的特征,并且不被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。在一些实例中,单克隆抗体是由B淋巴细胞的单克隆或已经被编码单个抗体(或其抗原结合片段)的抗体轻链和重链可变区的核酸转染的细胞或其后代产生的抗体。在一些实例中,从对象中分离单克隆抗体。单克隆抗体可具有保守氨基酸替换,其对抗原结合或其他免疫球蛋白功能基本无影响。生产单克隆抗体的示例性方法是已知的,例如,参见Harlow&Lane,Antibodies,A Laboratory Manual,第2版.Cold Spring Harbor Publications,New York(2013)。

[0240] 通常来说,免疫球蛋白具有通过二硫键相互连接的重链(H)和轻链(L)。免疫球蛋白基因包括κ、λ、α、γ、δ、ε和μ恒定区基因以及众多的免疫球蛋白可变结构域基因。存在两种类型的轻链,lambda(λ)和kappa(κ)。存在决定抗体分子之功能活性的五种主要的重链种类(或同种型):IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。

[0241] 每条重链和轻链包含恒定区(或恒定结构域)和可变区(或可变结构域;参见,例如Kindt等Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman和Co.,第91页(2007))。在数个实施方案中,重链和轻链可变区组合以特异性地结合抗原。在另外的一些实施方案中,仅需要重链可变区。例如,仅由重链组成的天然存在的骆驼科(camelid)抗体在不存在轻链的情况下是有功能且稳定的(参见,例如,Hamers-Casterman等,Nature,363:446-448,1993;Sheriff等,Nat.Struct.Biol.,3:733-736,1996)。提及“VH”或“VH”是指抗体重链的可变区,包括抗原结合片段,例如Fv、ScFv、dsFv或Fab的可变区。提及“VL”或“VL”是指抗体轻链的可变结构域,包括Fv、ScFv、dsFv或Fab的可变结构域。

[0242] 轻链和重链可变区包含被三个高变区(也称为“互补决定区”或“CDR”)中断的“框架”区(参见,例如,Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Department of Health and Human Services,1991)。不同轻链或重链的框架区的序列在物种内是相对保守的。抗体的框架区(即成分轻链和重链的组合框架区)用于在三维空间中定位和对齐CDR。

[0243] CDR主要负责与抗原的表位结合。给定CDR的氨基酸序列边界可使用许多公知的方案中的任一种来容易地确定,包括由以下描述的那些:Kabat等(“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991;“Kabat”编号方案)、Al-Lazikani等(JMB 273,927-948,1997;“Chothia”编号方案)和Lefranc等(“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev.Comp.Immunol.,27:55-77,2003;“IMGT”编号方案)。每条链的CDR通常被称为CDR1、CDR2和CDR3(从N端至C端),并且通常也由其中特定CDR所定位的链来鉴定。因此,VH CDR3是来自其中存在它的抗体的重链的可变结构域的CDR3,而VL CDR1是来自其中存在它的抗体的轻链的可变结构域的CDR1。轻链CDR有时被称为LCDR1、LCDR2和LCDR3。重链CDR有时被称为HCDR1、HCDR2和HCDR3。

[0244] “抗原结合片段”是保留了特异性识别同源抗原之能力的全长抗体的一部分以及

这样的部分的多种组合。抗原结合片段的一些非限制性实例包括Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')$_2$;双抗体(diabody);线性抗体;单链抗体分子(例如,ScFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。抗体片段包括通过修饰完整抗体产生的抗原结合片段或使用重组DNA方法从头合成的那些(参见,例如,Kontermann和Dubel(编辑),Antibody Engineering,第1至2卷,第2版,Springer出版社,2010)。

[0245] 单链抗体(ScFv)是包含作为遗传融合的单链分子的通过合适的多肽接头连接的一个或更多个抗体的VH和VL结构域的经遗传改造的分子(参见,例如,Bird等,Science,242:423426,1988;Huston等,Proc.Natl.Acad.Sci.,85:58795883,1988;Ahmad等,Clin.Dev.Immunol.,2012,doi:10.1155/2012/980250;Marbry,IDrugs,13:543-549,2010)。ScFv中的VH结构域和VL结构域的分子内取向对于ScFv通常不是决定性的。因此,可使用具有这两种可能的排列(VH结构域-接头结构域-VL结构域;VL结构域-接头结构域-VH结构域)的ScFv。

[0246] 在dsFv中,重链和轻链可变链已突变以引入二硫键从而使链的缔合稳定化。还包括双抗体,其是二价双特异性抗体,其中VH和VL结构域在单个多肽链上表达,但是使用太短而不允许相同链上的两个结构域之间配对的接头,从而迫使结构域与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点(参见,例如,Holliger等,Proc.Natl.Acad.Sci.,90:64446448,1993;Poljak等,Structure,2:11211123,1994)。

[0247] 抗体还包括经遗传改造形式,例如嵌合抗体(例如人源化鼠抗体)和异源缀合抗体(例如双特异性抗体)。还参见Pierce Catalog and Handbook,1994-1995(Pierce Chemical Co.,Rockford,IL);Kuby,J.,Immunology,第3版.,W.H.Freeman&Co.,New York,1997。

[0248] 非天然存在的抗体可使用固相肽合成来构建,可重组产生,或者可例如如Huse等,Science 246:1275-1281(1989)(其通过引入并入本文)所述通过筛选由可变重链和可变轻链组成的组合文库而获得。制备例如嵌合的、人源化的、CDR移植的、单链和双功能性抗体的这些和其他方法是本领域技术人员公知的(Winter和Harris,Immunol.Today 14:243-246(1993);Ward等,Nature 341:544-546(1989);Harlow和Lane,同上,1988;Hilyard等,Protein Engineering:A practical approach(IRL出版社1992);Borrabeck,Antibody Engineering,第2版.(Oxford University出版社1995);其各自通过引用并入本文)。

[0249] 作为参照抗体的"与相同表位结合的抗体"是指在竞争测定中阻断参照抗体与其抗原结合的50%或更多的抗体,并且反过来,参照抗体在竞争性测定中阻断该抗体与其抗原结合的50%或更多。抗体竞争测定是已知的,并且本文中提供了示例性的竞争测定。

[0250] "人源化"抗体或抗原结合片段包含人框架区和来自非人(例如小鼠、大鼠或合成)抗体或抗原结合片段的一个或更多个CDR。提供CDR的非人抗体或抗原结合片段被称为"供体(donor)",并且提供框架的人抗体或抗原结合片段被称为"接纳体(acceptor)"。在一个实施方案中,在人源化的免疫球蛋白中,所有CDR都来自供体免疫球蛋白。恒定区不需要存在,但是如果存在的话,其可与人免疫球蛋白恒定区基本上相同,例如具有至少约85%至90%,例如约95%或更高的同一性。因此,除了可能的CDR之外,人源化抗体或抗原结合片段的所有部分都与天然人抗体序列的相应部分基本上相同。

[0251] "嵌合抗体"是包含来源于两种不同抗体(其通常来自不同的物种)的序列的抗体。

在一些实例中,嵌合抗体包含来自一种人抗体的一个或更多个CDR和/或框架区和来自其他人抗体的CDR和/或框架区。

[0252] “完全人抗体”或“人抗体”是包含来自(或来源于)人基因组的序列,但不包含来自其他物种的序列的抗体。在一些实施方案中,人抗体包含来自(或来源于)人基因组的CDR、框架区和Fc区(如果存在的话)。人抗体可使用用于基于来源于人基因组的序列产生抗体的技术来鉴定和分离,例如通过噬菌体展示或使用转基因动物(参见,例如Barbas等Phage display:A Laboratory Manuel.第1版.New York:Cold Spring Harbor Laboratory出版社,2004.Print.;Lonberg,Nat.Biotech.,23:1117-1125,2005;Lonenberg,Curr.Opin.Immunol.,20:450-459,2008)。

[0253] 抗体可具有一个或更多个结合位点。如果存在多于一个结合位点,则结合位点可彼此相同或者可以不同。例如,天然存在的免疫球蛋白具有两个相同的结合位点,单链抗体或Fab片段具有一个结合位点,而双特异性或双功能抗体具有两个不同的结合位点。

[0254] 测试抗体与CAR的任何功能性部分结合的能力的方法是本领域中已知的并且包括任何抗体-抗原结合测定,例如如放射免疫测定(radioimmunoassay,RIA)、ELISA、Western印迹、免疫沉淀和竞争性抑制测定法(参见,例如,Janeway等,见下文,美国专利申请公开No.2002/0197266A1和美国专利No.7,338,929)。

[0255] 此外,CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分可被修饰以包含可检测标记,例如如放射性同位素、荧光团(例如,异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate,FITC)、藻红蛋白(phycoerythrin,PE))、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶)和元素颗粒(例如,金颗粒)。

[0256] C.缀合物

[0257] 对本文中公开的一种或更多种抗原具有特异性的CAR、表达CAR的T细胞或单克隆抗体或其抗原结合片段可使用任意数目的本领域技术人员已知的方法与试剂例如效应分子或可检测标志物缀合。可使用共价和非共价连接方式二者。缀合物包括但不限于其中存在效应分子或可检测标志物与抗体或抗原结合片段的共价连接的分子,所述抗体或抗原结合片段特异性结合本文中公开的一种或更多种抗原。本领域技术人员将理解,可使用多种效应分子和可检测标志物,包括(但不限于)化学治疗剂、抗血管生成剂、毒素、放射性试剂(例如^{125}I、^{32}P、^{14}C、^{3}H和^{35}S)和其他标记、靶部分和配体等。

[0258] 特定效应分子或可检测标志物的选择取决于特定的靶分子或细胞以及期望的生物学效应。因此,例如,效应分子可以是用于导致特定靶细胞(例如肿瘤细胞)死亡的细胞毒素。

[0259] 用于将效应分子或可检测标志物附接至抗体或抗原结合片段的方法根据效应物的化学结构而变化。多肽通常包含多种官能团;例如羧酸(COOH)、游离胺(-NH_2)或巯基(-SH)基团,其可用于与抗体上的合适官能团反应以导致效应分子或可检测标志物的结合。或者,将抗体或抗原结合片段衍生化以暴露或附接另外的反应性官能团。衍生化可涉及附接许多已知接头分子(例如,可获自Pierce Chemical Company,Rockford,IL的那些)中的任一种。接头可以是用于将抗体或抗原结合片段连接至效应分子或可检测标志物的任何分子。接头能够与抗体或抗原结合片段和效应分子或可检测标志物二者形成共价键。合适的接头是本领域技术人员公知的,且包括但不限于直链或支链碳接头、杂环碳接头或肽接头。

当抗体或抗原结合片段和效应分子或可检测标志物是多肽时,接头可通过其侧基连接至组成氨基酸(例如通过二硫键连接至半胱氨酸)或连接至末端氨基酸的α碳氨基和羧基。

[0260] 在数个实施方案中,接头可包含间隔区元件,其在存在时增大接头的大小,使得效应分子或可检测标志物与抗体或抗原结合片段之间的距离增大。示例性间隔区是本领域普通技术人员已知的,并且包括以下中列出的那些:美国专利No.7,964,5667、498,298、6,884,869、6,323,315、6,239,104、6,034,065、5,780,588、5,665,860、5,663,149、5,635,483、5,599,902、5,554,725、5,530,097、5,521,284、5,504,191、5,410,024、5,138,036、5,076,973、4,986,988、4,978,744、4,879,278、4,816,444和4,486,414,以及美国专利公开No.20110212088和20110070248,其各自通过引用整体并入本文。

[0261] 在一些实施方案中,接头在胞内条件下是可切割的,使得在胞内环境中接头的切割从抗体或抗原结合片段释放效应分子或可检测标志物。在另一些实施方案中,接头不可切割,并且效应分子或可检测标志物例如通过抗体降解而释放。在一些实施方案中,接头可被存在于胞内环境(例如,在溶酶体或内体或陷窝(caveolea)内)中的切割剂切割。接头可以是例如肽接头,其被胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体蛋白酶或内体蛋白酶)切割。在一些实施方案中,肽接头为至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长。然而,接头可以是4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸长,例如1至2、1至3、2至5、3至10、3至15、1至5、1至10、1至15个氨基酸长。蛋白酶可包括组织蛋白酶(cathepsin)B和D以及纤溶酶,已知所有这些均水解二肽药物衍生物,导致靶细胞内活性药物的释放(参见,例如Dubowchik and Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123)。例如,可使用可被巯基依赖性蛋白酶组织蛋白酶B切割的肽接头(例如,苯丙氨酸-亮氨酸或甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸接头)。这样的接头的另一些实例在例如美国专利No.6,214,345中描述,其通过引用并入本文。在一个具体的实施方案中,可被胞内蛋白酶切割的肽接头是缬氨酸-瓜氨酸接头或苯丙氨酸-赖氨酸接头(参见,例如美国专利No.6,214,345,其描述了具有缬氨酸-瓜氨酸接头的多柔比星的合成)。

[0262] 在另一些实施方案中,可切割接头是pH敏感的,即在某些pH值下对水解敏感。通常来说,pH敏感接头在酸性条件下可水解。例如,可使用在溶酶体中可水解的酸不稳定接头(例如,腙、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)(参见,例如美国专利No.5,122,368、5,824,805、5,622,929;Dubowchik and Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123;Neville等,1989,Biol.Chem.264:14653-14661)。这样的接头在中性pH条件(例如在血液中的条件)下相对稳定,但在低于pH 5.5或5.0(溶酶体的近似pH)下不稳定。在某些实施方案中,可水解接头是硫醚接头(例如,如通过酰腙键与治疗剂连接的硫醚(参见,例如美国专利No.5,622,929)。

[0263] 在另一些实施方案中,接头在还原条件下是可切割的(例如,二硫化物接头)。多种二硫化物接头是本领域中已知的,包括例如使用以下可形成的那些:SATA(N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯)和SMPT(N-琥珀酰亚胺基-氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫代)甲苯)-、SPDB和SMPT。(参见,例如Thorpe等,1987,Cancer Res.47:5924-5931;Wawrzynczak等,In Immunoconjugates:Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer(C.W.Vogel ed.,Oxford U.出版社,1987);

Phillips等,Cancer Res.68:92809290,2008)。还参见美国专利No.4,880,935)。

[0264] 在另一些具体实施方案中,接头是丙二酸酯接头(Johnson等,1995,Anticancer Res.15:1387-93)、马来酰亚胺苯甲酰基接头(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1299-1304)或3'-N-酰胺类似物(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1305-12)。

[0265] 在另一些实施方案中,接头不可切割,并且效应分子或可检测标志物通过抗体降解而释放(参见美国公开No.2005/0238649,其通过引用整体并入本文)。

[0266] 在数个实施方案中,接头对胞外环境中的切割具有抗性。例如,当缀合物存在于胞外环境中(例如血浆中)时,缀合物的样品中不多于约20%、不多于约15%、不多于约10%、不多于约5%、不多于约3%、或不多于约1%的接头被切割。可例如通过将包含目标接头的缀合物与血浆一起孵育预定的时间段(例如,2、4、8、16或24小时)并随后对血浆中存在的游离效应分子或可检测标志物的量进行定量来确定接头是否对胞外环境中的切割具有抗性。可用于缀合物中的多种示例性接头在WO 2004-010957、美国公开No.2006/0074008、美国公开No.20050238649和美国公开No.2006/0024317中描述,其各自通过引用整体并入本文。

[0267] 在数个实施方案中,提供了CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分与一种或更多种小分子毒素(例如加利车霉素(calicheamicin)、美登素类化合物(maytansinoid)、多拉司他汀(dolastatin)、奥瑞斯他汀(auristatin)、单端孢菌烯(trichothecene)和CC1065)以及这些毒素的具有毒素活性的衍生物的缀合物。

[0268] 适合用作美登素类化合物毒素部分的美登素化合物是本领域中公知的,并且可根据已知方法从天然来源分离,使用基因工程技术产生(参见Yu等(2002)PNAS 99:7968-7973),或根据已知方法合成地制备美登醇和美登醇类似物。美登素类化合物是通过抑制微管蛋白聚合而发挥作用的有丝分裂抑制剂。美登素首次从东非灌木齿叶美登木(Maytenus serrata)中分离(美国专利No.3,896,111)。随后,发现某些微生物也产生美登素类化合物,例如美登醇和C-3美登醇酯(美国专利No.4,151,042)。合成的美登醇及其衍生物和类似物例如在以下中公开:美国专利No.4,137,230、4,248,870、4,256,746、4,260,608、4,265,814、4,294,757、4,307,016、4,308,268、4,308,269、4,309,428、4,313,946、4,315,929、4,317,821、4,322,348、4,331,598、4,361,650、4,364,866、4,424,219、4,450,254、4,362,663和4,371,533,其各自通过引用并入本文。包含美登素类化合物的缀合物、其制备方法及其治疗用途在例如美国专利No.5,208,020、5,416,064、6,441,163以及欧洲专利EP 0 425 235 B1中公开,其公开内容通过引用明确地并入本文。

[0269] 另外的毒素可与CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分一起使用。示例性毒素包括假单胞菌外毒素(Pseudomonas exotoxin,PE)、蓖麻毒蛋白(ricin)、相思豆毒蛋白(abrin)、白喉毒素及其亚基、核毒素(ribotoxin)、核糖核酸酶、皂草毒蛋白(saporin)和加利车霉素以及肉毒杆菌毒素A至F。这些毒素是本领域中公知的,并且许多可从商业来源容易地获得(例如Sigma Chemical Company,St.Louis,MO)。所考虑的毒素还包括毒素的变体(参见,例如,参见美国专利No.5,079,163和4,689,401)。

[0270] 皂草毒蛋白是来自肥皂草(Saponaria officinalis)的毒素,其通过使核糖体复合体的60S部分失活来破坏蛋白质合成(Stirpe等,Bio/Technology,10:405-412,1992)。然而,该毒素不具有特异性进入细胞的机制,并因此需要与识别细胞表面蛋白质的抗体或抗原结合片段缀合,所述细胞表面蛋白质被内化以被细胞有效地摄取。

[0271] 白喉毒素分离自白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)。通常来说,用于免疫毒素的白喉毒素被突变以降低或消除非特异性毒性。具有完全酶活性但显著降低的非特异性毒性的被称为CRM107的突变体自二十世纪七十年代就已知(Laird和Groman,J.Virol.19:220,1976),并且已被用于人临床试验。参见美国专利No.5,792,458和美国专利No.5,208,021。

[0272] 蓖麻毒素是来自蓖麻(Ricinus communis)(蓖麻籽)的凝集素RCA60。对于蓖麻毒素的实例,参见美国专利No.5,079,163和美国专利No.4,689,401。根据其分子量,蓖麻凝集素(Ricinus communis agglutinin,RCA)以分别为约65和120kD的被称为RCA_{60}和RCA_{120}的两种形式存在(Nicholson&Blaustein,J.Biochim.Biophys.Acta 266:543,1972)。A链负责使蛋白质合成失活和杀伤细胞。B链使蓖麻毒素与细胞表面半乳糖残基结合,并且有助于A链转运到胞质溶胶中(Olsnes等,Nature 249:627-631,1974和美国专利No.3,060,165)。

[0273] 核糖核酸酶也与靶向分子缀合以用作免疫毒素(参见Suzuki等,Nat.Biotech.17:265-70,1999)。一些示例性核毒素(ribotoxin)(例如α-帚曲毒蛋白(α-sarcin)和局限曲菌素(restrictocin))在例如Rathore等,Gene 190:31-5,1997;和Goyal和Batra,Biochem.345 Pt 2:247-54,2000中讨论。加利车霉素首次分离自棘孢小单孢(Micromonospora echinospora),并且是烯二炔类抗肿瘤抗生素家族的成员,其造成DNA中的双链断裂,导致凋亡(参见,例如Lee等,J.Antibiot.42:1070-87,1989)。该药物是临床试验中免疫毒素的毒性部分(参见,例如Gillespie等,Ann.Oncol.11:735-41,2000)。

[0274] 相思豆毒蛋白包含来自相思子(Abrus precatorius)的毒性凝集素。毒素原理,相思豆毒蛋白a、b、c和d的分子量为约63至67kD,并且由两个二硫键连接的多肽链A和B构成。A链抑制蛋白质合成;B链(相思豆毒蛋白-b)与D-半乳糖残基结合(参见Funatsu等,Agr.Biol.Chem.52:1095,1988;以及Olsnes,Methods Enzymol.50:330-335,1978)。

[0275] CAR、表达CAR的T细胞、对本文中公开的一种或更多种抗原具有特异性的单克隆抗体、其抗原结合片段也可与可检测标志物缀合;例如能够通过以下检测的可检测标志物:ELISA、分光光度法、流式细胞术、显微术或诊断成像技术(例如计算机断层扫描(computed tomography,CT)、计算机轴向断层扫描(computed axial tomography,CAT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging,NMRI)、磁共振断层扫描(magnetic resonance tomography,MTR)、超声、纤维镜检查和腹腔镜检查)。可检测标志物的一些具体的非限制性实例包括荧光团、化学发光剂、酶连接、放射性同位素和重金属或化合物(例如用于通过MRI检测的超顺磁性铁氧化物纳米晶体)。例如,可用的可检测标志物包括荧光化合物,包括荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、5-二甲基胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白、镧系元素磷光体等。生物发光标志物也是有用的,例如萤光素酶、绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein,GFP)、黄色荧光蛋白(Yellow fluorescent protein,YFP)。CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分也可与可用于检测的酶(例如辣根过氧化物酶、β-半乳糖苷酶、萤光素酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶等)缀合。当CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分与可检测酶缀合时,其可通过添加另外的试剂来检测,酶使用该试剂产生可辨别的反应产物。例如,当存在试剂辣根过氧化物酶时,添加过氧化氢和二氨基联苯胺产生视觉上可检测的有色反应产物。CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分也可与生物素缀合,并且通过间接测量亲和素或链霉亲和素结

合来检测。应指出,亲和素本身可与酶或荧光标记缀合。

[0276] CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分可与顺磁性试剂(例如钆)缀合。顺磁性试剂(例如超顺磁性铁氧化物)也可用作标记。抗体也可与镧系元素(例如铕和镝)和锰缀合。抗体或抗原结合片段还可用被第二报道物识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、第二抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)标记。

[0277] CAR、表达CAR的T细胞、抗体或其抗原结合部分也可与放射性标记的氨基酸缀合。放射性标记可用于诊断目的和治疗目的二者。例如,放射性标记可用于通过x射线、发射光谱或其他诊断技术来检测本文中公开的一种或更多种抗原和表达抗原的细胞。此外,放射性标记可治疗性地用作毒素以用于在对象中治疗肿瘤,例如用于治疗神经母细胞瘤。多肽标记的一些实例包括但不限于以下放射性同位素或放射性核苷酸:^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I。

[0278] 检测这样的可检测标志物的手段是本领域技术人员公知的。因此,例如,可使用照相胶片或闪烁计数器检测放射性标记,可使用光电检测器检测荧光标记以检测发射的照射。通常通过向酶提供底物并检测酶对底物之作用产生的反应产物来检测酶标记,并通过简单地使有色标记可视化来检测比色标记。

[0279] D.核苷酸、表达、载体和宿主细胞

[0280] 本发明的一个实施方案还提供了包含编码本文中所述的任何CAR、抗体或其抗原结合部分(包括其功能性部分和功能性变体)的核苷酸序列的核酸。本发明的核酸可包含编码本文中所述的任何前导序列、抗原结合结构域、跨膜结构域和/或胞内T细胞信号传导结构域的核苷酸序列。

[0281] 在一些实施方案中,核苷酸序列可以是经密码子修饰的。不受特定理论的约束,认为核苷酸序列的密码子优化提高了mRNA转录物的翻译效率。核苷酸序列的密码子优化可涉及将天然密码子替换成编码相同氨基酸但可被细胞内更容易获得的tRNA翻译的另一密码子,从而提高翻译效率。核苷酸序列的优化还可降低干扰翻译的二级mRNA结构,从而提高翻译效率。

[0282] 在本发明的一个实施方案中,核酸可包含编码本发明CAR的抗原结合结构域的经密码子修饰的核苷酸序列。在本发明的另一个实施方案中,核酸可包含编码本文中所述的任何CAR(包括其功能性部分和功能性变体)的经密码子修饰的核苷酸序列。

[0283] 本文中使用的“核酸”包括“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸分子”,并且通常意指DNA或RNA的聚合物,其可以是单链或双链的,合成的或从天然来源获得(例如,分离和/或纯化)的,其可包含天然、非天然或改变的核苷酸,并且其可包含天然、非天然或改变的核苷酸间连接,例如氨基磷酸酯连接或硫代磷酸酯连接,而不是存在于未经修饰的寡核苷酸的核苷酸之间的磷酸二酯。在一些实施方案中,核酸不包含任何插入、缺失、倒位和/或替换。然而,如本文中所讨论的,在一些情况下,核酸包含一个或更多个插入、缺失、倒位和/或替换可以是合适的。

[0284] 重组核酸可以是具有非天然存在的序列或具有通过序列的两个在其他情况下分开的区段的人工组合制备的序列的核酸。这种人工组合通常通过化学合成,或者更常见地通过分离的核酸区段的人工操作,例如通过基因工程技术(例如Sambrook等(同上)中描述的那些)来完成。可使用本领域中已知的方法基于化学合成和/或酶促连接反应来构建核

酸。参见,例如Sambrook等(同上)和Ausubel等(同上)。例如,可使用天然存在的核苷酸或多种经修饰核苷酸来化学合成核酸,所述经修饰核苷酸被设计成提高分子的生物学稳定性或提高杂交后形成的双链体的物理稳定性(例如硫代磷酸酯衍生物和吖啶取代的核苷酸)。可用于产生核酸的经修饰核苷酸的一些实例包括但不限于:5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基辫苷、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-取代腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基辫苷、5’-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧基乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、辫苷、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧基乙酸甲酯、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶和2,6-二氨基嘌呤。或者,本发明的一种或更多种核酸可从公司(例如Integrated DNA Technologies(Coralville,IA,USA))购买。

[0285] 核酸可包含编码任何CAR或其功能性部分或功能性变体的任何分离的或纯化的核苷酸序列。或者,核苷酸序列可包含简并至任何序列或简并序列之组合的核苷酸序列。

[0286] 一个实施方案还提供了分离的或纯化的核酸,所述核酸包含与本文中所述的任何核酸的核苷酸序列互补的核苷酸序列或在严格条件下与本文中所述的任何核酸的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。

[0287] 在严格条件下杂交的核苷酸序列可在高严格条件下杂交。“高严格条件”意指核苷酸序列以比非特异性杂交可检测地更强的量与靶序列(本文中所述的任何核酸的核苷酸序列)特异性杂交。高严格条件包括将具有精确互补序列的多核苷酸或仅包含少数分散的错配的多核苷酸与碰巧具有少数与核苷酸序列匹配的小区域(例如,3至10个碱基)的随机序列区分开的条件。这样的互补小区域比14至17个或更多个碱基的全长互补序列更容易解链,并且高度严格杂交使得它们可易于区分。相对高的严格条件包括例如低盐和/或高温条件,例如通过在约50℃至70℃的温度下由约0.02M至0.1M NaCl或等同物来提供。这样的高严格条件容许核苷酸序列与模板或靶链之间小的(如果有的话)错配,并且特别适合于检测任何本发明CAR的表达。通常认识到,通过添加提高量的甲酰胺可使条件变得更加严格。

[0288] 还提供了包含与本文中所述的任何核酸具有至少约70%或更多,例如约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%同一性的核苷酸序列的核酸。

[0289] 在一个实施方案中,可将核酸并入到重组表达载体中。在这一点上,一个实施方案提供了包含任何核酸的重组表达载体。为了本文中的目的,术语“重组表达载体”意指经遗传性修饰的寡核苷酸或多核苷酸构建体,当构建体包含编码mRNA、蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列并且在足以使mRNA、蛋白质、多肽或肽在细胞内表达的条件下使载体与细胞接触时,其允许宿主细胞表达mRNA、蛋白质、多肽或肽。载体作为整体不是天然存在的。

[0290] 但是,载体的部分可以是天然存在的。重组表达载体可包含任何类型的核苷酸,包括但不限于DNA和RNA,其可以是单链或双链的,合成的或部分地从天然来源获得的,并且其可包含天然、非天然或改变的核苷酸。重组表达载体可包含天然存在或非天然存在的核苷酸间连接或这两种类型的连接。优选地,非天然存在的或改变的核苷酸或核苷酸间连接不

阻碍载体的转录或复制。

[0291] 在一个实施方案中,重组表达载体可以是任何合适的重组表达载体,并且可用于转化或转染任何合适的宿主细胞。合适的载体包括设计用于繁殖和扩增或者用于表达或用于这二者的载体,例如质粒和病毒。载体可选自pUC系列(Fermentas Life Sciences,Glen Burnie,MD)、pBluescript系列(Stratagene,LaJolla,CA)、pET系列(Novagen,Madison,WI)、pGEX系列(Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)和pEX系列(Clontech,Palo Alto,CA)。

[0292] 也可使用噬菌体载体,例如λűTIO、λűTI 1、λZapII(Stratagene)、EMBL4和λNMI 149。植物表达载体的一些实例包括pBIOl、pBI101.2、pBHOl.3、pBI121和pBIN19(Clontech)。动物表达载体的一些实例包括pEUK-Cl、pMAM和pMAMneo(Clontech)。重组表达载体可以是病毒载体,例如逆转录病毒载体或慢病毒载体。慢病毒载体是来源于慢病毒基因组的至少一部分的载体,尤其包括自我失活性慢病毒载体,如Milone等,Mol.Ther.17(8):1453-1464(2009)中提供的。可用于临床的慢病毒载体的另一些实例包括例如但不限于来自Oxford BioMedica plc的LENTIVECTOR.RTM.基因递送技术,来自Lentigen的LENTIMAX.TM.载体系统等。慢病毒载体的非临床类型也是可用的并且是本领域技术人员已知的。

[0293] 许多转染技术通常是本领域中已知的(参见,例如Graham等,Virology,52:456-467(1973);Sambrook等,同上;Davis等,Basic Methods in Molecular Biology,Elsevier(1986);以及Chu等,Gene,13:97(1981)。

[0294] 转染方法包括磷酸钙共沉淀(参见,例如Graham等,同上)、直接微量注射到培养的细胞中(参见,例如Capecchi,Cell,22:479-488(1980))、电穿孔(参见,例如Shigekawa等,BioTechniques,6:742-751(1988))、脂质体介导的基因转移(参见,例如Mannino等,BioTechniques,6:682-690(1988))、脂质介导的转导(参见,例如Feigner等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,84:7413-7417(1987))和使用高速微弹(microprojectile)的核酸递送(参见,例如Klein等,Nature,327:70-73(1987))。

[0295] 在一个实施方案中,可使用以下中描述的标准重组DNA技术来制备重组表达载体:例如,Sambrook等,同上,以及Ausubel等,同上。可制备环状或线性的表达载体构建体,以包含在原核或真核宿主细胞中有功能的复制系统。复制系统可来自例如ColEl、2μ质粒、λ、SV40、牛乳头瘤病毒等。

[0296] 重组表达载体可包含调节序列,例如转录和翻译起始和终止密码子,其对于将酌情引入载体的宿主细胞(例如,细菌、真菌、植物或动物)的类型是特异性的,并考虑载体是基于DNA还是RNA。重组表达载体可包含限制性位点以促进克隆。

[0297] 重组表达载体可包括一个或更多个标记基因,其允许选择经转化或转染的宿主细胞。标记基因包含杀生物剂抗性,例如对抗生素、重金属等的抗性,在营养缺陷型宿主中互补以提供原养型等。用于本发明表达载体的合适标记基因包括例如新霉素/G418抗性基因、潮霉素抗性基因、组氨醇抗性基因、四环素抗性基因和氨苄青霉素抗性基因。

[0298] 重组表达载体可包含天然或非天然启动子,所述启动子与编码CAR(包括其功能性部分和功能性变体)的核苷酸序列或与和编码CAR的核苷酸序列互补或杂交的核苷酸序列可操作地连接。启动子(例如,强、弱、诱导型、组织特异性和发育特异性)的选择在技术人员

的普通技术范围内。类似地,核苷酸序列与启动子的组合也在技术人员的技术范围内。启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子,例如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子或在鼠干细胞病毒的长末端重复中发现的启动子。

[0299] 重组表达载体可设计成用于瞬时表达、用于稳定表达或用于这二者。此外,可使重组表达载体用于组成型表达或用于诱导型表达。

[0300] 此外,重组表达载体可被制备成包含自杀基因。本文中使用的术语“自杀基因”是指导致表达自杀基因的细胞死亡的基因。自杀基因可以是赋予表达基因的细胞对试剂(例如,药物)的敏感性,并且当细胞接触或暴露于试剂时造成细胞死亡的基因。自杀基因是本领域中已知的(参见,例如,Suicide Gene Therapy:Methods and Reviews,Springer,Caroline J.(Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics,Institute of Cancer Research,Sutton,Surrey,UK),Humana出版社,2004),并且包括例如单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶脱氨酶、嘌呤核苷磷酸化酶和硝基还原酶。

[0301] 一个实施方案还提供了包含本文中所述的任何重组表达载体的宿主细胞。本文中使用的术语“宿主细胞”是指可包含本发明重组表达载体的任何类型的细胞。宿主细胞可以是真核细胞,例如植物、动物、真菌或藻类,或者可以是原核细胞,例如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞(即从生物体(例如人)直接分离的)。宿主细胞可以是贴壁细胞或悬浮细胞(即悬浮生长的细胞)。合适的宿主细胞是本领域中已知的,并且包括例如DH5a大肠杆菌(E.coli)细胞、中国仓鼠卵巢细胞、猴VERO细胞、COS细胞、HEK293细胞等。为了扩增或复制重组表达载体的目的,宿主细胞可以是原核细胞,例如DH5a细胞。为了产生重组CAR的目的,宿主细胞可以是哺乳动物细胞。宿主细胞可以是人细胞。尽管宿主细胞可以是任何细胞类型,可来源于任何类型的组织,并且可处于任何发育阶段,但宿主细胞可以是外周血淋巴细胞(peripheral blood lymphocyte,PBL)或外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)。宿主细胞可以是T细胞。

[0302] 为了本文中的目的,T细胞可以是任何T细胞,例如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系(例如Jurkat、SupT1等)的T细胞,或获自哺乳动物的T细胞。如果获自哺乳动物,则T细胞可获自多种来源,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或流体。T细胞也可以是富集或纯化的。T细胞可以是人T细胞。T细胞可以是从人分离的T细胞。T细胞可以是任何类型的T细胞,并且可处于任何发育阶段,包括但不限于$CD4^+/CD8^+$双阳性T细胞、$CD4^+$辅助T细胞(例如Th1和Th2细胞)、$CD8^+$T细胞(例如,细胞毒T细胞)、肿瘤浸润细胞、记忆T细胞、记忆干细胞(即Tscm)、幼稚T细胞等。T细胞可以是$CD8^+$T细胞或$CD4^+$T细胞。

[0303] 在一个实施方案中,本文中所述的CAR可用于合适的非T细胞。这样的细胞是具有免疫效应功能的那些,例如如NK细胞和由多能干细胞产生的T样细胞。

[0304] 一个实施方案还提供了包含本文中所述的至少一种宿主细胞的细胞群。细胞群可以是异质群,其包含含有所述的任何重组表达载体的宿主细胞,此外还包含至少一种不含任何重组表达载体的其他细胞(例如宿主细胞(例如T细胞)),或者T细胞以外的细胞,例如B细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、红细胞、肝细胞、内皮细胞、上皮细胞、肌细胞、脑细胞等。或者,细胞群可以是基本上同质群,其中群主要包含(例如,基本上由其组成)含有重组表达载体的宿主细胞。群也可以是细胞的克隆群,其中群的所有细胞都是包含重组表达载体的单宿主细胞的克隆,使得群的所有细胞都包含重组表达载体。在本发明的一个实施方案中,细

胞群是包含含有本文中所述的重组表达载体的宿主细胞的克隆群。

[0305] 可分离和/或纯化CAR(包括其功能性部分和变体)、核酸、重组表达载体、宿主细胞(包括其群)和抗体(包括其抗原结合部分)。例如,纯化的(或分离的)宿主细胞制备物是其中宿主细胞比体内天然环境中细胞的纯度更高的制备物。这样的宿主细胞可例如通过标准纯化技术来生产。在一些实施方案中,纯化宿主细胞的制备物,使得宿主细胞占制备物的总细胞含量的至少约50%,例如至少约70%。例如,纯度可以是至少约50%,可以是大于约60%、约70%或约80%,或者可以是约100%。

[0306] E.治疗方法

[0307] 预期本文中公开的CAR可用于在哺乳动物中治疗或预防疾病的方法。在这点上,一个实施方案提供了在哺乳动物中治疗或预防癌症的方法,其包括向哺乳动物施用在哺乳动物中有效治疗或预防癌症之量的CAR、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体和/或其抗原结合部分和/或药物组合物。

[0308] 一个实施方案还包括在施用本文中公开的CAR之前对哺乳动物进行淋巴细胞清除(lymphodepleting)。淋巴细胞清除的一些实例包括但不限于非清髓性淋巴细胞清除化学治疗、清髓性淋巴细胞清除化学治疗、全身辐照等。

[0309] 对于其中施用宿主细胞或细胞群的方法,细胞可以是哺乳动物同种异体或自体的细胞。优选地,细胞是哺乳动物自体的。本文中使用的同种异体意指来源于与引入材料的个体相同物种的不同动物的任何材料。当一个或更多个基因座的基因不同时,两个或更多个个体被认为彼此是同种异体的。在一些方面中,来自相同物种的个体的同种异体材料可以是基因上足够不同以抗原性地相互作用。本文中使用的“自体”意指来自随后重新引入材料的个体的同一个体的任何材料。

[0310] 本文中提及的哺乳动物可以是任何哺乳动物。本文中使用的术语“哺乳动物”是指任何哺乳动物,包括但不限于啮齿目的哺乳动物,例如小鼠和仓鼠,以及兔形目(Lagomorpha)的哺乳动物,例如兔。哺乳动物可来自食肉目(Carnivora),包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗)。哺乳动物可来自偶蹄目(order Artiodactyla),包括牛科(牛)和猪科(猪),或者奇蹄目(order Perissodactyla),包括马科(马)。哺乳动物可以是灵长目、Ceboid或Simoid(猴),或者类人猿目(order Anthropoids)(人和猿)。优选地,哺乳动物是人。

[0311] 对于所述方法,癌症可以是任何癌症,包括以下中的任一种:急性淋巴细胞癌、急性髓性白血病、肺泡状横纹肌肉瘤、膀胱癌症(例如膀胱癌)、骨癌、脑癌(例如髓母细胞瘤)、乳腺癌、肛门癌、肛管癌或肛门直肠癌、眼癌、肝内胆管癌、关节癌、颈癌、胆囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、外阴癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性癌、结肠癌、食管癌、宫颈癌、纤维肉瘤、胃肠的类癌肿瘤、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、肾癌、喉癌、白血病、液体肿瘤、肝癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌和肺腺癌)、淋巴瘤、间皮瘤、肥大细胞瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、B慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)和伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、卵巢癌、胰腺癌、腹膜癌、网膜癌和肠系膜癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、小肠癌、软组织癌、实体瘤、滑膜肉瘤、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和输尿管癌。

[0312] 本文中使用的术语“治疗”和“预防”以及从其来源的词语不必需意味着100%或完

全治疗或预防。相反,存在不同程度的治疗或预防,本领域普通技术人员认为其具有潜在的益处或治疗效果即可。在这一点上,该方法可提供对哺乳动物中癌症的任何量或任何水平的治疗或预防。

[0313] 此外,由该方法提供的治疗或预防可包括治疗或预防所治疗或预防的疾病(例如,癌症)的一种或更多种病症或症状。而且,为了本文中的目的,"预防"可涵盖延迟疾病或其症状或病症的发作。

[0314] 另一个实施方案提供了在哺乳动物中检测癌症之存在的方法,其包括:(a)使来自哺乳动物的包含一个或更多个细胞的样品与CAR、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体和/或其抗原结合部分或药物组合物接触,从而形成复合体,(b)以及检测该复合体,其中复合体的检出指示哺乳动物中癌症的存在。

[0315] 样品可通过任何合适的方法(例如活检或尸检)获得。活检是从个体中取出组织和/或细胞。这样的取出可以是从个体收集组织和/或细胞,以便在取出的组织和/或细胞上进行实验。该实验可包括确定个体是否具有和/或患有某病症或疾病状态的实验。病症或疾病可以是例如癌症。

[0316] 关于在哺乳动物中检测增殖性病症(例如癌症)之存在的方法的一个实施方案,包含哺乳动物细胞的样品可以是包含全细胞、其裂解物或全细胞裂解物级分(例如,核或胞质级分、全蛋白质级分或核酸级分)的样品。如果样品包含全细胞,则细胞可以是哺乳动物的任何细胞,例如任何器官或组织的细胞,包括血细胞或内皮细胞。

[0317] 接触可相对于哺乳动物在体外或体内发生。优选地,接触是体外的。

[0318] 此外,复合体的检测可通过本领域中已知的任意数量的方式进行。例如,可用可检测标记(例如如上文公开的放射性同位素、荧光团(例如,异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE)))、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶)和元素颗粒(例如,金颗粒))来标记本文中公开的CAR、本文中所述的多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或抗体或其抗原结合部分。

[0319] 测试CAR识别靶细胞的能力和抗原特异性的方法是本领域中已知的。例如,Clay等,J.Immunol,163:507-513(1999)教导了测量细胞因子(例如,干扰素-γ、粒细胞/单核细胞集落刺激因子(granulocyte/monocyte colony stimulating factor,GM-CSF)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNF-α)或白介素2(interleukin 2,IL-2))释放的方法。另外,可通过测量细胞的细胞毒性来评价CAR功能,如Zhao等,J.Immunol.174:4415-4423(2005)中所述。

[0320] 另一个实施方案提供了本发明的CAR、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体或其抗原结合部分和/或药物组合物用于在哺乳动物中治疗或预防增殖性病症(例如癌症)的用途。癌症可以是本文中所述的任何癌症。

[0321] 任何施用方法都可用于所公开的治疗剂,包括局部施用和全身施用。例如,可使用表面、经口、血管内(例如静脉内)、肌内、腹膜内、鼻内、皮内、鞘内和皮下施用。具体施用方式和剂量方案将由主治临床医生考虑病例的详情(例如,对象、疾病、涉及的疾病状态以及治疗是否是预防性的)来选择。在施用多于一种药剂或组合物的情况下,可使用一种或更多种施用途径;例如,化学治疗剂可经口施用,并且抗体或抗原结合片段或缀合物或组合物可静脉内施用。施用方法包括注射,其中CAR、CAR T细胞、缀合物、抗体、抗原结合片段或组合

物提供在无毒可药用载体(例如水、盐水、林格液、葡萄糖溶液、5％人血清白蛋白、固定油、油酸乙酯或脂质体)中。在一些实施方案中,可使用所公开化合物的局部施用,例如通过将抗体或抗原结合片段施用于除去肿瘤的组织区域或怀疑易于发生肿瘤的区域。在一些实施方案中,包含治疗有效量的抗体或抗原结合片段的药物制剂的持续肿瘤内(或肿瘤旁)释放可以是有益的。在另一些实例中,将缀合物作为滴眼剂表面施用于角膜,或玻璃体内施用到眼中。

[0322] 所公开的治疗剂可配制成适合精确剂量的单独施用的单位剂型。另外,所公开的治疗剂可以以单剂量或多剂量方案施用。多剂量方案是其中主要治疗过程可具有多于一个分开的剂量(例如1至10个剂量),然后根据需要以随后的时间间隔给予其他剂量以维持或加强组合物的作用的方案。治疗可涉及在数天到数个月甚至数年的时期中化合物的每日剂量或多个每日剂量。因此,剂量方案还将至少部分地基于待治疗的对象的特定需求来确定,并将取决于施用操作者的判断。

[0323] 抗体或缀合物的典型剂量可以是约0.01至约30mg/kg,例如约0.1至约10mg/kg。

[0324] 在一些具体的实例中,以多个每日给药方案(例如至少两个连续日,10个连续日等,例如持续数周、数月或数年的时间),向对象施用包含缀合物、抗体、组合物、CAR、CAR T细胞或另外的药剂中的一种或更多种的治疗组合物。在一个实例中,向对象施用缀合物、抗体、组合物或另外的药剂至少30天,例如至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少12个月、至少24个月或至少36个月的时间。

[0325] 在一些实施方案中,所公开的方法包括与所公开的抗体、抗原结合片段、缀合物、CAR或表达CAR的T细胞组合,向对象提供手术、放射治疗和/或化学治疗剂(例如,先后地、基本上同时或同时)。这样的药剂和治疗的方法和治疗剂量是本领域技术人员已知的,并且可由熟练的临床医生确定。另外的药剂的制备和给药方案可根据制造商的说明书使用或由熟练的从业人员根据经验确定。这样的化学治疗的制备和给药方案也描述在Chemotherapy Service,(1992)编辑,M.C.Perry,Williams&Wilkins,Baltimore,MD中。

[0326] 在一些实施方案中,组合治疗可包括向对象施用治疗有效量的另外的癌症抑制剂。可与组合治疗一起使用的另一些治疗剂的一些非限制性实例包括微管结合剂、DNA嵌入剂或交联剂、DNA合成抑制剂、DNA和RNA转录抑制剂、抗体、酶、酶抑制剂、基因调节剂和血管生成抑制剂。这些药剂(以治疗有效量施用)和治疗可单独或组合使用。例如,可将任何合适的抗癌剂或抗血管生成剂与本文中公开的CAR、CAR-T细胞、抗体、抗原结合片段或缀合物组合施用。这样的药剂的方法和治疗剂量是本领域技术人员已知的,并且可由熟练的临床医生确定。

[0327] 另外的化学治疗剂包括但不限于烷化剂,例如氮芥类(例如,苯丁酸氮芥、二氯乙基甲胺(chlormethine)、环磷酰胺、异环磷酰胺和美法仑)、亚硝基脲类(例如,卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀和链脲霉素)、铂化合物(例如,卡铂、顺铂、奥沙利铂和BBR3464)、白消安、达卡巴嗪、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、丙卡巴肼、替莫唑胺、噻替派和乌拉莫司汀(uramustine);抗代谢物类,例如叶酸类(例如,甲氨喋呤、培美曲塞和雷替曲塞)、嘌呤类(例如,克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、巯嘌呤和硫鸟嘌呤)、嘧啶类(例如,卡培他滨)、阿糖胞苷、氟尿嘧啶和吉西他滨;植物生物碱,例如鬼臼类(例如,依托泊苷和替尼泊苷)、紫杉烷类(例如,多西他赛和紫杉醇)、长春花类(例如,长春花碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞

滨);细胞毒性/抗肿瘤抗生素,例如蒽环类家族成员(例如,柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌和戊柔比星)、博来霉素、利福平、羟基脲和丝裂霉素;拓扑异构酶抑制剂,例如拓扑替康和伊立替康;单克隆抗体,例如阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、吉妥珠单抗、利妥昔单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗;光敏剂,例如氨基乙酰丙酸、氨基乙酰丙酸甲酯、卟吩姆钠(porfimer sodium)和维替泊芬;以及另一些药剂,例如阿利维A酸、六甲蜜胺、安丫啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼、贝沙罗汀、贝伐单抗、硼替佐米、塞来昔布、地尼白介素(denileukin diftitox)、厄罗替尼、雌莫司汀、吉非替尼、羟基脲、伊马替尼、拉帕替尼、帕唑帕尼、喷司他丁、马索罗酚(masoprocol)、米托坦、培门冬酶(pegaspargase)、他莫昔芬、索拉非尼、舒尼替尼、威罗菲尼(vemurafinib)、凡德他尼和维甲酸。这样的药剂的选择和治疗剂量是本领域技术人员已知的,并且可由熟练的临床医生确定。

[0328] 组合治疗可提供协同作用并证明是协同的,即当活性成分一起使用时实现的效果大于单独使用化合物所产生的效果的总和。当活性成分如下时可获得协同作用:(1)在组合的单位剂型中共配制并同时施用或递送;(2)作为独立制剂交替或平行递送;或(3)通过一些其他方案。当交替递送时,例如通过在分开的注射器中的不同注射先后施用或递送化合物时可获得协同作用。一般来说,在交替期间,先后(即,依次)施用每种活性成分的有效剂量,而在组合治疗中,两种或更多种活性成分的有效剂量一起施用。

[0329] 在一个实施方案中,在抗癌治疗之后将有效量的与本文中公开的一种或更多种抗原特异性结合的抗体或抗原结合片段或其缀合物施用于患有肿瘤的对象。在已经流逝了足够量的时间以允许所施用的抗体或抗原结合片段或缀合物与各癌细胞上表达的抗原形成免疫复合体之后,检测免疫复合体。免疫复合体的存在(或不存在)指示治疗的有效性。例如,与在治疗之前取得的对照相比免疫复合体的提高指示治疗是无效的,而与在治疗之前取得的对照相比免疫复合体的降低指示治疗是有效的。

[0330] F.生物药物组合物

[0331] 本文中提供了用于基因治疗、免疫治疗和/或细胞治疗的生物药物或生物制品组合物(以下称为“组合物”),所述组合物包含在载体(例如可药用载体)中的所公开的CAR、或表达CAR的T细胞、抗体、抗原结合片段、缀合物、CAR或表达与本文中公开的一种或更多种抗原特异性结合的CAR的T细胞中的一种或更多种。该组合物可制备成单位剂型用于向对象施用。施用的量和时间由治疗临床医生决定,以达到期望的结局。组合物可配制用于全身(例如静脉内)或局部(例如肿瘤内)施用。在一个实例中,公开的CAR、或表达CAR的T细胞、抗体、抗原结合片段、缀合物配制成用于肠胃外施用,例如静脉内施用。包含如本文中公开的CAR、或表达CAR的T细胞、缀合物、抗体或抗原结合片段的组合物用于例如治疗和检测肿瘤,例如但不限于神经母细胞瘤。在一些实例中,组合物可用于治疗或检测癌。包含如本文中公开的CAR、或表达CAR的T细胞、缀合物、抗体或抗原结合片段的组合物还用于例如检测病理性血管生成。

[0332] 用于施用的组合物可包含溶解在可药用载体(例如水性载体)中的CAR、或表达CAR的T细胞、缀合物、抗体或抗原结合片段的溶液。可使用多种水性载体,例如缓冲盐水等。这些溶液是无菌的,并且通常不含不期望的物质。这些组合物可通过常规、公知的灭菌技术灭菌。所述组合物可根据需要包含可药用辅助物质以接近生理条件,例如pH调节剂和缓冲剂、

毒性调节剂、辅助剂等,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。在这些制剂中,CAR、或表达CAR的T细胞、抗体或抗原结合片段或缀合物的浓度可广泛地变化,并将主要根据所选择的具体施用方式和对象的需要基于流体体积、黏度、体重等来进行选择。制备用于基因治疗、免疫治疗和/或细胞治疗的这样的剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的或将是明显的。

[0333] 用于静脉内施用的典型组合物包含每个对象每天约0.01至约30mg/kg抗体或抗原结合片段或缀合物(或相应剂量的CAR、或表达CAR的T细胞、包含抗体或抗原结合片段的缀合物)。制备可施用的组合物的实际方法对于本领域技术人员来说将是已知的或明显的,并且在出版物如Remington's Pharmaceutical Science,第19版Mack Publishing Company,Easton,PA(1995)中更详细地描述。

[0334] CAR、或表达CAR的T细胞、抗体、抗原结合片段或缀合物可以以经冻干的形式提供,并且在施用之前用无菌水再水化,但是其也可以以已知浓度的无菌溶液提供。然后将CAR、或表达CAR的T细胞、抗体或抗原结合片段或缀合物的溶液添加至输注袋,所述输注袋包含0.9%氯化钠(USP),并且在一些情况下以0.5至15mg/kg体重的剂量施用。本领域中在施用抗体或抗原结合片段和缀合物药物中有相当多的经验可获得;例如,自1997年批准Rituxan®以来,抗体药物已在美国上市。CAR、或表达CAR的T细胞、抗体、其抗原结合片段和缀合物可通过缓慢输注而不是通过静脉内推注或快速浓注(bolus)施用。在一个实例中,施用较高负荷剂量,随后将施用剂量维持在较低水平。例如,4mg/kg抗体或抗原结合片段(或相应剂量的包含抗体或抗原结合片段的缀合物)的初始负载剂量可在约90分钟的时间内输注,然后如果先前的剂量良好耐受,则每周2mg/kg的维持剂量在约30分钟的时间内输注,持续4至8周。

[0335] 控释胃肠外制剂可制备为植入物、油性注射剂或制备为颗粒体系。对于蛋白质递送系统的广泛概述,参见,Banga,A.J.,Therapeutic Peptides and Proteins:Formulation,Processing,and Delivery Systems,Technomic Publishing Company,Inc.,Lancaster,PA,(1995)。颗粒体系包括微球、微粒、微囊、纳米囊、纳米球和纳米粒。微囊包含治疗性蛋白质(例如细胞毒素或药物)作为核心。在微球中,治疗剂分散在整个颗粒中。小于约1μm的颗粒、微球和微囊通常分别被称为纳米粒、纳米球和纳米囊。毛细血管具有约5μm的直径,所以仅纳米粒是静脉内施用的。微粒的直径通常为约100μm,并且皮下或肌内施用。参见例如Kreuter,J.,Colloidal Drug Delivery Systems,J.Kreuter,编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York,NY,第219至342页(1994);和Tice&Tabibi,Treatise on Controlled Drug Delivery,A.Kydonieus,编辑,Marcel Dekker,Inc.New York,NY,第315至339页,(1992)。

[0336] 聚合物可用于本文中公开的CAR、或表达CAR的T细胞、抗体或抗原结合片段或缀合物组合物的离子受控的释放。用于受控的药物递送的多种可降解和不可降解的聚合物基质是本领域中已知的(Langer,Accounts Chem.Res.26:537-542,1993)。例如,嵌段共聚物泊洛沙姆407在低温下作为黏性流动液体存在,但在体温下形成半固体凝胶。已显示其是配制和持续递送重组白介素-2和脲酶的有效载剂(Johnston等,Pharm.Res.9:425-434,1992;和Pec等,J.Parent.Sci.Tech.44(2):58-65,1990)。或者,羟基磷灰石已被用作蛋白质受控释放的微载体(Ijntema等,Int.J.Pharm.112:215-224,1994)。在另一个方面中,脂质体用于

脂质封装之药物的受控释放以及药物靶向(Betageri等,Liposome Drug Delivery Systems,Technomic Publishing Co.,Inc.,Lancaster,PA(1993))。用于治疗性蛋白质的受控递送的许多另外的系统是已知的(参见美国专利No.5,055,303、美国专利No.5,188,837、美国专利No.4,235,871、美国专利No.4,501,728、美国专利No.4,837,028、美国专利No.4,957,735、美国专利No.5,019,369、美国专利No.5,055,303、美国专利No.5,514,670、美国专利No.5,413,797、美国专利No.5,268,164、美国专利No.5,004,697、美国专利No.4,902,505、美国专利No.5,506,206、美国专利No.5,271,961、美国专利No.5,254,342和美国专利No.5,534,496)。

[0337] G.药盒

[0338] 在一个方面中,还提供了使用本文中公开的CAR的药盒。例如,用于在对象中治疗肿瘤或制备表达本文中公开的一种或更多种CAR的CAR T细胞的药盒。药盒通常将包含如本文中公开的公开的抗体、抗原结合片段、缀合物、核酸分子、CAR或表达CAR的T细胞。可在药盒中包含多于一种所公开的抗体、抗原结合片段、缀合物、核酸分子、CAR或表达CAR的T细胞。

[0339] 药盒可包含容器和在容器上或与容器缔合的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器等。容器可由多种材料(例如玻璃或塑料)形成。容器通常容纳包含所公开的抗体、抗原结合片段、缀合物、核酸分子、CAR或表达CAR的T细胞中的一种或更多种的组合物。在数个实施方案中,容器可具有无菌入口(例如,容器可以是静脉内溶液袋或小瓶,其具有可被皮下注射针头刺穿的塞)。标签或包装插页指示组合物用于治疗特定病症。

[0340] 标签或包装插页通常将还包含例如在治疗或预防肿瘤或制备CAR T细胞的方法中使用所公开的抗体、抗原结合片段、缀合物、核酸分子、CAR或表达CAR的T细胞的说明书。包装插页通常包含习惯上包含在治疗产品的商业包装中的说明书,其包含关于使用这样的治疗产品的适应证、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。指导材料可以是以电子形式(例如计算机软盘或光盘)书写的,或者可以是可视的(例如视频文件)。药盒还可包含另外的组分以有利于为其设计药盒的特定应用。因此,例如,药盒可另外地包含检测标记的手段(例如酶标记的酶底物、检测荧光标记的滤波装置、合适的次级标记(例如二抗)等)。药盒可另外包含常规用于实践特定方法的缓冲剂和其他试剂。这样的药盒和合适的内容物是本领域技术人员公知的。

实施例

[0341] 通过以下实施例进一步举例说明了本发明,这些实施例不应以任何方式被解释为对本发明范围加以限制。相反,应清楚地理解,在不脱离本发明的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可采取多种其他实施方案、修改及其等同方案,在阅读了本文中的描述之后,所述其他实施方案、修改及其等同方案本身已向本领域技术人员提示。

[0342] 实施例1

[0343] 从完全人酵母展示ScFv文库分离人CD38特异性抗体

[0344] 材料和方法:

[0345] 使用大的酵母展示人初始单链可变片段(ScFv)抗体文库来分离本文中所述的抗人CD38抗体。该文库是使用来自多于60名个体的人抗体基因储库的集合构建的。进行三轮

磁活化细胞分选(magnetic-activated cell sorting,MACS)以将人ScFv结合物富集至与人IgG1 Fc融合的重组人CD38胞外结构域(称为CD38-Fc)。对于第一轮酵母文库淘选,将酵母展示ScFv文库(5×10^{10}个细胞)与15ml PBSA(由杜氏(Dulbecco's)磷酸盐缓冲盐水(PBS)缓冲液中的0.1%牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin,BSA)组成)中的5μg/mL CD38-Fc在室温下在旋转器上孵育1.5小时。在用25ml PBSA洗涤两次之后,将酵母文库混合物与100μL蛋白G微珠(Miltenyi Biotec)在室温下在旋转器上孵育30分钟。在洗涤一次之后,将文库混合物重悬于50ml PBSA中,并加载到MACS细胞分离柱(LS柱)上。在用10ml PBSA洗涤3次之后,然后将柱的酵母展示的ScFv结合物用2ml PBSA洗脱两次。将这些洗脱的酵母细胞合并,并随后重悬于50ml SDCAA培养基(在1L水中的20g D-葡萄糖、6.7g无氨基酸BD Difco™酵母氮源基础、5g Bacto™酪蛋白氨基酸、5.4g Na2.HPO4和8.56g NaH2PO4.H2O)中,并在30℃下在以225rpm的振荡下扩增20小时。然后在SGCAA培养基(由SDCAA培养基的相同组分组成,但包含半乳糖而不是葡萄糖)中在30℃下在以225rpm的振荡下诱导扩增的库,持续另外的16小时,并用于下一轮淘选。相同的过程再重复两次以富集CD38-Fc特异性结合物。

[0346] 为了进一步富集具有更高亲和力和更好特异性的结合物,使用基于FACS的分选以从库中分离最强的结合物。将诱导的库与1μg/ml CD38-Fc在室温下孵育1小时,并随后用抗c-Myc-Alexa 488和山羊抗Hu-Fc PE缀合物染色,对相对于FITC信号具有最高PE的库的前1%进行设门和分选。将分选的库在SDCAA培养基中扩增,并提取酵母质粒DNA并将其转化到细菌中用于单克隆DNA测序。对40个随机克隆进行测序,并鉴定了36个独特的序列。将十四(14)个分别命名为M3801、M3802、M3803、M3804、M3806、M3808、M3809、M3810、M3811、M3812、M3815、M3816和M3817的CD38 ScFv克隆克隆到CAR构建体中用于CAR-T功能筛选,如实施例2,表1中所示。M3815_P,其是M3815 CD38 ScFv克隆的变体,在连接ScFv的重链和轻链的链内接头的序列方面与M3815不同,也被克隆到CAR构建体中用于CAR-T功能筛选,如实施例2,表1中所示。另外,用作新的基于人抗CD38 ScFv的CAR构建体的阳性对照并且来源于单克隆抗体达雷木单抗的M8DR H_L和M8DR L_H被克隆到CAR构建体中用于CAR-T功能筛选,如实施例2,表1中所示。

[0347] 实施例2

[0348] 并入了来源于酵母展示文库的完全人结合物ScFv序列的靶向CD38的CAR T构建体的产生

[0349] 针对AML存在很少的治疗选项,并且治疗相关的毒性和治疗之后的疾病复发是常见的。此外,使用非人序列(例如小鼠来源的抗体)的免疫治疗可导致患者的治疗排斥或不良反应。为了开发针对AML的新CAR T治疗,设计了15种并入了完全人ScFv靶向结构域的靶向CD38的CAR T构建体,并评价了抗肿瘤活性。

[0350] 材料和方法:

[0351] (a)细胞系

[0352] MM细胞系MM1.S和RPMI-8226以及人胚肾系293T购自美国组织培养物保藏中心(American Tissue Culture Collection,ATCC,Manassas,VA)。通过用编码萤火虫萤光素酶的慢病毒载体(Lentigen)稳定转导野生型肿瘤系来产生萤光素酶表达细胞系的单细胞克隆。在捐赠者书面同意的情况下,从奥克拉荷马血液研究所(Oklahoma Blood Institute,OBI)的健康志愿者收集全血。经处理的血沉棕黄层购自OBI(Oklahoma City,

OK)。使用CD4-微珠和CD8-微珠(Miltenyi Biotec,Bergisch Gladbach,Germany)的1:1混合物,根据制造商的方案,通过阳性选择从血沉棕黄层中纯化CD4阳性和CD8阳性人T细胞。

[0353] (b)嵌合抗原受体(CAR)-表达载体的产生

[0354] CAR抗原结合结构域ScFv序列来源于人抗CD38 ScFv。通过将结合物序列与CD8a连接和跨膜结构域(aa 123-191,参考序列ID NP_001759.3)并随后与4-1BB(CD137,aa 214-255,UniProt序列ID Q07011)信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域(CD247,aa 52-163,参考序列ID:NP_000725.1)框内连接来产生CAR T构建体。分别在VH-VL或VL-VH取向上并入了具有来源于单克隆抗体达雷木单抗(并在此称为M8DR)的重链和轻链的对照ScFv的CAR阳性对照构建体LTG2525和LTG2526以类似的方式构建。将CAR构建体序列克隆到第三代慢病毒质粒骨架(Lentigen Technology Inc.,Gaithersburg,MD)中。通过HEK 293T细胞的瞬时转染产生包含慢病毒载体(lentiviral vector,LV)的上清液,并通过对包含慢病毒载体的上清液进行离心使载体沉淀,并储存在-80℃下。

[0355] (c)原代T细胞的纯化和转导

[0356] 使用$CD4^+$和$CD8^+$细胞的免疫磁珠选择根据制造商的方案(Miltenyi Biotec,Bergisch Gladbach,Germany)从全血或血沉棕黄层(在捐赠者书面同意的情况下购自商业供应商)中纯化来自健康志愿者的人原代T细胞。将T细胞在补充有30IU/ml IL-2的TexMACS培养基中以0.3至2×10^6个细胞/ml的密度进行培养,用CD3/CD28 MACS®GMP T细胞TransAct试剂(Miltenyi Biotec)活化并在第2天在存在10μg/ml硫酸鱼精蛋白(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)的情况下用编码CAR构建体的慢病毒载体转导过夜,并在第3天更换培养基。将培养物在补充有30IU/ml IL-2的TexMACS培养基中增殖,直到在第8至10天收获。

[0357] (d)免疫效应物测定(CTL和细胞因子)

[0358] 为了确定细胞介导的细胞毒性(CTL测定),将用萤火虫萤光素酶稳定转导的5,000个靶细胞与CAR T细胞以多种效应物与靶标的比组合并孵育过夜。向每个孔添加SteadyGlo试剂(Promega,Madison WI)并将所得的发光定量为每秒的计数(样品CPS)。仅靶标的孔(最大CPS)和仅靶标的孔加1%吐温-20(最小CPS)用于确定测定范围。比裂解百分比计算为:(1-(样品CPS-最小CPS)/(最大CPS-最小CPS))。去除E:T比为10:1的共培养物的上清液并且通过ELISA(eBioscience,San Diego,CA)分析IFNγ和TNFα浓度。

[0359] (e)CAR表面表达的流式细胞术分析

[0360] 对于细胞染色,从培养物中收获了50万个经CAR T转导的细胞,将其在补充有0.5%牛血清白蛋白(Miltenyi Biotec)的冷AutoMACS缓冲液中洗涤两次,并通过用CD38-His肽(Thermo Fisher Scientific,Waltham,Massachusetts)接着是第二抗His-PE检测试剂(Miltenyi Biotec,Bergisch Gladbach,Germany)进行染色来检测CAR表面表达。根据供应商的方案,在指定的情况下使用与VioBlue荧光团(Miltenyi Biotec)缀合的抗CD4抗体。未转导的细胞用作阴性对照。通过7AAD染色(BD Biosciences,San Jose,CA)来排除所有研究中的死细胞。将细胞洗涤两次并重悬于200μl染色缓冲液中,然后通过流式细胞术进行定量分析。在MACSQuant®10分析仪(Miltenyi Biotec)上进行流式细胞术分析,并使用FlowJo软件(Ashland,OR)生成数据图。

[0361] 结果:

[0362] 该实施例描述了靶向肿瘤抗原CD38的CAR T细胞的产生,所述CAR T细胞用于治疗MM(如果的话)和其他$CD38^+$恶性肿瘤,并杀伤肿瘤微环境中的CD38表达肿瘤抑制细胞。每个CAR均包含来源于人酵母展示文库的人ScFv结合物、CD8铰链和跨膜结构域、4-1BB共刺激结构域和CD3ζ活化结构域(图1)。

[0363] 下表1详细说明了已开发的CAR38构建体(由LTG编号命名),以及每个构建体中使用的相应的ScFv序列名称。比较性对照CAR序列LTG2525和LTG2526分别在重-轻和轻-重的取向上并入了来源于达雷木单抗抗体重链和轻链的ScFv。

[0364] 表1-抗CD38 CAR T构建体LTG编号和相应的ScFv名称

[0365]

CAR构建体LTG#	CD38 ScFv结合物
2089	M3801
2090	M3802
2091	M3803
2092	M3804
2093	M3806
2094	M3808
2095	M3809
2096	M3810
2097	M3811
2098	M3812
2099	M3815
2501	M3815_P
2502	M3816
2503	M3817
2525	M8DR H_L
2526	M8DR L_H

[0366] CD38 CAR设计图解在图1中示出。将靶向CD38的完全人ScFv结合物与CD8铰链和跨膜结构域、4-1BB共刺激结构域和CD3ζ活化结构域框内连接。将CAR序列并入到第三代慢病毒载体中并应用于原代人T细胞以用于转导。并入了单链可变片段(ScFv)序列的抗CD38 CAR的表面表达在图2中示出。每个含ScFv的CAR的表达水平通过在如下的两步染色程序中对来自健康供体的经LV转导的T细胞进行流式细胞术分析来确定:步骤1:CD38-His标记的肽;接着是步骤2:抗His PE试剂。如CD38-His检测到的,并且与未转导的T细胞对照(UTD)相比,基于ScFv的抗CD38 CAR构建体的子集在人原代T细胞中高度表达,图2。所有经转导的构建体均以高比率(40%至95%,以活T细胞的CAR T^+%表示)表达CAR T细胞,其中例外的是构建体LTG2097、LTG2503,其具有少于20%的CAR T阳性T细胞。阴性对照-来自相同供体的未转导T细胞(UTD)和抗His PE对照(FMO PE)未显示出明显的CAR T表达,表明了CAR T染色的特异性。如图3A至3C中所示,对于大多数所分析的构建体,证明了抗CD38 CAR的高细胞裂解活性。未转导的T细胞(UTD)用作CAR细胞裂解功能的阴性对照。将人原代T细胞用编码CAR构建体的LV转导(参见方法),然后与$CD38^+$肿瘤系MM1.S、RPMI-8226或CD38阴性对照系HEK293孵育18小时。用萤火虫萤光素酶稳定地转导每个靶标系,以便于在基于发光的体外

杀伤测定中检测存活的肿瘤细胞级分。效应物CAR T细胞和肿瘤细胞以5、10、20的效应物与靶标(E:T)的比组合,以比较和对比不同CAR构建体的效力(图3A至3C)。RPMI-8226细胞是对CD38 CAR介导的肿瘤杀伤最易感的细胞系,其中大多数CAR构建体在最低的为5的E:T比下实现了超过80%的肿瘤裂解(图3A)。受试的所有构建体均有效裂解RPMI-8226,而阴性对照UTD组未引起明显的肿瘤裂解(在最高的为20的E:T比下观察到UTD的最高细胞裂解活性为10%,在较低E:T比的情况下未产生可检测的肿瘤裂解)。因此,靶向CD38的T细胞构建体对RPMI-8226的裂解是抗原特异性的。与RPMI-8226相比,具有最低细胞裂解活性水平的构建体是LTG2090、LTG2098和LTG2099,并且它们在E:T比为1:5时分别实现了＜70%、＜40%和＜10%的肿瘤杀伤(图3A)。值得注意的是,这些CAR构建体的较低细胞裂解功能与其表面表达水平无关,表面表达水平相对较高:分别为＞45%、＞75%、＞65%,如图2中所示。因此,不能仅基于CAR表面表达预测CAR构建体的功能,并且最佳CAR候选物的选择不是微不足道的。受试的第二$CD38^+$肿瘤系MM1.S表现出了与受试的抗CD38 CAR构建体类似的杀伤效力分布,并且由于与RPMI-8228相比对杀伤的易感性更低,CAR构建体的杀伤效力的差异更明显,并允许更准确地比较CAR效力(图3B)。在MM1.S测定中,与RPMI-8226测定中的一样,构建体LTG2090、LTG2098和LTG2099是该组中效力最低的,因此再次证实了靶向CD38的CAR的细胞裂解活性是肿瘤抗原特异性的,并且CAR对CAR功能评估可推广到CD38阳性细胞系。另外,与其他的受试CAR构建体相比,CAR构建体LTG2502的中等细胞裂解活性在MM1S杀伤测定中显示(图3B)。与RPMI-8226类似,阴性测定对照UTD在MM1.S肿瘤系中没有可辨别的杀伤活性,表明杀伤是CAR依赖性的(图3B)。

[0367] 缺乏CD38表达的293T肿瘤系作为CAR功能的阴性/特异性对照进行测试(图3C)。该测定中的背景细胞裂解水平基于UTD阴性对照确定,并且其不超过10%(图3C)。除E:T比为10:1和20:1的CAR构建体LTG2501之外,所有靶向CD38的CAR T构建体都没有持续表现出超过10%的背景水平的293T细胞的裂解(图3C)。因此,在该组中测试的CAR T构建体是靶标特异性的,而构建体LTG2501可能是特异性较低的,并且因此可介导靶标毒性。该CAR特性的发现需要经验性测试并且不可预测,因此再次证明了本发明的非平凡性。

[0368] 然后评价了抗CD38 CAR T细胞响应于表达抗原的靶细胞而产生细胞因子的能力(图4A至4B)。IFNγ和TNFα是促炎细胞因子,已知其与T细胞活化和细胞裂解活性相一致以高比率分泌。将对CD38表达呈阳性的肿瘤系RPMI-8226和MM1.S或对CD38表达呈阴性的293T与并入了CAR38构建体的CAR T细胞或阴性未转导T细胞(UTD)以10:1的效应物与靶标的比共孵育过夜,并通过ELISA分析培养物上清液的IFNγ(图4A)和TNFα(图4B)。对于IFNγ和TNFα,通过受试CAR构建体产生细胞因子的模式是类似的。具有最高IFNγ和TNFα上清液水平的CAR构建体是LTG2091、LTG2095、LTG2097,以及分别在VH-VL或VL-VH取向上并入了来源于单克隆抗体达雷木单抗的对照ScFv的阳性对照构建体LTG2525和LTG2526,这证明CAR构建体分泌细胞因子的能力在两种受试细胞因子之间是一致的(图4A、4B)。当与肿瘤系RPMI-H226和MM1.S一起孵育时,在该载体子集中产生细胞因子的水平对于IFNg为2500至3500pg/ml,并且对于TNFα为1500至2500pg/ml(图4A、4B)。当单独孵育时以及当与靶标系RPMI-8226和MM1.S一起孵育时,CAR构建体LTG2092以高水平产生TNFα(图4B),从而证明了强直信号传导(tonic signaling)。再次,数据证明了本发明CAR的非平凡性,以及经验性测试以确定最佳CAR候选物的必要性。不旨在限制任何特定作用机理,认为与本发明的靶向CD38的示例性

CAR相关的增强的治疗性功能的可能原因包括,例如但不限于:a)改善了质膜内的横向运动从而允许更有效的信号转导,b)在质膜微结构域(例如脂筏)内的优异位置,以及与和T细胞活化相关的跨膜信号传导级联相互作用的更大能力,c)通过优先移动远离抑制性或下调性的相互作用(例如与磷酸酶(例如CD45)的接近性或相互作用较低)而在质膜内的优异位置,以及d)优异组装成T细胞受体信号传导复合体(即免疫突触),或e)与肿瘤抗原接合的优异能力(由于每个CAR分子中存在两个不同的靶向结构域),或其任意组合。

[0369] 本文中引用的每个申请和专利,以及每个申请和专利中引用的每个文件或参考文献(包括在每个已授权的专利的审查期间;“申请引用文件”),以及对应于这些申请和专利中任一个和/或要求这些申请和专利中任一个的优先权的每个PCT和外国申请或专利,以及在每个申请引用文件中引用或参考的每个文件,都在此通过引用明确地并入本文,并且可用于本发明的实践中。更一般地,本文中引用了文件或参考文献,不管是在权利要求书之前的参考列表中还是在正文本身中;并且,这些文件或参考文献(“本文引用参考文献”)中的每一个,以及每个本文引用参考文献中引用的每个文件或参考文献(包括任何制造商的说明书、说明等),都在此通过引用明确地并入本文。

[0370] 一些具体实施方案的前述说明提供了足够的信息,使得其他人通过应用当前知识可容易地修改或改编多种应用(例如具体实施方案)而不脱离一般概念,并且因此,这样的改编和修改应当并且旨在在所公开的实施方案的等同方案的含义和范围内理解。应理解,本文中使用的措辞或术语是出于描述而非限制的目的。在附图和说明书中,已公开了示例性实施方案,并且尽管可能已采用了特定术语,但是除非另有说明,否则它们仅以一般性和描述性含义使用并且不用于限制目的,因此权利要求书的范围不限于此。此外,本领域技术人员将理解,本文中讨论的方法的某些步骤可以以替代顺序排序,或者可将步骤进行组合。因此,所附权利要求书旨在不受限于本文中公开的具体实施方案。本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规的实验确定本文中描述的本发明实施方案的许多等同方案。这样的等同方案涵盖在以下权利要求书中。

[0371] 序列表的引用

[0372] 本申请包含通过名为“Sequence Listing”的PDF文件以电子方式提交给美国专利及商标局(United States Patent and Trademark Office)的序列表。该序列表通过引用并入。

[0373] 本公开内容的序列

[0374] 如37 C.F.R.1.822中所限定的,使用核苷酸碱基的标准字母缩写和氨基酸的单字母或三字母代码来示出下文所列的核酸和氨基酸序列。仅示出每个核酸序列的一条链,但互补链被理解为通过对所示链的任何引用而被包含在内。在所附序列表中:

[0375] SEQ ID NO:1 CD38 hScFv结合物M3801的核苷酸序列

GAAGTGCAATTGGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCTGGTTCGA
GCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCGGCACCTTCTCATCCTACGCC
ATTAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTTGAGTGGATGGGCG
GAATCATCCCTATCTTCGGGACCGCCAATTACGCCCAGAAGTTCCAGGGC
CGCGTGACCATCACCGCGGACAAGTCCACATCAACCGCCTATATGGAGCT
CTCGTCGCTGAGATCAGAGGACACTGCTGTCTACTACTGTGCGAGGGCCC
CATACGACGATGCATTCGACATCTGGGGACAGGGTACCATGGTCACTGTG

[0376] TCCAGCGGGGGCGGAGGCTCCGGGGGGGGCGGATCGGGGGGCGGCGGAT
CCAACTTCATGCTGACCCAGCCGCACTCGGTGTCAGAGAGCCCCGGAAAG
ACTGTGACCATTAGCTGCACCCGGTCCAGCGGAAGCATCGCCTCCAACTA
CGTGCAGTGGTACCAGCAGCGGCCGGGCTCCGCGCCGACCACTGTGATCT
ACGAAGATAACCAGCGCCCCTCCGGTGTCCCTGGACGGTTCTCCGGATCC
ATTGACACCTCGTCCAACTCCGCCTCGCTGACGATCTCCGGACTGGAGAC
TGAAGATGAAGCTGTGTACTACTGCCAATCCTACGACTCCGGATTTCCCTA
CGCCGTGTTCGGTGGCGGGACCCAGCTCACCGTGCTGGGA

[0377] SEQ ID NO:2 CD38 hScFv结合物M3801的氨基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII
PIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYDDA

[0378] FDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCT
RSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPGRFSGSIDTSSNSASLT
ISGLETEDEAVYYCQSYDSGFPYAVFGGGTQLTVLG

[0379] SEQ ID NO:3 CD38 hScFv结合物M3802的核苷酸序列

GAAGTGCAACTCGTCGAATCTGGTGGAGGATCCGTGCAGCCTGGTGGAAG
CCTGAGACTGTCGTGTGCCGCCTCCGAGTTCACCTTCTCCTCGTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCGCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCGTG
ATCTCATACGACGGCGCGAAGAAGTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCG
CTTTACCATTTCCCGGGACAATTCAAAGAACACCCTCTACCTTCAAATGA
ACTCCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAGTCTACTACTGCGCTCGGGATGAC
GGGAGCGGGGGCTTCGACTACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACTGTGTC

[0380] ATCCGGTGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGTTCCGGGGGGGGGGGATCC
GACATCGTGATGACGCACACTCCTCTGTCGCTGTCCGTGACCCCCGGCCA
GCCTGCCTCAATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGTCGCTGCTGCATAGCGATG
GAAAGACCTACCTGTATTGGTACCTTCAAAAGCCGGGACAGCCGCCGCAG
TTGCTGATCTATGAAGTCAGCAACCGCTTCTCGGGAGTGCCCGACCGCTA
CTCCGGCTCGGGGAGCGGAACCGACTTCACCCTGAAAATTTCCCGGGTCG
AGGCAGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCATGCAAAGCATTCAGTTGCCA
CTGACTTTCGGTGGAGGAACCAAGCTCGAAATCAAA

[0381] SEQ ID NO:4 CD38 hScFv结合物M3802的氨基酸序列

EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASEFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGAKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDGS

[0382] GGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTHTPLSLSVTPGQPASI
SCKSSQSLLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRYSGSGSGT
DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQLPLTFGGGTKLEIK

[0383] SEQ ID NO:5 CD38 hScFv结合物M3803的核苷酸序列

GAAGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGGAGGACTTGTGAAACCTGGTGGATC
CCTGAGACTTTCCTGTGCCGCTTCGGGCTTCACCTTCTCGGACTACTACAT
GTCCTGGATTCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCATACA
TCAGCTCCTCCGGTTCCACCATCTACTATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGAT
TCACCATCTCGCGCGACAACGCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAAC
TCACTGCGGGCTGAGGACACCGCGGTCTACTACTGCGCCCGGGACCTCAG
CGGAAAGTCCAGCGGATGGTCCCATTACTTCGATTACTGGGGACAGGGAA

[0384] CCCTGGTCACCGTGTCCAGCGGCGGGGGGGGCTCGGGTGGCGGCGGCTCC
GGCGGCGGCGGGAGCAACTTCATGCTGACTCAGCCCCACTCCGTGTCCGA
GAGCCCGGGAAAGACCGTGACTATTTCGTGCACACGGTCCTCCGGGAGCA
TTGCGAACAACTACGTGCAGTGGTACCAGCAGCGGCCCGATAGGGCCCCA
ACCACTGTGATCTACGAAGATGACCAGCGGCCGTCTGGAGTCCCGGACCG
CTTCTCGGGGTCCATCGACTCATCATCCAATTCCGCATCGCTGACGATCAG
CGGACTGAAGATCGAGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAGTCCTACGACG
GCACCAACTGGGTCTTTGGGGGTGGAACCAAGCTGACTGTGCTCGGA

[0385] SEQ ID NO:6 CD38 hScFv结合物M3803的氨基酸序列

EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS
SSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGKS

[0386] SGWSHYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGK
TVTISCTRSSGSIANNYVQWYQQRPDRAPTTVIYEDDQRPSGVPDRFSGSIDSS
SNSASLTISGLKIEDEADYYCQSYDGTNWVFGGGTKLTVLG

[0387] SEQ ID NO:7 CD38hScFv结合物M3804的核苷酸序列

GAAGTGCAACTTGTCGAAAGCGGTGGAGGTCTTGTCCAACCTGGTCGCTC
CCTGAGGCTCTCGTGTGCCGCGAGCGGATTCACCTTCTCATCGTACGCTAT
GTCCTGGGTCAGACAGGCTCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCGTGA

[0388] TCTCCTACGACGGCAGCAACAAGTATTACGCCGACTCAGTGAAGGGCCGG
TTCACCATTTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACTTGCAAATGAA
CTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCACCTCCGCT

TTGGATACGGAATGGATGTCTGGGGACAGGGAACTACCGTGACCGTGTCG
TCCGGGGGGGGGGGAAGCGGCGGCGGGGGATCGGGTGGCGGCGGATCCC
AGACTGTGGTCACCCAAGAGCCTTCACTGACCGTGTCCCCGGGTGGCACC
GTGACGCTGACTTGCGCGTCATCTACCGGGGCCGTGACCTCGGACCACTA

[0389] CCCCTGCTGGTTCCAGCAGAAACCCGGACATCCACCGAGAGCCCTGGTGT
ACTCCACTGACACCATCCACTCCTGGACTCCGGCCCGGTTCTCCGGAAGC
CTCCTGGGCGGGAAGGCCGCACTGACAGTGTCCGGAGTGCAGCCCGAGG
ATGAAGCCGACTACTACTGTCTGCTCTACTATGGGGGAGCACGCGTGTTC
GGTGGCGGCACTCAGCTGACCGTGCTGGGA

[0390] SEQ ID NO:8 CD38 hScFv结合物M3804的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAHLRFG

[0391] YGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT
LTCASSTGAVTSDHYPCWFQQKPGHPPRALVYSTDTIHSWTPARFSGSLLGG
KAALTVSGVQPEDEADYYCLLYYGGARVFGGGTQLTVLG

[0392] SEQ ID NO:9 CD38 hScFv结合物M3806的核苷酸序列

CAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGAGCTGAAGTCAAGAAGCCAGGATCTTC
CGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCTCCGGGGGAACATTCTCCTCATATGCGA
TCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCGGGACAGGGCTTGGAGTGGATGGGTATC
ATTAACCCTTCGGGCGGCTCAACTAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAG
AGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACTTCGACGGTGTACATGGAACTGT
CCTCACTGCGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGAGTAT

[0393] TCCTCCTCCCGCGTGGACGCCTTCGATATCTGGGGACAGGGTACCATGGT
CACTGTGTCGTCCGGCGGCGGCGGAAGCGGGGGTGGCGGGAGCGGTGGC
GGCGGATCCAGCTACGAACTCACCCAGCCGCCGTCAGTGTCCGTGAGCCC
GGGACAGACCGCAACCATTACTTGTTCCGGGGATGACCTGGGATCCAAAT
ACGTGTGCTGGTACCAACAGAAGCCTGGTCACTCGCCCGTGCTGATCATC
TACGACGACTCAGACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGATTTTCCGGATC
CAACAGCGGAAACACCGCCACTCTGACTATTTCGCGCGTCGAGGCCGGCG

[0394] ACGAAGCGGATTACTACTGCCAAGTCTGGGACAGCTCCTCGGATCATGCC
GTGTTCGGGGGCGGAACCCAGCTTACCGTGCTGGGG

[0395] SEQ ID NO:10 CD38 hScFv结合物M3806的氨基酸序列

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGII
NPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREYSSS

[0396] RVDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSVSPGQTA
TITCSGDDLGSKYVCWYQQKPGHSPVLIIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATL
TISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHAVFGGGTQLTVLG

[0397] SEQ ID NO:11 CD38 hScFv结合物M3808的核苷酸序列
GAAGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGTGGATC
CCTGAGATTGTCGTGTGCCGCCTCCGGTTTCACCTTCTCCTCGTACTGGAT
GAGCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCGGAC
ATTAAGGATGACGGCTCCGAGCGGTACTACGTGGACTCCGTGAAGGGCCG
GTTCACTATCTCAAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTCCAAATGA
ACTCGCTGCGGGCCGAGGATACCGCAGTGTATTACTGCGCCCGCGACGTG
TGGGCTGGGATGGATGTCTGGGGCCAGGGGACCACTGTCACTGTGTCTAG

[0398] CGGGGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGATCCGGTGGTGGCGGAAGCGAC
ATTCAGCTGACCCAGTCCCCATCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAG
GGTCACTATCACTTGCCAAGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACT
GGTACCAGCAGAAGCCTGGAAAAGCTCCGAAGCTCCTCATCTACGACGCC
TCGAACCTCGAAACCGGAGTGCCCTCACGGTTTTCCGGATCGGGATCGGG
GACCGATTTCTCCTTCACCATTTCATCCCTGCAACCCGAGGACATCGCGAC
CTACTACTGCCAACAGACATACTCCCCGCCGATTACGTTCGGACAGGGAA
CCCGCCTGGAAATCAAG

[0399] SEQ ID NO:12 CD38 hScFv结合物M3808的氨基酸序列
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVADI

[0400] KDDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVW
AGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVT

[0401] ITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFSF
TISSLQPEDIATYYCQQTYSPPITFGQGTRLEIK

[0402] SEQ ID NO:13前导/信号肽序列的核苷酸序列

[0403] atgctgctgctggtgaccagcctgctgctgtgcgaactgccgcatccggcgtttctgctgattccg

[0404] SEQ ID NO:14前导/信号肽序列的氨基酸序列

[0405] MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP

[0406] SEQ ID NO:15 CD38 hScFv结合物M3809的核苷酸序列

CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGCTCATC
CGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCATCGGGCGGAACCTTCTCCTCCTATGCCA
TTTCCTGGGTCCGCCAGGCACCGGGCCAGGGTCTGGAGTGGATGGGCGGG
ATTATCCCTATCTTCGGAACTGCCAACCACGCCCAAAAGTTCCAGGGACG
CGTGACCATTACCGCCGATGAATCAACCTCAACCGCCTACATGGAACTGT
CCAGCTTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCGTTCATGATG
GTGCCGGAGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTTGTGACCGT

[0407] GTCGTCCGGTGGTGGCGGATCCGGGGGGGGGGGATCTGGGGGCGGCGGA
AGCGATATCCAGATGACCCAGTCGCCATCGAGCCTGTCCGCTTCCGTGGG
CGACAGAGTGACGATCACTTGCCGGGCTTCACAAGGCATCAGAAATGACC
TGGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAGAAGCGCCCAAGCGGCTGATCTA
CGCGGCCAGCACCCTGCAAAACGGAGTGCCTTCGCGGTTCTCCGGGAGCG
GCTCCGGAACTGACTTCACTCTGACTATTAACAGCCTCCAGCCCGAGGAT
TTCGCCACATACTACTGTCAGCAGTACAACAGCTACCCGTACACCTTCGG
ACAGGGAACTAAGCTCGAAATCAAG

[0408] SEQ ID NO:16 CD38 hScFv结合物M3809的氨基酸序列

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI

[0409] IPIFGTANHAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAFMMVPEY
YFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT

[0410] CRASQGIRNDLGWYQQKPGEAPKRLIYAASTLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
NSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK

[0411] SEQ ID NO:17 CD38 hScFv结合物M3810的核苷酸序列

AAAGTGCAACTCCAAGAAAGCGGCCCCGGACTTGTCAAACCGTCCCAGA
CTCTCTCCCTGACCTGTGCCGTCAGCGGTGGCTCAATTTCGAGCGGTGGCT
ACTACTGGTCCTGGATCAGGCAGCATCCGGGAAAGGGCTTGGAGTGGATT
GGATACATCTACTACTCCGGGTCCACCTACTACAATCCCTCGCTGAAGTC
GAGAGTCACCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTAGCCTGAAGC
TGTCCTCAGTGACCGCAGCTGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGGC
GGAGTGATGGGCGGAGACTTCGACTACTGGGGACAGGGAACCCTGGTCA

[0412] CTGTGTCCAGCGGGGGGGGGGGATCCGGCGGCGGCGGTTCCGGTGGCGG
AGGGTCCCAGTCAGTGCTGACTCAGCCACCTTCCGTGTCTGTGTCGCCCG
GACAAACCGCCAGCATCACGTGCTCCGGCGACAACCTCGGTGATCACTAT
GTGTGCTGGTACCAACAGCGGCCGGGGCAGTCACCGGTGCTGATTATGTA
CGAGGATACTAAGCGCCCTTCCGGAATCCCTGACCGGTTCTCGGGAAGCA
ACTCCGGAAACACCGCCACCCTGACCATCTCCGGAACCCAGACAATGGAT
GAAGCGGACTACTATTGCGTGGCGTGGGACGATTCGCTGTCCGGCTGGGT
GTTCGGCGGGGGAACTCAGCTGACTGTGCTCGGA

[0413] SEQ ID NO:18 CD38 hScFv结合物M3810的氨基酸序列
KVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCAVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGVMGG

[0414] DFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSVSPGQTASITC
SGDNLGDHYVCWYQQRPGQSPVLIMYEDTKRPSGIPDRFSGSNSGNTATLTIS
GTQTMDEADYYCVAWDDSLSGWVFGGGTQLTVLG

[0415] SEQ ID NO:19 CD38 hScFv结合物M3811的核苷酸序列
CAACTCCAACTCCAAGAATCTGGACCAGGCCTCGTGAAGCCCTCCCAAAC

[0416] TCTGTCCCTGACCTGTACCGTGTCGGGTGGAAGCATTTCGAGCGGTGGAT
ACTACTGGTCCTGGATCAGGCAGCATCCTGGAAAGGGACTGGAGTGGATT

GGGTACATCTACTACTCCGGCTCAACCTACTACAACCCGTCCTTGAAATC
GCGCGTGACGATCTCCGTGGACACTTCAAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGC
TTTCCTCCGTGACCGCGGCCGATACAGCGGTGTACTACTGCGCTCGGGAT
CAGAGCGTGGCCGACCCTGGTGGCGGCTACTACTACTACGGAATGGATGT
CTGGGGACAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCAGCGGGGGCGGCGGATCC
GGGGGGGGGGGATCGGGCGGCGGCGGTTCGCAGTCCGTGCTGACCCAGC

[0417] CACCTAGCGTGTCAGTGGCACCGGGACAGACCGCCTCCATTTCCTGCGGG
GGAAATGACTTCGGTAGCCGCTCCGTGTCATGGTATCACCAGAAGCCGGG
ACAGGCCCCGGTGCTGGTCATCTATGACGACAACGACAGACCCTCGGGCA
TCCCCGAACGGTTTTCGGGAAGCACCTCCGGAGACACTGCCACCCTGACC
ATCTCCCGGGTCGAGGTCGGCGATGAAGCCGATTACTACTGCCAAGTCTG
GGACGACGACTCCGACCACTGGGTGTTCGGCGGCGGAACTAAGCTGACTG
TGCTGGGG

[0418] SEQ ID NO:20 CD38 hScFv结合物M3811的氨基酸序列
QLQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDQSVAD

[0419] PGGGYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSV
APGQTASISCGGNDFGSRSVSWYHQKPGQAPVLVIYDDNDRPSGIPERFSGST
SGDTATLTISRVEVGDEADYYCQVWDDDSDHWVFGGGTKLTVLG

[0420] SEQ ID NO:21 CD38 hScFv结合物M3812的核苷酸序列
CAAGTGCAACTCCAACAATCGGGCCCCGGACTCGTGAAACCGTCCCAGAC
TCTGTCCCTTACTTGCGTGATTTCCGGGGACTCCGTGAGCTCAAACTCGGC
GGCCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGGGGTCTGGAATGGCTGG
GCCGGACTTACTACCGGTCGAAGTGGCACAACGATTACGCAGTCAGCGTC

[0421] GAGAGCCGCATCATCGTGAACCCGGACACCTCAAAGAACCAGTTCAGCCT
GCAACTGAATTCCGTGACCCCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCC
GCGACCCCGGATACTTCTATGGACTGGACGTCTGGGGACAGGGGACCATG
GTCACCGTGTCGAGCGGCGGCGGCGGATCCGGTGGCGGGGGATCCGGCG
GTGGCGGATCCAACTTCATGTTGACTCAGCCGCATTCGGTGTCGGAGTCC
CCTGGAAAGACAGTCACCATCCCATGTACCCGGAGCAGCGGAACTATCGC
CGACTACTACGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCTGATTCCTCACCGATCA
TTGTGATCTATGACGACAACCAGAGGCCCTCCGGGGTGCCGGATAGATTC

[0422] AGCGGATCCATTGACTCCTCGTCCAACTCTGCCTCACTGACGATCTCCGGG
CTCAAGACCGAAGATGAAGCGGCCTACTACTGCCAGTCATACGACTCCAC
CAACCACTGGGTGTTTGGTGGCGGAACTAAGCTGACCGTGCTGGGA

[0423] SEQ ID NO:22 CD38 hScFv结合物M3812的氨基酸序列

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCVISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR
TYYRSKWHNDYAVSVESRIIVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDPG

[0424] YFYGLDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKT
VTIPCTRSSGTIADYYVQWYQQRPDSSPIIVIYDDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSN
SASLTISGLKTEDEAAYYCQSYDSTNHWVFGGGTKLTVLG

[0425] SEQ ID NO:23 CD38 hScFv结合物M3815的核苷酸序列
CAAGTCACACTCAAAGAATCCGGACCGGTGCTCGTGAAGCCTACTGAAAC
CTTGACCCTGACATGCACCTTTTCCGGGTTCTCCCTGAGCACCTCGGGAGT
CGGAGTGGCGTGGATTAGGCAGCCGCCAGGAAAAGACCTCGAGTGGCTC
GCCCTTATCTACTGGGACGATGACAAGCGCTACTCACCCTCACTGGAGAG
CAGACTGACGATCACCAAGGATACCTCGAAGAACCAAGTGGCCCTGACT
ATGTCCGACATGGACCCTGTGGACACCGCGACTTACTACTGCGCCCGGGG
CGATTACTGGGGACGGCTGGACTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCG

[0426] TGTCCAGCGGCGGCGGTGGTTCAGGGGGTGGCGGCAGCGGGGGGGGCGG
ATCGGATATCCAGCTTACCCAGTCGCCGTCCTCCCTCTCTGCATCGATTGG
CGACCGCGTGACTATTACGTGTCAGGCCTCCGAGGACATCAACAACTACC
TGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTA
CGACGCTAGCAACTTGGAAACCGGAGTGCCGTCCCGGTTCTCCGGATCCG
GGAGCGGTACCGACTTCACCTTCACCATCAACTCCCTGCAACCCGAGGAT
ATTGCCACCTATTACTGCCAACAGTTCGACAATATGCCTCTGACTTTCGGG
GGCGGCACTAAGCTCGAAATCAAG

[0427] SEQ ID NO:24 CD38 hScFv结合物M3815的氨基酸序列
QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLSTSGVGVAWIRQPPGKDLEWLALI
YWDDDKRYSPSLESRLTITKDTSKNQVALTMSDMDPVDTATYYCARGDYW

[0428] GRLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASIGDRVTIT
CQASEDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTI
NSLQPEDIATYYCQQFDNMPLTFGGGTKLEIK

[0429] SEQ ID NO:25 CD38 hScFv结合物M3815_P的核苷酸序列

CAAGTCACTCTGAAAGAATCCGGTCCCGTGCTCGTCAAACCCACCGAAAC
CCTGACCCTGACCTGTACTTTCTCCGGATTTTCCCTCTCAACCTCCGGCGT
GGGCGTGGCCTGGATTCGGCAGCCTCCCGGAAAGGATTTGGAGTGGCTGG
CCCTGATCTACTGGGATGACGATAAGCGCTACTCCCCATCCCTCGAGTCC
CGGCTGACTATCACTAAGGACACCTCCAAGAATCAAGTCGCCCTTACTAT
GTCGGACATGGACCCTGTGGACACCGCTACGTACTACTGCGCTCGGGGAG
ACTATTGGGGGCGCCTGGACTACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTG

[0430] TCGTCTGGGGGCGGCGGACCGGGTGGCGGAGCGTCCGGGGGCGGTGGAT
CGGACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCTCGATTGGC
GACAGAGTGACCATTACGTGCCAGGCATCCGAGGACATCAACAACTACCT
GAACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGGAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTAC
GACGCCTCCAACCTGGAAACCGGAGTGCCGTCAAGGTTCAGCGGCTCGGG
ATCAGGAACCGATTTCACTTTCACCATCAACAGCTTGCAGCCGGAAGATA
TCGCGACCTACTACTGCCAACAGTTCGACAACATGCCGCTGACTTTCGGT
GGCGGGACCAAGCTTGAGATTAAG

[0431] SEQ ID NO:26 CD38 hScFv结合物M3815_P的氨基酸序列

[0432] Q V T L K E S G P V L V K P T E T L T L T C T F S G F S L S T S G
V G V A W I R Q P P G K D L E W L A L I Y W D D D K R Y S P S L
E S R L T I T K D T S K N Q V A L T M S D M D P V D T A T Y Y C
A R G D Y W G R L D Y W G Q G T L V T V S S G G G G P G G G A S
G G G G S D I Q L T Q S P S S L S A S I G D R V T I T C Q A S E D I
N N Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S N L E T G V P S R

[0433] F S G S G S G T D F T F T I N S L Q P E D I A T Y Y C Q Q F D N M P
L T F G G G T K L E I K

[0434] SEQ ID NO:27 DNA CD8跨膜结构域的核苷酸序列

[0435] atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc acccttact gc

[0436] SEQ ID NO:28 CD8跨膜结构域的氨基酸序列

[0437] Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
Val Ile Thr Leu Tyr Cys

[0438] SEQ ID NO:29 DNA CD8铰链结构域的核苷酸序列

[0439] accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg
tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg
gacttcgcct gtgat

[0440] SEQ ID NO:30 CD8铰链结构域的氨基酸序列

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

[0441] Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

[0442] SEQ ID NO:31 CD8.α.(NCBI RefSeq:NP.sub.--001759.3)的第118至178位氨基酸铰链区的氨基酸序列

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

[0443] Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

[0444] SEQ ID NO:32人IgG CL的序列氨基酸序列

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

[0445] Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

[0446] SEQ ID NO:33 4-1BB的DNA信号传导结构域的核苷酸序列

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa

[0447] actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt

gaactg

[0448] SEQ ID NO:34 4-1BB的信号传导结构域的氨基酸序列

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

[0449] Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

[0450] SEQ ID NO:35 CD3-ζ的DNA信号传导结构域的核苷酸序列

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc

[0451] cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc

[0452] SEQ ID NO:36 CD3ζ的氨基酸序列

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

[0453] Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

[0454] SEQ ID NO:37 ScFv CD 19的核苷酸序列

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaccatcagttgca gggcaagtca
ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat
tacactcagg agtcccatca aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg gggaccaagc tggagatcac

[0455] aggtggcggt ggctcgggcg gtggtgggtc gggtggcggc ggatctgagg tgaaactgca ggagtcagga cctggcctgg
tggcgccctc acagagcctg tccgtcacat gcactgtctc aggggtctca ttacccgact atggtgtaag ctggattcgc
cagcctccac gaaagggtct ggagtggctg ggagtaatat ggggtagtga aaccacatac tataattcag ctctcaaatc
cagactgacc atcatcaagg acaactccaa gagccaagtt ttcttaaaaa tgaacagtct gcaaactgat gacacagcca
tttactactg tgccaaacat tattactacg gtggtagcta tgctatggac tactggggcc aaggaacctc agtcaccgtc tcctca

[0456] SEQ ID NO:38 ScFv CD 19的氨基酸序列

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro
Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp
Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly
Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys
Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

[0457]

[0458] Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
Ser Ser

[0459] SEQ ID NO:39 GMCSF前导肽的核苷酸序列

[0460] ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGC
GTTTCTGCTGATTCCG

[0461] SEQ ID NO:40 GMCSF前导肽的氨基酸序列

[0462] MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP

[0463] SEQ ID NO:41 TNFRSF19前导肽的核苷酸序列

[0464] GGCTCTGAAAGTGCTGTTGGAACAAGAAAAGACCTTCTTCACCTTGCTCG TGTTGCTGGGGTACCTGTCCTGCAAAGTCACCTGT

[0465] SEQ ID NO:42 TNFRSF19前导肽的氨基酸序列

[0466] MALKVLLEQEKTFFTLLVLLGYLSCKVTC

[0467] SEQ ID NO:43 CD8α前导肽的核苷酸序列

[0468] atggcgctgccggtgaccgcgctgctgctgccgctggcgctgctgctgcatgcggcgcgc ccg

[0469] SEQ ID NO:44 CD8α前导肽的氨基酸序列

[0470] MALPVTALLLPLALLLHAARP

[0471] SEQ ID NO:45 CD28共刺激结构域的核苷酸序列

[0472] CGGTCGAAGAGGTCCAGACTCTTGCACTCCGACTACATGAACATGACTCC TAGAAGGCCCGGACCCACTAGAAAGCACTACCAGCCGTACGCCCCTCCTC GGGATTTCGCCGCATACCGG TCC

[0473] SEQ ID NO:46 CD28共刺激结构域的氨基酸序列

[0474] RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

[0475] SEQ ID NO:47 CD3ζ活化结构域的核苷酸序列

[0476] AGAGTGAAGTTCAGCCGCTCAGCCGATGCACCGGCCTACCAGCAGGGACA GAACCAGCTCTACAACGAGCTCAACCTGGGTCGGCGGGAAGAATATGAC GTGCTGGACAAACGGCGCGGCAGAGATCCGGAGATGGGGGGAAAGCCGA GGAGGAAGAACCCTCAAGAGGGCCTGTACAACGAACTGCAGAAGGACAA GATGGCGGAAGCCTACTCCGAGATCGGCATGAAGGGAGAACGCCGGAGA GGGAAGGGTCATGACGGACTGTACCAGGGCCTGTCAACTGCCACTAAGGA CACTTACGATGCGCTCCATATGCAAGCTTTGCCCCCGCGG

[0477] SEQ ID NO:48 CD3ζ活化结构域的氨基酸序列

[0478] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR

[0479] SEQ ID NO:49 TNFRSF19铰链和跨膜结构域的核苷酸序列(跨膜结构域带下划线)

[0480] GCGGCCGCGGTCGGATTCCAAGACATGGAATGCGTGCCCTGCGGCGACCC GCCACCTCCTTACGAGCCGCACTGCGCATCGAAGGTCAACCTCGTGAAGA TCGCGAGCACCGCGTCCTCACCCCGGGATACTGCTCTGGCCGCCGTGATTT GTTCCGCCTTGGCCACCGTGCTTCTGGCCCTGCTGATCCTCTGTGTGATC

[0481] SEQ ID NO:50 TNFRSF19铰链和跨膜结构域的氨基酸序列(跨膜结构域带下划线)

[0482] A A A V G F Q D M E C V P C G D P P P P Y E P H C A S K V N L V K I A S T A S S P R D T A L A A V I C S A L A T V L L A L L I L C V I

[0483] SEQ ID NO:51 TNFRSF19跨膜结构域的核苷酸序列

[0484] GCCGCCGTGATTTGTTCCGCCTTGGCCACCGTGCTTCTGGCCCTGCTGATC CTCTGTGTGATC

[0485] SEQ ID NO:52 TNFRSF19跨膜结构域的氨基酸序列

[0486] A A V I C S A L A T V L L A L L I L C V I

[0487] SEQ ID NO:53 TNFRSF19铰链结构域的核苷酸序列

[0488] GCGGCCGCGGTCGGATTCCAAGACATGGAATGCGTGCCCTGCGGCGACCC GCCACCTCCTTACGAGCCGCACTGCGCATCGAAGGTCAACCTCGTGAAGA TCGCGAGCACCGCGTCCTCACCCCGGGATACTGCTCTG

[0489] SEQ ID NO:54 TNFRSF19铰链结构域的氨基酸序列

[0490] A A A V G F Q D M E C V P C G D P P P P Y E P H C A S K V N L V K I A S T A S S P R D T A L

[0491] SEQ ID NO:55截短的TNFRSF19铰链结构域的核苷酸序列

[0492] TACGAGCCTCACTGCGCCAGCAAAGTCAACTTGGTGAAGATCGCGAGCAC TGCCTCGTCCCCTCGGGACACTGCTCTGGC

[0493] SEQ ID NO:56截短的TNFRSF19铰链结构域的氨基酸序列

[0494] Y E P H C A S K V N L V K I A S T A S S P R D T A L

[0495] SEQ ID NO:57与TNFRSF19跨膜结构域融合的CD8a铰链结构域的核苷酸序列(跨膜序列带下划线)

[0496] GCGGCCGCGCCCGCCCCTCGGCCCCCGACTCCTGCCCCGACGATCGCTTCC CAACCTCTCTCGCTGCGCCCGGAAGCATGCCGGCCCGCCGCCGGTGGCGC TGTCCACACTCGCGGACTGGACTTTGATACCGCACTGGCGGCCGTGATCT GTAGCGCCCTGGCCACCGTGCTGCTGGCGCTGCTCATCCTTTGCGTGATCT ACTGCAAGCGGCAGCCTAGG

[0497] SEQ ID NO:58与TNFRSF19跨膜结构域融合的CD8a铰链结构域的氨基酸序列(跨膜序列带下划线)

[0498] A A A P A P R P P T P A P T I A S Q P L S L R P E A C R P A A G G A V H T R G L D F D T A L A A V I C S A L A T V L L A L L I L C V I Y C K R Q P R

[0499] SEQ ID NO:59 CD28共刺激结构域的核苷酸序列

[0500] CGGTCGAAGAGGTCCAGACTCTTGCACTCCGACTACATGAACATGACTCC TAGAAGGCCCCGGACCCACTAGAAAGCACTACCAGCCGTACGCCCCTCCTC GGGATTTCGCCGCATACCGGTCC

[0501] SEQ ID NO:60 CD28共刺激结构域的氨基酸序列

[0502] RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

[0503] SEQ ID NO:61 CD3ζ形式2的核苷酸序列

[0504] cgcgtgaaatttagccgcagcgcggatgcgccggcgtatcagcagggccagaaccagctg tataacgaactgaacctgggccgccgcgaagaatatgatgtgctggataaacgccgcggc cgcgatccggaaatgggcggcaaaccgcgccgcaaaaacccgcaggaaggcctgtataac gaactgcagaaagataaaatggcggaagcgtatagcgaaattggcatgaaaggcgaacgc cgccgcggcaaaggccatgatggcctgtatcagggcctgagcaccgcgaccaaagatacc tatgatgcgctgcatatgcaggcgctgccgccgcgc

[0505] SEQ ID NO:62 CD3ζ形式2的氨基酸序列

[0506] R V K F S R S A D A P A Y Q Q G Q N Q L Y N E L N L G R R E E Y D V L D K R R G R D P E M G G K P R R K N P Q E G L Y N E L Q K D K M A E A Y S E I G M K G E R R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K D T Y D A L H M Q A L P P R

[0507] SEQ ID NO:63弗林蛋白酶P2A弗林蛋白酶的核苷酸序列

[0508] CGCGCGAAACGCAGCGGCAGCGGCGCGACCAACTTTAGCCTGCTGAAAC AGGCGGGCGAT GTGGAAGAAAACCCGGGCCCGCGAGCAAAGAGG

[0509] SEQ ID NO:64弗林蛋白酶P2A弗林蛋白酶的氨基酸序列(弗林蛋白酶序列带下划线)

[0510] RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRAKR

[0511] SEQ ID NO:65弗林蛋白酶T2A的核苷酸序列

[0512] AGAGCTAAACGCTCTGGGTCTGGTGAAGGACGAGGTAGCCTTCTTACGTG CGGAGACGTGGAGGAAAACCCAGGACCC

[0513] SEQ ID NO:66弗林蛋白酶T2A的氨基酸序列(弗林蛋白酶序列带下划线)

[0514] RAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

[0515] SEQ ID NO:67截短的EGFR(tEGFR)标签的核苷酸序列

[0516] AGGAAGGTTTGCAATGGAATCGGTATAGGGGAGTTTAAGGATTCACTTAG CATAAACGCTACTAATATTAAACACTTCAAAAACTGTACGAGTATAAGTG GAGATCTTCACATTTTGCCGGTTGCATTCCGAGGCGATTCATTCACCCACA CGCCACCGCTTGACCCACAAGAATTGGATATTCTTAAAACCGTTAAAGAA ATAACGGGGTTTTTGCTCATTCAAGCGTGGCCAGAAAATCGCACTGACCT CCATGCTTTCGAGAACCTGGAGATTATAAGAGGACGAACTAAGCAGCAT GGTCAATTCTCCCTTGCTGTGGTCAGCCTGAACATCACCAGTCTTGGTTTG CGGTCCCTCAAGGAAATTTCAGATGGAGATGTCATCATAAGCGGCAACAA GAATTTGTGCTATGCAAATACCATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGCACTT CCGGCCAGAAAACCAAGATTATTTCAAATCGGGGTGAGAACAGCTGCAA AGCCACCGGCCAGGTTTGTCATGCCTTGTGCTCTCCGGAAGGCTGTTGGG GGCCAGAACCCAGGGACTGCGTCAGTTGCAGAAACGTCTCAAGAGGCCG CGAATGCGTTGACAAGTGTAACCTCCTTGAGGGTGAGCCACGAGAGTTTG TTGAGAACAGCGAGTGTATACAATGTCACCCTGAATGTTTGCCCCAGGCT ATGAATATAACCTGCACAGGCCGCGGGCCTGATAACTGCATCCAGTGTGC TCATTACATAGATGGACCTCACTGTGTGAAAACCTGCCCGGCCGGAGTTA TGGGAGAAAACAACACTCTGGTGTGGAAATACGCTGATGCAGGCCACGTG TGCCACCTTTGTCACCCGAATTGTACATATGGGTGTACCGGTCCTGGACTT GAAGGTTGCCCTACCAATGGCCCTAAAATACCCAGTATCGCAACTGGCAT GGTAGGCGCTCTTCTCTTGCTCTTGGTAGTTGCTCTCGGCATAGGTCTTTTT ATG

[0517] SEQ ID NO:68截短的EGFR(tEGFR)标签的氨基酸序列

[0518] RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLD PQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVS LNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGEN SCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREF VENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMG ENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVG ALLLLLVVALGIGLFM

[0519] SEQ ID NO:69 CD38 hScFv结合物M3816的核苷酸序列

[0520] CAAGTGCAACTCCAAGAATCCGGTCCTGGCCTCGTCAAACCTTCCGAAAC
ACTGTCCCTGACCTGTACCGTGTCCGGAGGGTCGATTAGCTCGTCGTCATA
CTACTGGGGATGGATCAGACAGCCGCCGGGAAAGGGACTCGAGTGGATC
GGGTCCATCTACTACTCGGGTAGCACTTACTACAACCCGTCGCTGAAGTCC
CGCGTGACTATTTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCT
GAGCTCCGTGACCGCTGCCGATACCGCAGTGTACTACTGCGCGCGCCGGG
GAAGCATCCGCGCCTTTGACATCTGGGGACAGGGAACTATGGTCACGGTG

[0521] TCCAGCGGCGGTGGCGGATCTGGCGGCGGCGGATCCGGGGGGGGGGGAA
GCCAGTCAGTGCTGACTCAGCCGCCTTCGGTGTCCGAGGCGCCCGGCCAG
AGGGTCACCATTTCCTGCTCTGGATCGTCCAGCAACATTGGCAACAACGC
CGTCAACTGGTACCAGCAGCTGCCCGGGGAAGCCCCCAAGCTGTTGATCT
ACTACGACGAGTATCTGCCAAGCGGAGTGTCAGACAGATTCTCCGCGTCG
AAGTCCGGCACCTCCGCCTCACTTGCAATCTCCGGCCTGCGGTCCGAGGA
CGAAGCCGATTACTATTGCGCCGCCTGGGACGATAATCTGTCCGGTTGGG
TGTTCGGCGGTGGAACCCAGCTTACCGTGCTCGGA

[0522] SEQ ID NO:70 CD38 hScFv结合物M3816的氨基酸序列

[0523] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY
YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRGSIRAFDI
WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSEAPGQRVTISCSGSS
SNIGNNAVNWYQQLPGEAPKLLIYYDEYLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGL
RSEDEADYYCAAWDDNLSGWVFGGGTQLTVLG

[0524] SEQ ID NO:71 CD38 hScFv结合物M3817的核苷酸序列

[0525] CAAGTGCAACTCCAAGAATCCGGTCCTGGTCTGGTCAAACCCTCCGAAAC
TCTGTCCCTGACGTGCACCGTGTCGGGATACTCCATTTCCTCCGGATACTA
CTGGGGTTGGATCCGCCAGCCTCCGGGAAAAGGCCTGGAATGGGTCGGAA
CCATCGGGAAGGACGGATCCACTTTCTATTCCCCGTCGCTGAAGTCACGG
ATCACCATTAGCCAGGACACCTCCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAA
CTCCGTGAACGCCGCGGACACTGCCGTCTACTACTGTGCGAAGCACAAGT
GGTCCTTCGACTCCGGGAACGATTACTTCGACCACTGGGGCCAGGGGACC
CTCGTGACCGTGTCGTCCGGCGGCGGGGGATCCGGTGGCGGGGGAAGCG
GCGGCGGCGGATCAGACATTCAGCTGACCCAGTCTCCCTCATCCCTGTCG
GCTAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCCAGGCATCGCAGGACAT
TTCGAACTATCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGC
TTTTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACTGGAGTGCCCAGCCGGTTC
AGCGGATCGGGATCCGGTACCGATTTCACCTTTACCATCTCCTCACTGCAA
CCAGAGGATATCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCAGAATCTCCCGCT
CACTTTCGGACAAGGGACTAGGCTTGAGATCAAG

[0526] SEQ ID NO:72 CD38 hScFv结合物M3817的氨基酸序列

[0527] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWVGTIG
KDGSTFYSPSLKSRITISQDTSKNQFSLKLNSVNAADTAVYYCAKHKWSFDSG
NDYFDHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVT
ITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF
TISSLQPEDIATYYCQQYQNLPLTFGQGTRLEIK

[0528] SEQ ID NO:73 CD38 hScFv结合物M8DR H_L的核苷酸序列

GAGGTACAGTTGCTGGAGAGTGGAGGTGGTCTGGTACAGCCGGGAGGGT
CCTTGCGGCTGTCATGCGCAGTTAGCGGATTTACTTTCAACTCCTTCGCCA
TGTCCTGGGTTAGGCAGGCCCCTGGAAAGGGTCTCGAATGGGTCTCTGCC
ATCAGTGGGAGTGGAGGTGGCACTTACTATGCTGACAGCGTCAAAGGGCG
CTTCACTATTAGTCGAGACAACTCAAAGAATACTCTGTACCTTCAAATGA
ACTCCCTCCGAGCCGAAGACACTGCCGTATACTTTTGTGCTAAAGACAAA
ATCCTCTGGTTCGGCGAGCCTGTGTTCGACTACTGGGGACAGGGTACGCT

[0529] CGTGACCGTGTCATCTGCTAGCGGTGGTGGCGGCTCAGGTGGTGGTGGCT
CTGGTGGAGGTGGTAGTGAGATAGTACTGACACAGAGCCCGGCAACTCTT
TCTCTCTCACCTGGTGAAAGAGCAACCCTCAGTTGCAGGGCTTCCCAGTCC
GTATCTTCTTATCTCGCCTGGTACCAACAGAAACCGGGGCAAGCACCACG
ACTCTTGATCTATGATGCCTCTAACCGCGCAACAGGGATTCCGGCCCGATT
TAGCGGCAGCGGTAGCGGCACGGACTTTACACTGACGATTTCTTCCCTTG
AGCCGGAAGACTTTGCTGTGTATTATTGTCAACAACGGTCTAATTGGCCGC
CGACGTTTGGACAGGGCACAAAGGTTGAAATAAAG

[0530] SEQ ID NO:74 CD38 hScFv结合物M8DR H_L的氨基酸序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS
GSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILW

[0531] FGEPVFDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGE
RATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD
FTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

[0532] SEQ ID NO:75 CD38 hScFv结合物M8DR L_H的核苷酸序列

GAAATTGTTTTGACTCAGAGTCCTGCGACATTGAGCTTGAGTCCGGGTGA
ACGGGCTACTCTTAGTTGCCGCGCCTCACAGTCCGTATCTTCATACCTCGC
CTGGTATCAACAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTCGCCTGCTTATATATGATG
CCAGCAATAGAGCTACTGGAATACCTGCCCGATTTTCTGGGTCTGGAAGT
GGGACGGATTTCACACTGACAATATCTTCTCTTGAGCCGGAAGACTTTGCC
GTCTATTACTGCCAACAGCGCTCTAACTGGCCGCCCACGTTTGGTCAGGG
AACAAAGGTAGAGATAAAGGGGGGCGGTGGCTCCGGTGGGGGAGGGAGC

[0533] GGAGGAGGTGGTTCTGAAGTCCAGCTTCTCGAATCCGGTGGGGGTCTGGT
TCAACCTGGAGGTAGTCTCCGCTTGTCCTGTGCTGTCTCAGGGTTCACATT
TAACTCTTTTGCTATGTCTTGGGTTCGGCAAGCTCCTGGCAAGGGCCTGGA
GTGGGTGTCCGCTATTAGTGGCTCCGGAGGCGGCACGTACTATGCAGATA
GTGTGAAGGGCAGGTTTACTATTTCCCGGGATAACTCTAAGAACACCCTG
TACTTGCAGATGAATAGTTTGCGAGCCGAAGACACTGCAGTGTATTTTTGC
GCCAAGGATAAAATACTCTGGTTTGGCGAGCCGGTATTTGACTATTGGGG
GCAAGGCACACTTGTCACAGTATCCAGC

[0534] SEQ ID NO:76 CD38 hScFv结合物M8DR L_H的氨基酸序列

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

[0535] GGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSW
VRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS

[0536] SEQ ID NO:77 LTG 2089(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0537] ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGC
GTTTCTGCTGATTCCGGAAGTGCAATTGGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCA
AGAAACCTGGTTCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCGGCACC
TTCTCATCCTACGCCATTAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTT
GAGTGGATGGGCGGAATCATCCCTATCTTCGGGACCGCCAATTACGCCCA
GAAGTTCCAGGGCCGCGTGACCATCACCGCGGACAAGTCCACATCAACCG
CCTATATGGAGCTCTCGTCGCTGAGATCAGAGGACACTGCTGTCTACTACT
GTGCGAGGGCCCCATACGACGATGCATTCGACATCTGGGGACAGGGTACC
ATGGTCACTGTGTCCAGCGGGGGCGGAGGCTCCGGGGGGGGCGGATCGG
GGGGCGGCGGATCCAACTTCATGCTGACCCAGCCGCACTCGGTGTCAGAG
AGCCCCGGAAAGACTGTGACCATTAGCTGCACCCGGTCCAGCGGAAGCAT
CGCCTCCAACTACGTGCAGTGGTACCAGCAGCGGCCGGGCTCCGCGCCGA
CCACTGTGATCTACGAAGATAACCAGCGCCCCTCCGGTGTCCCTGGACGG
TTCTCCGGATCCATTGACACCTCGTCCAACTCCGCCTCGCTGACGATCTCC
GGACTGGAGACTGAAGATGAAGCTGTGTACTACTGCCAATCCTACGACTC
CGGATTTCCCTACGCCGTGTTCGGTGGCGGGACCCAGCTCACCGTGCTGG
GAGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCA
ACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGC
CGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCT
ACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTGG
TCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTC
AAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGAT
GCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGGATGCGAACTGCGCGT
CAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATC
AGCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT
GGACAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGG
AAAAACCCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGG
CGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAA
GGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCT
ACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0538] SEQ ID NO:78 LTG 2089(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

[0539] MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS
YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL
SSLRSEDTAVYYCARAPYDDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQ
RPSGVPGRFSGSIDTSSNSASLTISGLETEDEAVYYCQSYDSGFPYAVFGGGTQ
LTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI
YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC
RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0540] SEQ ID NO:79人IgG4铰链的核苷酸序列

[0541] GAGAGCAAATACGGGCCGCCATGTCCCCCGTGTCCG

[0542] SEQ ID NO:80人IgG4铰链的氨基酸序列

[0543] ESKYGPPCPPCP

[0544] SEQ ID NO:81人IgG4 CH2结构域的核苷酸序列

[0545] GCACCACCAGTTGCTGGCCCTAGTGTCTTCTTGTTCCCTCCCAAGCCCAAA GACACCTTGATGATTTCCAGAACTCCTGAGGTTACCTGCGTTGTCGTAGAT GTTTCTCAGGAGGACCCAGAGGTCCAATTTAACTGGTACGTTGATGGGGT GGAAGTTCACAATGCGAAGACAAAGCCGCGGGAAGAACAATTTCAGTCC ACTTACCGGGTTGTCAGCGTTCTGACGGTATTGCATCAAGACTGGCTTAAT GGAAAGGAATATAAGTGTAAGGTGTCCAACAAAGGTTTGCCGAGCAGTAT TGAGAAGACCATATCAAAGGCGAAG

[0546] SEQ ID NO:82人IgG4 CH2结构域的氨基酸序列

[0547] APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKA K

[0548] SEQ ID NO:83人IgG4 CH3结构域的核苷酸序列

[0549] GGGCAGCCGCGCGAGCCACAAGTTTACACTTTGCCGCCATCTCAAGAGGA AATGACTAAAAACCAGGTATCCTTGACATGCCTCGTAAAAGGATTTTATC CATCTGATATTGCTGTGGAATGGGAGTCTAACGGGCAGCCGGAAAATAAT TACAAAACTACACCACCTGTGCTCGATTCAGATGGAAGTTTCTTCCTTTAC AGTAGACTTACGGTGGACAAATCTAGGTGGCAGGAAGGGAATGTGTTTAG TTGTAGTGTAATGCACGAGGCACTTCATAACCACTATACACAGAAGTCAC TGAGTTTGAGTCTTGGCAAA

[0550] SEQ ID NO:84人IgG4 CH3结构域的氨基酸序列

[0551] GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

[0552] SEQ ID NO:85人IgG4铰链CH2 CH3结构域的核苷酸序列

[0553] GAGAGCAAATACGGGCCGCCATGTCCCCCGTGTCCGGCACCACCAGTTGCTGGC CCTAGTGTCTTCTTGTTCCCTCCCAAGCCCAAAGACACCTTGATGATTTCCAGAA CTCCTGAGGTTACCTGCGTTGTCGTAGATGTTTCTCAGGAGGACCCAGAGGTCCA ATTTAACTGGTACGTTGATGGGGTGGAAGTTCACAATGCGAAGACAAAGCCGCG GGAAGAACAATTTCAGTCCACTTACCGGGTTGTCAGCGTTCTGACGGTATTGCAT CAAGACTGGCTTAATGGAAAGGAATATAAGTGTAAGGTGTCCAACAAAGGTTTG CCGAGCAGTATTGAGAAGACCATATCAAAGGCGAAGGGGCAGCCGCGCGAGCC ACAAGTTTACACTTTGCCGCCATCTCAAGAGGAAATGACTAAAAACCAGGTATC CTTGACATGCCTCGTAAAAGGATTTTATCCATCTGATATTGCTGTGGAATGGGAG TCTAACGGGCAGCCGGAAAATAATTACAAAACTACACCACCTGTGCTCGATTCA GATGGAAGTTTCTTCCTTTACAGTAGACTTACGGTGGACAAATCTAGGTGGCAGG AAGGGAATGTGTTTAGTTGTAGTGTAATGCACGAGGCACTTCATAACCACTATAC ACAGAAGTCACTGAGTTTGAGTCTTGGCAAA

[0554] SEQ ID NO:86人IgG4铰链CH2 CH3结构域的氨基酸序列

[0555] ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

[0556] YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

K

[0557] SEQ ID NO:87 LTG 2090(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0558] ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGC
GTTTCTGCTGATTCCGGAAGTGCAACTCGTCGAATCTGGTGGAGGATCCGT
GCAGCCTGGTGGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCCGCCTCCGAGTTCACCT
TCTCCTCGTACTGGATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCCGGAAAGGGCCTG
GAATGGGTGGCCGTGATCTCATACGACGGCGCGAAGAAGTACTACGCCGA
TTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGGGACAATTCAAAGAACACCC
TCTACCTTCAAATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGATACTGCAGTCTACTACT
GCGCTCGGGATGACGGGAGCGGGGGCTTCGACTACTGGGGACAGGGAAC
CCTCGTGACTGTGTCATCCGGTGGCGGCGGCTCCGGAGGCGGCGGTTCCG
GGGGGGGGGGATCCGACATCGTGATGACGCACACTCCTCTGTCGCTGTCC
GTGACCCCCGGCCAGCCTGCCTCAATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGTCGCT
GCTGCATAGCGATGGAAAGACCTACCTGTATTGGTACCTTCAAAAGCCGG
GACAGCCGCCGCAGTTGCTGATCTATGAAGTCAGCAACCGCTTCTCGGGA
GTGCCCGACCGCTACTCCGGCTCGGGGAGCGGAACCGACTTCACCCTGAA
AATTTCCCGGGTCGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCATGCAAA
GCATTCAGTTGCCACTGACTTTCGGTGGAGGAACCAAGCTCGAAATCAAA
GCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAAC
CATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCG
CGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCTAC
ATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTGGTC
ATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTCAA
GCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCT
CGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAA
GTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGC
TCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGA
CAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAA
AACCCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGG
AAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGG
GTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTAC
GATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0559] SEQ ID NO:88LTG 2090(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASEFTFSSY

[0560] WMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGAKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDDGSGGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

GSDIVMTHTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQL

LIYEVSNRFSGVPDRYSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQLPLTFG

GGTKLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF

[0561] ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED

GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL

DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG

HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0562] SEQ ID NO:89 LTG 2091(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGC
GTTTCTGCTGATTCCGGAAGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGGAGGACTTG
TGAAACCTGGTGGATCCCTGAGACTTTCCTGTGCCGCTTCGGGCTTCACCT
TCTCGGACTACTACATGTCCTGGATTCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTG
GAATGGGTGTCATACATCAGCTCCTCCGGTTCCACCATCTACTATGCCGAT
TCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCGCGCGACAACGCCAAGAACACTCT
CTATCTGCAAATGAACTCACTGCGGGCTGAGGACACCGCGGTCTACTACT
GCGCCCGGGACCTCAGCGGAAAGTCCAGCGGATGGTCCCATTACTTCGAT
TACTGGGGACAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCAGCGGCGGGGGGGGCT
CGGGTGGCGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGGAGCAACTTCATGCTGACTCA
GCCCCACTCCGTGTCCGAGAGCCCGGGAAAGACCGTGACTATTTCGTGCA

[0563] CACGGTCCTCCGGGAGCATTGCGAACAACTACGTGCAGTGGTACCAGCAG
CGGCCCGATAGGGCCCCAACCACTGTGATCTACGAAGATGACCAGCGGCC
GTCTGGAGTCCCGGACCGCTTCTCGGGGTCCATCGACTCATCATCCAATTC
CGCATCGCTGACGATCAGCGGACTGAAGATCGAGGACGAAGCCGATTAC
TACTGCCAGTCCTACGACGGCACCAACTGGGTCTTTGGGGGTGGAACCAA
GCTGACTGTGCTCGGAGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGC
CGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAA
GCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTT
TGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCT
CCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGC
TGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAG
GAAGAGGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGAT
GCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAA
CAGGGCCAGAATCAGCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGG
AGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGG

[0564] GAAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAG
AAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGC
GGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGC
CACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0565] SEQ ID NO:90 LTG 2091(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSD
YYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCARDLSGKSSGWSHYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIANNYVQWYQQRPDRAPTT
VIYEDDQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKIEDEADYYCQSYDGTNWVF
[0566] GGGTKLTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL
DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0567] SEQ ID NO:91 LTG 2092(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGC
GTTTCTGCTGATTCCGGAAGTGCAACTTGTCGAAAGCGGTGGAGGTCTTG
TCCAACCTGGTCGCTCCCTGAGGCTCTCGTGTGCCGCGAGCGGATTCACCT
TCTCATCGTACGCTATGTCCTGGGTCAGACAGGCTCCTGGAAAGGGCCTG
[0568] GAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAGCAACAAGTATTACGCCGA
CTCAGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCC
TGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTAC
TGCGCCCACCTCCGCTTTGGATACGGAATGGATGTCTGGGGACAGGGAAC
TACCGTGACCGTGTCGTCCGGGGGGGGGGGAAGCGGCGGCGGGGGATCG

GGTGGCGGCGGATCCCAGACTGTGGTCACCCAAGAGCCTTCACTGACCGT
GTCCCCGGGTGGCACCGTGACGCTGACTTGCGCGTCATCTACCGGGGCCG
TGACCTCGGACCACTACCCCTGCTGGTTCCAGCAGAAACCCGGACATCCA
CCGAGAGCCCTGGTGTACTCCACTGACACCATCCACTCCTGGACTCCGGC
CCGGTTCTCCGGAAGCCTCCTGGGCGGGAAGGCCGCACTGACAGTGTCCG
GAGTGCAGCCCGAGGATGAAGCCGACTACTACTGTCTGCTCTACTATGGG
GGAGCACGCGTGTTCGGTGGCGGCACTCAGCTGACCGTGCTGGGAGCGGC
CGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCG
CAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGT
GGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTG

[0569] GGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCA
CCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTCAAGCAG
CCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCGTG
CAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTC
TCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTA
CAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG
CGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAAC
CCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAG
CCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCA
CGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGAT
GCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0570] SEQ ID NO:92 LTG 2092(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY
AMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCAHLRFGYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG
GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSDHYPCWFQQKPGHPPRALV
YSTDTIHSWTPARFSGSLLGGKAALTVSGVQPEDEADYYCLLYYGGARVFG
GGTQLTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE
DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0573] SEQ ID NO:93 LTG 2093(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0574]

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGAGCTGAAGTCAAGAAGCCAG
GATCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCTCCGGGGGAACATTCTCCTCATATGC
GATCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCGGGACAGGGCTTGGAGTGGATGGGTATCAT
TAACCCTTCGGGCGGCTCAACTAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGAC
CATGACCAGGGACACCAGCACTTCGACGGTGTACATGGAACTGTCCTCACTGCG
GTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGAGTATTCCTCCTCCCGCGTG
GACGCCTTCGATATCTGGGGACAGGGTACCATGGTCACTGTGTCGTCCGGCGGCG
GCGGAAGCGGGGGTGGCGGGAGCGGTGGCGGCGGATCCAGCTACGAACTCACC
CAGCCGCCGTCAGTGTCCGTGAGCCCGGGACAGACCGCAACCATTACTTGTTCCG
GGGATGACCTGGGATCCAAATACGTGTGCTGGTACCAACAGAAGCCTGGTCACT
CGCCCGTGCTGATCATCTACGACGACTCAGACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGA
GATTTTCCGGATCCAACAGCGGAAACACCGCCACTCTGACTATTTCGCGCGTCGA
GGCCGGCGACGAAGCGGATTACTACTGCCAAGTCTGGGACAGCTCCTCGGATCA
TGCCGTGTTCGGGGGCGGAACCCAGCTTACCGTGCTGGGGGCGGCCGCAACTAC
CACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTC
TCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGG
GGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCG
GCGTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAA
GCTGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAA
GAGGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGGATGCGAACT
GCGCGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAA
TCAGCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGA
CAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACC
CTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACT
CAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTG
TACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAA
GCACTCCCACCCCGG

[0575] SEQ ID NO:94 LTG 2093(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW
VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCAREYSSSRVDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSV
SPGQTATITCSGDDLGSKYVCWYQQKPGHSPVLIIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTA

[0576] TLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHAVFGGGTQLTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN
QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE
IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0577] SEQ ID NO:95 LTG 2094(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGGAAGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGTGGAGGACTTGTGCAACCTG
GTGGATCCCTGAGATTGTCGTGTGCCGCCTCCGGTTTCACCTTCTCCTCGTACTGG
ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCGGACATT
AAGGATGACGGCTCCGAGCGGTACTACGTGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACT
ATCTCAAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGG
GCCGAGGATACCGCAGTGTATTACTGCGCCCGCGACGTGTGGGCTGGGATGGAT
GTCTGGGGCCAGGGGACCACTGTCACTGTGTCTAGCGGGGGCGGCGGAAGCGGC

[0578] GGCGGCGGATCCGGTGGTGGCGGAAGCGACATTCAGCTGACCCAGTCCCCATCA
TTCCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACAGGGTCACTATCACTTGCCAAGCCAGCCAGG
ACATCTCCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGAAAAGCTCCGAAGC
TCCTCATCTACGACGCCTCGAACCTCGAAACCGGAGTGCCCTCACGGTTTTCCGG
ATCGGGATCGGGGACCGATTTCTCCTTCACCATTTCATCCCTGCAACCCGAGGAC
ATCGCGACCTACTACTGCCAACAGACATACTCCCCGCCGATTACGTTCGGACAGG
GAACCCGCCTGGAAATCAAGGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGC
CGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTG
CCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGA
TATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTG

GTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTCAAGC
AGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCGTGCA
GATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCACGGT
CCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTACAACGAGCTGA

[0579] ACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGGACGCGAC
CCGGAGATGGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGTACAA
CGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGG
GAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACC
GCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0580] SEQ ID NO:96 LTG 2094(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS
WVRQAPGKGLEWVADIKDDGSERYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
TAVYYCARDVWAGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSA
SVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD

[0581] FSFTISSLQPEDIATYYCQQTYSPPITFGQGTRLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLS
LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0582] SEQ ID NO:97 LTG 2095(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCTGG
CTCATCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCATCGGGCGGAACCTTCTCCTCCTATGCC

[0583] ATTTCCTGGGTCCGCCAGGCACCGGGCCAGGGTCTGGAGTGGATGGGCGGGATT
ATCCCTATCTTCGGAACTGCCAACCACGCCCAAAAGTTCCAGGGACGCGTGACC
ATTACCGCCGATGAATCAACCTCAACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCTTGAGGT
CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCGTTCATGATGGTGCCGGAGTACTACTT
TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTTGTGACCGTGTCGTCCGGTGGTGGCGGATCC

GGGGGGGGGGGATCTGGGGGCGGCGGAAGCGATATCCAGATGACCCAGTCGCC
ATCGAGCCTGTCCGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACGATCACTTGCCGGGCTTCA
CAAGGCATCAGAAATGACCTGGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAGAAGCGCCC
AAGCGGCTGATCTACGCGGCCAGCACCCTGCAAAACGGAGTGCCTTCGCGGTTC
TCCGGGAGCGGCTCCGGAACTGACTTCACTCTGACTATTAACAGCCTCCAGCCCG
AGGATTTCGCCACATACTACTGTCAGCAGTACAACAGCTACCCGTACACCTTCGG
ACAGGGAACTAAGCTCGAAATCAAGGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCG
GCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAA
GCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCT

[0584] GCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTC
GCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTC
AAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCG
TGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCA
CGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTACAACGAG
CTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGGACG
CGACCCGGAGATGGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGT
ACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATG
AAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAG
CACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0585] SEQ ID NO:98 LTG 2095(hScFv aCD38 CD8 TM4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列
MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW
VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANHAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV
YYCAFMMVPEYYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGEAPKRLIYAASTLQNGVPSRFSGSGSGTDF

[0586] TLTINSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0587] SEQ ID NO:99 LTG 2096(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0588]

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGAAAGTGCAACTCCAAGAAAGCGGCCCCGGACTTGTCAAACCGT
CCCAGACTCTCTCCCTGACCTGTGCCGTCAGCGGTGGCTCAATTTCGAGCGGTGG
CTACTACTGGTCCTGGATCAGGCAGCATCCGGGAAAGGGCTTGGAGTGGATTGG
ATACATCTACTACTCCGGGTCCACCTACTACAATCCCTCGCTGAAGTCGAGAGTC
ACCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCCTCAGTGA
CCGCAGCTGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGGCGGAGTGATGGGCGGAG
ACTTCGACTACTGGGGACAGGGAACCCTGGTCACTGTGTCCAGCGGGGGGGGGG
GATCCGGCGGCGGCGGTTCCGGTGGCGGAGGGTCCCAGTCAGTGCTGACTCAGC
CACCTTCCGTGTCTGTGTCGCCCGGACAAACCGCCAGCATCACGTGCTCCGGCGA
CAACCTCGGTGATCACTATGTGTGCTGGTACCAACAGCGGCCGGGGCAGTCACC
GGTGCTGATTATGTACGAGGATACTAAGCGCCCTTCCGGAATCCCTGACCGGTTC
TCGGGAAGCAACTCCGGAAACACCGCCACCCTGACCATCTCCGGAACCCAGACA
ATGGATGAAGCGGACTACTATTGCGTGGCGTGGGACGATTCGCTGTCCGGCTGG
GTGTTCGGCGGGGGAACTCAGCTGACTGTGCTCGGAGCGGCCGCAACTACCACC
CCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCT
TGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGC
TGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGT
GCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTG
CTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAG
GACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGC
GTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAG
CTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAA
GCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTC
AGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCA
GAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTA
CCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGC
ACTCCCACCCCGG

[0589] SEQ ID NO:100 LTG 2096(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPKVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCAVSGGSISSGGYYW
SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV
YYCARGGVMGGDFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSVSP
GQTASITCSGDNLGDHYVCWYQQRPGQSPVLIMYEDTKRPSGIPDRFSGSNSGNTAT
[0590] LTISGTQTMDEADYYCVAWDDSLSGWVFGGGTQLTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0591] SEQ ID NO:101 LTG 2097(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAACTCCAACTCCAAGAATCTGGACCAGGCCTCGTGAAGCCCTC
CCAAACTCTGTCCCTGACCTGTACCGTGTCGGGTGGAAGCATTTCGAGCGGTGGA
TACTACTGGTCCTGGATCAGGCAGCATCCTGGAAAGGGACTGGAGTGGATTGGG
TACATCTACTACTCCGGCTCAACCTACTACAACCCGTCCTTGAAATCGCGCGTGA
CGATCTCCGTGGACACTTCAAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTTTCCTCCGTGAC
CGCGGCCGATACAGCGGTGTACTACTGCGCTCGGGATCAGAGCGTGGCCGACCC
TGGTGGCGGCTACTACTACTACGGAATGGATGTCTGGGGACAGGGAACCACCGT
[0592] GACTGTGTCCAGCGGGGGCGGCGGATCCGGGGGGGGGGGATCGGGCGGCGGCG
GTTCGCAGTCCGTGCTGACCCAGCCACCTAGCGTGTCAGTGGCACCGGGACAGA
CCGCCTCCATTTCCTGCGGGGGAAATGACTTCGGTAGCCGCTCCGTGTCATGGTA
TCACCAGAAGCCGGGACAGGCCCCGGTGCTGGTCATCTATGACGACAACGACAG
ACCCTCGGGCATCCCCGAACGGTTTTCGGGAAGCACCTCCGGAGACACTGCCAC
CCTGACCATCTCCCGGGTCGAGGTCGGCGATGAAGCCGATTACTACTGCCAAGTC
TGGGACGACGACTCCGACCACTGGGTGTTCGGCGGCGGAACTAAGCTGACTGTG
CTGGGGGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCA
ACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGG
GTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGC

CCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACT
GCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGC
CCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGG
AAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCG
CATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAG
[0593] AGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGG
AAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGA
CAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGG
GAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCT
ACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0594] SEQ ID NO:102 LTG 2097(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQLQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWS
WIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY
YCARDQSVADPGGGYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQ
PPSVSVAPGQTASISCGGNDFGSRSVSWYHQKPGQAPVLVIYDDNDRPSGIPERFSGS
[0595] TSGDTATLTISRVEVGDEADYYCQVWDDDSDHWVFGGGTKLTVLGAAATTTPAPR
PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0596] SEQ ID NO:103 LTG 2098(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTGCAACTCCAACAATCGGGCCCCGGACTCGTGAAACCGTC
CCAGACTCTGTCCCTTACTTGCGTGATTTCCGGGGACTCCGTGAGCTCAAACTCG
[0597] GCGGCCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGGGGTCTGGAATGGCTGGGC
CGGACTTACTACCGGTCGAAGTGGCACAACGATTACGCAGTCAGCGTCGAGAGC
CGCATCATCGTGAACCCGGACACCTCAAAGAACCAGTTCAGCCTGCAACTGAAT
TCCGTGACCCCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCCGCGACCCCGGATACT

TCTATGGACTGGACGTCTGGGGACAGGGGACCATGGTCACCGTGTCGAGCGGCG
GCGGCGGATCCGGTGGCGGGGGATCCGGCGGTGGCGGATCCAACTTCATGTTGA
CTCAGCCGCATTCGGTGTCGGAGTCCCCTGGAAAGACAGTCACCATCCCATGTAC
CCGGAGCAGCGGAACTATCGCCGACTACTACGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCC
TGATTCCTCACCGATCATTGTGATCTATGACGACAACCAGAGGCCCTCCGGGGTG
CCGGATAGATTCAGCGGATCCATTGACTCCTCGTCCAACTCTGCCTCACTGACGA
TCTCCGGGCTCAAGACCGAAGATGAAGCGGCCTACTACTGCCAGTCATACGACT
CCACCAACCACTGGGTGTTTGGTGGCGGAACTAAGCTGACCGTGCTGGGAGCGG
CCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAG
CCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTG

[0598] CATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCG
GCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGG
CCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACG
ACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGG
ATGCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAG
GGCCAGAATCAGCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGA
CGTGCTGGACAAGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGC
GGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCG
GAAGCCTACTCAGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCA
CGACGGGCTGTACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTT
GCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0599] SEQ ID NO:104 LTG 2098(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCVISGDSVSSNSAAW
NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWHNDYAVSVESRIIVNPDTSKNQFSLQLNSVTPED
TAVYYCARDPGYFYGLDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSV
SESPGKTVTIPCTRSSGTIADYYVQWYQQRPDSSPIIVIYDDNQRPSGVPDRFSGSIDSS

[0600] SNSASLTISGLKTEDEAAYYCQSYDSTNHWVFGGGTKLTVLGAAATTTPAPRPPTPA
PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG
QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0601] SEQ ID NO:105 LTG 2099(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0602]

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTCACACTCAAAGAATCCGGACCGGTGCTCGTGAAGCCTAC
TGAAACCTTGACCCTGACATGCACCTTTTCCGGGTTCTCCCTGAGCACCTCGGGA
GTCGGAGTGGCGTGGATTAGGCAGCCGCCAGGAAAAGACCTCGAGTGGCTCGCC
CTTATCTACTGGGACGATGACAAGCGCTACTCACCCTCACTGGAGAGCAGACTG
ACGATCACCAAGGATACCTCGAAGAACCAAGTGGCCCTGACTATGTCCGACATG
GACCCTGTGGACACCGCGACTTACTACTGCGCCCGGGGCGATTACTGGGGACGG
CTGGACTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCCAGCGGCGGCGGTGGT
TCAGGGGGTGGCGGCAGCGGGGGGGGCGGATCGGATATCCAGCTTACCCAGTCG
CCGTCCTCCCTCTCTGCATCGATTGGCGACCGCGTGACTATTACGTGTCAGGCCT
CCGAGGACATCAACAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCC
CAAAGCTGCTGATCTACGACGCTAGCAACTTGGAAACCGGAGTGCCGTCCCGGT
TCTCCGGATCCGGGAGCGGTACCGACTTCACCTTCACCATCAACTCCCTGCAACC
CGAGGATATTGCCACCTATTACTGCCAACAGTTCGACAATATGCCTCTGACTTTC
GGGGGCGGCACTAAGCTCGAAATCAAGGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCT
CGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCG
AAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTG
CCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCT
GTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATC
TTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGC
TCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTC
TCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTACAAC
GAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGG
ACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGAC
TGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGA
TGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTG
AGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCC
GG

[0603] SEQ ID NO:106 LTG 2099(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLSTSGVGVA
WIRQPPGKDLEWLALIYWDDDKRYSPSLESRLTITKDTSKNQVALTMSDMDPVDTA
TYYCARGDYWGRLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASI
GDRVTITCQASEDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF

[0604] TINSLQPEDIATYYCQQFDNMPLTFGGGTKLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0605] SEQ ID NO:107 LTG 2501(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTCACTCTGAAAGAATCCGGTCCCGTGCTCGTCAAACCCAC
CGAAACCCTGACCCTGACCTGTACTTTCTCCGGATTTTCCCTCTCAACCTCCGGCG
TGGGCGTGGCCTGGATTCGGCAGCCTCCCGGAAAGGATTTGGAGTGGCTGGCCC
TGATCTACTGGGATGACGATAAGCGCTACTCCCCATCCCTCGAGTCCCGGCTGAC
TATCACTAAGGACACCTCCAAGAATCAAGTCGCCCTTACTATGTCGGACATGGAC
CCTGTGGACACCGCTACGTACTACTGCGCTCGGGGAGACTATTGGGGGCGCCTG
GACTACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCGTCTGGGGGCGGCGGACCG
GGTGGCGGAGCGTCCGGGGGCGGTGGATCGGACATCCAGCTGACACAGAGCCCC

[0606] AGCAGCCTGAGCGCCTCGATTGGCGACAGAGTGACCATTACGTGCCAGGCATCC
GAGGACATCAACAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGGAAGGCCCCA
AAGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACCTGGAAACCGGAGTGCCGTCAAGGTTC
AGCGGCTCGGGATCAGGAACCGATTTCACTTTCACCATCAACAGCTTGCAGCCGG
AAGATATCGCGACCTACTACTGCCAACAGTTCGACAACATGCCGCTGACTTTCGG
TGGCGGGACCAAGCTTGAGATTAAGGCGGCCGCAACTACCACCCCTGCCCCTCG
GCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCTTGCGCCCCGAA
GCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGCTGGACTTTGCCT
GCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGTGCTCCTGCTGTC

GCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTGCTTTACATCTTC
AAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAGGACGGATGCTCG
TGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGCGTCAAGTTCTCA
CGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAGCTCTACAACGAG

[0607] CTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGACGCGGACG
CGACCCGGAGATGGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTCAGGAAGGACTGT
ACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCAGAAATCGGGATG
AAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTACCAGGGACTGAG
CACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGCACTCCCACCCCGG

[0608] SEQ ID NO:108 LTG 2501(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLSTSGVGVA
WIRQPPGKDLEWLALIYWDDDKRYSPSLESRLTITKDTSKNQVALTMSDMDPVDTA
TYYCARGDYWGRLDYWGQGTLVTVSSGGGGPGGGASGGGGSDIQLTQSPSSLSASI
GDRVTITCQASEDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTF

[0609] TINSLQPEDIATYYCQQFDNMPLTFGGGTKLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL
RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0610] SEQ ID NO:109 LTG 2502(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTGCAACTCCAAGAATCCGGTCCTGGCCTCGTCAAACCTTC
CGAAACACTGTCCCTGACCTGTACCGTGTCCGGAGGGTCGATTAGCTCGTCGTCA

[0611] TACTACTGGGGATGGATCAGACAGCCGCCGGGAAAGGGACTCGAGTGGATCGGG
TCCATCTACTACTCGGGTAGCACTTACTACAACCCGTCGCTGAAGTCCCGCGTGA
CTATTTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCTCCGTGAC
CGCTGCCGATACCGCAGTGTACTACTGCGCGCGCCGGGGAAGCATCCGCGCCTTT
GACATCTGGGGACAGGGAACTATGGTCACGGTGTCCAGCGGCGGTGGCGGATCT

[0612] GGCGGCGGCGGATCCGGGGGGGGGGGAAGCCAGTCAGTGCTGACTCAGCCGCCT
TCGGTGTCCGAGGCGCCCGGCCAGAGGGTCACCATTTCCTGCTCTGGATCGTCCA
GCAACATTGGCAACAACGCCGTCAACTGGTACCAGCAGCTGCCCGGGGAAGCCC
CCAAGCTGTTGATCTACTACGACGAGTATCTGCCAAGCGGAGTGTCAGACAGATT
CTCCGCGTCGAAGTCCGGCACCTCCGCCTCACTTGCAATCTCCGGCCTGCGGTCC
GAGGACGAAGCCGATTACTATTGCGCCGCCTGGGACGATAATCTGTCCGGTTGG
GTGTTCGGCGGTGGAACCCAGCTTACCGTGCTCGGAGCGGCCGCAACTACCACC
CCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTCCT
TGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGGGC
TGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGCGT
GCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGCTG
CTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGAG
GACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCGC
GTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCAG
CTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAA
GCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCTC
AGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTCA
GAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGTA
CCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAGC
ACTCCCACCCCGG

[0613] SEQ ID NO:110 LTG 2502(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

[0614] MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWG
WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY
YCARRGSIRAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSEAPGQR
VTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGEAPKLLIYYDEYLPSGVSDRFSASKSGTSASLAI
SGLRSEDEADYYCAAWDDNLSGWVFGGGTQLTVLGAAATTTPAPRPPTPAPTIASQ
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0615] SEQ ID NO:111 LTG 2503(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

[0616]

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGCAAGTGCAACTCCAAGAATCCGGTCCTGGTCTGGTCAAACCCTC
CGAAACTCTGTCCCTGACGTGCACCGTGTCGGGATACTCCATTTCCTCCGGATAC
TACTGGGGTTGGATCCGCCAGCCTCCGGGAAAAGGCCTGGAATGGGTCGGAACC
ATCGGGAAGGACGGATCCACTTTCTATTCCCCGTCGCTGAAGTCACGGATCACCA
TTAGCCAGGACACCTCCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAACTCCGTGAACG
CCGCGGACACTGCCGTCTACTACTGTGCGAAGCACAAGTGGTCCTTCGACTCCGG
GAACGATTACTTCGACCACTGGGGCCAGGGGACCCTCGTGACCGTGTCGTCCGG
CGGCGGGGGATCCGGTGGCGGGGGAAGCGGCGGCGGCGGATCAGACATTCAGC
TGACCCAGTCTCCCTCATCCCTGTCGGCTAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATCAC
ATGCCAGGCATCGCAGGACATTTCGAACTATCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC
TGGAAAGGCCCCGAAGCTTTTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACTGGAGT
GCCCAGCCGGTTCAGCGGATCGGGATCCGGTACCGATTTCACCTTTACCATCTCC
TCACTGCAACCAGAGGATATCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACCAGAATCTCC
CGCTCACTTTCGGACAAGGGACTAGGCTTGAGATCAAGGCGGCCGCAACTACCA
CCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTC
CTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGG
GCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGC
GTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGC
TGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGA
GGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCG
CGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCA
GCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACA
AGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCT
CAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTC
AGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGT
ACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAG
CACTCCCACCCCGG

[0617] SEQ ID NO:112 LTG 2503(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSISSGYYWG
WIRQPPGKGLEWVGTIGKDGSTFYSPSLKSRITISQDTSKNQFSLKLNSVNAADTAVY
YCAKHKWSFDSGNDYFDHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLS
ASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT

[0618] DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYQNLPLTFGQGTRLEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0619] SEQ ID NO:113 LTG 2525(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列

ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGGAGGTACAGTTGCTGGAGAGTGGAGGTGGTCTGGTACAGCCGG
GAGGGTCCTTGCGGCTGTCATGCGCAGTTAGCGGATTTACTTTCAACTCCTTCGC
CATGTCCTGGGTTAGGCAGGCCCCTGGAAAGGGTCTCGAATGGGTCTCTGCCATC
AGTGGGAGTGGAGGTGGCACTTACTATGCTGACAGCGTCAAAGGGCGCTTCACT
ATTAGTCGAGACAACTCAAAGAATACTCTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGAG
CCGAAGACACTGCCGTATACTTTTGTGCTAAAGACAAAATCCTCTGGTTCGGCGA
GCCTGTGTTCGACTACTGGGGACAGGGTACGCTCGTGACCGTGTCATCTGCTAGC
GGTGGTGGCGGCTCAGGTGGTGGTGGCTCTGGTGGAGGTGGTAGTGAGATAGTA

[0620] CTGACACAGAGCCCGGCAACTCTTTCTCTCTCACCTGGTGAAAGAGCAACCCTCA
GTTGCAGGGCTTCCCAGTCCGTATCTTCTTATCTCGCCTGGTACCAACAGAAACC
GGGGCAAGCACCACGACTCTTGATCTATGATGCCTCTAACCGCGCAACAGGGAT
TCCGGCCCGATTTAGCGGCAGCGGTAGCGGCACGGACTTTACACTGACGATTTCT
TCCCTTGAGCCGGAAGACTTTGCTGTGTATTATTGTCAACAACGGTCTAATTGGC
CGCCGACGTTTGGACAGGGCACAAAGGTTGAAATAAAGGCGGCCGCAACTACCA
CCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTC
CTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGG
GCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGC

[0621] GTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGC
TGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGA
GGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCG
CGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCA
GCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACA
AGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCT
CAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTC
AGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGT
ACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAG
CACTCCCACCCCGG

[0622] SEQ ID NO:114 LTG 2525(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列
MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSW
VRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS

[0623] GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKAAATTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0624] SEQ ID NO:115 LTG 2526(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的核苷酸序列
ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAACTGCCGCATCCGGCGTTTC
TGCTGATTCCGGAAATTGTTTTGACTCAGAGTCCTGCGACATTGAGCTTGAGTCC
GGGTGAACGGGCTACTCTTAGTTGCCGCGCCTCACAGTCCGTATCTTCATACCTC

[0625] GCCTGGTATCAACAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTCGCCTGCTTATATATGATGCCA
GCAATAGAGCTACTGGAATACCTGCCCGATTTTCTGGGTCTGGAAGTGGGACGG
ATTTCACACTGACAATATCTTCTCTTGAGCCGGAAGACTTTGCCGTCTATTACTGC
CAACAGCGCTCTAACTGGCCGCCCACGTTTGGTCAGGGAACAAAGGTAGAGATA

AAGGGGGGCGGTGGCTCCGGTGGGGGAGGGAGCGGAGGAGGTGGTTCTGAAGT
CCAGCTTCTCGAATCCGGTGGGGGTCTGGTTCAACCTGGAGGTAGTCTCCGCTTG
TCCTGTGCTGTCTCAGGGTTCACATTTAACTCTTTTGCTATGTCTTGGGTTCGGCA
AGCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGCTATTAGTGGCTCCGGAGGCGG
CACGTACTATGCAGATAGTGTGAAGGGCAGGTTTACTATTTCCCGGGATAACTCT
AAGAACACCCTGTACTTGCAGATGAATAGTTTGCGAGCCGAAGACACTGCAGTG
TATTTTTGCGCCAAGGATAAAATACTCTGGTTTGGCGAGCCGGTATTTGACTATT
GGGGGCAAGGCACACTTGTCACAGTATCCAGCGCCTCCGCGGCCGCAACTACCA
CCCCTGCCCCTCGGCCGCCGACTCCGGCCCCAACCATCGCAAGCCAACCCCTCTC
CTTGCGCCCCGAAGCTTGCCGCCCGGCCGCGGGTGGAGCCGTGCATACCCGGGG

[0626] GCTGGACTTTGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCGCTGGCCGGCACTTGCGGC
GTGCTCCTGCTGTCGCTGGTCATCACCCTTTACTGCAAGAGGGGCCGGAAGAAGC
TGCTTTACATCTTCAAGCAGCCGTTCATGCGGCCCGTGCAGACGACTCAGGAAGA
GGACGGATGCTCGTGCAGATTCCCTGAGGAGGAAGAGGGGGGATGCGAACTGCG
CGTCAAGTTCTCACGGTCCGCCGACGCCCCCGCATATCAACAGGGCCAGAATCA
GCTCTACAACGAGCTGAACCTGGGAAGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACA
AGCGACGCGGACGCGACCCGGAGATGGGGGGGAAACCACGGCGGAAAAACCCT
CAGGAAGGACTGTACAACGAACTCCAGAAAGACAAGATGGCGGAAGCCTACTC
AGAAATCGGGATGAAGGGAGAGCGGAGGAGGGGAAAGGGTCACGACGGGCTGT
ACCAGGGACTGAGCACCGCCACTAAGGATACCTACGATGCCTTGCATATGCAAG
CACTCCCACCCCGG

[0627] SEQ ID NO:116 LTG 2526(hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)的氨基酸序列

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP
PTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN
SFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL

[0628] RAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASAAATTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

序列表

<110> Lentigen Technology, Inc.
The U.S.A., as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services

<120> 用于用抗CD38免疫治疗来治疗癌症的组合物和方法

<130> 42449-0033WO1

<140> PCT/US2019/063761
<141> 2019-11-27

<150> US 62/773,940
<151> 2018-11-30

<160> 116

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3801

<400> 1
gaagtgcaat tggtccaaag cggtgcagaa gtcaagaaac ctggttcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctctggcgg caccttctca tcctacgcca ttagctgggt ccgccaagcc 120

ccgggccagg gacttgagtg gatgggcgga atcatcccta tcttcgggac cgccaattac 180

gcccagaagt tccagggccg cgtgaccatc accgcggaca agtccacatc aaccgcctat 240

[0001] atggagctct cgtcgctgag atcagaggac actgctgtct actactgtgc gagggcccca 300

tacgacgatg cattcgacat ctggggacag ggtaccatgg tcactgtgtc cagcgggggc 360

ggaggctccg gggggggcgg atcggggggc ggcggatcca acttcatgct gacccagccg 420

cactcggtgt cagagagccc cggaaagact gtgaccatta gctgcacccg gtccagcgga 480

agcatcgcct ccaactacgt gcagtggtac cagcagcggc cgggctccgc gccgaccact 540

gtgatctacg aagataacca gcgcccctcc ggtgtccctg gacggttctc cggatccatt 600

gacacctcgt ccaactccgc ctcgctgacg atctccggac tggagactga agatgaagct 660

gtgtactact gccaatccta cgactccgga tttccctacg ccgtgttcgg tggcgggacc 720

cagctcaccg tgctggga 738

<210> 2
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3801

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Pro Tyr Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly
145 150 155 160

Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser
165 170 175

Ala Pro Thr Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190

[0002]

Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Thr Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Pro Tyr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Gln Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 3
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3802

<400> 3
gaagtgcaac tcgtcgaatc tggtggagga tccgtgcagc ctggtggaag cctgagactg 60

tcgtgtgccg cctccgagtt caccttctcc tcgtactgga tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtggccgtg atctcatacg acggcgcgaa gaagtactac 180

gccgattccg tgaagggccg ctttaccatt tcccgggaca attcaaagaa caccctctac 240

cttcaaatga actccctgag ggccgaggat actgcagtct actactgcgc tcgggatgac 300

gggagcgggg gcttcgacta ctggggacag ggaaccctcg tgactgtgtc atccggtggc 360

ggcggctccg gaggcggcgg ttccgggggg gggggatccg acatcgtgat gacgcacact 420

cctctgtcgc tgtccgtgac ccccggccag cctgcctcaa tctcgtgcaa gagctcccag 480

tcgctgctgc atagcgatgg aaagacctac ctgtattggt accttcaaaa gccgggacag 540

ccgccgcagt tgctgatcta tgaagtcagc aaccgcttct cgggagtgcc cgaccgctac 600

tccggctcgg ggagcggaac cgacttcacc ctgaaaattt cccgggtcga ggcagaggac 660

gtgggagtgt actactgcat gcaaagcatt cagttgccac tgactttcgg tggaggaacc 720

aagctcgaaa tcaaa 735

<210> 4
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3802

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0003]

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Gly Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr His Thr Pro Leu Ser Leu
130 135 140

Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Tyr Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 5
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3803

<400> 5

[0004]

gaagtgcaat tggtgcagag cggtggagga cttgtgaaac ctggtggatc cctgagactt 60

tcctgtgccg cttcgggctt caccttctcg gactactaca tgtcctggat tcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtcatac atcagctcct ccggttccac catctactat 180

gccgattccg tgaagggcag attcaccatc tcgcgcgaca acgccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actcactgcg ggctgaggac accgcggtct actactgcgc ccgggacctc 300

agcggaaagt ccagcggatg gtcccattac ttcgattact ggggacaggg aaccctggtc 360

accgtgtcca gcggcggggg gggctcgggt ggcggcggct ccggcggcgg cgggagcaac 420

ttcatgctga ctcagcccca ctccgtgtcc gagagcccgg gaaagaccgt gactatttcg 480

tgcacacggt cctccgggag cattgcgaac aactacgtgc agtggtacca gcagcggccc 540

gatagggccc caaccactgt gatctacgaa gatgaccagc ggccgtctgg agtcccggac 600

cgcttctcgg ggtccatcga ctcatcatcc aattccgcat cgctgacgat cagcggactg 660

aagatcgagg acgaagccga ttactactgc cagtcctacg acggcaccaa ctgggtcttt 720

gggggtggaa ccaagctgac tgtgctcgga 750

<210> 6
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3803

<400> 6

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Leu Ser Gly Lys Ser Ser Gly Trp Ser His Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr
    130                 135                 140

Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser
145                 150                 155                 160

Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Asn Asn Tyr Val Gln Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Arg Pro Asp Arg Ala Pro Thr Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asp
            180                 185                 190

Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser
        195                 200                 205
```

[0005]

```
Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Ile Glu Asp
    210                 215                 220

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Trp Val Phe
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                245                 250
```

<210> 7
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3804

<400> 7

```
gaagtgcaac ttgtcgaaag cggtggaggt cttgtccaac ctggtcgctc cctgaggctc      60

tcgtgtgccg cgagcggatt caccttctca tcgtacgcta tgtcctgggt cagacaggct     120

cctggaaagg gcctggaatg ggtggccgtg atctcctacg acggcagcaa caagtattac     180

gccgactcag tgaagggccg gttcaccatt tcccgggaca acagcaagaa caccctgtac     240

ttgcaaatga actccctgcg ggccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccacctccgc     300

tttggatacg gaatggatgt ctggggacag ggaactaccg tgaccgtgtc gtccgggggg     360

gggggaagcg gcggcggggg atcgggtggc ggcggatccc agactgtggt cacccaagag     420

ccttcactga ccgtgtcccc gggtggcacc gtgacgctga cttgcgcgtc atctaccggg     480
```

gccgtgacct cggaccacta cccctgctgg ttccagcaga aacccggaca tccaccgaga 540

gccctggtgt actccactga caccatccac tcctggactc cggcccggtt ctccggaagc 600

ctcctgggcg ggaaggccgc actgacagtg tccggagtgc agcccgagga tgaagccgac 660

tactactgtc tgctctacta tgggggagca cgcgtgttcg gtggcggcac tcagctgacc 720

gtgctggga 729

<210> 8
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3804

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0006] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Leu Arg Phe Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
130 135 140

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly
145 150 155 160

Ala Val Thr Ser Asp His Tyr Pro Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

His Pro Pro Arg Ala Leu Val Tyr Ser Thr Asp Thr Ile His Ser Trp
180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205

Thr Val Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu
210 215 220

Leu Tyr Tyr Gly Gly Ala Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 9
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3806

<400> 9
caagtgcaac tcgtccaatc cggagctgaa gtcaagaagc caggatcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaagg cctccggggg aacattctcc tcatatgcga tcagctgggt ccgccaggct 120

ccgggacagg gcttggagtg gatgggtatc attaaccctt cgggcggctc aactagctac 180

gcccagaagt tccagggcag agtgaccatg accagggaca ccagcacttc gacggtgtac 240

atggaactgt cctcactgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgggagtat 300

tcctcctccc gcgtggacgc cttcgatatc tggggacagg gtaccatggt cactgtgtcg 360

tccggcggcg gcggaagcgg gggtggcggg agcggtggcg gcggatccag ctacgaactc 420

acccagccgc cgtcagtgtc cgtgagcccg ggacagaccg caaccattac ttgttccggg 480

gatgacctgg gatccaaata cgtgtgctgg taccaacaga agcctggtca ctcgcccgtg 540

[0007] ctgatcatct acgacgactc agaccggccc agcggcatcc ccgagagatt ttccggatcc 600

aacagcggaa acaccgccac tctgactatt tcgcgcgtcg aggccggcga cgaagcggat 660

tactactgcc aagtctggga cagctcctcg gatcatgccg tgttcggggg cggaacccag 720

cttaccgtgc tgggg 735

<210> 10
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3806

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Ser Ser Ser Arg Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro
130 135 140

Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly
145 150 155 160

Asp Asp Leu Gly Ser Lys Tyr Val Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

His Ser Pro Val Leu Ile Ile Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

[0008] Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 11
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3808

<400> 11
gaagtgcagt tggtggagag cggtggagga cttgtgcaac ctggtggatc cctgagattg 60

tcgtgtgccg cctccggttt caccttctcc tcgtactgga tgagctgggt ccgccaggca 120

cccgggaagg gactggaatg ggtggcggac attaaggatg acggctccga gcggtactac 180

gtggactccg tgaagggccg gttcactatc tcaagagaca atgccaagaa cagcctgtac 240

ctccaaatga actcgctgcg ggccgaggat accgcagtgt attactgcgc ccgcgacgtg 300

tgggctggga tggatgtctg gggccagggg accactgtca ctgtgtctag cgggggcggc 360

ggaagcggcg gcggcggatc cggtggtggc ggaagcgaca ttcagctgac ccagtcccca 420

tcattcctgt ccgcctccgt gggcgacagg gtcactatca cttgccaagc cagccaggac 480

atctccaact acctgaactg gtaccagcag aagcctggaa aagctccgaa gctcctcatc 540

tacgacgcct cgaacctcga aaccggagtg ccctcacggt tttccggatc gggatcgggg 600

accgatttct ccttcaccat ttcatccctg caacccgagg acatcgcgac ctactactgc 660

caacagacat actccccgcc gattacgttc ggacagggaa cccgcctgga aatcaag 717

<210> 12
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3808

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Ile Lys Asp Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0009]

Ala Arg Asp Val Trp Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp
145 150 155 160

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr
210 215 220

Ser Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 13

<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导/信号肽

<400> 13
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccg 66

<210> 14
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导/信号肽

<400> 14

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro
20

<210> 15
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

[0010] <220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3809

<400> 15
caagtccaac tcgtccagtc cggtgccgaa gtcaagaagc ctggctcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag catcgggcgg aaccttctcc tcctatgcca tttcctgggt ccgccaggca 120

ccgggccagg gtctggagtg gatgggcggg attatcccta tcttcggaac tgccaaccac 180

gcccaaaagt tccagggacg cgtgaccatt accgccgatg aatcaacctc aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcttgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc gttcatgatg 300

gtgccggagt actactttga ctactggggc cagggaaccc ttgtgaccgt gtcgtccggt 360

ggtggcggat ccgggggggg gggatctggg ggcggcggaa gcgatatcca gatgacccag 420

tcgccatcga gcctgtccgc ttccgtgggc gacagagtga cgatcacttg ccgggcttca 480

caaggcatca gaaatgacct gggctggtat cagcagaagc ccggagaagc gcccaagcgg 540

ctgatctacg cggccagcac cctgcaaaac ggagtgcctt cgcggttctc cgggagcggc 600

tccggaactg acttcactct gactattaac agcctccagc ccgaggattt cgccacatac 660

tactgtcagc agtacaacag ctacccgtac accttcggac agggaactaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 16
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3809

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Met Met Val Pro Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

[0011]

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu
165 170 175

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Asn Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 17
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3810

<400> 17

aaagtgcaac tccaagaaag cggccccgga cttgtcaaac cgtcccagac tctctccctg 60

acctgtgccg tcagcggtgg ctcaatttcg agcggtggct actactggtc ctggatcagg 120

cagcatccgg gaaagggctt ggagtggatt ggatacatct actactccgg gtccacctac 180

tacaatccct cgctgaagtc gagagtcacc atcagcgtgg acacctccaa gaaccagttt 240

agcctgaagc tgtcctcagt gaccgcagct gacaccgccg tgtactactg cgcccgcggc 300

ggagtgatgg gcggagactt cgactactgg ggacagggaa ccctggtcac tgtgtccagc 360

ggggggggga gatccggcgg cggcggttcc ggtggcggag ggtcccagtc agtgctgact 420

cagccacctt ccgtgtctgt gtcgcccgga caaaccgcca gcatcacgtg ctccggcgac 480

aacctcggtg atcactatgt gtgctggtac caacagcggc cggggcagtc accggtgctg 540

attatgtacg aggatactaa gcgcccttcc ggaatccctg accggttctc gggaagcaac 600

tccggaaaca ccgccaccct gaccatctcc ggaacccaga caatggatga agcggactac 660

tattgcgtgg cgtgggacga ttcgctgtcc ggctgggtgt tcggcggggg aactcagctg 720

actgtgctcg ga 732

<210> 18
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3810

<400> 18

[0012]

Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Val Met Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp
145 150 155 160

Asn Leu Gly Asp His Tyr Val Cys Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ser Pro Val Leu Ile Met Tyr Glu Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Thr Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly

<210> 19
<211> 756
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3811

<400> 19
caactccaac tccaagaatc tggaccaggc ctcgtgaagc cctcccaaac tctgtccctg 60

[0013]

acctgtaccg tgtcgggtgg aagcatttcg agcggtggat actactggtc ctggatcagg 120

cagcatcctg gaaagggact ggagtggatt gggtacatct actactccgg ctcaacctac 180

tacaacccgt ccttgaaatc gcgcgtgacg atctccgtgg acacttcaaa gaaccagttc 240

agcctgaagc tttcctccgt gaccgcggcc gatacagcgg tgtactactg cgctcgggat 300

cagagcgtgg ccgaccctgg tggcggctac tactactacg gaatggatgt ctggggacag 360

ggaaccaccg tgactgtgtc cagcgggggc ggcggatccg gggggggggg atcgggcggc 420

ggcggttcgc agtccgtgct gacccagcca cctagcgtgt cagtggcacc gggacagacc 480

gcctccattt cctgcggggg aaatgacttc ggtagccgct ccgtgtcatg gtatcaccag 540

aagccgggac aggccccggt gctggtcatc tatgacgaca acgacagacc ctcgggcatc 600

cccgaacggt tttcgggaag cacctccgga gacactgcca ccctgaccat ctcccgggtc 660

gaggtcggcg atgaagccga ttactactgc caagtctggg acgacgactc cgaccactgg 720

gtgttcggcg gcggaactaa gctgactgtg ctgggg 756

<210> 20
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3811

<400> 20

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Ser Val Ala Asp Pro Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr
145 150 155 160

[0014]

Ala Ser Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asp Phe Gly Ser Arg Ser Val Ser
165 170 175

Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Asp
180 185 190

Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr
195 200 205

Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly Asp
210 215 220

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asp Ser Asp His Trp
225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 21
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3812

<400> 21
caagtgcaac tccaacaatc gggccccgga ctcgtgaaac cgtcccagac tctgtccctt 60

acttgcgtga tttccgggga ctccgtgagc tcaaactcgg cggcctggaa ctggattaga 120

cagtcccctt cccggggtct ggaatggctg ggccggactt actaccggtc gaagtggcac 180

aacgattacg cagtcagcgt cgagagccgc atcatcgtga acccggacac ctcaaagaac 240

cagttcagcc tgcaactgaa ttccgtgacc cccgaggaca ccgctgtgta ctactgcgcc 300

cgcgaccccg gatacttcta tggactggac gtctggggac aggggaccat ggtcaccgtg 360

tcgagcggcg gcggcggatc cggtggcggg ggatccggcg gtggcggatc caacttcatg 420

ttgactcagc cgcattcggt gtcggagtcc cctggaaaga cagtcaccat cccatgtacc 480

cggagcagcg gaactatcgc cgactactac gtgcagtggt accagcagcg ccctgattcc 540

tcaccgatca ttgtgatcta tgacgacaac cagaggccct ccggggtgcc ggatagattc 600

agcggatcca ttgactcctc gtccaactct gcctcactga cgatctccgg gctcaagacc 660

gaagatgaag cggcctacta ctgccagtca tacgactcca ccaaccactg ggtgtttggt 720

ggcggaacta agctgaccgt gctggga 747

<210> 22
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3812

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

[0015]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp His Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Glu Ser Arg Ile Ile Val Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Phe Tyr Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro
130 135 140

His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Pro Cys Thr
145 150 155 160

Arg Ser Ser Gly Thr Ile Ala Asp Tyr Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Arg Pro Asp Ser Ser Pro Ile Ile Val Ile Tyr Asp Asp Asn Gln Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser
195 200 205

Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala
210 215 220

Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Thr Asn His Trp Val Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 23
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3815

<400> 23
caagtcacac tcaaagaatc cggaccggtg ctcgtgaagc ctactgaaac cttgaccctg 60

acatgcacct tttccgggtt ctccctgagc acctcgggag tcggagtggc gtggattagg 120

cagccgccag gaaaagacct cgagtggctc gcccttatct actgggacga tgacaagcgc 180

[0016] tactcaccct cactggagag cagactgacg atcaccaagg atacctcgaa gaaccaagtg 240

gccctgacta tgtccgacat ggaccctgtg gacaccgcga cttactactg cgcccggggc 300

gattactggg gacggctgga ctactgggga cagggaactc tggtcaccgt gtccagcggc 360

ggcggtggtt caggggtgg cggcagcggg gggggcggat cggatatcca gcttacccag 420

tcgccgtcct ccctctctgc atcgattggc gaccgcgtga ctattacgtg tcaggcctcc 480

gaggacatca acaactacct gaactggtac cagcagaagc ccggaaaggc cccaaagctg 540

ctgatctacg acgctagcaa cttggaaacc ggagtgccgt cccggttctc cggatccggg 600

agcggtaccg acttcacctt caccatcaac tccctgcaac ccgaggatat tgccacctat 660

tactgccaac agttcgacaa tatgcctctg actttcgggg gcggcactaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 24
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3815

<400> 24

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Asp Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Glu Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Ala Leu Thr Met Ser Asp Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
145 150 155 160

Glu Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

[0017]

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Phe Asp Asn Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 25
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3815_P

<400> 25
caagtcactc tgaaagaatc cggtcccgtg ctcgtcaaac ccaccgaaac cctgaccctg 60

acctgtactt tctccggatt ttccctctca acctccggcg tgggcgtggc ctggattcgg 120

cagcctcccg gaaaggattt ggagtggctg gccctgatct actgggatga cgataagcgc 180

tactccccat ccctcgagtc ccggctgact atcactaagg acacctccaa gaatcaagtc 240

gcccttacta tgtcggacat ggaccctgtg gacaccgcta cgtactactg cgctcgggga 300

gactattggg ggcgcctgga ctactgggga cagggaaccc tcgtgaccgt gtcgtctggg 360

ggcggcggac cgggtggcgg agcgtccggg ggcggtggat cggacatcca gctgacacag 420

agccccagca gcctgagcgc ctcgattggc gacagagtga ccattacgtg ccaggcatcc 480

gaggacatca acaactacct gaactggtac cagcagaagc ctgggaaggc cccaaagctg 540

ctgatctacg acgcctccaa cctggaaacc ggagtgccgt caaggttcag cggctcggga 600

tcaggaaccg atttcacttt caccatcaac agcttgcagc cggaagatat cgcgacctac 660

tactgccaac agttcgacaa catgccgctg actttcggtg gcgggaccaa gcttgagatt 720

aag 723

<210> 26
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3815_P

<400> 26

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Asp Leu Glu
[0018] 35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Glu Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Ala Leu Thr Met Ser Asp Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
145 150 155 160

Glu Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Phe Asp Asn Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 27
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8跨膜结构域

<400> 27
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 28
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8跨膜结构域

[0019]

<400> 28

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 29
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8铰链结构域

<400> 29
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 30
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8铰链结构域

<400> 30

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
35 40 45

<210> 31
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8.α的铰链区

<400> 31

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 32
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

[0020]

<220>
<223> 人 IgG CL

<400> 32

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 33
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信号传导结构域

<400> 33
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 34
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信号传导结构域

<400> 34

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 35
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

[0021]

<220>
<223> 信号传导结构域

<400> 35
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 36
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ

<400> 36

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 37
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ScFv CD 19

<400> 37

[0022]

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggagatcac aggtggcggt ggctcgggcg gtggtgggtc gggtggcggc 360

ggatctgagg tgaaactgca ggagtcagga cctggcctgg tggcgccctc acagagcctg 420

tccgtcacat gcactgtctc aggggtctca ttacccgact atggtgtaag ctggattcgc 480

cagcctccac gaaagggtct ggagtggctg ggagtaatat ggggtagtga aaccacatac 540

tataattcag ctctcaaatc cagactgacc atcatcaagg acaactccaa gagccaagtt 600

ttcttaaaaa tgaacagtct gcaaactgat gacacagcca tttactactg tgccaaacat 660

tattactacg gtggtagcta tgctatggac tactggggcc aaggaacctc agtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 38
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ScFv CD 19

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
    130                 135                 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145                 150                 155                 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
            180                 185                 190
```

[0023]

```
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
        195                 200                 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ser
```

<210> 39
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 39
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccg 66

<210> 40
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 40

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro
20

<210> 41
<211> 85
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 41
ggctctgaaa gtgctgttgg aacaagaaaa gaccttcttc accttgctcg tgttgctggg 60

gtacctgtcc tgcaaagtca cctgt 85

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 42

Met Ala Leu Lys Val Leu Leu Glu Gln Glu Lys Thr Phe Phe Thr Leu
1 5 10 15

[0024]

Leu Val Leu Leu Gly Tyr Leu Ser Cys Lys Val Thr Cys
20 25

<210> 43
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 43
atggcgctgc cggtgaccgc gctgctgctg ccgctggcgc tgctgctgca tgcggcgcgc 60

ccg 63

<210> 44
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 前导肽

<400> 44

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 45
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28 共刺激结构域

<400> 45
cggtcgaaga ggtccagact cttgcactcc gactacatga acatgactcc tagaaggccc 60

ggacccacta gaaagcacta ccagccgtac gcccctcctc gggatttcgc cgcataccgg 120

tcc 123

<210> 46
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28 共刺激结构域

<400> 46

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

[0025]

<210> 47
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ活化结构域

<400> 47
agagtgaagt tcagccgctc agccgatgca ccggcctacc agcagggaca gaaccagctc 60

tacaacgagc tcaacctggg tcggcgggaa gaatatgacg tgctggacaa acggcgcggc 120

agagatccgg agatgggggg aaagccgagg aggaagaacc ctcaagaggg cctgtacaac 180

gaactgcaga aggacaagat ggcggaagcc tactccgaga tcggcatgaa gggagaacgc 240

cggagaggga agggtcatga cggactgtac cagggcctgt caactgccac taaggacact 300

tacgatgcgc tccatatgca agctttgccc ccgcgg 336

<210> 48
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ活化结构域

<400> 48

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 49
<211> 201
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链和跨膜结构域

<400> 49
gcggccgcgg tcggattcca agacatggaa tgcgtgccct gcggcgaccc gccacctcct 60

tacgagccgc actgcgcatc gaaggtcaac ctcgtgaaga tcgcgagcac cgcgtcctca 120

ccccgggata ctgctctggc cgccgtgatt tgttccgcct tggccaccgt gcttctggcc 180

[0026]

ctgctgatcc tctgtgtgat c 201

<210> 50
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链和跨膜结构域

<400> 50

Ala Ala Ala Val Gly Phe Gln Asp Met Glu Cys Val Pro Cys Gly Asp
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Tyr Glu Pro His Cys Ala Ser Lys Val Asn Leu Val
20 25 30

Lys Ile Ala Ser Thr Ala Ser Ser Pro Arg Asp Thr Ala Leu Ala Ala
35 40 45

Val Ile Cys Ser Ala Leu Ala Thr Val Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu
50 55 60

Cys Val Ile
65

<210> 51
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 跨膜结构域

<400> 51
gccgccgtga tttgttccgc cttggccacc gtgcttctgg ccctgctgat cctctgtgtg 60

atc 63

<210> 52
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 跨膜结构域

<400> 52

Ala Ala Val Ile Cys Ser Ala Leu Ala Thr Val Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Ile Leu Cys Val Ile
20

<210> 53
<211> 138
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链结构域

<400> 53
[0027] gcggccgcgg tcggattcca agacatggaa tgcgtgccct gcggcgaccc gccacctcct 60

tacgagccgc actgcgcatc gaaggtcaac ctcgtgaaga tcgcgagcac cgcgtcctca 120

ccccgggata ctgctctg 138

<210> 54
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链结构域

<400> 54

Ala Ala Ala Val Gly Phe Gln Asp Met Glu Cys Val Pro Cys Gly Asp
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Tyr Glu Pro His Cys Ala Ser Lys Val Asn Leu Val
20 25 30

Lys Ile Ala Ser Thr Ala Ser Ser Pro Arg Asp Thr Ala Leu
35 40 45

<210> 55
<211> 80
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链结构域

<400> 55

tacgagcctc actgcgccag caaagtcaac ttggtgaaga tcgcgagcac tgcctcgtcc 60

cctcgggaca ctgctctggc 80

<210> 56
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链结构域

<400> 56

Tyr Glu Pro His Cys Ala Ser Lys Val Asn Leu Val Lys Ile Ala Ser
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ser Pro Arg Asp Thr Ala Leu
20 25

<210> 57
<211> 222
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 与跨膜结构域融合的铰链结构域

<400> 57
gcggccgcgc ccgcccctcg gcccccgact cctgccccga cgatcgcttc ccaacctctc 60

tcgctgcgcc cggaagcatg ccggcccgcc gccggtggcg ctgtccacac tcgcggactg 120

gactttgata ccgcactggc ggccgtgatc tgtagcgccc tggccaccgt gctgctggcg 180

[0028]

ctgctcatcc tttgcgtgat ctactgcaag cggcagccta gg 222

<210> 58
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 与跨膜结构域融合的铰链结构域

<400> 58

Ala Ala Ala Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Asp Thr Ala Leu Ala Ala
35 40 45

Val Ile Cys Ser Ala Leu Ala Thr Val Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu
50 55 60

Cys Val Ile Tyr Cys Lys Arg Gln Pro Arg
65 70

<210> 59
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 共刺激结构域

<400> 59
cggtcgaaga ggtccagact cttgcactcc gactacatga acatgactcc tagaaggccc 60

ggacccacta gaaagcacta ccagccgtac gcccctcctc gggatttcgc cgcataccgg 120

tcc 123

<210> 60
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28 共刺激结构域

<400> 60

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 61
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

[0029]

<220>
<223> CD3ζ形式2

<400> 61
cgcgtgaaat ttagccgcag cgcggatgcg ccggcgtatc agcagggcca gaaccagctg 60

tataacgaac tgaacctggg ccgccgcgaa gaatatgatg tgctggataa acgccgcggc 120

cgcgatccgg aaatgggcgg caaaccgcgc cgcaaaaacc cgcaggaagg cctgtataac 180

gaactgcaga aagataaaat ggcggaagcg tatagcgaaa ttggcatgaa aggcgaacgc 240

cgccgcggca aaggccatga tggcctgtat cagggcctga gcaccgcgac caaagatacc 300

tatgatgcgc tgcatatgca ggcgctgccg ccgcgc 336

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ形式2

<400> 62

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 63
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 弗林蛋白酶 P2A 弗林蛋白酶

<400> 63
cgcgcgaaac gcagcggcag cggcgcgacc aactttagcc tgctgaaaca ggcgggcgat 60

gtggaagaaa acccgggccc gcgagcaaag agg 93

<210> 64
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

[0030]

<220>
<223> 弗林蛋白酶 P2A 弗林蛋白酶

<400> 64

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Ala Lys Arg
20 25 30

<210> 65
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 弗林蛋白酶 T2A

<400> 65
agagctaaac gctctgggtc tggtgaagga cgaggtagcc ttcttacgtg cggagacgtg 60

gaggaaaacc caggaccc 78

<210> 66
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 弗林蛋白酶 T2A

<400> 66

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr
1 5 10 15

Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 67
<211> 1005
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 截短的EGFR (tEGFR)标签

<400> 67
aggaaggttt gcaatggaat cggtataggg gagtttaagg attcacttag cataaacgct 60

actaatatta aacacttcaa aaactgtacg agtataagtg gagatcttca cattttgccg 120

gttgcattcc gaggcgattc attcacccac acgccaccgc ttgacccaca agaattggat 180

attcttaaaa ccgttaaaga aataacgggg tttttgctca ttcaagcgtg gccagaaaat 240

cgcactgacc tccatgcttt cgagaacctg gagattataa gaggacgaac taagcagcat 300

ggtcaattct cccttgctgt ggtcagcctg aacatcacca gtcttggttt gcggtccctc 360

aaggaaattt cagatggaga tgtcatcata agcggcaaca agaatttgtg ctatgcaaat 420

accataaact ggaaaaaact gtttggcact tccggccaga aaaccaagat tatttcaaat 480

cggggtgaga acagctgcaa agccaccggc caggtttgtc atgccttgtg ctctccggaa 540

ggctgttggg ggccagaacc cagggactgc gtcagttgca gaaacgtctc aagaggccgc 600

[0031] gaatgcgttg acaagtgtaa cctccttgag ggtgagccac gagagtttgt tgagaacagc 660

gagtgtatac aatgtcaccc tgaatgtttg ccccaggcta tgaatataac ctgcacaggc 720

cgcgggcctg ataactgcat ccagtgtgct cattacatag atggacctca ctgtgtgaaa 780

acctgcccgg ccggagttat gggagaaaac aacactctgg tgtggaaata cgctgatgca 840

ggccacgtgt gccacctttg tcacccgaat tgtacatatg ggtgtaccgg tcctggactt 900

gaaggttgcc ctaccaatgg ccctaaaata cccagtatcg caactggcat ggtaggcgct 960

cttctcttgc tcttggtagt tgctctcggc ataggtcttt ttatg 1005

<210> 68
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 截短的EGFR (tEGFR) 标签

<400> 68

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205

[0032]

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285

Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300

Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320

Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335

<210> 69
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3816

<400> 69
caagtgcaac tccaagaatc cggtcctggc ctcgtcaaac cttccgaaac actgtccctg 60

acctgtaccg tgtccggagg gtcgattagc tcgtcgtcat actactgggg atggatcaga 120

cagccgccgg gaaagggact cgagtggatc gggtccatct actactcggg tagcacttac 180

tacaacccgt cgctgaagtc ccgcgtgact atttccgtgg acacctccaa gaaccagttc 240

agcctgaagc tgagctccgt gaccgctgcc gataccgcag tgtactactg cgcgcgccgg 300

ggaagcatcc gcgcctttga catctgggga cagggaacta tggtcacggt gtccagcggc 360

ggtggcggat ctggcggcgg cggatccggg gggggggggaa gccagtcagt gctgactcag 420

ccgccttcgg tgtccgaggc gcccggccag agggtcacca tttcctgctc tggatcgtcc 480

agcaacattg gcaacaacgc cgtcaactgg taccagcagc tgcccgggga agcccccaag 540

ctgttgatct actacgacga gtatctgcca agcggagtgt cagacagatt ctccgcgtcg 600

aagtccggca cctccgcctc acttgcaatc tccggcctgc ggtccgagga cgaagccgat 660

tactattgcg ccgcctggga cgataatctg tccggttggg tgttcggcgg tggaacccag 720

cttaccgtgc tcgga 735

<210> 70
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

[0033]

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3816

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Gly Ser Ile Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val

130 135 140

Ser Glu Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
145 150 155 160

Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
165 170 175

Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp Glu Tyr Leu Pro Ser Gly
180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
195 200 205

Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Ala Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 71
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

[0034]

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3817

<400> 71
caagtgcaac tccaagaatc cggtcctggt ctggtcaaac cctccgaaac tctgtccctg 60

acgtgcaccg tgtcgggata ctccatttcc tccggatact actggggttg gatccgccag 120

cctccgggaa aaggcctgga atgggtcgga accatcggga aggacggatc cactttctat 180

tccccgtcgc tgaagtcacg gatcaccatt agccaggaca cctccaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga actccgtgaa cgccgcggac actgccgtct actactgtgc gaagcacaag 300

tggtccttcg actccgggaa cgattacttc gaccactggg gccaggggac cctcgtgacc 360

gtgtcgtccg gcggcggggg atccggtggc gggggaagcg gcggcggcgg atcagacatt 420

cagctgaccc agtctccctc atccctgtcg gctagcgtgg gcgatagagt gaccatcaca 480

tgccaggcat cgcaggacat ttcgaactat ctgaactggt accagcagaa gcctggaaag 540

gccccgaagc ttttgatcta cgacgccagc aacctggaga ctggagtgcc cagccggttc 600

agcggatcgg gatccggtac cgatttcacc tttaccatct cctcactgca accagaggat 660

atcgccacct actactgcca gcagtaccag aatctcccgc tcactttcgg acaagggact 720

aggcttgaga tcaag 735

<210> 72
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M3817

<400> 72

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Thr Ile Gly Lys Asp Gly Ser Thr Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Gln Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Asn Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys His Lys Trp Ser Phe Asp Ser Gly Asn Asp Tyr Phe Asp His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln
130 135 140

[0035]

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu
180 185 190

Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 73
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M8DR H_L

<400> 73

gaggtacagt tgctggagag tggaggtggt ctggtacagc cgggagggtc cttgcggctg 60

tcatgcgcag ttagcggatt tactttcaac tccttcgcca tgtcctgggt taggcaggcc 120

cctggaaagg gtctcgaatg ggtctctgcc atcagtggga gtggaggtgg cacttactat 180

gctgacagcg tcaaagggcg cttcactatt agtcgagaca actcaaagaa tactctgtac 240

cttcaaatga actccctccg agccgaagac actgccgtat acttttgtgc taaagacaaa 300

atcctctggt tcggcgagcc tgtgttcgac tactggggac agggtacgct cgtgaccgtg 360

tcatctgcta gcggtggtgg cggctcaggt ggtggtggct ctggtggagg tggtagtgag 420

atagtactga cacagagccc ggcaactctt tctctctcac ctggtgaaag agcaaccctc 480

agttgcaggg cttcccagtc cgtatcttct tatctcgcct ggtaccaaca gaaaccgggg 540

caagcaccac gactcttgat ctatgatgcc tctaaccgcg caacagggat tccggcccga 600

tttagcggca gcggtagcgg cacggacttt acactgacga tttcttccct tgagccggaa 660

gactttgctg tgtattattg tcaacaacgg tctaattggc cgccgacgtt tggacagggc 720

acaaaggttg aaataaag 738

<210> 74
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M8DR H_L

<400> 74

[0036]

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145                 150                 155                 160
```

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
180 185 190

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 75
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M8DR L_H

<400> 75
gaaattgttt tgactcagag tcctgcgaca ttgagcttga gtccgggtga acgggctact 60

[0037]

cttagttgcc gcgcctcaca gtccgtatct tcatacctcg cctggtatca acagaagccg 120

gggcaggccc ctcgcctgct tatatatgat gccagcaata gagctactgg aatacctgcc 180

cgattttctg ggtctggaag tgggacggat ttcacactga caatatcttc tcttgagccg 240

gaagactttg ccgtctatta ctgccaacag cgctctaact ggccgcccac gtttggtcag 300

ggaacaaagg tagagataaa ggggggcggt ggctccggtg ggggagggag cggaggaggt 360

ggttctgaag tccagcttct cgaatccggt gggggtctgg ttcaacctgg aggtagtctc 420

cgcttgtcct gtgctgtctc agggttcaca tttaactctt ttgctatgtc ttgggttcgg 480

caagctcctg gcaagggcct ggagtgggtg tccgctatta gtggctccgg aggcggcacg 540

tactatgcag atagtgtgaa gggcaggttt actatttccc gggataactc taagaacacc 600

ctgtacttgc agatgaatag tttgcgagcc gaagacactg cagtgtattt ttgcgccaag 660

gataaaatac tctggtttgg cgagccggta tttgactatt gggggcaagg cacacttgtc 720

acagtatcca gc 732

<210> 76
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD38 hScFv 结合物 M8DR L_H

<400> 76

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

[0038] Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser
165 170 175

Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Lys Ile Leu
210 215 220

Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 77
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2089

<400> 77
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggaag tgcaattggt ccaaagcggt gcagaagtca agaaacctgg ttcgagcgtg 120

aaagtgtcct gcaaggcctc tggcggcacc ttctcatcct acgccattag ctgggtccgc 180

caagccccgg gccagggact tgagtggatg ggcggaatca tccctatctt cgggaccgcc 240

aattacgccc agaagttcca gggccgcgtg accatcaccg cggacaagtc cacatcaacc 300

gcctatatgg agctctcgtc gctgagatca gaggacactg ctgtctacta ctgtgcgagg 360

gccccatacg acgatgcatt cgacatctgg ggacagggta ccatggtcac tgtgtccagc 420

gggggcggag gctccggggg gggcggatcg gggggcggcg gatccaactt catgctgacc 480

cagccgcact cggtgtcaga gagccccgga aagactgtga ccattagctg cacccggtcc 540

agcggaagca tcgcctccaa ctacgtgcag tggtaccagc agcggccggg ctccgcgccg 600

accactgtga tctacgaaga taaccagcgc ccctccggtg tccctggacg gttctccgga 660

tccattgaca cctcgtccaa ctccgcctcg ctgacgatct ccggactgga gactgaagat 720

gaagctgtgt actactgcca atcctacgac tccggatttc cctacgccgt gttcggtggc 780

gggacccagc tcaccgtgct gggagcggcc gcaactacca cccctgcccc tcggccgccg 840

actccggccc caaccatcgc aagccaaccc ctctccttgc gccccgaagc ttgccgcccg 900

gccgcgggtg gagccgtgca tacccggggg ctggactttg cctgcgatat ctacatttgg 960

gccccgctgg ccggcacttg cggcgtgctc ctgctgtcgc tggtcatcac cctttactgc 1020

aagaggggcc ggaagaagct gctttacatc ttcaagcagc cgttcatgcg gcccgtgcag 1080

acgactcagg aagaggacgg atgctcgtgc agattccctg aggaggaaga gggggggatgc 1140

gaactgcgcg tcaagttctc acggtccgcc gacgcccccg catatcaaca gggccagaat 1200

cagctctaca acgagctgaa cctgggaagg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcga 1260

[0039] cgcggacgcg acccggagat gggggggaaa ccacggcgga aaaaccctca ggaaggactg 1320

tacaacgaac tccagaaaga caagatggcg gaagcctact cagaaatcgg gatgaaggga 1380

gagcggagga ggggaaaggg tcacgacggg ctgtaccagg gactgagcac cgccactaag 1440

gatacctacg atgccttgca tatgcaagca ctcccacccc gg 1482

<210> 78
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2089

<400> 78

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
65 70 75 80

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Tyr Asp Asp Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr
145 150 155 160

Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser
165 170 175

Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asn
195 200 205

Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Thr
210 215 220

[0040] Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Thr Glu Asp
225 230 235 240

Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Pro Tyr Ala
245 250 255

Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 79
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG4 铰链

[0041]

<400> 79
gagagcaaat acgggccgcc atgtcccccg tgtccg 36

<210> 80
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG4 铰链

<400> 80

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 81
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人IgG4 CH2 结构域

<400> 81
gcaccaccag ttgctggccc tagtgtcttc ttgttccctc ccaagcccaa agacaccttg 60

atgatttcca gaactcctga ggttacctgc gttgtcgtag atgtttctca ggaggaccca 120

gaggtccaat ttaactggta cgttgatggg gtggaagttc acaatgcgaa gacaaagccg 180

cgggaagaac aatttcagtc cacttaccgg gttgtcagcg ttctgacggt attgcatcaa 240

gactggctta atggaaagga atataagtgt aaggtgtcca acaaaggttt gccgagcagt 300

attgagaaga ccatatcaaa ggcgaag 327

<210> 82
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人IgG4 CH2 结构域

<400> 82

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
50 55 60

Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
85 90 95

[0042] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105

<210> 83
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人IgG4 CH3结构域

<400> 83
gggcagccgc gcgagccaca agtttacact ttgccgccat ctcaagagga aatgactaaa 60

aaccaggtat ccttgacatg cctcgtaaaa ggattttatc catctgatat tgctgtggaa 120

tgggagtcta acgggcagcc ggaaaataat tacaaaacta caccacctgt gctcgattca 180

gatggaagtt tcttccttta cagtagactt acggtggaca aatctaggtg gcaggaaggg 240

aatgtgttta gttgtagtgt aatgcacgag gcacttcata accactatac acagaagtca 300

ctgagtttga gtcttggcaa a 321

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人IgG4 CH3结构域

<400> 84

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
100 105

<210> 85
<211> 684
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG4 铰链 CH2 CH3 结构域

<400> 85
gagagcaaat acgggccgcc atgtcccccg tgtccggcac caccagttgc tggccctagt 60

[0043]

gtcttcttgt tccctcccaa gcccaaagac accttgatga tttccagaac tcctgaggtt 120

acctgcgttg tcgtagatgt ttctcaggag gacccagagg tccaatttaa ctggtacgtt 180

gatggggtgg aagttcacaa tgcgaagaca aagccgcggg aagaacaatt tcagtccact 240

taccgggttg tcagcgttct gacggtattg catcaagact ggcttaatgg aaaggaatat 300

aagtgtaagg tgtccaacaa aggtttgccg agcagtattg agaagaccat atcaaaggcg 360

aaggggcagc cgcgcgagcc acaagtttac actttgccgc catctcaaga ggaaatgact 420

aaaaaccagg tatccttgac atgcctcgta aaaggatttt atccatctga tattgctgtg 480

gaatgggagt ctaacgggca gccggaaaat aattacaaaa ctacaccacc tgtgctcgat 540

tcagatggaa gtttcttcct ttacagtaga cttacggtgg acaaatctag gtggcaggaa 600

gggaatgtgt ttagttgtag tgtaatgcac gaggcacttc ataaccacta tacacagaag 660

tcactgagtt tgagtcttgg caaa 684

<210> 86
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG4 铰链 CH2 CH3 结构域

<400> 86

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

[0044]

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Leu Gly Lys
225

<210> 87
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2090

<400> 87
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggaag tgcaactcgt cgaatctggt ggaggatccg tgcagcctgg tggaagcctg 120

agactgtcgt gtgccgcctc cgagttcacc ttctcctcgt actggatgca ctgggtcaga 180

caggcgcccg gaaagggcct ggaatgggtg gccgtgatct catacgacgg cgcgaagaag 240

tactacgccg attccgtgaa gggccgcttt accatttccc gggacaattc aaagaacacc 300

ctctaccttc aaatgaactc cctgagggcc gaggatactg cagtctacta ctgcgctcgg 360

gatgacggga gcgggggctt cgactactgg ggacagggaa ccctcgtgac tgtgtcatcc 420

ggtggcggcg gctccggagg cggcggttcc gggggggggg gatccgacat cgtgatgacg 480

cacactcctc tgtcgctgtc cgtgaccccc ggccagcctg cctcaatctc gtgcaagagc 540

tcccagtcgc tgctgcatag cgatggaaag acctacctgt attggtacct tcaaaagccg 600

ggacagccgc cgcagttgct gatctatgaa gtcagcaacc gcttctcggg agtgcccgac 660

cgctactccg gctcggggag cggaaccgac ttcaccctga aaatttcccg ggtcgaggca 720

gaggacgtgg gagtgtacta ctgcatgcaa agcattcagt tgccactgac tttcggtgga 780

ggaaccaagc tcgaaatcaa agcggccgca actaccaccc ctgcccctcg gccgccgact 840

ccggccccaa ccatcgcaag ccaacccctc tccttgcgcc ccgaagcttg ccgcccggcc 900

gcgggtggag ccgtgcatac ccgggggctg gactttgcct gcgatatcta catttgggcc 960

ccgctggccg gcacttgcgg cgtgctcctg ctgtcgctgg tcatcaccct ttactgcaag 1020

aggggccgga agaagctgct ttacatcttc aagcagccgt tcatgcggcc cgtgcagacg 1080

actcaggaag aggacggatg ctcgtgcaga ttccctgagg aggaagaggg gggatgcgaa 1140

ctgcgcgtca agttctcacg gtccgccgac gcccccgcat atcaacaggg ccagaatcag 1200

ctctacaacg agctgaacct gggaaggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcgacgc 1260

ggacgcgacc cggagatggg ggggaaacca cggcggaaaa accctcagga aggactgtac 1320

aacgaactcc agaaagacaa gatggcggaa gcctactcag aaatcgggat gaagggagag 1380

cggaggaggg gaaagggtca cgacgggctg taccagggac tgagcaccgc cactaaggat 1440

[0045] acctacgatg ccttgcatat gcaagcactc ccacccccgg 1479

<210> 88
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2090

<400> 88

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Lys Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Gly Ser Gly Gly Phe Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
145 150 155 160

His Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Tyr Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

[0046]

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 89
<211> 1494
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2091

<400> 89

[0047]

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60
attccggaag tgcaattggt gcagagcggt ggaggacttg tgaaacctgg tggatccctg 120
agactttcct gtgccgcttc gggcttcacc ttctcggact actacatgtc ctggattcgc 180
caggcccctg gaaagggact ggaatgggtg tcatacatca gctcctccgg ttccaccatc 240
tactatgccg attccgtgaa gggcagattc accatctcgc gcgacaacgc caagaacact 300
ctctatctgc aaatgaactc actgcgggct gaggacaccg cggtctacta ctgcgcccgg 360
gacctcagcg gaaagtccag cggatggtcc cattacttcg attactgggg acagggaacc 420
ctggtcaccg tgtccagcgg cgggggggc tcgggtggcg gcggctccgg cggcggcggg 480
agcaacttca tgctgactca gccccactcc gtgtccgaga gcccgggaaa gaccgtgact 540
atttcgtgca cacggtcctc cgggagcatt gcgaacaact acgtgcagtg gtaccagcag 600
cggcccgata gggccccaac cactgtgatc tacgaagatg accagcggcc gtctggagtc 660
ccggaccgct tctcggggtc catcgactca tcatccaatt ccgcatcgct gacgatcagc 720
ggactgaaga tcgaggacga agccgattac tactgccagt cctacgacgg caccaactgg 780
gtctttgggg gtggaaccaa gctgactgtg ctcggagcgg ccgcaactac cacccctgcc 840
cctcggccgc cgactccggc cccaaccatc gcaagccaac ccctctcctt gcgccccgaa 900
gcttgccgcc cggccgcggg tggagccgtg catacccggg ggctggactt tgcctgcgat 960
atctacattt gggccccgct ggccggcact tgcggcgtgc tcctgctgtc gctggtcatc 1020
acccttact gcaagagggg ccggaagaag ctgctttaca tcttcaagca gccgttcatg 1080
cggcccgtgc agacgactca ggaagaggac ggatgctcgt gcagattccc tgaggaggaa 1140
gaggggggat gcgaactgcg cgtcaagttc tcacggtccg ccgacgcccc cgcatatcaa 1200
cagggccaga atcagctcta caacgagctg aacctgggaa ggagagagga gtacgacgtg 1260

ctggacaagc gacgcggacg cgacccggag atgggggga aaccacggcg gaaaaaccct 1320

caggaaggac tgtacaacga actccagaaa gacaagatgg cggaagccta ctcagaaatc 1380

gggatgaagg gagagcggag gaggggaaag ggtcacgacg ggctgtacca gggactgagc 1440

accgccacta aggataccta cgatgccttg catatgcaag cactcccacc ccgg 1494

<210> 90
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2091

<400> 90

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

[0048] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Ser Gly Lys Ser Ser Gly
115 120 125

Trp Ser His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly
165 170 175

Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Asn
180 185 190

Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Asp Arg Ala Pro Thr Thr
195 200 205

Val Ile Tyr Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240

Gly Leu Lys Ile Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
245 250 255

Gly Thr Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
260 265 270

Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
275 280 285

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
290 295 300

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
305 310 315 320

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
325 330 335

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
340 345 350

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
355 360 365

[0049] Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
370 375 380

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
385 390 395 400

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
405 410 415

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
420 425 430

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
435 440 445

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
450 455 460

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
465 470 475 480

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
485 490 495

Pro Arg

<210> 91
<211> 1473
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2092

<400> 91
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggaag tgcaacttgt cgaaagcggt ggaggtcttg tccaacctgg tcgctccctg 120

aggctctcgt gtgccgcgag cggattcacc ttctcatcgt acgctatgtc ctgggtcaga 180

caggctcctg gaaagggcct ggaatgggtg gccgtgatct cctacgacgg cagcaacaag 240

tattacgccg actcagtgaa gggccggttc accatttccc gggacaacag caagaacacc 300

ctgtacttgc aaatgaactc cctgcgggcc gaggataccg cggtgtacta ctgcgcccac 360

ctccgctttg gatacggaat ggatgtctgg ggacagggaa ctaccgtgac cgtgtcgtcc 420

ggggggggga gaagcggcgg cgggggatcg ggtggcggcg gatcccagac tgtggtcacc 480

caagagcctt cactgaccgt gtccccgggt ggcaccgtga cgctgacttg cgcgtcatct 540

accggggccg tgacctcgga ccactacccc tgctggttcc agcagaaacc cggacatcca 600

ccgagagccc tggtgtactc cactgacacc atccactcct ggactccggc ccggttctcc 660

ggaagcctcc tgggcgggaa ggccgcactg acagtgtccg gagtgcagcc cgaggatgaa 720

gccgactact actgtctgct ctactatggg ggagcacgcg tgttcggtgg cggcactcag 780

ctgaccgtgc tgggagcggc cgcaactacc acccctgccc ctcggccgcc gactccggcc 840

ccaaccatcg caagccaacc cctctccttg cgccccgaag cttgccgccc ggccgcgggt 900

[0050] ggagccgtgc atacccgggg gctggacttt gcctgcgata tctacatttg ggccccgctg 960

gccggcactt gcggcgtgct cctgctgtcg ctggtcatca ccctttactg caagaggggc 1020

cggaagaagc tgctttacat cttcaagcag ccgttcatgc ggcccgtgca gacgactcag 1080

gaagaggacg gatgctcgtg cagattccct gaggaggaag agggggatg cgaactgcgc 1140

gtcaagttct cacggtccgc cgacgccccc gcatatcaac agggccagaa tcagctctac 1200

aacgagctga acctgggaag gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg acgcggacgc 1260

gacccggaga tgggggggaa accacggcgg aaaaaccctc aggaaggact gtacaacgaa 1320

ctccagaaag acaagatggc ggaagcctac tcagaaatcg ggatgaaggg agagcggagg 1380

aggggaaagg gtcacgacgg gctgtaccag ggactgagca ccgccactaa ggatacctac 1440

gatgccttgc atatgcaagc actcccaccc cgg 1473

<210> 92
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2092 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 92

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

```
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
        35                  40                  45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
    50                  55                  60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
                85                  90                  95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Leu Arg Phe Gly Tyr Gly Met Asp
        115                 120                 125

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
145                 150                 155                 160

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
                165                 170                 175
```

[0051]

```
Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Asp His Tyr Pro Cys Trp
            180                 185                 190

Phe Gln Gln Lys Pro Gly His Pro Pro Arg Ala Leu Val Tyr Ser Thr
        195                 200                 205

Asp Thr Ile His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
    210                 215                 220

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Val Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Leu Tyr Tyr Gly Gly Ala Arg Val Phe Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335
```

```
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
    370                 375                 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
                405                 410                 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
            420                 425                 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
        435                 440                 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
    450                 455                 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465                 470                 475                 480
```

[0052]

```
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 93
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2093 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 93

```
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg       60

attccgcaag tgcaactcgt ccaatccgga gctgaagtca agaagccagg atcttccgtg      120

aaagtgtcgt gcaaggcctc cgggggaaca ttctcctcat atgcgatcag ctgggtccgc      180

caggctccgg gacagggctt ggagtggatg ggtatcatta acccttcggg cggctcaact      240

agctacgccc agaagttcca gggcagagtg accatgacca gggacaccag cacttcgacg      300

gtgtacatgg aactgtcctc actgcggtcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgcccgg      360

gagtattcct cctcccgcgt ggacgccttc gatatctggg gacagggtac catggtcact      420

gtgtcgtccg gcggcggcgg aagcgggggt ggcgggagcg gtggcggcgg atccagctac      480

gaactcaccc agccgccgtc agtgtccgtg agcccgggac agaccgcaac cattacttgt      540

tccggggatg acctgggatc caaatacgtg tgctggtacc aacagaagcc tggtcactcg      600

cccgtgctga tcatctacga cgactcagac cggcccagcg gcatccccga gagattttcc      660

ggatccaaca gcggaaacac cgccactctg actatttcgc gcgtcgaggc cggcgacgaa      720

gcggattact actgccaagt ctgggacagc tcctcggatc atgccgtgtt cgggggcgga      780
```

acccagctta ccgtgctggg ggcggccgca actaccaccc ctgcccctcg gccgccgact 840

ccggccccaa ccatcgcaag ccaacccctc tccttgcgcc ccgaagcttg ccgcccggcc 900

gcgggtggag ccgtgcatac ccgggggctg gactttgcct gcgatatcta catttgggcc 960

ccgctggccg gcacttgcgg cgtgctcctg ctgtcgctgg tcatcaccct ttactgcaag 1020

aggggccgga agaagctgct ttacatcttc aagcagccgt tcatgcggcc cgtgcagacg 1080

actcaggaag aggacggatg ctcgtgcaga ttccctgagg aggaagaggg gggatgcgaa 1140

ctgcgcgtca agttctcacg gtccgccgac gcccccgcat atcaacaggg ccagaatcag 1200

ctctacaacg agctgaacct gggaaggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcgacgc 1260

ggacgcgacc cggagatggg ggggaaacca cggcggaaaa accctcagga aggactgtac 1320

aacgaactcc agaaagacaa gatggcggaa gcctactcag aaatcgggat gaagggagag 1380

cggaggaggg gaaagggtca cgacgggctg taccagggac tgagcaccgc cactaaggat 1440

acctacgatg ccttgcatat gcaagcactc ccaccccgg 1479

<210> 94
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2093 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 94

[0053]

```
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1               5                  10                  15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
            20                  25                  30

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
        35                  40                  45

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
    50                  55                  60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
65                  70                  75                  80

Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
                85                  90                  95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Tyr Ser Ser Ser Arg Val Asp
        115                 120                 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
145                 150                 155                 160
```

Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asp Leu Gly Ser Lys Tyr Val Cys Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Ser Pro Val Leu Ile Ile Tyr Asp Asp
195 200 205

Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser
210 215 220

Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu
225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Ala Val
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

[0054] Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 95
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2094 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 95
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggaag tgcagttggt ggagagcggt ggaggacttg tgcaacctgg tggatccctg 120

agattgtcgt gtgccgcctc cggtttcacc ttctcctcgt actggatgag ctgggtccgc 180

caggcacccg ggaagggact ggaatgggtg gcggacatta aggatgacgg ctccgagcgg 240

tactacgtgg actccgtgaa gggccggttc actatctcaa gagacaatgc caagaacagc 300

ctgtacctcc aaatgaactc gctgcgggcc gaggataccg cagtgtatta ctgcgcccgc 360

gacgtgtggg ctgggatgga tgtctggggc caggggacca ctgtcactgt gtctagcggg 420

ggcggcggaa gcggcggcgg cggatccggt ggtggcggaa gcgacattca gctgacccag 480

tccccatcat tcctgtccgc ctccgtgggc gacagggtca ctatcacttg ccaagccagc 540

[0055] caggacatct ccaactacct gaactggtac cagcagaagc ctggaaaagc tccgaagctc 600

ctcatctacg acgcctcgaa cctcgaaacc ggagtgccct cacggttttc cggatcggga 660

tcggggaccg atttctcctt caccatttca tccctgcaac ccgaggacat cgcgacctac 720

tactgccaac agacatactc cccgccgatt acgttcggac agggaacccg cctggaaatc 780

aaggcggccg caactaccac ccctgccct cggccgccga ctccggcccc aaccatcgca 840

agccaacccc tctccttgcg ccccgaagct tgccgcccgg ccgcgggtgg agccgtgcat 900

acccgggggc tggactttgc ctgcgatatc tacatttggg ccccgctggc cggcacttgc 960

ggcgtgctcc tgctgtcgct ggtcatcacc ctttactgca agaggggccg gaagaagctg 1020

ctttacatct tcaagcagcc gttcatgcgg cccgtgcaga cgactcagga agaggacgga 1080

tgctcgtgca gattccctga ggaggaagag gggggatgcg aactgcgcgt caagttctca 1140

cggtccgccg acgcccccgc atatcaacag ggccagaatc agctctacaa cgagctgaac 1200

ctgggaagga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgac gcggacgcga cccggagatg 1260

ggggggaaac cacggcggaa aaaccctcag gaaggactgt acaacgaact ccagaaagac 1320

aagatggcgg aagcctactc agaaatcggg atgaagggag agcggaggag gggaaagggt 1380

cacgacgggc tgtaccaggg actgagcacc gccactaagg atacctacga tgccttgcat 1440

atgcaagcac tcccaccccg g 1461

<210> 96
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2094 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 96

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Lys Asp Asp Gly Ser Glu Arg
65 70 75 80

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Val Trp Ala Gly Met Asp Val
115 120 125

[0056] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175

Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu
195 200 205

Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Arg Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

[0057]

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 97
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2095 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 97
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccgcaag tccaactcgt ccagtccggt gccgaagtca agaagcctgg ctcatccgtg 120

aaagtgtcct gcaaagcatc gggcggaacc ttctcctcct atgccatttc ctgggtccgc 180

caggcaccgg gccagggtct ggagtggatg ggcgggatta tccctatctt cggaactgcc 240

aaccacgccc aaaagttcca gggacgcgtg accattaccg ccgatgaatc aacctcaacc 300

gcctacatgg aactgtccag cttgaggtcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgcgttc 360

atgatggtgc cggagtacta ctttgactac tggggccagg gaaccttgt gaccgtgtcg 420

tccggtggtg gcggatccgg gggggggga tctgggggcg gcggaagcga tatccagatg 480

acccagtcgc catcgagcct gtccgcttcc gtgggcgaca gagtgacgat cacttgccgg 540

gcttcacaag gcatcagaaa tgacctgggc tggtatcagc agaagcccgg agaagcgccc 600

aagcggctga tctacgcggc cagcaccctg caaaacggag tgccttcgcg gttctccggg 660

agcggctccg gaactgactt cactctgact attaacagcc tccagcccga ggatttcgcc 720

acatactact gtcagcagta caacagctac ccgtacacct tcggacaggg aactaagctc 780

gaaatcaagg cggccgcaac taccacccct gcccctcggc cgccgactcc ggccccaacc 840

atcgcaagcc aacccctctc cttgcgcccc gaagcttgcc gcccggccgc gggtggagcc 900

gtgcataccc gggggctgga ctttgcctgc gatatctaca tttgggcccc gctggccggc 960

acttgcggcg tgctcctgct gtcgctggtc atcacccttt actgcaagag gggccggaag 1020

aagctgcttt acatcttcaa gcagccgttc atgcggcccg tgcagacgac tcaggaagag 1080

gacggatgct cgtgcagatt ccctgaggag gaagaggggg gatgcgaact gcgcgtcaag 1140

ttctcacggt ccgccgacgc ccccgcatat caacagggcc agaatcagct ctacaacgag 1200

ctgaacctgg gaaggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcgacgcgg acgcgacccg 1260

gagatggggg ggaaaccacg gcggaaaaac cctcaggaag gactgtacaa cgaactccag 1320

aaagacaaga tggcggaagc ctactcagaa atcgggatga agggagagcg gaggagggga 1380

aagggtcacg acgggctgta ccagggactg agcaccgcca ctaaggatac ctacgatgcc 1440

ttgcatatgc aagcactccc accccgg 1467

[0058]

<210> 98
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2095 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 98

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
65 70 75 80

Asn His Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Met Met Val Pro Glu Tyr Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

[0059] Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 99
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2096 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

[0060]

<400> 99
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60
attccgaaag tgcaactcca agaaagcggc cccggacttg tcaaaccgtc ccagactctc 120
tccctgacct gtgccgtcag cggtggctca atttcgagcg gtggctacta ctggtcctgg 180
atcaggcagc atccgggaaa gggcttggag tggattggat acatctacta ctccgggtcc 240
acctactaca atccctcgct gaagtcgaga gtcaccatca gcgtggacac ctccaagaac 300
cagtttagcc tgaagctgtc ctcagtgacc gcagctgaca ccgccgtgta ctactgcgcc 360
cgcggcggag tgatgggcgg agacttcgac tactggggac agggaaccct ggtcactgtg 420
tccagcgggg gggggggatc cggcggcggc ggttccggtg gcggagggtc ccagtcagtg 480
ctgactcagc caccttccgt gtctgtgtcg cccggacaaa ccgccagcat cacgtgctcc 540
ggcgacaacc tcggtgatca ctatgtgtgc tggtaccaac agcggccggg gcagtcaccg 600
gtgctgatta tgtacgagga tactaagcgc ccttccggaa tccctgaccg gttctcggga 660
agcaactccg gaaacaccgc caccctgacc atctccggaa cccagacaat ggatgaagcg 720
gactactatt gcgtggcgtg ggacgattcg ctgtccggct gggtgttcgg cgggggaact 780
cagctgactg tgctcggagc ggccgcaact accacccctg cccctcggcc gccgactccg 840
gccccaacca tcgcaagcca acccctctcc ttgcgccccg aagcttgccg cccggccgcg 900
ggtggagccg tgcatacccg ggggctggac tttgcctgcg atatctacat ttgggccccg 960
ctggccggca cttgcggcgt gctcctgctg tcgctggtca tcacccttta ctgcaagagg 1020
ggccggaaga agctgcttta catcttcaag cagccgttca tgcggcccgt gcagacgact 1080
caggaagagg acggatgctc gtgcagattc cctgaggagg aagagggggg atgcgaactg 1140
cgcgtcaagt tctcacggtc cgccgacgcc cccgcatatc aacagggcca gaatcagctc 1200
tacaacgagc tgaacctggg aaggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcgacgcgga 1260
cgcgacccgg agatgggggg gaaaccacgg cggaaaaacc ctcaggaagg actgtacaac 1320

gaactccaga aagacaagat ggcggaagcc tactcagaaa tcgggatgaa gggagagcgg 1380

aggaggggaa agggtcacga cgggctgtac cagggactga gcaccgccac taaggatacc 1440

tacgatgcct tgcatatgca agcactccca ccccgg 1476

<210> 100
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2096 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 100

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
65 70 75 80

[0061]

Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Met Gly Gly Asp
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val
145 150 155 160

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser
165 170 175

Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp His Tyr Val Cys Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Ile Met Tyr Glu Asp Thr
195 200 205

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly
210 215 220

Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Thr Met Asp Glu Ala

225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

[0062]

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 101
<211> 1500
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2097 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 101
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccgcaac tccaactcca agaatctgga ccaggcctcg tgaagccctc ccaaactctg 120

tccctgacct gtaccgtgtc gggtggaagc atttcgagcg gtggatacta ctggtcctgg 180

atcaggcagc atcctggaaa gggactggag tggattgggt acatctacta ctccggctca 240

acctactaca acccgtcctt gaaatcgcgc gtgacgatct ccgtggacac ttcaaagaac 300

cagttcagcc tgaagctttc ctccgtgacc gcggccgata cagcggtgta ctactgcgct 360

cgggatcaga gcgtggccga ccctggtggc ggctactact actacggaat ggatgtctgg 420

ggacagggaa ccaccgtgac tgtgtccagc gggggcggcg gatccggggg gggggatcg 480

ggcggcggcg gttcgcagtc cgtgctgacc cagccaccta gcgtgtcagt ggcaccggga 540

cagaccgcct ccatttcctg cgggggaaat gacttcggta gccgctccgt gtcatggtat 600

caccagaagc cgggacaggc cccggtgctg gtcatctatg acgacaacga cagaccctcg 660

ggcatccccg aacggttttc gggaagcacc tccggagaca ctgccaccct gaccatctcc 720

cgggtcgagg tcggcgatga agccgattac tactgccaag tctgggacga cgactccgac 780

cactgggtgt tcggcggcgg aactaagctg actgtgctgg gggcggccgc aactaccacc 840

cctgcccctc ggccgccgac tccggcccca accatcgcaa gccaacccct ctccttgcgc 900

cccgaagctt gccgcccggc cgcgggtgga gccgtgcata cccgggggct ggactttgcc 960

tgcgatatct acatttgggc cccgctggcc ggcacttgcg gcgtgctcct gctgtcgctg 1020

gtcatcaccc tttactgcaa gaggggccgg aagaagctgc tttacatctt caagcagccg 1080

[0063] ttcatgcggc ccgtgcagac gactcaggaa gaggacggat gctcgtgcag attccctgag 1140

gaggaagagg ggggatgcga actgcgcgtc aagttctcac ggtccgccga cgccccgca 1200

tatcaacagg gccagaatca gctctacaac gagctgaacc tgggaaggag agaggagtac 1260

gacgtgctgg acaagcgacg cggacgcgac ccggagatgg gggggaaacc acggcggaaa 1320

aaccctcagg aaggactgta caacgaactc cagaaagaca agatggcgga agcctactca 1380

gaaatcggga tgaagggaga gcggaggagg ggaaagggtc acgacgggct gtaccaggga 1440

ctgagcaccg ccactaagga tacctacgat gccttgcata tgcaagcact cccacccggg 1500

<210> 102
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2097 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 102

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His

50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Ser Val Ala Asp Pro
115 120 125

Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
165 170 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asp Phe
180 185 190

[0064] Gly Ser Arg Ser Val Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
195 200 205

Val Leu Val Ile Tyr Asp Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240

Arg Val Glu Val Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp
245 250 255

Asp Asp Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
260 265 270

Leu Gly Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
340 345 350

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
355 360 365

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
370 375 380

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
385 390 395 400

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
405 410 415

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
420 425 430

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
435 440 445

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
450 455 460

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
465 470 475 480

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
485 490 495

[0065] Leu Pro Pro Arg
500

<210> 103
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2098 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 103
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccgcaag tgcaactcca acaatcgggc cccggactcg tgaaaccgtc ccagactctg 120

tcccttactt gcgtgatttc cggggactcc gtgagctcaa actcggcggc ctggaactgg 180

attagacagt ccccttcccg gggtctggaa tggctgggcc ggacttacta ccggtcgaag 240

tggcacaacg attacgcagt cagcgtcgag agccgcatca tcgtgaaccc ggacacctca 300

aagaaccagt tcagcctgca actgaattcc gtgacccccg aggacaccgc tgtgtactac 360

tgcgcccgcg accccggata cttctatgga ctggacgtct ggggacaggg gaccatggtc 420

accgtgtcga gcggcggcgg cggatccggt ggcgggggat ccggcggtgg cggatccaac 480

ttcatgttga ctcagccgca ttcggtgtcg gagtcccctg gaaagacagt caccatccca 540

tgtacccgga gcagcggaac tatcgccgac tactacgtgc agtggtacca gcagcgccct 600

gattcctcac cgatcattgt gatctatgac gacaaccaga ggccctccgg ggtgccggat 660

agattcagcg gatccattga ctcctcgtcc aactctgcct cactgacgat ctccgggctc 720

aagaccgaag atgaagcggc ctactactgc cagtcatacg actccaccaa ccactgggtg 780

tttggtggcg gaactaagct gaccgtgctg ggagcggccg caactaccac ccctgcccct 840

cggccgccga ctccggcccc aaccatcgca agccaacccc tctccttgcg ccccgaagct 900

tgccgcccgg ccgcgggtgg agccgtgcat acccgggggc tggactttgc ctgcgatatc 960

tacatttggg ccccgctggc cggcacttgc ggcgtgctcc tgctgtcgct ggtcatcacc 1020

ctttactgca agaggggccg gaagaagctg ctttacatct tcaagcagcc gttcatgcgg 1080

cccgtgcaga cgactcagga agaggacgga tgctcgtgca gattccctga ggaggaagag 1140

gggggatgcg aactgcgcgt caagttctca cggtccgccg acgcccccgc atatcaacag 1200

ggccagaatc agctctacaa cgagctgaac ctgggaagga gagaggagta cgacgtgctg 1260

gacaagcgac gcggacgcga cccggagatg gggggaaaac cacggcggaa aaaccctcag 1320

gaaggactgt acaacgaact ccagaaagac aagatggcgg aagcctactc agaaatcggg 1380

atgaagggag agcggaggag gggaaagggt cacgacgggc tgtaccaggg actgagcacc 1440

gccactaagg atacctacga tgccttgcat atgcaagcac tcccaccccg g 1491

<210> 104
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2098 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 104

[0066]

```
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1               5                  10                  15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly
            20                  25                  30

Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly
        35                  40                  45

Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys
65                  70                  75                  80

Trp His Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Glu Ser Arg Ile Ile Val Asn
                85                  90                  95

Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr
            100                 105                 110

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Phe
        115                 120                 125

Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn
145                 150                 155                 160
```

Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr
165 170 175

Val Thr Ile Pro Cys Thr Arg Ser Ser Gly Thr Ile Ala Asp Tyr Tyr
180 185 190

Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Asp Ser Ser Pro Ile Ile Val Ile
195 200 205

Tyr Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
225 230 235 240

Lys Thr Glu Asp Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Thr
245 250 255

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
260 265 270

Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300

[0067] Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 105
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2099 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 105

[0068]

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60
attccgcaag tcacactcaa agaatccgga ccggtgctcg tgaagcctac tgaaaccttg 120
accctgacat gcacctttc cgggttctcc ctgagcacct cgggagtcgg agtggcgtgg 180
attaggcagc cgccaggaaa agacctcgag tggctcgccc ttatctactg ggacgatgac 240
aagcgctact caccctcact ggagagcaga ctgacgatca ccaaggatac ctcgaagaac 300
caagtggccc tgactatgtc cgacatggac cctgtggaca ccgcgactta ctactgcgcc 360
cggggcgatt actggggacg gctggactac tggggacagg gaactctggt caccgtgtcc 420
agcggcggcg gtggttcagg gggtggcggc agcgggggg gcggatcgga tatccagctt 480
acccagtcgc cgtcctccct ctctgcatcg attggcgacc gcgtgactat tacgtgtcag 540
gcctccgagg acatcaacaa ctacctgaac tggtaccagc agaagcccgg aaaggcccca 600
aagctgctga tctacgacgc tagcaacttg gaaaccggag tgccgtcccg gttctccgga 660
tccgggagcg gtaccgactt caccttcacc atcaactccc tgcaacccga ggatattgcc 720
acctattact gccaacagtt cgacaatatg cctctgactt tcgggggcgg cactaagctc 780
gaaatcaagg cggccgcaac taccacccct gcccctcggc cgccgactcc ggccccaacc 840
atcgcaagcc aacccctctc cttgcgcccc gaagcttgcc gcccggccgc gggtggagcc 900
gtgcataccc gggggctgga ctttgcctgc gatatctaca tttgggcccc gctggccggc 960
acttgcggcg tgctcctgct gtcgctggtc atcacccttt actgcaagag gggccggaag 1020
aagctgcttt acatcttcaa gcagccgttc atgcggcccg tgcagacgac tcaggaagag 1080
gacggatgct cgtgcagatt ccctgaggag gaagaggggg gatgcgaact gcgcgtcaag 1140
ttctcacggt ccgccgacgc ccccgcatat caacagggcc agaatcagct ctacaacgag 1200
ctgaacctgg gaaggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcgacgcgg acgcgacccg 1260
gagatggggg ggaaaccacg gcggaaaaac cctcaggaag gactgtacaa cgaactccag 1320
aaagacaaga tggcggaagc ctactcagaa atcgggatga agggagagcg gaggagggga 1380
aagggtcacg acgggctgta ccagggactg agcaccgcca ctaaggatac ctacgatgcc 1440
ttgcatatgc aagcactccc accccgg 1467

<210> 106
<211> 489

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2099 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 106

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val
20 25 30

Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly
35 40 45

Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Ala Trp Ile Arg Gln Pro
50 55 60

Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp
65 70 75 80

Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Glu Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Gln Val Ala Leu Thr Met Ser Asp Met Asp Pro Val
100 105 110

[0069] Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Leu
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
195 200 205

Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Asn Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

[0070]

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 107
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2501 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 107
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccgcaag tcactctgaa agaatccggt cccgtgctcg tcaaacccac cgaaaccctg 120

accctgacct gtactttctc cggattttcc ctctcaacct ccggcgtggg cgtggcctgg 180

attcggcagc ctcccggaaa ggatttggag tggctggccc tgatctactg ggatgacgat 240

aagcgctact ccccatccct cgagtcccgg ctgactatca ctaaggacac ctccaagaat 300

caagtcgccc ttactatgtc ggacatggac cctgtggaca ccgctacgta ctactgcgct 360

cggggagact attgggggcg cctggactac tggggacagg gaaccctcgt gaccgtgtcg 420

tctgggggcg gcggaccggg tggcggagcg tccgggggcg gtggatcgga catccagctg 480

acacagagcc ccagcagcct gagcgcctcg attggcgaca gagtgaccat tacgtgccag 540

gcatccgagg acatcaacaa ctacctgaac tggtaccagc agaagcctgg gaaggcccca 600

aagctgctga tctacgacgc ctccaacctg gaaaccggag tgccgtcaag gttcagcggc 660

tcgggatcag gaaccgattt cactttcacc atcaacagct tgcagccgga agatatcgcg 720

acctactact gccaacagtt cgacaacatg ccgctgactt tcggtggcgg gaccaagctt 780

gagattaagg cggccgcaac taccacccct gcccctcggc cgccgactcc ggccccaacc 840

atcgcaagcc aacccctctc cttgcgcccc gaagcttgcc gcccggccgc gggtggagcc 900

gtgcataccc gggggctgga ctttgcctgc gatatctaca tttgggcccc gctggccggc 960

acttgcggcg tgctcctgct gtcgctggtc atcacccttt actgcaagag gggccggaag 1020

aagctgcttt acatcttcaa gcagccgttc atgcggcccg tgcagacgac tcaggaagag 1080

gacggatgct cgtgcagatt ccctgaggag gaagaggggg gatgcgaact gcgcgtcaag 1140

ttctcacggt ccgccgacgc ccccgcatat caacagggcc agaatcagct ctacaacgag 1200

ctgaacctgg gaaggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcgacgcgg acgcgacccg 1260

gagatggggg ggaaaccacg gcggaaaaac cctcaggaag gactgtacaa cgaactccag 1320

aaagacaaga tggcggaagc ctactcagaa atcgggatga agggagagcg gaggagggga 1380

[0071] aagggtcacg acgggctgta ccagggactg agcaccgcca ctaaggatac ctacgatgcc 1440

ttgcatatgc aagcactccc accccgg 1467

<210> 108
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2501 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 108

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val
20 25 30

Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly
35 40 45

Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Ala Trp Ile Arg Gln Pro
50 55 60

Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp
65 70 75 80

Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Glu Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp
85 90 95

```
Thr Ser Lys Asn Gln Val Ala Leu Thr Met Ser Asp Met Asp Pro Val
                100                 105                 110

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Leu
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Pro Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175

Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
        195                 200                 205

Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
225                 230                 235                 240
```

[0072]

```
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Asn Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro
            260                 265                 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
        275                 280                 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
    290                 295                 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305                 310                 315                 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
                325                 330                 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
            340                 345                 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
        355                 360                 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
    370                 375                 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385                 390                 395                 400
```

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 109
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2502 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 109

[0073]

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60
attccgcaag tgcaactcca agaatccggt cctggcctcg tcaaaccttc cgaaacactg 120
tccctgacct gtaccgtgtc cggagggtcg attagctcgt cgtcatacta ctggggatgg 180
atcagacagc cgccgggaaa gggactcgag tggatcgggt ccatctacta ctcgggtagc 240
acttactaca acccgtcgct gaagtcccgc gtgactattt ccgtggacac ctccaagaac 300
cagttcagcc tgaagctgag ctccgtgacc gctgccgata ccgcagtgta ctactgcgcg 360
cgccggggaa gcatccgcgc ctttgacatc tggggacagg gaactatggt cacggtgtcc 420
agcggcggtg gcggatctgg cggcggcgga tccgggggg ggggaagcca gtcagtgctg 480
actcagccgc cttcggtgtc cgaggcgccc ggccagaggg tcaccatttc ctgctctgga 540
tcgtccagca acattggcaa caacgccgtc aactggtacc agcagctgcc cggggaagcc 600
cccaagctgt tgatctacta cgacgagtat ctgccaagcg gagtgtcaga cagattctcc 660
gcgtcgaagt ccggcacctc cgcctcactt gcaatctccg gcctgcggtc cgaggacgaa 720
gccgattact attgcgccgc ctgggacgat aatctgtccg gttgggtgtt cggcggtgga 780
acccagctta ccgtgctcgg agcggccgca actaccaccc ctgcccctcg gccgccgact 840
ccggccccaa ccatcgcaag ccaacccctc tccttgcgcc ccgaagcttg ccgcccggcc 900
gcgggtggag ccgtgcatac ccgggggctg gactttgcct gcgatatcta catttgggcc 960
ccgctggccg gcacttgcgg cgtgctcctg ctgtcgctgg tcatcaccct ttactgcaag 1020
aggggccgga agaagctgct ttacatcttc aagcagccgt tcatgcggcc cgtgcagacg 1080
actcaggaag aggacggatg ctcgtgcaga ttccctgagg aggaagaggg gggatgcgaa 1140
ctgcgcgtca agttctcacg gtccgccgac gcccccgcat atcaacaggg ccagaatcag 1200

ctctacaacg agctgaacct gggaaggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcgacgc 1260

ggacgcgacc cggagatggg ggggaaacca cggcggaaaa accctcagga aggactgtac 1320

aacgaactcc agaaagacaa gatggcggaa gcctactcag aaatcgggat gaagggagag 1380

cggaggaggg gaaagggtca cgacgggctg taccagggac tgagcaccgc cactaaggat 1440

acctacgatg ccttgcatat gcaagcactc ccaccccgg 1479

<210> 110
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2502 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 110

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro
50 55 60

[0074] Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Ser Ile Arg Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
165 170 175

Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp
195 200 205

Glu Tyr Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser
210 215 220

```
Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Trp Val
                245                 250                 255

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Thr Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
        275                 280                 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
    290                 295                 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305                 310                 315                 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
                325                 330                 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
            340                 345                 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
        355                 360                 365
```

[0075]

```
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
    370                 375                 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385                 390                 395                 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
                405                 410                 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
            420                 425                 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
        435                 440                 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
    450                 455                 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465                 470                 475                 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 111
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2503 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 111

[0076]

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccgcaag tgcaactcca agaatccggt cctggtctgg tcaaaccctc cgaaactctg 120

tccctgacgt gcaccgtgtc gggatactcc atttcctccg gatactactg gggttggatc 180

cgccagcctc cgggaaaagg cctggaatgg gtcggaacca tcgggaagga cggatccact 240

ttctattccc cgtcgctgaa gtcacggatc accattagcc aggacacctc caagaaccag 300

ttcagcctga agctgaactc cgtgaacgcc gcggacactg ccgtctacta ctgtgcgaag 360

cacaagtggt ccttcgactc cgggaacgat tacttcgacc actggggcca ggggaccctc 420

gtgaccgtgt cgtccggcgg cgggggatcc ggtggcgggg gaagcggcgg cggcggatca 480

gacattcagc tgacccagtc tccctcatcc ctgtcggcta gcgtgggcga tagagtgacc 540

atcacatgcc aggcatcgca ggacatttcg aactatctga actggtacca gcagaagcct 600

ggaaaggccc cgaagctttt gatctacgac gccagcaacc tggagactgg agtgcccagc 660

cggttcagcg gatcgggatc cggtaccgat ttcaccttta ccatctcctc actgcaacca 720

gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag taccagaatc tcccgctcac tttcggacaa 780

gggactaggc ttgagatcaa ggcggccgca actaccaccc ctgcccctcg gccgccgact 840

ccggccccaa ccatcgcaag ccaacccctc tccttgcgcc ccgaagcttg ccgcccggcc 900

gcgggtggag ccgtgcatac ccgggggctg gactttgcct gcgatatcta catttgggcc 960

ccgctggccg gcacttgcgg cgtgctcctg ctgtcgctgg tcatcaccct ttactgcaag 1020

aggggccgga agaagctgct ttacatcttc aagcagccgt tcatgcggcc cgtgcagacg 1080

actcaggaag aggacggatg ctcgtgcaga ttccctgagg aggaagaggg gggatgcgaa 1140

ctgcgcgtca agttctcacg gtccgccgac gcccccgcat atcaacaggg ccagaatcag 1200

ctctacaacg agctgaacct gggaaggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcgacgc 1260

ggacgcgacc cggagatggg ggggaaacca cggcggaaaa accctcagga aggactgtac 1320

aacgaactcc agaaagacaa gatggcggaa gcctactcag aaatcgggat gaagggagag 1380

cggaggaggg gaaagggtca cgacgggctg taccagggac tgagcaccgc cactaaggat 1440

acctacgatg ccttgcatat gcaagcactc ccacccccgg 1479

<210> 112
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2503 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 112

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
35 40 45

```
Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Thr Ile Gly Lys Asp Gly Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Gln Asp Thr
                85                  90                  95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Asn Ala Ala Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Lys Trp Ser Phe Asp Ser Gly
        115                 120                 125

Asn Asp Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
                165                 170                 175

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            180                 185                 190
```

[0077]

```
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        195                 200                 205

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Asn Leu Pro Leu
                245                 250                 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
        275                 280                 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
    290                 295                 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305                 310                 315                 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
                325                 330                 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
```

340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

[0078]

<210> 113
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2525 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 113
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggagg tacagttgct ggagagtgga ggtggtctgg tacagccggg agggtccttg 120

cggctgtcat gcgcagttag cggatttact ttcaactcct tcgccatgtc ctgggttagg 180

caggcccctg gaaagggtct cgaatgggtc tctgccatca gtgggagtgg aggtggcact 240

tactatgctg acagcgtcaa agggcgcttc actattagtc gagacaactc aaagaatact 300

ctgtaccttc aaatgaactc cctccgagcc gaagacactg ccgtatactt ttgtgctaaa 360

gacaaaatcc tctggttcgg cgagcctgtg ttcgactact ggggacaggg tacgctcgtg 420

accgtgtcat ctgctagcgg tggtggcggc tcaggtggtg gtggctctgg tggaggtggt 480

agtgagatag tactgacaca gagcccggca actctttctc tctcacctgg tgaaagagca 540

accctcagtt gcagggcttc ccagtccgta tcttcttatc tcgcctggta ccaacagaaa 600

ccggggcaag caccacgact cttgatctat gatgcctcta accgcgcaac agggattccg 660

gcccgattta gcggcagcgg tagcggcacg gactttacac tgacgatttc ttcccttgag 720

ccggaagact ttgctgtgta ttattgtcaa caacggtcta attggccgcc gacgtttgga 780

cagggcacaa aggttgaaat aaaggcggcc gcaactacca cccctgcccc tcggccgccg 840

actccggccc caaccatcgc aagccaaccc ctctccttgc gccccgaagc ttgccgcccg 900

gccgcgggtg gagccgtgca tacccggggg ctggactttg cctgcgatat ctacatttgg 960

gccccgctgg ccggcacttg cggcgtgctc ctgctgtcgc tggtcatcac cctttactgc 1020

aagaggggcc ggaagaagct gctttacatc ttcaagcagc cgttcatgcg gcccgtgcag 1080

acgactcagg aagaggacgg atgctcgtgc agattccctg aggaggaaga ggggggatgc 1140

gaactgcgcg tcaagttctc acggtccgcc gacgcccccg catatcaaca gggccagaat 1200

cagctctaca acgagctgaa cctgggaagg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcga 1260

cgcggacgcg acccggagat ggggggggaaa ccacggcgga aaaaccctca ggaaggactg 1320

tacaacgaac tccagaaaga caagatggcg gaagcctact cagaaatcgg gatgaaggga 1380

gagcggagga ggggaaaggg tcacgacggg ctgtaccagg gactgagcac cgccactaag 1440

gatacctacg atgccttgca tatgcaagca ctcccacccc gg 1482

<210> 114
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2525 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 114

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

[0079]

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu
115 120 125

Pro Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
245 250 255

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

[0080]
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 115
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2526 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 115
atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgaactgc cgcatccggc gtttctgctg 60

attccggaaa ttgttttgac tcagagtcct gcgacattga gcttgagtcc gggtgaacgg 120

gctactctta gttgccgcgc ctcacagtcc gtatcttcat acctcgcctg gtatcaacag 180

aagccggggc aggcccctcg cctgcttata tatgatgcca gcaatagagc tactggaata 240

cctgcccgat tttctgggtc tggaagtggg acggatttca cactgacaat atcttctctt 300

gagccggaag actttgccgt ctattactgc caacagcgct ctaactggcc gcccacgttt 360

ggtcagggaa caaaggtaga gataaagggg ggcggtggct ccggtggggg agggagcgga 420

ggaggtggtt ctgaagtcca gcttctcgaa tccggtgggg gtctggttca acctggaggt 480

agtctccgct tgtcctgtgc tgtctcaggg ttcacattta actcttttgc tatgtcttgg 540

gttcggcaag ctcctggcaa gggcctggag tgggtgtccg ctattagtgg ctccggaggc 600

[0081] ggcacgtact atgcagatag tgtgaagggc aggtttacta tttcccggga taactctaag 660

aacaccctgt acttgcagat gaatagtttg cgagccgaag acactgcagt gtatttttgc 720

gccaaggata aaatactctg gtttggcgag ccggtatttg actattgggg gcaaggcaca 780

cttgtcacag tatccagcgc ctccgcggcc gcaactacca cccctgcccc tcggccgccg 840

actccggccc caaccatcgc aagccaaccc ctctccttgc gccccgaagc ttgccgcccg 900

gccgcgggtg gagccgtgca tacccggggg ctggactttg cctgcgatat ctacatttgg 960

gccccgctgg ccggcacttg cggcgtgctc ctgctgtcgc tggtcatcac cctttactgc 1020

aagaggggcc ggaagaagct gctttacatc ttcaagcagc cgttcatgcg gcccgtgcag 1080

acgactcagg aagaggacgg atgctcgtgc agattccctg aggaggaaga gggggggatgc 1140

gaactgcgcg tcaagttctc acggtccgcc gacgcccccg catatcaaca gggccagaat 1200

cagctctaca acgagctgaa cctgggaagg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcga 1260

cgcggacgcg acccggagat gggggggaaa ccacggcgga aaaaccctca ggaaggactg 1320

tacaacgaac tccagaaaga caagatggcg gaagcctact cagaaatcgg gatgaaggga 1380

gagcggagga ggggaaaggg tcacgacggg ctgtaccagg gactgagcac cgccactaag 1440

gatacctacg atgccttgca tatgcaagca ctcccacccc gg 1482

<210> 116
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LTG 2526 (hScFv aCD38 CD8 TM 4-1BB CD3ζ)

<400> 116

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr
20 25 30

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

[0082]

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
145 150 155 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
165 170 175

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
180 185 190

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
195 200 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
210 215 220

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
225 230 235 240

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ala Ala Ala Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380

[0083]

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490


hScFv aCD38
CD8 TM
CD137
CD3z

图1

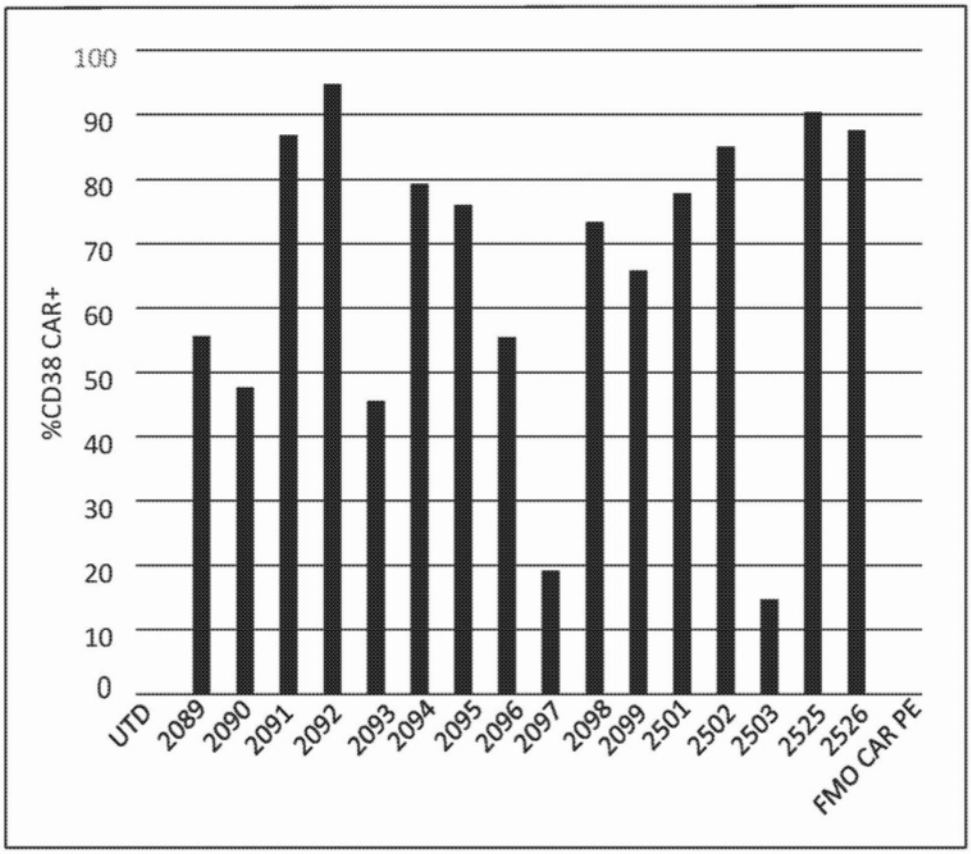

%CD38 CAR+
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
UTD
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2501
2502
2503
2525
2526
FMO CAR PE

图2

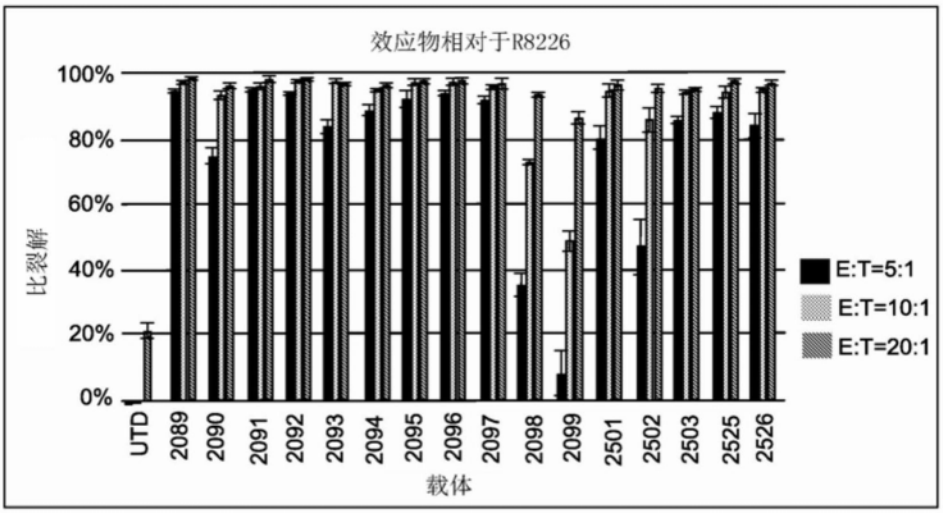

效应物相对于R8226
100%
80%
60%
40%
20%
0%
比裂解
UTD
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2501
2502
2503
2525
2526
载体
E:T=5:1
E:T=10:1
E:T=20:1

图3A

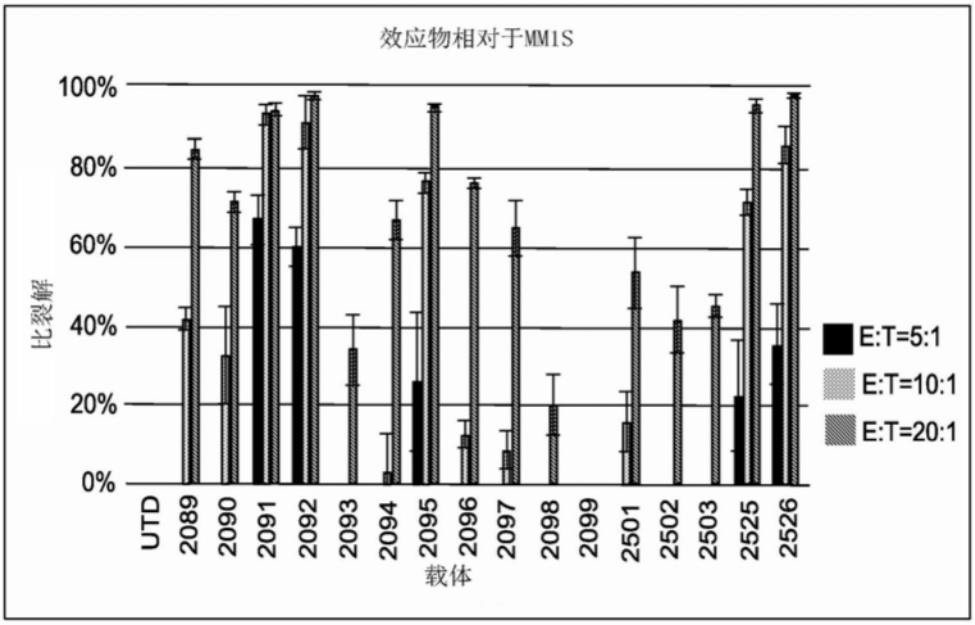

效应物相对于MM1S
100%
80%
60%
40%
20%
0%
比裂解
UTD
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2501
2502
2503
2525
2526
载体
E:T=5:1
E:T=10:1
E:T=20:1

图3B

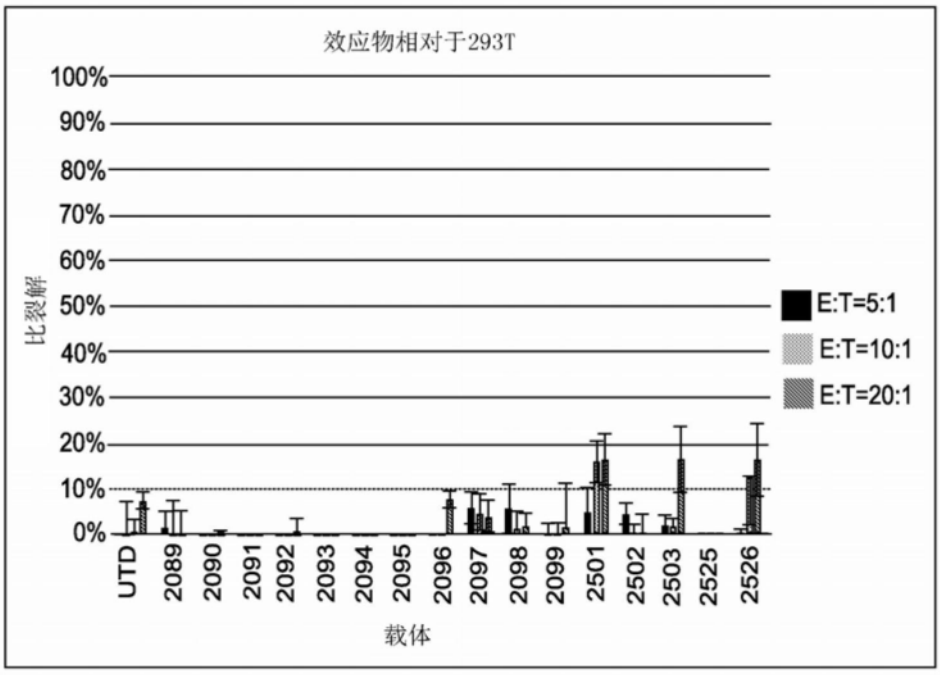

效应物相对于293T
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
比裂解
E:T=5:1
E:T=10:1
E:T=20:1
UTD
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2501
2502
2503
2525
2526
载体

图3C

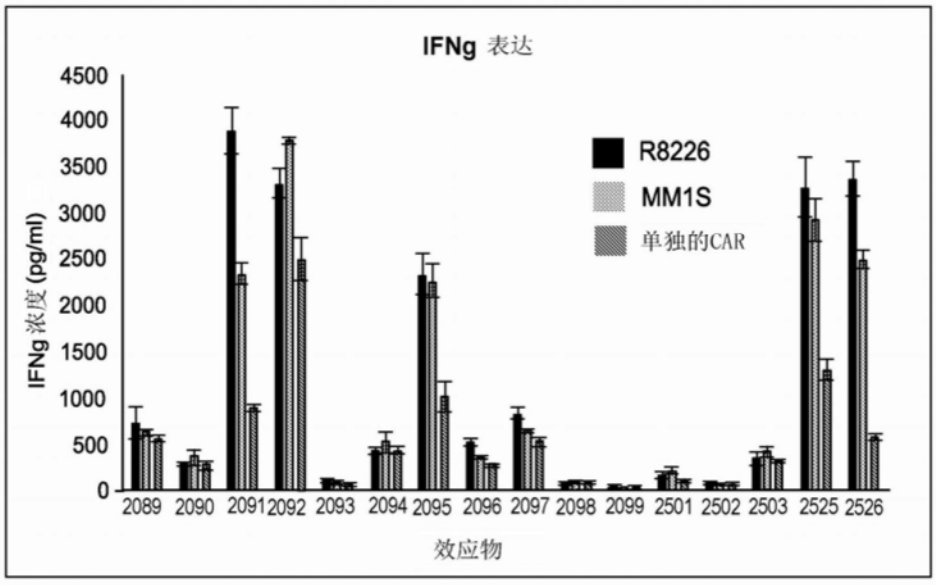

IFNg 表达
IFNg 浓度 (pg/ml)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
R8226
MM1S
单独的CAR
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2501
2502
2503
2525
2526
效应物

图4A

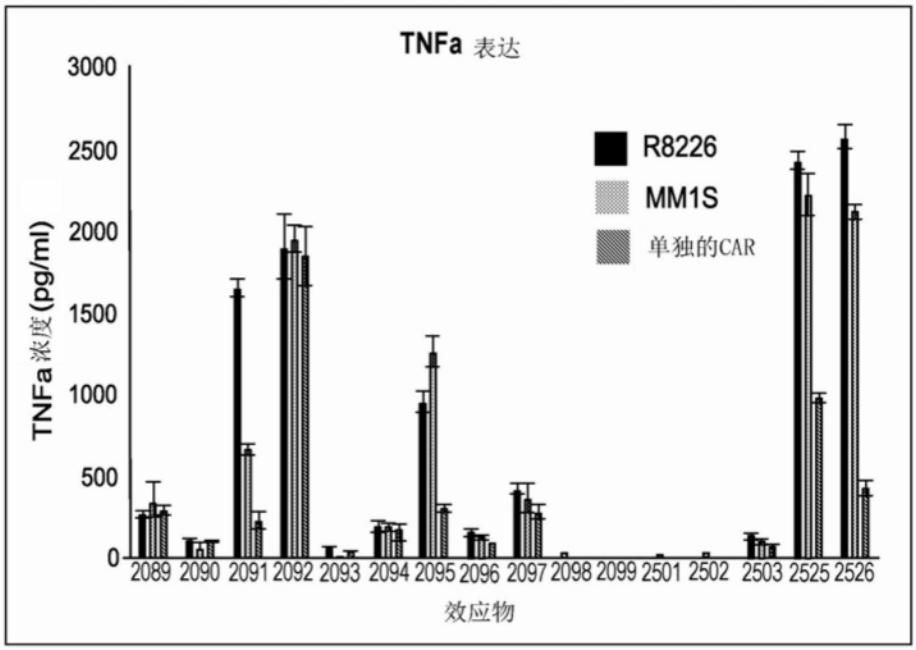

TNFa 表达
TNFa 浓度(pg/ml)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
R8226
MM1S
单独的CAR
2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2501 2502 2503 2525 2526
效应物

图4B