



(21)申請案號：112134826 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) C12N15/13 (2006.01)
C12N15/63 (2006.01) C12N5/10 (2006.01)
A61K39/395 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/01/23 歐洲專利局 15305077.8

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)
法國

(72)發明人：阿爾布雷希特 珍納 ALBRECHT, JANA (DE)；巴里耶爾 塞德里克 BARRIERE, CEDRIC (FR)；拜勒 克里斯坦 BEIL, CHRISTIAN (DE)；貝寧佳 喬承 BENINGA, JOCHEN (DE)；卡雷 香戴兒 CARREZ, CHANTAL (FR)；葛里夫 史蒂芬 GUERIF, STEPHANE (FR)；克羅爾 卡佳 KROLL, KATJA (DE)；朗格 克里斯坦 LANGE, CHRISTIAN (DE)；萊莫伊內 桑德里納 LEMOINE, CENDRINE (FR)；洛伊施納 烏爾夫德克 LEUSCHNER, WULF-DIRK (DE)；拉奧 埃爾科 RAO, ERCOLE (DE)；施奈德 馬里昂 SCHNEIDER, MARION (DE)；威瑟 瑪利賽西兒 WETZEL, MARIE-CECILE (FR)；萬諾藍 彼得 WONEROW, PETER (DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：17 共 494 頁

(54)名稱
特異性結合 CD 3 及／或 CD 1 2 3 之抗—CD 3 抗體，抗—CD 1 2 3 抗體及雙特異性抗體

(57)摘要

本發明關於與 CD3 特異性結合並與至少另一種抗原例如 CD123 特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明還關於與 CD123 特異性結合並與至少另一種抗原特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明進一步涉及抗 CD3 抗體和抗 CD123 抗體。本發明還關於包含本發明抗體樣結合蛋白、抗 CD3 抗體或抗 CD123 抗體的藥物組合和其治療癌症的用途。本發明進一步關於包含編碼該抗體樣結合蛋白序列的分離的核酸、載體和宿主細胞、抗 CD3 或抗 CD123 抗體和該抗 CD123 抗體作為診斷工具的用途。

The present invention concerns antibody-like binding protein specifically binding to CD3 and binding specifically to at least one further antigen, for example CD123. The present invention also concerns antibody-like binding protein specifically binding to CD123 and binding specifically to at least one further antigen. The invention further concerns anti-CD3 antibodies and anti-CD123 antibodies. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the antibody-like binding protein, anti-CD3 antibodies or anti-CD123 antibodies of the invention, and their use to treat cancer. The invention further relates to isolated nucleic acids, vectors and host cells comprising a sequence encoding said antibody-like binding protein, anti-CD3 or anti-CD123 antibody and the use of said anti-CD123 antibody as a diagnostic tool.

指定代表圖：

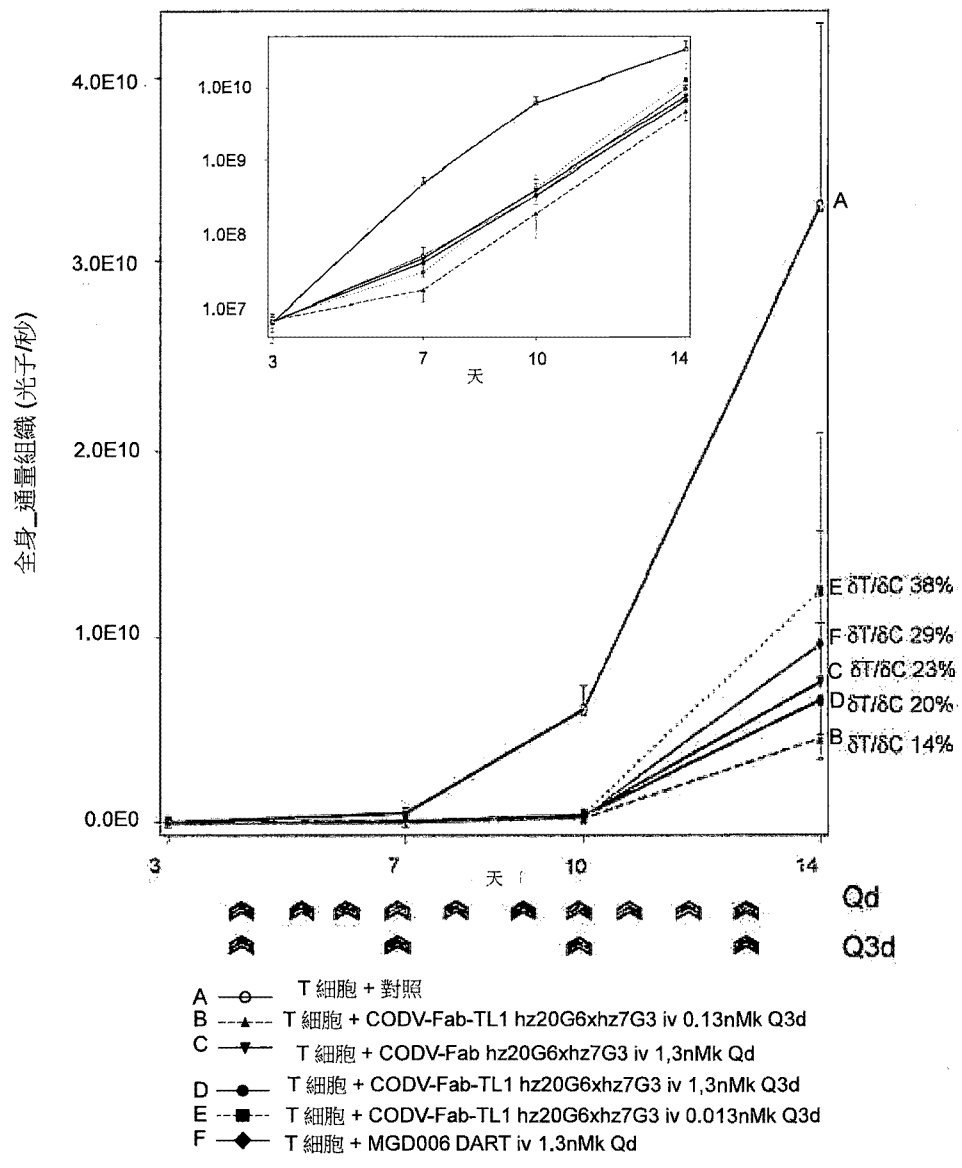


圖.5

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

特異性結合CD3及/或CD123之抗-CD3抗體，抗-CD123抗體及雙特異性抗體
ANTI-CD3 ANTIBODIES, ANTI-CD123 ANTIBODIES AND BISPECIFIC
ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO CD3 AND/OR CD123

【中文】

本發明關於與CD3特異性結合並與至少另一種抗原例如CD123特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明還關於與CD123特異性結合並與至少另一種抗原特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明進一步涉及抗CD3抗體和抗CD123抗體。本發明還關於包含本發明抗體樣結合蛋白、抗CD3抗體或抗CD123抗體的藥物組合和其治療癌症的用途。本發明進一步關於包含編碼該抗體樣結合蛋白序列的分離的核酸、載體和宿主細胞、抗CD3或抗CD123抗體和該抗CD123抗體作為診斷工具的用途。

【英文】

The present invention concerns antibody-like binding protein specifically binding to CD3 and binding specifically to at least one further antigen, for example CD123. The present invention also concerns antibody-like binding protein specifically binding to CD123 and binding specifically to at least one further antigen. The invention further concerns anti-CD3 antibodies and anti-CD123 antibodies. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the antibody-like binding protein, anti-CD3 antibodies

or anti-CD123 antibodies of the invention, and their use to treat cancer. The invention further relates to isolated nucleic acids, vectors and host cells comprising a sequence encoding said antibody-like binding protein, anti-CD3 or anti-CD123 antibody and the use of said anti-CD123 antibody as a diagnostic tool.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(5)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

特異性結合CD3及/或CD123之抗-CD3抗體，抗-CD123抗體及雙特異性抗體
ANTI-CD3 ANTIBODIES, ANTI-CD123 ANTIBODIES AND BISPECIFIC
ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO CD3 AND/OR CD123

【技術領域】

【0001】 本發明關於與CD3特異性結合並與至少另一種抗原例如CD123特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明進一步關於抗CD3抗體和抗CD123抗體。本發明還關於與CD123特異性結合並與至少另一種抗原特異性結合的抗體樣結合蛋白。本發明還關於包含本發明抗體樣結合蛋白、抗CD3抗體或抗CD123抗體的醫藥組成物和其治療癌症的用途。本發明進一步關於包含編碼該抗體樣結合蛋白序列、抗CD3或抗CD123抗體的分離的核酸、載體和宿主細胞和該抗CD123抗體作為診斷工具的用途。

【先前技術】

【0002】 第一代雙特異性抗體開發已逾20年。自那時起多項臨床研究已測試了雙特異性抗體工程化以靶向癌細胞表面抗原。這類抗癌症融合蛋白包含兩個或多個在靶向的癌細胞附近定位的免疫效應細胞以獲得抗癌活性的功能性結構域(domains)。

【0003】 隨雙特異性抗體技術的開發，稱為雙特異性T-細胞銜接器(bispecific T-cell engagers)(BiTE)的不同類融合蛋白僅藉由使用柔性連接子連接兩抗體單鏈可變區(scFv) (不包括Fc胺基酸區段)生成，一個scFv結合靶向的細胞且另一個結合T細胞表面的CD3。一種具有CD19xCD3雙特異性結合活性的BiTE，blinatumomab，在針對具有B-系急性淋巴細胞中微小殘留

病變的患者的II期臨床試驗中展示有前景的結果。

【0004】 CD123 (白細胞介素-3受體 α 鏈IL-3R α)是在多種血液系統腫瘤中過表現的腫瘤抗原。大量AML母細胞表現表面CD123且該表現不隨AML的亞型而變化。診斷時CD123在AML上的較高表現已報導與較差預後相關。已報導CD123在白血病幹細胞(LSC)上表現。越來越多的證據表明AML從展示靜息和對DNA損傷化療相對抵抗的白血病幹細胞發生。

【0005】 與造血幹細胞(HSC)相比LSC上增加的CD123表現因此提供用於靶向的治療機會。

【0006】 針對CD123產生的單株抗體(MAb) 7G3先前已顯示抑制白血病細胞系和原代細胞兩者IL-3介導的增殖和活化(美國專利號6,177,078)。然而，靶向CD123是否可功能性損壞AML-LSC尚不清楚。

【0007】 CD123xCD3抗體樣結合蛋白的使用導致腫瘤細胞殺傷，如本文由發明人所示。

【0008】 已提出產生具有CD123xCD3雙特異性結合活性的的雙特異性抗體樣結合蛋白的構思並敘述於國際專利申請WO2013/173820中。

【0009】 此外，來自MacroGenics的基於CD123 x CD3雙親和性再靶向(DART)雙特異性抗體的分子已在2014進入I期臨床試驗。

【0010】 然而，如由發明人所示，該來自MacroGenics的基於CD123xCD3雙親和性再靶向(DART)雙特異性抗體的分子，例如，在靶細胞不存在時具有82%的表現CD4+的T-細胞活化和83%的表現CD8+的T-細胞活化。T-細胞不合適的活化可導致嚴重的副作用，如細胞因子釋放綜合徵。細胞因子釋放綜合徵指藉由活化的T細胞產生與在嚴重感染中發現相似並特徵在於低血壓、發熱和僵直表徵的全身性炎性反應的細胞因子的釋放。已報導由於細胞因子釋放綜合徵導致的死亡例如對於OKT3。

【0011】 因此，儘管雙特異性抗體技術的這些進展，對於其他癌症療法特別是有效直接或間接靶向並殺傷癌細胞的那些療法存在需求。

【發明內容】

【0012】 發明人已成功生成、篩選並選擇對於人和食蟹猴(*Macaca fascicularis*) CD3蛋白都展示高親和力的特異性大鼠抗CD3抗體。

【0013】 發明人開發了對抗原CD3和至少一種其他靶抗原具有生物和免疫特異性的抗體樣結合蛋白。在一個實例中，為證明這些抗CD3抗體在雙特異性抗體樣結合蛋白生成中的用途，發明人生成了抗CD3/抗CD123抗體樣結合蛋白並證明了其治療用途。那些雙特異性抗CD3/抗CD123抗體樣結合蛋白具有低T-細胞活化，如對單獨的抗CD3抗體所觀察。然而，一旦CD12表現的靶細胞如THP-1細胞存在，所述雙特異性抗CD3/抗CD123抗體樣結合蛋白展示高T-細胞活化。相應地，上文定義的本發明的抗CD3抗體對於本發明抗體樣結合蛋白的製備特別有效。

定義

【0014】 貫穿本發明，術語“和/或”是語法上的結合進而應理解為其連接的涵蓋一種或多種情況可發生。例如，詞語“這種天然序列蛋白可使用標準重組和/或合成方法製備”這一表述表明天然的序列蛋白可使用標準重組和合成方法製備或天然序列蛋白可使用標準重組方法或天然序列蛋白可使用合成方法製備。

【0015】 此外，貫穿本發明，術語“包含”應理解為涵蓋全部具體提及的特徵以及任選的、額外的、未描述的一些。如本文使用，術語“包含”的使用還公開給出其中除具體提及的特徵而無其他特徵的具體實例(即“由...組成”)。此外，不定冠詞“一個”或“一種”不排除複數。某些措施記載在相互不同的從屬請求項中這一事實並不表明不能有利地使用這些措施的組合。

【0016】 術語"基因"意為編碼或對應包含一個或多個蛋白或酶的特定胺基酸序列的DNA序列，且可包含或不包含調節性DNA 序列如啟動子序列(其例如確定在何種條件下基因表現)。一些並非為結構基因的基因，可從DNA轉錄成RNA，但不翻譯成胺基酸序列。其他基因可作為結構基因的調節子或作為DNA轉錄的調節子發揮功能。具體地，術語基因可以表示編碼蛋白的基因組序列，即包含調節子、啟動子、內含子和外顯子序列的序列。

【0017】 “與參照序列至少85%相同”的序列是在其全長上與參照序列的全長具有85%或更多，具體地90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

【0018】 在本發明的上下文中，“同一性的百分比”使用全域雙序列比對(即將兩序列在其全長上比較)計算。用於比對兩或多序列同一性的方法為本領域熟知。當考慮其全長時，例如可使用應用Needleman-Wunsch 全域比對算法的«needle»程序(Needleman and Wunsch, 1970 J. Mol. Biol. 48:443-453)已發現兩序列的最佳排列(包括缺口)。Needle程序例如可在ebi.ac.uk全球網站上獲得。依據本發明兩多肽間同一性的百分比使用具有“缺口開放”參數等於10.0、“缺口延伸(Gap Extend)”參數等於0.5和Blosom62矩陣的EMBOSS: needle (global)程序計算。

【0019】 由與參照序列“至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同”的胺基酸序列組成的蛋白與參照序列相比可包含突變如缺失、插入和/或取代。在取代的情況中，由與參照序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的胺基酸序列組成的蛋白可對應源自不同於參照序列的物種的同源序列。

【0020】 “胺基酸取代”可以是保守或非保守的。優選地，取代為保守取代，其中一個胺基酸由具有相似結構和/或化學性質的另一胺基酸取代。

所述取代優選對應如下表所示的保守取代。

保守取代	胺基酸類型
Ala、Val、Leu、Ile、Met、Pro、Phe、Trp	具有脂肪族疏水性側鏈的胺基酸
Ser、Tyr、Asn、Gln、Cys	具有不帶電荷但極性側鏈的胺基酸
Asp、Glu	具有酸性側鏈的胺基酸
Lys、Arg、His	具有鹼性側鏈的胺基酸
Gly	中性側鏈

【0021】 “抗體”也稱為“免疫球蛋白”其可以是天然或常規的抗體，其中兩條重鏈通過二硫鍵彼此連接且每條重鏈與輕鏈通過二硫鍵連接。存在兩種類型的輕鏈，λ(l)和κ(k)。存在五種主要的重鏈種類(或同型)，其決定抗體分子的功能活性：IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。每種鏈包含不同的序列結構域。輕鏈包括兩個結構域或區，可變結構域(VL)和恒定結構域(CL)。重鏈包括四個結構域，可變結構域(VH)和三個恒定結構域(CH1、CH2和CH3，統稱為CH)。輕鏈(VL)和重鏈(VH)的可變區都決定對抗原的結合識別和特異性。輕鏈的恒定結構域(CL)和重鏈的恒定結構域(CH)賦予重要的生物性質如抗體鏈結合、分泌、經胎盤的移動性、補體結合和與Fc受體(FcR)的結合。Fv片段是免疫球蛋白Fab片段的N-末端部分且由一條輕鏈和一條重鏈的可變部分組成。抗體的特異性取決於抗體結合位點和抗原決定區間的結構互補。抗體結合位點由主要來自高度可變區或互補決定區(CDR)的殘基組成。偶爾，來自非高度可變或框架區(FR)的殘基影響整體結構域結構且進而影響結合位點。互補決定區或CDR指共同限定結合親和力和天然免疫球蛋白結合位點天然Fv區的特異性的胺基酸序列。免疫球蛋白的輕鏈和重鏈各具有三個CDR，分別稱為CDR1-L、CDR2-L、CDR3-L和CDR1-H、CDR2-H、CDR3-H。常規抗體抗原結合位點因此包括六個CDR，包含來自每個重鏈和輕鏈V區的CDR集合。

【0022】 在本發明的上下文中，抗體或免疫球蛋白是IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。

【0023】 “框架區”(FR)指插入CDR間的胺基酸序列，即指在單一物種中不同的免疫球蛋白間相對保守的免疫球蛋白的輕鏈和重鏈可變區的那些部分。免疫球蛋白的輕鏈和重鏈各具有四個FR，分別稱為FR1-L、FR2-L、FR3-L、FR4-L和FR1-H、FR2-H、FR3-H、FR4-H。相應地，輕鏈可變結構域可因此稱作(FR1-L)-(CDR1-L)-(FR2-L)-(CDR2-L)-(FR3-L)-(CDR3-L)-(FR4-L)且重鏈可變結構域可因此表示為(FR1-H)-(CDR1-H)-(FR2-H)-(CDR2-H)-(FR3-H)-(CDR3-H)-(FR4-H)。

【0024】 獲知CDR的胺基酸序列，本領域的技術人員可輕易確定框架區FR1-L、FR2-L、FR3-L、FR4-L和/或FR1-H、FR2-H、FR3-H、FR4-H。

【0025】 如本文使用的"人框架區"是與天然存在的人抗體的框架區基本相同的(約85%或更多，具體地90%、95%、97%、99%或100%)框架區。

【0026】 在本發明的上下文中，免疫球蛋白輕鏈或重鏈中CDR/FR的限定基於IMGT的定義確定(Lefranc et al. Dev. Comp. Immunol., 2003, 27(1):55-77; www.imgt.org)。

【0027】 如本實驗的術語“抗體”指代常規抗體及其片段以及單結構域抗體及其片段，具體地單結構域抗體的可變重鏈和嵌合、人源化、雙特異性或多重特異性抗體。

【0028】 如本文使用的抗體或免疫球蛋白還包括近來更多描述且其互補決定區是單結構域多肽部分的“單結構域抗體”。單結構域抗體的實例包括重鏈抗體、天然缺乏輕鏈的抗體、源自常規四鏈抗體的單結構域抗體、工程化單結構域抗體。單結構域抗體可源自任何物種，包括但不限於小鼠、

人、駱駝、美洲駝、羊、兔、牛。單結構域抗體可以是天然存在的已知為缺乏輕鏈的重鏈抗體的單結構域抗體。具體地，駱駝科(*Camelidae*)物種例如駱駝，單峰駱駝、美洲駝、羊駝和原駝產生天然缺乏輕鏈的重鏈抗體。駱駝的重鏈抗體也缺乏CH1結構域。

【0029】 這些缺乏輕鏈的單結構域抗體的可變重鏈在本領域中已知為“VHH”或“奈米抗體”。與常規VH結構域相似的是VHH包含四個FR和三個CDR。奈米抗體比常規抗體具有優勢：其比IgG分子小約十倍，且作為結果恰當折疊的功能性奈米抗體可通過體外表現產生並獲得高產量。此外，奈米抗體非常穩定，且能抵抗蛋白酶的作用。Harmsen和De Haard HJ(*Appl.Microbiol.Biotechnol.*2007 Nov；77(1)：13-22)已對奈米抗體的性質和產生進行了綜述。

【0030】 如本文使用的術語“單株抗體”或“mAb”指針對特定抗原的具有單一胺基酸組成的抗體分子，且不應理解為需要通過任何特定方法產生該抗體。單株抗體可由B細胞或融合瘤的單一克隆產生，但還可為重組的，即通過蛋白工程產生。

【0031】 術語“嵌合抗體”指其最廣泛意義上含有來自一種抗體的一個或多個區和來自一種或多種其他抗體的一個或多個區的工程化抗體。具體而言，嵌合抗體包含衍生自非人動物的抗體的VH結構域和VL結構域，其與另一抗體(具體而言人抗體)的CH結構域和CL結構域聯合。作為非人動物，可使用任何動物，例如小鼠、大鼠、倉鼠、兔等等。嵌合抗體還可指對至少兩種不同抗原具有特異性的多特異性抗體。

【0032】 術語“人源化抗體”指起初完全或部分為非人來源，且已經修飾以置換某些胺基酸(具體而言重鏈和輕鏈的框架區中的胺基酸)以避免或最小化人中的免疫反應的抗體。人源化抗體的恒定結構域大多數為人CH和

CL結構域。

【0033】 多種用於抗體序列人源化的方法為本領域已知；參見例如 Almagro和Fransson (2008) *Front Biosci.* 13: 1619-1633。一種常用方法是CDR移植或抗體重塑，其牽涉將供體抗體、通常為小鼠抗體的CDR序列移植入具有不同特異性的人抗體的框架支架中。由於CDR移植可降低CDR移植的非人抗體的結合特異性和親和性，且因此降低生物活性，所以可在CDR移植抗體的所選位置引入回復突變進而保留親代抗體的結合特異性和親和性。可使用可在文獻和抗體數據庫中獲得的信息實施用於可能的恢復突變的位點識別。用於回復突變的候選者的胺基酸殘基通常是位於抗體分子的表面的那些，而包埋或具有低表面暴露度的殘基通常將不發生變化。CDR移植和回復突變的替代性人源化技術是表面重修(resurfacing)，其中保留非人來源的非表面暴露殘基，而將表面殘基改變為人殘基。另一可替代的技術稱為“引導選擇”(Jespers et al, (1994) *Biotechnology* 12,899)且可用於從鼠類或大鼠抗體衍生保留親代抗體表位和結合特徵的全人抗體。人源化的另一方法稱為4D人源化。4D人源化方案描述於專利申請 US20110027266 A1 (WO2009032661A1)且例證於下列4D人源化的應用以人源化大鼠抗體可變輕鏈(VL)和可變重鏈(VH)結構域。在一個實例中，大鼠抗體同源模型用典型的MOE軟體(v. 2011.10- Chemical Computing Group, Quebec, Canada)使用PDB結構(Berman et al., *Nucleic Acids Research*, 2000, 28:235-242)作為模板完成且隨後使用MOE中實施的標準步驟最小化能量。隨後在大鼠抗體上的微小化3D同源模型(用MOE軟體完成)上實施分子動態(MD)模擬並與例如源自LGCR/SDI設計的7種代表性輕鏈(vk1、vk2、vk3、vk4、vλ1、vλ2、vλ3)和7種代表性重鏈(vh1a、vh1b、vh2、vh3、vh4、vh5、vh6)且在MOE內可獲得的49種人模型進行了比較。例如，選擇了疏水性、靜電組分和CDR外的

序列同一性都最佳的鏈對的一個模型(Vkx-Vhx)用於“4D人源化”。對於大鼠抗體可變結構域和所選模型間的配對締合，通常基於相應同源模型的 α 碳的最佳3D疊加比對序列。隨後考慮並突變不想要的基序(motifs)。最後，獲得的人源化序列針對序列相似性進行使用例如IEDB數據庫(<http://www.immuneepitope.org>；版本2012/01/30本地可獲得)比對以確保無序列包含任何列舉的已知B-或T-細胞表位。

【0034】 對於嵌合抗體，人源化通常涉及可變區序列框架區的修飾。

【0035】 CDR部分的胺基酸殘基通常在人源化方面將不改變，儘管在一些情況中，想要改變個體CDR胺基酸殘基，例如以去除糖基化位點、脫醯胺位點和不想要的半胱胺酸殘基。N-連接的糖基化通過三肽序列Asn-X-Ser或Asn-X-Thr中寡糖鏈附著至天冬胺酸殘基發生，其中X可以是除Pro外的任何胺基酸。N-糖基化位點的去除可通過突變Asn或Ser/Thr殘基至不同殘基實現，具體地通過保守取代的方式。天冬醯胺和穀胺醯胺殘基的去醯胺可取決於因素如pH和表面暴露的發生。天冬醯胺殘基通常對去醯胺易感，首要是當存在於序列Asn-Gly中時，且在其他二肽序列如Asn-Ala中程度較少。當該去醯胺位點特別是Asn-Gly存在於CDR序列中，因此可預期通常通過保守取代去除所述位點以去除牽涉的殘基之一。CDR序列中的取代以去除牽涉的殘基之一也意在涵蓋於本發明中。

【0036】 (常規)抗體的“片段”包含完整抗體的一部分，具體而言完整抗體的抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括由抗體片段形成的Fv、Fab、F(ab')₂、Fab'、dsFv、(dsFv)₂、scFv、sc(Fv)₂、雙抗體、雙特異性和多特異性抗體。常規抗體的片段還可為單一結構域抗體，例如重鏈抗體或VHH。

【0037】 術語“Fab”表示具有約50,000分子量和抗原結合活性的抗體

片段，其中在藉由用蛋白酶木瓜蛋白酶處理IgG獲得的片段中，H鏈的N末端側的約一半和整個L鏈通過二硫鍵結合在一起。

【0038】 術語“F(ab')₂”是指具有約100,000的分子量和抗原結合活性的抗體片段，在藉由用蛋白酶胃蛋白酶處理IgG所獲得的片段中，其稍大於經由鉸鏈區域的二硫鍵結合的Fab。

【0039】 術語“Fab”指具有約50,000分子量和抗原結合活性的抗體片段，其藉由剪切F(ab')₂鉸鏈區的二硫鍵獲得。

【0040】 單鏈Fv(“scFv”)多肽是共價連接的VH：：VL異源二聚體，其通常由包括藉由肽編碼連接子(linker)連接的編碼VH和VL的基因的基因融合表現。本發明的人scFv片段包括具體而言藉由使用基因重組技術來保持適當構象的CDR。二價和多價抗體片段可自發地藉由單價scFv締合來形成，或可通過肽連接子偶聯單價scFv來生成，例如二價sc(Fv)₂。“dsFv”是藉由二硫鍵穩定的VH::VL異源二聚體。“(dsFv)₂”指兩個通過肽連接子偶聯的dsFv。

【0041】 術語“雙特異性抗體”或“BsAb”一般指將兩個抗體的抗原結合位點結合於單一分子內的抗體。因此，BsAb能夠同時結合兩種不同抗原。已經使用基因工程以越來越高的頻率設計、修飾並產生具有一組預期的結合性質和效應功能的抗體或抗體衍生物，例如如EP 2 050 764 A1中所述。

【0042】 術語“多特異性抗體”指將兩種或更多種抗體的抗原結合位點結合於單一分子內的抗體。

【0043】 術語“雙抗體”指具有兩個抗原結合位點的小抗體片段，所述片段包含在同一多肽鏈(VH-VL)中與輕鏈可變結構域(VL)連接的重鏈可變結構域(VH)。藉由使用過短而不允許同一鏈上的兩個結構域之間配對的連接子，迫使所述結構域與另一鏈的互補結構域配對並形成兩個抗原結合位

點。

【0044】 術語“融合瘤”指一種細胞，其通過將由用抗原免疫非人哺乳動物製備的B細胞與衍生自小鼠等等的產生具有抗原特異性的預期單株抗體的骨髓瘤細胞進行細胞融合來獲得。

【0045】 當指代多肽(即本發明的抗體)或核苷酸序列時，“純化”和“分離”意為指示的分子在基本上不存在相同類型的其他生物大分子的情況下存在。具體而言，如本文使用的術語“純化”意為存在至少75%、85%、95%或98%重量的相同類型的生物大分子。編碼特定多肽的“分離”核酸分子指實質上不含其他不編碼主題多肽的核酸分子的核酸分子；然而，該分子可包含一些不會不利地影響組合物基本特性的其他鹼基或部分。

【0046】 如本文使用的術語“抗原”或“靶抗原”指能夠由抗體或抗體樣結合蛋白所結合的分子或分子的部分。該術語進一步指能夠用於動物以產生能夠與該抗原的表位結合的抗體的分子或分子的部分。靶抗原可具有一個或多個表位。對於每種由抗體或由抗體樣結合蛋白識別的靶抗原，抗體樣結合蛋白能夠與識別靶抗原的完整抗體競爭。

【0047】 “親和力”理論上通過完整抗體和抗原間的平衡締合來定義。親和力可以例如由半數最大有效濃度(EC_{50})或平衡解離常數(K_D)表述。

【0048】 “半數最大有效濃度”還稱為“ EC_{50} ”，指特定暴露時間後在基線和最大值間誘導一半反應的藥物、抗體或毒物的濃度。 EC_{50} 和親和力呈負相關， EC_{50} 值越低，抗體的親和力越高。

【0049】 “ K_D ”是平衡解離常數，是抗體和其抗原間 k_{off}/k_{on} 的比率。 K_D 和親和力呈負相關。 K_D 值涉及抗體濃度且 K_D 值越低，抗體的親和力越高。親和力可藉由多種已知的方法實驗性評估，如用表面等離子體共振測量締合和解離速率或在免疫化學試驗(ELISA、FACS)中測量 EC_{50} 。酶聯免疫吸

附試驗(ELISA)是一種生化試驗，其使用固相酶免疫試驗以檢測物質的存在，通常是在液體樣品或濕性樣品中的抗原。來自樣品的抗原附著至表面。隨後，將另一特異性抗體應用至表面進而其可與抗原結合。該抗體連接至酶，其在最終步驟中，添加包含酶的底物的物質。後續反應產生可檢測的信號，最常用的是底物中的顏色改變。螢光活化的細胞分選(FACS)提供用於將生物細胞的非均勻混合物分選入兩個或多個容器的方法，一個細胞一次，基於每個細胞的特定光散射和螢光特性。在這些試驗中， EC_{50} 是通過ELISA (酶聯免疫吸附試驗)暴露至定義的抗原濃度或通過FACS (螢光活化細胞分選)的表現所述抗原的細胞上一些特定時間後誘導基線和最大值間一半反應的抗體濃度。表面等離子體共振是無標記的方法，其中可溶相(“分析物”)中分子的結合直接測量成在感應器表面上固定的“配體”分子。在感應裝置中，配體的結合藉由稱為表面等離子體的光學現象監測。具體地，當“分析物”分子從“配體”分子解離時，觀察到SPR信號(共振單元中表現，RU)的減少。締合('開速率'， k_a)和解離速率('關速率'， k_d)從締合和解離過程中獲得的信號取得，且由此計算平衡解離常數('結合常數'， K_D)和尤其計算。共振單元(RU)中給出的信號取決於分析物中存在的配體大小，然而在實驗條件相同的情況中，即配體是在相同條件的相同分子，獲得的RU可表示親和力，其中RU中獲得的信號越高，結合越高。

【0050】 當對於兩種抗原 EC_{50} 在相似範圍時，與抗原1(Ag1)結合的單株抗體與抗原2 (Ag2) “交叉反應”。在本申請中，用相同方法針對兩種抗原測量親和力，當Ag2的親和力比Ag1的親和力的比率等於或小於10 (具體地5、2、1或0.5)時，與Ag1結合的單株抗體與Ag2交叉反應。

【0051】 當針對兩抗原的親和力非常不同時，與Ag1結合的單株抗體與Ag2 “不顯著交叉反應”。如果結合反應過低，針對Ag2的親和力可能不可

測量。在本發明中，在相同的實驗設置和相同抗體濃度中，如果單株抗體對Ag2的結合反應小於相同單株抗體對Ag1的結合反應的5%時，則與Ag1結合的單株抗體與Ag2不顯著交叉反應。實踐中，使用的抗體濃度可以是EC₅₀或用Ag1獲得達到飽和平臺所需的濃度。

【0052】 如本文使用的“特異性”指代抗體從高度相關、高度同源的肽序列辨析其結合(“表位”)的靶肽序列的能力。

【0053】 當其不與Ag2顯著交叉反應時，單株抗體與Ag1 “特異性結合”。

【0054】 “結構域”可以是蛋白的任何區，一般基於序列同源性限定且通常涉及特定結構或功能實體。

【0055】 “重組”分子是通過重組方式製備、表現、生成或分離的那些分子。

【0056】 如本文使用的“受試者”指代哺乳動物，如齧齒動物、貓科動物、犬科動物和靈長類動物。具體地，根據本發明的受試者是人。

抗CD3抗體

【0057】 “CD3”指代作為多分子T-細胞受體複合物的部分表現在T-細胞上且由至少由三條不同的鏈CD3 ϵ 、CD3 δ 和CD3 γ 組成的抗原。CD3 δ 和CD3 γ 具有低序列同一性和/或與人CD3 ϵ 的相似性(相似性和同一性小於20%)。CD3 ϵ 和CD3 δ 可共同形成複合物，在本文稱為“CD3 ϵ / δ -複合物”。CD3 ϵ 還與CD3 γ 形成的複合物，其稱為“CD3 ϵ / γ -複合物”。T-細胞上的CD3簇(例如藉由固定的抗CD3-抗體)導致T-細胞受體參與相似的T-細胞活化但不依賴於其選殖株典型特異性。“CD3 ϵ ”包含三個結構域，細胞內結構域、跨膜結構域和細胞外結構域。

【0058】 大多現有抗CD3抗體識別CD3 ϵ -鏈。這些現有抗CD3-抗體之

一是OKT3。現有技術已列舉採用抗體分子的T細胞活化，例如通過採用抗體分子OKT3。抗CD3抗體及其變體已描述於現有技術(US 4,361,549；US 4,361,549；US 5,885,573；US 5,929,212和WO 98/52975或US 5,955,358)。OKT3已進一步在臨床移植中用作強效免疫抑制劑以治療同種異體移植排斥 (Thistlethwaite 1984, Transplantation 38, 695-701; Woodle 1991, Transplantation 51, 1207-1212; Choi 2001, Eur. J. Immunol. 31(1), 94-106)。

【0059】 該療法的主要缺點是T細胞活化由於T細胞和具有FcγR的細胞間之交聯和人抗小鼠抗體(HAMA)反應顯現細胞因子釋放。數篇出版物已描述改變如OKT3的人源化減少這些副作用：US 5,929,212；US 5,885,573和其他。另一方面，OKT3或其他抗CD3-抗體可用作免疫增強劑以刺激T細胞活化和增殖(US 6,406,696 Bluestone；US 6,143,297 Bluestone；US 6,113,901 Bluestone；Yannelly 1990, J. Immunol. Meth. 1, 91-100)。抗CD3-抗體還已描述作為與抗CD28-抗體的組合使用以誘導T細胞增殖(US 6,352,694)。OKT3已進一步通過其自身或作為雙特異性抗體的組分使用以靶向細胞毒性T細胞至腫瘤細胞或病毒感染的細胞(Nitta 1990, Lancet 335, 368-376; Sanna 1995, Bio/Technology 13, 1221-1224; WO 99/54440)。

【0060】 目前現有的使用抗體作為作用劑用於招募T-細胞的方式已通過數項發現受到限制。首先，具有與T-細胞高親和力的天然或工程化抗體經常不活化與之結合的T-細胞。第二，具有與T-細胞低親和力的天然或工程化抗體經常無法有效地觸發T-細胞介導的細胞裂解能力。

【0061】 包括信號肽的全長人CD3ε蛋白的參照可從Uniprot數據庫登錄號P07766下獲得且本文公開在SEQ ID NO: 1 (2014年12月12日可獲得)下。

【0062】 包括信號肽的全長食蟹猴CD3ε蛋白的參照序列可從Uniprot數據庫登錄號Q95LI5下獲得且本文公開在SEQ ID NO: 2 (2014年12月12日

可獲得)下。

【0063】 由發明人從基因組DNA選殖的序列成熟人CD3ε His-標籤Fc-融合蛋白的序列公開於SEQ ID NO: 3下。所述成熟的人CD3ε His-標籤Fc-融合蛋白包含全長人CD3ε蛋白的胺基酸23至126且因此包含人CD3ε的細胞外結構域。

【0064】 通過發明從基因組DNA選殖的成熟的食蟹猴CD3ε Fc-融合蛋白序列在SEQ ID NO: 4下公開。所述成熟的食蟹猴CD3ε Fc-融合蛋白包含全長食蟹猴CD3ε 蛋白的胺基酸23-117且因此包含人或食蟹猴CD3ε的細胞外結構域，與野生型序列的胺基酸位置57相比在胺基酸位置35處含有一個丙胺酸至纈胺酸的交換。

【0065】 人和食蟹猴CD3ε的結構域組織如下(基於Uniprot P07766序列(人)和Uniprot Q95LI5序列(食蟹猴))：

CD3ε 結構域	SEQ ID NO:1 上的位置(人)	SEQ ID NO: 2 上的位置(食蟹猴)
細胞外	23-126	22-117
跨膜結構域	127-152	118-138
細胞質	153-207	139-198

【0066】 相應地，人CD3ε的細胞外結構域由SEQ ID NO: 1的位置23-126處的胺基酸組成且食蟹猴CD3ε的細胞外結構域由SEQ ID NO: 2位置22-117處的胺基酸組成。

【0067】 發明人成功生成、篩選並選擇了特異性小鼠和大鼠抗CD3抗體。這些抗CD3抗體展示對於人和食蟹猴CD3蛋白的高親和力，但是在靶細胞不存在時具有低T-細胞活化。

【0068】 本發明確定這種單株抗體可變重鏈和輕鏈的序列，其稱為抗CD3抗體“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、

“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、
“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、
“16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、
“20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”。

【0069】 稱為“20G6-F3”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCA**TS****GF****TF****TKA**WMHWVRQSPEKQLEW
VAQ**IKDKSNSYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIY
Y**CRGVYYALSPFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 5，其中CDR以粗體
和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 6的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 7的
CDR2-H和序列SEQ ID NO: 8的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHN**NGNTYLSWYLQKPGQS
PQSLIY**KV**SNRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVPDDLGVYYC**GQGT**
OYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 9，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 11的CDR3-L。

【0069】 稱為“4B4-D7”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGRLVQPGRLKLTCA**TS****GF****TF****SNA**WMHWVRQSPEKQLEW
VAQ**IKARSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIY
Y**CRGTYYASKPFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 12，其中CDR以粗
體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 14
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 15的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQRPGQSP
QVLIYKVSNRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQ
YPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 16，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 17的CDR1-L、序列‘KVS’組的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 11的CDR3-L。

【0070】 稱為“4E7-C9”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCA TSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW
VAQIKDKSNNYATYYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLQMNSLREEDTAIY
YCRYVHYGIGYAMDAWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 18，其中CDR以粗
體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 19
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 20的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLEHNNGNTYLSWYLQKPGQS
PQPLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQ
YPFTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 21，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 22的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 11的CDR3-L。

【0071】 稱為“18F5-H10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCA TSGFTFTNAWMHWVRRSPEKQLEW
VAQIKDKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAIY
YCRYVHYRFAYALDAWGRGTSVSVSS (SEQ ID NO: 23，其中CDR以粗

體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 24的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 25的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

DVLM TQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHTNGNTYLSWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTHY
PFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 26, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 27的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L。

【0072】 稱為“12D2-E5”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域, 其由下列序列組成

EVKLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGENFYAYWMGWVRQAPGKGLE
WIGEIKKDGTTINYTPSLKDRFTISRDNQNTLYLQMTKLGS EDTALYY
CAREERDGYFDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 29, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 30的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 31的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 32的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

QFVLTPNSVSTNLGSTVKLSCKRSTTGNIGSNYVNWKYQQHEGRSPTTMI
YRDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVTED EADYFCQSYSSGIV
FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 33, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 34的CDR1-L、序列‘RDD’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 35的CDR3-L。

【0073】 稱為“11D7-C3”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域, 其由下列序列組成

EVQFVETGGSLVQPGKSLKLT CATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW

VAQ**IKAKSN**NYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAT
YYC**RGLYYGLSPSDY**WGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 36, 其中CDR以粗
體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 38的CDR3-H。

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

DVVMQTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS**
PQLLIY**KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGT**
HYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 39, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 28的CDR3-L。

【0074】 稱為“11H3-E5”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域, 其由下列序列組成

EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCA**TSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW**
VAQ**IKAKSN**NYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIY
YC**RGTYYAYKPF**DYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 40, 其中CDR以粗體
和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 41的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

DVVMQTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHDNGNTYLSWSLQKPGQSP**
QVLIY**KVS**NRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQ**
YPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 42, 其中CDR以粗體和下劃線顯示),
含有序列SEQ ID NO: 17的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ
ID NO: 11的CDR3-L。

【0075】 稱為“13H2-C2”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EEELVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPDKQLEW
VAQIKAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLKEEDTAI
YYCRYVHYGLAPMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 43，其中CDR以粗
體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 44的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKAGQS
PQLLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFILKISRVEPDDLGVFYCGOGTQ
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 45，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 11的CDR3-L。

【0076】 稱為“13C1-F6”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW
VAQIKAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIY
YCRGTQYGYNPFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 46，其中CDR以粗體
和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 47的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPQSPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQRSGQSP
QLLIYKVSNRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIEPDDLGVYYCGOGTQY
PFTFGSGTRLEIK (SEQ ID NO: 48，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID

NO: 11的CDR3-L。

【0077】 稱為“18H11-F10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成
EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFIFSDYY**MAWVRQAPKKGLEW
VAT**ISISGSRT**YYPD SVKGRFTVSRDNAKSSLYLQMNSLKSEDTATYYC
ATNNPGGWFVYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 49，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 50的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 51的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 52的CDR3-H，和
- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成
NIQMTQSPSLLSASVGDRVTL SCKAG**QNINND**LAWYQQKLGEAPRL LIY
NANSLQTGIPSRFSGSGSGADFTLTIS SLQPEDVATYFC**QQYSSGDT**FGA
GTKLELK (SEQ ID NO: 53，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 54的CDR1-L、序列‘NAN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 55的CDR3-L。

【0078】 稱為“1E6-C9”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成
EVQLVETGGSLVQPGKSLKLT CATS**GFTF**SYAWMHVVRQSPDKQLQW
VAQ**IKAKSNNYAT**YYAESVEGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLK EEDTAIY
Y**CRGVYYGLGLDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 56，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 57的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 58的CDR3-H，和
- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成
DVVMTQTPVSLSVRLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWFLQKPGQS
PQLLIY**KVSN**RFSGISDRFSGSASGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTH**

YPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 59, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L。

【0079】 稱為“10F4-C10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGSLVQPGKSLKITCATS**GFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW**
VAQIKAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLMNSLKEEDTAIY
YCRAVNYGNYPLDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 60, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 61的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTYLSWCLQKPGQS**
PQLLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQ**
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 62, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L。

【0080】 稱為“10E6-G6”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGGLVQSGKSLKLTTCATS**GFTVTNAWMHWVRQSPEKQLEW**
VAQIKAKSNNYETYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTAIY
YCRGTQYGYNPFDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 63, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 64的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 65的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 47的CDR3-L, 和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMQTQSPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGYTYLSWYLQKPGQS
PQVFIYKVSNRFGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIPDDLGVYYCGQGTH
YPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 66，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 67的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 28的CDR3-L。

【0081】 稱為“18G9-H11”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成
EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWVWRQSPEKQLEWV
AQIKAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTALY
YCTWRHYYSSHTMDAWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 68，其中CDR以粗
體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 69的CDR3-H，和
- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成
DVVMQTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS
PQLLIYKVSNRFGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVAPTDLGYYCGQGSQ
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 70，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 71的CDR3-L。

【0082】 稱為“11F3-B9”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成
EVQLVETGGSLVQPGKSLTLCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW
VAQIKAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLMNSLKEEDTAIY
YCRYVNYGLAPMDVWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 72，其中CDR以粗體
和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37

的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 84的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHDNGNTYLSWYLQKPGQS**
PQLLIYKVSNRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQ**
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 73，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
 有序列SEQ ID NO: 17的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
 NO: 11的CDR3-L。

【0083】 稱為“12G3-E8”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVRVVETGGSLVQPGKSLKLTCA**TSGFTFSLAW**MHWVRQSPEKKLEW
 VAQ**IKDKANNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLQMNRLKEEDTAI
 YYC**RGVYYGF**SM**TPFDY**WGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 74，其中CDR
 以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 75的CDR1-H、序列SEQ ID
 NO: 76的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 77的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVAMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS**
PQVLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGADFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQ**
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 78，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含
 有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
 NO: 11的CDR3-L。

【0084】 稱為“5B1-G2”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCA**TSGFSFSNAW**MHWVRQSPEKQLEW
 VAQ**IKDKANNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKGSIYLMNSLKEEDTAV

YYC**RGLYYGLF**PSDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 79，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 80的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 76的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 81的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVM TQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLLKPGQSP
QLLIY**KVS**NRFSGISDRFSGGGSGTDFTLKISRLEPDDLGIYYC**GQGTQY**
PFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 82，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L。

【0085】 稱為“16F8-A7”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其含有序列

VETGGNLVQPGKSLKLTCA**TSGFTFSNA**WMHWVRQSPEKQLEWVAQ**I**
KAKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**R**
YVNYGLAPMDVWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 83，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 84的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVM TQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLLKPGQSP
PQLLIY**KVS**NRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQ**
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 85，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L。

【0086】 稱為“11F9-F8”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTCA**TSGFTFSNAWM**HWVRQSPEKQLEW
VAQ**IKAKSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIW
Y**CRGTOYGYNPFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 46, 其中CDR以粗體
和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37
的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 47的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

DVVLTPQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTYLS**WSLQKPGQSP
QVLIY**KV**SNRFGISNRFGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGAH**
YPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 87, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含
有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 88的CDR3-L。

【0087】 稱為“3G5-E10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域, 其由下列序列組成

EVKLVESGGGLVQGRSLKLSCAAS**GFNFNVYW**MGWVRQAPGKGLE
WIGE**IKKDSNSI**NYTPSLKEKFTISRDNQNTLYLQVNKLGSSEDTAIYYC
AREERDGYFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 89, 其中CDR以粗體和下
劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 90的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 91的
CDR2-H和序列SEQ ID NO: 32的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

NIVMTQSPKSMMSVGERVTLTCKASE**ENVVTY**VSWYQQKPEQSPKLLI
Y**GAS**NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHC**GQGYSYPY**
TFGGG**TKLEIK** (SEQ ID NO: 92, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序
列SEQ ID NO: 93的CDR1-L、序列‘GAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
94的CDR3-L。

【0088】 稱為“9D7-F3”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

AVQLVESGGGLVQPKESLKISCAASGFTFSNAAMYWVRQAPGKGLEW
VARIRTKPNNYATYYADSVTGRFIISRDDSRSMVYLQMDNLQTEDTAM
YYCTTALISTAMAAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 95，其中CDR以粗體和
下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 96的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 97的
CDR2-H和序列SEQ ID NO: 98的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINKYLNWYHQMLGEAPKLVIS
NTNNLQAGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYFCLQHRSGYTFGL
GTKLELK (SEQ ID NO: 99，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ
ID NO: 100的CDR1-L、序列‘NTN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 101的
CDR3-L。

【0089】 稱為“8C2-F7”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDFAMNWVKQAPGNGLKW
MGWINTQTGKPTYADGFKQRFVFSLETSASTIYLQINNLNIEDTATYFC
TRGALASVGQGVLVTVSS (SEQ ID NO: 102，其中CDR以粗體和下劃線顯
示)，含有序列SEQ ID NO: 103的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 104的CDR2-H
和序列SEQ ID NO: 105的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMQTQTPVSLSVSLGSHVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSP
QPLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLEINRVEPDDLGVYYCGOGAOY
PFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 106，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含

有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L。

【0090】 稱為“20E5-F10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGENLVQPGKSLRLTCATSGFSFSNAWMHWIRQSPEKQLEWV
AQIKDKSN~~NYAT~~YYAESVNGRFTISRDDSKSSIYLHMDNLKEEDSAIYY
CRYVHYGV~~RFFYTMDV~~WGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 107，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 80的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 108的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPVTPVSLSVSLGDQVSISCRPSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS
PHPLIYKVS~~NR~~FGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQ
Y~~PFT~~FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 109，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L。

【0091】 稱為“20B5-F10”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCA~~TSGFT~~FSNAWMHWVRQSPEKQLEW
VAQIKAKS~~NNYAT~~YYAESVKGRFTISRDDSISSVYLQMNNLKEEDTAIY
YCRGVYYGFLGMD~~AW~~WGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 110，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 37的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 111的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTPVTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQRLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS

PQLLVYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGT
EYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 112, 其中CDR以粗體和下劃線顯示),
 含有序列SEQ ID NO: 113的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ
 ID NO: 114的CDR3-L。

【0092】 稱為“6C9-C9”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

AVQLVESGGGLVLRPKESLKISCAASGFTFRNAAMYWVRQAPGKGLEW
 VARIRTOPNNYAKYYADSVKDRFTISRDDSKSMVYLQMDNLKTEDTA
 MYYCTTGLVVTAMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 115, 其中CDR以粗
 體和下劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 116的CDR1-H、序列SEQ ID NO:
 117的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 118的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DIQMTQSPSFLSASVGDRVITNCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKLLIY
VTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCLQHRSMYTFTGT
 GTKLELK (SEQ ID NO: 119, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含有序列SEQ
 ID NO: 100的CDR1-L、序列‘VTN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 120的
 CDR3-L。

【0093】 稱為“3E8-G1”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQVVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSNYYMDWVRQAPKKGLEW
 VATITASGSRIYYPDSVKGRFTISRDNKSSLYLLMNSLKSEDTATYYCA
RERTDAYFDYWGQGVMTVTVSS (SEQ ID NO: 121, 其中CDR以粗體和下
 劃線顯示), 含有序列SEQ ID NO: 122的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 123的
 CDR2-H和序列SEQ ID NO: 124的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

QFILTQPNVSTILGSTVKLSCKRSTTGNIGTNYVSWYQHHEGRSPTTMIY
RDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFCQSYISGLNP
VFGGGSKLTVL (SEQ ID NO: 125，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，含有
 序列SEQ ID NO: 126的CDR1-L、序列‘RDD’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
 NO: 127的CDR3-L。

【0094】 稱為“3H6-D2”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

EVQLVETGGRLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEW
 VAQIKDKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSIYLMNSLKEEDTAIYY
CRALTYYGYKRDAMDGWGHGTSVTVSS (SEQ ID NO: 128，其中CDR
 以粗體和下劃線顯示)，含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID
 NO: 19的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 129的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域，其由下列序列組成

DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQS
 PQLLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQ
YPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 130，其中CDR以粗體和下劃線顯示)，
 含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L、序列‘KVS’組成的CDR2-L和序列SEQ
 ID NO: 11的CDR3-L。

【0095】 稱為“8H2”的抗CD3抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDFAMNWVKQAPGNGLKW
 MGWINTQTGKPTYADGFKQRFVFSLETSASTIYLQINNLNIEDTATYFC
TRGALASVGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 131，其中CDR以粗體和下劃線

顯示),含有序列SEQ ID NO: 103的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 104的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 105的CDR3-H, 和

- 輕鏈可變結構域, 其由下列序列組成

DVVMTPVPSLSVAIGQPASISCKSSQSLVGTSGKTYLNWLLQRPQGSP
KRLIYLVSKLD SGIPDRFSGSGSETDFTLKISR VETDDLGVYYCLQGSHF
PLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 132, 其中CDR以粗體和下劃線顯示), 含
有序列SEQ ID NO: 133的CDR1-L、序列‘LVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 134的CDR3-L。

【0096】 在具體實例中, 本發明的抗CD3抗體與人CD3結合。在另一個具體實例中, 本發明的抗CD3抗體還與食蟹猴CD3結合。具體地, 本發明的抗CD3抗體與人CD3或人和食蟹猴CD3兩者的細胞外結構域結合。更具體地, 所述抗體與CD3 ϵ 結合。更具體地, 所述抗CD3抗體與人和食蟹猴CD3 ϵ 的細胞外結構域結合。當在複合物的形式如CD3 ϵ / δ 複合物中存在或作為單蛋白存在時, 無論是在分離形式中表現還是存在於可溶性細胞外結構域或全長膜錨定的CD3 ϵ 中在例如存在於T-細胞中, 所述抗CD3抗體與CD3 ϵ 結合。

【0097】 根據本發明的抗CD3抗體特異性針對表面人CD3蛋白或人和食蟹猴CD3蛋白兩者, 特別是CD3 ϵ 。

【0098】 在具體實例中, 根據本發明的抗CD3抗體對於食蟹猴CD3的親和力比對人CD3的親和力的比率($KD(\text{食蟹猴})/KD(\text{人}) \leq 10$, 具體地 ≤ 6 、 ≤ 5 、 ≤ 4 、 ≤ 3 , 例如 ≤ 2 、 ≤ 1 或 ≤ 0.5 。這種根據本發明的多肽可用於在猴中實施的毒性研究, 猴中觀察到的毒性概貌與在人中預期潛在的副作用相關。

【0099】 具體地, 本發明的抗CD3抗體不與CD3 γ 和/或CD3 δ 蛋白結合或不與CD3 γ 和/或CD3 δ 蛋白顯著交叉反應。

【0100】 具體地，所述抗體不與人和食蟹猴CD3 γ 和/或CD3 δ 蛋白結合，或不與人和食蟹猴CD3 γ 和/或CD3 δ 蛋白顯著交叉反應。

【0101】 全長人CD3 δ 蛋白序列可在Uniprot數據庫登錄號P04234下獲得(SEQ ID NO: 86, 2014年12月14日可獲得)。人CD3 δ 的細胞外結構域由SEQ ID NO: 86位置22-105處的胺基酸組成。

【0102】 全長人CD3 γ 蛋白的序列可在Uniprot數據庫登錄號P09693下獲得(SEQ ID NO: 185, 2014年12月14日可獲得)。人CD3 γ 的細胞外結構域由SEQ ID NO: 185位置23-116處的胺基酸組成。

【0103】 此外，根據本發明的抗CD3抗體對於人CD3或食蟹猴CD3或兩者的親和力(KD) $\leq$ 90nM、 $\leq$ 50nM，或 $\leq$ 30nM，例如 $\leq$ 20nM、 $\leq$ 10nM、 $\leq$ 8nM、 $\leq$ 6nM、 $\leq$ 4nM或 $\leq$ 2nM，例如具有0.1 nM-10 nM的親和力，具體地0.1 nM-8 nM或0.1 nM-4 nM的親和力。

【0104】 用使用來自人和食蟹猴的可溶性重組CD3 ϵ/δ 複合物作為捕獲抗原的表面等離子體共振確定對於人CD3或對於食蟹猴CD3的親和力的KD值。

【0105】 在一個實例中，抗CD3抗體的結合親和力通過表面等離子體共振(SPR)使用例如Biacore3000儀器(GE Healthcare)測量。試驗緩衝劑為例如HBS-EP (BR-1001-88, GE Healthcare)。可使用實例中所述的Fc-融合蛋白形式的包含信號肽的抗原，例如人CD3 ϵ 和人CD3 δ 亞單元細胞外結構域構築體。可替換地，可使用實施例中所述的Fc-融合蛋白形式的包含信號肽的食蟹猴CD3 ϵ 和食蟹猴CD3 δ 亞單元細胞外結構域構築體作為抗原。人或食蟹猴CD3 ϵ/δ -Fc融合蛋白的捕獲使用例如人抗體捕獲套組(GE Healthcare)實現。例如，捕獲的抗體可與CM5芯片(BR-1001-88, GE Healthcare)使用距離來說胺偶聯套組(BR-100-50, GE Healthcare)偶聯至例如大約12.000 RU。

CD3 ϵ / δ -Fc融合蛋白以10 μ l/min 捕獲至大約70 RU以獲得30 RU的Rmax值。對於抗CD3抗體的結合動力學可以例如30 μ l/min分別測量締合和解離階段240 s和600 s。例如，可使用在試驗緩衝劑中的3-400 nM的抗CD3抗體二倍稀釋液。捕獲表面的生成可實施例如3M MgCl₂溶液以30 μ l/min注射1 min。對於數據分析可使用例如BIA評估軟體v.4.1 (GE Healthcare)。數據可使用具有質量轉移的1:1 Langmuir模型全域擬合。

【0106】 在具體實例中，本發明的抗CD3抗體還具有通過對人T-細胞的FACS分析確定的表觀EC50，其 $\leq$ 60nM，舉例來說 $\leq$ 50nM、 $\leq$ 40nM、 $\leq$ 30nM、 $\leq$ 20nM或 $\leq$ 15nM。通常，表觀EC50在1-60 nM的範圍，特別是1-30nM，例如1-20nM。

【0107】 在一個具體實例中，在靶細胞不存在時本發明的抗CD3抗體具有少於10%、少於8%、少於6%、少於4%、少於2%、少於1%，例如少於0.5%的T-細胞活化。

【0108】 術語"T-細胞的活化"在本文指觸發涉及細胞毒性顆粒融合、瞬間細胞因子釋放和增殖的CD3信號。靶細胞存在時，本發明的抗體樣結合蛋白和抗CD3抗體靶向CD3 ϵ 並活化T-細胞；該活性也稱為"T-細胞銜接效應"。T-細胞銜接效應誘導靶細胞中的細胞毒性。

【0109】 如本領域的技術人員已知，T-細胞的活化誘導表面標記物如CD69和CD25的表現。T-細胞的活化可因此通過檢測和測量CD4+/CD25+、CD4+/CD69+、CD8+/CD25+或CD8+/CD69+ T細胞測量。測量T-細胞活化的方法為本領域的技術人員已知。

【0110】 測量T-細胞活化的方法還公開在實施例(實施例3.3)部分中。相應地，在本發明的上下文中，T-細胞活化作為總細胞數中表現CD69的細胞的百分比(%)測量，或作為總細胞數中表現CD4和CD69的細胞的百分

比(%)測量，或作為總細胞數中表現CD8和CD69的細胞的百分比(%)測量。

【0111】 本發明上下文中的抗CD3抗體的“低T-細胞活化”指靶細胞不存在時少於10%、少於8%、少於6%、少於4%、少於2%、少於1%，例如少於0.5%的T-細胞活化。

【0112】 實施了“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”抗CD3抗體VH和VL區的序列比對。CDR-H和CDR-L序列的比較傾向於表明結構上“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”和“3H6-D2”密切相關，所述抗體可能與相同表位結合。所述相關抗體的CDR-H和CDR-L序列的比較分別在圖1和2中給出。識別了在抗體間嚴格保守的且認作對特異性至關重要的CDR位置，而其他位置可支持取代。

【0113】 相應地，根據本發明的抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其含有序列GFX₁X₂X₃X₄AW (SEQ ID NO: 331)組成的CDR1-H，其中X₁是T或S，X₂是F或V，X₃是S或T且X₄是N、K、L或Y，或其任何組合，和
序列IKX₁X₂X₃NX₄YX₅T (SEQ ID NO: 332)組成的CDR2-H，其中X₁是A或D，X₂是K或R，X₃是S或A，X₄是N或S且X₅是A或E，或其任何組合；和

序 列 TWRHYYSSTMDA (SEQ ID NO: 69) 或
 RALTYGYKRDAMDG (SEQ ID NO: 129) 或
 $RX_1X_2X_3YX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}DX_{12}$ (SEQ ID NO: 333) 組 成 的
 CDR3-H，其中 X_1 是Y，G或A， X_2 V，T或L， X_3 是H、N、Y或Q， X_4
 是G、R或A， X_5 是F或V或無胺基酸， X_6 是R或無胺基酸， X_7 是F、S
 或I或無胺基酸， X_8 是F、L、N、M、Y、S、A或G， X_9 是Y、A、K、
 S、N、T、F或L， X_{10} 是A、P、G或T， X_{11} 是M、L、F或S且 X_{12} 是A、
 V或Y，或其任何組合，和

- 輕鏈可變結構域，其含有序列 $QX_1LX_2HX_3NGX_4TY$ (SEQ ID NO: 334)
 組成的CDR1-L，其中 X_1 是R或S， X_2 是V或E， X_3 是N、D或T且 X_4 是N
 或Y，或其任何組合；和

序列‘KVS’組成的CDR2-L；和

序列 $GQGX_1X_2YPFT$ (SEQ ID NO: 335)組成的CDR3-L，其中 X_1 是T、
 A或S且 X_2 是H、E或Q，或其任何組合。

【0114】 根據具體實例，根據本發明的抗CD3抗體包含上文列舉的28
 種稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、
 “11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、
 “10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、
 “16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、
 “20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”抗CD3抗體之一的重
 鏈和/或輕鏈的CDR序列。

【0115】 因此，本發明涉及抗CD3抗體，其包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 6或與SEQ ID NO: 6的區
 別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 7或與

SEQ ID NO: 7的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 8或與SEQ ID NO: 8的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142或與SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- b) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 14或與SEQ ID NO: 14的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 15或與SEQ ID NO: 15的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184或與SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- c) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 20或與SEQ ID NO: 20的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 22或與SEQ ID NO: 22的

區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- d) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 24或與SEQ ID NO: 24的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 25或與SEQ ID NO: 25的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 27或與SEQ ID NO: 27的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28或與SEQ ID NO: 28的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- e) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 30或與SEQ ID NO: 30的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 31或與SEQ ID NO: 31的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 32或與SEQ ID NO: 32的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 34或與SEQ ID NO: 34的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘RDD’或與‘RDD’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 35或與SEQ ID NO: 35的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- f) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 38或與SEQ ID NO: 38的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28或與SEQ ID NO: 28的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- g) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 41或與SEQ ID NO: 41的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- h) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 44或與SEQ ID NO: 44的區別在於一個

胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- i) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- j) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 50或與SEQ ID NO: 50的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 51或與SEQ ID NO: 51的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 52或與SEQ ID NO: 52的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 54或與SEQ ID NO: 54的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘NAN’或與‘NAN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO:

55或與SEQ ID NO: 55的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- k) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 57或與SEQ ID NO: 57的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 58或與SEQ ID NO: 58的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28或與SEQ ID NO: 28的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- l) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 61或與SEQ ID NO: 61的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- m) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 64或與SEQ ID NO: 64的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 65或

與SEQ ID NO: 65的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 67或與SEQ ID NO: 67的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28或與SEQ ID NO: 28的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- n) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 69或與SEQ ID NO: 69的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
- 輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 71或與SEQ ID NO: 71的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- o) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 84或與SEQ ID NO: 84的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
- 輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17或與SEQ ID NO: 17的

區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- p) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 75或與SEQ ID NO: 75的
區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 76或
與SEQ ID NO: 76的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的
CDR2-H；序列SEQ ID NO: 77或與SEQ ID NO: 77的區別在於一個
胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的
區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- q) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 80或與SEQ ID NO: 80的
區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 76或
與SEQ ID NO: 76的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的
CDR2-H；序列SEQ ID NO: 81或與SEQ ID NO: 81的區別在於一個
胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的
區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- r) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 84或與SEQ ID NO: 84的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- s) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 37或與SEQ ID NO: 37的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 47或與SEQ ID NO: 47的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 88或與SEQ ID NO: 88的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- t) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 90或與SEQ ID NO: 90的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 91或與SEQ ID NO: 91的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 32或與SEQ ID NO: 32的區別在於一個

胺基酸取代的序列的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 93或與SEQ ID NO: 93的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘GAS’或與‘GAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 94或與SEQ ID NO: 94的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- u) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 96或與SEQ ID NO: 96的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 97或與SEQ ID NO: 97的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 98或與SEQ ID NO: 98的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 100或與SEQ ID NO: 100的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘NTN’或與‘NTN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 101或與SEQ ID NO: 101的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- v) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 104或與SEQ ID NO: 104的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO:

11 或與 SEQ ID NO: 11 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR3-L；或

- w) 重鏈可變結構域，其含有序列 SEQ ID NO: 80 或與 SEQ ID NO: 80 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR1-H；序列 SEQ ID NO: 19 或與 SEQ ID NO: 19 的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的 CDR2-H；序列 SEQ ID NO: 108 或與 SEQ ID NO: 108 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列 SEQ ID NO: 10 或與 SEQ ID NO: 10 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR2-L 和序列 SEQ ID NO: 11 或與 SEQ ID NO: 11 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR3-L；或

- x) 重鏈可變結構域，其含有序列 SEQ ID NO: 13 或與 SEQ ID NO: 13 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR1-H；序列 SEQ ID NO: 37 或與 SEQ ID NO: 37 的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的 CDR2-H；序列 SEQ ID NO: 111 或與 SEQ ID NO: 111 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列 SEQ ID NO: 113 或與 SEQ ID NO: 113 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR2-L 和序列 SEQ ID NO: 114 或與 SEQ ID NO: 114 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR3-L；或

- y) 重鏈可變結構域，其含有序列 SEQ ID NO: 116 或與 SEQ ID NO: 116 的區別在於一個胺基酸取代的序列的 CDR1-H；序列 SEQ ID NO:

117或與SEQ ID NO: 117的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 118或與SEQ ID NO: 118的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 100或與SEQ ID NO: 100的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘VTN’或與‘VTN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 120或與SEQ ID NO: 120的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- z) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 122或與SEQ ID NO: 122的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 123或與SEQ ID NO: 123的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 124或與SEQ ID NO: 124的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 126或與SEQ ID NO: 126的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘RDD’或與‘RDD’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 127或與SEQ ID NO: 127的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- aa) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13或與SEQ ID NO: 13的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 19或與SEQ ID NO: 19的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 129或與SEQ ID NO: 129的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或與SEQ ID NO: 10的

區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘KVS’或與‘KVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11或與SEQ ID NO: 11的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

bb) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 103或與SEQ ID NO: 103的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 104或與SEQ ID NO: 104的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 105或與SEQ ID NO: 105的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 133或與SEQ ID NO: 133的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘LVS’或與‘LVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 134或與SEQ ID NO: 134的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L。

【0116】 一個或多個上述CDR序列中的一個或多個單個胺基酸可通過取代特別是通過保守取代改變。這種改變在抗體的人源化方面意在例如去除糖基化位點或去醯胺位點。

【0117】 基於“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”和“3H6-D2”的VH和VL區的序列比對，識別了胺基酸取代。因此，在一個具體實例中，在下列位置進行胺基酸取代：

- 在CDR1-H中位置3-6的一處或多處，例如在序列GFTFSNAW

(SEQ ID NO: 13) CDR1-H的位置3、5或6或例如在序列GFTFSNAW (SEQ ID NO: 13) CDR1-H的位置4和5；和/或

- 在CDR2-H中位置3-5、7和9的一處或多處，例如在序列IKAKSNYYAT (SEQ ID NO: 37) CDR2-H的位置3、4、5、7或9或例如序列IKAKSNYYAT (SEQ ID NO: 37) CDR2-H的位置3和5或3和7；和/或

- 在CDR3-H中位置2-4、7-10和12的一處或多處，例如序列RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO:8) CDR3-H的位置2、3、4、6、7、8、9和10或位置2、4、6、8、10和12或序列RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO:8) CDR3-H的位置2、3、7和8或序列RGLYYGLSPSDY (SEQ ID NO: 38) CDR3-H的位置7和8或序列RGLYYGLSPSDY (SEQ ID NO: 38) CDR3-H的位置2、3、4、6、7、8、9和10；和/或

- 在CDR1-L中位置2、4、6和9的一處或多處，例如序列QSLVHDNGNTY (SEQ ID NO: 17)或QSLVHTNGNTY (SEQ ID NO: 27) CDR1-L 的位置6或序列QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO: 10) 或QRLVHNNGNTY (SEQ ID NO: 113) CDR1-L 的位置2或序列QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO: 10) CDR1-L的位置4、6和9；和/或

在CDR3-L中位置4和5的一處或多處，例如序列GQGSQYPFT (SEQ ID NO: 71)或GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 11) CDR3-L的位置4，或序列GQGAHYPFT (SEQ ID NO: 88) CDR3-L 的位置4和5或序列GQGTHYPFT (SEQ ID NO: 28)或GQGTEYPFT (SEQ ID NO: 114) CDR3-L的位置5。

【0118】 根據本發明的抗CD3抗體具體是常規抗體，特別是常規單株抗體或抗體片段、雙特異性或多重特異性抗體。

【0119】 根據本發明的抗CD3抗體具體包含IgG或其片段或由IgG或其片段組成。

【0120】 根據另一具體實例，本發明涉及抗CD3抗體，其包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 6的CDR1-H，序列SEQ ID NO: 7的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 8的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142的
CDR1-L，序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；
或
- b) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ ID NO: 14的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 15的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184的
CDR1-L，序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；
或
- c) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 20的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 22的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- d) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 24的CDR1-H，序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 25的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 27的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L；或
- e) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 30的CDR1-H，序列SEQ ID NO: 31的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 32的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其包含序列SEQ ID NO: 34的CDR1-L，序列‘RDD’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 35的CDR3-L；或
- f) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ

- ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 38的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L；或
- g) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 41的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- h) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 44的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- i) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 47的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- j) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 50的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 51的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 52的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 54的CDR1-L，序列‘NAN’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 55的CDR3-L；或
- k) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 57的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 58的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L；或
- l) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ

- ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 61的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- m) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 64的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 65的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 47的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 67的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L；或
- n) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 69的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 71的CDR3-L；或
- o) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 84的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- p) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 75的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 76的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 77的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- q) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 80的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 76的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 81的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- r) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ

- ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 84的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其包含序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- s) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 47的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 88的CDR3-L；或
- t) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 90的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 91的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 32的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 93的CDR1-L，序列‘GAS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 94的CDR3-L；或
- u) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 96的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 97的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 98的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 100的CDR1-L，序列
‘NTN’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 101的CDR3-L；或
- v) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 103的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 104的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 105的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- w) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 80的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 19的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 108的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- x) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ

- ID NO: 37的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 111的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 113的CDR1-L，序列
‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 114的CDR3-L；或
- y) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 116的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 117的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 118的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 100的CDR1-L，序列
‘VTN’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 120的CDR3-L；或
- z) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 122的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 123的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 124的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 126的CDR1-L，序列
‘RDD’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 127的CDR3-L；或
- aa) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 19的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 129的CDR3-H，和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10的CDR1-L，序列‘KVS’
的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- bb) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 103的CDR1-H，序列SEQ
ID NO: 104的CDR2-H，序列SEQ ID NO: 105的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 133的CDR1-L，序列
‘LVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 134的CDR3-L。

【0121】 本發明還提供抗CD3抗體，其至少包含上文列舉的稱為抗CD3抗體之一的重鏈可變結構域和/或輕鏈可變結構域。

【0122】 因此，本發明具體涉及抗CD3抗體，其包含：

- a) 序列SEQ ID NO: 5或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 9或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域。

構域；或

- b) 序列SEQ ID NO: 12或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 16或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- c) 序列SEQ ID NO: 18或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 21或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- d) 序列SEQ ID NO: 23或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 26或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- e) 序列SEQ ID NO: 29或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 33或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- f) 序列SEQ ID NO: 36或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 39或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- g) 序列SEQ ID NO: 40或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 42或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- h) 序列SEQ ID NO: 43或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 45或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- i) 序列SEQ ID NO: 46或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 48或其至少85%相同的序列的輕鏈可變

結構域；或

- j) 序列SEQ ID NO: 49或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 53或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- k) 序列SEQ ID NO: 56或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 59或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- l) 序列SEQ ID NO: 60或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 62或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- m) 序列SEQ ID NO: 63或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 66或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- n) 序列SEQ ID NO: 68或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 70或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- o) 序列SEQ ID NO: 72或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 73或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- p) 序列SEQ ID NO: 74或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 78或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- q) 序列SEQ ID NO: 79或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 82或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

結構域；或

- r) 含有序列SEQ ID NO: 83或與其至少 85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 85或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- s) 序列SEQ ID NO: 46或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 87或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- t) 序列SEQ ID NO: 89或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 92或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- u) 序列SEQ ID NO: 95或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 99或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- v) 序列SEQ ID NO: 102或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 106或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- w) 序列SEQ ID NO: 107或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 109或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- x) 序列SEQ ID NO: 110或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 112或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- y) 序列SEQ ID NO: 115或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 119或其至少85%相同的序列的輕鏈可變

結構域；或

z) 序列SEQ ID NO: 121或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 125或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

aa) 序列SEQ ID NO: 128或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 130或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

bb) 序列SEQ ID NO: 131或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 132或其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域。

【0123】 例如，重鏈或輕鏈可變結構域的序列酌情可與參照序列SEQ ID NO: 5、9、12、16、18、21、23、26、29、33、36、39、40、42、43、45、46、48、49、53、56、59、60、62、63、66、68、70、72、73、74、78、79、82、83、85、87、89、92、95、99、102、106、107、109、110、112、115、119、121、125、128、130、131、132區別可為一個或多個胺基酸取代，特別是一個或多個保守胺基酸取代和/或用典型殘基的取代。具體地，重鏈或輕鏈可變結構域的序列與參照序列SEQ ID NO: 5、9、12、16、18、21、23、26、29、33、36、39、40、42、43、45、46、48、49、53、56、59、60、62、63、66、68、70、72、73、74、78、79、82、83、85、87、89、92、95、99、102、106、107、109、110、112、115、119、121、125、128、130、131、132區別僅在於保守胺基酸取代。

【0124】 與序列SEQ ID NO: 5、9、12、16、18、21、23、26、29、33、36、39、40、42、43、45、46、48、49、53、56、59、60、62、63、66、68、70、72、73、74、78、79、82、83、85、87、89、92、95、99、

102、106、107、109、110、112、115、119、121、125、128、130、131、132相比的序列改變具體將基本上在一個或多個框架區FR1-L、FR2-L、FR3-L、FR4-L和/或FR1-H、FR2-H、FR3-H、FR4-H中。

【0125】 然而，一個或多個CDR中的胺基酸取代也有可能。具體地，輕鏈可變結構域的序列可與序列SEQ ID NO: 9區別僅在於SEQ ID NO: 9位置28處的S至R的取代(CDR1-L中)不同，和/或至少通過在SEQ ID NO: 9位置30處的V至E的取代(CDR1-L中)，和/或至少通過在SEQ ID NO: 9位置33處的N至D或T的取代(CDR1-L中)不同，和/或至少通過在SEQ ID NO: 9位置35處的N至Y的取代(CDR1-L中)不同，和/或輕鏈可變結構域序列可與序列SEQ ID NO: 9至少通過在SEQ ID NO: 9位置97處的T至S或A的取代(CDR3-L中)不同，和/或至少通過在SEQ ID NO: 9位置98處的Q至H或E的取代(CDR3-L中)不同，和/或重鏈可變結構域可與序列SEQ ID NO: 9至少通過在SEQ ID NO: 5位置28處的T至N或S的取代(CDR1-H中)不同，和/或至少通過在SEQ ID NO: 5位置29處的F至V的取代(CDR1-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置30處的T至N或Y的取代(CDR1-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置31處的K至L或Y的取代(CDR1-H中)不同，和/或重鏈可變結構域可與序列SEQ ID NO: 5至少通過在SEQ ID NO: 5位置53處的D至A的取代(CDR2-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置54處的K至R的取代(CDR2-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置55處的S至A的取代(CDR2-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置57處的S至N的取代(CDR2-H中)不同，或至少通過在SEQ ID NO: 5位置59處的A至E的取代(CDR2-H中)不同，和/或重鏈可變結構域可與序列SEQ ID NO: 5至少通過在SEQ ID NO: 5位置100處的G至A的取代(CDR3-H中)不同，和/或至少通過在SEQ ID NO: 5位置101處的T至V的取代(CDR3-H中)不同，至少通過在SEQ

ID NO: 5位置102處的Q至Y的取代(CDR3-H中)不同。

【0126】 在一個具體實例中，本發明的抗CD3抗體及其片段分別為大鼠抗體和大鼠抗體片段。

【0127】 本發明的一方面，本發明的抗CD3抗體還可以是嵌合抗體且具體地是大鼠/人抗體，例如包含大鼠重鏈和輕鏈可變結構域和來自人的CH結構域和CL結構域的抗體。

【0128】 在本發明的另一方面，抗CD3抗體還可以是人源化抗體或例如藉由CDR-移植或藉由4D方法獲得的人源化抗體片段(US20110027266)。

【0129】 相應地，在一個具體實例中，本發明的抗CD3抗體是人源化抗體，包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153，和
輕鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157，或
- b) 重鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 173、SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO: 183，和

輕鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169、SEQ ID NO: 170、SEQ ID NO: 182。

【0130】 根據另一具體實例，本發明的抗CD3抗體是人源化抗體，包含

- a) 序列SEQ ID NO: 138的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 143的輕鏈可變結構域；或
- b) 序列SEQ ID NO: 171的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 158的輕鏈可變結構域；或
- c) 序列SEQ ID NO: 176的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 164的輕鏈可變結構域。

【0131】 在一個具體實例中，根據本發明的抗CD3抗體包含上文列舉的稱為抗CD3抗體重鏈的三個CDR序列或可變結構域，或重鏈和輕鏈的六個CDR序列或可變結構域。

【0132】 本發明還參照上文定義的人源化抗CD3抗體片段。在一個具體實例中，上文所述的人源化抗CD3抗體是嵌合抗體。

【0133】 根據本發明的抗CD3抗體還可以是單結構域抗體或其片段。具體地，單結構域抗體片段可由包含上文所述的抗體之一的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的可變重鏈(VHH)組成。抗CD3抗體還可以是重鏈抗體，即缺乏輕鏈的抗體，其可包含或不包含CH1結構域。

【0134】 單結構域抗體或其片段還可以包含駱駝單結構域抗體的框架區和任選地駱駝單結構域抗體的恒定結構域。

【0135】 根據本發明的抗CD3抗體還可以是選自下組的抗體片段：Fv、Fab、F(ab')₂、Fab'、dsFv、(dsFv)₂、scFv、sc(Fv)₂和雙抗體，特別是
人源化抗體片段。

【0136】 相應地，本發明的抗CD3抗體是Fab，其包含或由下列組成：

- a) 重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 186 和/或輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 187；或
- b) 重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 188和/或輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 189；或
- c) 重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 190和/或輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 191；或
- d) 重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 192和/或輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 193。

【0137】 在具體實例中，CD3-抗體是由本發明的抗CD3抗體至少一個抗體片段或至少一個可變結構域形成的雙特異性或多重特異性抗體。多重特異性抗體是多價蛋白複合物，如例如EP 2 050 764 A1或US 2005/0003403 A1中所述。

【0138】 根據本發明的雙特異性或多重特異性CD3-抗體可具有針對(a)由上述抗CD3抗體之一靶向的人或人和食蟹猴CD3細胞外結構域和(b)至少一種其他抗原具有特異性。

【0139】 在一個具體實例中，其他抗原是CD123且相應地獲得的雙特異性抗體是CD3/CD123雙特異性抗體。常規的雙特異性抗體可通過本領域已知的技術產生。

【0140】 根據本發明的抗體和抗CD3抗體片段可用於以分離(例如純化)形式或包含於載體中，如膜或脂質媒介物(例如脂質體)。

【0141】 在另一具體實例中，本發明的抗CD3抗體用於製備本發明的在“抗體樣結合蛋白”部分進一步定義的抗體樣結合蛋白。

【0142】 上述具體實例的任何組合構成本發明的部分。

抗CD123抗體

【0143】 “CD123” (分化簇123)也稱為“白細胞介素3受體, α (IL3RA)”或“IL3R”、“IL3RX”、“IL3RY”、“IL3RAY”、“hIL-3Ra”且指代異二聚化細胞因子受體的白細胞介素3特異性亞單元。功能性白細胞介素3受體是包含特異性 α 鏈(IL-3A ; CD123)和與針對粒細胞巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)和白細胞介素5 (IL-5)的受體共享的IL-3受體 β 鏈(β_0 ; CD 131)的異二聚體。CD123是具有約43kDa的推導分子量的I型整體跨膜蛋白，其包含參與IL-3結合的細胞外結構域，跨膜結構域和約50個胺基酸的短胞質尾。細胞外結構域由兩個區構成：約100胺基酸的N-末端區，該序列展示與GM-CSF和IL-5受體 α -鏈的等同區的相似性；和該細胞因子受體家族其他成員常見的包含四個保守半胱胺酸殘基和WSXWS基序的跨膜結構域的近端區。IL-3結合結構域包含兩個Ig-樣折疊結構域組成的約200個胺基酸殘基細胞因子受體基序(cytokine receptor motifs, CRM)。CD123的細胞外結構域高度糖基化，具有配體結合和受體信號都需要的N-糖基化。蛋白家族彙集三個成員：IL3RA (CD123A)、CSF2RA和IL5RA。整體結構在三成員間非常保守但序列同源性非常低。目前已發現一種300胺基酸長的同型CD123，但僅在RNA水平，其可在Getentry數據庫登錄號ACM24116.1下獲得。

【0144】 美國專利號6,177,078揭示抗IL-3受體 α 鏈(IL-3R α , CD123)單株抗體7G3和7G3結合IL-3R α 的N-末端結構域特別是胺基酸殘基19-49的能力。美國專利號6,733,743揭示解由將細胞與抗體和細胞毒性劑(選自化療劑、毒素或 α -發射放射性同位素)的組合物接觸，其中該組合物選擇性地以

有效導致細胞死亡的量與CD123結合，以損傷表現CD123但不顯著表現CD131的血液癌症前體細胞。然而，靶向CD123是否功能性損傷AML-LSC尚不清楚。

【0145】 包括信號肽的全長人CD123蛋白的參照序列可從NCBI數據庫在登錄號NP_002174.1下和在Uniprot 登錄號 P26951下獲得，且在本文公開於SEQ ID NO: 194下(2014年12月14日可獲得)。包括信號肽的全長食蟹猴CD123蛋白的參照序列可從GenBank數據庫在登錄號EHH61867.1下和Uniprot登錄號G8F3K3下獲得，且在本文公開於SEQ ID NO: 195下(2014年12月14日可獲得)。

【0146】 由發明人從基因組DNA選殖的成熟人CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白序列公開於SEQ ID NO: 196下。所述成熟人CD123Fc-融合蛋白包含全長人CD123 蛋白胺基酸19-305且因此包含人CD123的細胞外結構域。

【0147】 由發明人從基因組DNA選殖的成熟食蟹猴CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白的序列公開於SEQ ID NO: 197下。所述成熟食蟹猴CD123 Fc-融合蛋白包含全長食蟹猴CD123蛋白胺基酸19-305且因此包含食蟹猴CD123的細胞外結構域。

【0148】 人和食蟹猴CD123的結構域組織如下(人CD123序列可基於可在NCBI數據庫在登錄號NP_002174.1下獲得的人序列(SEQ ID NO: 194)，以及基於可在數據庫登錄號G8F3K3下獲得的食蟹猴CD123序列獲得，SEQ ID NO: 195)：

人 CD123 結構域	SEQ ID NO: 194 上的位置(人)	SEQ ID NO: 195 上的位置(食蟹猴)
細胞外	19 - 305	19 - 305
跨膜結構域	306 - 325	306 - 325

細胞質	326 - 378	326 - 378
-----	-----------	-----------

【0149】 相應地，人CD123的細胞外結構域由SEQ ID NO: 194位置19-305處的胺基酸組成。

【0150】 CD123 (白細胞介素-3受體 α 鏈IL-3R α)是腫瘤抗原在多種血液腫瘤中過表現。大量的AML原始細胞主要表現表面CD123且該表現不隨AML亞型變化。診斷時CD123在AML上的較高表現已報導與較差預後相關。CD123表現已在其他血液惡性腫瘤包括骨髓增生異常、全身性肥大細胞增多症、急漿樣樹突狀細胞腫瘤(BPDCN)、ALL和毛細胞白血病中報導。

【0151】 CD123表現在AML白血病幹細胞上且越來越多的證據表明AML從這些LSC產生，其顯示靜息且對DNA損傷化療相對抵抗。假設LSC的持久鞏固初始緩解後的復發，因此將根除LSC認為是治癒所必需，且是重要的治療目標。

【0152】 “白血病幹細胞(LSC)”是具有與正常幹細胞相關的特性(即自我更新的性質和發育成多系的能力)的癌細胞已提出，此類細胞存留於血液癌症如AML中作為特殊群體。存在於AML中的LCS也稱為“AML-LCS”。

【0153】 “急性骨髓性白血病(AML)”是由於異種和未分化的髓性原始細胞增殖的增加而在臨床呈現的選殖性病征。白血病等級通過具有特殊自我更新能力的LSC (AML-LCS)的小群體維持，且能夠分化成白血病原始細胞。這些原始細胞在診斷和復發時生成在患者中易於檢測的大數目的白血病原始細胞，最終導致死亡。AML-LSC通常報導為靜息細胞，與快速分裂選殖形成型祖細胞不同。AML-LSC的性質給予靶向增殖細胞不那麼有效的常規化療劑，潛在說明了AML患者進入完全緩解但幾乎總是復發的高比例，4年以上具有<30%的成人生存率。此外，診斷時微小殘留病的發生和較差的生存率已歸因於AML患者中的高LSC頻率。因此，當務之急是開發

以特異性消除LSC的新療法的AML (和相似的上述血液癌症病況)的長期管理。

【0154】 已報導CD123在AML原始細胞和CD34⁺/CD38 AML- LSC上相對正常血細胞過表現。

【0155】 CD123因此提供用於癌症治療的重要治療靶標，特別是用於具有不良預後的患者的癌症治療。

【0156】 發明人已成功生成、篩選和選擇了針對人和食蟹猴CD123蛋白都顯示高親和力的特異性小鼠和大鼠抗CD123抗體，且其不與人CSF2RA和IL5RA 蛋白和食蟹猴CD3蛋白顯著交叉反應。

【0157】 發明人確定這種稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”抗CD123抗體的單株抗體可變重鏈和輕鏈的序列。

【0158】 稱為“3E3-D3”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

QVQLQESGPGGLVQPSQTLSTCTVS**GFSLT**TYDVHWVRQPPGKGLEWM
GR**IQN**GGITDYN**SALKSR**LISRDT**SKSQVFLKMNSVQT**EDTAMYF**CAK**
TGSYFYAFDHWGQGT**LVTVSS** (SEQ ID NO: 226，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO: 227的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 228的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 229的CDR3-H，或

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

QVQLQESGPGGLVQPSQTLSTCTVS**GFSLT**TYDVHWVRQPPGKGLEWM
GR**IQNA**GITDYN**SALKSR**LISRDT**SKSQVFLKMNSVQT**EDTAMYF**CAK**
TGSYFYAFDHWGQGT**LVTVSS** (SEQ ID NO: 277，其中CDR以粗體顯示)

示)，含有序列SEQ ID NO: 227的CDR1-H、序列SEQ ID NO:353的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 229的CDR3-H，或

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成

QVQLQESGPGLVQPSQTLSTCTVS**GFSLTTYD**VHWVRQPPGKGLEWM
GRI**QDGGIT**TDYNSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFC**AK**
TGSYFYAFDHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 278，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO: 227的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 279的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 229的CDR3-H，和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成

QFVLTPQNSVSTNLGSTVKLSCKRNT**TGNIGSNY**VNWKQHEGRSPTTM
IY**RDD**KRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVTEDVADYFC**QSYSSGI**
NIIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 230，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO: 231的CDR1-L、序列‘RDD’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 232的CDR3-L。

【0159】 稱為“1E1-G5”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAF**GYTFTDHI**HWVKQSHGKSLEWI
GY**INPYSGGT**NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSEDSAICYC**A**
LNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 198，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO: 199的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 200的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIQMTQSPASLSASLGQTVTIECRP**SEDIYSN**LAWFQQKPGSSPQLLIYDA
NNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQEDVASYFC**QQYNKYPYTFGT**

GTKLELK (SEQ ID NO: 202, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 203的CDR1-L、序列‘DAN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 204的CDR3-L。

【0160】 稱為“2B8-F3”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPKKGLEW
VATILYDGGRTYYRGSVKGRFTISRDNASTLYLRMDSLRS EDTATYY
CATHSRGTDYFDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 205, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 206的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 207的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 208的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

EIVLTQSPTSM TASPGEQVTITCRASSSSINYMHYQQKPGASPRPW IYET
SKLASGV PDRFSGSASGTSYSLTINNMEAEDAATYYCQQWNYPSWTFG
GGTKLELK (SEQ ID NO: 209, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 210的CDR1-L、序列‘ETS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 211的CDR3-L。

【0161】 稱為“2F8-D6”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSYGVSWVRQPPGKGLEWIA
TISSAGSTYYDLVLKSRLSITRDTSKSQVFLKVHSLQTEDTAIYLCARDA
PVFNYGSYNAMDSWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 212, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 213的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 214的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 215的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIQMTQSPSFLSATVGDRV TINCKASQNINKYLNWYQQKLG EAPKRLIY

NTNSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCLQHKSGLT**FGS
GTKLEIK (SEQ ID NO: 216，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO:
217的CDR1-L、序列‘NTN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 218的
CDR3-L。**

【0162】 稱為“3B10-E6”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLQQSGPELRRPGSSVRLSCKASGYRIKDFL**IHWIKNRPEHGLEWIG
WIDPEDGETKYAQKFQTKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDATYFCA
RWGDVYYGLMRGHVMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 219，其中
CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO: 220的CDR1-H、序列SEQ ID NO:
221的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 222的CDR3-H和**

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DVLMTQTPVSLPVSLGGQVSISCRSSQSLVHSDGDTYL**HWYLQKPGQSP
QLLIY**RVS**NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGLYYC**LQTTHE**
PPWTFGGG**TKLEMK** (SEQ ID NO: 223，其中CDR以粗體顯示)，其含有序
列SEQ ID NO: 224的CDR1-L、序列‘RVS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
225的CDR3-L。**

【0163】 稱為“5A5-B4”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QIQIVQSGSDVTSTCNGCGTCYFSGFSLS**TTGICVSWIRQPSGKGQEWL
ADFCWDDGKGYNP**SLKNRLSISK**DTSNNQVFLKITSVDTADTATYYCA
RRRVYYGIYFDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 233，其中CDR以粗體顯
示)，含有序列SEQ ID NO: 234的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 235的CDR2-H
和序列SEQ ID NO: 236的CDR3-H和**

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIVMTQSPALAVSPGERVSISCRASNSVSTRMHWYQQKPGQQPKLLIYG
ASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDIATYFCQOSWNDPLTFGS
 GTKLEIK (SEQ ID NO: 237，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO:
 238的CDR1-L、序列‘GAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 239的
 CDR3-L。

【0164】 稱為“6B10-E4”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSHYNMAWVRQAPKKGLEW
 VATITYDDHSTYYRDSVKGRFTISRDTAKSTLYLQMDSLRSEDATYYC
ARLVNYAFAYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 240，其中CDR以粗體顯
 示)，含有序列SEQ ID NO: 241的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 242的CDR2-H
 和序列SEQ ID NO: 243的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

NIVMTQSPKSMISVGDRVMTNCKASQTVGNNIAWYQQKPGLSPLLI
 DYASNRYTGVPNRFTGGGYGTDFILTINSVQAEDAAFYCYQRMYNSPT
 FGGGTKLELK (SEQ ID NO: 244，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID
 NO: 245的CDR1-L、序列‘YAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 246的
 CDR3-L。

【0165】 稱為“6C10-C4”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

EVKLQESGPSLVQPSETLSLTCTVSGFSLSYSVHWVRQHSGKSLEWMG
 RMWNDGDTSYNSAFTSRLSISRDTSGQVFLKMNSLQTEDTGTYYCAR
GHRTPFFDYWGQGVMTVTVSS (SEQ ID NO: 247，其中CDR以粗體顯示)，

含有序列SEQ ID NO: 248的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 249的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 250的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSFLSSGDERNYVAWYQHKPGQS
PKLLIYWASTRHSGVPDRFIGSGSGTDFLTISVQAEDLAIYYCQQYYD
TPLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 251，其中CDR以粗體顯示)，含有序列
SEQ ID NO: 252的CDR1-L、序列‘WAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
253的CDR3-L。

【0166】 稱為“6D6-B8”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASAYTFTDNIHWVKQSHGKSLDWI
GYINPYSGGTNYNGWFRSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSDDSAIIYYCA
LNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 254，其中CDR以粗體顯
示)，含有序列SEQ ID NO: 255的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 200的CDR2-H
和序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIQMTQSPASLSASLGSETVTIDCRPSEEDIFNNLAWYQQKPGNSPQLLIYD
ANSLADGVPSRFSGSGSGTQYSLMIIRLQSEDVASYFCHQYNIYPYTFGA
GTKLELK (SEQ ID NO: 256，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO:
257的CDR1-L、序列‘DAN’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258的
CDR3-L。

【0167】 稱為“8B11-B7”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLQESGPTLVNPGDSVKMSCKASGYTFTDHIHWVKQSHGKSLEWI

GYINPYSGGANYNGKFKSKATLTIDKSSSTAYMEFSRLTSGDSAIYYCA**LNYGSYYAMDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 259, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 199的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 260的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成:

DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRTS**KDIYSN**LAWFQQEPGNSPQLLIY**DASN**LADGVPSRFSGSGSGTQYSLQINNLSQEDVASYFCH**HOYNNYPYTFG**TGTKLELK (SEQ ID NO: 261, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 262的CDR1-L、序列'DAS'組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 263的CDR3-L。

【0168】 稱為“9B8-G6”的抗CD123抗體包含:

- 重鏈可變結構域, 其由下列序列組成:

EVKLQESGPSLVQSSQTLSTCTVSG**GFSLTSYHI**HWVRQPPGKGLEWMG**VMWSDGDT**SYSSALKSRLSISRDTSSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYC**ARGDYSSYIYLWFAY**WGQGTSLVTVSS (SEQ ID NO: 264, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 265的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 266的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 267的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成:

DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSS**QSFLSSGDERNY**VAWYQHKPGQS**PKLLIYWAS**TRHSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYC**QQYYDTPLT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 251, 其中CDR以粗體顯示), 含有序列SEQ ID NO: 252的CDR1-L、序列'WAS'組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253的CDR3-L。

【0169】 稱為“9D7-C8”的抗CD123抗體包含:

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

EVKLQESGPSLVQSSQTLSTCTVSGFSLSYHIHWVRQTPGKGLEWMG
VMWSDGDTSYNSALKSRLSISRDTSSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYCAR
GYSSYLYLWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 268，其中CDR以粗體
顯示)，含有序列SEQ ID NO: 265的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 266的CDR2-H
和序列SEQ ID NO: 269的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIVMTQSPSSLAVSEGETVTINCKSSQSFLSSGDGKNYVAWYQYKPGQS
PKLLIYWASTRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISTVQAEDLAIYYCQOYYD
TPLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 270，其中CDR以粗體顯示)，含有序列
SEQ ID NO: 271的CDR1-L、序列‘WAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO:
253的CDR3-L。

【0170】 稱為“9F6-G3”的抗CD123抗體包含：

- 重鏈可變結構域，其由下列序列組成：

QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASGYTFTDYIIHWVKQSHGKSLEWI
GYINPYSDGTNYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMEFSRLTSEDSAIYFCA
LNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 272，其中CDR以粗體顯
示)，含有序列SEQ ID NO: 273的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 274的CDR2-H
和序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H和

- 輕鏈可變結構域其由下列序列組成：

DIQMTQSPASLSASLGGETVTIECRPSEDIHSNVAWYQQKPGNSPQLLIYD
ASNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDVASYFCHQYNIYPYTFGS
GTKLELK (SEQ ID NO: 275，其中CDR以粗體顯示)，含有序列SEQ ID NO:
276的CDR1-L、序列‘DAS’組成的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258的

CDR3-L。

【0171】 本發明的一方面，抗CD123抗體與人CD123結合。在另一個具體實例中，抗CD123抗體進一步與食蟹猴CD123結合。具體地，本發明的抗CD123抗體與人CD123或人和食蟹猴CD123兩者的細胞外結構域結合。更具體地，抗CD123抗體與CD123的遠端部分結合，例如與胺基酸序列SEQ ID NO: 194的人CD123的位置19-49處的胺基酸結合。無論在分離形式表現還是存在於CD123表現細胞如AML細胞或CD123 轉染細胞中的可溶性細胞外結構域或全長膜錨定的CD123中，抗CD123抗體都與CD123結合。根據本發明的抗CD123抗體對在其表面表現人和食蟹猴CD123蛋白的細胞例如表現CD123的癌細胞具有特異性。

【0172】 根據本發明的抗CD123抗體對於食蟹猴CD123的親和力比對人CD123的親和力的比率($KD(\text{食蟹猴})/KD(\text{人}) \leq 10$ ，具體地 ≤ 6 、 ≤ 5 、 ≤ 4 、 ≤ 3 ，例如 ≤ 2 、 ≤ 1 或 ≤ 0.5 。因此根據本發明的多肽可用於在猴中實施的毒性研究，猴中觀察到的毒性概貌與在人中預期潛在的副作用相關。

【0173】 具體地，本發明的抗CD123抗體不與CSF2RA和IL5RA蛋白結合或不與CSF2RA和IL5RA蛋白顯著交叉反應。

【0174】 具體地，所述抗體不與人和食蟹猴的上述CSF2RA和IL5RA蛋白結合，或不與人和食蟹猴的CSF2RA和IL5RA蛋白顯著交叉反應。

【0175】 此外，根據本發明的抗CD123抗體對於人CD123或食蟹猴CD123或對於兩者的親和力($KD \leq 50\text{nM}$ 、 $\leq 40\text{nM}$ 、 $\leq 30\text{nM}$ 例如 $\leq 20\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 8\text{nM}$ 、 $\leq 6\text{nM}$ 、 $\leq 4\text{nM}$ 、 $\leq 2\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.5\text{ nM}$ ，例如有 0.1 nM - 20 nM 的親和力，例如 0.1 nM - 10 nM 的親和力，具體地 0.1 nM - 2 nM 或 0.1 nM - 1 nM 的親和力。

【0176】 在一個實例中，用使用來自人和食蟹猴的重組CD123蛋白

(例如用人和食蟹猴CD123-Fc融合蛋白)作為捕獲抗原的表面等離子體共振
 定確定對於人CD3或對於食蟹猴CD3的親和力的KD值。

【0177】 抗原可用於例如對應野生型蛋白(SEQ ID NO: 194 (人),
 SEQ ID NO: 195 (食蟹猴))位置M1-R305的胺基酸序列的包含信號肽的人或
 食蟹猴CD123細胞外結構域。獲得的用於人或食蟹猴CD123成熟蛋白的胺基
 酸序列分別列於SEQ ID NO: 196和SEQ ID NO: 197。Biacore測量為本領域
 已知。在給出的實例中，Biacore測量可如上文“抗CD3抗體”部分所述實施。

【0178】 本發明的抗CD123抗體還由FACS分析確定表觀親和力常數
 (表觀KD)，(所述分析對於例如具有通過適應在融合瘤上清中純化的抗
 CD123抗體對CD123表現細胞如CD123轉染的HEK293細胞進行)，其
 $\leq 20\text{nM}$ ，例如 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 6\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 4\text{nM}$ 、 $\leq 3\text{nM}$ 、 $\leq 2\text{nM}$ 或 $\leq 1\text{nM}$ 。
 通常，表觀KD在0.1-20 nM範圍，具體地0.1-10 nM，例如0.1-5nM。

【0179】 對稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、
 “3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、
 “9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體的VH和VL區序列進行比對。
 CDR-H和CDR-L序列比較傾向於表明結構上一方面“1E1-G5”、“6D6-B8”、
 “8B11-B7”和“9F6-G3”抗CD123抗體和另一方面“6C10-C4”、“9B8-G6”、
 “9D7-C8”抗CD123抗體密切相關，所述抗體與相同表位適當結合。稱為
 “1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”和“9F6-G3”抗CD123抗體和“6C10-C4”、
 “9B8-G6”、“9D7-C8”抗CD123抗體的比對分別示於圖3和圖4。CDR-H和
 CDR-L序列的比較進一步識別了在兩組抗體間嚴格保守的CDR位置且其因
 此被認為對於特異性至關重要，而其他位置可支持取代。

【0180】 相應地，根據本發明的抗體包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有序列 $X_1YTF\text{TD}X_2I$ (SEQ ID NO: 336)組成

的CDR1-H，其中X₁是G或A且X₂是H、Y或N，或其任何組合；和
 序列INPYSX₁GX₂ (SEQ ID NO: 337)組成的CDR2-H，其中X₁是G或
 D且X₂是T或A，或其任何組合；和

序列ALNYGSYYAMDA (SEQ ID NO 201)組成的CDR3-H，和
 輕鏈可變結構域，其含有序列X₁DIX₂X₃N (SEQ ID NO: 338)組成的
 CDR1-L，其中X₁是E或K，X₂是F、H或Y且X₃是N或S，或其任何組
 合；和

序列‘DAN’或‘DAS’組成的CDR2-L；和

序列X₁QYNX₂YPYT (SEQ ID NO: 339)組成的CDR3-L，其中X₁是H
 或Q且X₂是I、K或N，或其任何組合；或

- b) 重鏈可變結構域，其含有序列 GFSLTSYX₁ (SEQ ID NO: 340)組成的
 CDR1-H，其中X₁是H或S；和

序列MWX₁DGDT (SEQ ID NO: 341)組成的CDR2-H，其中X₁是S
 或N；和

序列 ARGX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉FX₁₀Y (SEQ ID NO: 342)組成的
 CDR3-H，其中X₁是D、Y或H，X₂是Y或R，X₃是S或T，X₄
 是S或P，X₅是Y或無胺基酸，X₆是L、I或無胺基酸，X₇是Y
 或無胺基酸，X₈是L或無胺基酸，X₉是W或無胺基酸，X₁₀是A
 或D，或其任何組合，和

輕鏈可變結構域，其含有序列QSFLSSGDX₁X₂NY (SEQ ID NO: 343)
 組成的CDR1-L，其中X₁是E或G且X₂是R或K，或其任何組合；
 和

序列‘WAS’組成的CDR2-L；和

序列QQYYDTPLT (SEQ ID NO: 253)組成的CDR3-L。

【0181】 根據具體實例，根據本發明的抗CD123抗體包含上文列舉的13種稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”抗CD123抗體之一的重鏈和/或輕鏈CDR序列。

【0182】 因此，本發明涉及抗CD123抗體，其包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 227或與SEQ ID NO: 227的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 228或SEQ ID NO: 353或SEQ ID NO: 279或與SEQ ID NO: 228或SEQ ID NO: 353或SEQ ID NO: 279的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 229或與SEQ ID NO: 229的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 231或與SEQ ID NO: 231的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘RDD’或與‘RDD’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 232或與SEQ ID NO: 232的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- b) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 200或與SEQ ID NO: 200的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 203或與SEQ ID NO: 203的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘DAN’或與‘DAN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID

NO: 204或與SEQ ID NO: 204的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- c) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 206或與SEQ ID NO: 206
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO:
207或與SEQ ID NO: 207的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列
的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 208或與SEQ ID NO: 208的區別在於
一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 210或與SEQ ID NO: 210
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘ETS’或與
‘ETS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 211或與SEQ ID NO: 211的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- d) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 213或與SEQ ID NO: 213
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO:
214或與SEQ ID NO: 214的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列
的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 215或與SEQ ID NO: 215的區別在於
一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 217或與SEQ ID NO: 217
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘NTN’或與
‘NTN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID
NO: 218或與SEQ ID NO: 218的區別在於一個胺基酸取代的序列的
CDR3-L；或

- e) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 220或與SEQ ID NO: 220
的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO:

221或與SEQ ID NO: 221的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 222或與SEQ ID NO: 222的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H of；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 224或與SEQ ID NO: 224的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘RVS’或與‘RVS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 225或與SEQ ID NO: 225的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- f) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 234或與SEQ ID NO: 234的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 235或與SEQ ID NO: 235的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 236或與SEQ ID NO: 236的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 238或與SEQ ID NO: 238的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘GAS’或與‘GAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 239或與SEQ ID NO: 239的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- g) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 241或與SEQ ID NO: 241的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 242或與SEQ ID NO: 242的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 243或與SEQ ID NO: 243的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 245或與SEQ ID NO: 245

的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘YAS’或與‘YAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 246或與SEQ ID NO: 246的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- h) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 248或與SEQ ID NO: 248的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 249或與SEQ ID NO: 249的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 250或與SEQ ID NO: 250的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 252或與SEQ ID NO: 252的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘WAS’或與‘WAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- i) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 255或與SEQ ID NO: 255的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 200或與SEQ ID NO: 200的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 257或與SEQ ID NO: 257的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘DAN’或與‘DAN’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258或與SEQ ID NO: 258的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

- j) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 199或與SEQ ID NO: 199的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 260或與SEQ ID NO: 260的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 262或與SEQ ID NO: 262的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘DAS’或與‘DAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 263或與SEQ ID NO: 263的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- k) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 266或與SEQ ID NO: 266的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 267或與SEQ ID NO: 267的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和
輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 252或與SEQ ID NO: 252的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘WAS’或與‘WAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或
- l) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 265或與SEQ ID NO: 265的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 266或與SEQ ID NO: 266的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 269或與SEQ ID NO: 269的區別在於

一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 271或與SEQ ID NO: 271的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘WAS’或與‘WAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253或與SEQ ID NO: 253的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L；或

m) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 273或與SEQ ID NO: 273的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-H；序列SEQ ID NO: 274或與SEQ ID NO: 274的區別在於一個或多個胺基酸取代的序列的CDR2-H；序列SEQ ID NO: 201或與SEQ ID NO: 201的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 276或與SEQ ID NO: 276的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR1-L；序列‘DAS’或與‘DAS’的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258或與SEQ ID NO: 258的區別在於一個胺基酸取代的序列的CDR3-L。

【0183】 在一種或多上述的CDR序列中，一個或多個個體胺基酸可通過取代特別是通過保守取代改變。這種改變在抗體人源化方面可意在例如去除糖基化位點或去醯胺位點。

【0184】 基於“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體VH和VL區序列的比對識別了不同的胺基酸取代。因此在一個具體實例中，可進行下列胺基酸取代：

- 在CDR1-H位置1和7的一處或多處，例如在CDR1-H序列GYTFTDHI (SEQ ID NO:199)或GYTFTDYI (SEQ ID NO:273)的位置7，例如

在序列AYTFTDNI (SEQ ID NO: 255) CDR1-H的位置1和5；和/或

- 在CDR2-H位置6和8的一處或多處，例如在CDR2-H序列INPYSGGT (SEQ ID NO: 200)或INPYSDGT (SEQ ID NO: 274)或INPYSGGA (SEQ ID NO: 260)的位置6和/或8；和/或

- 在CDR1-L位置1、4和5的一處或多處，例如在CDR1-L序列KDIYSN (SEQ ID NO: 262)或EDIFNN (SEQ ID NO: 257)的位置1或1、4和5；和/或

- 在CDR2-L的序列‘DAN’或‘DAS’的位置3處；和/或

- 在CDR3-位置1和5的一處或多處，例如在CDR3-L序列HQYNIYPYT (SEQ ID NO: 258)或QQYNKYPYT (SEQ ID NO: 204)或HQYNNYPYT (SEQ ID NO: 263)的位置1和/或5。

【0185】 在另一具體實例中，進行下列胺基酸取代：

- 在CDR1-H中的位置8處，例如在CDR1-H序列GFSLTSYH (SEQ ID NO: 265)或GFSLTSYS (SEQ ID NO: 248)的位置8；和/或

- 在CDR2-H中的位置3處，例如在CDR2-H序列MWSDGD (SEQ ID NO: 265)或MWNDGD (SEQ ID NO: 248)的位置3；和/或

- 在CDR3-H中的位置4和9處，例如在CDR3-H序列ARGDYSSYIYLWFAY (SEQ ID NO: 267)或ARGYYSSYLYLWFAY (SEQ ID NO: 269)的位置4和9；和/或

- 在CDR1-L中位置9和10的一處或多處，例如在CDR1-L序列QSFLSSGDERNY (SEQ ID NO: 252)或QSFLSSGDGKNY (SEQ ID NO: 271)的位置9和10。

【0186】 根據具體實例，所述抗體包含：

a) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 227的CDR1-H、序列

SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:279的CDR2-H、
序列SEQ ID NO: 229的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 231的CDR1-L、序列
‘RDD’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 232的CDR3-L；或

n) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 199的CDR1-H、序列SEQ
ID NO: 200的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H；和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 203的CDR1-L、序列
‘DAN’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 204的CDR3-L；或

o) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 206的CDR1-H、序列SEQ
ID NO: 207的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 208的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 210的CDR1-L、序列
‘ETS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 211的CDR3-L；或

p) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 213的CDR1-H、序列SEQ
ID NO: 214的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 215的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 217的CDR1-L、序列
‘NTN’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 218的CDR3-L；或

q) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 220的CDR1-H、序列SEQ
ID NO: 221的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 222的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 224的CDR1-L、序列
‘RVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 225的CDR3-L；或

r) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 234的CDR1-H、序列SEQ
ID NO: 235的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 236的CDR3-H，和

輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 238的CDR1-L，序列
‘GAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 239的CDR3-L；或

- s) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 241的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 242的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 243的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 245的CDR1-L、序列‘YAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 246的CDR3-L；或
- t) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 248的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 249的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 250的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 252的CDR1-L、序列‘WAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253的CDR3-L；或
- u) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 255的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 200的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 257的CDR1-L、序列‘DAN’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258的CDR3-L；或
- v) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 199的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 260的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 262的CDR1-L、序列‘DAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 263的CDR3-L；或
- w) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 265的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 266的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 267的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 252的CDR1-L、序列‘WAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253的CDR3-L；或
- x) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 265的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 266的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 269的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 271的CDR1-L、序列‘WAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 253的CDR3-L；或

- y) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 273的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 274的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 201的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 276的CDR1-L、序列‘DAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 258的CDR3-L。

【0187】 根據本發明的抗CD123抗體具體是常規抗體，特別是常規單株抗體或抗體片段、雙特異性或多重特異性抗體。

【0188】 根據本發明的抗CD123抗體具體包含IgG或其片段或由IgG或其片段組成。

【0189】 本發明還提供如上文定義的抗CD123抗體，其至少包含上文列舉的稱為抗CD123抗體之一的重鏈可變結構域和/或輕鏈可變結構域。

【0190】 因此，本發明特別關於抗CD123抗體，其包含：

- a) 序列SEQ ID NO: 226或SEQ ID NO: 277或SEQ ID NO: 278或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 230或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- b) 序列SEQ ID NO: 198或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 202或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- c) 序列SEQ ID NO: 205或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 209或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- d) 序列SEQ ID NO: 212或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 216或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- e) 序列SEQ ID NO: 219或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 223或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

- 域，和/或序列SEQ ID NO: 223或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
- f) 序列SEQ ID NO: 233或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 237或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - g) 序列SEQ ID NO: 240或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 244或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - h) 序列SEQ ID NO: 247或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 251或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - i) 序列SEQ ID NO: 254或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 256或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - j) 序列SEQ ID NO: 259或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 261或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - k) 序列SEQ ID NO: 264或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 251或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - l) 序列SEQ ID NO: 268或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域，和/或序列SEQ ID NO: 270或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或
 - m) 序列SEQ ID NO: 272或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構

域，和/或序列SEQ ID NO: 275或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域。

【0191】 例如，重鏈或輕鏈可變結構域的序列適當時可與參照序列SEQ ID NO: 226、277、278、230、198、202、205、209、212、216、219、223、233、237、240、244、247、251、254、256、259、261、264、251、268、270、272或275區別在於一個或多個胺基酸取代，具體地通過一個或多個保守胺基酸取代和/或用典型殘基的取代。具體地，重鏈或輕鏈可變結構域的序列可與參照序列SEQ ID NO: 226、277、278、230、198、202、205、209、212、216、219、223、233、237、240、244、247、251、254、256、259、261、264、251、268、270、272或275區別僅在於保守胺基酸取代。

【0192】 與序列SEQ ID NO: 226、277、278、230、198、202、205、209、212、216、219、223、233、237、240、244、247、251、254、256、259、261、264、251、268、270、272或275相比的序列改變具體基本上在一個或多個以下框架區中存在：FR1-L、FR2-L、FR3-L、FR4-L和/或FR1-H、FR2-H、FR3-H、FR4-H。

【0193】 在一個具體實例中，本發明的抗CD123抗體及其片段分別是大鼠抗體和大鼠抗體的片段。

【0194】 本發明的抗CD123抗體還可以是嵌合抗體，且具體是大鼠/人抗體，例如包含大鼠重鏈和輕鏈可變結構域和來自人抗體的CH結構域和CL結構域的抗體。這種抗體的片段可以是多肽。抗CD123抗體還可以是人源化抗體或藉由CDR-移植或藉由4D方法獲得的人源化抗體的片段(US20110027266)。

【0195】 相應地，在一個具體實例中，本發明的抗CD123抗體是人源化的抗體，其包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 280、SEQ ID NO: 281、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 283、SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 286、SEQ ID NO: 287、SEQ ID NO: 288、SEQ ID NO: 289、SEQ ID NO: 290、SEQ ID NO: 291、SEQ ID NO: 301和SEQ ID NO: 302；和
- b) 輕鏈可變結構域，其含有選自下組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 292、SEQ ID NO: 293、SEQ ID NO: 294、SEQ ID NO: 295、SEQ ID NO: 296、SEQ ID NO: 297、SEQ ID NO: 298、SEQ ID NO: 299、SEQ ID NO: 300、SEQ ID NO: 303、SEQ ID NO: 304和SEQ ID NO: 305。

【0196】 在一個具體實例中，根據本發明的抗CD123抗體包含上文列舉的稱為抗CD123抗體之一的重鏈三個CDR序列或可變結構域，或重鏈和輕鏈的六個CDR序列或可變結構域。

【0197】 本發明進一步涉及如上文列舉的人源化抗CD123抗體的片段。在一個具體實例中，上文所述的人源化抗CD123抗體是嵌合抗體。

【0198】 根據本發明的抗CD123抗體還可以是單結構域抗體或其片段。具體地，單結構域抗體片段可由包含上文所述的抗體之一的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的可變重鏈(VHH)組成。抗CD3抗體還可以是重鏈抗體，即缺乏輕鏈的抗體，其可包含或不包含CH1結構域。

【0199】 單結構域抗體或其片段還可以包含駱駝(camelid)單結構域抗體的框架區和任選地駱駝單結構域抗體的恒定結構域。

【0200】 根據本發明的抗CD123抗體還可以是選自下列組成群組的抗體片段：Fv、Fab、F(ab')₂、Fab'、dsFv、(dsFv)₂、scFv、sc(Fv)₂和雙抗體，特別是人源化抗體片段。

【0201】 根據本發明的抗CD123抗體也可為由本發明的至少一種抗CD123的抗體片段或至少一個可變結構域所形成之雙特異性及多重特異性抗體。多重特異性抗體為多價蛋白複合物，例如於EP 2 050 764 A1或US 2005/0003403 A中所述者。

【0202】 根據本發明的雙特異性或多重特異性CD123-抗體可具有針對(a)由上述抗CD123抗體之一靶向的人或人和食蟹猴CD123細胞外結構域和(b)至少一種其他抗原具有特異性。

【0203】 在具體的具體實例中，其他抗原是CD3且相應地獲得的雙特異性抗體是CD3/CD123雙特異性抗體。常規的雙特異性抗體可通過本領域已知的技術產生。

【0204】 根據本發明的抗體和其片段可用於分離(例如純化)形式或包含於載體中，如膜或脂質媒介物(例如脂質體)。

【0205】 在另一具體實例中，本發明的抗CD123抗體用於製備本發明的在”抗體樣結合蛋白”部分進一步定義的抗體樣結合蛋白。

【0206】 上述具體實例的任何組合構成本發明的部分。

抗體樣結合蛋白

【0207】 發明人已生成數種抗體樣結合蛋白，稱為“7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”、“hz20G6x7G3-TL4”和“hz20G6xhz7G3”抗體樣結合蛋白，其中術語“hz”指代人源化抗體。這些抗體樣結合蛋白具有CODV設計，特別是CODV-Fab或CODV-Ig設計。

【0208】 本發明上下文中的“CODV形式”指雙特異性抗體或多重特異性抗體的交叉雙可變(CODV)配置。CODV形式允許可變結構域折疊保留和最終親和力的互換性。

【0209】 CODV形式之前已在國際專利申請 WO2012/135345 中描述。相應地，在一個具體實例中，本發明的抗體樣結合蛋白如之前國際專利申請 WO2012/135345 (其通過提述併入本文)中所述處於CODV形式。

【0210】 在一個具體實例中，本發明關於CODV-Fab形式的抗體樣結合蛋白。相應地，在一個具體實例中，本發明關於包含形成兩抗原結合位點的兩條多肽鏈的抗體樣結合蛋白，其中第一多肽具有由式[I]所示的結構：

$$V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L \qquad [I]$$

且第二多肽具有通過式[II]所示的結構：

$$V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1} \qquad [II]$$

其中：

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 是胺基酸連接子；

且其中所述第一和第二多肽形成交叉輕鏈-重鏈對，且

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 為輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

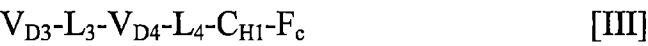
【0211】 在CODV-Fab中添加Fc結構域至抗體樣結合蛋白進一步穩定抗體樣結合蛋白。更準確地，添加Fc結構域至CODV-Fab中的式(II)抗體

樣結合蛋白的多肽增加抗體樣結合蛋白的半衰期且因此改進抗體樣結合蛋白的藥物動力學概貌(profile)。添加一個Fc區至CODV-Fab導致包含Fc結構域的多肽二聚化且獲得的抗體樣結合蛋白是CODV-Ig形式的抗體樣結合蛋白。本發明因此進一步關於CODV-Ig形式的抗體樣結合蛋白。

【0212】 因此，本發明進一步關於包含形成四抗原結合位點的四條多肽鏈的抗體樣結合蛋白，其中兩條多肽鏈具有由式[I]所示的結構：



且兩條多肽鏈具有通過式[III]所示的結構：



其中：

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

F_c 是免疫球蛋白中的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 是胺基酸連接子；

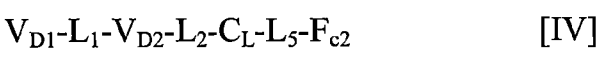
且其中所述式 I 的多肽和式 III 的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對，且

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

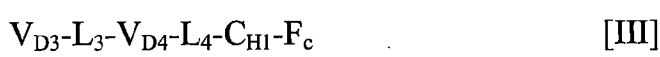
【0213】 在所述CODV-Ig形式中，兩條具有由式[III]所示的結構的多肽鏈藉由其F_c結構域二聚化。

【0214】 在另一個具體實例中，將第一F_c結構域添加至式[II]抗體樣結合蛋白CODV-Fab多肽，並將第二F_c結構域(稱為F_{c2})添加至式[I]抗體樣結合蛋白CODV-Fab多肽。此外，在相同的具體實例中，連接子L₅出現在式[I]多肽鏈C_L和F_{c2}結構域間獲得式[IV]多肽鏈。

【0215】 相應地，本發明進一步關於包含形成兩抗原結合位點的兩條多肽鏈的抗體樣結合蛋白，其中一條多肽鏈具有由式[IV]所示的結構：



且一條多肽鏈具有通過式[III]所示的結構：



其中：

- V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；
- C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；
- F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH₂、CH₃ 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；
- F_{c2} 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH₂、CH₃ 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；
- L₁、L₂、L₃、L₄ 和 L₅ 是胺基酸連接子；且
- 其中式[IV]的多肽和式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對；且

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

【0216】 該CODV形式中，其中由式[III]和[IV]所示的多肽鏈通過其分別的 F_{c2} 和 F_c 區二聚化，本文中稱為CODV-Fab-TL。

【0217】 在CODV-Fab的另一具體實例中，將第一 F_c 結構域添加至由式[II]所示的多肽鏈(獲得式[III])，且抗體樣結合蛋白包含含有第二 F_c 結構域或由其組成的多肽鏈(稱為 F_{c3})。

【0218】 本發明進一步關於抗體樣結合蛋白，其包含形成兩抗原結合位點的三條多肽鏈，其中

第一多肽具有通過式[I]所示的結構：

$$V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L \tag{I}$$

第二多肽具有通過式[III]所示的結構：

$$V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c \tag{III}$$

第三多肽 F_{c3} 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域(也稱為 F_c 殘端(stump))；

其中

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 是胺基酸連接子；

且其中式[I]的多肽和式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對，且

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域；

且其中式[III]的多肽與第三多肽藉由其 F_c 結構域異二聚化。

【0219】 相應地，在所述具體實例中，所謂的“ F_c 殘端” (F_{c3})與根據式III的多肽 F_c 區異二聚化。該CODV形式本文稱為CODV-Fab-OL。該構築體避免CODV-Fab形成聚集體。

【0220】 在CODV-Fab-OL的一個具體實例中， F_c 和 F_{c3} 都是免疫球蛋白變體，其中 CH_3 結構域已修飾：根據特別是描述於專利US5731168和US8216805 (其以提述併入本文)中稱為“Knob-into-Hole”的技術， F_c 和 F_{c3} 各已在 CH_3 - CH_3 界面基因工程化以促進異多聚體形成。

【0221】 相應地，在具體實例中， F_c 和 F_{c3} 之一的 CH_3 結構域包含突變Y349C、T366S、L368A和Y407V，而其他 F_c 和 F_{c3} 的 CH_3 結構域包含突變S354C和T366W (胺基酸位置由參照IgG1序列表示)。

【0222】 合適的 F_c 和 F_{c3} 對的實例包括SEQ ID NO: 396 (F_c)和SEQ ID NO: 397 (F_{c3})對和SEQ ID NO: 394 (F_c)和SEQ ID NO: 398 (F_{c3})對。

【0223】 在本發明的一個具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球蛋白是如上文「抗CD3抗體」部分定義的一種抗CD3抗體。

【0224】 在本發明的另一具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球

蛋白是如上文«抗CD123抗體»部分定義的一種抗CD123抗體。

【0225】 根據本發明的具體實例，式I或式[IV]多肽的 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且II或III多肽的 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈或均為輕鏈可變結構域。該可交換性也稱為"交換能力"且因此確定本發明抗體樣結合蛋白的交叉雙可變(CODV)配置。

【0226】 根據上文定義， V_{D1} 和 V_{D4} 是第一免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域，且是 V_{D2} 和 V_{D3} 第二免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域， V_{D1} 和 V_{D4} 以及 V_{D2} 和 V_{D3} 因此考慮為關聯結構域。

【0227】 相應地，術語“交叉”指式[I]或式[IV]多肽的 V_{D1} 或 V_{D2} 對應其式[II]或式[III]多肽的關聯可變結構域 V_{D4} 或 V_{D3} 的交換比對。

【0228】 在一個具體的具體實例中， V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域且 V_{D3} 和 V_{D4} 是重鏈可變結構域。

【0229】 本發明的抗體樣結合蛋白可使用獲得自或源自任何人或非人抗體的結構域或序列，例如人、大鼠或人源化抗體。

【0230】 在一個具體實例中，免疫球蛋白是IgG免疫球蛋白。

【0231】 相應地，在一個具體實例中， C_L 是IgG免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域。在另一個具體實例中， C_{H1} 是IgG免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域。

【0232】 在一個具體實例中，本發明的抗體樣結合蛋白可以使用本文所述的抗CD3抗體和抗CD123抗體的結構域或序列製備。

【0233】 如本文使用的術語“連接子(linker)”是指插入免疫球蛋白結構域中為輕鏈和重鏈的結構域提供足夠的可動性以折疊成交換雙重可變區免疫球蛋白的一個或多個胺基酸殘基。在一些具體實例中，連接子由0個胺基酸組成意為不存在連接子。在序列水平，連接子分別在可變結構域間或

可變和恒定結構域間過渡處插入。由於已熟知免疫球蛋白結構域的大致大小，因此可識別結構域間的過渡。如通過實驗數據所證或如通過建模或二級結構預測所假設，可通過定位不形成第二結構組成(如 β -片層或 α -螺旋)的肽段來確定結構域過渡的精確位置。本發明上下文所述的連接子是連接子 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 。 L_1 位於N-末端 V_{D1} 結構域和 V_{D2} 結構域間； L_2 位於 V_{D2} 和C-末端 C_L 結構域間。連接子 L_3 和 L_4 位於如根據抗體樣-蛋白式II或III所定義的多肽上。更精確地， L_3 位於N-末端 V_{D3} 和 V_{D4} 結構域間且 L_4 位於 V_{D4} 和C-末端 C_{H1} -Fc結構域間。 L_5 位於 C_L 和N-末端 F_{c2} 間。連接子 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 是獨立的，但在一些具體實例中，其具有相同的序列和/或長度。

【0234】 在本發明的一些抗體樣結合蛋白中， L_3 的長度是 L_1 長度的至少兩倍。在本發明的其他抗體樣結合蛋白中， L_4 的長度是 L_2 長度的至少兩倍。在本發明的一些抗體樣結合蛋白中， L_1 的長度是 L_3 長度的至少兩倍。在本發明的其他抗體樣結合蛋白中， L_2 的長度是 L_4 長度的至少兩倍。

【0235】 在一個具體實例中，連接子 L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 包含0-20個胺基酸。在一個具體實例中， L_5 包含0-10個胺基酸。

【0236】 在本發明的一些抗體樣結合蛋白中， L_1 是3-12個胺基酸殘基長， L_2 是3-14個胺基酸殘基長， L_3 是1-8個胺基酸殘基長，且 L_4 是1-3個胺基酸殘基長。在其他抗體樣結合蛋白中， L_1 是5-10個胺基酸殘基長， L_2 是5-8個胺基酸殘基長， L_3 是1-5個胺基酸殘基長，且 L_4 是1-2個胺基酸殘基長。在優選的抗體樣結合蛋白中， L_1 是7個胺基酸殘基長， L_2 是5個胺基酸殘基長， L_3 是1個胺基酸殘基長，且 L_4 是2個胺基酸殘基長。

【0237】 在本發明的一些抗體樣結合蛋白中， L_1 是1-3個胺基酸殘基長， L_2 是1-4個胺基酸殘基長， L_3 是2-15個胺基酸殘基長，且 L_4 是2-15個胺基酸殘基長。在其他抗體樣結合蛋白中， L_1 是1-2個胺基酸殘基長， L_2 是1-2個

胺基酸殘基長， L_3 是4-12個胺基酸殘基長，且 L_4 是2-12個胺基酸殘基長。在優選的抗體樣結合蛋白中， L_1 是1個胺基酸殘基長， L_2 是2個胺基酸殘基長， L_3 是7個胺基酸殘基長，且 L_4 是5個胺基酸殘基長。

【0238】 在本發明的一些抗體樣結合蛋白中， L_1 、 L_3 或 L_4 可等於0。然而，在其中 L_3 或 L_4 等於0的抗體樣結合蛋白中，可變區和恒定區或在其他鏈上的雙可變結構域間的相應過渡連接子不能為0。在一些具體實例中， L_1 等於0且 L_3 是2個或多個胺基酸殘基， L_3 等於0且 L_1 等於1個或更多胺基酸殘基，或 L_4 等於0且 L_2 是3個或多個胺基酸殘基。

【0239】 在本發明的一些抗體樣結合蛋白中，選自下組的連接子至少之一包含至少一個半胱胺酸殘基： L_2 、 L_3 和 L_4 。

【0240】 合適的連接子實例包括單甘胺酸、蘇胺酸或絲胺酸殘基；二肽如二甘胺酸肽、組胺酸-蘇胺酸肽或甘胺酸-絲胺酸二肽；具有三個甘胺酸的三肽、三肽Thr-His-Thr、三肽Gly-Gly-Ser；具有四個甘胺酸殘基的肽；具有五個甘胺酸殘基的肽；具有六個甘胺酸殘基的肽；具有七個甘胺酸殘基的肽；具有八個甘胺酸殘基的肽。可使用其他胺基酸殘基的組合如肽Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 354)、肽Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 344)、肽Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 355)、肽Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 356)、肽Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 357)、肽Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 358)，和肽Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 345)。其他合適的連接子包括單Ser和Val殘基；二肽Arg-Thr、Gin-Pro、Ser-Ser、Thr-Lys和Ser-Leu；Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 359)；Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 360)；Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 361)；

Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 362) ;
Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 363) ;
Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro (SEQ ID NO: 364) ;
Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 365) ;
Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 366) ;
Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 367) ;
Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 368) ;
Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 369) ;
Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 370) ;
Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 371) ;
Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 372) ;
Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 373) ;
Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 374) ;
Thr-Val-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 346) 、
Gln-Pro-Lys-Ala-Ala (SEQ ID NO: 347) 、
Gln-Arg-Ile-Glu-Gly (SEQ ID NO: 348) ;
Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 349) 、
Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser (SEQ ID NO: 350) 、
Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 307) 、
Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 309) 、
His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys (SEQ ID NO: 351) 和
Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 389) 。上文列舉的實

例並非意在以任何方式限制本發明的保護範圍，且包含選自下列組成群組的隨機所選的胺基酸的連接子已顯示適合用於本發明的抗體樣結合蛋白：纈胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、谷胺酸、天冬醯胺、穀氨醯胺、甘胺酸和脯胺酸。

【0241】 連接子中胺基酸殘基的標識和序列可隨著連接子中需要實現的次級結構要素的類型而變化。例如，甘胺酸、絲胺酸和丙胺酸對於具有最大柔性的連接子最佳。如果需要更加剛性和延伸的連接子，則甘胺酸、脯胺酸、蘇胺酸和絲胺酸的一些組合有效。根據預期性質任何胺基酸殘基與其他胺基酸殘基組合以按需要構建較大肽連接子時均可認作是連接子。

【0242】 在一個具體實例中，連接子 L₁ 是序列 Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 307)，連接子 L₂ 是序列 Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 309)，連接子 L₃ 是序列‘S’且連接子 L₄ 是序列‘RT’。

【0243】 在另一個具體實例中，L₁、L₂、L₃和L₄連接子序列選自下組：蘇胺酸；二肽如組胺酸-蘇胺酸肽；三肽Thr-His-Thr、Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 359)；Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 360)；Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 361)；Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 362)；Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 363)；Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro (SEQ ID NO: 364)；Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 365)；Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 366)；Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 367)；Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 368)；Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID

NO: 369); Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly
(SEQ ID NO: 370) ;
Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ
ID NO: 371) ;
Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly
(SEQ ID NO: 372) ;
Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-
Gly (SEQ ID NO: 373) 和
Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-
Gly-Gly (SEQ ID NO: 374) 。在一個具體實例中，連接子L₅的序列選自下組：
單絲胺酸殘基；二肽如甘胺酸-絲胺酸二肽；和三肽 Gly-Gly-Ser、肽
Gly-Gly-Gly- Ser (SEQ ID NO: 354)、肽 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:
344)、肽 Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 355)、肽
Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 356)、肽
Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 357)、肽
Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 358)，肽
Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 345) 和 肽
Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 389)。

【0244】 本文使用的術語"Fc結構域"涵蓋天然Fc和Fc變體和如上文
定義的序列。當與Fc變體和天然Fc分子一起時，術語"Fc結構域"包括單體或
多聚體形式的分子，無論從完整抗體消化還是由其他方式產生。

【0245】 本文使用的術語"天然Fc"指包含由抗體消化或由其他方式
產生的非抗原結合片段序列的分子，無論是單體或多聚體形式，並可包含
鉸鏈區。天然Fc的最初免疫球蛋白來源具體地是人來源且可以是任何免疫

球蛋白，儘管優選是IgG1和IgG2。天然Fc分子由可通過共價(即二硫鍵)和非共價締合連接成二聚體或多聚體形式的單體多肽構成。天然Fc分子單體亞單元間的分子間二硫鍵的數目取決於種類(例如IgG、IgA和IgE)或亞類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1和IgA2)可以是1-4。天然Fc的一個實例是IgG的木瓜蛋白酶消化獲得的二硫鍵二聚體。本文使用的術語"天然Fc"是單聚體、二聚體和多聚體形式的統稱。

【0246】 本文使用的術語"Fc變體"指從天然Fc修飾但仍包含針對救助受體FcRn (新生Fc受體)的結合位點的分子或序列。典型的Fc變體和其與救助受體的相互作用為本領域已知。因此，術語"Fc變體"可包含從非人天然Fc人源化的分子或序列。此外，天然的Fc包含由於提供非對於本發明的抗體樣結合蛋白所需的結構特徵和生物活性因此可去除的區。因此，術語"Fc變體"包含缺少一個或多個天然Fc位點或殘基或其中一個或多個Fc位點或殘基已修飾的分子或序列，所述修飾影響或參與：(1)二硫鍵形成，(2)與所選宿主細胞的不相容性，(3)在所選宿主細胞中表現時N-末端異質性，(4)糖基化，(5)與補體的相互作用，(6)與Fc受體而非救助受體的結合，或(7)抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0247】 在一些具體實例中，當抗體樣結合蛋白包含兩個F_c結構域時，即在CODV-Ig (F_c和F_{c2})、CODV-Fab-TL (兩F_c結構域)和CODV-Fab-OL (F_c和F_{c3})中，兩F_c結構域為相同的免疫球蛋白同型或同型亞類。相應地，在一些具體實例中，CODV-Ig的F_c和F_{c2}或CODV-Fab-TL的兩F_c結構域，或CODV-Fab-OL的F_c和F_{c3}都是IgG1亞類，或IgG2亞類，或IgG3亞類，或IgG4亞類。

【0248】 如本文所述的全部抗體樣結合蛋白不具有效應器功能。這意味著當抗體樣結合蛋白包含一個或多個IgG1亞類的F_c結構域時(即式[III]中

的Fc、式[IV]中的Fc₂和/或Fc₃)，所述IgG1骨架的一個或多個Fc結構域包含廢除Fc效應器功能的雙突變L234A和L235A (稱為“LALA突變”)。Fc雙突變L234A和L235A不結合FcγR或C1q，且IgG1亞類Fc結構域的ADCC和CDC功能都被廢除(Hezareh, M. et al., J Virol. 2001 Dec; 75(24): 12161–12168)。

【0249】 在一個實例中，Fc區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 330、SEQ ID NO: 394或SEQ ID NO: 396。在一個具體實例中，Fc₂區包含CH3結構域中的H435R和Y436F這兩處胺基酸交換，如Jendeberg, L. et al. (1997, J. Immunological Meth. 201: 25-34)中所述。相應地，在一個具體實例中，Fc₂區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 327。在另一個具體實例中，Fc₂區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 392。

【0250】 稱為CODV-Fab “7G3x20G6”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為：
DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKP
GQSPQSLIYKVSNRFSGFSRFSGSGSGTDFTLKISRVPDDLGVYY
CGQGTQYPFTFGSGTKLEIK**GOPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKV
TMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKL
EIK**TKGPS**RRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 306，連接子以粗體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 9的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的L₁、序列SEQ ID NO: 308的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L，和
- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMKWVKQSHGKS
LEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDS
AVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLLTVSASEVQLVETGGSLVQP
GKSLKLTCAATSGFTFTKAWMHVVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNSY
ATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYCRGVYYA
LSPFDYWGQGVMTVSSRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 311，連接子以粗
體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 312‘RT’的V_{D3}、胺基酸序列
‘S’的L₃、序列SEQ ID NO: 5的V_{D4}、胺基酸序列的L₄和序列SEQ ID NO:
313的C_{H1}。

【0251】 稱為CODV-Fab “7G3x4E7”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為：

DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLEHNNGNTYLSWYLQKPG
QSPQPLIYKVSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCG
QGTQYPFTFGPGTKLELKGOPKAAPDFVMTQSPSSLTVTAGEKVT
MSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIWASTRESGVP
DRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEI
KTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 314，連接子以粗體和下
劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 21的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的
L₁、序列SEQ ID NO: 308的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ
ID NO: 310的C_L，和

- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMKWVKQSHGKS
LEWIGDIIPSNNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDS
AVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGLVTVSASEVQVVETGGSLVQP
GKSLKLT CATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNY
ATYYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLQMNSLREEDTAIYYCRYVHYGI
GYAMDAWGQGTSTVTVSSRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 315，連接子以粗
體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 312的V_{D3}、胺基酸序列‘S’
的L₃、序列SEQ ID NO: 18的V_{D4}、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}。

【0252】 稱為CODV-Fab “7G3x4B4”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為：

DVVMVTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQRPG
QSPQVLIYKVSNRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC
GQGTQYPFTFGSGTKLEIKGOPKAAPDFVMTQSPSSLTVTAGEKVT
MSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP
DRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEI
KTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 316，連接子以粗體和下
劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 16的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的
L₁、序列SEQ ID NO: 308的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ

ID NO: 310的C_L，和

- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKS
LEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDS
AVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLLTVSASEVQLVETGGRLVQP
GRSLKLTCAATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKARSNNY
ATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYCRGTYYA
SKPFDYWGQGVMTVSSRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 317，連接子以粗
體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 312的V_{D3}、胺基酸序列‘S’
的L₃，序列SEQ ID NO: 12的V_{D4}，胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}。

【0253】 稱為CODV-Fab “7G3x18F5”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為

DVLMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHTNGNTYLSWYLQKPG
QSPQLLIYKVSNRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC
GQGTHYPFTFGAGTKLELKGQPKAAPPDFVMTQSPSSLTVTAGEKV
TMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKL
EIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 318，連接子以粗體和
下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 26的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307

的L₁、序列SEQ ID NO: 308的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L，和

- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKS
LEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDS
AVYYCTRSHELLRASWFAYWGQGTLVTVSASEVQVVETGGSLVQP
GKSLKLTCA TSGFTFTNAWMHWVRRSPEKQLEWVAQIKDKSNNY
ATYYAESVKGRFTISRDDSKSSIY LQMNSLKEEDTAIYYCRYVHYR
FAYALDAWGRGTSVSVSSRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 319，連接子以粗
體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 312的V_{D3}，胺基酸序列‘S’
的L₃，序列SEQ ID NO: 23的V_{D4}，胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}。

【0254】 稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為：

DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK
PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVY
YCQNDYSYPYTFGGG TKLEIKGQPKAAPDIVMTQTPLSLSVTPGQP
ASISCKSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS NRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
KTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 320，連接子以粗體和下

劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 308的V_{D1}，序列SEQ ID NO: 307的L₁，序列SEQ ID NO: 143的V_{D2}，序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L，和

- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQ
LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGGTLVTVSSSEVQLQQSGPELV
KPGASVKMSCKASGYTFTDYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPSNGA
TFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLR
ASWFAYWGQGLVTVSARRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 321，連接子以粗
體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}、胺基酸序列‘S’
的L₃、序列SEQ ID NO: 312的V_{D4}、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}。

【0255】 稱為CODV-Fab “7G3xhz4B4”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，胺基酸序列為：

DVVMTQTPVSLSVSVGGRVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQKPG
KSPKVLIYKVSNRFSGVSSRFTGSGSGTDFTLKISSVQPDDLGVYYC
GQGTQYPFTFGSGTKLEIKGOPKAAPDFVMTQSPSSLTVTAGEKVT
MSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP
DRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGGTKLEI
KTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVY

ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 322, 連接子以粗體和下劃線表示), 其含有序列SEQ ID NO: 158的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的L₁、序列SEQ ID NO: 308的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L, 和

- 根據式II的一條多肽, 胺基酸序列為:

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKS
LEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDS
AVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLLTVSASQVQLVETGGGLVKP
GQSLKLTCAATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKGLEWVAQIKARSNNY
ATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLTPEDTAIYYCRGTYIAS
KPFDYWGQGVMVTVSSRTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 323, 連接子以粗
體和下劃線表示), 其含有序列SEQ ID NO: 312的V_{D3}、胺基酸序列‘S’
的L₃、序列SEQ ID NO: 171的V_{D4}、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}。

【0256】 稱為CODV-Fab “hz4B4x3E3”的抗體樣結合蛋白包含:

- 根據式I的一條多肽, 胺基酸序列為:

QFVLTPQNSVSTNLGSTVKLSCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGRSP
TTMIYRDDKRDPDGVPRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFCQ
SYSSGINIIFGGGTKLTVLGQPKAAPDVVMTPVSLSVSGGRVSI
SCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQKPGKSPKVLIIYKVSNRFSGVSSRF
TGSGSGTDFTLKISSVQPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIKTK
GPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 324，連接子以粗體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 230的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的L₁、序列SEQ ID NO: 158的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L，和

- 根據式II的一條多肽，胺基酸序列為：

QVQLVETGGGLVKPGQSLKLTCA TSGFTFSNAWMHWVRQSPEKG
LEWVAQIKARSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLT
P EDTAIYYCRGTY YASKPFDYWGQGVMVTVSS SQVQLQESGPGLVQ
PSQ TSLTCTVSGFSLTTYDVHWVRQPPGKGLEWMGRIQNGGITDY
NSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFCAKTGSYFYAF
DHWGQGTLVTVSS RTASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 325，連接子以粗體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 171的V_{D3}、胺基酸序列‘S’的L₃、序列SEQ ID NO: 226的V_{D4}、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}。

【0257】 稱為CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白包含：

- 一條根據式[I]的多肽，其基本由下列胺基酸序列組成：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKP
GQPPKPLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY
CQNDYSYPYTFGQG TKLEIK GGSGSSGSGG DIVMTQTPLSLSVTPG
QPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK

VEIKGGSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 388, 連接子
以粗體和下劃線表示), 其含有序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID
NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂
和序列SEQ ID NO: 310的C_L, 和

- 一條根據式[III]的多肽, 其基本由下列胺基酸序列組成:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQ
LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGT~~LVTVS~~SEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWARQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYN
QKFKGQVTISADKSISTTYLOWSSLKASDTAMYYCARSHLLRASWFAYW
GQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 390), 其含有序列SEQ ID NO: 138
的V_{D3}、L₃是0 胺基酸, 序列SEQ ID NO: 383的V_{D4} (斜體和下劃線),
L₄是0胺基酸和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}。

【0258】 在一個實例中, 稱為CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、
“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”和
“hz20G6xhz7G3”抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽進一步包含對應使用的
鉸鏈序列和His標籤的序列EPKSCDKTHTHHHHHHH (SEQ ID NO: 352), 例
如用於純化。

【0259】 稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3-TL4”(也稱為CODV-Fab-TL4
“hz20G6x7G3”)的抗體樣結合蛋白包含:

- 一條根據式[IV]的多肽，其基本由下列胺基酸序列組成：

DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYLQK
PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVY
YCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK**GOPKAAP**DIVMTQTPLSLSVTPGQP
ASISCKSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
KTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNRFTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 326，連接子以粗體和下劃
線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 308的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 307的
L₁、序列SEQ ID NO: 143的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 309的L₂、序列SEQ ID
NO: 310的C_L和序列SEQ ID NO: 327的F_{c2} (下劃線)，和

- 一條根據式[III]的多肽，其基本由下列胺基酸序列組成：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQ
LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWQGTLVTVSS**SE**VQLQQSGPELV
KPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPSNGA
TFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLR
ASWFAYWGQGTLVTVS**ART**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL (SEQ ID NO: 328, 連接子以粗
體和下劃線表示), 其含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}、胺基酸序列‘S’
的L₃、序列SEQ ID NO: 312的V_{D4}、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID
NO: 329的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 330的F_c。

【0260】 在上述CODV-Fab-TL4 “hz20G6x7G3”抗體樣結合蛋白中，
序列SEQ ID NO: 330的Fc和序列SEQ ID NO: 327的Fc₂來自IgG4骨架。所述
抗體樣結合蛋白為CODV-Fab-TL形式且包含一條式III的多肽和一條式 IV
的多肽或由其組成。

【0261】 稱為CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白包
含：

- 一條根據式IV的多肽基本由下列胺基酸序列組成：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKP
GQPPKPLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYY
CQNDYSYPYTFGQGTKLEIKGGSGSSGSGGDIVMTQTPLSLSVTPG
QPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIKGGSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD

YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPEAAG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 391，連接子以粗體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂、序列SEQ ID NO: 310的C_L、包含0胺氨酸的L₅和序列SEQ ID NO: 392的F_{c2} (下劃線)；和

- 根據式III的一條多肽，其胺氨酸序列為：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQ
LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGGTGLVTVSSEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTDYMKWARQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYN
QKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYICARSHLLRASWFAYW
GQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 393)，其含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}、L₃是0個胺基酸、序列SEQ ID NO: 383的V_{D4}(斜體)、L₄是0個胺基酸、序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 394的F_c(下劃線)。

【0262】 在CODV-Fab-TL1 “hz20G6x7G3”的抗體樣結合蛋白中，序列SEQ ID NO: 394的F_c和序列SEQ ID NO: 392的F_{c2}來自IgG1骨架。所述抗體樣結合蛋白是CODV-Fab-TL形式。其包含或由式 IV的一條多肽和式III的一條多肽組成。

【0263】 稱為CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，其胺基酸序列為：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKP
GQPPKPLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYY
CQNDYSYPYTFGQGTKLEIKGGSGSSGSGGDIVMTQTPLSLSVTPG
QPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIKGGSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 388，連接子以粗體和下劃線表示)，其含有序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L；和

- 根據式III的一條多肽，其胺基酸序列為：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQ
LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR

AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGGTLVTVSSEEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTDYIMKWAROMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYN
QKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYYCARSHLLRASWFAYW
GQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNRFTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 395)，其含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}，0胺基酸的L₃、
序列SEQ ID NO: 383的V_{D4} (斜體和下劃線)，0胺基酸的L₄，序列SEQ ID
NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 396的F_c (下劃線)；

- 且其中稱為CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白進一步包含Fc殘端(F_{c3})，其胺基酸序列為：

GSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR
DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 397)，且其與根據式 III 的多肽的Fc區異二聚化。

【0264】 所述抗體樣結合蛋白為CODV-Fab-OL形式，即其包含或由一條式I的多肽、一條式III的多肽和一條Fc殘端或由上述組成。其F_c和F_{c3}序

列已根據“Knob-into-Hole”技術工程化並進一步包含雙突變L234A和L235A。

【0265】 序列SEQ ID NO: 396的F₁序列已設計在位置200-221(上文粗體)包含RF殘基，替代本來在Fc區的這些位置存在的HY殘基。HY > RF突變(即CH3 結構域中的H435R和Y436F由Jendeberg, L. et al. 1997, J. Immunological Meth., 201: 25-34進行了描述)就純化目的是具有優勢的，這是由於其廢除與蛋白A的結合。在CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”的情況中，序列SEQ ID NO: 397的F₁殘端在位置217-218包含HY殘基(上文粗體)。

【0266】 稱為CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白包含：

- 根據式I的一條多肽，其胺基酸序列為：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKP
GQPPKPLIWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYY
CQNDYSYPYTFGQGGTKLEIKGGSGSSGSGGDIVMTQTPLSLSVTPG
QPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIKGGSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 388)，其包含序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L；

- 根據式 III的一條多肽，其胺基酸序列為：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQ

LEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGGTLVTVSSEVQLVQSGAEVKK
PGESLKISCKGSGYSFTDYMKWARQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYN
OKFKGOVTISADKSISTTYLOWSSLKASDTAMYYCARSHLLRASWFAYW
GQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 399)，其包含序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}，0個胺基酸的L₃，序列SEQ ID NO: 383的V_{D4} (斜體和下劃線)，0個胺基酸的L₄，序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 400的F_c (下劃線)；

- 且其中稱為CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”的抗體樣結合蛋白進一步包含Fc殘端(F_{c3})，其胺基酸序列為：

GSDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR
DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 398)，其與根據式 III的多肽的Fc區異二聚化。

【0267】 序列SEQ ID NO: 400的F_c在位置220-221包含HY殘基(上文

粗體)而序列SEQ ID NO: 398的Fc殘端在位置217-218包含RF殘基(上文粗體)。

【0268】 所述抗體樣結合蛋白為CODV-Fab-OL形式，即其包含或由一條式 I的多肽、一條式III的多肽和一條Fc殘端或由上述組成。其Fc和Fc₃序列已根據“Knob-into-Hole”技術工程化並進一步包含雙突變L234A和L235A。

【0269】 在一個具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球蛋白選自下組的一種抗CD123抗體：稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”抗CD123抗體，或其人源化形式，或下文所述的抗CD123抗體“7G3”，例如抗CD123抗體“3E3-D3”或“7G3”，或其人源化形式。

【0270】 在一個具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球蛋白是選自下組的一種抗CD3抗體：稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”抗CD3抗體，或其人源化形式，例如稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”和“hz20G6”抗CD3抗體，例如稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”抗CD3抗體。

【0271】 相應地，V_{D1}和V_{D4}或V_{D2}和V_{D3}是抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含：

- a) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 6的CDR1-H、序列SEQ

- ID NO: 7的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 8的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- b) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 14的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 15的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- c) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 20的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 22的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L；或
- d) 重鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 24的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 19的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 25的CDR3-H，和輕鏈可變結構域，其含有序列SEQ ID NO: 27的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 28的CDR3-L，且

其中如果 V_{D4} 是輕鏈的可變結構域，則 V_{D1} 是如上文定義的重鏈的可變結構域，或如果 V_{D4} 是重鏈的可變結構域，則 V_{D1} 是如上文定義的輕鏈的可變結構域，

如果 V_{D3} 是輕鏈的可變結構域，則 V_{D2} 是如上文定義的重鏈的可變結構域，或如果 V_{D3} 是重鏈的可變結構域，則 V_{D3} 是如上文定義的輕鏈的可變結構域。

【0272】 在另一個具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 或 V_{D2} 和 V_{D3} 是抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體是人源化抗體且包含：

- a) 序列SEQ ID NO: 13或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域

和/或序列SEQ ID NO: 143或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

b) 序列SEQ ID NO: 171或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 158或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

c) 序列SEQ ID NO: 176或與其至少85%相同的序列的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 164或與其至少85%相同的序列的輕鏈可變結構域；或

其中如果V_{D4}是輕鏈的可變結構域，則V_{D1}是如上文定義的重鏈的可變結構域，或如果V_{D4}是重鏈的可變結構域，則V_{D1}是如上文定義的輕鏈的可變結構域，

如果V_{D3}是輕鏈的可變結構域，則V_{D2}是如上文定義的重鏈的可變結構域，或如果V_{D3}是重鏈的可變結構域，則V_{D3}是如上文定義的輕鏈的可變結構域。

【0273】 在與SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 176或SEQ ID NO: 164至少85%相同的序列中，6個CDR序列與參照序列SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 176或SEQ ID NO: 164中存在的6個CDR相比無變化。

【0274】 在具體實例中，本發明的抗體樣結合蛋白與人CD3結合。在另一個具體實例中，本發明的抗體樣結合蛋白進一步與食蟹猴CD3結合。具體地，本發明的抗體樣結合蛋白與人CD3或人和食蟹猴CD3兩者的細胞外結構域結合。更具體地，抗體與CD3 ϵ 結合。更具體地，抗體樣結合蛋白與人或人和食蟹猴CD3 ϵ 細胞外結構域結合。當以複合物的形式如CD3 ϵ/δ 複合物

存在或作為單蛋白存在時，無論在分離的形式中表現還是存在於例如T細胞中的可溶性細胞外結構域或全長膜錨定的CD3 ϵ ，抗體樣結合蛋白均與CD3 ϵ 結合。根據本發明的抗體樣結合蛋白特異性針對表面人CD3蛋白或人和食蟹猴CD3蛋白兩者，特別是CD3 ϵ 。

【0275】 根據本發明的抗體樣結合對於食蟹猴CD3的親和力比對人CD3的親和力的比率($KD(\text{食蟹猴})/KD(\text{人})$) ≤ 10 ，具體地 ≤ 6 、 ≤ 5 、 ≤ 4 、 ≤ 3 、 ≤ 2 、 ≤ 1 或 ≤ 0.5 。因此，這種根據本發明的多肽可用於在猴中實施的毒性研究，猴中觀察到的毒性概貌與在人中預期潛在的副作用相關。

【0276】 此外，根據本發明的抗體樣結合蛋白對於人CD3或食蟹猴CD3或兩者親和力(KD) $\leq 50\text{nM}$ 、 $\leq 40\text{nM}$ 或 $\leq 30\text{nM}$ ，例如 $\leq 20\text{nM}$ ，例如 0.1 nM - 30 nM 的親和力，具體地 0.4 nM - 20 nM 或 0.4 nM - 15 nM 的親和力。

【0277】 在一個具體實例中，不存在靶細胞時本發明的抗體樣結合蛋白具有小於20%、小於18%、小於16%、小於14%、小於12%、小於10%的更低的T-細胞活化。

【0278】 在一個具體實例中，靶細胞存在時本發明的抗體樣結合蛋白具有高於55%、高於60%、高於62%、高於64%、高於66%、高於68%、高於70%更高的T-細胞活化。

【0279】 “低T-細胞活化”在本發明抗體樣結合蛋白的上下文中指小於20%、小於18%、小於16%、小於14%、小於12%、小於10%的T-細胞活化。

【0280】 本文的“靶細胞”指表現第二抗原的細胞，在本文靶細胞的一個實例中指表現CD123的細胞如THP-1細胞。

【0281】 本文的“高T-細胞活化”指高於50%、高於55%、高於60%、高於62%、高於64%、高於66%、高於68%、高於70%的T-細胞活化。

【0282】 在另一個具體實例中，本發明涉及對至少一種其他靶抗原具有生物和免疫特異性的抗體樣結合蛋白。

【0283】 因此，本發明的一方面，本發明的抗體樣結合蛋白進一步與至少一種其他靶抗原結合。相應地，在一個具體實例中，本發明的抗體樣結合蛋白是雙特異性的且能夠結合兩種不同的抗原靶標或表位。

【0284】 相應地，在一個具體實例中，如果第二免疫球蛋白是一種如上文«抗CD123抗體»部分所定義的CD123抗體，則第一免疫球蛋白是針對至少一種其他靶標的免疫球蛋白，或如果第一免疫球蛋白是一種如上文«抗CD123抗體»部分所定義的CD123抗體，則第二免疫球蛋白是針對至少一種其他靶標的免疫球蛋白。

【0285】 在另一具體實例中，如果第二免疫球蛋白是一種如上文«抗CD3抗體»部分所定義的CD3抗體，則第一免疫球蛋白是針對至少一種其他靶標的免疫球蛋白，或如果第一免疫球蛋白是一種如上文«抗CD3抗體»部分所定義的CD3抗體，則第二免疫球蛋白是針對至少一種其他靶標的免疫球蛋白。

【0286】 本發明的抗體樣結合蛋白具有T-細胞銜接效應。該T-細胞銜接效應在靶細胞中誘導細胞毒性。在一個具體實例中，靶細胞是表現CD123的細胞，如表現CD123的癌細胞，例如THP-1或TF-1。

【0287】 相應地，在一個具體實例中，根據本發明的抗體樣結合蛋白可結合能夠銜接原代T-細胞並能夠體外裂解細胞，其中(EC_{50}) ≤ 40 pM、 ≤ 35 pM，例如 ≤ 30 pM。

【0288】 “細胞毒性”在本文指化合物如本發明的抗體樣結合蛋白或抗CD123抗體對於細胞有毒的性質。細胞毒性可通過不同反應機制誘導且可因此分為細胞介導毒性、細胞凋亡、抗體依賴性細胞介導的毒性(ADCC)或

補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0289】 “抗體依賴性細胞介導的毒性”或“ADCC”指細胞介導的免疫抵禦機制由此免疫系統的效應器細胞活躍地裂解其膜表面抗原已由特異性抗體結合的靶細胞。

【0290】 “補體依賴性細胞毒性”或“CDC”在本發明的上下文中指在補體系統蛋白存在下裂解靶細胞。

【0291】 “細胞介導的細胞毒性”指靶細胞通過效應器淋巴細胞如細胞毒性T淋巴細胞或天然殺傷細胞進行細胞裂解，且因此可分為T-細胞介導的細胞毒性和NK細胞毒性。

【0292】 在一個具體實例中，本文的細胞毒性指細胞介導的細胞毒性例如T-細胞介導的細胞毒性。

【0293】 此外，在一個具體實例中，細胞介導的細胞毒性指通過T細胞的細胞介導的細胞毒性。

【0294】 相應地，本發明的抗體樣結合蛋白在藉由T細胞介導的靶細胞中藉由誘導細胞介導的細胞毒性。

【0295】 測量細胞毒性的方法為本領域的技術人員已知且包括使用⁵¹鉻(Cr)釋放試驗，靶細胞的活/死細胞染色包括碘化丙錠、7-AAD和其他本領域的技術人員已知的染料、藉由流式細胞術或ELISA檢測由T細胞釋放的裂解分子的包括顆粒酶和穿透細胞膜蛋白質、從損傷細胞釋放如培養基的乳酸脫氫酶(LDH)作為對於細胞的細胞毒性和細胞裂解的檢測、CD107a的細胞表面運動檢測、凋亡靶細胞的Annexin V (鈣依賴性磷脂結合蛋白)染色和例如激活Caspase-3的(CASP3)檢測。此外，本領域的技術人員可在基於所選測試和基於實驗設置區分不同的細胞毒性機制。

【0296】 在一個實例中，細胞介導的細胞毒性可例如如上文所述使用

CFSE以標記靶細胞和7-AAD以標記死亡細胞測量，例如在實施例3.2中。

【0297】 在另一個具體實例中，抗體樣結合蛋白能夠與CD3和至少一種其他抗原靶標結合，例如CD123。

【0298】 在一個具體實例中，抗體樣結合蛋白能夠抑制該其他抗原靶標的功能，例如CD123。

【0299】 本發明的一方面，抗體樣結合蛋白與人CD123結合。在另一個具體實例中，抗體樣結合蛋白還與食蟹猴CD123結合。具體地，本發明的抗體樣結合蛋白與人CD123或人和食蟹猴CD123兩者的細胞外結構域結合。更具體地，抗體樣結合蛋白CD123的遠端部分結合，例如，與始於胺基酸序列SEQ ID NO: 104的人CD123的位置19-49的胺基酸結合。無論在分離形式中或存在於CD123表現細胞如AML細胞或CD123 轉染細胞中存在的可溶性細胞外結構域或全長膜錨定的CD123中，抗體樣結合蛋白都與CD123結合。根據本發明的抗體樣結合蛋白對在其表面表現人和食蟹猴CD123蛋白的細胞具有特異性，例如表現CD123的癌細胞。

【0300】 相應地，根據本發明的抗體樣結合蛋白對於人CD123或食蟹猴CD123或兩者的親和力(KD) $\leq 20\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 或 $\leq 10\text{nM}$ ，例如 $\leq 5\text{nM}$ ，例如親和力為 0.01 nM - 5 nM ，更具體地 0.1 nM - 5 nM 。

【0301】 相應地，在一個具體實例中，第一免疫球蛋白是一種選自下組的抗CD3抗體：稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”抗CD3抗體，或其人源化形式，例如，稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、

“18F5-H10”、“hz4B4”和“hz20G6”的抗CD3抗體，且第二免疫球蛋白是選自下組的一種抗CD123抗體：稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”抗CD123抗體。

【0302】 相應地，在另一個具體實例中，第二免疫球蛋白是一種選自下組的抗CD3抗體：稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“12D2-E5”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“18H11-F10”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“3G5-E10”、“9D7-F3”、“8C2-F7”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“6C9-C9”、“3E8-G1”、“3H6-D2”和“8H2”抗CD3抗體，或其人源化形式，例如稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“hz4B4”和“hz20G6”的抗CD3抗體，且第一免疫球蛋白是一種選自下組的抗CD123抗體：稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”的抗CD123抗體。

【0303】 相應地，在一個具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 或 V_{D2} 和 V_{D3} 包含重鏈可變結構域和輕鏈可變結構域，其分別通過如上文所述的13種稱為“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”和“9F6-G3”抗CD123抗體之一的三個CDR序列或通過重鏈和輕鏈可變結構域序列限定，

【0304】 其中如果 V_{D2} 和 V_{D3} 都包含如上文定義的一種抗CD3抗體重鏈和輕鏈可變結構域序列的三個CDR序列，則 V_{D1} 和 V_{D4} 都包含如上文定義的一種抗CD123抗體重鏈和輕鏈可變結構域序列的三個CDR序列，或

【0305】 其中如果 V_{D1} 和 V_{D4} 都包含如上文定義的一種抗CD3抗體重鏈和輕鏈可變結構域序列的CDR序列，則 V_{D2} 和 V_{D3} 都包含如上文定義的一種抗CD123抗體重鏈和輕鏈可變結構域序列的三個CDR。

【0306】 相應地，在一個具體實例中 V_{D1} 和 V_{D4} 為抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含含有序列SEQ ID NO: 6的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 7的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 8的CDR3-H的重鏈可變結構域和含有序列SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L的輕鏈可變結構域且 V_{D2} 和 V_{D3} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0307】 相應地，在另一具體實例中， V_{D2} 和 V_{D3} 是抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含含有序列SEQ ID NO: 6的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 7的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 8的CDR3-H的重鏈可變結構域和含有序列SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 142的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L的輕鏈可變結構域，且 V_{D1} 和 V_{D4} 是選自下組的CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

【0308】 其中如果V_{D3}和V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則V_{D1}和V_{D2}均為輕鏈可變結構域，或如果V_{D3}和V_{D4}均為輕鏈可變結構域，則V_{D1}和V_{D2}均為重鏈可變結構域。

【0309】 相應地，在另一具體實例中，V_{D1}和V_{D4}是抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 14的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 15的CDR3-H的重鏈可變結構域和含有序列SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L的輕鏈可變結構域，且V_{D2}和V_{D3}是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：
“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果V_{D3}和V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則V_{D1}和V_{D2}均為輕鏈可變結構域，或如果V_{D3}和V_{D4}均為輕鏈可變結構域，則V_{D1}和V_{D2}均為重鏈可變結構域。

【0310】 相應地，在另一具體實例中，V_{D1}和V_{D4}為抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含含有序列SEQ ID NO: 13的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 14的CDR2-H、序列SEQ ID NO: 15的CDR3-H的重鏈可變結構域和含有序列SEQ ID NO: 17或SEQ ID NO: 184的CDR1-L、序列‘KVS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 11的CDR3-L輕鏈可變結構域，且V_{D2}和V_{D3}是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0311】 在另一具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 138的可變重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 143的輕鏈可變結構域，且 V_{D2} 和 V_{D3} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0312】 在另一具體實例中， V_{D2} 和 V_{D3} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 138重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 143的輕鏈可變結構域，且 V_{D1} 和 V_{D4} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0313】 在另一具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕

鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 171重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 158的輕鏈可變結構域，且 V_{D2} 和 V_{D3} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0314】 在另一具體實例中， V_{D2} 和 V_{D3} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 171的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 158的輕鏈可變結構域，且 V_{D1} 和 V_{D4} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0315】 在另一具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 176的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 164的輕鏈可變結構域，且 V_{D2} 和 V_{D3} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、

“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0316】 在另一具體實例中， V_{D2} 和 V_{D3} 是人源化抗CD3抗體重鏈或輕鏈的可變結構域，其中所述抗CD3抗體包含序列SEQ ID NO: 176的重鏈可變結構域和/或序列SEQ ID NO: 164的輕鏈可變結構域，且 V_{D1} 和 V_{D4} 是選自下組的抗CD123抗體重鏈或輕鏈的可變結構域：“3E3-D3”、“1E1-G5”、“2B8-F3”、“2F8-D6”、“3B10-E6”、“5A5-B4”、“6B10-E4”、“6C10-C4”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9B8-G6”、“9D7-C8”、“9F6-G3”抗CD123抗體，如上文在“抗CD123抗體”部分所述，

其中如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域，或如果 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域，則 V_{D1} 和 V_{D2} 均為重鏈可變結構域。

【0317】 根據本發明的另一方面，第一或第二免疫球蛋白是抗CD123抗體7G3。因此，在一個具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 或 V_{D2} 和 V_{D3} 包含如通過如本文下文定義的抗體7G3重鏈和輕鏈可變結構域序列CDR序列所定義重鏈可變結構域和輕鏈可變結構域。在一個具體實例中， V_{D1} 和 V_{D4} 或 V_{D2} 和 V_{D3} 包含如專利申請WO2013/173820(其通過提述併入本文)中所述的抗體7G3的重鏈可變結構域和輕鏈可變結構域。

【0318】 相應地，如本文使用的稱為“7G3”的抗CD123抗體包含：

- 下列序列組成的重鏈可變結構域：

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMKWVKQSHGKS

LEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSED
SAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 312, 其中CDR以粗體顯示), 其含有序列SEQ ID NO: 375的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 376的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 377的CDR3-H且

- 下列序列組成的輕鏈可變結構域:

DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYLG
KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAV
YYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 308, 其中CDR以粗體顯示), 其含有序列SEQ ID NO: 378的CDR1-L、序列'WAS'的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 379的CDR3-L。

【0319】 在本發明的另一方面中, 抗體7G3還可以是人源化抗體或人源化抗體的片段。相應地, 在一個具體實例中, 本發明的抗體7G3是人源化抗體, 其包含:

- 下列序列組成的重鏈可變結構域:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYMKWARQMPGKG
LEWMGDIIPSNGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASD
TAMYYCARSHLLRASWFAYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 380, 其中CDR以粗體顯示), 其含有序列SEQ ID NO: 381的CDR1-H、序列SEQ ID NO: 377的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 382的CDR3-H, 或

- 下列序列組成的重鏈可變結構域:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYMKWARQMPGKG
LEWMGDIIPSSGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASD
TAMYYCARSHLLRASWFAYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 383, 其中CDR以粗體顯示), 其含有序列SEQ ID NO: 381的CDR1-H、序列

SEQ ID NO: 384的CDR2-H和序列SEQ ID NO: 382的CDR3-H，或

- 下列序列組成的輕鏈可變結構域：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLN**SGNQKN**YLTWYQ**QK**
PGQPPKPLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT**IS**SLQAEDVAVY
YC**QNDYSYPY**TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 385，其中CDR以粗體顯示)，其含有序列SEQ ID NO: 378的CDR1-L、序列‘WAS’的CDR2-L和序列SEQ ID NO: 379的CDR3-L。

【0320】 在一個具體實例中，與人CD3ε和人CD123特異性結合的抗體樣結合蛋白包含：

- (a) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 9或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 5或與其至少85%相同的序列組成，或
- (b) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 21或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 18或與其至少85%相同的序列組成，或
- (c) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID

NO: 16或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 12或與其至少85%相同的序列組成，或

(d) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 26或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 23或與其至少85%相同的序列組成，或

(e) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 143或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 138或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，或

(f) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 158或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 308或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由

- 胺基酸序列SEQ ID NO: 312或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 171或與其至少85%相同的序列組成，
- (g) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 230或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 158或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 171或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 226或與其至少85%相同的序列組成，
- (h) 第一免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D1})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 385或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的輕鏈可變結構域(V_{D2})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 141或與其至少85%相同的序列組成，第二免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D3})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 138或與其至少85%相同的序列組成，和第一免疫球蛋白的重鏈可變結構域(V_{D4})，其由胺基酸序列SEQ ID NO: 383或與其至少85%相同的序列組成。

【0321】 在上文所述的與參照序列至少85%相同的序列(例如與SEQ ID NO: 383或SEQ ID NO: 385至少85%相同的序列)中，與本發明參照序列中的6個CDR相比，6個CDR的序列未改變。

【0322】 在一個具體實例中，根據a)-g)任一項定義的抗體結合蛋白進一步包含下列連接子：序列SEQ ID NO: 307的L₁、序列SEQ ID NO: 309的L₂、胺基酸序列‘S’的L₃、胺基酸序列‘RT’的L₄和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}。

【0323】 在一個具體實例中，根據a)-g)任一項定義的抗體結合蛋白進

一步包含序列SEQ ID NO: 327的F_{c2}。

【0324】 在一個具體實例中，根據h)定義的抗體結合蛋白進一步包含下列連接子：序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 389的L₂、由0個胺基酸組成的L₃和L₄和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}。

【0325】 在一個具體實例中，根據h)定義的抗體結合蛋白進一步包含序列SEQ ID NO: 392的F_{c2}。

【0326】 在一個具體實例中，根據a)-h)任一項定義的抗體結合蛋白的L₅包含0個胺基酸。

【0327】 在另一具體實例中，根據a)-g)任一項定義的抗體結合蛋白進一步包含下列連接子：序列SEQ ID NO: 307的L₁、序列SEQ ID NO: 309的L₂、胺基酸序列‘S’的L₃、胺基酸序列‘RT’的L₄、序列SEQ ID NO: 329的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 330的F_c。

【0328】 在另一個具體實例中，根據h)定義的抗體結合蛋白進一步包含下列連接子：序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 389的L₂、由0個胺基酸組成的L₃和L₄、序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 394的F_c。

【0329】 在另一個具體實例中，根據h)定義的抗體結合蛋白進一步包含序列SEQ ID NO: 397或SEQ ID NO: 398或與SEQ ID NO: 397或SEQ ID NO: 398至少的85%相同的序列的Fc殘端。

【0330】 在具體實例中，與人CD3ε和人CD123特異性結合的抗體結合蛋白包含或基本上由下列組成：

- (a) 根據式[I]的一條多肽，其由含有序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L的胺基酸序列SEQ ID NO: 388

組成，或

與SEQ ID NO: 388至少85%相同的序列，其中hz7G3輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 385的V_{D1}的序列)中SEQ ID NO: 378、‘WAS’和SEQ ID NO: 379的3個CDR，和hz20G6輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 141的V_{D2}的序列)中SEQ ID NO: 142、‘KVS’和SEQ ID NO: 11的3個CDR未改變，和

- (b) 根據式[II]的一條多肽，其由含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}(L₃是0胺基酸)、序列SEQ ID NO: 383的V_{D4}(L₄是0胺基酸)和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}的胺基酸序列SEQ ID NO: 390組成，或與SEQ ID NO: 390至少85%相同的序列，其中hz7G3重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 383的V_{D4}的序列)中SEQ ID NO: 381、SEQ ID NO: 384和SEQ ID NO: 382的3個CDR和hz20G6重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 138的V_{D3}的序列)中SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8的3個CDR未改變；

且其中所述式[I]的多肽和所述式[II]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對。

【0331】 在具體實例中，與人CD3ε和人CD123特異性結合的抗體結合蛋白包含或基本上由下列組成：

- (a) 根據式[IV]的一條多肽，其由包含序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂、序列SEQ ID NO: 310的C_L、包含0胺基酸的L₅和序列SEQ ID NO: 392的F_{c2}的胺基酸序列SEQ ID NO: 391組成，或與SEQ ID NO: 391至少85%相同的序列，其中hz7G3輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 385的V_{D1}的序列)中SEQ ID NO: 378、‘WAS’和SEQ ID NO: 379的3個CDR和hz20G6輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 141

的V_{D2}的序列)中SEQ ID NO:142、‘KVS’和SEQ ID NO:11的3個CDR未改變；和

- (b) 根據式[III]的一條多肽，其由含有序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}(L₃是0胺基酸)、序列SEQ ID NO: 383的V_{D4}(L₄是0胺基酸)和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 394的F_c的胺基酸序列SEQ ID NO: 393組成，或與SEQ ID NO: 393至少85%相同的序列，其中hz7G3重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 383的V_{D4}的序列)中SEQ ID NO:381、SEQ ID NO:384和SEQ ID NO: 382的3個CDR，和hz20G6重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 138的V_{D3}的序列)中SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8的3個CDR未改變；

且其中所述式[IV]的多肽和所述式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對。

【0332】 在所述抗體樣結合蛋白中，由式[III]和[IV]所示的多肽鏈通過其分別的F_{c2}和F_c區二聚化。

【0333】 在具體實例中，與人CD3ε和人CD123特異性結合的抗體結合蛋白包含或基本上由下列組成：

- (a) 根據式[I]的一條多肽，其由含有序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂、和序列SEQ ID NO: 310的C_L的胺基酸序列SEQ ID NO: 388組成，或與SEQ ID NO: 388至少85%相同的序列，其中hz7G3輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 385的V_{D1}的序列)中SEQ ID NO:378、‘WAS’和SEQ ID NO: 379的3個CDR和hz20G6輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 141的V_{D2}的序列)中SEQ ID NO:142、‘KVS’和SEQ ID NO:11的3個CDR

未改變；和

- (b) 根據式[III]的一條多肽，其由包含序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}(L₃是0胺基酸)、序列SEQ ID NO: 383的V_{D4}(L₄是0胺基酸)和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 396的F_c的胺基酸序列SEQ ID NO: 395組成，或

與SEQ ID NO: 395至少85%相同的序列，其中hz7G3重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 383的V_{D4}的序列)中SEQ ID NO:381、SEQ ID NO:384和SEQ ID NO: 382的3個CDR，和hz20G6重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 138的V_{D3}的序列)中SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8的3個CDR未改變；和

- (c) 一條Fc殘端(多肽F_{c3})，其為序列SEQ ID NO: 397或與其至少85%相同的序列，其中所述殘端F_{c3}或與其至少85%相同的序列與根據式[III]的多肽的F_c區異二聚化；且

其中所述式[I]的多肽和所述式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對。

【0334】 在具體實例中，與人CD3ε和人CD123特異性結合的抗體結合蛋白包含或基本上由下列組成：

- (a) 根據式[I]的一條多肽，其由包含序列SEQ ID NO: 385的V_{D1}、序列SEQ ID NO: 389的L₁、序列SEQ ID NO: 141的V_{D2}、序列SEQ ID NO: 389的L₂和序列SEQ ID NO: 310的C_L的胺基酸序列SEQ ID NO: 388組成，或

與SEQ ID NO: 388至少85%相同的序列，其中hz7G3輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 385的V_{D1}的序列)中SEQ ID NO: 378、‘WAS’和SEQ ID NO: 379的3個CDR，和hz20G6輕鏈可變結構域(SEQ ID NO: 141的V_{D2}的序列)中SEQ ID NO:142、‘KVS’和SEQ ID NO:11的3個CDR

未改變；和

- (b) 根據式[III]的一條多肽，其由包含序列SEQ ID NO: 138的V_{D3}(L₃是0胺基酸)、序列SEQ ID NO: 383的V_{D4}(L₄是0胺基酸)和序列SEQ ID NO: 313的C_{H1}和序列SEQ ID NO: 400的F_c的胺基酸序列SEQ ID NO: 399組成，或與SEQ ID NO: 399至少85%相同的序列，其中hz7G3重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 383的V_{D4}的序列)中SEQ ID NO: 381、SEQ ID NO: 384和SEQ ID NO: 382的3個CDR，和hz20G6重鏈可變結構域(SEQ ID NO: 138的V_{D3}的序列)中SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8的3個CDR未改變；和
- (c) 一條Fc殘端(多肽F_{c3})，其為序列SEQ ID NO: 398或與其至少85%相同的序列，其中所述殘端F_{c3}或與其至少85%相同的序列與根據式[III]的多肽的F_c區異二聚化；且

其中所述式[I]的多肽和所述式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對。

免疫接合物(Immunoconjugates)

【0335】 在一個具體實例中，本發明的抗CD123抗體與生長抑制劑、細胞毒性劑或前體藥物激活酶接合或連接。具體地，本發明的抗CD123抗體對於靶向所述生長抑制劑、細胞毒性劑或前體藥物至在表面表現或過表現CD123的癌細胞確實有效。

核酸、載體和重組宿主細胞

【0336】 本發明的另一目的涉及包含或由編碼如上文定義的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白的序列組成的核酸序列。

【0337】 通常，所述核酸是DNA或RNA分子，其可包括與任何合適的載體中，如質體、粘粒、附加體、人工染色體、噬菌體或病毒載體。

【0338】 術語"載體"、"選殖載體"和"表現載體"意為通過其DNA或RNA序列(例如外源基因)可轉入宿主細胞進而轉化宿主並促進導入的基因表現(例如轉錄和翻譯)的媒介物。

【0339】 因此，本發明的另一目的涉及包含本發明核酸的載體。

【0340】 這種載體可包含調節組成，如啟動子、增強子、終止子等，以在施用至受試者時引起或指導所述多肽的表現。在表現載體中使用的用於動物細胞的啟動子和增強子的實例包括SV40早期啟動子和增強子(Mizukami T. et al. 1987)、LTR啟動子莫洛尼小鼠白血病病毒(Moloney mouse leukemia virus)(Kuwana Y et al. 1987)的增強子、啟動子(Mason JO et al. 1985)和免疫球蛋白H鏈增強子(Gillies SD et al. 1983)等。

【0341】 可使用任何用於動物細胞的表現載體，只要編碼人抗體C區的基因可以插入和表現。合適的載體的實例包括pAGE107 (Miyaji H et al. 1990)、pAGE103 (Mizukami T et al. 1987)、pHSG274 (Brady G et al. 1984)、pKCR (O'Hare K et al. 1981)、pSG1 β d2-4-(Miyaji H et al. 1990)等。質體的其他實例包括包含複製起點的質體，或整合質體，如pUC、pcDNA、pBR等。

【0342】 病毒載體的其他實例包括腺病毒、逆轉錄病毒、疱疹病毒和AAV載體。這種重組病毒可通過本領域已知的技術產生，如通過轉染包裝細胞或通過使用複製質體或病毒的瞬時轉染。病毒包裝細胞的典型實例包括PA317細胞、PsiCRIP細胞、GPenv+細胞、293細胞等。用於產生這種複製缺陷性重組病毒的詳細方案可例如在WO 95/14785、WO 96/22378、US 5,882,877、US 6,013,516、US 4,861,719、US 5,278,056和WO 94/19478中發現。

【0343】 本發明的另一目的涉及已通過根據本發明的核酸和/或載體轉染、感染或轉化的細胞。

【0344】 術語"轉化"意為將"外源" (即外來的)基因、DNA或RNA序列導入宿主細胞，進而宿主細胞將表現導入的基因或序列以產生預期物質，通常是由導入的基因或序列編碼的蛋白或酶。接收和表現導入的DNA或RNA的宿主細胞已"轉化"。

【0345】 本發明的核酸可用於在合適的表現系統產生本發明的重組抗體。術語"表現系統"意為在合適的條件下的宿主細胞和相容載體，例如由外源DNA編碼的蛋白通過載體攜載並導入宿主細胞表現。

【0346】 通用的表現系統包括大腸桿菌宿主細胞和質體載體、昆蟲宿主細胞和杆狀病毒載體，和哺乳動物宿主細胞和載體。其他宿主細胞的實例包括但不限於原核細胞(如細菌)和真核細胞(如酵母細胞、哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞等)。具體的實例包括大腸桿菌(*E. coli*)、克魯維酵母(*Kluyveromyces*)或釀酒酵母(*Saccharomyces yeasts*)、哺乳動物細胞系 (例如Vero細胞、CHO細胞、3T3細胞、COS細胞等)以及原代或建立的哺乳動物細胞培養(例如從淋巴母細胞、成纖維細胞、胚胎細胞、上皮細胞、神經細胞、脂肪細胞等產生)。實例還包括小鼠 SP2/0-Ag14 細胞(ATCC CRL1581)、小鼠P3X63-Ag8.653細胞(ATCC CRL1580)、其中二氫葉酸還原酶基因 (此後稱為 "DHFR 基因") 缺陷的 CHO 細胞、大鼠 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20細胞(ATCC CRL1662，此後稱為"YB2/0 細胞")等。優選為YB2/0細胞，由於當在該細胞中表現時，嵌合或人源化抗體的ADCC活性增強。

【0347】 具體地，對於人源化抗體或抗體樣結合蛋白的表現，表現載體可以是其中編碼抗體重鏈的基因和編碼抗體輕鏈的基因存在於分開的載體上的類型或其中兩基因存在於相同載體上的類型(串聯型)。考慮到人源化抗體和抗體樣結合蛋白表現載體構建的難易程度、導入動物細胞的難易程

度和抗體H和L鏈在動物細胞中的表現水平間的平衡，優選串聯型人源化抗體表現載體 (Shitara K et al. J Immunol Methods. 1994 Jan. 3;167(1-2):271-8)。串聯型人源化抗體表現載體的實例包括pKANTEX93 (WO 97/10354)、pEE18等。

【0348】 本發明還涉及表現根據本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白的重組宿主細胞的產生方法，所述方法包括或由下列步驟組成：(i) 將如上文所述的重組核酸或載體體外或離體導入感受態宿主細胞，(ii) 體外或離體培養獲得的重組宿主細胞並(iii) 任選地，選擇表現和/或分泌所述抗體的細胞。

【0349】 這些重組宿主細胞可用於產生本發明的抗CD3抗體、至少一種抗CD123抗體或至少一種抗體樣結合蛋白。

產生本發明的抗體和抗體樣結合蛋白的方法

【0350】 本發明的一個具體實例提供製備包含形成兩抗原結合位點的兩條多肽鏈的抗體樣結合蛋白的方法，其中第一多肽具有由式[I]所示的結構：



且第二多肽具有通過式[II]所示的結構：



其中：

- V_{D1}是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D2}是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D3}是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- V_{D4}是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；
- C_L是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1}是免疫球蛋白的C_{H1}重鏈恒定結構域；

L₁、L₂、L₃和L₄是胺基酸連接子；

且其中所述第一和第二多肽形成交叉輕鏈-重鏈對，且

其中V_{D1}和V_{D2}均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且
如果V_{D1}和V_{D2}為輕鏈可變結構域，則V_{D3}和V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果V_{D1}和V_{D2}是重鏈可變結構域，則V_{D3}和V_{D4}均為輕鏈可變結構域。

【0351】 在另一個具體實例中，本發明提供用於製備包含形成四抗原結合位點的四條多肽鏈的抗體樣結合蛋白的方法，其中兩條多肽鏈具有由式[I]所示的結構：



且一條多肽鏈具有通過式[III]所示的結構：



其中：

V_{D1}是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

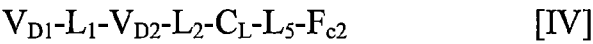
F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH₂、CH₃ 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 是胺基酸連接子；

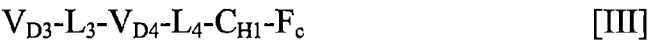
且其中所述式 I 的多肽和式 III 的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對，且

其中V_{D1}和V_{D2}均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果V_{D1}和V_{D2}是輕鏈可變結構域，則V_{D3}和V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果V_{D1}和V_{D2}是重鏈可變結構域，則V_{D3}和V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

【0352】 在另一個具體實例中，本發明提供用於製備包含形成四抗原結合位點的四條多肽鏈的抗體樣結合蛋白的方法，其中兩條多肽鏈具有由式[IV]所示的結構：



且兩條多肽鏈具有通過式[III]所示的結構：



其中：

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是所述第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是所述第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH₂、CH₃ 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

F_{c2} 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH₂、CH₃ 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

L₁、L₂、L₃、L₄ 和 L₅ 是胺基酸連接子；且

其中式[IV]的多肽和式[III]的多肽形成交叉輕鏈-重鏈對；且

其中V_{D1}和V_{D2}均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如

果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

【0353】 在本發明的一個具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球蛋白是一種如上文«抗CD3抗體»部分定義的抗CD3抗體。

【0354】 在本發明的另一具體實例中，第一免疫球蛋白或第二免疫球蛋白是一種如上文«抗CD123抗體»部分定義的抗CD123抗體。

【0355】 本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和/或抗體樣結合蛋白可通過任何本領域已知的技術產生，如但不限於單獨的任何化學、生物、基因或酶技術或其組合。

【0356】 獲知預期序列的胺基酸序列，本領域的技術人員可以很容易地藉由標準用於產生多肽的技術產生所述抗體或免疫球蛋白鏈。例如，其可使用已知的固相方法合成、具體地使用市場有售的肽合成設備(如由Applied Biosystems, Foster City, California製造的)並依照生產商的說明書合成。可替換地，本發明的抗體、免疫球蛋白鏈和抗體樣結合蛋白可通過本領域熟知的重組DNA技術合成。例如，這些片段作為DNA表現產物如下獲得：將編碼預期(多)肽的DNA序列併入表現載體並將這種載體導入合適的將表現預期多肽的真核或原核宿主後，隨後使用已知技術從其分離所述片段。

【0357】 具體地，本發明進一步涉及產生本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和/或抗體樣結合蛋白的方法，該方法包括或由下列步驟組成：
(i) 培養根據本發明的轉化的宿主細胞；(ii) 表現所述抗體或多肽；和 (iii) 回收表現的抗體或多肽。

【0358】 本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和/或抗體樣結合蛋白通過常規的免疫球蛋白純化步驟例如A-瓊脂糖、羥磷灰石層析、凝膠電泳、

透析或親和層析從培養基適當分離。

【0359】 在具體的具體實例中，本發明的人源化嵌合抗CD3抗體和/或抗CD123抗體可通過下列方式產生：獲得編碼之前所述的人源化VL和VH結構域的核酸序列，藉由將其插入用於具有編碼人抗體CH和人抗體CL的基因的動物細胞的表現載體構建人嵌合抗體表現載體，並通過將表現載體導入動物細胞表現編碼序列。類似於此，人源化抗體樣結合蛋白可通過使用兩種人源化抗體的重鏈和輕鏈的第一人源化免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域(V_{D1})、第二人源化免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域(V_{D2})、所述第二人源化免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域(V_{D4})和所述第一人源化免疫球蛋白的重鏈或輕鏈可變結構域獲得。

【0360】 作為本發明的人嵌合抗體的CH 結構域或抗體樣結合蛋白的CH結構域，其可以是屬人免疫球蛋白重鏈的任何區，但這些IgG類型是合適的且也可使用屬IgG類型的亞類的任何一種如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。此外，作為本發明的人嵌合抗體的CL或抗體樣結合蛋白的CL，其可以是屬人免疫球蛋白輕鏈的任何區，且可使用κ類或λ類的那些。

【0361】 用於產生人源化或嵌合抗體的方法涉及本領域熟知的常規重組DNA和基因轉入技術(參見Morrison SL. et al. (1984) and patent documents US5,202,238; 和US5,204,244)。

【0362】 基於常規重組DNA和基因轉染技術的用於產生人源化抗體的方法為本領域熟知(參見例如Riechmann L. et al. 1988; Neuberger MS. et al. 1985)。抗體可使用多種本領域已知的技術人源化包括例如在專利申請WO2009/032661 中公開的技術、CDR-移植(EP 239,400; PCT 公開WO91/09967；美國專利號5,225,539; 5,530,101；和5,585,089)、飾面或表面置換(EP 592,106; EP 519,596; Padlan EA (1991); Studnicka GM et al. (1994);

Roguska MA. et al. (1994))和鏈替換(美國專利號5,565,332)。用於製備這種抗體的一般重組DNA技術也已知(參見歐洲專利申請EP 125023和國際專利申請WO 96/02576)。

【0363】 本發明的Fab可通過用蛋白酶如木瓜蛋白酶處理與CD3或CD123特異性反應的抗體獲得。此外，Fab可通過將編碼抗體的兩條Fab鏈的DNA序列插入用於原核表現或用於真核表現的載體，並將所述載體導入原核或真核(如適當時)細胞以表現Fab產生。

【0364】 本發明的F(ab')₂可用蛋白酶木瓜蛋白酶處理與CD3或CD123特異性反應的抗體獲得。此外，F(ab')₂可通過經由硫醚鍵或二硫鍵結合下文所述的Fab'。

【0365】 本發明的Fab'可用還原劑如二硫蘇糖醇處理與CD3或CD123特異性反應的F(ab')₂獲得。此外，Fab'可通過將編碼抗體Fab'鏈的DNA序列插入用於原核表現或用於真核表現的載體，並將所述載體導入原核或真核(酌情)細胞以表現Fab產生。

【0366】 本發明的scFv可通過採用如前文所述的CDR或VH和VL結構域的序列，構建編碼scFv片段的DNA，將DNA插入原核表現或真核表現的載體，且隨後將表現載體導入原核或真核細胞(酌情)以表現Fab產生。為生成人源化scFv片段，可使用稱為CDR移植的已知技術，其涉及選擇根據本發明的互補決定區(CDR)，並將其移植至已知三維結構的人scFv片段框架上(參見例如 W098/45322; WO 87/02671; US5,859,205; US5,585,089; US4,816,567; EP0173494)。

本發明抗體的修飾

【0367】 預期對如本文所述的抗體或抗體樣結合蛋白進行胺基酸序列修飾。例如，期望改進抗體或抗體樣結合蛋白的結合親和力和/或其他生

物學性質。例如，已知當人源化抗體通過僅將源自非人動物的抗體VH和VL中的CDR移植至人抗體VH和VL的FR中產生，與原始源自非人的動物抗體相比抗原結合活性可減少。考慮非人抗體VH和VL中的數種胺基酸殘基不僅在CDR中還在FR中，也可直接或間接與抗原結合活性相關。因此用源自人抗體VH和VL的FR的不同胺基酸殘基的這些胺基酸殘基取代將減少結合活性。為解決該問題，在移植了非人CDR的人抗體中，需做出在人抗體的VH和VL的FR的胺基酸序列中識別與抗體結合直接相關的胺基酸殘基，或與維持抗體三維結構且與跟抗原的結合直接相關的CDR相互作用的胺基酸殘基。減少的抗原結合活性通過用源自非人動物的最初抗體的胺基酸殘基取代識別的胺基酸增加。本發明的抗體樣結合蛋白可包含人源化抗體的可變區，且因此在本文提及的考慮同樣可應用至本發明的抗體樣結合蛋白。

【0368】 修飾和改變可發生在本發明的抗體結構以及在編碼它們的DNA序列中，並仍得到具有預期特性的功能性抗體、抗體樣結合蛋白或多肽。

【0369】 在產生這些多肽的胺基酸序列中的改變時，可考慮胺基酸的親水性指數。賦予相互作用的生物功能的親水性胺基酸指數對蛋白的重要性一般為本領域所理解。已接受胺基酸的相對親水特徵對有助於所產生的蛋白的二級結構，其隨後限定蛋白與其他分子的相互作用，例如酶、底物、受體、DNA、抗體、抗原等。已確定於其親水性和電荷特性確定每種胺基酸的親水性指數：異亮胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；亮胺酸(+3.8)；苯丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；蛋胺酸(+1.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(-0.4)；蘇胺酸(-0.7)；絲胺酸(-0.8)；色胺酸(-0.9)；酪胺酸(-1.3)；脯胺酸(-1.6)；組胺酸(-3.2)；谷胺酸(-3.5)；穀氨醯胺(-3.5)；天冬胺酸(-3.5)；天冬醯胺(-3.5)；賴胺酸(-3.9)和精胺酸(-4.5)。

【0370】 本發明的另一目的還涵蓋本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白的多肽的功能性保守變體。

【0371】 例如，一些胺基酸可由其他蛋白結構中的胺基酸取代而不喪失活性。由於蛋白的相互作用能力和性質限定其生物功能活性，一些胺基酸取代可在蛋白序列中發生，且當然可在其DNA編碼序列中發生，而仍然獲得具有相似性質的蛋白。因此預期多種改變可在本發明的抗體序列中發生，或在對應的編碼所述多肽的DNA序列中發生，而不喪失其生物活性。

【0372】 本領域已知一些胺基酸可通過其他具有相似親水性指數或分數的胺基酸取代且仍導致具有相似生物活性的蛋白，即仍獲得生物功能性等同的蛋白。可能使用已建立的技術如丙胺酸掃描方式以在本發明的抗體或多多肽中鑑別可取代而不顯著喪失與抗原的結合的全部胺基酸。由於這些殘基不參與抗原結合或維持抗體的結構，它們可以具有中性的性質。一個或多個這種中性位置可通過丙胺酸通過另一胺基酸取代而不改變本發明的抗體或多肽的主要特性。

【0373】 如上所述，胺基酸一般因此基於其胺基酸側鏈取代基的相似性例如其親水性、疏水性、電荷、大小等而發生取代。考慮上述特徵的典型取代為本領域的技術人員已知且包括：精胺酸和賴胺酸；谷胺酸和天冬胺酸；絲胺酸和蘇胺酸；穀氨醯胺和天冬醯胺以及纈胺酸、亮胺酸和異亮胺酸。

【0374】 還可預期對應抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白的效應器功能進行修飾，例如從而增強或減少抗原依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)和/或抗體的補體依賴性細胞毒性(CDC)。這可通過在抗體的Fc區引進一個或多個胺基酸取代實現，在本發明抗體樣結合蛋白的上下文中，此處也稱為Fc-變體。可替換地或附加地，半胱胺酸殘基可引進Fc區，

由此允許在該區形成鏈內二硫鍵。生產的同二聚化抗體可具有改進的或減少的內化能力和/或增加的補體介導的細胞殺傷和/或抗體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC) (Caron PC. et al. 1992; and Shopes B. 1992)。

【0375】 另一類型本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白胺基酸修飾可用於改變抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白的最初糖基化類型，即通過刪除一個或多個在抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白中發現的糖部分和/或添加一個或多個未在抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白中存在的糖基化位點。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸或天冬醯胺-X-蘇胺酸的存在(其中X是除脯胺酸外的任何胺基酸)生成潛在的糖基化位點。糖基化位點對於抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白抗CD3的添加或刪除可通過改變胺基酸序列方便地完成，由此其包含一個或多個上述的三肽序列(對於N-連接糖基化位點)。

【0376】 另一類型的修飾涉及去除在計算機中或實驗中識別的潛在導致抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白製劑產生降解產物或異質性的序列。舉例來說，天冬醯胺和穀氨醯胺的去醯胺化可取決於因素如pH和表面暴露而發生。天冬醯胺殘基對去醯胺化特別易感，特別是當存在於序列Asn-Gly中，且在其他二肽中如Asn-Ala程度較少。當該去醯胺化位點特別是Asn-Gly存在於本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白或多肽時，因此可預期去除該位點，通常通過保守取代，以去除殘留的殘基之一。序列中的這種去除一個或多個殘留殘基的取代也意在涵蓋於本發明中。

【0377】 共價修飾的另一類型涉及將糖苷與抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋白化學或酶學偶聯。這些操作對於在不需要在具有N-或O-連接糖基化的宿主細胞中產生抗CD3抗體、抗CD123抗體和抗體樣結合蛋

白中存在優勢。依賴於使用的偶聯模式，糖可與以下附著：(a) 精胺酸和組胺酸，(b)游離羧基，(c)游離巰基如半胱胺酸中的游離巰基，(d)游離羥基，如絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸中的游離羥基，(e)芳香族殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸中的芳香族殘基，或(f)穀氨醯胺的醯胺基。這些方法例如描述於WO87/05330。

【0378】 存在於抗CD3抗體，抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白的任何糖部分的去除可化學或酶學實現。化學去糖基化需要抗CD3抗體，抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白暴露至化合物三氟甲磺酸或等同化合物。該處理導致除連接糖(N-乙醯葡萄糖胺或N-乙醯半乳糖)以外的大多數或全部糖的裂解，而保持抗體完整。化學去糖基化由Sojahn H. et al. (1987)和by Edge, AS. et al. (1981)描述。抗體上糖部分的酶學裂解可通過使用如Thotakura, NR. et al. (1987)所述的多種內切和外切糖苷酶實現。

【0379】 抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白另一類型的共價修飾包含將抗體以美國專利號4,640, 835；4,496, 689；4,301, 144；4,670, 417；4,791, 192或4,179,337所述的方式連接至多種非蛋白多聚物之一，例如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯。

醫藥組成物

【0380】 本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體和/或抗體樣結合蛋白可與藥物上可接受的賦形劑和任選的緩釋基質如可生物降解的聚合物組合以形成治療組成物。

【0381】 因此，本發明的另一目的關於包含本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白和藥物上可接受的載劑的醫藥組成物。

【0382】 本發明還關於根據本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白用作藥物的用途。本發明還涉及本發明的醫藥組成物用作藥

物的用途。

【0383】 本文使用的術語"醫藥組成物"或"治療組合物"指當適當施用至患者時能誘導預期治療效果的化合物或組成物。

【0384】 這樣的治療或醫藥組成物可包含治療上有有效的量的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白或其藥物偶聯物，和與所選用於施用模式穩定性的藥物上或生理上可接受的配製劑的混合物。

【0385】 "藥物上"或"藥物上可接受的"指酌情使用至哺乳動物特別是人時不產生副作用、過敏或其他不良反應的整體和組合物。藥物上可接受的載劑或賦形劑指任何類型的非毒性固體或液體填充劑、稀釋劑、包封材料或製劑輔料。

【0386】 本文使用的"藥物上可接受的載劑"包括任何和全部生理上兼容的溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑和抗真菌劑等。合適的載劑、溶劑和/或賦形劑的實例包括水、胺基酸、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇等的一種或多種，以及其組合。在許多情況中，優選組合物中包括等滲劑，如糖、多元醇或氯化鈉且製劑還可包含抗氧化劑如色胺類和穩定劑如吐溫20 (Tween 20)。

【0387】 醫藥組成物的形式、施用途徑、劑量和方案自然取決於待治療的病況、疾病的嚴重性、患者的年齡、重量和性別等。

【0388】 本發明的醫藥組成物可配製用於局部、口服、腸胃外、鼻內、靜脈內、肌肉內、皮下或眼內施用等。

【0389】 具體地，醫藥組成物包含媒介物、其對於能夠注射的製劑是藥物上可接受的。這些可具體為等滲、無菌的鹽水溶液(單鈉或二鈉磷酸鹽、鈉、鉀、鈣或鎂鹽酸鹽等或這些鹽的組合物)，或根據情況為乾燥的特別是冷凍乾燥的組合物，其在添加無菌水或生理鹽水時可構成可注射溶液。

【0390】 用於施用的劑量可作為相關疾病的多種參數的函數，且特別是作為施用模式或預期治療持續時間的函數。

【0391】 為製備醫藥組成物，可將有效量的本發明的抗體或免疫接合物溶解或分散於藥物上可接受的載劑或水介質中。

【0392】 適於可注射用途的藥物形式包括無菌溶液或分散劑；製劑包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液；和用於可注射溶液或分散劑的臨時製備的無菌粉末。在所有情況中，所述形式必需為無菌且必需為易於注射的一定程度的液體。其在製造和保存條件下必需穩定且必需可預防微生物，如細菌和真菌的污染作用。

【0393】 作為游離鹼或藥物上可接受的鹽的活性化合物的溶液可與表面活性劑如羥丙基纖維素在水中適當製備。分散劑還可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中和油中製備。在正常的保存和使用條件下，這些製劑包含防腐劑以預防微生物生長。

【0394】 本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合可配製成中性或鹽形式的組合物。藥物上可接受的鹽包括酸加成鹽（用蛋白的游離胺基酸基團形成）且其用無機酸如例如鹽酸或磷酸或有機酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。用游離羧基基團形成的鹽還可源自無機鹼如例如鈉，鉀、銨、鈣或鐵的氫氧化物和有機鹼如異丙胺、三甲胺、甘胺酸、組胺酸、普魯卡因等。

【0395】 載劑還可以是溶劑或分散介質，包括例如水、乙醇、多元醇（例如甘油，丙二醇和液體聚乙二醇等），其合適的混合物和植物油。通過例如包衣如卵磷脂的使用、在分散劑的情況中通過維持所需顆粒尺寸和通過使用表面活性劑保持適當的流動性。微生物作用的預防可通過多種抗菌可抗真菌劑帶來，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。

在很多情況中，優選包括等滲劑例如糖或氯化鈉。可注射組合物的延長吸收可通過在組合物中使用延遲吸收劑例如單硬脂酸鋁和明膠帶來。

【0396】 無菌可注射溶液優選通過在具有多種其他上文列舉的成分的合適的溶劑中以所需的量併入活性化合物製備，按需要隨後可過濾滅菌。一般而言，分散劑可通過將多種無菌活性成分併入包含基礎分散介質和需要的上文列舉的其他成分的無菌媒介物製備。在用於製備可注射溶液的無菌粉末的情況中，優選的製備方法是從之前的其無菌過濾溶液獲得活性成分及其他預期成分粉末的真空乾燥和冷凍乾燥技術。

【0397】 還預期製備用於直接注射的更濃或高度濃縮的溶液，其中預想將DMSO用作溶劑以導致快速穿透，遞送高濃度活性劑至小腫瘤區域。

【0398】 配製後，溶液將以與劑量配製相容和治療上有效的量的方式施用。製劑可以多種劑型施用，如上文所述的可注射溶液的類型，但也可採用藥物釋放膠囊等。

【0399】 對於液體溶液中的腸胃外施用，例如，必要時所述溶液應適當緩衝且液體溶劑用足夠的鹽或葡萄糖首先賦予等滲。這些特定的水溶液特別適於靜脈內、肌內、皮下和腹膜內施用。在這方面，在本公開的啟示下可採用的無菌水介質為本領域的技術人員已知。例如，可將一劑量溶於1ml的等滲NaCl溶液並添加至1000 ml皮下輸液或在選定輸液位點注射(參見例如"Remington's Pharmaceutical Sciences"第15版, 1035-1038和1570-1580頁)。劑量上的一些變化取決於治療的患者的病況可按需要發生。在任何事件中，負責施用的人將確定用於個體受試者的合適劑量。

【0400】 在一個具體實例中，本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白在合適的治療混合物中配製以使每劑量包含約0.01-100毫克等。

【0401】 除配製用於腸胃外施用的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白如靜脈或肌肉注射，其他治療上可接受的形式包括例如片劑或其他用於口服施用的固體；時間釋放膠囊；和任何其他現在使用的形式。

【0402】 在一些具體實例中，預期使用脂質體和/或奈米顆粒用於將多肽如抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白導入宿主細胞。脂質體和/或奈米顆粒的配製和使用為本領域的技術人員已知。

【0403】 奈米膠囊一般可以穩定和可重複的方式包裹化合物。為避免由於細胞內多聚物過載引起的副作用，一般使用可在體內降解的聚合物設計這種超細顆粒(尺寸約0.1 μm)。預期滿足需要的生物可降解聚氰基丙烯酸酯奈米顆粒可在本發明中使用，且這種顆粒可很容易地製備。

【0404】 可從分散於水介質且同時形成多層同心雙層囊泡(也稱為多層囊泡(MLV))的磷脂形成脂質體。MLV的直徑一般為25 nm-4 μm 。Sonication of MLV的超聲形成直徑為200-500 Å的小單層囊泡(SUV)，其在中心包含水溶液。脂質體的物理特性依賴於pH、離子強度和二價氧離子的存在。

【0405】 一旦配製了醫藥組成物，其可作為溶液、懸液、凝膠、乳液、固體或作為脫水或凍乾粉末在無菌小瓶中保存。這種製劑可以即用形式或以需要在施用前重構的形式(例如凍乾形式)保存。

治療方法和用途

【0406】 發明人已展示本發明的數種雙特異性化合物，如“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”和“hz20G6x7G3-TL4”對CD123陽性腫瘤細胞系模型的T-細胞介導的細胞毒性。此外，發明人還證明了數種本發明的雙特異性化合物在靶細胞存在下激活T細胞導致腫瘤細胞的細胞毒性的能力。發明人還進一步證明了靶細胞不存在下無T-細胞活化中的T

細胞低活化。

【0407】 已知治療性抗CD123單株抗體可導致具有由抗體特異性識別的抗原的消耗。該消耗可通過至少三種機制介導。抗體介導的細胞的細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)和通過經由抗體靶向的抗原賦予的信號的腫瘤生長的直接抗腫瘤抑制。在一個具體實例中，本發明的抗CD123抗體通過抗體介導細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)的誘導表現CD123的細胞的細胞毒性。

【0408】 "補體依賴性細胞毒性"或"CDC"指補體存在下的靶細胞裂解。經典補體通路的活化通過補體系統的第一組成與結合關聯抗原的抗體的結合而啟動。為評估補體活化，實施CDC試驗例如Gazzano-Santoro et al. (1997)中所述。

【0409】 "抗體依賴性細胞介導的細胞毒性"或"ADCC"指其中分泌的抗體結合至存在於一些細胞毒性細胞(例如自然殺傷(NK)細胞、嗜中性粒細胞和巨噬細胞)表面的Fc受體(FcR)使這些細胞毒性效應器特異性結合帶有抗原的靶細胞且隨後殺傷靶細胞的細胞毒性形式。為評估感興趣的分子的ADCC活性，可實施體外ADCC試驗，如美國專利號5,500,362或5,821,337所述。

【0410】 如上文“抗CD3抗體”部分所述，本發明的抗CD3抗體具有低T-細胞活化，其因此在受試者中具有用作免疫抑制劑的治療潛力。

【0411】 此外，如上文定義的抗體樣結合蛋白目的在於通過靶向T-細胞至腫瘤細胞增強患者對腫瘤的免疫反應。在一個具體實例中，如上文定義的抗體樣結合蛋白在T-細胞表面靶向T-細胞受體(TCR)的CD3 ϵ 亞單位，而其他臂靶向表現CD123的癌細胞，其中T-細胞和腫瘤細胞藉由雙特異性構築體的共同參與導致細胞裂解合酶的形成，其誘導細胞活化並導致腫

瘤細胞殺傷。腫瘤細胞殺傷可藉由至少兩種機制介導：穿孔蛋白/顆粒酶殺傷和FasL/Fas殺傷，例如穿孔蛋白/顆粒酶殺傷。

【0412】 因此，在一個具體實例中，本發明提供治療或預防疾病並病症的方法，其包括將本發明的治療上有效的量的抗CD3抗體、抗CD123抗體、抗體樣結合蛋白或如上文“醫藥組成物”定義的醫藥組成物施用至有需要的受試者。

【0413】 本發明進一步關於本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體、抗體樣結合蛋白或醫藥組成物用於製備治療或預防受試者中疾病或病症的藥物的用途。在一個具體實例中，本發明關於抗CD3抗體、抗CD123抗體、抗體樣結合蛋白或醫藥組成物用於治療或預防受試者中疾病或病症的用途。

【0414】 術語“受試者”或“個體”可交換使用且可例如為人或非人哺乳動物。例如，受試者是蝙蝠；鼩；兔；貓科動物(貓)；犬科動物(狗)；靈長類動物(猴)，馬類(馬)；人包括男人、女人和兒童。在一個具體實例中，“受試者”指人。

【0415】 在本發明的上下文中，術語“治療”或“療法”指治療用途(即對具有給定疾病的受試者)且意為逆轉、減輕、抑制一種或多種這些病症或病況的進展。因此，治療不僅指導致疾病完全治癒的治療，還指減緩疾病進展和/或延長受試者生存率的治療。

【0416】 “預防”意為預防性用途(即對給定疾病易於發展的受試者的作用)。

【0417】 在一個具體實例中，“疾病”或“病症”是將從用本發明的抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白的治療獲益的任何狀況。在一個具體實例中，其包括長期或急性病症或疾病，其包括使受試者易感於相關病症的病理狀況。術語“需要治療”指具有病症以及病症將發展的受試者。

【0418】 在一個具體實例中，"疾病"或"病症"是將從用本發明的抗CD3抗體治療獲益的任何病況。因此，在一個具體實例中，其包括特徵在於病理性免疫反應的疾病或病症。

【0419】 "病理性免疫反應"在本發明的上下文中意為炎性免疫反應。

【0420】 在一個具體實例中，特徵在於病理性免疫反應的疾病是自身免疫學疾病、移植相關疾病或炎性相關疾病。

【0421】 自體免疫疾病為例如克羅恩氏病(Crohn's disease)，潰瘍性結腸炎和1型糖尿病或移植相關疾病，如移植物抗宿主病(GVHD)。

【0422】 因此，在一個具體實例中，受試者已診斷患有特徵在於病理性免疫反應的疾病或病症。

【0423】 在一個具體實例中，受試者已診斷患有自體免疫疾病。

【0424】 在另一個具體實例中，所述病症指癌症。

【0425】 在另一個具體實例中，癌症涉及血液癌症，特別是與CD123表現相關的血液癌症。

【0426】 在一個具體實例中，由癌細胞表現的CD123可以很容易地例如通過使用根據本發明的抗CD123抗體如在“診斷用途”部分所述進行試驗。

【0427】 “與CD123表現相關血液癌症”包括白血病(如急性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、毛細胞白血病和骨髓增生異常綜合徵)和惡性淋巴增殖病況，母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤(BPDCN)，系統性肥大細胞增多症，包括淋巴瘤(如多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)，伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和小細胞和大細胞濾泡性淋巴瘤)。

【0428】 如上文“抗CD123抗體”部分所述LSC表現CD123。

【0429】 因此，在相關具體實例中，癌症指與白血病幹細胞相關的血

液癌症。

【0430】 依照本發明待治療的與白血病幹細胞(LSC)相關的血液癌症病況包括白血病(如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病和骨髓增生異常綜合徵)和惡性淋巴增殖病況、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤(BPDCN)、系統性肥大細胞增多症包括淋巴瘤(如多發性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)，伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和小細胞和大細胞濾泡性淋巴瘤)。

【0431】 本發明的一方面，血液癌症是急性骨髓性白血病(AML)。

【0432】 在一個具體實例中，受試者已診斷患有AML。

【0433】 在另一個具體實例中，受試者已用化療治療直至完全緩解但復發。

【0434】 “復發”定義為完全緩解後AML的重新出現。

【0435】 “完全緩解”或“CR”定義如下：中性粒細胞為正常值($>1.0 \times 10^9/L$)，10g/dL的血紅蛋白水平，和血小板計數($>100 \times 10^9/L$)且不依賴紅細胞輸血；少於5%的原始細胞，無原始細胞簇或聚集，和對骨髓的檢查無Auer小體存在；和血細胞的正常成熟(形態學;骨髓X線造影攝片)且不存在髓外白血病。

【0436】 在一個具體實例中，本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白單獨使用或與任何合適的生長抑制劑組合使用。

【0437】 本發明多肽的“治療上有有效的量”意為以合理的收益/風險比率應用至任何醫學治療足以治療所述癌症疾病的多肽的量。然而，可以理解的是本發明多肽和組合物的每日總用量將由主治醫師在安全醫學判斷範圍內決定。用於任何特定患者的特定的治療上有有效的量將取決於多種因素，包括待治療的病症和病症的嚴重性；採用的特定多肽的活性；採用的

特定組合物；患者的年齡、體重、基本健康、性別和飲食；施用時間；施用途徑和採用的多肽的排泄率；治療持續時間；與採用的多肽組合或同時使用的藥物等醫學領域已知的因素。例如，本領域的技術人員已知化合物的初始劑量低於實現預期治療效果所需的劑量且逐漸增加劑量直至達到預期效果。

【0438】 在一個具體實例中，用本發明的抗CD3抗體、抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白或根據本發明的免疫接合物治療的效力在體內可以很容易地試驗，例如在癌症小鼠模型中，例如通過測量例如治療和對照組間腫瘤體積的變化。

診斷用途

【0439】 已報導CD123在多種血液腫瘤表面過表現。

【0440】 因此，CD123構成癌症標記物且因此具有用於預測抗癌療法或檢測疾病復發的潛力。

【0441】 在具體實例中，本發明的抗CD123抗體用作上下文中靶向表現CD123腫瘤的療法的試驗組成，進而確定患者對治療劑的易感性，監測抗癌療法的有效性或檢測治療後疾病復發。具體地，本發明相同的抗CD123抗體既可作為治療劑的組成也可作為診斷試驗的組成。

【0442】 因此，本發明的另一目的關於根據本發明的抗CD123抗體用於在受試者體內檢測抗CD123抗體表現的用途，或用於在受試者的生物樣品中離體檢測CD123抗體表現的用途。在一個具體實例中，所述檢測具體目的為：

- (a) 診斷受試者中癌症的存在，或
- (b) 確定具有癌症的患者對靶向CD123特別是根據本發明的抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白治療劑的易感性，或

- (c) 藉由檢測腫瘤細胞上表面蛋白CD123的表現監測抗CD123癌症療法的有效性或檢測抗CD123癌症療法後癌症的復發。

【0443】 在具體實例中，抗體目的用於體外或離體用途。例如，在從受試者獲得的生物樣品中使用本發明的抗CD123抗體體外或離體檢測CD123。根據本發明的用途還可以是體內用途。例如，將根據本發明的抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白施用至受試者並檢測和/或量化抗體細胞複合物，由此所述複合物的檢測對癌症有指示作用。

【0444】 本發明進一步關於體外或離體檢測受試者中癌症的存在，其包括或由下列步驟組成：

- (a) 將受試者的生物樣品與根據本發明的抗CD123抗體接觸，特別是在使抗體與生物樣品足以形成複合物的條件中；
- (b) 測量與所述生物樣品結合的抗體的水平，
- (c) 藉由比較抗體和對照的結合水平來檢測癌症的存在，抗體結合水平高於對照則對癌症具有指示性。

【0445】 本發明還關於確定具有癌症的患者對靶向CD123的治療劑特別是根據本發明的抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白的易感性的體外或離體方法，該方法包括或由下列步驟組成：

- (a) 將具有癌症的患者的生物樣品與根據本發明的抗CD123抗體接觸，特別是在使抗體與生物樣品足以形成複合物的條件中；
- (b) 測量與所述生物樣品結合的抗體的水平，
- (c) 將測得的抗體與所述生物樣品的結合水平與抗體與對照的結合水平進行比較。

【0446】 其中與對照相比，與所述生物樣品結合的抗體水平更高表明患者對靶向至少CD123的治療劑易感。

【0447】 在上述方法中，所述對照可以是相同類型的正常、非癌症生物樣品或在相同類型的正常生物樣品中確定的代表性抗體結合水平的參照值。

【0448】 在具體實例中，本發明的抗CD123抗體對診斷與CD123表現相關的血液癌症的有效，包括白血病(如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、毛細胞白血病和骨髓增生異常綜合徵)和惡性淋巴增殖病況、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤(BPDCN)、系統性肥大細胞增多症包括淋巴瘤(如多發性骨髓瘤、非霍金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)，伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和小細胞和大細胞濾泡性淋巴瘤)。

【0449】 本發明進一步涉及體外或離體監測抗CD123癌症療法有效性的方法，其包括或由下列步驟組成：

- (a) 將經歷抗CD123癌症療法的受試者的生物樣品與根據本發明的抗CD123抗體接觸，特別是在使抗體與生物樣品足以形成複合物的條件中；
- (b) 測量與所述生物樣品結合的抗體的水平，
- (c) 將所測得的抗體的結合水平與抗體與對照的結合水平進行比較；

其中與對照相比與所述生物樣品結合的抗體水平減少指示所述抗CD123癌症療法的有效性。

【0450】 在所述方法中，與對照相比與所述生物樣品結合的抗體水平的增加指示所述抗CD123癌症療法無效。

【0451】 所述對照具體是與用於分析的生物樣品相同的生物樣品類型，但其在之前抗CD123癌症療法的過程中及時從受試者獲得。

【0452】 本發明進一步涉及體外或離體檢測抗CD123癌症療法後癌

症復發的方法，其包括或由下列步驟組成：

- (a) 將具有完全抗CD123癌症療法的受試者的生物樣品與根據本發明的抗CD123抗體接觸，特別是在使抗體與生物樣品足以形成複合物的條件中；
- (b) 測量與所述生物樣品結合的抗體的水平，
- (c) 將所測得的抗體的結合水平與抗體與對照的結合水平進行比較；

其中與對照相比與所述生物樣品結合的抗體水平的增加指示抗CD123癌症療法後癌症的復發。

【0453】 所述對照具體是與用於分析的生物樣品相同的生物樣品類型，但其之前從抗CD123癌症療法完成時或之後及時從受試者獲得。

【0454】 所述抗CD123癌症療法具體是使用抗CD123抗體或抗體樣結合蛋白或根據本發明的免疫接合物的療法。所述抗CD123癌症療法靶向表現CD123的癌症，具體為與CD123表現相關的血液癌症，包括白血病(如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、毛細胞白血病和骨髓增生異常綜合徵)和惡性淋巴增殖病況、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤(BPDCN)、系統性肥大細胞增多症包括淋巴瘤(如多發性骨髓瘤、非霍金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)，伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和小細胞和大細胞濾泡性淋巴瘤)。

【0455】 在具體實例中，本發明的抗CD123用可檢測的分子或物質如螢光分子或任何已知提供(直接或間接)信號的其他標記物進行標記。

【0456】 對於根據本發明的抗CD123抗體，本文使用的術語"標記"意在涵蓋通過偶聯(即物理連接)可檢測物質直接標記抗CD123抗體，如將放射劑或螢光基團(如異硫氰酸螢光素(FITC)或藻紅蛋白(PE)或吖啶菁(Cy5))偶聯至多肽，以及通過用可檢測物質間接標記多肽。

【0457】 在另一個具體實例中，本發明的抗CD123抗體用放射性分子通過本領域已知的方法標記。例如放射性分子包括但不限於用於閃爍照相研究的放射性原子如 I^{123} 、 I^{124} 、 In^{111} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Tc^{99} 。例如，本發明的多肽可用於核磁共振(NMR)成像(也稱為磁共振成像，MRI)的自旋標記如碘-123、銨-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵進行標記。

【0458】 "生物樣品"涵蓋從受試者獲得的多種樣品類型且可在診斷或檢測中使用。生物樣品包括但不限於血液和其他生物來源的液體樣品、固體組織樣品如活檢樣品或組織培養或源自它們的細胞，和其子代。因此，生物樣品涵蓋臨床樣品、培養基中的細胞、細胞上清、細胞裂解物、血清、血漿、生物液體和組織樣品，特別是腫瘤樣品。

【0459】 本發明還關於體內檢測受試者中癌症存在的方法，其包括或由下列步驟組成：

- (a) 將可檢測標記的根據本發明的抗體施用至患者；
- (b) 在患者中通過成像檢測所述可檢測標記的抗體的定位。

【0460】 在一個具體實例中，本發明的抗體對於癌症分期(例如放射成像中)有效。其可單獨或與其他癌症標記物組合使用。

【0461】 本文使用的術語"檢測"或"檢測了"包括具有或無對照參照的定性和/或定量檢測 (測量水平)。

【0462】 在本發明的上下文中，本文使用的"診斷"意為目的在於從收集的多項數據中識別影響患者的病理從而確定醫療病況的性質。

【0463】 在所述方法中，癌症是如上文所述的表現CD123的癌症。

套組

【0464】 最後，本發明還提供包含本發明的至少一種抗CD3抗體、至少一種抗CD123抗體或至少一種抗體樣結合蛋白的套組。已發現包含本發明

的抗CD123或抗CD3抗體的套組可用於檢測表面蛋白CD123或CD3中或治療或診斷試驗中。本發明的套組可包含多肽或抗CD3抗體、與固體支持物偶聯的至少一種抗體或至少一種抗體樣結合蛋白，例如組織培養平板或珠(例如瓊脂糖珠)。包含在體外檢測和量化表面蛋白CD123或CD3的抗體的套組可在例如ELISA或蛋白免疫印跡中提供。在一個具體實例中，所述抗體對於檢測有效且提供標記物如螢光或放射標記。

【0465】 在一個具體實例中，本發明涵蓋用於產生單劑量施用單位的套組。每個套組可包含具有乾燥蛋白的第一容器和具有水性製劑的第二容器。還包括在本發明保護範圍之內的是包含單或多室預填充注射器的套組(例如液體注射器和lyosyringes)。

【0466】 貫穿本申請，術語“包含”應理解為涵蓋全部具體提及的特徵以及任選地、額外的未描述的那些。本文使用的術語“包含了”也公開其中除具體提及的特徵未給出其他特徵的具體實例(即“由...組成”)。此外不定冠詞“一個”或“一種”不排除複數。某些記載在相互不同的從屬請求項中的措施這一起碼事實並不表示這些措施的組合不能有利地使用。

【0467】 本發明現將更詳細地參照下文附圖和實施例描述。全部本文記載的文獻和專利文件在此處以提述併入。由於本發明在前文說明書中已詳細闡述並說明，因此實施例應理解為闡述性或示例性而非限制性的。

序列簡述

【0468】 SEQ ID NO: 1展示包含信號肽的全長人CD3 ϵ 蛋白的胺基酸序列，可從Uniprot數據庫在登錄號 P07766下獲得。

【0469】 SEQ ID NO: 2展示包含信號肽的全長食蟹猴CD3 ϵ 蛋白的胺基酸序列，可從Uniprot數據庫在登錄號Q95LI5下獲得。

【0470】 SEQ ID NO: 3展示包含全長野生型人CD3 ϵ 蛋白胺基酸

23-126的成熟人CD3 ϵ His-標籤Fc-融合蛋白的胺基酸序列。

【0471】 SEQ ID NO: 4展示包含與野生型序列的胺基酸位置57相比含有在胺基酸位置35包含一個Ala至Val交換的全長野生型食蟹猴CD3 ϵ 蛋白 (SEQ ID NO:2)的胺基酸23-117的成熟食蟹猴CD3 ϵ Fc-融合蛋白的胺基酸序列。

【0472】 SEQ ID NO: 5展示稱為“20G6-F3”抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0473】 SEQ ID NO: 6、7和8展示稱為“20G6-F3”抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0474】 SEQ ID NO: 9展示稱為“20G6-F3”抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0475】 SEQ ID NO: 10 展示 稱 為 “20G6-F3”、“11D7-C3”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“18G9-H11”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“8C2-F7”、“20E5-F10”和“3H6-D2” 抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0476】 SEQ ID NO: 11 展示 稱 為 “20G6-F3”、“4B4-D7”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“10F4-C10”、“4E7-C9”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“20E5-F10”和“3H6-D2”抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0477】 SEQ ID NO: 12展示稱為“4B4-D7”抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0478】 SEQ ID NO: 13 展示 稱 為 “4B4-D7”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“10F4-C10”、“18G9-H11”、“4E7-C9”、“11F3-B9”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20B5-F10”和“3H6-D2”抗體的CDR1-H

的胺基酸序列。

【0479】 SEQ ID NO: 14和15展示稱為“4B4-D7”抗體的CDR2-H和CDR3-H胺基酸序列。

【0480】 SEQ ID NO: 16展示稱為“4B4-D7”抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0481】 SEQ ID NO: 17展示稱為“4B4-D7”、“11H3-E5”和“11F3-B9”抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0482】 SEQ ID NO: 18展示稱為“4E7-C9”抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0483】 SEQ ID NO: 19展示稱為“4E7-C9”、“18F5-H10”、“20E5-F10”和“3H6-D2”抗體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0484】 SEQ ID NO: 20展示稱為“4E7-C9”抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0485】 SEQ ID NO: 21展示稱為“4E7-C9”抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0486】 SEQ ID NO: 22展示稱為“4E7-C9”抗體的CDR1-H的胺基酸序列。

【0487】 SEQ ID NO: 23展示稱為“18F5-H10”抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0488】 SEQ ID NO: 24展示稱為“18F5-H10”抗體的CDR1-H的胺基酸序列。

【0489】 SEQ ID NO: 25展示稱為“18F5-H10”抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0490】 SEQ ID NO: 26展示稱為“18F5-H10”抗體的輕鏈可變結構域

的胺基酸序列。

【0491】 SEQ ID NO: 27展示稱為“18F5-H10”抗CD3抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0492】 SEQ ID NO: 28展示稱為“18F5-H10”、“11D7-C3”、“1E6-C9”和“10E6-G6”抗CD3抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0493】 SEQ ID NO: 29展示稱為“12D2-E5”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0494】 SEQ ID NO: 30和31展示稱為“12D2-E5”抗CD3抗體的CDR1-H和CDR2-H的胺基酸序列。

【0495】 SEQ ID NO: 32展示稱為“12D2-E5”和“3G5-E10”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0496】 SEQ ID NO: 33展示稱為“12D2-E5”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0497】 SEQ ID NO: 34和35展示稱為“12D2-E5”抗CD3抗體的CDR1-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0498】 SEQ ID NO: 36展示稱為“11D7-C3”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0499】 SEQ ID NO: 37展示稱為“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“16F8-A7”、“11F9-F8”和“20B5-F10”抗CD3抗體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0500】 SEQ ID NO: 38展示稱為“11D7-C3”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0501】 SEQ ID NO: 39展示稱為“11D7-C3”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0502】 SEQ ID NO: 40展示稱為“11H3-E5”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0503】 SEQ ID NO: 41展示稱為 “11H3-E5”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0504】 SEQ ID NO: 42展示稱為“11H3-E5”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0505】 SEQ ID NO: 43展示稱為“13H2-C2”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0506】 SEQ ID NO: 44展示稱為“13H2-C2”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0507】 SEQ ID NO: 45展示稱為“13H2-C2”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0508】 SEQ ID NO: 46展示稱為“13C1-F6”和“11F9-F8”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0509】 SEQ ID NO: 47 展 示 稱 為 “13C1-F6” 、 “10E6-G6” 和 “11F9-F8” 抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0510】 SEQ ID NO: 48展示稱為“13H2-C2”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0511】 SEQ ID NO: 49展示稱為“18H11-F10”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0512】 SEQ ID NO: 50、51和52展示稱為“18H11-F10”抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0513】 SEQ ID NO: 53展示稱為“18H11-F10”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0514】 SEQ ID NO: 54和55展示稱為“18H11-F10”抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0515】 SEQ ID NO: 56展示稱為“1E6-C9”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0516】 SEQ ID NO: 57和58展示稱為“1E6-C9”抗CD3抗體的CDR1-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0517】 SEQ ID NO: 59展示稱為“1E6-C9”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0518】 SEQ ID NO: 60展示稱為“10F4-C10”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0519】 SEQ ID NO: 61展示稱為“10F4-C10”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0520】 SEQ ID NO: 62展示稱為“10F4-C10”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0521】 SEQ ID NO: 63展示稱為“10E6-G6”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0522】 SEQ ID NO: 64和65展示稱為“10E6-G6”抗CD3抗體的CDR1-H和CDR2-H的胺基酸序列。

【0523】 SEQ ID NO: 66展示稱為“10E6-G6”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0524】 SEQ ID NO: 67展示稱為“10E6-G6”抗CD3抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0525】 SEQ ID NO: 68展示稱為“18G9-H11”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0526】 SEQ ID NO: 69展示稱為“18G9-H11”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0527】 SEQ ID NO: 70展示稱為“18G9-H11”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0528】 SEQ ID NO: 71展示稱為“18G9-H11”抗CD3抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0529】 SEQ ID NO: 72展示稱為“11F3-B9”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0530】 SEQ ID NO: 73展示稱為“11F3-B9”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0531】 SEQ ID NO: 74展示稱為“12G3-E8”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0532】 SEQ ID NO: 75、76和77展示稱為“12G3-E8”抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0533】 SEQ ID NO: 78展示稱為“12G3-E8”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0534】 SEQ ID NO: 79展示稱為“5B1-G2”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0535】 SEQ ID NO: 80和81展示的CDR1-H和CDR3-H的胺基酸序列稱為“5B1-G2”抗CD3抗體。

【0536】 SEQ ID NO: 82展示稱為“5B1-G2”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0537】 SEQ ID NO: 83展示稱為“16F8-A7”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的部分的胺基酸序列。

【0538】 SEQ ID NO: 84展示稱為“16F8-A7”和“11F3-B9”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0539】 SEQ ID NO: 85展示稱為“16F8-A7”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0540】 SEQ ID NO: 86展示包含信號肽的全長人CD38蛋白的胺基酸序列，可從Uniprot數據庫登錄號 P04234下獲得。

【0541】 SEQ ID NO: 87展示稱為“11F9-F8”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0542】 SEQ ID NO: 88展示稱為“11F9-F8”抗CD3抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0543】 SEQ ID NO: 89展示稱為“3G5-E10”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0544】 SEQ ID NO: 90和91展示稱為“3G5-E10”抗CD3抗體的CDR1-H和CDR2-H的胺基酸序列。

【0545】 SEQ ID NO: 92展示稱為“3G5-E10”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0546】 SEQ ID NO: 93和94展示稱為“3G5-E10”抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的序列。

【0547】 SEQ ID NO: 95展示稱為“9D7-F3”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0548】 SEQ ID NO: 96、97和98展示稱為“9D7-F3”抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0549】 SEQ ID NO: 99展示稱為“9D7-F3”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0550】 SEQ ID NO: 100和101展示稱為"9D7-F3"和"6C9-C9"抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0551】 SEQ ID NO: 102展示稱為"8C2-F7"抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0552】 SEQ ID NO: 103、104和105展示稱為"8C2-F7"抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0553】 SEQ ID NO: 106展示稱為"8C2-F7"抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0554】 SEQ ID NO: 107展示稱為"20E5-F10"抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0555】 SEQ ID NO: 108展示稱為"20E5-F10"抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0556】 SEQ ID NO: 109展示稱為"20E5-F10"抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0557】 SEQ ID NO: 110展示稱為"20B5-F10"抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0558】 SEQ ID NO: 111展示稱為"20B5-F10"抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0559】 SEQ ID NO: 112展示稱為"20B5-F10"抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0560】 SEQ ID NO: 113和114展示稱為"20B5-F10"抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0561】 SEQ ID NO: 115展示稱為"6C9-C9"抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0562】 SEQ ID NO: 116、117和118展示稱為“6C9-C9”抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0563】 SEQ ID NO: 119展示稱為“6C9-C9”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0564】 SEQ ID NO: 120展示稱為“6C9-C9”抗CD3抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0565】 SEQ ID NO: 121展示稱為“3E8-G1”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0566】 SEQ ID NO: 122、123和124展示稱為“3E8-G1”抗CD3抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0567】 SEQ ID NO: 125展示稱為“3E8-G1”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0568】 SEQ ID NO: 126和127展示稱為“3E8-G1”抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0569】 SEQ ID NO: 128展示稱為“3H6-D2”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0570】 SEQ ID NO: 129展示稱為“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0571】 SEQ ID NO: 130展示稱為“3H6-D2”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0572】 SEQ ID NO: 131展示稱為“8H2”抗CD3抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0573】 SEQ ID NO: 132展示稱為“8H2”抗CD3抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0574】 SEQ ID NO: 133和134展示稱為“8H2”抗CD3抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0575】 SEQ ID NO: 135展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH1a。

【0576】 SEQ ID NO: 136展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH1b。

【0577】 SEQ ID NO: 137展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH1c。

【0578】 SEQ ID NO: 138展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH1d。

【0579】 SEQ ID NO: 139展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體胺基酸序列VL1a。

【0580】 SEQ ID NO: 140展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體胺基酸序列VL1b。

【0581】 SEQ ID NO: 141展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體胺基酸序列VL1c。

【0582】 SEQ ID NO: 142展示人源化“20G6”抗CD3抗體VL1c變體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0583】 SEQ ID NO: 143展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體胺基酸序列VL1d。

【0584】 SEQ ID NO: 144展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH2a。

【0585】 SEQ ID NO: 145展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列VH2b。

【0586】 SEQ ID NO: 146展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH2c。

【0587】 SEQ ID NO: 147展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH2d。

【0588】 SEQ ID NO: 148展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL2a。

【0589】 SEQ ID NO: 149展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL2b。

【0590】 SEQ ID NO: 150展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL2c。

【0591】 SEQ ID NO: 151展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL2d。

【0592】 SEQ ID NO: 152展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH3a。

【0593】 SEQ ID NO: 153展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH3b。

【0594】 SEQ ID NO: 154展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL3a。

【0595】 SEQ ID NO: 155展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL3b。

【0596】 SEQ ID NO: 156展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL3c。

【0597】 SEQ ID NO: 157展示人源化“20G6”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL3d。

【0598】 SEQ ID NO: 158展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1A。

【0599】 SEQ ID NO: 159展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1B。

【0600】 SEQ ID NO: 160展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL2A。

【0601】 SEQ ID NO: 161展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL2B。

【0602】 SEQ ID NO: 162展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Cmodif1。

【0603】 SEQ ID NO: 163展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Cmodif2。

【0604】 SEQ ID NO: 164展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Cmodif3。

【0605】 SEQ ID NO: 165展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Amodif1。

【0606】 SEQ ID NO: 166展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Amodif2。

【0607】 SEQ ID NO: 167展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL1Amodif3。

【0608】 SEQ ID NO: 168展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL2C。

【0609】 SEQ ID NO: 169展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺
基酸序列VL2D。

【0610】 SEQ ID NO: 170展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體氨基酸序列VL2F。

【0611】 SEQ ID NO: 171展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH1A。

【0612】 SEQ ID NO: 172展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH1B。

【0613】 SEQ ID NO: 173展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH2A。

【0614】 SEQ ID NO: 174展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH2B。

【0615】 SEQ ID NO: 175展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6Bmodif1。

【0616】 SEQ ID NO: 176展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6Bmodif2。

【0617】 SEQ ID NO: 177展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6Amodif1。

【0618】 SEQ ID NO: 178展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6Amodif2。

【0619】 SEQ ID NO: 179展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6Amodif3。

【0620】 SEQ ID NO: 180展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6C。

【0621】 SEQ ID NO: 181展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體氨基酸序列VH6D。

【0622】 SEQ ID NO: 182展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL變體胺基酸序列D7-VK3mut。

【0623】 SEQ ID NO: 183展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VH變體胺基酸序列D7-VH1mut。

【0624】 SEQ ID NO: 184展示人源化“4B4”抗CD3抗體的VL1B、VL2B、VL1Cmodif3和VL2F變體的CDR1-L胺基酸序列。

【0625】 SEQ ID NO: 185展示包含信號肽的全長人CD3 γ 蛋白的胺基酸序列，可從Uniprot數據庫登錄號 P09693下獲得。

【0626】 SEQ ID NO: 186展示稱為“20G6-F3”抗CD3抗體的Fab重鏈的胺基酸序列。

【0627】 SEQ ID NO: 187展示稱為“20G6-F3”抗CD3抗體的Fab輕鏈的胺基酸序列。

【0628】 SEQ ID NO: 188展示稱為“4E7-C9”抗CD3抗體的Fab重鏈的胺基酸序列。

【0629】 SEQ ID NO: 189展示稱為“4E7-C9”抗CD3抗體的Fab輕鏈的胺基酸序列。

【0630】 SEQ ID NO: 190展示稱為“4B4-D7”抗CD3抗體的Fab重鏈的胺基酸序列。

【0631】 SEQ ID NO: 191展示稱為“4B4-D7”抗CD3抗體的Fab輕鏈的胺基酸序列。

【0632】 SEQ ID NO: 192展示稱為“18F5-H10”抗CD3抗體的Fab重鏈的胺基酸序列。

【0633】 SEQ ID NO: 193展示稱為“18F5-H10”抗CD3抗體的Fab輕鏈的胺基酸序列。

【0634】 SEQ ID NO: 194展示包含信號肽的全長人CD123蛋白的胺基酸序列可從NCBI數據庫NP_002174.1下和從Uniprot數據庫P26951下獲得。

【0635】 SEQ ID NO: 195展示包含信號肽的全長食蟹猴CD123蛋白的胺基酸序列，可從GenBank數據庫EHH61867.1下和Uniprot數據庫G8F3K3下獲得。

【0636】 SEQ ID NO: 196展示包含全長人CD123蛋白(SEQ ID NO: 194)胺基酸22-305的成熟人CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白的胺基酸序列。

【0637】 SEQ ID NO: 197展示包含全長食蟹猴CD123蛋白(SEQ ID NO: 195)胺基酸22-305的成熟食蟹猴CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白的胺基酸序列。

【0638】 SEQ ID NO: 198展示稱為“1E1-G5”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0639】 SEQ ID NO: 199展示稱為“1E1-G5”和“8B11-B7”抗CD123抗體的CDR1-H的胺基酸序列。

【0640】 SEQ ID NO: 200展示稱為“1E1-G5”和“6D6-B8”抗CD123抗體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0641】 SEQ ID NO: 201展示稱為“1E1-G5”，“6D6-B8”，“8B11-B7”和“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0642】 SEQ ID NO: 202展示稱為“1E1-G5”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0643】 SEQ ID NO: 203和204展示稱為“1E1-G5”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0644】 SEQ ID NO: 205展示稱為“2B8-F3”抗CD123抗體的重鏈可

變結構域的胺基酸序列。

【0645】 SEQ ID NO: 206、207和208展示稱為“2B8-F3”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0646】 SEQ ID NO: 209展示稱為“2B8-F3”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0647】 SEQ ID NO: 210和211展示稱為“2B8-F3”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0648】 SEQ ID NO: 212展示稱為“2F8-D6”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0649】 SEQ ID NO: 213、214和215展示稱為“2F8-D6”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0650】 SEQ ID NO: 216展示稱為“2F8-D6”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0651】 SEQ ID NO: 217和218展示稱為“2F8-D6”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0652】 SEQ ID NO: 219展示稱為“3B10-E6”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0653】 SEQ ID NO: 220、221和222展示稱為“3B10-E6”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0654】 SEQ ID NO: 223展示稱為“3B10-E6”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0655】 SEQ ID NO: 224和225展示稱為“3B10-E6”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0656】 SEQ ID NO: 226展示稱為“3E3-D3”抗CD123抗體的重鏈可

變結構域的胺基酸序列。

【0657】 SEQ ID NO: 227、228和229展示稱為“3E3-D3”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0658】 SEQ ID NO: 230展示稱為“3E3-D3”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0659】 SEQ ID NO: 231和232展示稱為“3E3-D3”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0660】 SEQ ID NO: 233展示稱為“5A5-B4”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0661】 SEQ ID NO: 234、235和236展示稱為“5A5-B4”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0662】 SEQ ID NO: 237展示稱為“5A5-B4”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0663】 SEQ ID NO: 238和239展示稱為“5A5-B4”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0664】 SEQ ID NO: 240展示稱為“6B10-E4”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0665】 SEQ ID NO: 241、242和243展示稱為“6B10-E4”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0666】 SEQ ID NO: 244展示稱為“6B10-E4”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0667】 SEQ ID NO: 245和246展示稱為“6B10-E4”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0668】 SEQ ID NO: 247展示稱為“6C10-C4”抗CD123抗體的重鏈可

變結構域的胺基酸序列。

【0669】 SEQ ID NO: 248、249和250展示稱為“6C10-C4”抗CD123抗體的CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0670】 SEQ ID NO: 251展示稱為“6C10-C4”和“9B8-G6”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0671】 SEQ ID NO: 252展示稱為“6C10-C4”和“9B8-G6”抗CD123抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0672】 SEQ ID NO: 253展示稱為“6C10-C4”、“9B8-G6”和“9D7-G3”抗CD123抗體的CDR3-L的胺基酸序列。

【0673】 SEQ ID NO: 254展示稱為“6D6-B8”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0674】 SEQ ID NO: 255展示稱為“6D6-B8”抗CD123抗體的CDR1-H的胺基酸序列。

【0675】 SEQ ID NO: 256展示稱為“6D6-B8”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0676】 SEQ ID NO: 257和258展示稱為“6D6-B8”抗CD123抗體的CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0677】 SEQ ID NO: 259展示稱為“8B11-B7”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0678】 SEQ ID NO: 260展示稱為“8B11-B7”抗CD123抗體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0679】 SEQ ID NO: 261展示稱為“8B11-B7”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域胺基酸序列。

【0680】 SEQ ID NO: 262和263展示稱為“8B11-B7”抗CD123抗體的

CDR1-L和CDR3-L的胺基酸序列。

【0681】 SEQ ID NO: 264展示稱為“9B8-G6”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0682】 SEQ ID NO: 265和266展示稱為“9B8-G6”和“9D7-C8”抗CD123抗體的CDR1-H和CDR2-H的胺基酸序列。

【0683】 SEQ ID NO: 267展示稱為“9B8-G6”抗CD123抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0684】 SEQ ID NO: 268展示稱為“9D7-C8”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0685】 SEQ ID NO: 269展示稱為“9D7-C8”抗CD123抗體的CDR3-H的胺基酸序列。

【0686】 SEQ ID NO: 270展示稱為“9D7-C8”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0687】 SEQ ID NO: 271展示稱為“9D7-C8”抗CD123抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0688】 SEQ ID NO: 272展示稱為“9F6-G3”抗CD123抗體的重鏈可變結構域的胺基酸序列。

【0689】 SEQ ID NO: 273和274展示稱為“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR1-H和CDR2-H的胺基酸序列。

【0690】 SEQ ID NO: 275展示稱為“9F6-G3”抗CD123抗體的輕鏈可變結構域胺基酸序列。

【0691】 SEQ ID NO: 276展示稱為“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR1-L的胺基酸序列。

【0692】 SEQ ID NO: 277展示“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸

序列VH_G45A。

【0693】 SEQ ID NO: 278展示“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VHmDG。

【0694】 SEQ ID NO: 279展示“3E3”抗CD123抗體變體VHmDG的CDR2-H和人源化“3E3”抗CD123抗體VH1Fm2DG變體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0695】 SEQ ID NO: 280展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1A。

【0696】 SEQ ID NO: 281展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1B。

【0697】 SEQ ID NO: 282展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1C。

【0698】 SEQ ID NO: 283展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1D。

【0699】 SEQ ID NO: 284展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1E。

【0700】 SEQ ID NO: 285展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1F。

【0701】 SEQ ID NO: 286展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1G。

【0702】 SEQ ID NO: 287展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1Fm1。

【0703】 SEQ ID NO: 288展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH1Fm2。

【0704】 SEQ ID NO: 289展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體
胺基酸序列VH1Fm2DG。

【0705】 SEQ ID NO: 290展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體
胺基酸序列VH1Dm1。

【0706】 SEQ ID NO: 291展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體
胺基酸序列VH1Em1。

【0707】 SEQ ID NO: 292展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1A。

【0708】 SEQ ID NO: 293展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1B。

【0709】 SEQ ID NO: 294展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1C。

【0710】 SEQ ID NO: 295展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1D。

【0711】 SEQ ID NO: 296展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1E。

【0712】 SEQ ID NO: 297展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1F。

【0713】 SEQ ID NO: 298展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1G。

【0714】 SEQ ID NO: 299展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1Fm1。

【0715】 SEQ ID NO: 300展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體
胺基酸序列VL1Fm2。

【0716】 SEQ ID NO: 301展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH2A。

【0717】 SEQ ID NO: 302展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VH變體胺基酸序列VH3A。

【0718】 SEQ ID NO: 303展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體胺基酸序列VL2A。

【0719】 SEQ ID NO: 304展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體胺基酸序列VL2Am1。

【0720】 SEQ ID NO: 305展示人源化“3E3”抗CD123抗體的VL變體胺基酸序列VL2Am2。

【0721】 SEQ ID NO: 306展示稱為CODV-Fab “7G3x20G6”抗體樣結合蛋白的多肽根據式 I的胺基酸序列。

【0722】 SEQ ID NO: 307 展示 稱 為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”和CODV-Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的連接子L1的胺基酸序列。

【0723】 SEQ ID NO: 308 展示 稱 為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”和CODV- Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的代表V_{D1}或V_{D2}結構域的7G3的可變輕鏈結構域的胺基酸序列。

【0724】 SEQ ID NO: 309 展示 稱 為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”和CODV- Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的連接子L2的胺基酸序列。

【0725】 SEQ ID NO: 310 展示稱為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”和“hz4B4x3E3”抗體樣結合蛋白的CL胺基酸序列。

【0726】 SEQ ID NO: 311 展示稱為 CODV-Fab “7G3x20G6”抗體樣結合蛋白的根據式 II 的多肽的胺基酸序列。

【0727】 SEQ ID NO: 312 展示稱為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”和 CODV- Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的本文代表V_{H1}或V_{H2}結構域的7G3的可變重鏈結構域的胺基酸序列。

【0728】 SEQ ID NO: 313 展示稱為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”抗體樣結合蛋白的C_{H1}胺基酸序列。

【0729】 SEQ ID NO: 314 展示稱為 CODV-Fab “7G3 x 4E7”抗體樣結合蛋白的根據式 I 的多肽的胺基酸序列。

【0730】 SEQ ID NO: 315 展示稱為 CODV-Fab “7G3x4E7”抗體樣結合蛋白的根據式 II 的多肽的胺基酸序列。

【0731】 SEQ ID NO: 316 展示稱為 CODV-Fab “7G3x4B4”抗體樣結合蛋白的根據式 I 的多肽的胺基酸序列。

【0732】 SEQ ID NO: 317 展示稱為 CODV-Fab “7G3x4B4”抗體樣結合蛋白的根據式 II 的多肽的胺基酸序列。

【0733】 SEQ ID NO: 318 展示稱為 CODV-Fab “7G3x18F5”抗體樣結合蛋白的根據式 I 的多肽的胺基酸序列。

【0734】 SEQ ID NO: 319 展示稱為 CODV-Fab “7G3x18F5”抗體樣結合蛋白的根據式 II 的多肽的胺基酸序列。

【0735】 SEQ ID NO: 320展示稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3”抗體樣結合蛋白的多肽根據式I的多肽的胺基酸序列。

【0736】 SEQ ID NO: 321展示稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3”抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0737】 SEQ ID NO: 322展示稱為CODV-Fab 7G3xhz4B4”抗體樣結合蛋白的根據式 I的多肽的胺基酸序列。

【0738】 SEQ ID NO: 323展示稱為CODV-Fab “7G3xhz4B4”抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0739】 SEQ ID NO: 324展示稱為CODV-Fab “hz4B4x3E3”抗體樣結合蛋白的根據式 I的多肽的胺基酸序列。

【0740】 SEQ ID NO: 325展示稱為CODV-Fab “hz4B4x3E3”抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0741】 SEQ ID NO: 326展示稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3 TL4”抗體樣結合蛋白的根據式 I的多肽的胺基酸序列。

【0742】 SEQ ID NO: 327展示稱為CODV-Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的F₂胺基酸序列。

【0743】 SEQ ID NO: 328展示稱為CODV-Fab “hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的根據式 III的多肽的胺基酸序列。

【0744】 SEQ ID NO: 329展示稱為CODV-Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的CH1胺基酸序列。

【0745】 SEQ ID NO: 330展示稱為CODV-Fab“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的F₀胺基酸序列。

【0746】 SEQ ID NO: 331展示基於序列比對的稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、

“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR1-H共有序列。

【0747】 SEQ ID NO: 332展示基於序列比對的稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR2-H共有序列。

【0748】 SEQ ID NO:333展示基於序列比對的稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR3-H共有序列。

【0749】 SEQ ID NO: 334展示基於序列比對的稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR1-L共有序列。

【0750】 SEQ ID NO:335展示基於序列比對的稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的CDR3-L共有序列。

【0751】 SEQ ID NO: 336展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、

“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR1-H共有序列。

【0752】 SEQ ID NO:337展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR2-H共有序列。

【0753】 SEQ ID NO: 338展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR1-L共有序列。

【0754】 SEQ ID NO: 339展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR3-L共有序列。

【0755】 SEQ ID NO: 340展示基於序列比對的稱為“6C10-C4”、“9B8-G6”、“9D7-C8”抗CD123抗體的CDR1-H共有序列。

【0756】 SEQ ID NO: 341展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR2-H共有序列。

【0757】 SEQ ID NO:342展示基於序列比對的稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR3-H共有序列。

【0758】 SEQ ID NO: 343展示基於序列比對的“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的CDR1-L共有序列。

【0759】 SEQ ID NO: 344展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0760】 SEQ ID NO: 345展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0761】 SEQ ID NO: 346展示連接子序列的胺基酸序列 (Thr-Val-Ala-Ala-Pro)。

【0762】 SEQ ID NO: 347展示連接子序列的胺基酸序列 (Gln-Pro-Lys-Ala-Ala)。

【0763】 SEQ ID NO: 348展示連接子序列的胺基酸序列

(Gln-Arg-Ile-Glu-Gly)。

【0764】 SEQ ID NO: 349 展示連接子序列的胺基酸序列 (Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser)。

【0765】 SEQ ID NO: 350 展示連接子序列的胺基酸序列 (Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser)。

【0766】 SEQ ID NO: 351 展示連接子序列的胺基酸序列 (His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys)。

【0767】 SEQ ID NO: 352 展示連接子的胺基酸序列和His-tag序列，其被添加至稱為 CODV-Fab “7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”、“7G3x18F5”、“hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”和“hz4B4x3E3”抗體樣結合蛋白的根據式II的多肽C-末端的胺基酸序列，對應於用於純化實例的對應鉸鏈序列和His-標籤。

【0768】 SEQ ID NO: 353 展示稱為“3E3”抗CD123抗體的變體的CDR2-H的胺基酸序列。

【0769】 SEQ ID NO: 354 展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0770】 SEQ ID NO: 355 展示連接子序列的胺基酸序列 (Ser-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0771】 SEQ ID NO: 356 展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0772】 SEQ ID NO: 357 展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0773】 SEQ ID NO: 358 展示連接子序列的胺基酸序列 (Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)。

【0774】 SEQ ID NO: 359 展示連接子序列的胺基酸序列
(Lys-Thr-His-Thr).

【0775】 SEQ ID NO: 360 展示連接子序列的胺基酸序列
(Lys-Thr-His-Thr-Ser).

【0776】 SEQ ID NO: 361 展示連接子序列的胺基酸序列
(Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser).

【0777】 SEQ ID NO: 362 展示連接子序列的胺基酸序列
(Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro).

【0778】 SEQ ID NO: 363 展示連接子序列的胺基酸序列
(Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro).

【0779】 SEQ ID NO: 364 展示連接子序列的胺基酸序列
(Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro).

【0780】 SEQ ID NO: 365 展示連接子序列的胺基酸序列
(Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser)

【0781】 SEQ ID NO: 366 展示連接子序列的胺基酸序列
(Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser).

【0782】 SEQ ID NO: 367 展示連接子序列的胺基酸序列
(Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro)

【0783】 SEQ ID NO: 368 展示連接子序列的胺基酸序列
(Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro)

【0784】 SEQ ID NO: 369 展示連接子序列的胺基酸序列
(Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly).

【0785】 SEQ ID NO: 370 展示連接子序列的胺基酸序列
(Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly).

【0786】 SEQ ID NO: 371 展示連接子序列的胺基酸序列
(Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly).

【0787】 SEQ ID NO: 372 展示連接子序列的胺基酸序列
(Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly)

【0788】 SEQ ID NO: 373 展示連接子序列的胺基酸序列
(Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly).

【0789】 SEQ ID NO: 374 展示連接子序列的胺基酸序列
(Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly)

【0790】 SEQ ID NO: 375、376和377展示稱為“7G3”抗體的
CDR1-H、CDR2-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0791】 SEQ ID NO: 378和379展示稱為“7G3”抗體的CDR1-L和
CDR3-L的胺基酸序列。

【0792】 SEQ ID NO: 380展示稱為人源化“7G3”抗體的重鏈可變結構
域變體的胺基酸序列。

【0793】 SEQ ID NO: 381和382展示稱為人源化“7G3”抗體的
CDR1-H和CDR3-H的胺基酸序列。

【0794】 SEQ ID NO: 383展示稱為人源化“7G3”抗體的重鏈可變結構
域另一變體的胺基酸序列。

【0795】 SEQ ID NO: 384展示稱為人源化“7G3”抗體之一的CDR2-H
的胺基酸序列。

【0796】 SEQ ID NO: 385展示稱為人源化“7G3”抗體的輕鏈可變結構
域的胺基酸序列。

【0797】 SEQ ID NO:386展示如WO2015026892所示的胺基酸序列
SEQ ID NO:1。

【0798】 SEQ ID NO: 387展示如WO2015026892所示的胺基酸序列
SEQ ID NO:3。

【0799】 SEQ ID NO: 388展示稱為CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”、
CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”和CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”抗體
樣結合蛋白的根據式 I的多肽的胺基酸序列。

【0800】 SEQ ID NO: 389 展示 連 接 子 序 列 的 胺 基 酸 序 列
(Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly)。

【0801】 SEQ ID NO: 390展示稱為CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”抗體
樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0802】 SEQ ID NO: 391展示稱為CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”
抗體樣結合蛋白的根據式 IV的多肽的胺基酸序列。

【0803】 SEQ ID NO: 392展示稱為CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”
抗體樣結合蛋白的F₂區的胺基酸序列。

【0804】 SEQ ID NO: 393展示稱為CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”
抗體樣結合蛋白的根據式 III的多肽的胺基酸序列。

【0805】 SEQ ID NO: 394展示稱為CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”
的F₂區的胺基酸序列。

【0806】 SEQ ID NO: 395展示稱為CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”
抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0807】 SEQ ID NO: 396展示稱為CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”
抗體樣結合蛋白的F₂區的胺基酸序列。

【0808】 SEQ ID NO: 397展示稱為CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”

抗體樣結合蛋白的Fc殘端(Fc₃)的胺基酸序列。

【0809】 SEQ ID NO: 398 展示稱為 CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”抗體樣結合蛋白的Fc殘端(Fc₃)的胺基酸序列。

【0810】 SEQ ID NO: 399 展示稱為 CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”抗體樣結合蛋白的根據式 II的多肽的胺基酸序列。

【0811】 SEQ ID NO: 400 展示稱為 CODV-Fab-OL1a “hz20G6xhz7G3”抗體樣結合蛋白的Fc殘端(Fc₃)的胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【0812】 圖1:稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體VH區的序列比對。

【0813】 圖2:稱為“20G6-F3”、“4B4-D7”、“4E7-C9”、“18F5-H10”、“11D7-C3”、“11H3-E5”、“13H2-C2”、“13C1-F6”、“1E6-C9”、“10F4-C10”、“10E6-G6”、“18G9-H11”、“11F3-B9”、“12G3-E8”、“5B1-G2”、“16F8-A7”、“11F9-F8”、“20E5-F10”、“20B5-F10”、“3H6-D2”抗CD3抗體的VL區的序列比對。

【0814】 圖3:稱為“1E1-G5”、“6D6-B8”、“8B11-B7”、“9F6-G3”抗CD123抗體的VH和VL區的序列比對。

【0815】 圖4:稱為“6C10-C4”、“9B8-G6”、“9D7-C8”抗CD123抗體的VH和VL區的序列比對。

【0816】 圖5和7: 人T細胞中存在的完整人 CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3” IV Q3d在全部機體中在所有所測試劑量都抑制Molm13腫

瘤生長。

【0817】 圖 6 和 8: 人 T 細胞中存在的完整人 CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3” IV Q3d 在長骨中在所有所測試劑量都與腫瘤消退相關。

【0818】 圖 9 和 11: 人 T 細胞中存在的完整人 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” IV 抑制腫瘤生長。

【0819】 圖 10 和 12: 人 T 細胞中存在的完整人 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” IV 在長骨中與腫瘤消退相關。

【0820】 圖 13 和 15: 人 T 細胞中存在的完整人 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” CIP 以 0.13 nmol/Kg/天或更高的劑量抑制全機體腫瘤生長。

【0821】 圖 14 和 16: 人 T 細胞中存在的完整人 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” CIP 在長骨中以 0.13 nmol/Kg/天或更高的劑量抑制腫瘤生長。

圖 17: CODV-Ig、CODV-Fab-TL 和 CODV-Fab-OL 的結構圖示(還展示了 LALA 突變(當使用 IgG1 的 Fc 骨架時)和 Knob-into-Hole 突變)。

【實施方式】

實施例

實施例 1: 抗體生成

1.1 hCD3 ϵ / δ -hFc 融合表現質體(CD3ed-Fc)的構建

【0822】 使用包含 cDNA 的質體作為模板，如此處下文詳述，在閱讀框中用攜帶 8 x His 或 Strep-II 標籤以用於任選串聯純化的包含人免疫球蛋白 IgG 鉸鏈區、CH2 和 CH3 的重鏈恒定結構域生成人和食蟹猴 CD3 ϵ 和 CD δ 融合蛋白。

【0823】 使用人 DNA 基因組作為模板，擴增包含信號肽序列的人 CD3 ϵ 和人 CD δ 亞單位細胞外結構域。獲得的擴增裂解和純化的 PCR 產物通

過連接PCR組合，並通過InFusion方法使用NheI和HindIII位點連接入哺乳動物表現載體pXL。將每個亞單位克隆至質體上。獲得的成熟人CD3ε His-標籤Fc-融合蛋白序列在本文公開於SEQ ID NO: 3。SEQ ID NO: 3的胺基酸1-104對應野生型全長人CD3ε (本文公開於SEQ ID NO: 1下，可從Uniprot數據庫在登錄號P07766下獲得) 蛋白胺基酸23-126且因此對應於人CD3ε細胞外結構域。

【0824】 使用食蟹猴基因組DNA作為模板，擴增了包含信號肽的食蟹猴CD3ε和CD3δ細胞外結構域。獲得的擴增裂解和純化的PCR產物通過連接PCR組合並通過InFusion方法使用NheI和HindIII位點連接入哺乳動物表現載體pXL。將每個亞單位克隆至質體上。獲得的成熟食蟹猴CD3ε Fc-融合蛋白序列公開於SEQ ID NO: 4下。SEQ ID NO: 3的胺基酸1-95對應全長食蟹猴CD3ε蛋白胺基酸23-117且因此包含野生型全長食蟹猴CD3ε的細胞外結構域(本文公開於SEQ ID NO: 2下，可從Uniprot數據庫登錄號Q95LI5下獲得)。克隆的融合蛋白與野生型序列胺基酸位置57相比進一步在胺基酸位置35包含一個丙胺酸至纈胺酸的交換。

1.2 人和食蟹猴CD3ed-Fc 的表現和純化

【0825】 生長在無F17血清的懸浮培養基(Life)中的自由式HEK293細胞用表現質體瞬時轉染。使用Cellfectin轉染試劑(Life)實施代表CD3ε和CD3δ細胞外結構域(ECD)亞單位的兩種質體的共轉染。在37°C培養細胞7天。包含重組蛋白的培養基上清通過離心收穫並通過過濾(0.22μm)澄清。

【0826】 對於純化，在蛋白A基質(GE)上捕獲Fc-融合蛋白變體並通過pH轉移洗脫。通過尺寸排阻層析(SEC)使用Superdex 200 (GE)和最終超濾濃縮步驟精緻蛋白後，將蛋白用於進一步試驗。

【0827】 在蛋白A上捕獲後將人異二聚體額外應用至His-Trap管柱

(GE)並除鹽。將洗脫的蛋白應用至Streptavidin管柱(GE)並在通過使用Superdex 200 (GE)的SEC最終精緻前用D-脫硫生物素洗脫。該策略用於從同型二聚體分離異二聚體。

1.3人/食蟹猴交叉反應抗CD3抗體的生成

【0828】 將人和食蟹猴CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA分別克隆入Aldevron專有免疫載體(pB8和VV8)並用於大鼠的基因免疫。免疫組MR12-266 (“CD3-食蟹猴”)的大鼠最初用人CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA免疫，隨後進一步用人和食蟹猴CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA的混合物兩次免疫。4次基因應用(IS24d-4)後，在免疫步驟的24天取免疫血清。稀釋在PBS 1% BSA中的血清，在共轉染實驗中通過流式細胞術使用靶cDNA瞬時轉染的哺乳動物細胞對該測試血清進行測試以獲得人和食蟹猴CD3 ϵ 和CD3 δ TCR複合物。此外，將免疫血清在下列細胞系上測試： Jurkat E6-1 (表現人TCR)、Jurkat-RT-T3.5 (TCR陰性)和食蟹猴HSC-F (表現食蟹猴TCR)；未獲得對於食蟹猴TCR陰性的細胞系。將10 μ g/ml的山羊抗大鼠IgG R-藻紅蛋白偶聯物 (Southern Biotech, #3030-09) 用作第二抗體。

【0829】 當與用不相關的cDNA轉染的細胞比較時，可在免疫的動物中檢測到特別針對用CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA的組合轉染的細胞的免疫血清的特異反應性。當與TCR-陰性細胞系(RT-T3.5)相比時，其對於對TCR陽性的Jurkat細胞系(E6-1)相同檢測有效，在食蟹猴HSC-F細胞系上檢測到明顯較少但仍顯著的信號(參見表1)。

【0830】 表1:藉由流式細胞術對每只動物中針對TCR-複合物的免疫血清的特異反應性的檢測。數據表示為相對螢光強度(rfu)的幾何平均值。

		pXL-CD3e- 人+ pXL- CD3d-人	pXL-CD3e- 食蟹猴 + pXL- CD3d-食蟹猴	pB1_ 不相關	Jurkat-E6-1	Jurkat-RT-T3.5	食蟹猴 HSC-F
	w/o一抗	5	5	4	7	10	6
	OKT3	-	-	-	858	25	-
	FN18	-	-	4	7	10	1256
	小鼠-抗-HA	6	6	-	-	-	-
	大鼠-抗-myc	9	7	1033	10	14	9
大鼠#2	1:1000	290	273	5	186	36	55
	1:5000	79	86	5	65	21	20
大鼠#2	1:1000	499	401	5	390	55	75
	1:5000	147	110	4	126	28	25
大鼠#3	1:1000	239	247	5	108	30	31
	1:5000	89	92	4	32	17	9
大鼠#4	1:1000	280	283	5	176	37	73
	1:5000	97	110	4	55	22	23
大鼠#5	1:1000	208	137	4	99	31	11
	1:5000	61	65	4	47	19	7

【0831】 免疫組MR12-265 (“CD3-hum”)的大鼠與克隆入相應表現載體的人CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA共免疫。4次基因應用(IS24d-4)後，在免疫步驟的24天取免疫血清。稀釋在PBS 1% BSA中的血清，在共轉染實驗中通過流式細胞術使用用靶cDNA瞬時轉染的哺乳動物細胞測試對該測試血清進行以獲得人和食蟹猴CD3 ϵ 和CD3 δ TCR複合物。將10 μ g/ml的山羊抗大鼠IgG R-藻紅蛋白偶聯物(Southern Biotech, #3030-09) 用作第二抗體。此外，在下列細胞系測試了免疫血清：Jurkat E6-1 (表現人TCR)、Jurkat-RT-T3.5 (TCR陰性)和食蟹猴HSC-F (表現食蟹猴TCR)；未獲得對於食蟹猴TCR陰性的細胞系。將10 μ g/ml的山羊抗大鼠IgG R-藻紅蛋白偶聯物(Southern Biotech, #3030-09)用作第二抗體。

【0832】 當與用不相關的cDNA轉染的細胞比較時，可在免疫的動物中檢測到特別針對用CD3 ϵ 和CD3 δ cDNA的組合轉染的細胞的免疫血清的特異反應性。當與TCR-陰性細胞系(RT-T3.5)相比時，其對於對TCR陽性的Jurkat細胞系(E6-1)的檢測的情況也同樣有效，但在食蟹猴HSC-F細胞系上檢測到明顯較少的信號(然而在陽性大鼠中仍顯著)(參見表2)。

【0833】 表2. 藉由流式細胞術對每只動物中針對TCR-複合物的免疫血清的特異反應性的檢測。數據表示為相對螢光強度的幾何平均值(rfu).

		pXL-CD3e- 人 + pXL- CD3d-人	pXL-CD3e- 食蟹猴 + pXL- CD3d-食蟹猴	pB1_ 不相關	Jurkat-E6-1	Jurkat-RT-T3.5	食蟹猴 HSC-F
	w/o 一抗	5	5	4	7	10	6
	OKT3	-	-	-	858	25	-
	FN18	-	-	4	7	10	1256
	小鼠-抗- HA	6	6	-	-	-	-
	大鼠-抗-myc	9	7	1033	10	14	9
大鼠#1	1:1000	230	132	5	170	33	50
	1:5000	78	40	4	54	19	15
大鼠#2	1:1000	216	136	6	216	48	32
	1:5000	75	40	4	66	24	11
大鼠#3	1:1000	73	54	5	56	25	7
	1:5000	25	20	4	23	15	6
大鼠#4	1:1000	70	56	5	41	25	8
	1:5000	25	18	4	15	15	6
大鼠#5	1:1000	65	37	5	42	20	7
	1:5000	24	17	4	17	14	6

【0834】 處死具有陽性血清的大鼠並將B細胞與小鼠骨髓瘤細胞融合。獲得的融合瘤在用人或食蟹猴CD3ε和CD3δ表現質體轉染的HEK293細胞上、在Jurkat E6.1 (CD3+)和Jurkat T3.5 (CD3-)上通過流式細胞術篩選。通過表面等離子體共振將融合瘤克隆的上清液用於評估通過固定分析物為25nM的針對人和食蟹猴CD3ε/δ複合物的單點動力學(數據示於表3)。

【0835】 表3: 藉由流式細胞術和Biacore分析的不同融合瘤克隆上清液的特異反應性檢測。對不同細胞系的上清進行了測試(Jurkat E6-1、Jurkat-RT-T3.5和食蟹猴HSC-F)。分別針對來自人和食蟹猴的CD3ε/d實施了Biacore分析。

樣品-ID	Biacore 人 CD3ε/δ[RU] 25nM	Biacore 食蟹猴 CD3ε/δ [RU] 25nM
3G5-E10	27	3
18G9-H11	7	-7
12D2-E5	27	5
6C9-C9	26	32
11F9-F8	11.5	16
8H2-F3	32.5	40
4B4-D7	11	14
4E7-C9	2,5	10
13C1-F6	17	15.5
11D7-C3	17	10
13H2-C3	16	7
10E6-G6	10.5	0
12G3-E8	24	17
11F3-B9	22	17
20E3-B5	11	5
10F4-C10	22	27
11H3-E5	7	9
18F5-H10	未獲得	未獲得
18H11-F10	35	55
20E5-F10	12	8
樣品-ID	Biacore 人 CD3ε/δ[RU] 25nM	Biacore 食蟹猴 CD3ε/δ [RU] 25nM
3H6-D2	9.5	7
8C2-F7	4.5	3

5B1-G2	1	0.5
7B7-F10	28	42
20B5-F10	1	9.5
16D3-E4	-2	-2
1E6-B8	未獲得	未獲得
16F8-A7	17.5	22.5
11A8-D6		
3E8-G1		
20G6-F3		
9D7-B5	未獲得	未獲得
9G5-G10		
17A11-D3		

【0836】 擴大陽性克隆並通過RT-PCR分離可變重鏈和輕鏈的相應cDNA。將VH和VL序列克隆入與人CH1、IGHG1-骨架或κ鏈融合的表現載體進而表現Fab-片段以及完整的IgG。

1.4 IgG和Fab-片段的表現

【0837】 編碼IgG的重鏈和輕鏈和Fab-片段的表現質體在大腸桿菌NEB 10-β (DH10B衍生物)中繁殖。從大腸桿菌使用QIAGEN Plasmid Plus Kit (目錄號: 12991)製備用於轉染的質體。

【0838】 生長在Freestyle Medium (Invitrogen)的HEK 293-FS細胞用所示的編碼重鏈和輕鏈的LC和HC質體使用293fectin (Invitrogen)轉染試劑如製造商所述轉染。細胞在37°C、8% CO2的Kuhner ISF1-X震動溫育器中以110rpm培養。培養7天后，將細胞通過離心去除，添加10 % Vol/Vol的1M Tris HCl pH 8,0並經由0,2μM瓶頂過濾器過濾上清以去除顆粒CODV-IgG1構築體。通過在蛋白A管柱(HiTrap蛋白A HP管柱，GE Life Sciences)上的親和層析純化。從管柱用0,1M檸檬酸, pH 3.0洗脫後，使用配製於PBS 的HiPrep 26/10除鹽管柱(Gibco 14190-136)對CODV-IgG1構築體除鹽。

【0839】 通過 HisTrap 高性能管柱 (GE Healthcare, Cat. No.: 17-5248-02)純化雙特異性CODV-Fab構築體。從管柱(洗脫緩衝液：20 mM

磷酸鈉，0.5 M NaCl，500 mM咪唑，pH 7.4)洗脫後，收集包含組分的蛋白並使用配製於PBS的HiPrep 26/10除鹽管柱(Gibco 14190-136)除鹽。

【0840】 為從聚集物分離單體，使用HiLoad Superdex 200 26/60 320ml管柱(GE Healthcare目錄號: 29-9893-36)在PBS(Gibco 14190-136)中對於兩種構築體CODV-IgG和CODV-Fab片段實施了高分辨率分餾步驟。收集單體組分並使用Vivaspin 20離心管柱(VS2002 Sartorius Stedim biotech)濃縮至1mg/ml且使用0.22 μ m膜(Millex® Syringe Filters SLGV033RS)過濾。

【0841】 蛋白濃度通過測量在280 nm的吸光度確定。每批次通過SDS-PAGE在還原和非還原條件下分析以確定每種單體亞單位的純度和分子量。

1.5抗CD3抗體親和力的評估

1.5.1人和食蟹猴CD3 ϵ / δ 兩者親和力的評估

【0842】 結合抗CD3的Fab或CODV-Fab的結合親和力通過表面等離子體共振(SPR)使用Biacore3000儀器(GE Healthcare)測量。試驗緩衝液為HBS-EP (BR-1001-88，GE Healthcare)。CD3 ϵ / δ -Fc融合蛋白的捕獲使用人抗體捕獲套組(GE Healthcare)實現。使用胺偶聯套組(BR-100-50，GE Healthcare)將捕獲抗體與CM5芯片(BR-1001-88，GE Healthcare)偶聯至約12,000 RU。以10 μ l/min捕獲CD3 ϵ δ -Fc融合蛋白至約70 RU以獲得30 RU的值。與抗CD3 Fab或CODV-Fab的結合動力學以30 μ l/min在締合和解離階段分別測量240秒和600秒。使用在試驗緩衝液中3-400nM的Fab的兩倍稀釋液。全部Fab濃度一式兩份地進行。與兩份空白緩衝液進行雙重比較。捕獲表面的再生用3M MgCl₂溶液以30 μ l/min用1分鐘注射實施。使用BIA評估軟體v.4.1 (GE Healthcare)用於數據分析。數據使用1:1具有質量轉移的Langmuir模型整體擬合。

【0843】 抗CD3 IgG和CODV-Fc蛋白結合親和力的測量，除捕獲抗體外，類似與對於Fab和CODV-Fab的結合試驗實施。在這種情況中，將His捕獲套組(28-9950-56, GE Healthcare)用於經由His-標籤捕獲人CD3-Fc蛋白。對於與食蟹猴CD3-Fc的結合試驗，將Strep-MAB經典抗體(2-1507-001, IBA)用作捕獲抗體。在這種情況中，再生溶液為10mM甘胺酸緩衝液pH2.0。

【0844】 表4: 藉由Biacore測量的所選CD3抗體針對人和食蟹猴CD3ε/δ複合物的親和力。

CD3 εδ	克隆 (Fab 片段)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi2	比率 KD (食蟹 猴) / KD(人)
人	12D2-E5	5.4E+06	6.2E-03	35	1.2E-09	0.34	4
食蟹猴	12D2-E5	穩定狀態	穩定狀態	8	4.8E-09	0.129	
人	10E6-G6	1.4E+05	2.0E-03	37	1.4E-08	0.218	1
食蟹猴	10E6-G6	1.9E+05	2.4E-03	18	1.3E-08	0.218	
人	4E7-C9	8.9E+04	1.6E-03	29	1.7E-08	0.244	1
食蟹猴	4E7-C9	9.8E+04	1.5E-03	20	1.5E-08	0.232	
人	12G3-E8	1.1E+05	1.1E-03	30	9.3E-09	0.307	1
食蟹猴	12G3-E8	1.7E+05	1.8E-03	15	1.0E-08	0.349	
人	5B1-G2	6.0E+04	3.9E-04	36	6.5E-09	0.218	1
食蟹猴	5B1-G2	3.4E+04	1.5E-04	20	4.3E-09	2.1	
人	18F5-H10	2.0E+05	1.8E-04	28	8.9E-10	0.235	1
食蟹猴	18F5-H10	1.4E+05	1.3E-04	15	8.9E-10	0.224	
人	18G9-H11	2.5E+05	1.1E-03	31	4.4E-09	0.975	6
食蟹猴	18G9-H11	5.1E+04	1.2E-03	18	2.4E-08	0.617	
人	4B4-D7	1.1E+05	2.9E-03	22	2.7E-08	0.147	1
食蟹猴	4B4-D7	1.1E+05	2.7E-03	12	2.4E-08	0.188	
人	1E6-B8	9.3E+04	3.9E-03	26	4.1E-08	0.157	1
食蟹猴	1E6-B8	1.0E+05	4.2E-03	15	4.2E-08	0.122	

CD3 εδ	克隆 (Fab 片段)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi2	比率 KD(食 蟹猴) / KD(人)
人	13H2-C3	1.7E+05	4.9E-03	20	2.9E-08	0.317	1
食蟹猴	13H2-C3	1.8E+05	5.9E-03	12	3.2E-08	0.166	
人	20G6-F3	3.5E+04	2.7E-04	21	7.7E-09	0.208	1
食蟹猴	20G6-F3	2.7E+04	2.2E-04	15	8.2E-09	0.184	
人	11F9-F8	7.7E+04	4.0E-04	22	5.2E-09	0.137	1
食蟹猴	11F9-F8	8.3E+04	3.6E-04	13	4.4E-09	0.109	
人	20E5-F10	9.9E+04	4.3E-04	25	4.3E-09	0.125	1
食蟹猴	20E5-F10	1.2E+05	3.4E-04	14	2.9E-09	0.104	
人	SP-34	1.1E+06	3.0E-03	34	2.7E-09	2.3E-01	5
食蟹猴	SP-34	2.2E+05	2.8E-03	34	1.3E-08	4.7E-01	

SP-34用作IgG

1.5.2 藉由流式細胞術測定抗CD3抗體與表現在HEK293F細胞表面的huCD3ε、huCD3δ和huCD3ε/δ的結合

【0845】 為分析抗體與表現在細胞表面的人CD3ε和人CD3δ的結合，用兩種抗體單獨或共轉染來轉染HEK293細胞，並藉由流式細胞術測量信號。對於轉染步驟根據製造商的說明使用FuGENE HD轉染試劑(Promega, #E2311)。

【0846】 HEK293F細胞以6E6細胞每管接種於具有過濾器(Greiner bio-one)的50 ml Cellstar Cellreactor管中的Freestyle293培養基 (Gibco)。根據FuGENE方案完成轉染。複合物的製備在無酚紅的OptiMEM (Gibco)中以3:1的比例完成(使用3.0:1的FuGENE®HD:DNA的比率用於在T-25燒瓶中的8,000 μl 培養基生長的293F細胞的轉染的方案，<http://www.promega.com/techserv/tools/FugeneHdTool/default.aspx>)。

【0847】 細胞在37°C和5% CO2的振動器上溫育。轉染細胞在1-3天收穫且抗體的結合藉由流式細胞術分析。

【0848】 用於染色的抗體以 1 μg 接種於 96-孔 U-底懸液培養板 (Greiner bio-one) 中具有 50 μl 的 FBS 的每孔。收穫的轉染細胞在具有 FBS 的染色緩衝液中重懸並以 50 μl 每孔添加至抗體。將細胞在 4°C 暗處溫育 30 分鐘並洗滌兩次。0.5 μg 第二抗體山羊 F(ab')₂ 抗人 IgG-FITC (Beckman Coulter, #732598) 或山羊 F(ab')₂ 抗人 κ -PE (Southern Biotech, #206209) 分別在每孔中與 0.5 μg 7-AAD 每孔的組合，加入 100 μl 具有 FBS 的染色緩衝液。細胞在 4°C 暗處溫育 15min 並洗滌兩次。對於測量，將細胞在 200 μl 具有 FBS 的染色緩衝液中重懸。分別使用 MACSQuant (Miltenyi Biotec) 或 LSRII (BD) 流式細胞術測量細胞。使用 FlowJo 軟體 (Tree Star, Inc.) 實施進一步的數據分析。讀取對於抗體染色陽性的 7-AAD 陰性單細胞的百分比 (數據示於表 5)。

1.5.3 藉由 SPR 的抗 CD3 Fab 與 huCD3 ϵ / δ 和 huCD3 ϵ / γ 的結合

【0849】 藉由 SPR 使用 HBS-EP 緩衝液運行的 BIAcore 300 儀器測試結合。以 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ 經由 Fc-標籤藉由固定在 CM5 感應芯片上的抗人 Fc 捕獲抗體 MAB1302 (Millipore) 捕獲重組 huCD3 蛋白 (ϵ / δ (PB01226), ϵ / γ (PB01225))。將抗 CD3 Fab 以 100 nM 用 240 秒和 300 秒的締合和解離時間用作分析物。每次循環後，藉由 10 mM 甘胺酸緩衝液 pH 2.5 的 2 分鐘脈衝再生表面。

【0850】 當僅 huCD3 δ 表現在 HEK293F 細胞表面時，藉由流式細胞術不能檢測到信號。相反，幾乎所有的抗體可與用僅 huCD3 ϵ 轉染或 huCD3 ϵ 與 huCD3 δ 共轉染的細胞結合，表明 huCD3 ϵ 作為表位是必需的。在 Biacore 試驗中，與 huCD3 ϵ 的結合表明與是否使用 δ 或 γ 鏈用於重組蛋白無關，表明 huCD3 ϵ 作為抗原是足夠的。當合作鏈存在時，抗體 12D2 例外地僅與 huCD3 ϵ 結合。

【0851】 δ 或 γ 鏈共表現對於展示該抗體表位蛋白的構象結構可能存在間接效應。對於公開的抗體 OKT3 已展示了相同效應。描述了該抗體與

huCD3ε與huCD3δ或γ分別締合後形成的構象表位相互作用(Salmeron et al., 1991, The Journal of Immunology)。還展示了其僅與huCD3ε亞單位結合(Kjer-Nielsen et al., 2004, PNAS)。由於12D2和OKT3相似的行為，與huCD3ε的相互作用對於12D2是可以設想的。總之，huCD3ε看起來是所有分析的抗體的抗原結構域(數據示於表5)。

【0852】 表5：藉由流式細胞術和Biacore測量的所選CD3抗體針對 huCD3δ、huCD3ε、huCD3ε/δ和huCD3ε/γ複合物的親和力。

	流式細胞術			Biacore	
	% 抗體陽性的轉染細胞 (n=3-6)			100nM Fab 結合的 RU	
克隆	人 CD3δ	人 CD3ε (+/- SEM)	人 CD3ε/δ (+/-SEM)	人 CD3ε/δ	人 CD3ε/γ
10E6	n.b.	96.3 +/- 2.2	93.3 +/- 4.7	11	8
11F9	n.b.	97.0 +/- 1.5	96.0 +/- 2.5	10	7
12D2	n.b.	n.b.	96.3 +/- 2.2	11	5
12G3	n.b.	96.3 +/- 2.2	96.7 +/- 1.9	10	7
13H2	n.b.	93.3 +/- 3.3	93.0 +/- 4.2	9	6
18F5	n.b.	70.6 +/- 11.9	70.4 +/- 9.9	13	7
18G9	n.b.	95.0 +/- 2.5	97.0 +/- 1.5	10	3
1E6	n.b.	87.7 +/- 4.4	91.7 +/- 4.9	10	7
20E5	n.b.	96.7 +/- 1.9	95.3 +/- 3.2	11	8
20G6	n.b.	68.6 +/- 12.1	67.4 +/- 10.4	7	4
4B4	n.b.	71.5 +/- 10.8	69.5 +/- 8.7	11	3
4E7	n.b.	69.0 +/- 12.3	66.4 +/- 10.0	8	6
5B1	n.b.	97.0 +/- 1.5	97.0 +/- 1.5	10	7
OKT3	n.b.	n.b.	70.2 +/- 9.6	4	3

n.b. = 無結合(huCD3ε+huCD3d的結合<20%)

1.6 CD3 Fab與人T細胞的結合

【0853】 CD3-Fab的結合能力藉由流式細胞術確定。將原代人T細胞用作靶細胞。因此，從用EDTA治療的健康捐贈者200ml外周血藉由Ficoll密度離心分離外周血單核細胞(PBMC)。15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich)預先裝載至50 ml Leucosep-管(Greiner bio-one)上。血液用autoMACS清洗緩衝

液+ 1% BSA (Miltenyi Biotec)稀釋並裝載於共10只製備的管的膜上。1000 xg 無制動離心管10min。收集PBMC並用autoMACS清洗緩衝液+ 1% BSA 洗滌三次。最後，在autoMACS運行緩衝液(Miltenyi Biotec)中重懸PBMC用於藉由autoMACSpro技術根據製造商的說明使用泛T細胞分離套組(Miltenyi Biotec)分離T淋巴細胞。分離的T細胞的純度藉由MACSQuant流式細胞術使用人7色免疫表型套組(Miltenyi Biotec)分析。分離的T細胞在具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中重懸並將100 µl每孔中的1E5細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板(Greiner bio-one)中。Fab 抗體在PBS (Invitrogen)中1:3系列稀釋並將每種以30000 ng/ml終濃度添加5 µl至細胞。

【0854】 試驗在4°C溫育45分鐘。細胞用具有FBS的染色緩衝液洗滌兩次且將1 µg第二抗體山羊F(ab')₂抗人κ-FITC (Beckman Coulter, #732621) 每孔添加至每孔的100 µl染色緩衝液中。試驗在4°C溫育20分鐘並在此後洗滌兩次。細胞在具有FBS的150 µl染色緩衝液中重懸並使用MACSQuant (Miltenyi Biotec)或LSRII (BD)流式細胞術測量。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取對於抗體結合陽性的細胞百分比。僅用第二抗體處理而無一抗的細胞用於設置入口。EC50曲線藉由XLfit (Algorithm 205)計算，EC50值以斜率拐點計算 (數據示於表6)。

【0855】 表6：藉由流式細胞術測量的CD3 Fab與人T細胞的親和力。給出的是從曲線計算的平均EC50。

抗體	與人 T 細胞的結合，EC50 [nM] 平均值+/- SEM		
12D2-E5-Fab	3.8	+/-	0.2
4B4-D7-Fab	15.3	+/-	3.0
1E6-C9-Fab	18.7	+/-	3.5
10E6-G6-Fab	4.7	+/-	0.9
4E7-C9-Fab	6.2	+/-	0.8
12G3-E8-Fab	4.4	+/-	0.3
5B1-G2-Fab	11.1	+/-	3.6
18F5-H10-Fab	4.1	+/-	0.0

18G9-H11-Fab	1.7	+/-	0.5
13H2-C2-Fab	14.3	+/-	0.9
20G6-F3-Fab	14.0		(n=1)
11F9-F8-huFab	11.6		(n=1)
20E5-F10-huFab	8.2		(n=1)

1.7 CD3 Fab的安全性

【0856】 1.7.1藉由CD25+和CD69+在人T細胞上的表現測量CD3 Fab的安全性CD3 Fab抗體對T細胞活化狀態的作用，作為安全性的讀數，藉由基於流式細胞術的活化標記物CD25和CD69在原代人T細胞表面上的表現檢測分析而讀出。

【0857】 分離的原代人T淋巴細胞在RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + 10% FCS (Invitrogen)中重懸並將2.5E5細胞接以100 µl每孔接種於96-孔U-底懸浮培養平板(Greiner bio-one)中。

【0858】 將5µl Fab CD3抗體以30 000 ng/ml的終濃度添加至細胞。試驗在37°C 的5% CO2中溫育20h。

【0859】 溫育時間後，離心細胞並在100 µl具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中用下列標記的抗體於4°C染色15分鐘：CD25-V450、CD69-APC。

【0860】 染色後洗滌細胞兩次，在150 µl具有FBS的染色緩衝液中重懸，並使用LSRII (BD)流式細胞術測量5000細胞。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取CD25陽性和CD69陽性的T細胞百分比(表7)。

【0861】 表7: 藉由人T細胞上CD25+和CD69+的表現測量的CD3 Fab安全性

抗體	CD25+，人 T 細胞的活化百分比 標準化至 PBS C = 30000ng/ml n=1	CD69+，人 T 細胞的活化百分比 標準化至 PBS C = 30000ng/ml n=1
11H3-E5-Fab	0.7	0.5
12D2-E5-Fab - SEC	3.2	11.1
4B4-D7-Fab	2.5	5.4
1E6-B8/B9-C9-Fab	1.8	3.2
10E6-G6-Fab	0.8	2.6
4E7-C9-Fab	0.4	0.1
12G3-E8-Fab	0.0	1.5
5B1-G2-Fab	0.4	4.2
6F4-D10-Fab	2.1	6.4
18F5-H10-Fab	0.0	0.1
18G9-H11-Fab	0.7	2.2
13H2-C2-Fab	0.5	0.4
13C1-F6-Fab	0.4	0.2
1E6-B8/B9-C9-Fab	0.6	1.7
20G6-F3-Fab	0.2	3.2
1E6-B8/B9-C9-Fab	2.5	7.8
1E6-B8/B9-C9-Fab	0.1	1.0
11F9-F8-huFab	1.0	0.8
20E5-F10-huFab	1.5	1.3

1.7.2 藉由 CD4+/CD69+、CD4+/CD25+、CD8+/CD69+和 CD8+/CD25+在人 T 細胞上的表現測量 CD3 Fab 安全性

【0862】 CD3 Fab抗體對T細胞活化狀態的作用，作為安全性的讀數，藉由基於流式細胞術的活化標記物CD25和CD69在原代人T細胞表面上的表現檢測分析。僅測試T淋巴細胞且在孔中填充了50 µl RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + 10% FCS，或將靶細胞(即THP-1細胞系)以2.5E4細胞每孔添加至50 µl RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS中。雙特異性抗體在PBS(Invitrogen)中1:3系列稀釋並將每種以30 000 ng/ml的最終最大濃度添加5 µl至細胞。在37°C5% CO2中溫育試驗20h。溫育時間後，離心細胞並在100 µl具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中用下列標記的抗體於4°C染色15

分鐘：CD4-PE、CD8-APC-Cy7、CD25-APC、CD69-PE-Cy7。作為Fluorescence Minus One (FMO)對照，如上文所述染色激活的T細胞，但在一個管中藉由其同型(Isotype APC-IG1k)替代CD25並在第二管中藉由其同型(Isotype PE-Cy7-IG1k)替代CD69。染色後將細胞洗滌兩次，在150μl具有FBS的染色緩衝液中重懸，並使用LSRII (BD)流式細胞術測量5000細胞。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取CD4+CD25+、CD4+CD69+、CD8+CD25+和CD8+CD69+的T細胞的百分比。根據FMO對照設置入口(參照表8)。

【0863】 表8：藉由人T細胞上CD4+/CD69+、CD4+/CD25+、CD8+/CD69+和CD8+/CD25+的表現測量的CD3 Fab的安全性

抗體	CD4+/CD69+ ，活化百分比 標準化至 BS C=100nM 平均值+/- SEM			CD8+/CD69+ ，活化百分比 標準化至 BS C=100nM 平均值+/- SEM			CD4+/CD25+ ，活化百分比 標準化至 BS C=100nM 平均值+/- SEM			CD8+/CD25+ ，活化百分比 標準化至 BS C=100nM 平均值+/- SEM		
20G6-F3-Fab	0.1	+/-	0.1	0.0	+/-	0.0	0.4	+/-	0.1	0.0	+/-	0.1
4B4-D7-Fab	3.2	+/-	1.1	0.3	+/-	0.3	1.3	+/-	0.6	0.0	+/-	0.0

實施例2: CD123序列

2.1 CD123 (IL3RA)-hFc融合表現質體(CD123-Fc)的構建

【0864】 使用包含cDNA的質體作為模板，將人和食蟹猴CD123融合蛋白在具有包括GS-連接子(獼猴蛋白中使用)、鉸鏈區、額外攜帶Strep-II標籤(僅人蛋白版本)的人免疫球蛋白IgG的CH2和CH3結構域的閱讀框中生成。

【0865】 使用人基因組DNA作為模板，擴增包含信號肽的人CD123 (IL3RA)細胞外結構域。獲得的擴增裂解和純化的PCR產物藉由連接PCR組合並藉由InFusion方法使用NheI和HindIII位點連接入哺乳動物表現載體pXL。獲得的成熟人CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白的序列公開於SEQ ID

NO: 196下。胺基酸1-284對應全長野生型人CD123蛋白(本文公開於SEQ ID NO: 194下，可從NCBI數據庫登錄號 NP_002174.1下獲得)胺基酸22-305，且因此對應人CD123細胞外結構域。

【0866】 為克隆食蟹猴CD123，從食蟹猴種群血液中製備cDNA。使用該分離的cDNA作為模板，擴增包含信號肽的獼猴CD123 (IL3ra)細胞外結構域。獲得的擴增裂解和純化的PCR產物藉由連接PCR組合並藉由InFusion方法使用NheI和HindIII位點連接入哺乳動物表現載體pXL。獲得的成熟人CD123 Strep-II標籤Fc-融合蛋白序列公開於SEQ ID NO: 197下。胺基酸1-284對應全長野生型食蟹猴CD123 蛋白 (本文公開於SEQ ID NO: 195下，可從NCBI數據庫登錄號NP_002174.1下獲得)的胺基酸22-305，且因此對應人CD123細胞外結構域。

2.2人和食蟹猴CD123-Fc的表現和純化

【0867】 生長在無F17血清的懸浮培養基(Life)中的自由式HEK293細胞用表現質體瞬時轉染。使用Cellfectin轉染試劑(Life)實施轉染。在37°C培養細胞7天。包含重組蛋白的培養基上清藉由離心收穫並藉由過濾(0.22μm)澄清。

【0868】 對於純化，在蛋白A基質(GE)上捕獲Fc-融合蛋白變體並藉由pH轉移洗脫。藉由尺寸排阻層析(SEC)使用Superdex 200 (GE)和最終超濾濃縮步驟精緻蛋白後，將蛋白用於進一步試驗。

2.3來自融合瘤的人和食蟹猴CD123大鼠IgG兩者親和力的評估

【0869】 用融合瘤上清使用Proteon XPR36 (Biorad)以一次性動力學的方式實施了針對與人CD123的結合親和力和與食蟹猴CD123的交叉反應的抗CD123大鼠IgG的篩選。使用山羊抗大鼠IgG (112-005-071, Jackson Immuno Research)建立捕獲試驗。以垂直方向使用胺偶聯套組(176-2410,

Biorad)將捕獲的抗體包被在GLC芯片上(176-5011,Biorad)至約8000 RU。垂直方向大鼠IgG至約200 RU的捕獲導致CD123-Fc Rmax值對於多至100 RU。與人和食蟹猴CD123-Fc 融合蛋白的結合動力學，在水平方向以100 $\mu\text{l}/\text{min}$ 對於締合和解離分別測量120秒和600秒。將CD123-Fc蛋白用於6 nM-100 nM的二倍稀釋液。將PBSET緩衝液(176-2730, Biorad)用作試驗緩衝液。再生藉由以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 注射10mM甘胺酸緩衝液(pH 1.5) 18秒實現。使用ProtonManager軟體v3.0實施數據處理和分析。用1:1 Langmuir 模型完成傳感圖擬合。基於親和性 $KD < 1$ 的人CD123和與食蟹猴的交叉反應性選擇克隆。

Fab和CODV-Fab

【0870】 抗 CD123 結合 Fab 或 CODV-Fab 的結合親和力使用Biacore3000儀器(GE Healthcare)測量。試驗緩衝液為HBS-EP (BR-1001-88, GE Healthcare)。CD123-Fc 融合蛋白的捕獲使用人抗體捕獲套組(GE Healthcare)實現。捕獲的抗體與CM5芯片(BR-1001-88, GE Healthcare) 使用胺偶聯套組(BR-100-50, GE Healthcare)偶聯至約12.000 RU。CD123-Fc融合蛋白以10 $\mu\text{l}/\text{min}$ 捕獲至約70 RU以獲得30 RU 的Rmax值。與抗CD123 Fab或CODV-Fab的結合動力學以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 對於締合和解離階段分別測量240秒和600秒。使用試驗緩衝液中3-200nM 的Fab二倍稀釋液。全部Fab濃度與用於雙重空白的兩份緩衝空白共同運行兩次。捕獲表面的再生以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 用3M MgCl_2 溶液注射1分鐘實施。使用BIAevaluation軟體v.4.1 (GE Healthcare)用於數據分析。數據使用具有質量轉移的1:1 Langmuir模型整體擬合。

IgG和CODV-Fc 蛋白

【0871】 抗CD123 IgG和CODV-Fc蛋白結合親和力的測量，除捕獲抗體外，與用於Fab和CODV-Fab的結合試驗相似實施。在該情況中，使用

Strep-MAB 經典抗體 (2-1507-001, IBA) 經由其 StrepII- 標籤捕獲人 CD123-Fc。此處再生溶液為10mM甘胺酸緩衝液pH2.0。

2.4 人和食蟹猴交叉反應的抗CD123抗體的生成

【0872】 將人和食蟹猴CD123 cDNA分別克隆入Aldevron專有免疫載體(pB8和VV8)。免疫組MR13-296的三隻大鼠用免疫載體IL3RA-hum.-ECD (aa19-305)進行免疫。4次基因應用(IS24d-4)後，在免疫步驟的24天取免疫血清。稀釋在PBS 1% BSA中的血清藉由流式細胞術使用用人 and 食蟹猴IL3RA cDNA變體IL3RA-hum.ECD和IL3RA-hum.D3瞬時轉染的哺乳動物細胞測試。

【0873】 當與用不相關的cDNA轉染的細胞相比時，可在全部免疫的動物中檢測到免疫血清針對用pB1-IL3RA-hum.ECD以及用IL3RA-食蟹猴(pFF1262)轉染的細胞和THP-1細胞的特定反應性。

【0874】 處死具有陽性血清的大鼠並將B細胞與小鼠骨髓瘤細胞融合。獲得的融合瘤藉由在用人或食蟹猴CD123表現質體轉染的HEK293細胞上、不同表現CD123的細胞系上篩選 (數據示於表10)。

【0875】 將靶細胞以5E4細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板中(每孔50 μ l具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen))。

【0876】 將融合瘤上清在PBS(Invitrogen)中1:3系列稀釋並將50 μ l每種以1 μ g/ml的最終最大濃度添加至細胞。將試驗在4°C 溫育45 min。

【0877】 用具有FBS的染色緩衝液洗滌細胞兩次並將1 μ g第二抗體山羊抗大鼠IgG (H+L)-Alexa Fluor 488 (Invitrogen-Life Technologies, #MH10520)添加至每孔100 μ l具有FBS的染色緩衝液中。將試驗在4°C溫育15分鐘且之後洗滌兩次。

【0878】 將細胞在每孔200 μ l具有FBS的染色緩衝液中重懸並使用

MACSQuant (Miltenyi Biotec)或LSRII (BD)流式細胞術測量。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取對於抗體結合陽性的細胞百分比。將僅用二抗而無一抗處理的細胞用於設置入口。曲線藉由XLfit (Algorithm 205)計算。

【0879】 與檢測不到信號的未轉染的HEK293細胞相比，克隆與CD123的特異性結合可展示在轉染的HEK293表面上(數據未展示)。抗體的結合是濃度依賴的，具有0.4-17.7 ng/ml的EC50值 (表9)。

【0880】 表9：藉由流式細胞術檢測的融合瘤上清中大鼠IgG克隆的特異性CD123結合。使用CD123轉染的HEK293作為靶細胞和山羊抗-大鼠IgG (H+L)-Alexa Fluor 488 作為二抗測量抗體的濃度依賴性結合。給出的是曲線計算的EC50值。

抗體	EC50 [ng/ml]
BFX - 1A6	6.4
BFX - 1E1	2.2
BFX - 2B8	5.5
BFX - 2F4	4.5
BFX - 2F8	3.4
BFX - 2H7	17.7
BFX - 3B10	2.0
BFX - 3E3	2.0
BFX - 5A5	10.1
BFX - 6B10	5.0
BFX - 6C10	6.1

BFX - 6D6	0.9
BFX - 8B11	0.4
BFX - 9B8	1.2
BFX - 9D7	0.9
BFX - 9F6	1.3
BFX - 9H2	14.9

【0881】 表10: CD123抗體與表現重組CD123和CD123的細胞的結合數據。結合數據展示CD123抗體針對來自人和食蟹猴的重組CD123蛋白的親和力。藉由流式細胞術檢測細胞表面上的結合。SP2指表現CD123的N-末端截斷(D1區)變體的細胞。抗體藉由Proton XPR36對其與IL3結合CD123的競爭能力進行檢測。

克隆	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM) 人	KD (nM) 食蟹猴	Mol m-13	THP -1	OCI-AM L3	SP2	Basophils	IL3 阻斷
1E1	4.6E+05	1.1E-04	0.23	0.72	+	+	+	+	+	-
2B8	6.6E+05	1.2E-05	0.018	0.77	+	+	+	+	+	-
2F8	1.3E+05	6.6E-05	0.53	0.51	+	+	+	-	+	+
3B10	2.2E+05	0.5E-05	0.21	0.27	+	+	+	-	+	+
3E3	1.6E+05	6.4E-05	0.4	0.12	+	+	+	-	+	+
5A5	1.3E+05	1.2E-04	1.1	0.05	+	+	+	+	+	-
6B10	2.3E+05	1.5E-05	0.15	0.1	+	+	+	+	+	-
6C10	1.8E+05	1.4E-04	0.75	0.79	+	+	+	+	+	-
8B11	4.7E+05	6.2E-06	0.01	0.1	+	+	+	+	+	-
9B8	1.5E+06	2.8E-04	0.19	0.17	+	+	+	+	+	+
9D7	1.0E+06	3.2E-04	0.3	0.07	+	+	+	+	+	+
9F6	1.8E+05	6.7E-06	0.04	0.5	+	+	+	+	+	-

2.5抗CD123大鼠抗體序列的人源化

【0882】 大鼠抗體的人源化藉由 CDR- 移植或藉由 4D 方法 (US20110027266)實施。對於大鼠-抗CD3抗體3E3，識別的最接近的家鼠種系序列的重鏈可變區為 IGHV2S48*01 和 IGHJ3*01 且輕鏈可變區為 IGKJ3*01。計算的大鼠生殖性指數(germinality index) (僅框架序列)對於VH為94.51%且對於VL為98.9%。

【0883】 檢查了潛在的暴露問題殘基且修飾了CDRH2中的一個殘基是修飾的。

【0884】 使用移植方法，基於識別的最接近的人種系序列生成了多種人源化變體：對於VH的IGHV4-59*05和IGHJ4*01 (框架上的生殖性指數：75.82%)；和對於VL的IGLV6-57*01和IGLJ3*01 (框架上的生殖性指數：72.22%)。

【0885】 除CDR移植外，使用4D人源化方案(US20110027266)以人源化大鼠抗CD123 3E3可變輕鏈(VL)和重鏈(VH)結構域。分子動力學(MD)模擬在大鼠抗CD123 3E3的最小化的3D同源模型(用MOE完成；使用的PDB：1FLR)上實施並與藉由LGCR/SDI設計的且可從MOE獲得的源自7條代表性輕鏈(vk1、vk2、vk3、vk4、 λ 1、 λ 2、 λ 3)和7條代表性重鏈(vh1a、vh1b、vh2、vh3、vh4、vh5、vh6)的49種人模型進行了比較。

【0886】 選擇了兩種模型用於“4D人源化”：具有最佳疏水和靜電組成的VI3-vh4和VL3-VH2和CDR外的序列標識。對於大鼠抗CD123 3E3可變結構域和兩種所選模型間的配對締合，基於相應同源模型的 α 碳的最佳3D疊加比對序列。

實施例3:雙特異性CODV-Fab形式的抗體

3.1雙特異性CODV-Fab形式的所選CD3序列與抗CD123 mAb 7G3組合的

克隆以研究其T-細胞銜接活性

【0887】 選擇的CD3抗體序列如I2C、mAb2 (Macrogenics)和稱為“20G6-F3”、“4E7-C9”、“4B4-D7”和“18F5-H10”的序列作為單特異性抗CD3 Fab表現，所述選擇的序列還作為雙特異性CD3xCD123 CODV-Fab使用單株抗體7G3序列表現，獲得CODV-Fab構築體“I2Cx7G3”和稱為“7G3x20G6”、“7G3x4E7”、“7G3x4B4”和“7G3x18F5”，如本文“抗體樣結合蛋白”部分進一步所述。將純化的蛋白用於Biacore試驗以比較針對CD3ε/δ複合物的親和力（數據示於表11）。當將CD3 序列導入雙特異性CODV-Fab形式時，藉由Biacore分析未檢測到親和力的變化。

【0888】 表11: Fab-片段和CODV-Fab間針對來自任何食蟹猴的CD3ε/δ複合物的親和力的比較

	分子	人 k_{on} 1/Ms	人 k_{off} 1/s	人 KD nM	食蟹猴 KD nM
Fab-片段	I2C	1.1E+07	1.3E-03	0.13	0.5
	mAb2	3.1E+05	4.3E-03	13.7	16.3
	BDW-20G6-F3	3.5E+04	2.7E-04	8	8
	BDX-4E7-C9	8.9E+04	1.5E-03	17	15
	BDW-4B4-D7	1.1E+05	2.9E-03	27	24
	BDX-18F5-H10	2.0E+05	1.8E-04	1	1
CODV-Fab	7G3xI2C	4.0E+06	2.0E-03	0.5	0.4
	7G3x20G6	7.2E+04	5.1E-04	7	7
	7G3x4E7	1.2E+05	1.9E-03	16	10
	7G3x4B4	2.7E+05	4.4E-03	17	18

3.2針對CD123和CD3的雙特異性CODV-Fab介導強效重定向T-細胞殺傷

【0889】 這種雙特異性CODV-Fab具有定位T-細胞(藉由結合這種T-細胞至CD3-結合CODV-Fab的CD3-結合部分)至腫瘤細胞的位置(藉由結合這種癌細胞至CODV-Fab的CD123部分)的能力。定位的T-細胞隨後可在本文中稱為"重定向"殺傷的步驟中介導腫瘤的殺傷。構建特異性針對CD123和CD3的雙特異性CODV-Fab其具有單株抗體7G3的抗CD123可變結構域和實

施例1中生成的所選CD3抗體的抗CD3可變結構域。

【0890】 因此，Ficoll密度離心藉由從200 ml用EDTA治療的健康捐贈者外周血分離外周血單核細胞(PBMC)。15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich)預先裝載至50 ml Leucosep-管(Greiner bio-one)上。血液用autoMACS清洗緩衝液 + 1% BSA (Miltenyi Biotec)稀釋並裝載於共10只製備的管的膜上。1000 xg無制動離心管10min。收集PBMC並用autoMACS清洗緩衝液+ 1% BSA洗滌三次。最後，在autoMACS運行緩衝液(Miltenyi Biotec)中重懸PBMC用於藉由autoMACSpro技術根據製造商的說明使用泛T細胞分離套組(Miltenyi Biotec)分離T淋巴細胞。分離的T細胞的純度藉由MACSQuant流式細胞術使用人7色免疫表型套組(Miltenyi Biotec)分析。

【0891】 基於細胞毒性試驗藉由流式細胞術分析雙特異性抗體的T細胞銜接效應。用1 μ M在1 ml RPMI + GlutaMAX I (Gibco)(對於每1E7個細胞)中的CFSE在37°C染色靶細胞(即THP-1細胞系) 15分鐘。之後，洗滌細胞兩次並在RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS (Invitrogen)中重懸。將2.5E4靶細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板 (Greiner bio-one)每孔50 μ l的培養基中。

【0892】 分離的原代人T淋巴細胞在RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS中重懸並以所述的效應器對靶標的比率添加至50 μ l每孔的靶細胞(一般效應器:靶標=10:1)中。

【0893】 將雙特異性抗體在PBS(Invitrogen)中1:3系列稀釋並將每種以3 000 ng/ml的最終最大濃度添加5 μ l至細胞。試驗在37°C5% CO₂中溫育20h。

【0894】 為檢測死亡的細胞，將全部細胞用7-AAD染色。因此，將具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中稀釋的5 μ g/ml 7-AAD添加至每孔並在4°C暗處溫育15min。分別使用MACSQuant (Miltenyi Biotec)或LSRII (BD)

流式細胞術測量細胞。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取CFSE和7-AAD雙重陽性細胞的百分比。

【0895】 例如在表20-22中展示的這些研究結果證明CD123xCD3 CODV-Fab介導腫瘤細胞重定向殺傷的能力。

3.3 重定向T-細胞殺傷的安全性評估

【0896】 雙特異性抗體對T細胞活化狀態的作用作為安全性的讀數，藉由基於流式細胞術的原代人T細胞表面上表現的活化標記物CD25和CD69的表現的檢測分析來讀取。

【0897】 分離的原代人T淋巴細胞在RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + 10% FCS (Invitrogen)中重懸並將2.5E5細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板(Greiner bio-one)的50 µl每孔。

【0898】 僅對T細胞進行測試並用50 µl RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS填充孔，或以2.5E4細胞每孔在50 µl RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS中添加靶細胞(即THP-1細胞系)。

【0899】 雙特異性抗體在PBS(Invitrogen)中1:3系列稀釋並將每種以30 000 ng/ml的最終最大濃度添加5 µl至細胞。

【0900】 溫育時間後，離心細胞並用下列標記抗體在每孔100 µl具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中於4°C染色15min：CD4-PE、CD8-APC-Cy7、CD25-APC、CD69-PE-Cy7。

【0901】 作為Fluorescence Minus One (FMO)如前所述染色對照活化的T細胞，但在一個管中CD25由其同型(同型APC-IG1k)替代且在第二管中CD69由其同型(同型PE-Cy7-IG1k)替代。

【0902】 染色後洗滌細胞兩次，在150 µl具有FBS的染色緩衝液中重懸，並使用LSRII (BD)流式細胞術測量5000細胞。使用FlowJo軟體 (Tree

Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取CD4+CD25+、CD4+CD69+、CD8+CD25+和CD8+CD69+ T細胞的百分比。根據FMO對照設置入口(參見表12)。

【0903】 表12：在細胞毒性試驗中測量的CD123 x CD3 CODV-Fab的活性和藉由CD69的表現測量的安全性

分子	活性 EC50 [ng/ml]	安全性 CD69 表現 細胞百分比/最大百分比
7G3 x I2C	20 ± 9	25.8 ± 7.6
7G3 x OKT3	16 ± 5	25.5 ± 8.0
7G3 x 20G6	18 ± 5	8.7 ± 0.8
7G3 x 4E7	12 ± 3	12.3 ± 2.5
7G3 x 4B4	11 ± 2	11.6 ± 0.8
7G3 x 18F5	61 ± 15	9.8 ± 1.1

3.4抗CD3大鼠抗體序列和雙特異性抗體的人源化

【0904】 藉由CDR-移植或藉由4D方法(US20110027266)實施大鼠抗體人源化。

【0905】 對於大鼠-抗CD3抗體 “20G6”，識別的最接近的家鼠種系為IGHV6S17*01和IGHJ2*01（對於重鏈可變區，且對於輕鏈可變區為IGKV1S21*01和IGKJ4*01）。計算的大鼠生殖性指數(僅框架序列)對於VH為97,80%對於VL為95,5%。

【0906】 使用移植方法的多種人源化變體基於下列生成：

- 1) 在識別的最接近的人種系序列上，IGHV3-30-01_IGHJ4-01對於VH具有77%的框架上的生殖性指數；IGK2D-29-02_IGKJ4-01對於VL具有80%的框架上的生殖性指數)，或
- 2) 或基於識別的具有較低PI的最接近的種系序列，IGVH3-48*02-IGHJ4-01對於VH具有75%的框架上的生殖性指數；IGKV2-28*01-IGKJ4-01對於VL具有77,5%的框架上的生殖性指數，

或

3) 由更遙遠的人種系列(改變種系分支)

(VH的IGVH1-46*01-IGHJ4*01對於具有框架上56%的生殖性指數；
IGKV4*01-IGKJ4*01對於VL具有框架上67,5%的生殖性指數)組成。

【0907】 隨後將人源化序列導入稱為CODV-Fab “7G3 x 20G6”與來自上文所述的抗體7G3的抗CD123序列的組合的CODV-Fab形式。將純化的CD123 x CD3 CODV-Fab用於Biacore試驗以評估CD3ε/δ的親和力(參見表13)。

【0908】 表13：抗CD3抗體20G6所選的人源化變體與重組CD3ε/δ複合物的親和力。

CODV-Fab “7G3 x 20G6” 中使用的人源化序列組合	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)
親本序列	2.17E+04	5.71E-04	46	2.63E-08
VL1A_VH1A	2.86E+04	4.34E-03	46	1.52E-07
VL1B_VH1A	2.99E+04	4.14E-03	45	1.38E-07
VL1C_VH1D	2.30E+04	1.01E-03	58	4.40E-08
VL1D_VH1B	1.86E+04	1.09E-03	62	5.87E-08
VL1D_VH1C	2.22E+04	7.13E-04	71	3.21E-08
VL1D_VH1D	2.40E+04	7.46E-04	59	3.10E-08

【0909】 對於大鼠-抗CD3抗體 4B4-D7，識別的最接近的家鼠種系序列對於重鏈可變區為IGHV6S17*01 (93%的同一性)和IGHJ2*01 (87.5%的同一性)且對於輕鏈可變區為IGKV1S21*01 (93%的同一性)和IGKJ4*01 (100%的同一性)。

【0910】 計算的識別的家鼠V-序列與人種系(僅框架序列)的同一性百分比對於VH為79%且對於VL為77.53%。

【0911】 藉由用額外序列工程化移植，試驗最接近的人種系序列

(IGHV3-30*01_IGHJ6*02 ; IGKV2-30*02/IGKV2D-39*02_IGKJ2*01) 生成 VH和VL的多種人源化變體對。計算的對於人源化V-序列的人生殖性(僅4 IMGT框架序列)列於表14。

【0912】 表14：藉由稱為“B4-D7”的抗體的移植獲得的人源化V-序列的人生殖性百分比。僅基於4 IMGT框架序列計算百分比。

移植的“4B4—D7”變體	%人生殖性指數
VL1Cmodif1	92.1
VL1Cmodif2	91.0
VL1Cmodif3	91.0
VL1Amodif1	97.8
VL1Amodif2	96.6
VL1Amodif3	95.5
VL2C	95.5
VL2D	96.7
VL2F	96.7
VH6Bmodif1	92.3
VH6Bmodif2	90.1
VH6Amodif1	94.5
VH6Amodif2	92.3
VH6Amodif3	91.2
VH6C	95.5
VH6D	93.5

【0913】 除CDR移植，如美國專利申請US20110027266中所述的4D人源方案可用於人源化大鼠抗CD3 4B4-D7可變輕鏈(VL)和重鏈(VH)結構域。分分子動力學(MD)模擬在大鼠抗CD3 4B4-D7的最小化的3D同源模型(用MOE完成；使用的PDB：1FLR)上實施並與藉由LGCR/SDI設計的且可從MOE獲得的源自7條代表性輕鏈(vk1、vk2、vk3、vk4、λ1、λ2、λ3)和7條代表性重鏈(vh1a、vh1b、vh2、vh3、vh4、vh5、vh6)的49種人模型進行了比較。

【0914】 選擇了兩種模型用於“4D人源化”。具有最高4D相似性的vk1-vh6，具有疏水和靜電組成。具有CDR外最高序列同一性的vk2-vh3。對

於大鼠抗CD3 4B4-D7可變結構域和兩種所選模型間的配對締合，基於相應同源模型的 α 碳的最佳3D疊加比對序列。進一步優化了多種其他VH和VL的人源化變體對。

【0915】 計算的對於人源化V-序列的人生殖性的百分比(僅4 IMGT 框架序列)列於表15。

【0916】 表15：稱為“B4-D7”的抗體的4D 人源化獲得的人源化V-序列的生殖性百分比。僅基於4 IMGT框架序列計算百分比。

4D “4B4—D7”變體	% 人生殖性指數
VL1A	75
VL1B	75
VL2A	83
VL2B	83
VH1A	80
VH1B	80
VH2A	80
VH2B	84.5

【0917】 人源化序列作為 Fab-片段表現和純化且隨後藉由Biacore 試驗評估CD3 ϵ / δ 的親和力(數據示於表16)。

【0918】 表16：抗CD3抗體4B4-D7所選的人源化變體與重組CD3 ϵ / δ 複合物的親和力

Fab	VL	VH	配體	ka	kd	KD
4B4			人CD3	3.26E+05	2.85E-03	8.79E-09
			食蟹猴 CD3	1.90E+05	2.37E-03	1.26E-08
4B4_1	VL1a 75%	VH1B 80%	人CD3	6.28E+05	1.74E-03	2.77E-09
			食蟹猴 CD3	5.06E+05	1.58E-03	3.13E-09
4B4_2	VL1b 75%	VH1B 80%	人CD3	2.86E+05	2.14E-03	7.48E-09
			食蟹猴 CD3	2.77E+05	2.10E-03	7.57E-09
4B4_5	VL2C	VH6D	人CD3	2.33E+05	4.23E-03	1.82E-08

	95.5%	93.5%				
			食蟹猴 CD3	2.53E+05	4.20E-03	1.66E-08
4B4_6	VL1a 75%	VH1A 80%	人CD3	1.50E+06	1.85E-03	1.24E-09
			食蟹猴 CD3	1.49E+06	1.77E-03	1.19E-09
4B4_7	VL1b 75%	VH1A 80%	人CD3	3.06E+05	2.48E-03	8.10E-09
			食蟹猴 CD3	3.01E+05	2.19E-03	7.28E-09
4B4_9	VL2B 83%	VH2A 80%	人CD3	2.18E+05	2.91E-03	1.34E-08
			食蟹猴 CD3	2.85E+05	3.44E-03	1.21E-08
4B4_10	VL1_CM2 91%	VH6_BM2 90%	人CD3	4.34E+05	3.99E-03	9.19E-09
			食蟹猴 CD3	4.30E+05	3.84E-03	8.94E-09
4B4_11	VL1_CM3 91%	VH6_BM2 90%	人CD3	5.66E+05	7.74E-03	1.37E-08
			食蟹猴 CD3	2.38E+05	4.86E-03	2.04E-08
4B4_17	VL2A 83%	VH2B 84.5%	人CD3	3.10E+05	2.76E-03	8.91E-09
			食蟹猴 CD3	2.98E+05	2.70E-03	9.07E-09
4B4_20	VL2F 96.5%	VH6C 95.5%	人CD3	5.09E+04	1.71E-03	3.35E-08
			食蟹猴 CD3	4.56E+04	1.98E-03	4.34E-08

3.5 CODV人-Fab CD123 x CD3與THP-1和TF-1細胞的結合

【0919】 將所選的CD123抗體的序列克隆入CODV-Fab形式與CD3結合序列的組合，並表現和純化蛋白。

【0920】 其與天然表現CD123的細胞的結合能力藉由流式細胞術確定。將THP-1細胞系或TF-1細胞系用作靶細胞。

【0921】 將靶細胞用FcR-Blocker (Sigma)封閉。因此，將靶細胞在具

有PBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中重懸並用100 µl封閉試劑每ml在4°C封閉1h。使用具有PBS的染色緩衝液填充細胞並將50 µl每孔的1E5細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板 (Greiner bio-one)中。

【0922】 將3 µg抗體添加入每孔50 µl具有PBS的染色緩衝液中。將該試驗在4°C 溫育30min。

【0923】 用具有PBS的染色緩衝液洗滌細胞兩次並將1 µg第二抗體山羊F(ab')₂抗人κ-FITC (Beckman Coulter, #732621)每孔添加入每孔具有PBS的染色緩衝液。將試驗在4°C溫育20min並隨後洗滌兩次。

【0924】 將細胞在每孔150 µl具有PBS的染色緩衝液中重懸並使用MACSQuant (Miltenyi Biotec)或LSRII (BD)流式細胞術測量。使用FlowJo軟體 (Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取對於抗體結合的陽性細胞的百分比。僅用第二抗體而無一抗處理的細胞用於設置入口。

【0925】 CD123xCD3 CODV-Fab與CD123的結合示於具有下列兩種表現CD123的不同細胞系：在與CD131共表現的TF-1細胞系上或在缺乏CD131表現的THP-1細胞表面上。例示性展示了五種與靶細胞結合的不同克隆。將CD19xCD3 CODV-Fab用作陰性對照(特異性對照)和參照CD123xCD3 CODV-Fab作為陽性對照(表17)。

【0926】 表17：克隆入CODV-Fab骨架的靶向CD123的序列與CD3結合序列的組合與THP-1和TF-1細胞系的特異性結合。使用表現CD123的THP-1和TF-1作為靶細胞檢測抗體的結合。添加3 µg抗體並藉由第二山羊抗人κ-FITC抗體檢測。展示的是抗體陽性靶細胞的百分比。

抗體	% FITC陽性細胞	
	THP-1細胞	TF-1細胞
培養基對照	0.10	0.00
sec. AB 對照	0.00	0.20
特異性對照CD19 x CD3	0.10	0.20

CODV-Fab CD123 x CD3	99.90	82.50
CODV-Fab BFX-2F8-D6 x CD3	24.00	9.30
CODV-Fab BFX-3E3-D3 x CD3	99.00	31.60
CODV-Fab BFX-9B8-G6 x CD3	48.80	31.10
CODV-Fab BFX-9D7-C8 x CD3	88.70	50.20
CODV-Fab BFX-9F6-G3 x CD3	99.70	60.70

3.6 藉由CODV-Fab CD123 x CD3介導的對THP-1細胞的細胞毒性作用

【0927】 藉由流式細胞術基於細胞毒性試驗分析由新生成的CD123序列和相同的CD3結合序列組成的雙特異性抗體的T-細胞銜接效應。效應器細胞是從健康捐贈者的全血分離的原代T細胞。將THP-1細胞用作表現CD123 的靶細胞。

【0928】 從用EDTA治療的健康捐贈者200ml外周血藉由Ficoll密度離心分離外周血單核細胞(PBMC)。15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich)預先裝載至50 ml Leucosep-管(Greiner bio-one)上。血液用autoMACS 清洗緩衝液 + 1% BSA (Miltenyi Biotec)稀釋並裝載於共10只製備的管的膜上。1000 xg無制動離心管10min。收集PBMC並用autoMACS清洗緩衝液+ 1% BSA 洗滌三次。最後，在autoMACS運行緩衝液(Miltenyi Biotec)中重懸PBMC用於藉由autoMACSpro 技術根據製造商的說明使用泛T細胞分離套組 (Miltenyi Biotec)分離T淋巴細胞。分離的T細胞的純度藉由MACSQuant流式細胞術使用人7色免疫表型套組(Miltenyi Biotec)分析。

【0929】 在37°C用1 μM CFSE在1 ml RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS (Invitrogen)中染色靶細胞(即THP-1細胞系)。將2.5E4靶細胞接種於96-孔U-底懸浮培養平板(Greiner bio-one)中每孔50 μl的培養基中。

【0930】 將分離的原代人T淋巴細胞在RPMI + GlutaMAX I + 10% FCS中重懸並以所示效應器對靶標的比率添加在每孔50 μl的靶細胞中(一般效應器:靶標=10:1)。

【0931】 將雙特異性抗體在PBS (Invitrogen)中以1:3系列稀釋並將5 µl每種以3 000 ng/ml的最終最大濃度添加至細胞。將試驗在37°C 5% CO2中溫育20h。

【0932】 為檢測死亡的細胞，將全部細胞用7-AAD染色。因此，將具有FBS的染色緩衝液(BD Pharmingen)中稀釋的5 µg/ml 7-AAD添加至每孔並在4°C暗處溫育15min。分別使用MACSQuant (Miltenyi Biotec)或LSRII (BD)流式細胞術測量細胞。使用FlowJo軟體(Tree Star, Inc.)實施進一步的數據分析。讀取CFSE和7-AAD雙重陽性細胞的百分比。曲線由XLfit (Algorithm 205)計算。

【0933】 如在表18中所例示，雙特異性抗體能夠銜接原代T細胞並在體外裂解THP-1靶細胞。死亡的靶細胞中抗體濃度依賴的增加可在20h共溫育後檢測。對於此處展示的抗體，計算的EC50值為12.2-429.3 ng/ml。

【0934】 表18：基於流式細胞術的細胞毒性試驗檢測的雙特異性 CODV-Fab CD123 x CD3的T-細胞銜接效應。給出了從曲線計算的平均EC50值

抗體	EC50 [ng/ml] 幾何平均值 +/- SEM (n=4)			EC50 [nM] 幾何平均值 +/- SEM (n=4)			n
CODV-Fab BFX-2B8-F3 x CD3	106.9	+/-	33.9	1420.5	+/-	450.2	4
CODV-Fab BFX-3E3-D3 x CD3	12.2	+/-	5.9	163.0	+/-	80.1	4
CODV-Fab BFX-6B10-E4 x CD3	39.7	+/-	17.9	529.1	+/-	237.7	4
CODV-Fab BFX-9B8-G6 x CD3	106.1	+/-	36.1	1410.2	+/-	479.8	4
CODV-Fab BFX-9D7-C8 x CD3	86.3	+/-	29.3	1148.6	+/-	390.5	4
CODV-Fab BFX-9F6-G3 x CD3	13.9	+/-	7.7	185.9	+/-	104.1	3
CODV-Fab BFX-3B10-E6 x CD3	429.3	+/-	82.6	5709.3	+/-	1099.0	2

【0935】 CD123克隆3E3以CODV-Fab形式與抗CD3抗體 4B4的人源化變體組合。分析了其T-細胞銜接效應和其體外活化T細胞的能力。

【0936】 如上文所述實施細胞毒性試驗。由這些構築體介導的原代T細胞對 THP-1 靶細胞的裂解效應示例性地藉由 CODV-Fab hz4B4(4D_A)x3E3示於表20。可用從七位不同的健康捐贈者分離的T細胞的濃度依賴效應很可靠地誘導細胞毒性活性(表19)。

【0937】 表19：基於流式細胞術的細胞毒性試驗中檢測的雙特異性 CODV-Fab hz4B4(4D_A) x 3E3的T-細胞銜接效應。給出從曲線計算的平均 EC50值。

CODV-Fab	細胞毒性 (THP-1)			細胞毒性 (THP-1)		
	幾何平均值 EC50 [pM] +/- SEM n=7			幾何平均值 EC50 [pM] +/- SEM n=7		
hz4B4(4D_A) x 3E3 CODV-Fab	26.5	+/-	5.9	2.0	+/-	0.5

3.7CD123xCD3 CODV-Fab或DART的T-細胞活化效應

【0938】 雙特異性抗體對T細胞的活化狀態的效果，作為安全性的讀數藉由如上文所述的基於流式細胞術的原代人T細胞表面的活化標記物 CD25和CD69的表現檢測來讀取。比較包括了描述於WO2015026892的包含序列SEQ ID NO:386 (其在WO2015026892以SEQ ID NO:1展示)的第一多肽鏈和序列SEQ ID NO:387 (其在WO2015026892以SEQ ID NO:3展示)的第二多肽鏈的藉由二硫鍵彼此共價結合的DART形式的單鏈CD123 x CD3雙特異性雙抗體(本文稱為 “MGD006”)。

【0939】 當CODV-Fab僅與分離的T細胞溫育時，未在CD4陽性和CD8陽性的T細胞表面檢測到晚期活化標記物CD25的表現上的顯著增加(數據未展示)。相同地，在兩種T-細胞亞群上不存在早期活化標記物CD69表現水平的濃度依賴性增加(表20)。因此，將構築體評估為非活性的(NA)。相反，當添加THP-1靶細胞時，可測量兩種標記物表現水平上的巨大增加(CD25數

據未展示，CD69數據在表21)。

【0940】 表20：藉由基於流式細胞術的試驗中檢測的CD69表現水平檢測的雙特異性CD123 x CD3CODV- Fab或DART對T細胞活化狀態的影響。給出的是僅使用T細胞的試驗中100nM 抗體濃度和最小效果-濃度的活化CD8和CD4 T細胞的平均百分比。

CODV-Fab	安 全 性 - w/o 靶 細 胞 的 T 細 胞 活 化 n=3											
	CD4+/CD69+ 活化百分比 標準化至 PBS C=100nM 平 均 值 +/- SEM			CD4+/CD69+ 最小效果濃 度 [pM] 平 均 值 +/- SEM			CD8+/CD69+ 活化百分比 標 準 化 至 PBS C=100nM 平 均 值 +/- SEM			CD8+/CD69+ 最小效果濃 度 [pM] 平 均 值 +/- SEM		
hz4B4(4D_A)x3 E3 CODV-Fab	14	+/-	2		NA		13	+/-	2		NA	
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	22	+/-	2				22	+/-	2			
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	18	+/-	4				15	+/-	2			
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	6	+/-	2				9	+/-	2			
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	82	+/-	9				83	+/-	4			

【0941】 表20中展示的結果表明單鏈抗體(DART)在測試條件下無靶細胞時引起明顯更多的T-細胞活化。

【0942】 表21：藉由基於流式細胞術的試驗中CD69表現水平檢測的雙特異性CODV- Fab hz4B4(4D_A) x 3E3對T細胞活化狀態的影響。展示了在最大抗體濃度(Cmax)和在細胞毒性試驗中EC50的抗體濃度時活化的CD8和CD4 T細胞的平均百分比。用THP-1靶細胞和T細胞的共溫育實施試驗。

CODV-Fab	安全性 - 使用 THP-1 靶細胞的 T 細胞活化 n=3											
	CD4+/CD69+ 活化百分比 標準化至 PBS C= 平均值 EC50 細胞毒 性 平均值 +/- SEM			CD4+/CD69+ 活化百分比 標準化至 PBS Cmax 平均值 +/- SEM			CD8+/CD69+ 活化百分比 標準化至 PBS C= 平均值 EC50 細胞毒 性 平均值 +/- SEM			CD8+/CD69+ 活化百分比 標準化至 PBS Cmax 平均值 +/- SEM		
hz4B4(4D_A)x3E 3 CODV-Fab	71	+/-	4	84	+/-	2	69	+/-	6	82	+/-	4

【0943】 表22：藉由基於流式細胞術的試驗中CD69的表現水平檢測包含CODV分子和單鏈Dart的雙特異性完整人源化7G3對T細胞活化狀態的影響。展示了細胞毒性試驗中活化的CD8和CD4 T細胞代表性測試的EC50值。用THP-1靶細胞和T細胞的共溫育實施試驗。

CODV-Fab	安全性- 使用 THP-1 靶細胞的 T 細胞活化	
	CD4+ T 細胞 (% CD69+ 細胞) EC50 (pM) n=1-6	CD8+ T 細胞 (% CD69+ 細胞) EC50 (pM) n=1-6
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	1.4	3.1
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	3.2	9.9
hz20G6xhz7G3 CODV-OL1	1.0	3.3
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	1.0	3.5

【0944】 為評估具有人源化CD3部分的新型CD123抗體的細胞毒性效果，生成包含不同Fv組合的CODV-Fab “hz20G6x7G3”、“7G3xhz4B4”、“hz4B4x3E3”。還生產一種包含Fc的變體，CODV-Fab “hz20G6x7G3-TL4”在輕鏈具有Fc標記以形成具有相應重鏈的Fc異二聚體(TL4變體)。雙特異性

構築體對CD3ε/δ-複合物和CD123的親和力藉由Biacore測量。此外，如上文所述實施了細胞毒性試驗並測量了CD4+活化和CD8+ 活化。

【0945】 表23：雙特異性CD123 x CD3 CODV-分子的親和力和活性

雙特異性分子	KD (CD3ε/d) [nM]	KD (CD123) [nM]	細胞毒性試驗 (THP 細胞) EC50 [pM]	CD69 表現 @ EC50 細胞毒性	
				CD4+ 活化百分比	CD8+ 活化百分比
hz20G6 x 7G3 CODV-Fab	5.0	0.6	30.9 + 3.6	73	66
7G3 x hz4B4 CODV-Fab	5.4	0.1	26.7 + 2.9	65	55
hz4B4 x 3E3 CODV-Fab	7.0	4.8	26.5 + 5.9	71	69
Fc- 標籤 變體 TL4: hz20G6 x 7G3 CODV-Fab-TL4	13.9	1.7	16.7 + 10.1	73	74

【0946】 還評估了 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”、CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”, CODV-Fab-OL1 “hz20G6xhz7G3”和單鏈Dart MGD006的細胞毒性效應。每種雙特異性構築體與CD3ε/δ-複合物和CD123的親和力藉由Biacore測量。此外，如上文所述實施了細胞毒性試驗並測量了CD4+活化和CD8+ 活化。

【0947】 表24：雙特異性CD123 x CD3 CODV-分子和DART (MGD006)的親和力和活性

雙特異性分子	KD (CD3ε/d) [nM]	KD (CD123) [nM]	細胞毒性試驗 (THP 細胞) EC50 [pM] n= 3
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	9	0.2	2.1+/-0.2
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	11	0.2	1.0+/-0.1

hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	15	0,4	0.9+/-0.1
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	9	0.2	0.3+/-0.04

【0948】 為評估在靶細胞存在(想要的)和不存在(不想要的)時分子觸發T-細胞活化的潛力，實施了新的試驗。將NFAT-RE-luc2 Jurkat細胞(Promega #CS176403細胞)與新鮮分離的人T-細胞以效應器靶標1:1的比率在386孔平板中具有2 g/L (11 mM)葡萄糖、具有GlutaMAX、具有25 mM HEPES的RPMI中於37°C5% CO2溫育。5小時後，停止溫育並使用Bio-Glo 螢光素酶分析系統，Promega #G7940在發光HTS 微板讀數器中測量發光。

【0949】 表 25：如 Jurkat-NFAT-Luc-報告細胞系中測量的藉由 CD123 x CD3 CODV-分子和MGD006誘導的活化的T細胞活化

雙特異性分子	使用 THP1 細胞的 EC50 (pM) n= 3	無靶細胞 使用 靶細胞 的 試驗 中 Cmax 時的活化相對於最大活化 (%) n= 3
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	561±0.2	0.2±0.1
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	444±0.2	0.4±0.3
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	320±0.2	0.4±0.3
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	370±0.2	25.1±9.9

【0950】 示於表25的結果表明全部抗體都誘導報告細胞活化，其中EC50值在靶細胞存在時在nM以下。對於T-細胞銜接方式，T-細胞活化應受限於靶細胞的存在。由於靶細胞不存在時無明顯的發光信號，這一點對於CODV 分子可見。相反地，單鏈DART 分子在靶細胞不存在時誘導更高的報告細胞系活化。這些結果與用原代T-細胞獲得的結果吻合。

3.8 CD123xCD3 雙特異性 CODV-Fab-TL1 和 CD123xCD3 雙特異性 CODV-Fab的體內抗腫瘤活性

材料和方法

從全血分離人PBMC和T細胞

【0951】 用Ficoll梯度離心，從人健康捐贈者的全血分離PBMC。將全血在無菌的磷酸緩衝鹽水(PBS)中1:1稀釋。隨後，將35mL兩體積的稀釋血液置於存在15 mL Ficoll-Paque的兩隻50 mL Falcon管中。將管在200g室溫無制動離心40分鐘。回收棕黃包衣層並置於具有45 mL無菌PBS的六隻50 mL Falcon管中並以100g室溫無制動在10分鐘的過程中離心三次(每次離心之間，棄上清並添加45mL PBS)。最後離心後，將兩沉澱共同放入50 mL Falcon管中由PBS完成的50mL的最終體積。總可變PBMC數目藉由Vicell技術定義。隨後在來自Myltenyi Biotech (130-091-221)的Automacs運行緩衝液中回收沉澱並從PBMC根據製造商的說明使用來自Miltenyi Biotech (130-091-156)和Automacs的陰性選擇套組分離T細胞。回收純化的T細胞並以 2.5×10^6 細胞/mL的濃度置於Xvivo-15 5% HIS +peni-strepto1X培養基的培養中。

人T細胞擴增

【0952】 活化人富集的T細胞種群並在14天過程中使用來自Miltenyi Biotech (130-091-441)的T細胞活化/擴大套組擴大。

用於體內施用的人T細胞的製備

【0953】 400g離心細胞和細胞培養基10分鐘。以 2×10^7 細胞/ml 的濃度在PBS中回收沉澱。根據生產商的說明使用來自Myltenyi Biotech (130-092-168)的MACsiMAG的分隔器實施從擴增的T細胞對活化的珠的去除。富集的T細胞種群藉由Vicell計數進行計數並在50 mL Falcon管中的25

mL無菌PBS中回收。室溫10分鐘的過程中在400g的離心步驟後，在等體積的無菌PBS中回收細胞沉澱以獲得 5×10^6 細胞/mL的最終濃度。

腫瘤模型

【0954】 從微生物和細胞培養收集 Leibniz-institut DSMZ-German(DSMZ Braunschweig, Germany)獲得表現CD123的Molm-13人急性髓性白血病細胞。細胞在RPMI1640 Glutamax培養基 (用20%胎牛血清完成)中培養(37°C, 5% CO₂, 95%濕度)生長。用藉由非複製型慢病毒攜帶的螢光素螢光素酶載體 (SV40-PGL4-Puro – 即由連接至螢光素酶2的Simian Virus 40啟動子和嘌呤黴素抗性盒序列組成的螢光素酶載體)感染Molm-13細胞。

【0955】 在NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ NSG小鼠中靜脈注射(IV)Molm13-luc+腫瘤細胞(在200μl PBS 懸液中的 10^6 細胞每動物)。24小時後，在0.2mL體積的無菌PBS下腹腔注射(IP) 10^7 人T-細胞至相同小鼠。

【0956】 在腫瘤植入後三天使用具有Living Image 3.2採集軟體(Perkin-Elmer, Waltham, MA, USA)的IVIS100成像儀(PerkinElmer, Waltham, MA, USA)實施基線生物發光成像。成像前15分鐘用120 mg/kgPBS中的甲殼蟲螢光素鉀鹽(批次316019, Promega, Lyon, France)IP注射動物。成像前5分鐘用ketamine®/Xylazine® (120 mg/kg; 6 mg/kg IM, 5 ml/kg)麻醉小鼠。

【0957】 藉由靜脈途徑(IV)或連續腹腔內灌注(CIP)在腫瘤植入後第4天對建立的已在骨中可檢測的腫瘤初始CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”、CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”、CD123xCD3雙特異性DART競爭劑(單鏈抗體DART形式MGD006或接近的類似物，本文稱為 “DART-tool”)或PBS治療，如在表 26 (CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”)、表 27 (CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” IV) 和表28(CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” CIP)所示。

【0958】 表26: CD123xCD3雙特異性CODV-Fab-TL1靜脈注射(IV)

的評估研究設計

治療組	劑量 (nmol/Kg)	體 積 / 注 射途徑	時程	動 物 數 目
對照	-	-	-	7
CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”	1.3	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	7
CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”	0.13	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	8
CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”	0.013	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	6
CODV-Fab“hz20G6xhz7G3”	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	7

【0959】 表27: CD123xCD3雙特異性CODV-Fab靜脈注射(IV)的評

估研究設計

治療組	劑量 (nmol/Kg)	體 積 / 注 射 途徑	時程	動 物 數 目
對照	-	-	-	5
CODV-Fab“hz20G6xhz7G3”	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
CODV-Fab“hz20G6xhz7G3”	0.13	0.2ml IV	Qd (4-13)	5
單鏈抗體 DART 形式 DART 工具	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
單鏈抗體 DART 形式 DART 工具	0.13	0.2ml IV	Qd (4-13)	7
CODV-Fab hz20G6x7G3	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8

【0960】 表28: CD123xCD3雙特異性CODV-Fab連續腹腔內灌注

(CIP)評估研究設計

治療組	劑量 (nmol/Kg/天)	體積/天 途徑	時程	動物數目
媒介物	-	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	9
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”	3.9	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	9
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3	1.3	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	10
單鏈抗體 DART	3.9	6µl/天 ip	連續輸液	9

形式 MGD006		Alzet 1002	(4-14)	
S 單 鏈 抗 體 DART 形 式 MGD006	1.3	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	9
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	10
媒介物	-	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	10
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3	0.13	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	8
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3	0.013	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	8
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	0.13	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	8
單鏈抗體 DART 形式 MGD006	0.013	6µl/天 ip Alzet 1002	連續輸液 (4-14)	9
CODV-Fab “hz20G6xhz7G3	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	10

數據收集和效力標準

【0961】 從第三天至試驗結束監測動物體重進而跟蹤治療影響。將在連續3天內出現20%體重喪失或15%體重喪失或更多藥物相關死亡的劑量認作過度毒性劑量。動物體重包括腫瘤重量。

【0962】 腫瘤負荷隨後是非侵入性生物發光成像(BLI)。在植入後第三天治療開始的24小時前實施基線BLI。基於全身生物發光信號將動物分配於不同組。在全身和後腿長骨中藉由在腫瘤植入後第7、10和14天BLI信號測量追蹤腫瘤生長。長骨信號藉由分區測量且可由附近的局部區域的信號影響(例如在後期時間點軟組織中的殘留信號)。將治療組與具有Molm13-luc+浸染的腫瘤和人T細胞的對照動物進行了比較。

【0963】 主要效力終點是治療組和對照組從基線改變的腫瘤信號的比率(dT/dC)、部分腫瘤消退的數目(PR) 和完全腫瘤消退的數目(CR)。

【0964】 對於每治療組的每只動物準時監測基於生物發光曲線的腫

瘤生長(以Phot/秒表述)並以中值曲線± MAD表示，都針對全身和骨區段信號。對於每對照(C)和治療(T)動物每天藉由從在具體觀察日的腫瘤信號減去在第一治療日(分期日)的腫瘤信號計算生物發光信號的改變。對於治療組計算中值T且對於對照組計算中值C。

【0965】 隨後計算T/C比率並以百分比表示：

$$dT/dC = [(觀察天的中值T - 第3天中值T) / (觀察天的中值C - 第3天中值C)] \times 100$$

【0966】 當在試驗末期(14天) 的dT/dC低於42%時將劑量認為治療上有活性，且當dT/dC低於10%認作非常有活性。

【0967】 腫瘤消退的百分比定義為治療組中在具體的觀察日與治療第一日的信號相比腫瘤信號減少的百分比。在具體時間點且對於每只動物，%消退計算為：

$$\% \text{ 消退(在 } t \text{ 時)} = \frac{\text{信號}_{t0} - \text{信號}_t}{\text{信號}_{t0}} \times 100$$

【0968】 假設由於螢光素動力學和可能錯過的IP注射的信號變異風險，對於動物僅當在至少兩連續時間點觀察到時將信號消退認作真的腫瘤消退。

【0969】 部分消退(PR): 如果對於兩次連續時間點腫瘤信號減少低於初始治療信號，保持高於基線信號的50%，則將消退定義為部分。

【0970】 完全消退(CR): 如果對於兩次連續時間點腫瘤信號減少至治療初始的50%以下，則將消退定義為完全。

統計學分析

IV 途徑的化合物的評估

【0971】 用按天的重複測量進行雙向方差分析隨後使用用於多重配對比較的Bonferroni-Holm調整將每治療組的個體生物發光信號與其他組進行了比較： $p>0.05$: NS, $0.05 > p > 0.01$: *, $p<0.01$: **。對於全身生物發光信號和長骨生物發光信號都實施了統計學分析。

CIP途徑的化合物評估

【0972】 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” CIP途徑的評估導致兩獨立研究的數據聚集(第一項研究設計高劑量化合物，第二項研究用於低劑量，兩項研究都包含媒介物對照組和CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” 1.3nmol/kg IV Qd陽性對照組)。藉由相同實驗相同天媒介物組生物發光信號的方式標準化數據後，實施了每只小鼠每天的生物發光信號的統計學分析 (集合的媒介物對照 $n=19$ ；收集的陽性對照 $n=20$)。用按天的重複測量進行雙向方差分析隨後使用用於多重配對比較的Bonferroni-Holm調整將治療的每組個體的標準化生物發光信號與其他組進行了比較： $p>0.05$: NS, $0.05 > p > 0.01$: *, $p<0.01$: **。對於全身生物發光信號和長骨生物發光信號都實施了統計學分析。

結果

CD123xCD3雙特異性CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”IV

【0973】 人T細胞存在的完整的人CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3” IV Q3d在全部測試劑量抑制Molm13腫瘤生長(1.3、0.13和0.013 nmol/Kg Q3d)，在全血中分別具有20%、14%和38%的dT/dC (圖5和7)且在全部測試劑量與長骨中的腫瘤消退相關，分別具有4/7 CR、6/8 CR和2/6 CR(圖6和8)。

【0974】 在全身和長骨中以0.13 nmol/kg Q3d獲得完整的人CODV-Fab-TL1 “hz20G6xhz7G3”最大反應。在該劑量，活性與DART 1.3 nmol/kg IV Qd(全身dT/dC 29%，具有1/7CR和長骨中1/7PR)無統計學差異，

且與CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” 1.3 nmol/kg IV Qd(全身dT/dC 23%，1/8CR 且長骨中的腫瘤消退1/8PR)等同。數據藉由末端組織病理學分析確認(未顯示)。

【0975】 在全身和長骨間觀察到的差異與IV注射後連續的外髓質腫瘤傳播的卵巢和腹部脂肪中殘留腫瘤生長相關。

CD123xCD3雙特異性CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” IV

【0976】 人T細胞存在的完整的人CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” IV在所有所測試劑量(1.3和0.13 nmol/Kg Qd4-13)均抑制腫瘤生長，分別具有14%和39%的dT/dC (圖9和11)，與1.3 nmol/kg時長骨中具有5/8 CR的腫瘤消退相關 (圖10和12)。

【0977】 DART 1.3 nmol/kg IV Qd4-13抑制腫瘤生長，具有全身dT/dC 29%和長骨中3/8 CR腫瘤消退，與CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” 1.3 nmol/Kg IV無顯著性差異。儘管長骨中1/7PR腫瘤消退，但DART在0.13 nmol/Kg IV Qd4-13 (dT/dC 62%)無抑制全身腫瘤信號的活性。在研究末期使用相同劑量的完整的人CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”未觀察到顯著差異。當以1.3 nmol/kg iv QD4-13的相同劑量給藥時，在完整人CODV-Fab “hz20G6xhz7G3”和部分人源化CODV-Fab hz20G6x7G3化合物間未看到統計學差異：在該劑量CODV-Fab hz20G6x7G3抑制全身腫瘤生長，具有34%的dT/dC，與長骨中的腫瘤消退相關(1/8CR和1/8PR)。

【0978】 在全身和長骨間觀察到的差異與IV注射後連續的外髓質腫瘤傳播的卵巢和腹部脂肪中殘留腫瘤生長相關。

CD123xCD3雙特異性CODV-Fab CIP

【0979】 人T細胞存在的完整的人CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” CIP以3.9、1.3和0.13 nmol/Kg/天CIP4-14抑制全身腫瘤生長且在0.013 nmol/kg/

天無活性，在全身分別具有2%、3%、21%和57%的dT/dC(圖13和15)。在3.9、1.3和0.13 nmol/kg時其分別與長骨中的腫瘤消退和5/9CR 3/9PR、6/10CR 1/10PR和7/8CR相關(圖14和16)。

【0980】 DART 3.9, 1.3和0.13 nmol/kg/天CIP4-14但非0.013 nmol/kg/天抑制全身腫瘤生長，分別具有21%、5%、21%和46%的dT/dC(圖13)，在長骨中以3.9、1.3和0.13 nmol/kg誘導腫瘤消退，分別具有3/9 CR 3/9PR；8/9CR和4/8CR 2/8PR (圖14)。

【0981】 完整的人 CODV-Fab “hz20G6xhz7G3” 1.3 nmol/kg IV Qd4-13在全身抑制腫瘤生長，具有4%和5%的dT/dC(分別在第一和第二項研究中)，與長骨中的腫瘤消退相關(在第一和第二項研究中分別8/10CR 1/10PR vs 8/10 CR)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> 法商賽諾菲公司(SANOFI)
<120> 特異性結合 CD3 和/或 CD123 之抗 CD3 抗體、抗 CD123 抗體和雙特異性抗體

<140> 105102149
<141> 2016-01-22

<150> EP15305077.8
<151> 2015-01-23

<160> 400

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 207
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)

<400> 1

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 2
<211> 198
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<400> 2

Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys
50 55 60

Asn Lys Glu Asp Ser Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu
65 70 75 80

Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro
85 90 95

Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn
100 105 110

Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp
115 120 125

Ile Cys Ile Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys
130 135 140

Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly
145 150 155 160

Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn
165 170 175

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

Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195

<210> 3
<211> 340
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)

<220>
<221> DOMAIN
<222> (1)..(104)
<223> 人 CD3 ε 的細胞外結構域

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (105)..(340)
<223> His-標籤 FC-融合蛋白

<400> 3

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140

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

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly His His His His
325 330 335

His His His His
340

<210> 4
<211> 333
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<220>
<221> 結構域
<222> (1)..(95)
<223> 食蟹猴(Macaca fascicularis) CD3 ε 蛋白的細胞外結構域

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (96)..(333)

<223> Fc 融合蛋白

<400> 4

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln Val
1 5 10 15

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

Ser Glu Val Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser Gly
35 40 45

Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly Tyr
50 55 60

Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro Glu Asp Ala Ser His His
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Gly
85 90 95

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
100 105 110

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
115 120 125

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
130 135 140

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
145 150 155 160

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
165 170 175

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
245 250 255

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
260 265 270

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
275 280 285

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
290 295 300

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
305 310 315 320

Ser Pro Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
325 330

<210> 5
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的” 20G6-F3” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 5

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的” 20G6-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 6

Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala Trp
1 5

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的” 20G6-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 7

Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的” 20G6-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 8

Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的” 20G6-F3” 抗 CD3 抗體的 VL
<400> 9

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20G6-F3”, “11D7-C3”, “13H2-C2”,
“13C1-F6”, “1E6-C9”, “10F4-C10”, “18G9-H11”, “12G3-E8”, “5B1-G2”,
“16F8-A7”, “11F9-F8”, “8C2-F7”, “20E5-F10” 和” 3H6-D2” 抗 CD3
抗體的 CDR1-L

<400> 10

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20G6-F3”, “4B4-D7”, “11H3-E5”,
“13H2-C2”, “13C1-F6”, “10F4-C10”, “4E7-C9”, “11F3-B9”, “12G3-E8”,
“5B1-G2”, “6F4-D10”, “16F8-A7”, “20E5-F10” 和” 3H6-D2” 抗 CD3
抗體的 CDR3-L

<400> 11

Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 12
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4B4-D7” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 12

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20G6-F3”, “4B4-D7”, “11H3-E5”,
“13H2-C2”, “13C1-F6”, “10F4-C10”, “4E7-C9”, “11F3-B9”, “12G3-E8”,
“5B1-G2”, “16F8-A7”, “20E5-F10” 和 “3H6-D2” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4B4-D7” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 14

Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4B4-D7” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 15
Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4B4-D7” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 16
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4B4-D7”, “11H3-E5” 和” 11F3-B9”
抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 17
Gln Ser Leu Val His Asp Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 122

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4E7-C9” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 18

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4E7-C9”, “18F5-H10”, “20E5-F10” 和
“3H6-D2” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 19

Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 20
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4E7-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 20

Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4E7-C9” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 21

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“4E7-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 22

Gln Ser Leu Glu His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 23

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp
1 5

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 25

Arg Tyr Val His Tyr Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 26

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 26

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 27

Gln Ser Leu Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18F5-H10”, “11D7-C3”, “1E6-C9” 和
“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 28

Gly Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 29
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 29

Glu Val Lys 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 Asn Phe Tyr Ala Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Lys Lys Asp Gly Thr Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Lys Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 30

Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Tyr Trp
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 31

Ile Lys Lys Asp Gly Thr Thr Ile
1 5

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 和” 3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 32

Ala Arg Glu Glu Arg Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 33

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

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Ser Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 34

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12D2-E5” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 35

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Ile Val
1 5

<210> 36
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11D7-C3” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 36

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11D7-C3”, “11H3-E5”, “13H2-C2”,
“13C1-F6”, “1E6-C9”, “10F4-C10”, “18G9-H11”, “11F3-B9”,
“6F4-D10”, “16F8-A7”, “11F9-F8” 和 “20B5-F10” 抗 CD3
抗體的 CDR2-H

<400> 37

Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11D7-C3” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 38

Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11D7-C3” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 39

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly

859095

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105110

<210> 40<211> 121<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 所謂的“11H3-E5” 抗 CD3 抗體的 VH<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys

151015

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

202530

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val

354045

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

505560

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65707580

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr

859095

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

100105110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 41<211> 12<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 所謂的“11H3-E5” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H<400> 41

Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr Lys Pro Phe Asp Tyr

1510

<210> 42

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11H3-E5” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 42
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 43
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“13H2-C2” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 43
Glu Glu Glu Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Asp Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65

70

75

80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr

859095

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Ala Trp Gly

100105110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的"13H2-C2" 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 44

Arg Tyr Val His Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Ala

1510

<210> 45

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的"13H2-C2" 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 45

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly

151015

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn

202530

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser

354045

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser

505560

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Lys Ile

65707580

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Phe Tyr Cys Gly Gln Gly

859095

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

110

<210> 46

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“13C1-F6” 和“ 11F9-F8” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 46

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Thr Ser
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“13C1-F6”, “10E6-G6” 和“ 11F9-F8” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 47

Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“13H2-C2” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Arg Ser Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ile Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ile Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Asn Asn Pro Gly Gly Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 50

Gly Phe Ile Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 51

Ile Ser Ile Ser Gly Ser Arg Thr
1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 52

Ala Thr Asn Asn Pro Gly Gly Trp Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 53
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 53

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Gly Gln Asn Ile Asn Asn Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Gly Asp Thr
85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 54

Gln Asn Ile Asn Asn Asp
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18H11-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 55

Gln Gln Tyr Ser Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 56
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E6-C9” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 56
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Asp Lys Gln Leu Gln Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Asp Ala Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E6-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 57
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala Trp
1 5

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E6-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 58
Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 59
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E6-C9” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 59
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Arg Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10F4-C10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10F4-C10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 61

Arg Ala Val Asn Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10F4-C10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 62

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Cys Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 63
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Val Thr Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 64
Gly Phe Thr Val Thr Asn Ala Trp
1 5

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 65

Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Glu Thr
1 5 10

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 66

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Phe Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Ile Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“10E6-G6” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 67

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Trp Arg His Tyr Tyr Ser Ser His Thr Met Asp Ala Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 69
Thr Trp Arg His Tyr Tyr Ser Ser His Thr Met Asp Ala
1 5 10

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 70
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Ala Pro Thr Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 71

Gly Gln Gly Ser Gln Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11F3-B9” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 72

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11F3-B9” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 73

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12G3-E8” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 74
Glu Val Arg Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Ser Met Thr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H
<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ala Trp
1 5

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H
<400> 76

Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 77
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“18G9-H11” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 77

Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Ser Met Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“12G3-E8” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 78

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

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5B1-G2” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 79

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Gly Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5B1-G2” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 80

Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5B1-G2” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 81

Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Phe Pro Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5B1-G2” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 82
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Leu Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Leu Glu Pro Asp Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所謂的“16F8-A7” 抗 CD3 抗體的部分 VH
<400> 83
Val Glu Thr Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu
1 5 10 15
Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp
20 25 30
Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys
35 40 45
Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr
85 90 95

Val Asn Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“16F8-A7” 和“ 11F3-B9” 抗 CD3
抗體的 CDR3-H

<400> 84

Arg Tyr Val Asn Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“16F8-A7” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 85

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 86
<211> 171
<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)
<400> 86
Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15
Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
20 25 30
Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
35 40 45
Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
50 55 60
Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
65 70 75 80
Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
85 90 95
Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
100 105 110
Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
115 120 125
Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
130 135 140
Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
145 150 155 160
Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
165 170

<210> 87
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11F9-F8” 抗CD3 抗體的 VL

<400> 87
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Ala His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“11F9-F8” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 88

Gly Gln Gly Ala His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 89
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 89

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asn Val Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Lys Lys Asp Ser Asn Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Val Asn Lys Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 90

Gly Phe Asn Phe Asn Val Tyr Trp
1 5

<210> 91
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 91

Ile Lys Lys Asp Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 92

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 93
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 93

Glu Asn Val Val Thr Tyr
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3G5-E10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 94

Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 95
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 95

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Thr Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Thr Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Ser Met
65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Ala Leu Ile Ser Thr Ala Met Ala Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 96

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Ala
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 97

Ile Arg Thr Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 98

Thr Ala Leu Ile Ser Thr Ala Met Ala Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 99

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

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

Leu Asn Trp Tyr His Gln Met Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Val Ile
35 40 45

Ser Asn Thr Asn Asn Leu Gln Ala Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Arg Ser Gly Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Leu Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 和” 6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 100

Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-F3” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 101

Leu Gln His Arg Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 102
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8C2-F7” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 102

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

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

Ala Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

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

Lys Gln Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser Val Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8C2-F7” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 103

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ala
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“8C2-F7” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 104

Ile Asn Thr Gln Thr Gly Lys Pro
1 5

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8C2-F7” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 105

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser
1 5

<210> 106
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8C2-F7” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 106

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Ser His Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80

Asn Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Ala Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20E5-F10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Glu Asn Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu His Met Asp Asn Leu Lys Glu Glu Asp Ser Ala Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Val Arg Phe Phe Tyr Thr Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20E5-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 108
Arg Tyr Val His Tyr Gly Val Arg Phe Phe Tyr Thr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 109
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20E5-F10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 109
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20B5-F10” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 110

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Ile Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20B5-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 111

Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Leu Gly Met Asp Ala
1 5 10

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

<220>
<223> 所謂的“20B5-F10” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 112

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Val Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

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

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20B5-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 113
Gln Arg Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“20B5-F10” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 114
Gly Gln Gly Thr Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 115
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 115
Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Lys Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ala
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Thr Gln Pro Asn Asn Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Met
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asp Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Gly Leu Val Val Thr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ala Ala
1 5

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 117

Ile Arg Thr Gln Pro Asn Asn Tyr Ala Lys
1 5 10

<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 118

Thr Gly Leu Val Val Thr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 119

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C9-C9” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 120

Leu Gln His Arg Ser Met Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 121

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Leu Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<400> 122

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 CDR2-H

<400> 123

Ile Thr Ala Ser Gly Ser Arg Ile
1 5

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 124

Ala Arg Glu Arg Thr Asp Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 125
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 125

Gln Phe Ile Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Ile Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Ser Thr Gly Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ile Ser
85 90 95

Gly Leu Asn Pro Val Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L

<400> 126

Thr Gly Asn Ile Gly Thr Asn Tyr
1 5

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E8-G1” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L

<400> 127

Gln Ser Tyr Ile Ser Gly Leu Asn Pro Val
1 5 10

<210> 128
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3H6-D2” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 128

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Arg Asp Ala Met Asp
100 105 110

Gly Trp Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3H6-D2” 抗 CD3 抗體的 CDR3-H

<400> 129

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Arg Asp Ala Met Asp Gly
1 5 10 15

<210> 130
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3H6-D2” 抗 CD3 抗體的 VL

<400> 130

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 131
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8H2” 抗 CD3 抗體的 VH

<400> 131

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

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

Ala Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

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

Lys Gln Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser Val Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 132
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“8H2” 抗 CD3 抗體的 VL
<400> 132
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ala Ile Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val Gly Thr
20 25 30
Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Ile Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Thr Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95
Ser His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8H2” 抗 CD3 抗體的 CDR1-L
<400> 133
Gln Ser Leu Val Gly Thr Ser Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8H2” 抗 CD3 抗體的 CDR3-L
<400> 134
Leu Gln Gly Ser His Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 135
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH1a

<400> 135
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH1b

<400> 136
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH1c

<400> 137

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH1d

<400> 138

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL1a

<400> 139

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 140
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL1b

<400> 140

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL1c

<400> 141

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗CD3 抗體的 VL1c 變體的 CDR1-L

<400> 142

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 143
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗CD3 抗體的 VL1d

<400> 143

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 144
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH2a

<400> 144

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 Thr Lys Ala
20 25 30

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

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH2b

<400> 145

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 Thr Lys Ala
20 25 30

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

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH2c

<400> 146

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 Thr Lys Ala
20 25 30

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

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH2d

<400> 147

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 Thr Lys Ala
20 25 30

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

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL2a

<400> 148

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 149
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL2b

<400> 149

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 150
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL2c

<400> 150
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL2d

<400> 151
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 152
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH3a

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VH3b

<400> 153

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 154
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL3a

<400> 154

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 155
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL3b

<400> 155

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 156
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL3c

<400> 156

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 157
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“20G6” 抗 CD3 抗體的 VL3d

<400> 157

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 158
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1A

<400> 158

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 159
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1B

<400> 159

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 160
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL2A

<400> 160
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gly Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 161
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL2B

<400> 161
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gly Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 162
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1Cmodif1

<400> 162

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 163
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1Cmodif2

<400> 163

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1Cmodif3

<400> 164

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 165
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化"4B4" 抗 CD3 抗體的 VL1Amodiflof

<400> 165
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 166
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化"4B4" 抗 CD3 抗體的 VL1Amodif2of

<400> 166
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 167
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1Amodif3

<400> 167

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL2C

<400> 168

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL2D

<400> 169

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 170
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL2F

<400> 170
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 171
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH1A

<400> 171
Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH1B

<400> 172

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Val
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH2A

<400> 173
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH2B

<400> 174
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6Bmodif1

<400> 175

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 176
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6Bmodif2

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6Amodif1
<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6Amodif2

<400> 178

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6Amodif3

<400> 179

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6C

<400> 180

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 181
- <211> 121
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VH6D
- <400> 181

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 182
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL “D7-VK3mut”
- <400> 182

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 D7-VH1mut

<400> 183

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

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

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

Gly Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“4B4” 抗 CD3 抗體的 VL1B, VL2B, VL1Cmofif3 和 VL2F 變體的 CDRI-L

<400> 184

Gln Ser Leu Val His Asp Asn Ala Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 182
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)

<400> 185

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
1 5 10 15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys
20 25 30

Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala
35 40 45

Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe
50 55 60

Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp
65 70 75 80

Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro
85 90 95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala
100 105 110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val
115 120 125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln
130 135 140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr
145 150 155 160

Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly
165 170 175

Asn Gln Leu Arg Arg Asn
180

<210> 186
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "20G6-F3" Fab 的重鏈序列

<400> 186

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ala Ala His His His His His His
245

<210> 187
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "20G6-F3" Fab 的輕鏈序列

<400> 187

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 188
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "4E7-C9" Fab 的重链序列

<400> 188

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Ala Ala His His His His His His
245 250

<210> 189
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "4E7-C9" Fab 的輕鏈序列

<400> 189

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 190
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "4B4-D7" Fab 的重链序列

<400> 190

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ala Ala His His His His His His
245

<210> 191
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "4B4-D7 " Fab 的輕鏈序列

<400> 191

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
210 215

<210> 192
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "18F5-H10" Fab 的重鏈序列

<400> 192

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

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

Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Ala Ala His His His His His His
245 250

- <210> 193
- <211> 219
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> "18F5-H10" Fab 的輕鏈序列
- <400> 193

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 194
<211> 378
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)

<400> 194

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu

1	5	10	15												
Leu	Gln	Thr	Lys	Glu	Asp	Pro	Asn	Pro	Pro	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Met
			20					25					30		
Lys	Ala	Lys	Ala	Gln	Gln	Leu	Thr	Trp	Asp	Leu	Asn	Arg	Asn	Val	Thr
		35				40					45				
Asp	Ile	Glu	Cys	Val	Lys	Asp	Ala	Asp	Tyr	Ser	Met	Pro	Ala	Val	Asn
	50					55					60				
Asn	Ser	Tyr	Cys	Gln	Phe	Gly	Ala	Ile	Ser	Leu	Cys	Glu	Val	Thr	Asn
65					70					75					80
Tyr	Thr	Val	Arg	Val	Ala	Asn	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Trp	Ile	Leu	Phe
				85					90					95	
Pro	Glu	Asn	Ser	Gly	Lys	Pro	Trp	Ala	Gly	Ala	Glu	Asn	Leu	Thr	Cys
			100					105					110		
Trp	Ile	His	Asp	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Cys	Ser	Trp	Ala	Val	Gly	Pro
		115					120					125			
Gly	Ala	Pro	Ala	Asp	Val	Gln	Tyr	Asp	Leu	Tyr	Leu	Asn	Val	Ala	Asn
	130					135					140				
Arg	Arg	Gln	Gln	Tyr	Glu	Cys	Leu	His	Tyr	Lys	Thr	Asp	Ala	Gln	Gly
145					150					155					160
Thr	Arg	Ile	Gly	Cys	Arg	Phe	Asp	Asp	Ile	Ser	Arg	Leu	Ser	Ser	Gly
				165					170					175	
Ser	Gln	Ser	Ser	His	Ile	Leu	Val	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Ala	Phe	Gly
			180					185					190		
Ile	Pro	Cys	Thr	Asp	Lys	Phe	Val	Val	Phe	Ser	Gln	Ile	Glu	Ile	Leu
		195					200					205			
Thr	Pro	Pro	Asn	Met	Thr	Ala	Lys	Cys	Asn	Lys	Thr	His	Ser	Phe	Met
	210					215					220				
His	Trp	Lys	Met	Arg	Ser	His	Phe	Asn	Arg	Lys	Phe	Arg	Tyr	Glu	Leu
225					230					235					240
Gln	Ile	Gln	Lys	Arg	Met	Gln	Pro	Val	Ile	Thr	Glu	Gln	Val	Arg	Asp
				245					250					255	
Arg	Thr	Ser	Phe	Gln	Leu	Leu	Asn	Pro	Gly	Thr	Tyr	Thr	Val	Gln	Ile

260

265

270

Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro

275280285

Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp

290295300

Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys

305310315320

Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro

325330335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp

340345350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu

355360365

Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr

370375

<210> 195

<211> 378

<212> PRT

<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<400> 195

Met Thr Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Val Ala Thr Pro Cys Leu

151015

Leu Arg Thr Lys Glu Asp Pro Asn Ala Pro Ile Arg Asn Leu Arg Met

202530

Lys Glu Lys Ala Gln Gln Leu Met Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr

354045

Asp Val Glu Cys Ile Lys Gly Thr Asp Tyr Ser Met Pro Ala Met Asn

505560

Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn

65707580

Tyr Thr Val Arg Val Ala Ser Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe

859095

Pro Glu Asn Ser Gly Thr Pro Arg Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys

100105110

Trp Val His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Val Val Gly Pro
115 120 125

Ala Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Asn Pro Asn
130 135 140

Ser His Glu Gln Tyr Arg Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Arg Gly
145 150 155 160

Thr Gln Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ala Pro Leu Ser Arg Gly
165 170 175

Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Val Ser
180 185 190

Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Phe Phe Ser Gln Ile Glu Arg Leu
195 200 205

Thr Pro Pro Asn Met Thr Gly Glu Cys Asn Glu Thr His Ser Phe Met
210 215 220

His Trp Lys Met Lys Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
225 230 235 240

Arg Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Arg Thr Glu Gln Val Arg Asp
245 250 255

Thr Thr Ser Phe Gln Leu Pro Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
260 265 270

Arg Ala Arg Glu Thr Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
275 280 285

Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Ser Ser Arg Ala Trp
290 295 300

Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Leu Cys
305 310 315 320

Val Phe Leu Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro
325 330 335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Thr Phe Gln Gln Asp
340 345 350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu
355 360 365

Val Ser Glu Val Gln Val Val Glu Lys Thr
370 375

<210> 196
<211> 523
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)

<220>
<221> 結構域
<222> (1)..(284)
<223> 人 CD123 的細胞外結構域

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (285)..(519)
<223> Strep-II 標籤 Fc-融合蛋白

<400> 196

Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met Lys Ala
1 5 10 15

Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Ile
20 25 30

Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn Asn Ser
35 40 45

Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr
50 55 60

Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu
65 70 75 80

Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Ile
85 90 95

His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro Gly Ala
100 105 110

Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn Arg Arg
115 120 125

Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly Thr Arg
130 135 140

Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly Ser Gln
145 150 155 160

Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly Ile Pro
165 170 175

Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu Thr Pro
180 185 190

Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met His Trp
195 200 205

Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Gln Ile
210 215 220

Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp Arg Thr
225 230 235 240

Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala
245 250 255

Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg
260 265 270

Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg Asp
275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
340 345 350

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
355 360 365

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
500 505 510

Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
515 520

<210> 197
<211> 519
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<220>
<221> 結構域
<222> (1)..(284)
<223> 食蟹猴(Macaca fascicularis) CD123 的細胞外結構域

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (285)..(516)
<223> Strep-II 標籤 Fc-融合蛋白

<400> 197

Thr Lys Glu Asp Pro Asn Ala Pro Ile Arg Asn Leu Arg Met Lys Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Gln Leu Met Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Val
20 25 30

Glu Cys Ile Lys Gly Thr Asp Tyr Ser Met Pro Ala Met Asn Asn Ser
35 40 45

Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr
50 55 60

Val Arg Val Ala Ser Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu
65 70 75 80

Asn Thr Gly Thr Pro Arg Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Val
85 90 95

His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Val Val Gly Pro Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Asn Pro Asn Ser His
115 120 125

Glu Gln Tyr Arg Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Arg Gly Thr Gln
130 135 140

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

Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Val Ser Ile Pro
165 170 175

Cys Thr Asp Lys Phe Val Phe Phe Ser Gln Ile Glu Arg Leu Thr Pro
180 185 190

Pro Asn Met Thr Gly Glu Cys Asn Glu Thr His Ser Phe Met His Trp
195 200 205

Lys Met Lys Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Arg Ile
210 215 220

Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Arg Thr Glu Gln Val Arg Asp Thr Thr
225 230 235 240

Ser Phe Gln Leu Pro Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala
245 250 255

Arg Glu Thr Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg
260 265 270

Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Ser Ser Arg Ala Trp Arg Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
290 295 300

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
305 310 315 320

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
325 330 335

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
340 345 350

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
355 360 365

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
370 375 380

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
385 390 395 400

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
405 410 415

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
420 425 430

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
435 440 445

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
450 455 460

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
485 490 495

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
500 505 510

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
515

<210> 198
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E1-G5” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 198

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30
Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Cys Tyr Cys
85 90 95
Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E1-G5” 和“ 8B11-B7” 抗-CD123
抗體的 CDR1-H

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ile
1 5

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E1-G5” 和“ 6D6-B8” 抗-CD123
抗體的 CDR2-H

<400> 200

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“1E1-G5”, “6D6-B8”, “8B11-B7” 和
“9P6-G3” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 201

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 202

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“1E1-G5” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 202

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

Gln Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Asn Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“1E1-G5” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 203

Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 所謂的"1E1-G5" 抗-CD123 抗體的 CDR1-L
<400> 204

Gln Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 205
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"2B8-F3" 抗-CD123 抗體的 VH
<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Leu Tyr Asp Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr His Ser Arg Gly Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Val Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 所謂的"2B8-F3" 抗-CD123 抗體的 CDR1-H
<400> 206
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Asn

1 5

<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2B8-F3” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 207

Ile Leu Tyr Asp Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2B8-F3” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 208

Ala Thr His Ser Arg Gly Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2B8-F3” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 209

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ser Met Thr Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gln Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30

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

Glu Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Ser Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 210
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2B8-F3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 210

Ser Ser Ile Asn Tyr
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2B8-F3” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 211

Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Ser Trp Thr
1 5

<210> 212
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 212

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

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

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

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

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

Lys Val His Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Leu Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Ala Pro Val Phe Asn Tyr Gly Ser Tyr Asn Ala Met Asp Ser
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 213

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 214

Ile Ser Ser Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 215

Ala Arg Asp Ala Pro Val Phe Asn Tyr Gly Ser Tyr Asn Ala Met Asp
1 5 10 15

Ser

<210> 216
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Thr Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Thr Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Lys Ser Gly Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 217
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 217
Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
1 5

<210> 218
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“2F8-D6” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 218
Leu Gln His Lys Ser Gly Leu Thr
1 5

<210> 219
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 219
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Arg Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Ile Lys Asp Phe
20 25 30
Leu Ile His Trp Ile Lys Asn Arg Pro Glu His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Thr Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Asp Val Tyr Tyr Gly Leu Met Arg Gly His Val Met
100 105 110
Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 220
Gly Tyr Arg Ile Lys Asp Phe Leu
1 5

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 221
Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 222

Ala Arg Trp Gly Asp Val Tyr Tyr Gly Leu Met Arg Gly His Val Met
1 5 10 15

Asp Ala

<210> 223
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 223

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr
85 90 95

Thr His Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
100 105 110

Lys

<210> 224
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 224

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3B10-E6” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 225

Leu Gln Thr Thr His Phe Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 226
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 226

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

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

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

Gly Arg Ile Gln Asn Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 227

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Asp
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 228

Ile Gln Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 229
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 229

Ala Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His
1 5 10

<210> 230
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 230

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

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met

354045

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
505560

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65707580

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
859095

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100105110

<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 231

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
15

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3-D3” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 232

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Ile Asn Ile Ile
1510

<210> 233
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 233

Gln Ile Gln Ile Val Gln Ser Gly Ser Asp Val Thr Ser Thr Cys Asn
151015

Gly Cys Gly Thr Cys Tyr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly
202530

Ile Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Gln Glu Trp
35 40 45

Leu Ala Asp Phe Cys Trp Asp Asp Gly Lys Gly Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 234
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 234

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Ile Cys
1 5 10

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 235

Phe Cys Trp Asp Asp Gly Lys
1 5

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 236

Ala Arg Arg Arg Val Tyr Tyr Gly Ile Tyr Phe Asp Tyr

1510

<210> 237

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Pro Gly Glu
151015

Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Asn Ser Val Ser Thr Arg Met
202530

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
354045

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp
65707580

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Trp Asn Asp Pro Leu Thr
859095

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 238

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 238

Asn Ser Val Ser Thr Arg
15

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“5A5-B4” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 239

Gln Gln Ser Trp Asn Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 240
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 240

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

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

Ala Thr Ile Thr Tyr Asp Asp His Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Val Asn Tyr Ala Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 241

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Asn
1 5

<210> 242
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 242

Ile Thr Tyr Asp Asp His Ser Thr
1 5

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 243

Ala Arg Leu Val Asn Tyr Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 244

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 244

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Thr Val Gly Asn Asn
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Asp Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asn Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Gly Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Arg Met Tyr Asn Ser Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 245

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 245

Gln Thr Val Gly Asn Asn
1 5

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6B10-E4” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 246

Gln Arg Met Tyr Asn Ser Pro Thr
1 5

<210> 247
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 247

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

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

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

Gly Arg Met Trp Asn Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Phe Thr
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 248

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Ser
1 5

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 249

Met Trp Asn Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 250

Ala Arg Gly His Arg Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 和” 9B8-G6” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 251

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

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

Gly Asp Glu Arg Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4” 和“ 9B8-G6” 抗-CD123
抗體的 CDR1-L

<400> 252

Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Glu Arg Asn Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6C10-C4”, “9B8-G6” 和“ 9D7-G3”
抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 253

Gln Gln Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 254
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6D6-B8” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 254

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Gly Asp
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30
Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gly Trp Phe
50 55 60
Arg Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6D6-B8” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 255

Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Ile
1 5

<210> 256
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6D6-B8” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Asp Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile Phe Asn Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Asn Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Met Ile Ile Arg Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 257
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6D6-B8” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 257

Glu Asp Ile Phe Asn Asn
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“6D6-B8” 抗-CD123 抗體的 CDR3-L

<400> 258

His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 259
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8B11-B7” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 259

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

202530

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
505560

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
859095

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100105110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8B11-B7” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 260

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ala
15

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 “8B11-B7” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 261

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
151015

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Thr Ser Lys Asp Ile Tyr Ser Asn
202530

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Glu Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
354045

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 262
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8B11-B7”抗-CD123抗體的CDR1-L

<400> 262

Lys Asp Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“8B11-B7”抗-CD123抗體的CDR3-L

<400> 263

His Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 264
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9B8-G6”抗-CD123抗體的VH

<400> 264

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

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

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9B8-G6” 和“ 9D7-C8” 抗-CD123
抗體的 CDR1-H

<400> 265

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr His
1 5

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9B8-G6” 和“ 9D7-C8” 抗-CD123
抗體的 CDR2-H

<400> 266

Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9B8-G6” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 267

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Ser Tyr Ile Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-C8” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 268

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

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

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr Leu Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-C8” 抗-CD123 抗體的 CDR3-H

<400> 269

Ala Arg Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr Leu Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 270
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-C8” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 270
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Glu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Phe Leu Ser Ser
20 25 30
Gly Asp Gly Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9D7-C8” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 271
Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Gly Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 VH

<400> 272
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Gly Asp
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

202530

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Asp Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
505560

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
859095

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100105110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 273
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-H

<400> 273

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ile
15

<210> 274
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H

<400> 274

Ile Asn Pro Tyr Ser Asp Gly Thr
15

<210> 275
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 VL

<400> 275

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile His Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 276
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L

<400> 276

Glu Asp Ile His Ser Asn
1 5

<210> 277
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH_G45A

<400> 277

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 278
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> "3E3" 抗-CD123 抗體的 V_HMDG 變體

<400> 278

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

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

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

Gly Arg Ile Gln Asp Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 279

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> “3E3” 和 CDR2H 人源化“3E3”
抗-CD123 抗體的 V_HMDG 變體的 CDR2-H

<400> 279

Gln Asp Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 280
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 V_H1A

<400> 280

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 V_H1B

<400> 281
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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 282
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1C

<400> 282
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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 283
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1D

<400> 283

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 284
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1E

<400> 284

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1F

<400> 285

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1G

<400> 286

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Gln Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 287
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1Fm1

<400> 287

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 288
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1Fm2

<400> 288

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 289
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1Fm2DG

<400> 289

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asp Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 290
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1Dm1

<400> 290

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH1Em1

<400> 291

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1A

<400> 292

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 293
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1B

<400> 293

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 294
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1C

<400> 294

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 295
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1D

<400> 295
Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 296
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1E

<400> 296

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 297
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1F

<400> 297

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL1G

<400> 298

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 299
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3”抗-CD123 抗體的 VL1Fm1

<400> 299

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 300
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3”抗-CD123 抗體的 VL1Fm2

<400> 300

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 301
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3”抗-CD123抗體的VH2A

<400> 301

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VH3A

<400> 302

Gln Val Thr 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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Val Asp Thr Val Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL2A

<400> 303

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

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 304
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL2Am1

<400> 304

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 305
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化“3E3” 抗-CD123 抗體的 VL2Am2

<400> 305
Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80
Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95
Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 306
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “7G3 x 20G6”
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 306
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 307
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4",
"7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" 和 CODV-Fab
"hz20G6x7G3-TL4" 抗體樣結合蛋白的 L1

<400> 307

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 308
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6",
"7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3 ", "7G3xhz4B4" 和
CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4" 抗體樣結合蛋白的 VL1 或 VL2 結構域

<400> 308

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 309
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4",
"7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" 和 CODV-Fab
"hz20G6x7G3-TL4"抗體樣結合蛋白的 L2

<400> 309
Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4",
"7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" 和 "hz4B4x3E3"
抗體樣結合蛋白的 CL

<400> 310
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 311
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3 x 20G6"

抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 311
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125
Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130 135 140
Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160
Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
165 170 175
Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205
Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr
210 215 220
Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

- <210> 312
- <211> 120
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6",
"7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" 和
CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4" 抗體樣結合蛋白的 VH1 或 VH2 結構域
- <400> 312

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 313
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4",
"7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" 抗體樣
結合蛋白的 CH1

<400> 313

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val

<210> 314
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3 x 4E7" 抗體樣
結合蛋白的多肽 I

<400> 314

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn

2.

275280285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290295300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305310315320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325330335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 315
<211> 343
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3 x 4E7"
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 315

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
151015

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
202530

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
505560

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100105110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Val Val Glu Thr
115120125

Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130135140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Pro Lys Arg Ser Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr
210 215 220

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

Val Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
340

- <210> 316
- <211> 344
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 所謂的 CODV-Fab “7G3 x 4B4” 抗體樣結合蛋白的多肽 I
- <400> 316

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 317
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3 x 4B4"
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 317

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125

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

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

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

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr
210 215 220

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

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 318
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “7G3x18F5”抗體樣
結合蛋白的多肽 I

<400> 318

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

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

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val

<210> 319
<211> 343
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "7G3x18F5" 抗體樣
結合蛋白的多肽 II.

<400> 319

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly
35 40

Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr
50 55

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg
65 70

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp
85 90

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Val Val Glu Thr
115 120 125

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

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Arg
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr
210 215 220

Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala Trp Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser
225 230 235 240

Val Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 320
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6 x 7G3”
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 320

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

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

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 321
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6 x 7G3”
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 321

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

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

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Lys
145 150 155 160

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser
165 170 175

Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Asn Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser His Leu Leu
210 215 220

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

Ser Ala Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 322
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab 7G3 x hz4B4"
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 322

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

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

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

180

185

190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu

195200205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly

210215220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val

225230235240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

245250255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

260265270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

275280285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

290295300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

305310315320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

325330335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340

<210> 323

<211> 342

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的 CODV-Fab “7G3 x hz4B4”
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 323

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

202530

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

354045

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125

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

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

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

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr
210 215 220

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

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 324
<211> 342
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab "hz4B4 x 3E3"
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 324

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

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser
115 120 125

Leu Ser Val Ser Val Gly Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Val His Asp Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu
145 150 155 160

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

Arg Phe Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 325
<211> 340
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz4B4 x 3E3”
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 325

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

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Asp Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

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

Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ile Ile Ser
180 185 190

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

Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Gly Ser Tyr Phe
210 215 220

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

Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
245 250 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
260 265 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
275 280 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305 310 315 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
325 330 335

Asp Lys Lys Val
340

<210> 326
<211> 572
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6 x 7G3 TL4”
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 326

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys

130					135					140					
Ser 145	Ser	Gln	Ser	Leu	Val 150	His	Asn	Asn	Gly	Asn 155	Thr	Tyr	Leu	Ser	Trp 160
Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro 165	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln 170	Ser	Leu	Ile	Tyr	Lys 175	Val
Ser	Asn	Arg	Phe 180	Ser	Gly	Val	Pro	Asp 185	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser 190	Gly	Ser
Gly	Thr	Asp 195	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile 200	Ser	Arg	Val	Glu	Ala 205	Glu	Asp	Val
Gly	Val 210	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln 215	Gly	Thr	Gln	Tyr	Pro 220	Phe	Thr	Phe	Gly
Ser 225	Gly	Thr	Lys	Val	Glu 230	Ile	Lys	Thr	Lys	Gly 235	Pro	Ser	Arg	Thr	Val 240
Ala	Ala	Pro	Ser	Val 245	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro 250	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu 255	Lys
Ser	Gly	Thr	Ala 260	Ser	Val	Val	Cys	Leu 265	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr 270	Pro	Arg
Glu	Ala	Lys 275	Val	Gln	Trp	Lys	Val 280	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln 285	Ser	Gly	Asn
Ser	Gln 290	Glu	Ser	Val	Thr	Glu 295	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp 300	Ser	Thr	Tyr	Ser
Leu 305	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr 310	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp 315	Tyr	Glu	Lys	His	Lys 320
Val	Tyr	Ala	Cys	Glu 325	Val	Thr	His	Gln	Gly 330	Leu	Ser	Ser	Pro	Val 335	Thr
Lys	Ser	Phe	Asn 340	Arg	Gly	Glu	Cys	Glu 345	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro 350	Pro	Cys
Pro	Pro	Cys 355	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe 360	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser 365	Val	Phe	Leu
Phe	Pro 370	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp 375	Thr	Leu	Met	Ile	Ser 380	Arg	Thr	Pro	Glu
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln

385

390

395

400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

405410415

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

420425430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

435440445

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

450455460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

465470475480

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

485490495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

500505510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

515520525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

530535540

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

545550555560

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

565570

<210> 327

<211> 228

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的 CODV-Fab

“hz20G6x7G3-TL4”抗體樣結合蛋白的氨基酸序列 Fc2

<400> 327

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

151015

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

202530

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 328
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6 x 7G3 TL4”
抗體樣結合蛋白的多肽 III

<400> 328

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

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

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Lys
145 150 155 160

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser
165 170 175

Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Asn Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser His Leu Leu
210 215 220

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

Ser Ala Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 329
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6x7G3-TL4”抗體樣
結合蛋白的 CH1

<400> 329

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg

<210> 330
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz20G6x7G3-TL4”抗體樣
結合蛋白的 Fc

<400> 330
Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
1 5 10 15
Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
20 25 30
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
50 55 60
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
65 70 75 80
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
85 90 95
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
100 105 110
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
115 120 125
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
130 135 140
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
145 150 155 160
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
165 170 175
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
180 185 190
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
195 200 205
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Gly
225
<210> 331

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 抗體的 CDR1-H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 T 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 F 或 V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 S 或 T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 N, K, L 或 Y

<400> 331

Gly Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Trp
1 5

<210> 332
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 抗體 CDR2-H 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 A 或 D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 K 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 S 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 N 或 S

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (9).. (9)
<223> Xaa 為 A 或 E

<400> 332

Ile Lys Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Tyr Xaa Thr
1 5 10

<210> 333
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 抗體的 CDRF-H 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa 為 Y 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa 為 Y, G 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3).. (3)
<223> Xaa 為 V, T 或 L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4).. (4)
<223> Xaa 為 H, N, Y 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6).. (6)
<223> Xaa 為 G, R 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7).. (7)
<223> Xaa 為 F 或 V 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8).. (8)
<223> Xaa 為 R 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9).. (9)
<223> Xaa 為 F, S 或 I 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10).. (10)
<223> Xaa 為 F, L, N, M, Y, S, A 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa 為 Y, A, K, S, N, T, F 或 L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12).. (12)
<223> Xaa 為 A, P, G 或 T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13).. (13)
<223> Xaa 為 M, L, F 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15).. (15)
<223> Xaa 為 A, V, Y 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15).. (15)
<223> Xaa 為 A, V 或 Y

<400> 333

Arg Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 抗體的 CDRI-L 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa 為 R 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4).. (4)
<223> Xaa 為 V 或 E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6).. (6)
<223> Xaa 為 N, D 或 T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9).. (9)
<223> Xaa 為 N 或 Y

<400> 334

Gln Xaa Leu Xaa His Xaa Asn Gly Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CD3 抗體的 CDR3-L 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 T, A 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 H, E 或 Q

<400> 335

Gly Gln Gly Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR1-H 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 G 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 H, Y 或 N

<400> 336

Xaa Tyr Thr Phe Thr Asp Xaa Ile
1 5

<210> 337
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR2-H 的共有序列

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 G 或 D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 T 或 A

<400> 337

Ile Asn Pro Tyr Ser Xaa Gly Xaa
1 5

<210> 338
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR1-L 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 E 或 K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 F, H 或 Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 N 或 S

<400> 338

Xaa Asp Ile Xaa Xaa Asn
1 5

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR3-L 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 H 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 I, K 或 N
<400> 339
Xaa Gln Tyr Asn Xaa Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"6C10-C4",
9B8-G6", "9D7-C8" 抗-CD123 抗體的 CDR1-H 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 H 或 S

<400> 340
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Xaa
1 5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR2-H 的共有序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 341
Met Trp Xaa Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 342
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的"1E1-G5",
"6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" 抗-CD123 抗體的 CDR3-H 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 D, Y 或 H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Y 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 S 或 T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 S 或 P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Y 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 L, I 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Y 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 L 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa s W 或無氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 為 A 或 D

<400> 342

Ala Arg Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Tyr
1 5 10 15

<210> 343
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“1E1-G5”, “6D6-B8”,
“8B11-B7”, “9F6-G3” 抗-CD123 抗體的 CDR1-L 的共有序列

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 E 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 R 或 K

<400> 343

Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Xaa Xaa Asn Tyr
1 5 10

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 344

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 345

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 346

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 347
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 347

Gln Pro Lys Ala Ala
1 5

<210> 348
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 348

Gln Arg Ile Glu Gly
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 349

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 350

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 351

His Ile Asp Ser Pro Asn Lys
1 5

<210> 352
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭和 His 標籤序列

<400> 352

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr His His His His His His
1 5 10 15

<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“3E3” 抗-CD123 抗體的 CDR2-H 變體

<400> 353

Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr
1 5

<210> 354
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 354

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 355
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 展示了接頭序列的氨基酸序列

<400> 355

Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 356

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

- <210> 357
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 357

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

- <210> 358
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 358

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

- <210> 359
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 359

Lys Thr His Thr
1

- <210> 360
- <211> 5
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 360

Lys Thr His Thr Ser
1 5

- <210> 361
- <211> 6
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 361

Asp Lys Thr His Thr Ser
1 5

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 362

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
1 5

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 363

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 364

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro
1 5

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 365

Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 366
Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 367
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 367
Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 368
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 368
Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 369
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 369
Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

<210> 370
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 370

Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

<210> 371

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 371

Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 372

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 372

Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 373

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接頭序列の氨基酸序列

<400> 373

Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 374

<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 接頭序列的氨基酸序列

<400> 374

Gly Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 375
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“7G3”抗體的

<400> 375

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“7G3”抗體的 CDR2-H

<400> 376

Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr
1 5

<210> 377
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“7G3”抗體的 CDR3-H

<400> 377

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所謂的“7G3”抗體的 CDR1-L

<400> 378

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的“7G3”抗體的 CDR3-L

<400> 379

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 380
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的人源化“7G3”
抗體的 VH 變體氨基酸序列

<400> 380

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的人源化“7G3”抗體的 CDR1-H

<400> 381
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 382
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的人源化“7G3”抗體的 CDR3-H

<400> 382
Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 383
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的人源化“7G3”抗體的 VH 變體

<400> 383
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 384
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 一種所謂的人源化“7G3”抗體的 CDR2-H

<400> 384

Ile Ile Pro Ser Ser Gly Ala Thr
1 5

<210> 385
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的人源化“7G3”抗體的 VL 變體

<400> 385

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 386

<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> WO2015/026892 的 SEQ ID NO:1

<400> 386

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

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

Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
130 135 140

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr
165 170 175

Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys
180 185 190

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
195 200 205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp
210 215 220

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

Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
245 250 255

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
260 265 270

<210> 387
<211> 280
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> W02015/026892 的 SEQ ID NO:3

<400> 387

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

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

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

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

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

165

170

175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
210 215 220

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys
260 265 270

Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
275 280

<210> 388
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab “hz7G3xhz20G6”,
CODV-Fab-OL1 “hz7G3xhz20G6” 和 CODV-Fab-OL1a “hz7G3xhz20G6”
抗體樣結合蛋白的多肽 I

<400> 388

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Val Met Thr
115 120 125

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

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr
145 150 155 160

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

Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
195 200 205

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe
210 215 220

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
260 265 270

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
275 280 285

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
290 295 300

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
305 310 315 320

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
325 330 335

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340

345

350

<210> 389

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Linker

<400> 389

Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 390

<211> 339

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 所谓的 CODV-Fab “hz7G3xhz20G6”
抗体样结合蛋白的多肽 II

<400> 390

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys

130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
210 215 220

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
245 250 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Lys Val

<210> 391
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-TL1 “hz7G3xhz20G6”
抗體樣結合蛋白的多肽 IV

<400> 391

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	20	25	30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	35	40	45
Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	65	70	75
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	85	90	95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile	100	105	110
Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Val Met Thr	115	120	125
Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile	130	135	140
Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr	145	150	155
Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile	165	170	175
Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly	180	185	190
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala	195	200	205
Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe	210	215	220
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser	225	230	235
Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe	245	250	255
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys			

260										265										270									
Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val														
		275					280					285																	
Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln														
	290					295					300																		
Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser														
305					310					315					320														
Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His														
				325					330					335															
Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
		340						345					350																
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly														
		355					360					365																	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met														
	370					375					380																		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His														
385					390					395					400														
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val														
			405						410					415															
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr														
		420						425					430																
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly														
	435						440					445																	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile														
	450					455					460																		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val														
465					470					475					480														
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser														
			485						490					495															
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu														
		500						505					510																
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro														

515520525

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
530535540

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
545550555560

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
565570575

Pro Gly

<210> 392
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-TL1 “hz7G3xhz20G6” 抗體樣
結合蛋白的 Fc2

<400> 392

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
151015

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
202530

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
354045

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
505560

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65707580

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
859095

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100105110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115120125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130135140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 393
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-TL1 “hz7G3xhz20G6”
抗體樣結合蛋白的多肽 III

<400> 393

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

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

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
210 215 220

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
245 250 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
465 470 475 480

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

- <210> 394
- <211> 231
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 所謂的 CODV-Fab-TL1 "hz7G3xhz20G6"
抗體樣結合蛋白的 Fc 區
- <400> 394

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 395
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-OL1 “hz7G3xhz20G6”
抗體樣結合蛋白的多肽 II

<400> 395

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

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

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

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

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
210 215 220

Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

●

485

490

495

Tyr

Pro

Ser

Asp

Ile

Ala

Val

Glu

Trp

Glu

Ser

Asn

Gly

Gln

Pro

Glu

500

505

510

Asn

Asn

Tyr

Lys

Thr

Thr

Pro

Pro

Val

Leu

Asp

Ser

Asp

Gly

Ser

Phe

515

520

525

Phe

Leu

Tyr

Ser

Lys

Leu

Thr

Val

Asp

Lys

Ser

Arg

Trp

Gln

Gln

Gly

530

535

540

Asn

Val

Phe

Ser

Cys

Ser

Val

Met

His

Glu

Ala

Leu

His

Asn

Arg

Phe

545

550

555

560

Thr

Gln

Lys

Ser

Leu

Ser

Leu

Ser

Pro

Gly

565

570

<210>

396

<211>

231

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

所謂的 CODV-Fab-OL1 "hz7G3xhz20G6"

抗體樣結合蛋白的 Fc 區

<400>

396

Glu

Pro

Lys

Ser

Cys

Asp

Lys

Thr

His

Thr

Cys

Pro

Pro

Cys

Pro

Ala

1

5

10

15

Pro

Glu

Ala

Ala

Gly

Gly

Pro

Ser

Val

Phe

Leu

Phe

Pro

Pro

Lys

Pro

20

25

30

Lys

Asp

Thr

Leu

Met

Ile

Ser

Arg

Thr

Pro

Glu

Val

Thr

Cys

Val

Val

35

40

45

Val

Asp

Val

Ser

His

Glu

Asp

Pro

Glu

Val

Lys

Phe

Asn

Trp

Tyr

Val

50

55

60

Asp

Gly

Val

Glu

Val

His

Asn

Ala

Lys

Thr

Lys

Pro

Arg

Glu

Glu

Gln

65

70

75

80

Tyr

Asn

Ser

Thr

Tyr

Arg

Val

Val

Ser

Val

Leu

Thr

Val

Leu

His

Gln

85

90

95

Asp

Trp

Leu

Asn

Gly

Lys

Glu

Tyr

Lys

Cys

Lys

Val

Ser

Asn

Lys

Ala

100

105

110

Leu

Pro

Ala

Pro

Ile

Glu

Lys

Thr

Ile

Ser

Lys

Ala

Lys

Gly

Gln

Pro

115

120

125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 397
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-OL1 "hz7G3xhz20G6"抗體樣
結合蛋白的的 Fc3

<400> 397

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
100 105 110

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Pro Gly
225

<210> 398
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-OL1a "hz7G3xhz20G6"的 Fc3

<400> 398

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

,

•

11

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

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

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

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
210 215 220

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
245 250 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
465 470 475 480

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 400
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所謂的 CODV-Fab-OL1a “hz7G3xhz20G6”
抗體樣結合蛋白的 Fc 殘端

<400> 400

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

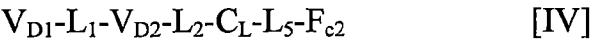
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

申請專利範圍

1. 一種抗體樣結合蛋白，其包含形成兩抗原結合位點的兩條多肽鏈，其中第一多肽鏈具有由式[IV]所示的結構：



且第二多肽鏈具有通過式[III]所示的結構：



其中：

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是該第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是該第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

F_{c2} 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；且

L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 和 L_5 是胺基酸連接子；

其中該第一多肽鏈和該第二多肽鏈形成交叉輕鏈-重鏈對；以及

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域。

2. 一種抗體樣結合蛋白，其包含形成兩抗原結合位點的三條多肽鏈，其中第一多肽具有通過式[I]所示的結構：

$$V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L \qquad [I]$$

第二多肽具有通過式[III]所示的結構：

$$V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c \qquad [III]$$

且第三多肽 F_{c3} 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；

其中

V_{D1} 是第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D2} 是第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D3} 是該第二免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

V_{D4} 是該第一免疫球蛋白重鏈或輕鏈的可變結構域；

C_L 是免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域；

C_{H1} 是免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域；

F_c 是免疫球蛋白的免疫球蛋白鉸鏈區和 CH_2 、 CH_3 免疫球蛋白重鏈恒定結構域；且

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 是胺基酸連接子；

其中該第一多肽和該第二多肽形成交叉輕鏈-重鏈對；

其中 V_{D1} 和 V_{D2} 均為輕鏈可變結構域或均為重鏈可變結構域，且如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是輕鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為重鏈可變結構域，或如果 V_{D1} 和 V_{D2} 是重鏈可變結構域，則 V_{D3} 和 V_{D4} 均為輕鏈可變結構域；以及
其中該第二多肽與該第三多肽藉由其 F_c 結構域異二聚化。

- 3. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中該第一免疫球蛋白和該第二免疫球蛋白是IgG免疫球蛋白。
- 4. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中 C_L 是IgG免疫球蛋白的輕鏈恒定結構域及/或 C_{H1} 是IgG免疫球蛋白的 C_{H1} 重鏈恒定結構域。

5. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中：
 - i. L_3 的長度是 L_1 長度的至少兩倍；或
 - ii. L_4 的長度是 L_2 長度的至少兩倍。
6. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中：
 - (a) L_1 的長度是 L_3 長度的至少兩倍；或
 - (b) L_2 的長度是 L_4 長度的至少兩倍。
7. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是3至12個胺基酸殘基長；

L_2 是3至14個胺基酸殘基長；

L_3 是1至8個胺基酸殘基長；且

L_4 是1至3個胺基酸殘基長。
8. 根據請求項7的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是5至10個胺基酸殘基長；

L_2 是5至8個胺基酸殘基長；

L_3 是1至5個胺基酸殘基長；且

L_4 是1至2個胺基酸殘基長。
9. 根據請求項8的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是7個胺基酸殘基長；

L_2 是5個胺基酸殘基長；

L_3 是1個胺基酸殘基長；且

L_4 是2個胺基酸殘基長。
10. 根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是1至3個胺基酸殘基長；

L_2 是1至4個胺基酸殘基長；

L_3 是2至15個胺基酸殘基長；且

L_4 是2至15個胺基酸殘基長。

11.根據請求項10的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是1至2個胺基酸殘基長；

L_2 是1至2個胺基酸殘基長；

L_3 是4至12個胺基酸殘基長；且

L_4 是2至12個胺基酸殘基長。

12.根據請求項11的抗體樣結合蛋白，其中：

L_1 是1個胺基酸殘基長；

L_2 是2個胺基酸殘基長；

L_3 是7個胺基酸殘基長；且

L_4 是5個胺基酸殘基長。

13.根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中選自下組的連接子至少之一包含至少一個半胱胺酸殘基： L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 。

14.根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中：

(a) L_1 是0個胺基酸殘基長且 L_3 是至少1個胺基酸殘基長；

(b) L_3 是0個胺基酸殘基長且 L_1 是至少1個胺基酸殘基長；或

(c) L_4 是0個胺基酸殘基長且 L_2 是至少1個胺基酸殘基長。

15.根據請求項14的抗體樣結合蛋白，其中 L_1 是0個胺基酸殘基長且 L_3 是2個或多個胺基酸殘基長。

16.根據請求項14的抗體樣結合蛋白，其中 L_4 是0個胺基酸殘基長且 L_2 是3個或多個胺基酸殘基長。

17.根據請求項2的抗體樣結合蛋白，其中 L_5 是0至10個胺基酸殘基長。

18.根據請求項2的抗體樣結合蛋白，其中 F_c 和 F_{c3} 均為免疫球蛋白變體，其中

C_{H3}結構域的胺基酸序列已修飾以促進異多聚體形成。

- 19.根據請求項5的抗體樣結合蛋白，其中F_c和F_{c3}之一的C_{H3}結構域包含胺基酸突變Y349C、T366S、L368A和Y407V，而F_c和F_{c3}之另一者的C_{H3}結構域包含胺基酸突變S354C和T366W。
- 20.根據請求項1或2的抗體樣結合蛋白，其中該抗體樣結合蛋白是雙特異性的且能夠結合兩種不同的抗原靶標。
- 21.一種醫藥組成物，其包含根據請求項1至20中任一項的抗體樣結合蛋白和藥物上可接受的載劑。
- 22.一種分離的核酸，其包含編碼根據請求項1至20中任一項的抗體樣結合蛋白的序列。
- 23.一種表現載體，其包含根據請求項22的核酸。
- 24.一種宿主細胞，其已由根據請求項22的核酸轉染、感染、或轉化。
- 25.一種宿主細胞，其已由根據請求項23的表現載體轉染、感染、或轉化。
- 26.一種套組，其包含至少一種根據請求項1至20中任一項的抗體樣結合蛋白。

4E7-C9VH	EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT	60
18F5-H10VH	EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFTNAWMHWVRRSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT	60
11F3-B9VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLTLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
16F8-A7VH	----VETGGNLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	56
13H2-C2VH	EEELVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPDKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
4B4-D7VH	EVQLVETGGRLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKARSNNYAT	60
20G6-F3VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFTKAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNSYAT	60
13C1-F6VH	EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
11F9-F8VH	EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
10E6-G6VH	EVQLVETGGGLVQSGKSLKLTTCATSGFTVTNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYET	60
11H3-E5VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
12G3-E8VH	EVRVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSLAWMHWVRQSPEKKLEWVAQIKDKANNYAT	60
5B1-G2VH	EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFSFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKANNYAT	60
11D7-C3VH	EVQFVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
10F4-C10VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
3H6-D2VH	EVQLVETGGRLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT	60
18G9-H11VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWIQWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
1E6-C9VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSYAWMHWVRQSPDKQLQWVAQIKAKSNNYAT	60
20B5-F10VH	EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT	60
20E5-F10VH	EVQLVETGENLVQPGKSLRLTCATSGFSFSNAWMHWIRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT	60

**** ***.*:** :*****:.. **:::*:**:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*

圖.1 (開始)

4E7-C9VH	YYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLMNSLREEDTAIYYCRY-VHYG--IGYAMD	AWGQGS	VTVSS	122
18F5-H10VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLMNSLKEEDTAIYYCRY-VHYR--FAYALD	AWGRGTS	VS	122
11F3-B9VH	YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLMNSLKEEDTAIYYCRY-VNYG--LAPMDV	WGQGS	VTVSS	122
16F8-A7VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTAIYYCRY-VNYG--LAPMDV	WGQGS	VTVSS	122
13H2-C2VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNNLKEEDTAIYYCRY-VHYG--LAPMDA	WGQGS	VTVSS	121
4B4-D7VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLMNSLKEEDTAIYYCRG-TYYA--SKPFDY	WGQGV	VTVSS	117
20G6-F3VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLMNSLKEEDTAIYYCRG-VYYA--LSPFDY	WGQGV	VTVSS	121
13C1-F6VH	YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLMNSLREEDTAIYYCRG-TQYG--YNPFDY	WGQGV	VTVSS	121
11F9-F8VH	YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLMNSLREEDTAIYYCRG-TQYG--YNPFDY	WGQGV	VTVSS	121
10E6-G6VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTAIYYCRG-TQYG--YNPFDY	WGQGV	VTVSS	121
11H3-E5VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTAIYYCRG-TYYA--YKPFDY	WGQGV	VTVSS	121
12G3-E8VH	YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLMNRLKEEDTAIYYCRG-VYYGF-SMTPFDY	WGQGV	VTVSS	121
5B1-G2VH	YYAESVKGRFTISRDDSKGSIYLMNSLKEEDTAVYYCRG-LYYG--LFPSDY	WGQGV	VTVSS	121
11D7-C3VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTATYYCRG-LYYG--LSPSDY	WGQGV	VTVSS	123
10F4-C10VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLMNSLKEEDTAIYYCRA-VNYG--NYPLDY	WGQGV	VTVSS	121
3H6-D2VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSIIYLMNSLKEEDTAIYYCRALTYYGY-KRDAMD	GWGHGTS	VTVSS	121
18G9-H11VH	YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTALYYCTWRHYYS--SHTMDA	WGQGT	VTVSS	121
1E6-C9VH	YYAESVEGRFTISRDDSKSSVYLMNSLKEEDTAIYYCRG-VYYG--LLGLDA	WGQGS	VTVSS	124
20B5-F10VH	YYAESVKGRFTISRDDSISSVYLMNNLKEEDTAIYYCRG-VYYG--FLGMDA	WGQGS	VTVSS	122
20E5-F10VH	YYAESVNGRFTISRDDSKSSIYLMNDNLKEEDSAIYYCRY-VHYGV	RFFYTMDVWGQGS	VTVSS	124
*****:*****. :*: *:***: * ** * ***: *:***				

2/19

圖.1 (結束)

11D7-C3VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
1E6-C9VL	DVVM	TQTP	VSLS	VRLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWFL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
20B5-F10VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QRLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLVY	KVSN	RNF	60
4B4-D7VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HDNG	NTYL	SWSL	LQRP	QSPQ	VLIY	KVSN	RNF	60
11H3-E5VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HDNG	NTYL	SWSL	LQKP	QSPQ	VLIY	KVSN	RNF	60
11F9-F8VL	DVVL	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWSL	LQKP	QSPQ	VLIY	KVSN	RNF	60
20G6-F3VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	S LIY	KVSN	RNF	60
20E5-F10VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGDQ	VSIS	CRPS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPH	PLIY	KVSN	RNF	60
13H2-C2VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
3H6-D2	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
18G9-H11VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
10F4-C10VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWCL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
11F3-B9VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HDNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
16F8-A7VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
18F5-H10VL	DVLMT	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HTNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	LLIY	KVSN	RNL	60
12G3-E8VL	DVAM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	VLIY	KVSN	RNF	60
4E7-C9VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	EHNN	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	PLIY	KVSN	RNF	60
5B1-G2VL	DVVM	TQTP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYLL	KPGQ	SPQ	LLIY	KVSN	RNF	60
13C1-F6VL	DVVM	TQSP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQSG	QSPQ	LLIY	KVSN	RNL	60
10E6-G6VL	DVVM	TQSP	VSLS	VSLGGQ	VSIS	CRSS	QSLV	HNNG	NTYL	SWYL	LQKP	QSPQ	VFIY	KVSN	RNF	60
** :*:***** ** ,***** ,** * * * * ***** * :.*****: :*****:																

3/19

圖.2 (開始)

11D7-C3VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	HYPFTFGSGTKLEIK	112
1E6-C9VL	SGISDRFSGSASGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	HYPFTFGSGTKLEIK	112
20B5-F10VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	EYPFTFGSGTKLEIK	112
4B4-D7VL	SGTSDRFTGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGSGTKLEIK	112
11H3-E5VL	SGTSDRFTGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGSGTKLEIK	112
11F9-F8VL	SGISNRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGA	HYPFTFGSGTKLEIK	112
20G6-F3VL	SGFSDRFSGSGSGTDFTLKI SRVDPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGSGTKLEIK	112
20E5-F10VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGSGTKLEIK	112
13H2-C2VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVFYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
3H6-D2	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
18G9-H11VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVAPTDLGVYYCGQGS	QYPFTFGAGTKLELK	112
10F4-C10VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
11F3-B9VL	SGFSDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
16F8-A7VL	SGFSDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
18F5-H10VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	HYPFTFGAGTKLELK	112
12G3-E8VL	SGISDRFSGSGSGADFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGAGTKLELK	112
4E7-C9VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGPGTKLELK	112
5B1-G2VL	SGISDRFSGGSGSGTDFTLKI SRLEPDDLGIYYCGQGT	QYPFTFGSGTKLEIK	112
13C1-F6VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRIEPDDLGVYYCGQGT	QYPFTFGSGTRLEIK	112
10E6-G6VL	SGISDRFSGSGSGTDFTLKI SRIEPDDLGVYYCGQGT	HYPFTFGSGTKLEIK	112

** *:***:*.***:** *****: * ***:*****:*****.***:**:*

圖.2 (結束)

1E1-G5VH	QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAFGYTFTDHI	IHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSGGTNY	60
9F6-G3VH	QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASGYTFTDYI	IHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSDGTNY	60
8B11-B7VH	QVQLQESGPTLVNPGDSVKMSCKASGYTFTDHI	IHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSGGANY	60
6D6-B8VH	QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASAYTFTDNI	IHWVKQSHGKSLDWIGYINPYSGGTNY	60
*****:***** ***** *****:***** *:*			
1E1-G5VH	NEKFKSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSEDSAI	CYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS	119
9F6-G3VH	NEKFKSKATLTVDKSTSTAYMEFSRLTSEDSAI	YFCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS	119
8B11-B7VH	NGKFKSKATLTIDKSSSTAYMEFSRLTSGDSAI	YCYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS	119
6D6-B8VH	NGWFRSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSDDSAI	YCYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVS-	118
* *:*****:***:***** ***** *****:***** *:*			
6D6-B8VL	DIQMTQSPASLSASLG	ETVTIDCRPSEDI	FNNLAWYQQKPGNSPQLLIYDANSLADGVPS 60
9F6-G3VL	DIQMTQSPASLSASLG	ETVTIECRPSEDI	HSNVAWYQQKPGNSPQLLIYDASNADGVPS 60
1E1-G5VL	DIQMTQSPASLSASLG	QTVTIECRPSEDI	YSNLAWFQQKPGSSPQLLIYDANNLADGVPS 60
8B11-B7VL	DIQMTQSPASLSASLG	ETVTIECRTSKDI	YSNLAWFQQEPGNSPQLLIYDASNADGVPS 60
*****:*****:***:***:***:***:***:*****:*****			
6D6-B8VL	RFSGSGSGTQYSLMI	IIRLQSEDVASYFCHQYNI	YPYTFGAGTKLELK 107
9F6-G3VL	RFSGSGSGTQYSLKIN	SLQSEDVASYFCHQYNI	YPYTFGSGTKLELK 107
1E1-G5VL	RFSGSGSGTQYSLKIN	SLQSEDVASYFCQQYN	KYPYTFGTGKLELK 107
8B11-B7VL	RFSGSGSGTQYSLQIN	NLQSEDVASYFCHQYNN	YPYTFGTGKLELK 107
***** * *****:*** *****:*****			

5/19

圖.3

9B8-G6VH	EVKLQESGPSLVQSSQTLSTCTVSGFSLTSYHIHWVRQPPGKGLEWMGMWSDGDTSYS	60
9D7-C8VH	EVKLQESGPSLVQSSQTLSTCTVSGFSLTSYHIHWVRQTPGKGLEWMGMWSDGDTSYN	60
6C10-C4VH	EVKLQESGPSLVQPSETLSTCTVSGFSLTSYSVHWVRQHSGKSLEWMGRMWNDGDTSYN	60
	*****.*:*****.*:*****.*.*.*****.*.*****.*	
9B8-G6VH	SALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYCARGDYSSYIYLWFAYWGQGTTLTVS	S 121
9D7-C8VH	SALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYCARGYSSYLYLWFAYWGQGTTLTVS	S 121
6C10-C4VH	SAFTSRLSISRDTSKGQVFLKMNSLQTEDTGTYYCARGH RTP-----FDYWGQGVMTVS	S 116
	.:***.*:*****.*:*****.*:*****.*:*****.*	
6C10-C4VL	DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSFLSSGDERNYVAWYQHKPGQSPKLLIYWASTR	60
9B8-G6VL	DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSFLSSGDERNYVAWYQHKPGQSPKLLIYWASTR	60
9D7-C8VL	DIVMTQSPSSLAVSEGETVTINCKSSQSFLSSGDGKNYVAWYQYKPGQSPKLLIYWASTR	60
	*****.*:*****.*:*****.*:*****.*:*****.*	
6C10-C4VL	HSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK	113
9B8-G6VL	HSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK	113
9D7-C8VL	QSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISTVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK	113
	:*****.*:*****.*:*****.*:*****.*:*****.*	

6/19

圖.4

7/19

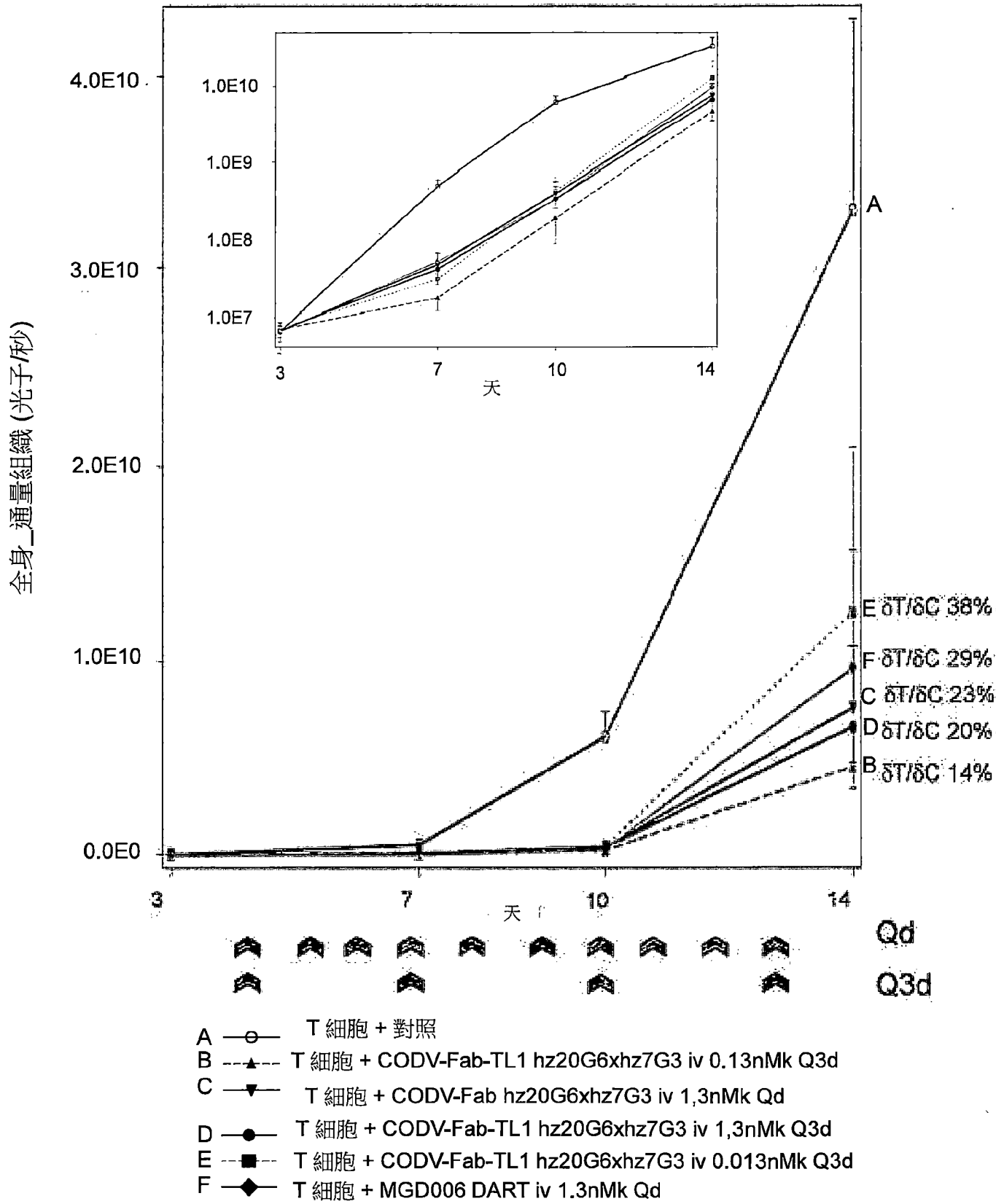


圖.5

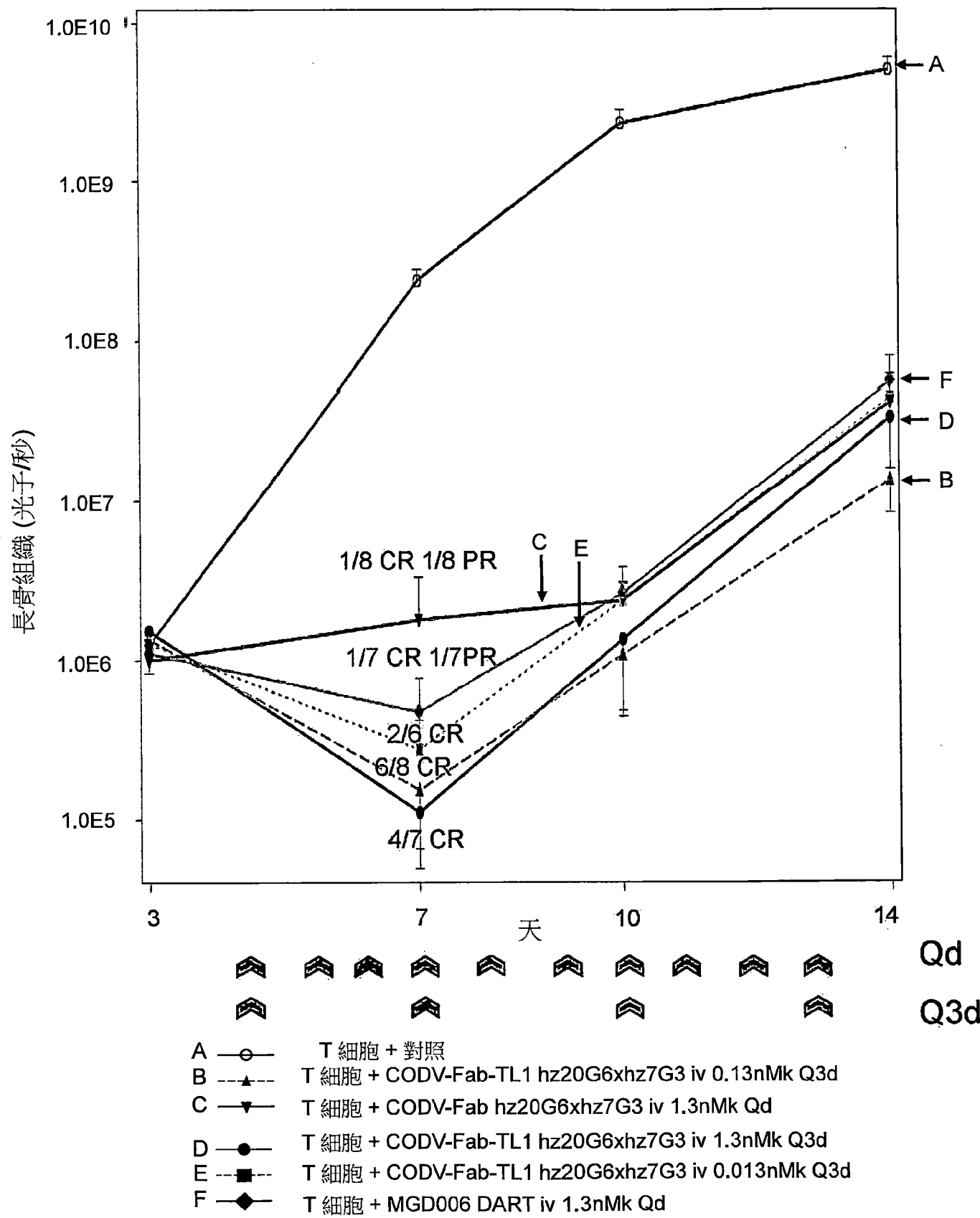
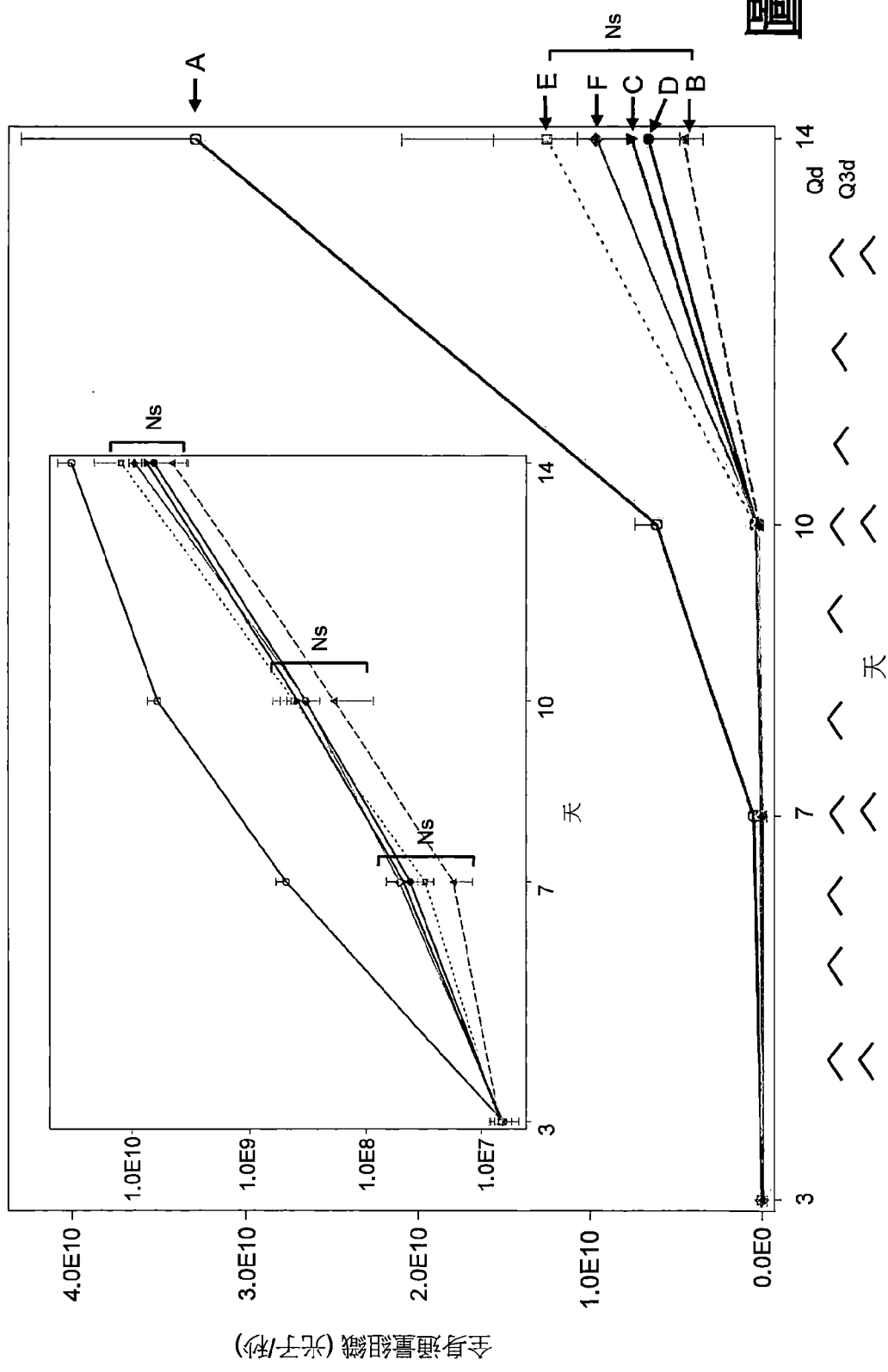


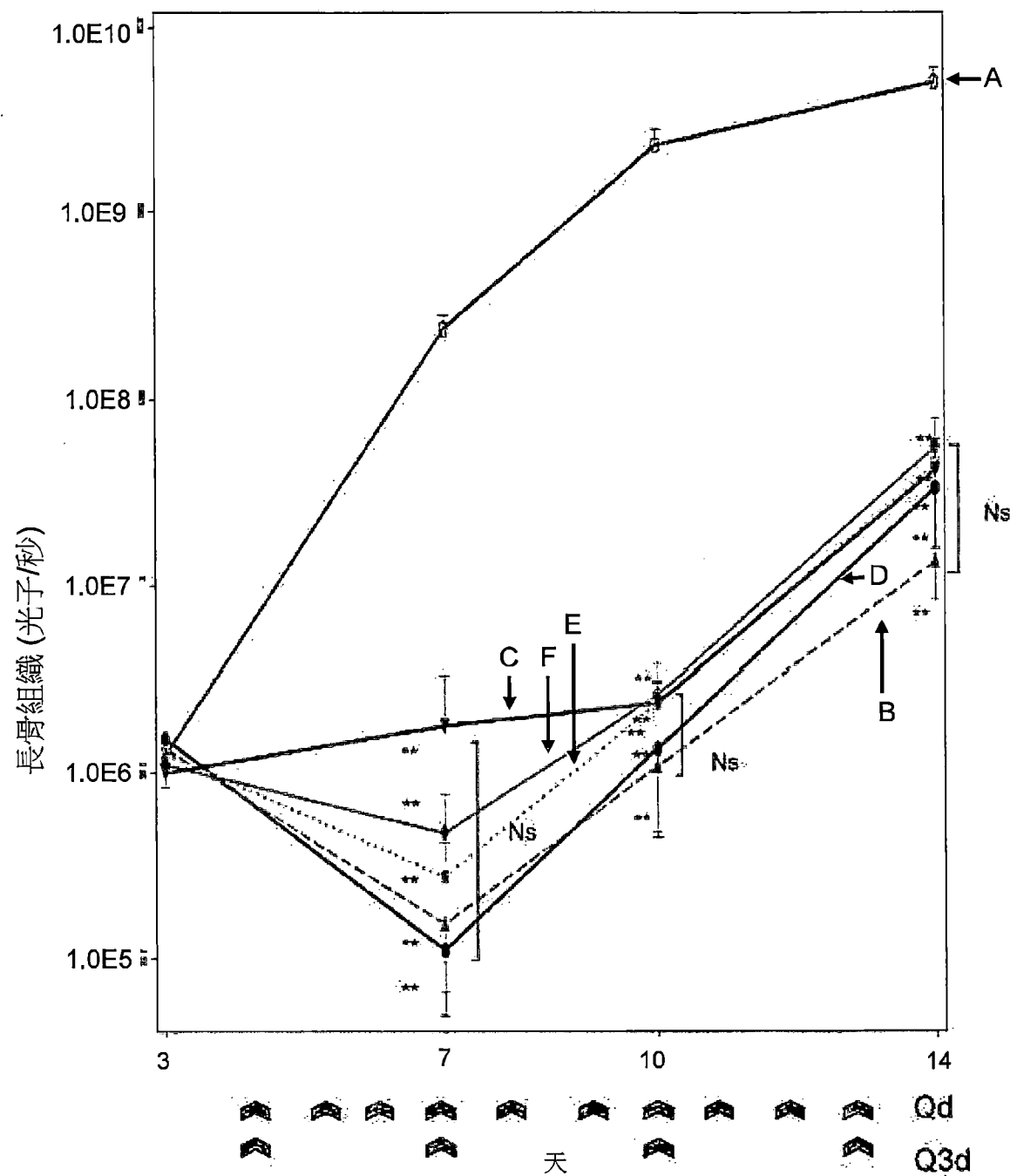
圖.6

全身通量組織 (BCM-2977V) – 中值 + 或 - MAD



A —●— T 細胞 + 對照
B ---▲--- T 細胞 + CODV-Fab-TL1 1.3nMk Q3d
C —▼— T 細胞 + CODV-Fab 1.3nMk Q3d
D —●— T 細胞 + CODV-Fab-TL1 1.3nMk Q3d
E ---■--- T 細胞 + CODV-Fab-TL1 0.013nMk Q3d
F —◆— T 細胞 + MGD006 DART 1.3nMk Qd

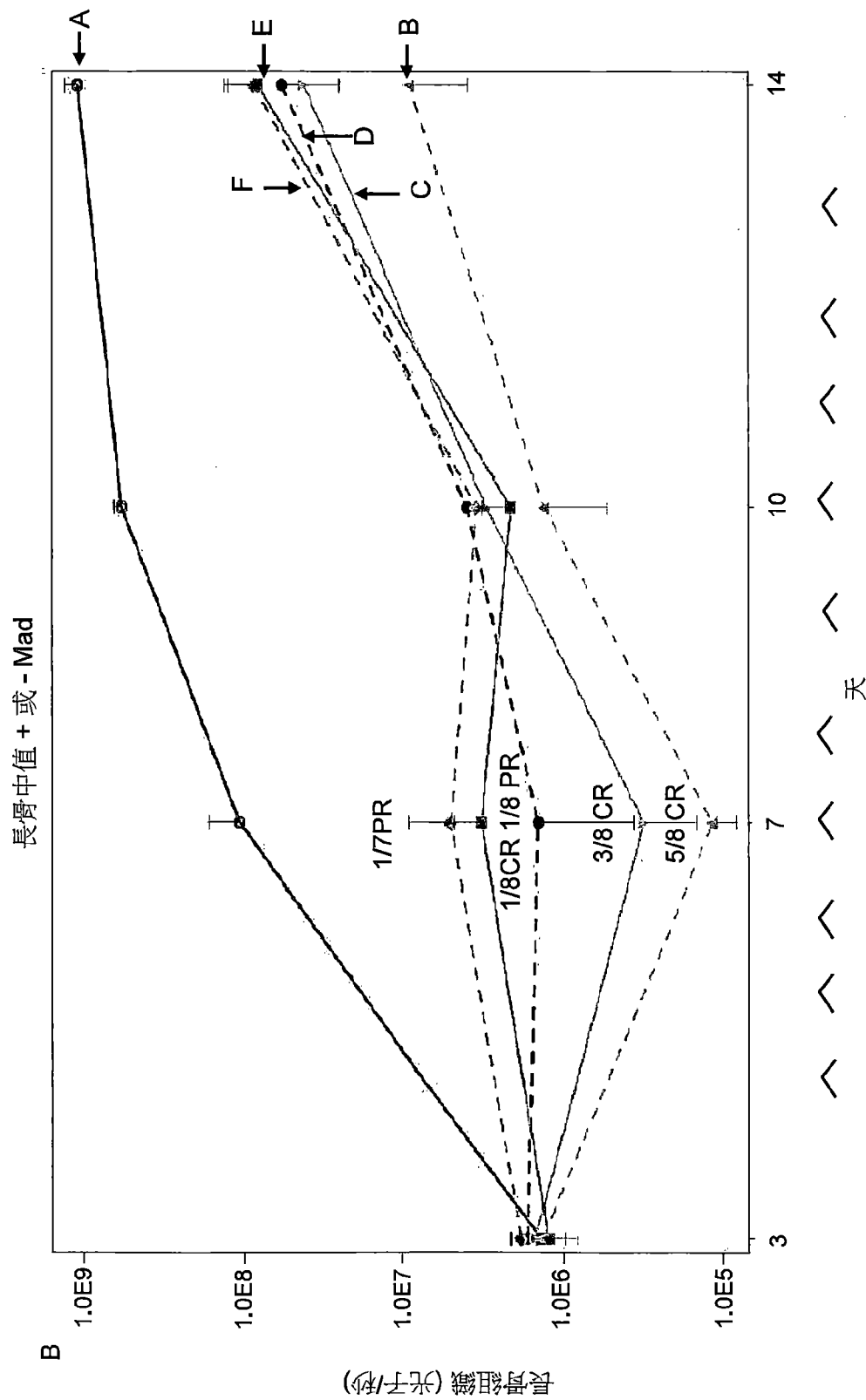
圖.7



- A —○— T 細胞 + 對照
- B - -▲- - T 細胞 + CODV-Fab-TL1 hz20G6xhz7G3 iv 0.13nMk Q3d
- C —▼— T 細胞 + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 iv 1.3nMk Qd
- D —●— T 細胞 + CODV-Fab-TL1 hz20G6xhz7G3 iv 1.3nMk Q3d
- E - -■- - T 細胞 + CODV-Fab-TL1 hz20G6xhz7G3 iv 0.013nMk Q3d
- F —◆— T 細胞 + MGD006 DART iv 1.3nMk Qd

圖.8

12/19



- A ○ T 細胞 + 對照
- B ▲ T 細胞 + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1.3 nmol/Kg iv Qd
- C ▼ T 細胞 + tool DART 1.3 nmol/Kg iv Qd
- D ● T 細胞 + CODV-Fab hz20G6x7G3 1.3 nmol/Kg iv Qd
- E ■ T 細胞 + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0.13 nmol/Kg iv Qd
- F ◆ T 細胞 + tool DART 0.13 nmol/Kg iv Qd

圖.10

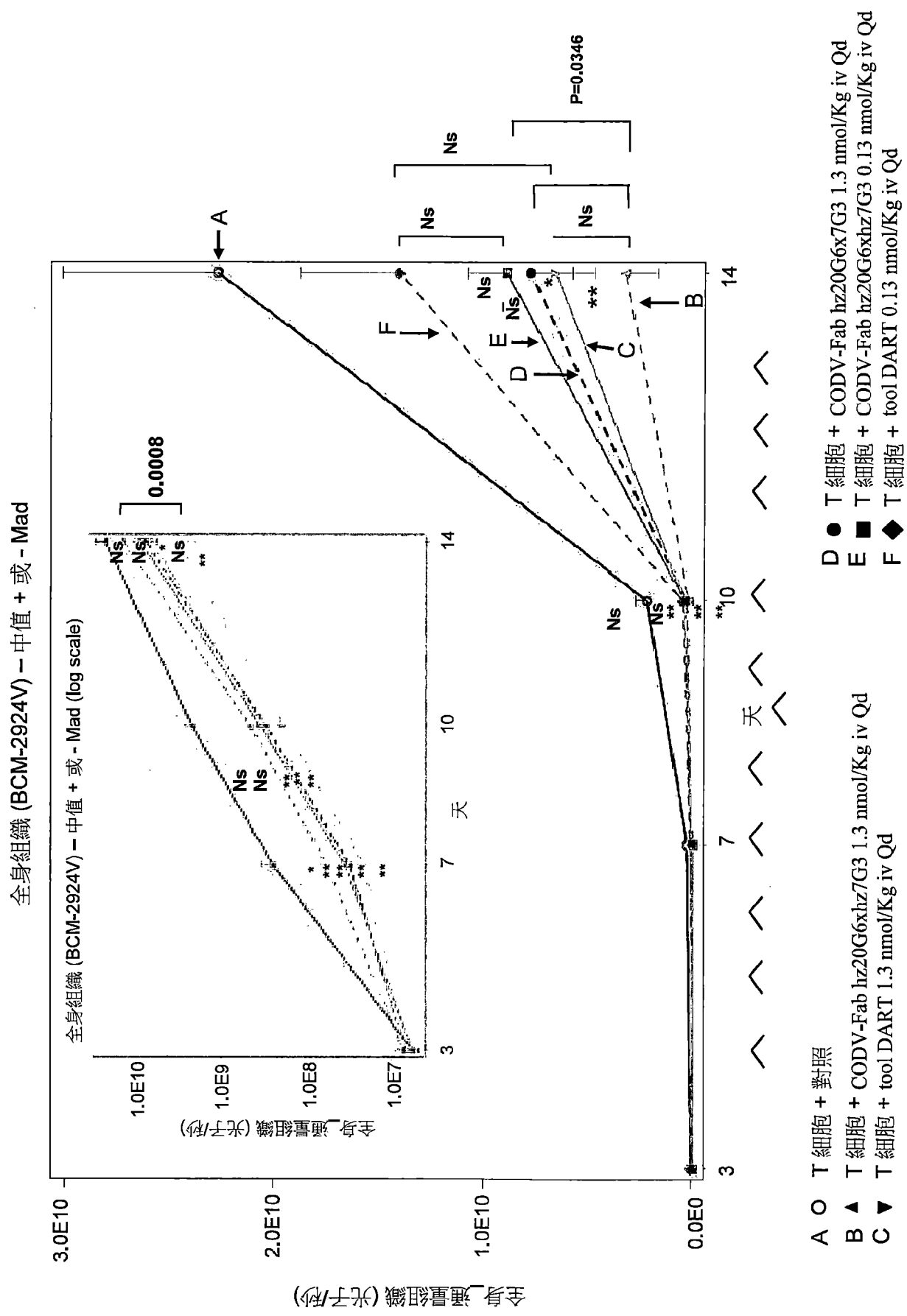


圖 1.1

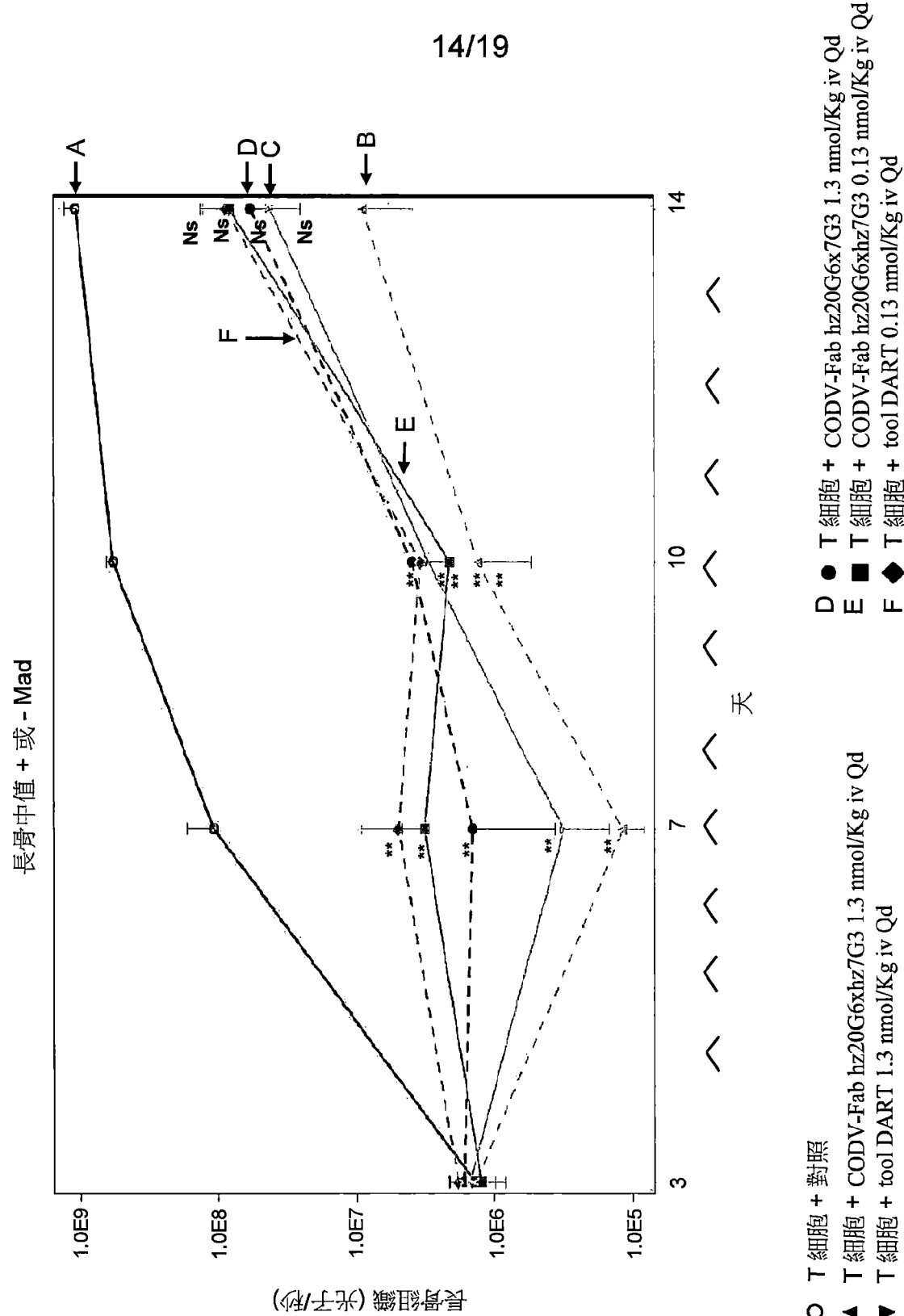
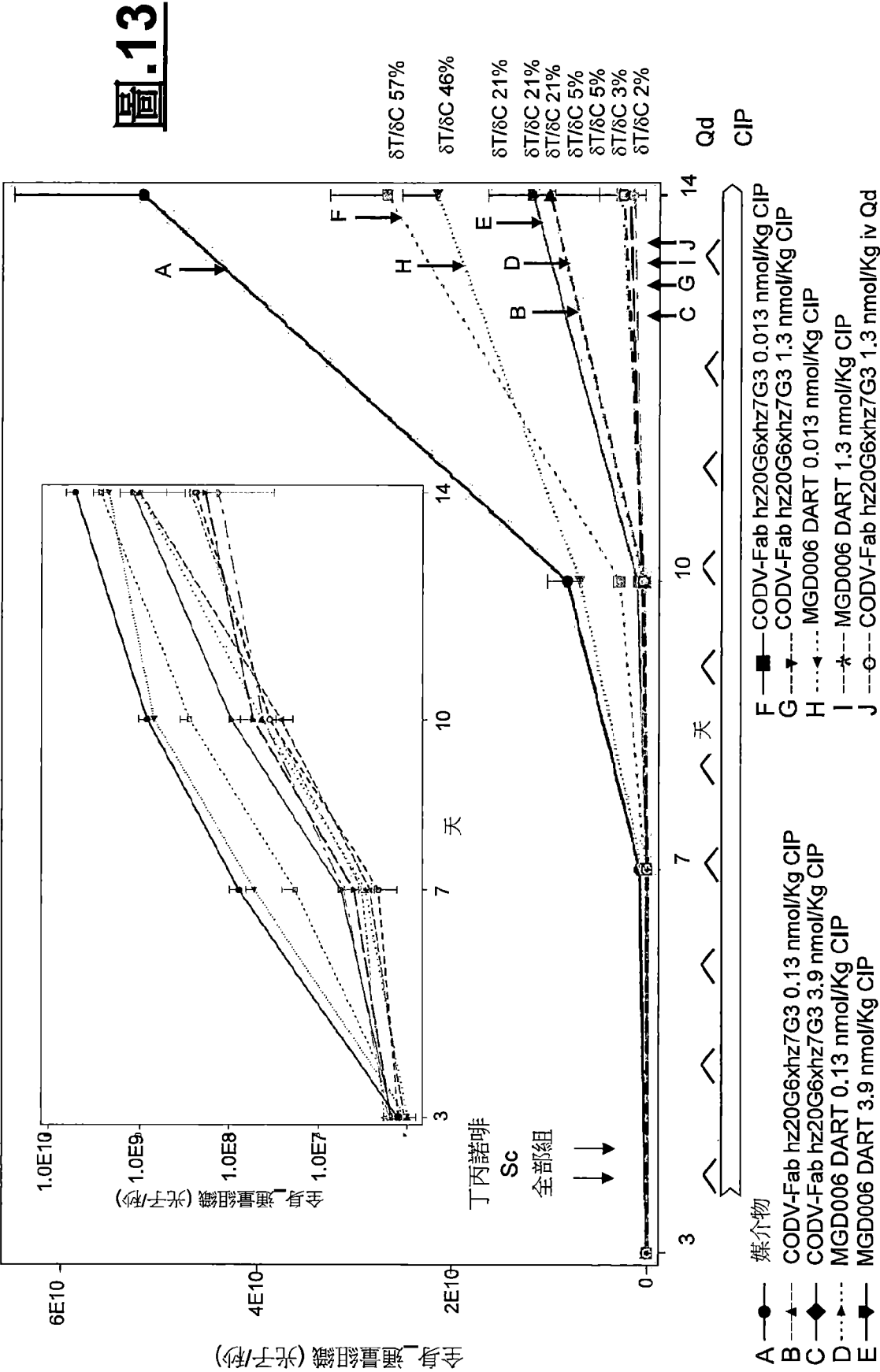


圖.12

全身組織 (BCM-3039V-3049V) – 中值和 Mad



長骨中值 + 或 - Mad

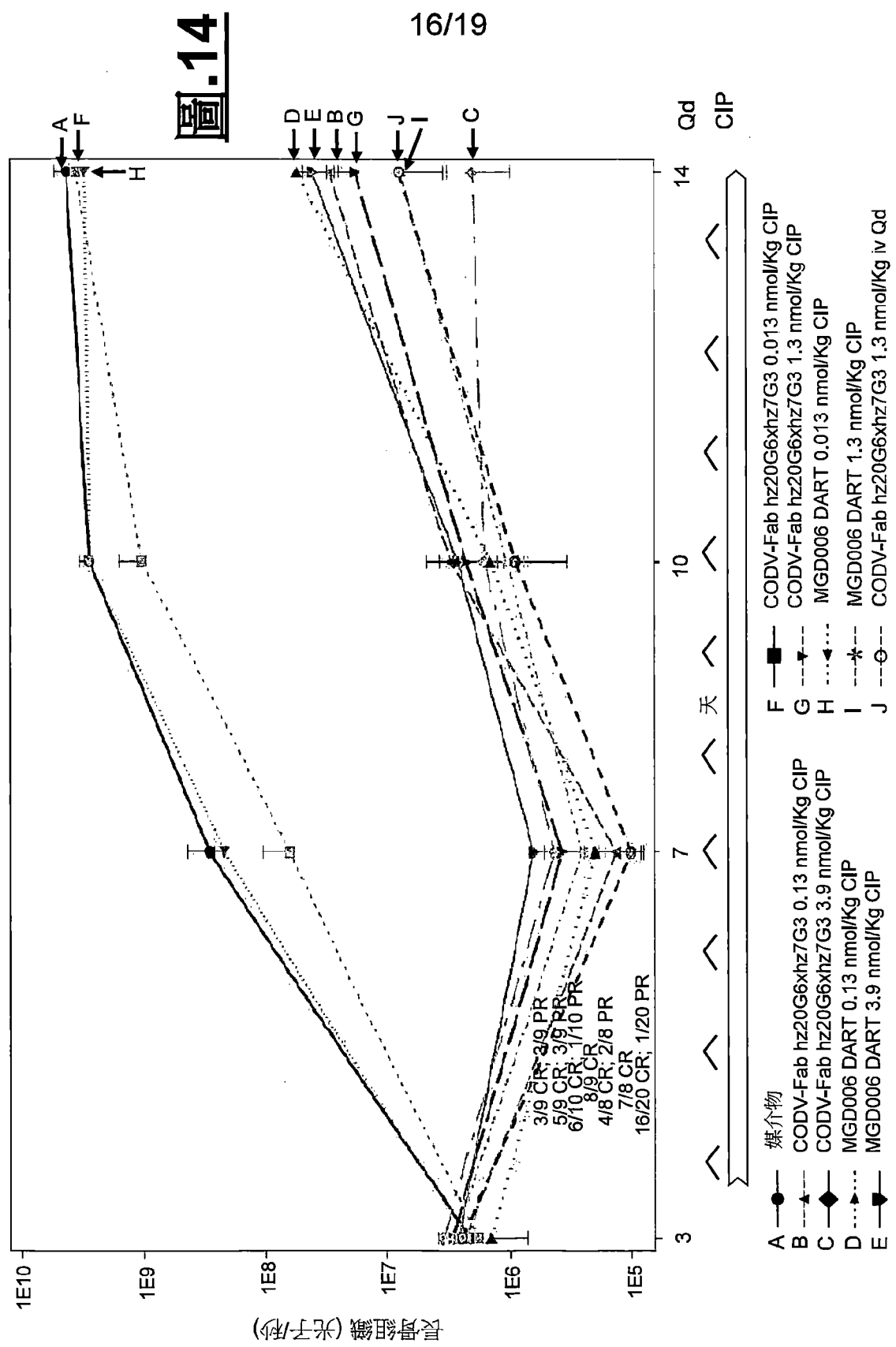
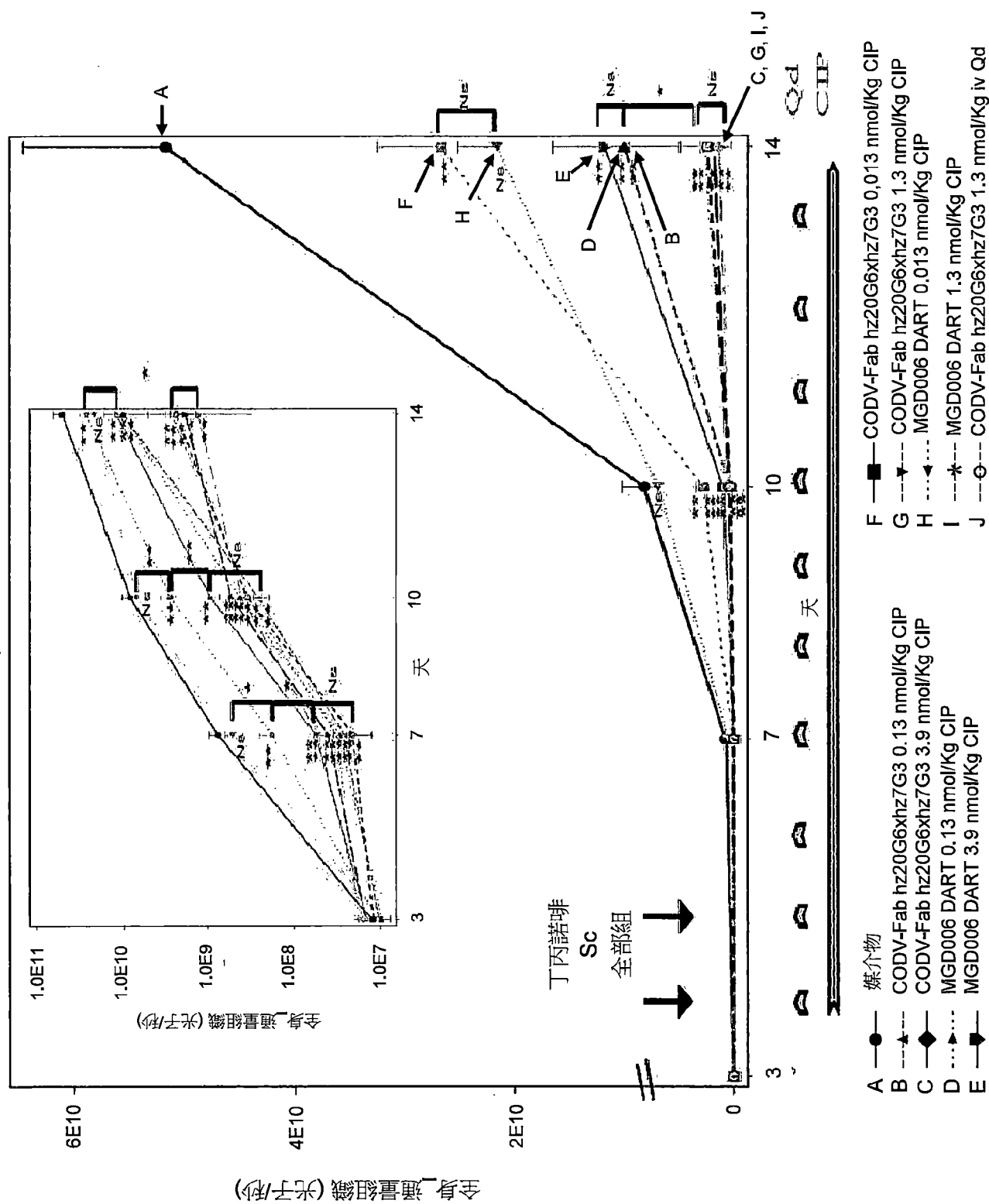


圖.14



長骨中值 + 或 - Mad

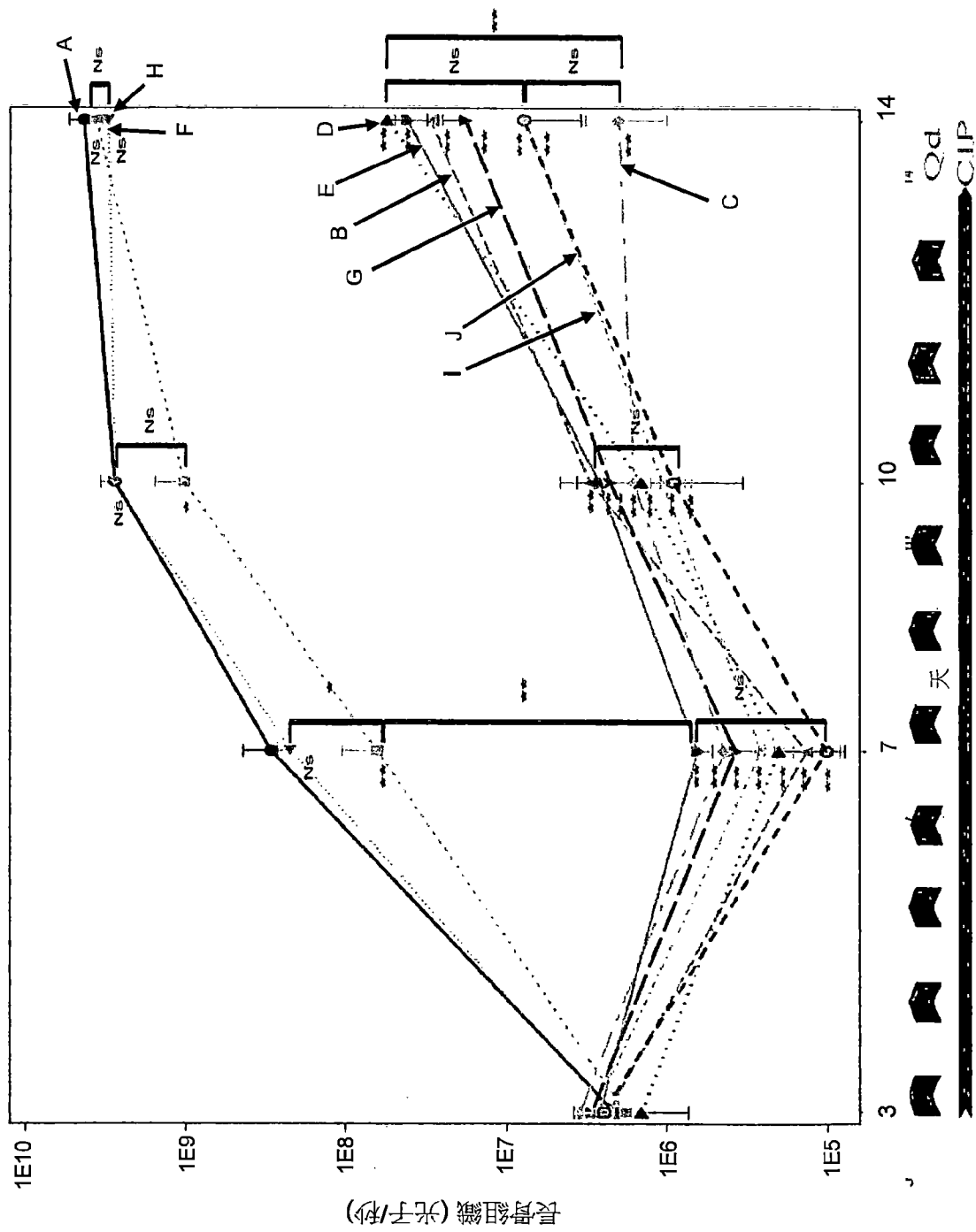


圖.16



KONTROLOVAJED: 10/1/77
 10/1/77, 10/1/77, 10/1/77, 10/1/77
 10/1/77, 10/1/77, 10/1/77, 10/1/77