202116813

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202116813 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109126094　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/42* *(2006.01)*　*A61K39/395* *(2006.01)*

A61K39/44 *(2006.01)*　*A61P35/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2019/08/02　美國　62/882,291

2019/08/02　美國　62/882,346

2019/08/02　美國　62/882,361

2019/08/02　美國　62/882,387

2019/11/25　美國　62/940,196

2019/11/25　美國　62/940,200

2019/11/25　美國　62/940,206

2019/11/25　美國　62/940,208

2019/11/25　美國　62/940,220

2019/11/25　美國　62/940,232

2019/11/25　美國　62/940,228

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC.　(US)

美國

(72)發明人：加內桑　拉庫馬 GANESAN, RAJKUMAR (US)；馬盧瑟查藍　巴拉辛庫馬　維賴羅 MARUTHACHALAM, BHARATHIKUMAR VELLALORE (CA)；茲沃拉克　亞當 ZWOLAK, ADAM (US)；蓋斯特　布萊恩 GEIST, BRIAN (US)；林　湜凡 LIN-SCHMIDT, XIEFAN (US)；范卡塔拉曼尼　沙斯亞戴維 VENKATARAMANI, SATHYADEVI (US)；辛格　桑佳亞 SINGH, SANJAYA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：330 項　圖式數：39　　共 845 頁

(54)名稱

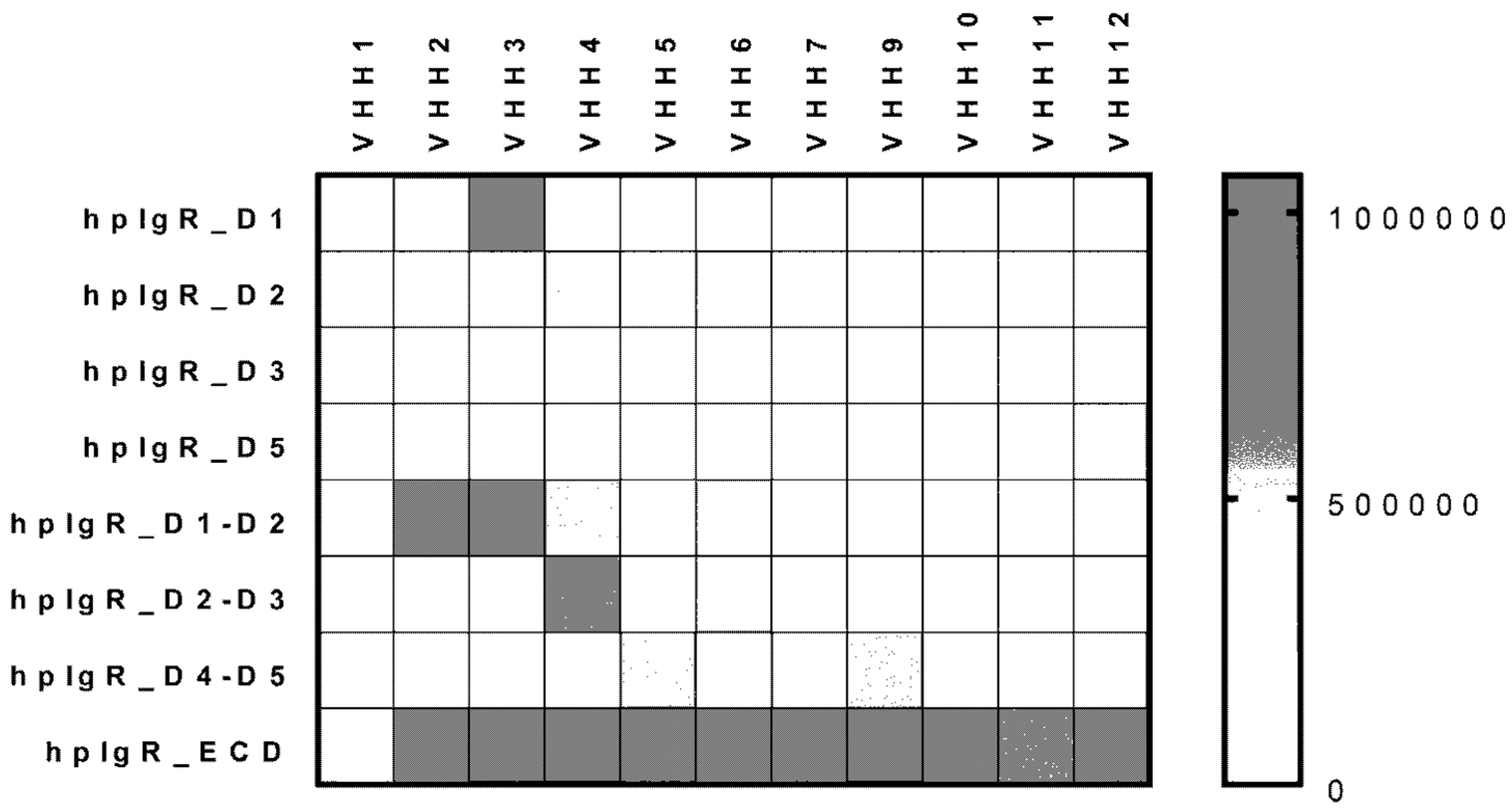
用於聚合抗體受體靶向之材料及方法

(57)摘要

描述結合至 pIgR 之 VHH 域。VHH 域可與 IgA 競爭結合至 pIgR，或替代地，VHH 域可與 IgA 競爭結合至 pIgR。VHH 域可耦合至治療劑，以促進治療劑經由 pIgR 介導胞吞轉送遞送至黏膜層。治療劑可係小分子、大分子、或甚至抗體。

VHH domains that bind to pIgR are described. The VHH domain may compete with IgA binding to pIgR, or alternatively, the VHH domain may compete with IgA binding to pIgR. The VHH domains may be coupled to therapeutic agents so as to facilitate delivery of the therapeutic agent to the mucosal layer via pIgR-mediated transcytosis. The therapeutic agent can be a small molecule, large molecule, or even an antibody.

指定代表圖：


VHH1
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
hplgR_D1
hplgR_D2
hplgR_D3
hplgR_D5
hplgR_D1-D2
hplgR_D2-D3
hplgR_D4-D5
hplgR_ECD
1000000
500000
0

【圖2】

202116813

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於聚合抗體受體靶向之材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR POLYMERIC ANTIBODY RECEPTOR TARGETING

【中文】

描述結合至pIgR之VHH域。VHH域可與IgA競爭結合至pIgR，或替代地，VHH域可與IgA競爭結合至pIgR。VHH域可耦合至治療劑，以促進治療劑經由pIgR介導胞吞轉送遞送至黏膜層。治療劑可係小分子、大分子、或甚至抗體。

【英文】

VHH domains that bind to pIgR are described. The VHH domain may compete with IgA binding to pIgR, or alternatively, the VHH domain may compete with IgA binding to pIgR. The VHH domains may be coupled to therapeutic agents so as to facilitate delivery of the therapeutic agent to the mucosal layer via pIgR-mediated transcytosis. The therapeutic agent can be a small molecule, large molecule, or even an antibody.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於聚合抗體受體靶向之材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR POLYMERIC ANTIBODY RECEPTOR TARGETING

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於將藥劑遞送至黏膜上皮細胞、遞送至黏膜上皮細胞中、及跨黏膜上皮細胞遞送之材料及方法。該等材料及方法可有效將藥劑（包括小分子及蛋白質，諸如抗體或其片段）由全身循環遞送至黏膜或上皮細胞。該等材料及方法亦可有效將藥劑（包括肽、抗體或其片段、及疫苗）遞送至全身循環或固有層。

【先前技術】

【0002】 診斷法及治療劑的標靶遞送可克服藥物遞送上的數個問題，諸如全身毒性、循環、細胞屏障、生體可用率、標靶及控制釋放、PK、及清除率。藉由較佳投予途徑將分子標靶遞送至高度分室(compartmentalized)器官可係高度有益的。

【0003】 人類黏膜形成精細的胞外環境，免疫系統於其中介導宿主與共生者及病原體的交互作用。黏膜保護主要透過多聚免疫球蛋白受體(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)的功能賦予，pIgR為最早可識別之Fc受體。pIgR將呈可溶多聚形式的IgA及IgM自上皮之底側面輸送至頂端黏膜組織中。pIgR表現受到細胞介素、荷爾蒙、及致病刺激物的強力調控。其在感染及發炎期間受到上調。

【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，提供一種VHH域，其結合至pIgR之胞外域。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域5。在一些實施例中，pIgR係人類pIgR。在一些實施例中，pIgR係小鼠pIgR。在一些實施例中，VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。在一些實施例中，VHH域與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域促進IgA結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。在一些實施例中，VHH域的T_m係約53至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【0005】 在一些實施例中，VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、

FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、

GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0006】在一些實施例中，VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、

ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0007】在一些實施例中，VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、

AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0008】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG

(SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。

【0009】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或

TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。

【0010】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、

及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

【0011】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。

【0012】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。

【0013】 在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)

之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0014】 在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。

【0015】 在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。

【0016】 在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)

或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。

【0017】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序

列；v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0018】在一些實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0019】在一些實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0020】在一些實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0021】在一些實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0022】在另一態樣中，提供一種經單離核酸分子，其編碼上述VHH域中任一者。

【0023】在另一態樣中，提供一種經單離核酸分子，其編碼具有與下列之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之VHH域：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)，可選地其中該核酸分子包含與SEQ ID NO: 133至142中任一者之多核苷酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列。

【0024】 在另一態樣中，提供一種載體，其包含上述核酸分子中任一者。在另一態樣中，提供一種細胞，其表現上述核酸分子中任一者。

【0025】 在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含上述VHH域中任一者及醫藥上可接受之賦形劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含用於在對象之全身循環中遞送分子的構件、及醫藥上可接受之載劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之固有層中的構件、及醫藥上可接受之載劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之黏膜腔的構件、及醫藥上可接受之載劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之器官的構件、及醫藥上可接受之載劑。在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至pIgR表現性細胞的構件、及醫藥上可接受之載劑。在此等態樣之各種實施例中，分子係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0026】 在一個態樣中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域。在一些實施例中，VHH域結合至

pIgR之胞外域1。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域5。在一些實施例中，pIgR係人類pIgR。在一些實施例中，pIgR係小鼠pIgR。在一些實施例中，VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：

EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、

EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或

EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

在一些實施例中，VHH域與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域促進IgA結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。在一些實施例中，VHH域的T_m係約53至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【0027】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、

GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID

NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0028】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID

NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0029】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT

(SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ

ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0030】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH

域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。

【0031】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。

【0032】 在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID

NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

【0033】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3

序列；v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。

【0034】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。

【0035】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0036】在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；ii)

RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。

【0037】 在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO:

89)之CDR3序列；iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。

【0038】 在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ

ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。

【0039】 在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48) 或 WSGG (SEQ ID NO: 268) 之 CDR2 序列、及 DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80) 或 LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281) 之 CDR3 序列；iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192) 之 CDR2 序列、及 DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223) 之 CDR3 序列；v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之 CDR1 序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212) 之 CDR2 序列、及 DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0040】 在一些實施例中，提供一種治療分子，其包含藥劑及VHH

域，該VHH域結合至pIgR之胞外域，其中該VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0041】在一些實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0042】在一些實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0043】在一些實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0044】在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一些實施例中，藥劑係抗生素。在一些實施例中，VHH域經基因融合或化學接合至藥劑。在一些實施例中，治療分子進一步包含連接子，該連接子係在VHH域與藥劑之間。連接子可係多肽。連接子可係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。在一些實施例中，VHH域經化學接合至藥劑。在一些實施例中，VHH域經非共價鍵結至藥劑。

【0045】在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含上述治療分子中任一者及醫藥上可接受之載劑。

【0046】在另一態樣中，提供一種將治療分子遞送至對象之黏膜腔的方法，該方法包含向該對象投予有效量的上述治療分子中任一者。在一些實施例中，治療分子係自黏膜上皮細胞之底側表面至黏膜上皮細胞之頂端表面，經由正向胞吞轉送(forward transcytosis)遞送至黏膜腔。在一些實施例中，黏膜上皮細胞係在黏膜腔或相鄰於黏膜腔。在一些實施例中，黏膜腔係在對象之肺或胃腸道中。在一些實施例中，黏膜上皮細胞係癌細胞（例如肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細

胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞）。在一些實施例中，細胞係在對象中。

【0047】在另一態樣中，提供一種將治療分子遞送至對象之器官的方法，該方法包含向該對象投予上述治療分子中任一者。在一些實施例中，器官係選自由下列所組成之群組：胃腸道、小腸、大腸、胃、食道、唾液腺、肺、陰道、子宮、及淚腺。在一些實施例中，器官係肺。在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一些實施例中，藥劑係抗生素（例如，巨環內酯(macrolide)抗生素、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、四環素、阿莫西林(amoxicillin)、頭孢曲松(ceftriaxone)、青黴素G、利奈唑胺(linezolid)、莫西沙星(moxifloxacin)、及阿奇黴素(azithromycin)）。在各種實施例中，治療分子係投予至對象之血流。在一些實施例中，分子經靜脈內或皮下投予。

【0048】在另一態樣中，提供一種將治療分子遞送至對象之全身循環中的方法，該方法包含向該對象投予上述任一種治療分子。在一些實施例中，治療分子係自上皮細胞之頂端表面至上皮細胞之底側表面，經由反向胞吞轉送(reverse transcytosis)遞送至全身循環中。在一些實施例中，治療分子係藉由下列遞送：口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送。在一些實施例中，藥劑係肽、抗體或其片段、或疫苗。

【0049】在另一態樣中，提供一種將治療分子遞送至對象之固有層中的方法，該方法包含向該對象投予上述任一種治療分子。在一些實施例中，治療分子係自上皮細胞之頂端表面至上皮細胞之底側表面，經由反向

胞吞轉送遞送至固有層中。在一些實施例中，治療分子係藉由口服遞送或經頰遞送來遞送。在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。

【0050】 在另一態樣中，提供一種增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送的速率之方法，其包含使細胞與下列接觸：(i) VHH域，其結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該VHH域。在一些實施例中，胞吞轉送係正向胞吞轉送。在一些實施例中，胞吞轉送係反向胞吞轉送。

【0051】 在另一態樣中，提供一種調節細胞中pIgR的功能之方法，其包含使細胞與有效量的下列接觸：(i) VHH域，其結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該VHH域。在一些實施例中，調節細胞中pIgR的功能係活化該細胞中pIgR的該功能。在一些實施例中，調節細胞中pIgR的功能係抑制該細胞中pIgR的該功能。

【0052】 在另一態樣中，提供一種遞送至pIgR表現性細胞之方法，其包含使該細胞與VHH域或治療分子接觸，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5，且其中該治療分子包含藥劑及該VHH域。在一些實施例中，遞送方法係口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送。

【0053】 在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域促進IgA結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的

K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。在一些實施例中，VHH域的T_m係約53至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【0054】在另一態樣中，本文提供一種用於診斷疾病或病況之方法，該方法包含向對象投予(i) VHH域或(ii)治療分子至該對象，該VHH域結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5，該治療分子包含藥劑及該VHH域，該方法包含：偵測該對象之組織中之VHH域的量，其中該組織包含病變細胞；及將該對象之該組織中之VHH域的該量與可比較的健康對象之組織中之VHH域的參考量進行比較。在一些實施例中，組織包含黏膜細胞。在一些實施例中，組織包含黏膜腔。在一些實施例中，VHH域與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域促進IgA結合至pIgR。

【0055】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，其中VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。在一些實施例中，VHH域的T_m係約53至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【0056】在一些實施例中，一種上述之方法包含治療分子，治療分子包含VHH域及藥劑，其中藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一些實施例中，藥劑係抗生素。在一些實施例中，VHH域經基因融合或化學接合至藥劑。在一些實施例中，連接子係在VHH域與藥劑之

間。在一些實施例中，連接子係多肽。在一些實施例中，連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【0057】在一些實施例中，一種上述之方法包含治療分子，治療分子包含VHH域及藥劑，其中VHH域經化學接合至藥劑。在一些實施例中，VHH域經非共價鍵結至藥劑。在一些實施例中，VHH域包含放射性同位素。在一些實施例中，放射性同位素係鋯-89。

【0058】在各種實施例中，一種上述之用於診斷疾病或病況之方法包含符合下列條件之方法：其中疾病係肺癌，且其中組織係肺。在各種實施例中，疾病係子宮內膜癌，且其中組織係子宮。在各種實施例中，疾病係結腸癌，且其中組織係結腸。在各種實施例中，疾病係發炎性疾病，且其中組織係固有層。在一些實施例中，發炎性疾病係發炎性腸病、克隆氏症(Crohn's disease)、或潰瘍性結腸炎。在各種實施例中，病變細胞表現抗原，且其中治療分子係耦合至抗體，該抗體特異性辨識該抗原。在各種實施例中，抗原對病變細胞具有特異性。

【0059】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域結合至pIgR之胞外域。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，VHH域結

合至pIgR之胞外域5。在一些實施例中，pIgR係人類pIgR。在一些實施例中，pIgR係小鼠pIgR。在一些實施例中，VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0060】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO:

157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0061】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、

NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、

FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0062】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、

VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ

ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0063】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE
REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT
AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0064】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0065】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0066】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ

ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。

【0067】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之

CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。

【0068】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

【0069】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。

【0070】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID

NO: 276)之CDR3序列；iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。

【0071】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3

序列；或vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0072】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。

【0073】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，

在一些實施例中，VHH域包含：i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。

【0074】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ

ID NO: 90)之CDR3序列；iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。

【0075】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ

ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0076】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0077】在一些實施例中，一種上述之方法包含治療分子，治療分

子包含VHH域及藥劑，其中藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一些實施例中，藥劑係抗生素。在一些實施例中，VHH域經基因融合或化學接合至藥劑。在一些實施例中，該方法進一步包含連接子，該連接子係在VHH域與藥劑之間。在一些實施例中，連接子係多肽。在一些實施例中，連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。在一些實施例中，VHH域經化學接合至藥劑。在一些實施例中，VHH域經非共價鍵結至藥劑。在一些實施例中，該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【0078】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、

RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0079】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG

(SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0080】在一些實施例中，一種上述之方法包含VHH域，該VHH域包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

(SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0081】在另一態樣中，本文提供一種用於自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與下列接觸：(i)結合至pIgR之單域抗體；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該單域抗體。

【0082】在另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一些實施

例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0083】 在另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0084】 在又另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0085】 在一些實施例中，單域抗體或包含該藥劑及該單域抗體之治療分子能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被輸送至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0086】 在一些實施例中，pIgR表現性細胞係上皮細胞。在一些實施例中，上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【0087】 在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0088】 在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0089】 在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0090】 在另一態樣中，本文提供一種用於將分子提供至對象之程序，其包含向該對象投予該分子，該分子包含藥劑及結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【0091】 在一些實施例中，分子在對象中能夠自pIgR表現性細胞之頂端表面被提供至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0092】 在一些實施例中，分子在對象中能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被提供至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0093】 在一些實施例中，pIgR表現性細胞係上皮細胞。在一些實施例中，上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【0094】 在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0095】 在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0096】 在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0097】 在另一態樣中，本文提供一種程序，其包含用於將分子提

供至對象之步驟。

【0098】在一些實施例中，分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【0099】在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0100】在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0101】在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0102】在一個態樣中，本文提供一種用於將分子提供至對象之固有層或胃腸道的系統，其包含適用於向該對象投予之分子，該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送、或其組合來投予至該對象。

【0103】在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0104】在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0105】在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0106】在另一態樣中，本文提供一種系統，其包含用於將分子提

供至對象之固有層或胃腸道的構件。

【0107】在一些實施例中，分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【0108】在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0109】在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0110】在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0111】在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【0112】在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域1。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【0113】在一些實施例中，單域抗體與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，單域抗體促進IgA結合至pIgR。

【0114】在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的KD係約4至約525 nM。在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的KD係小於約50 nM。在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的KD係約4至約34 nM。

【0115】在一些實施例中，單域抗體的Tm係約53至約77℃。在其

他實施例中，單域抗體的Tm係53.9至76.4℃。

【0116】在一些實施例中，pIgR係人類pIgR。在其他實施例中，pIgR係小鼠pIgR。

【0117】在一些實施例中，本文提供之單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列(stalk sequence)（例如，SEQ ID NO:143）及/或小鼠pIgR之莖部序列（例如，SEQ ID NO:144或SEQ ID NO:145）。

【0118】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID

NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN

(SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0119】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、

IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO:

212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0120】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、

SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0121】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序 列 、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194) 之 CDR2 序 列 、 及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序 列 、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序 列 、 及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1) 之 CDR1 序 列 、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20) 之 CDR1 序 列 、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50) 或 IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154) 之 CDR1 序 列 、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194) 之 CDR2 序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73) 或 VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165) 之 CDR1 序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195) 之 CDR2 序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167) 之 CDR1 序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197) 之 CDR2 序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5) 之 CDR1 序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST

(SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172) 之 CDR1 序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202) 之 CDR2 序列、及 AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234) 之 CDR3 序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182) 之 CDR1 序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212) 之 CDR2 序列、及 DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及 AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173) 之 CDR1 序列、

FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203) 之 CDR2 序列、及 AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0122】在一些實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0123】在一些實施例中，單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序

列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0124】在一些實施例中，單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0125】在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0126】在一些實施例中，本文提供之單域抗體進一步包含連接子，該連接子係在單域抗體與藥劑之間。在一些實施例中，連接子係多肽。在一些實施例中，連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由 EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【0127】在一些實施例中，單域抗體經化學接合至藥劑。在其他實施例中，單域抗體經非共價鍵結至藥劑。

【0128】在一些實施例中，本文提供之方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【0129】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR1序列：

SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0130】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG

(SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0131】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、

DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【圖式簡單說明】

【0132】 前述內容由下列例示實施例之更具體描述將顯而易見，如附圖所示。

【0133】 本專利申請文件含有至少一個以彩色製成之圖式。具有（多個）彩圖之本專利申請文件的副本將由專利局依要求並支付必要的費用後提供。

〔**圖1A**〕及〔**圖1B**〕係顯示pIgR介導雙向胞吞轉送之路徑的示意圖。**圖1A**顯示，結合至pIgR外域之分泌成分(secretory component)（域1至5）的分子，諸如二聚體IgA（天然配體）或VHH（人工pIgR配體），可使上皮細胞自底側至頂端方向進行胞吞轉送，且自血液到達黏膜腔。此分泌成分介導的正向輸送可用於將分子自全身循環遞送至黏膜腔。本文描述VHH分子，其結合至分泌成分，並自上皮之底側至頂端面進行胞吞轉送。**圖1B**顯示，結合至pIgR外域（任何人工配體）之莖部區域的分子，可使上皮細胞自頂端至底側方向進行胞吞轉送，且自黏膜腔到達血液。此莖部介導的反向輸送可用於在口服攝取後將分子遞送至全身循環。

〔**圖2**〕繪示有關pIgR結合體之表位定位(epitope mapping)的數據。九種HIS標記pIgR建構體（D1、D2、D3、D4、D5、D1-D2、D2-D3、D3-D4、及D4-D5）係自HEK293細胞表現並純化（使用固定化金屬離子親和力層析法）。因為兩種建構體（D4及D3-D4）的表現及純化產率非常低，此等並未用於結合研究。圖2之熱圖顯示VHH-單Fc分子與固定化pIgR建構體的結合，以電致化學發光單位表示。所有正交互作用的K_D值係藉由生物層干涉術測量。圖2之熱圖指示，VHH2及VHH3之表位主要含

在hpIgR域1內，VHH4及VHH6之表位主要含在hpIgR域2內，而其他六種VHH之表位主要含在hpIgR域4-5內。

〔**圖3A**〕**至**〔**圖3B**〕繪示有關VHH對於IgA結合至hpIgR-ECD之效應的數據。**圖3A**顯示針對dIgA2不存在（藍色）及存在（紅色）下，全長hpIgR ECD與固定化VHH-單Fc結合的K_D值。**圖3B**顯示針對VHH-單Fc分子存在下及不存在下，固定化dIgA2與hpIgR外域結合的K_D值。使用胺反應性生物感測器將dIgA2固定化，並藉由生物層干涉術測量pIgR及pIgR-VHH複合物的結合。三種分子（VHH2、VHH3、及VHH5）對於IgA結合至pIgR具有負面效應。其他VHH分子展示對於IgA結合至pIgR的微小正面效應。

〔**圖4**〕描繪有關VHH-單Fc分子之胞吞轉送活性的檢定結果。上圖係用於檢定VHH胞吞轉送之EpiAirway初代人類肺組織模型的示意圖。為了在胞吞轉送之前及之後，將存在於底側腔室及頂端腔室的VHH量定量，開發了meso-scale discovery (MSD)檢定。使用生物素化抗VHH抗體以捕捉在鏈黴親和素盤上的VHH-單Fc分子，並使用釕化抗人類Fc抗體作為偵測抗體。下圖係顯示在VHH處理後24小時，存在於頂端黏液中之VHH量的圖。相對於對照VHH分子（VHH1、VHH13、及VHH14），五種VHH分子（VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12）顯示其黏膜量增加大於20倍。

〔**圖5**〕繪示顯示追蹤跨初代人類肺組織模型之pIgR及VHH的數據。圖5之左圖係顯示在經過胞吞轉送後，EpiAirway初代人類肺組織模型上保留之pIgR量的熱圖。圖5之右圖係顯示在經過胞吞轉送後，EpiAirway初代人類肺組織模型上保留之VHH量的熱圖。在處理後48小時

後，將組織樣本固定、透化，並針對hpIgR及VHH進行染色。使用Opera Phenix共焦雷射顯微鏡術，藉由間接免疫螢光將跨組織模型保留之pIgR及VHH的量定量。圖5顯示，VHH展示跨組織深度空間之pIgR及VHH分布的不同概況。圖5亦顯示，在五種顯示有效胞吞轉送的VHH之中，經VHH2、VHH9、及VHH12處理的組織模型相較於其他VHH，在頂端表面附近顯示較高的VHH染色。經VHH6處理的模型顯示最低的跨組織厚度之VHH及pIgR兩者的染色。成像研究證實了胞吞轉送結果，並顯示hpIgR及VHH的共定位，特別是更接近頂端上皮時。

〔**圖6A**〕係顯示pIgR結構的示意圖。

〔**圖6B**〕係顯示pIgR介導輸送之機制的示意圖。本圖係修改自Kaetzel, Curr.Biol., 2001, 11(1):R35-38。

〔**圖7**〕顯示在各種器官中之pIgR表現。

〔**圖8**〕顯示用於評估由mpIgR抗原產生的VHH分子之選擇標準。

〔**圖9**〕顯示用於評估由hpIgR抗原產生的VHH分子之選擇標準。

〔**圖10**〕顯示針對VHH分子結合至表現pIgR之MDCK細胞的能力之檢定結果。

〔**圖11**〕顯示MDCK細胞上之hpIgR表現。染色顯示hpIgR位於MDCK細胞單層之表面及內部。單層內hpIgR染色的分布並不均勻。初始實驗顯示hpIgR受體密度為每個細胞之表面上約6000個。藍色指示針對細胞核的Hoechst染色，綠色指示抗pIgR抗體染色，而紅色指示抗Rab5染色。

〔**圖12A**〕至〔**圖12B**〕顯示使用MDCK-hpIgR細胞之VHH胞吞轉送檢定的結果，如實例3所述。圖12B之左圖顯示於0、24、及48小時的頂

端VHH量。圖12B之右圖顯示相對於對照VHH，於24小時的頂端VHH量之倍數增加。

〔**圖12C**〕顯示自底側至頂端腔室跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的胞吞轉送活性。顯示相對於對照VHH，於24小時的頂端VHH量之倍數增加。

〔**圖13**〕顯示一組VHH分子的序列特性，其中顯示具高度保留序列相似性的區域（SEQ ID NO.: 93至95、97至103、及247至249）。

〔**圖14**〕係彙總VHH分子純化的表。

〔**圖15**〕顯示VHH分子的A-SEC純化結果。

〔**圖16**〕顯示VHH分子的SEC-MALS分析結果。

〔**圖17**〕顯示藉由微差掃描螢光測定法(differential scanning fluorimetry, DSF)對VHH分子進行之熱穩定性檢定的結果。

〔**圖18**〕描繪EpiAirway人類組織模型。

〔**圖19**〕顯示使用EpiAirway模型進行之VHH胞吞轉送檢定的結果。左圖顯示於0、24、及48小時的頂端黏液中各經測試VHH之量的熱圖。將由MSD檢定獲得之電致化學發光(ECLU)單位以熱圖作圖。右上圖顯示於24小時的頂端黏液中VHH量，且右下圖顯示頂端黏液中相對於對照組的VHH倍數增加。右上圖顯示，五種VHH（VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12）顯示其黏膜量相對於對照VHH分子增加>20倍，且右上圖亦顯示，VHH12顯示在黏液中相對於對照VHH增加38倍並展示最高的胞吞轉送活性。

〔**圖20**〕顯示使用EpiAirway模型進行之IgA胞吞轉送檢定的結果。圖20顯示，相對於VHH3及VHH14（陰性對照組），經VHH2及經

VHH12處理之組織樣本的VHH染色強烈，且與pIgR共定位。

〔**圖21**〕顯示hpIgR與VHH的共定位。

〔**圖22**〕顯示，3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之頂端表面的定位。

〔**圖23**〕顯示EpiAirway組織模型係在傾斜膜上。

〔**圖24**〕繪示Opera Phenix成像及分析的策略，以克服隨EpiAirway組織模型發生的傾斜組織問題。

〔**圖25**〕顯示呈非活性構形之無配體hpIgR的晶體結構。本圖係修改自Stadtmueller *et al*., Elife, March 4, 2016, e10640。

〔**圖26**〕顯示受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構。本圖係修改自Bonner *et al*., J. Biol. Chem., 2009, 284(8):5077-87。

〔**圖27A**〕顯示IgA胞吞轉送的結構模型。本圖係修改自Stadtmueller *et al*., Elife, March 4, 2016, e10640。

〔**圖27B**〕顯示pIgR介導二聚體IgA跨黏膜上皮屏障輸送的示意圖。(1)由漿細胞生產IgA及IgA二聚化；(2)二聚體IgA (dIgA)與pIgR ECD在上皮底側面上的結合（pIgR-dIgA交互作用係由pIgR之域1及5、及dIgA之Fc及J鏈介導）。(3) pIgR介導的二聚體IgA胞吞轉送（格形蛋白(clathrin)介導的胞吞(endocytosis)驅動底側至頂端輸送，且在到達頂端面時，pIgR ECD經蛋白酶裂解並連同IgA釋放至黏液中。與分泌之pIgR ECD（分泌成分）複合的黏膜IgA稱為分泌型IgA (sIgA)）；及(4)由sIgA中和黏膜抗原。

〔**圖28A**〕至〔**圖28D**〕顯示IgA對於VHH結合至hpIgR之效應。

〔**圖29**〕顯示pIgR結合體VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、

VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12之域級(domain-level)表位定位的結果。上圖之卡通圖係修改自Stadtmueller *et al.*, Elife, March 4, 2016, e10640。

〔**圖30A**〕顯示hpIgR D2結合體之結合動力學。

〔**圖30B**〕顯示hpIgR D4-D5結合體之結合動力學。

〔**圖31**〕顯示VHH2及VHH3（SEQ ID NO.: 93至95）的性質。

〔**圖32A**〕繪示hpIgR之域結構及序列，並顯示D1對於IgA結合至hpIgR而言是必要的。本圖係修改自Stadtmueller *et al.*, Elife, March 4, 2016, e10640（SEQ ID NO.: 250至252）。

〔**圖32B**〕顯示分泌型IgA1 (sIgA1)（二聚體IgA與分泌成分之間的複合物）的結構，其係藉由溶液散射(solution scattering)及AUC資訊之受限模型化獲得（由PDB ID 3CHN建立）。重鏈以橘色顯示，輕鏈以綠色顯示，J鏈以粉紅色顯示，且分泌成分以藍綠色顯示。本圖係修改自Bonner *et al.*, Mucosal Immunol., 2:74-84 (2009)。

〔**圖33A**〕至〔**圖33D**〕顯示實例6的VHH/IgA競爭研究結果。**圖33A**中之晶體結構係修改自Stadtmueller *et al.*, Elife, March 4, 2016, e10640（SEQ ID NO.: 250及253至257）。**圖33B**顯示由PDB ID 5D4K建立的hpIgR域1的卡通圖。hpIgR域1之CDR1、CDR2、及CDR3分別以橘色、粉紅色、及淺紅色顯示，其中hpIgR域1 CDR經換為對應的硬骨魚CDR，以測試hpIgR域1 CDR對於VHH結合的影響。**圖33C**顯示IgA與固定化pIgR構造的結合，其包括K_D值（K_D、K_{on}、或K_{off}）。**圖33D**顯示VHH2及VHH3與經感測器固定化之HIS標記pIgR蛋白建構體結合的動力學參數。K_D、K_{on}、或K_{off}係分別顯示於左下圖、左上圖、及右上圖中。

圖33D顯示，hD1_tCDR2建構體並未顯示與VHH2及VHH3兩者的結合。結合動力學參數係藉由生物層干涉術獲得，且右下圖顯示VHH2及VHH3與pIgR域建構體（相對於全長hpIgR ECD）的結合之KD值的倍數變化。

〔**圖34**〕顯示描述VHH2與VHH3如何彼此競爭結合至pIgR的數據。

〔**圖35**〕繪示，四種分子（VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6）辨識出pIgR上的埋藏表位。

〔**圖36A**〕至〔**圖36B**〕顯示，VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表位。

〔**圖37A**〕至〔**圖37B**〕顯示，如實例7所述，在使用MDCK-hpIgR單層之正向及反向胞吞轉送檢定中的VHH-單Fc分子結果。此等結果證實雙向輸送。**圖37A**顯示正向胞吞轉送（底側至頂端方向）的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，而於處理後24小時（淺灰）及48小時（深灰），顯示相對於對照組的頂端[VHH]倍數增加。就正向胞吞轉送而言，相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、或VHH12域之五種VHH-單Fc分子顯示其於48小時的頂端濃度增加>20倍，而包含VHH4域之VHH-單Fc分子顯示其頂端濃度增加15倍。**圖37B**顯示反向胞吞轉送（頂端至底側方向）的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室，而於處理後24小時（淺灰）及48小時（深灰），顯示相對於對照組的底側[VHH]倍數增加。相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH6、VHH11、或VHH12域之VHH-單Fc分子顯示其於48小時的底側濃度增加>10倍。就反向胞吞轉送而言，相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH2、VHH4、或VHH9域之VHH-單Fc分子顯示其於48小時的底側濃度增加>5倍。圖37A及圖37B的

結果係自三項獨立實驗獲得，各者含有兩個技術重複。

〔**圖38A**〕**至**〔**圖38B**〕顯示，如實例7所述，在使用MDCK-hpIgR單層之正向及反向胞吞轉送檢定中的VHH-單Fc分子結果。此等結果證實雙向輸送。為了測試正向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並將於處理後24及48小時的頂端VHH-單Fc量定量（B至A檢定）。為了測試反向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室，並將於處理後24及48小時的底側VHH量定量（A至B檢定）。B至A檢定中的頂端VHH (μg)以淺灰色顯示，而A至B檢定中的底側VHH (μg)以深灰色顯示。**圖38A**顯示於VHH處理後24小時的VHH-單Fc分子之正向與反向輸送比較。**圖38B**顯示於VHH處理後48小時的VHH-單Fc分子之正向與反向輸送比較。

〔**圖39A**〕**至**〔**圖39B**〕顯示，如實例7所述，跨MDCK-hpIgR單層之抗pIgR VHH-單Fc分子的正向及反向胞吞轉送動力學結果。**圖39A**顯示正向胞吞轉送動力學（底側至頂端方向）的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室。於VHH處理後不同時間點（0、4、8、12、24、36、及48小時），將存在於頂端腔室中的VHH量(μg)定量並加以顯示。在頂端腔室中，VHH-單Fc分子的濃度隨時間增加。就八種VHH-單Fc分子，>10%的底側VHH輸入(2 μg)係輸送至頂端腔室（包含VHH3或VHH7域之VHH-單Fc分子除外）。**圖39B**顯示反向胞吞轉送動力學（頂端至底側方向）的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室。於VHH處理後不同時間點（0、4、8、12、24、36、及48小時），將存在於底側腔室中的VHH量(μg)定量並加以顯示。在底側腔室中，VHH-單Fc分子的濃度隨時間增加。就六種VHH-單Fc分子，

>10%的頂端VHH輸入(2 μg)係輸送至底側腔室（包含VHH2、VHH4、VHH6、VHH9、VHH11、或VHH12域之VHH-單Fc分子除外）。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0134】本申請案主張下列之優先權：2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,232號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,228號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,220號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,208號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,206號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,200號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,196號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,387號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,361號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,346號、及2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,291號，該等申請案之各者之全文以引用方式併入本文中。

序列表

【0135】本申請案以引用方式併入序列表，該序列表以文字格式隨本申請案提交，標題為「14620-203-228_SL.txt」，建立於2020年7月29日，大小為181,728位元組。

【0136】例示實施例說明如下。

【0137】本文描述由生物物理及功能性檢定進行的結合hpIgR之VHH分子的產生、篩選、及表徵。VHH分子顯示不同程度的親和力、物種交叉反應性、生物物理特性、表位多樣性、IgA競爭概況、及胞吞轉送

活性（在人類肺組織模型中）。此等VHH分子可用於作為用於研究pIgR介導的生物製劑輸送之工具，並作為治療劑的遞送媒劑。此等VHH分子可用於測試在pIgR空間中未探索的診斷及治療應用。

【0138】在一個態樣中，提供一種VHH域，其結合至pIgR。在各種實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域，其在一些實施例中可係pIgR之胞外域1、pIgR之胞外域2、pIgR之胞外域1-2、pIgR之胞外域3、pIgR之胞外域2-3、pIgR之胞外域4-5、或pIgR之胞外域5。因此，在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，VHH域結合至pIgR之胞外域5。在一些實施例中，VHH域結合至人類pIgR及/或小鼠pIgR。

【0139】在各種實施例中，即使是在VHH域存在於血流中時，VHH域仍係靶向黏膜細胞。不希望受理論束縛，pIgR負責將可溶多聚IgA及IgM（但不是IgG）胞吞轉送至黏膜腔中。圖27A顯示針對IgA胞吞轉送的結構模型，而圖27B顯示pIgR介導的dIgA輸送之示意圖。雖然IgG分子缺乏靶向腔之主動輸送機制，但賦予pIgR與IgG結合的能力可介導IgG抗體選擇性輸送至黏膜腔中。本文描述各種抗pIgR結合VHH域，其等可作用為透上皮遞送部份以用於輸送任何數量的生物治療劑。pIgR結合VHH分子可顯示不同程度的親和力、物種交叉反應性、生物物理特性、表位多樣性、IgA競爭概況、及胞吞轉送活性（在人類肺組織模型中）。

【0140】人類pIgR (hpIgR)係82 kDa的單次跨膜受體，其含有620

個殘基的胞外域(ECD)、23個殘基的跨膜域、及103個殘基的胞內域。pIgR將呈可溶多聚形式的IgA及IgM自上皮之底側面輸送至頂端黏膜組織中。將多聚免疫球蛋白自底側面輸送至頂端面的過程係胞吞轉送。經過胞吞轉送後，含有五個域（分泌成分）之pIgR ECD經蛋白酶裂解，並在有或沒有IgA的情況下釋放至黏液中。

【0141】不希望受理論束縛，診斷法及治療劑的標靶遞送可克服藥物遞送上的數個問題，諸如全身毒性、循環、細胞屏障、生體可用率、標靶及控制釋放、PK、及清除率。藉由較佳投予途徑將分子標靶遞送至高度分室器官將係高度有益的。人類黏膜在腸道、肺、泌尿生殖道、及相關組織形成約400 m^2的上皮屏障。黏膜保護主要係透過pIgR（最早可識別之Fc受體）的功能賦予。黏膜表面係皮膚覆蓋者的多於200倍。黏膜時常暴露於外部環境及病原體（諸如細菌、病毒等）。因為黏膜表面係大多數病原體進入的理想入口，所以黏膜免疫已發展成為分離的系統，執行受高度調控的新穎免疫工作。黏膜相關淋巴組織必須持續維持在主動免疫、口服耐受性、及免疫反應抑制之間的微妙平衡(MacDonald, T.T. The mucosal immune system. *Parasite Immunol* **25**, 235-246 (2003))。

【0142】在各種實施例中，VHH分子結合至人類pIgR (Genbank ID: CR749533)，即由下列所組成之醣基化I型膜蛋白：具有五個串聯免疫球蛋白樣域之620個殘基的外域、胞外C端莖部、23個殘基的跨膜域、及103個殘基的胞內域(Turula, H. & Wobus, C.E. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses* **10** (2018))。pIgR的結構係彙總於圖6A中。pIgR可將呈可溶多聚形式的IgA及IgM自上皮之底側

面輸送至頂端黏膜組織中。pIgR介導運送的機制係彙總於圖6B中。各種器官中之pIgR表現係顯示於圖7中。

【0143】將多聚免疫球蛋白自底側面輸送至頂端面的過程稱為正向胞吞轉送。經過正向胞吞轉送後，含有五個域（亦稱為分泌成分）之pIgR的ECD經蛋白酶裂解，並在有或沒有IgA的情況下釋放至黏液中。除了胞吞轉送以外，pIgR具有包括但不限於下列之數種不同功能：賦予IgA穩定性、免疫排除(immune exclusion)、消炎性質、及共生者恆定（在黏膜免疫系統中）。使裂解的pIgR自頂端面再循環至底側的過程稱為反向胞吞轉送。藉由使用此機制，諸如肺炎鏈球菌(S. pneumoniae)之病原體可突破上皮屏障並進入全身循環。

【0144】不希望受理論束縛，大約75%的總每日抗體生產係針對IgA分子。在人類中，有兩個Cα基因編碼IgA子類別：IgA1及IgA2（IgA2m(1)及(2)同種異型）。IgA1具有IgA2缺乏的延長鉸鏈區，該延長鉸鏈區含有數個O-聚醣部位且易於發生蛋白酶裂解。內源性IgA係以腔室依賴性方式以各種形式存在。單體IgA (mIgA)係血清中的主要形式（濃度為1至3 mg/mL），主要為骨髓中生產的IgA1（約90%）。二聚體IgA (dIgA)係經由C端Fc尾部(tailpiece)與J鏈的S-S橋聯形成。dIgA係於作用的目標部位局部生產，並跨黏膜表面輸送至呼吸道、胃腸道、及生殖泌尿道之分泌物中。分泌型IgA (S-IgA)係經由dIgA與多聚Ig受體(pIgR)的胞外域複合而形成。在上皮細胞之黏膜表面處的分泌成分(SC)裂解會釋放S-IgA。

【0145】pIgR經由Fc及J鏈介導的交互作用結合至可溶二聚體IgA。pIgR不會結合IgG分子或跨黏膜上皮輸送IgG分子。雖然IgG分子缺乏靶向

腔之主動輸送機制，但賦予pIgR與IgG結合的能力可介導IgG抗體選擇性輸送至黏膜腔中。

【0146】在各種實施例中，VHH域係抗pIgR VHH序列，其可經基因融合或化學接合至任何基於小分子或蛋白質之實體，以將此等藥劑遞送至pIgR表現性細胞（諸如黏膜上皮細胞）及存在pIgR ECD的區域。VHH域、或其他pIgR結合體可藉由下列產生：使用mpIgR及hpIgR胞外域(ECD)免疫駱馬(llama)、執行單一B細胞分選、進行V基因萃取、選殖pIgR結合體（諸如VHH單Vc融合）、及接著執行小規模表現及純化。可執行VHH結合體及其他結合至pIgR之分子的額外篩選，其包括針對ELISA陽性、BLI陽性、及K_D小於100 nM的篩選中之一或多者。可將此等篩選標準組合，如圖8（透過mpIgR抗原產生的VHH）及圖9（透過hpIgR抗原產生的VHH）中所示。此外，可對個別VHH結合體（及其他結合至pIgR之分子）檢定其結合至表現pIgR（例如hpIgR）之MDCK細胞的能力。可藉由下列執行此類檢定：對表現hpIgR之MDCK細胞使用FACS分析、及測量螢光標示VHH分子的平均螢光強度(mean fluorescence intensity, MFI)。此實驗的結果係顯示於圖10中。MDCK細胞單層上之hpIgR染色係顯示於圖11中。本揭露之VHH域可在下列中產生：任何生產VHH型抗體之動物，諸如駱駝科(camelid)動物，諸如駱馬或羊駝(alpaca)；或經工程改造以表現VHH分子的動物，諸如小鼠、大鼠、或雞。

【0147】如圖13所示，該組VHH分子（稱為mpIgR_011、hpIgR_021、hpIgR_073、hpIgR_175、hpIgR_181、hpIgR_198、hpIgR_201、hpIgR_221、hpIgR_225、hpIgR_250、hpIgR_266、

mpIgR_338、及hpIgR_349）確實共有一些序列特性。具高度保留序列相似性的區域係以黃色顯示。如圖14所指示，mpIgR_011係VHH1，hpIgR_021係VHH3，hpIgR_073係VHH4，hpIgR_175係VHH5，hpIgR_181係VHH6，hpIgR_198係VHH7，hpIgR_201係VHH8，hpIgR_221係VHH9，hpIgR_225係VHH10，hpIgR_250係VHH11，hpIgR_266係VHH12，且mpIgR_338係VHH2。

【0148】在一些實施例中，如本文所述之VHH域結合至pIgR，但不會結合至pIgR之胞外C端莖部。因此，在一些實施例中，本文所述之VHH域結合至pIgR之胞外域，但不會結合至下列之胺基酸序列：人類pIgR EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、及/或小鼠pIgR EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0149】本文於表1中描述各種VHH域。在一些實施例中，VHH域與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域促進IgA結合至pIgR。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，在VHH域中，VHH域與pIgR之結合的K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，VHH域與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。本文所述之生物層干涉術之實驗顯示與人類pIgR外域結合之K_D值為<50 nM的8種VHH域結合體（表1）。在一些實施例中，VHH域的T_m係約53至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係53.9至76.4℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係約61至約77℃。在一些實施例中，VHH域的T_m係約61至約71℃。在一些

實施例中，VHH域與MDCK-hpIgR細胞結合的EC50值係小於約10 nM。表1描述六種包含VHH之此類結合體。可使用本文所述之方法評估本揭露之VHH域與IgA對於結合至pIgR的競爭、K_D、及T_m。

【0150】 在大致態樣中，提供一組抗pIgR VHH序列，其可經基因融合或化學接合至任何基於小分子或蛋白質之實體，以將所欲分子遞送至pIgR表現性細胞（諸如黏膜上皮細胞）中或跨pIgR表現性細胞遞送。

【0151】 在另一大致態樣中，提供一組抗pIgR VHH序列，其可經基因融合或化學接合至任何基於小分子或蛋白質之實體，以調節所欲融合分子的生物化學、生物物理、細胞生物、及藥理參數。

【0152】 在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列。在本文所述態

樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列。

【0153】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如

GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列。

【0154】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列。

【0155】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如RYAMG GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列。

【0156】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSY SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之

CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列。

【0157】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR1序列，

例如GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列。

【0158】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈

現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列。

【0159】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列。在

本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如SWSGGS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列。

【0160】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於

VHH3中之CDR2序列，例如INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列。

【0161】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈

現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列。

【0162】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4

中之CDR2序列，例如WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列。

【0163】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種

實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列。

【0164】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH

域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列。

【0165】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY

(SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77) 或 VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列。

【0166】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如KADVFGSSGYVETY (SEQ

ID NO: 84)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列。

【0167】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序

列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列。

【0168】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如

AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列。

【0169】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH

域包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0170】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含本文所述之VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列。因此，在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)

之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及 TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或 VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及 KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84) 之 CDR3 序列；iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之 CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或 vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之 CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) SNAMG (SEQ ID NO: 3) 之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之 CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之 CDR3序列；iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT

(SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1

序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、

RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67) 或 QRGY (SEQ ID NO: 271) 之 CDR3 序列；ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26) 之 CDR1 序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56) 之 CDR2 序列、及 NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之 CDR2 序列、及 NDQRG (SEQ ID NO: 232) 之 CDR3 序列；或 vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37) 之 CDR2 序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。在一些實施例中，VHH域包含：i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0171】在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域

1，其中該VHH域包含本文所述之VHH2或VHH3之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域1的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

a) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；或

b) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域2，其中

該VHH域包含本文所述之VHH4或VHH6之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域2的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

a) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；或

b) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0172】在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域4-5，其中該VHH域包含本文所述之VHH5、VHH7、VHH9、VHH10、或VHH11之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域4-5的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

a) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167) 之 CDR1 序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197) 之 CDR2 序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

b) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35) 之 CDR2 序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45) 或 GGG (SEQ ID NO: 265) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77) 或 VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231) 之CDR3 序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

c) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36) 之 CDR2 序列、及 DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ

ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

d) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)

之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；或

e) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、

AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172) 之 CDR1 序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202) 之 CDR2 序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182) 之 CDR1 序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212) 之 CDR2 序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0173】在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域5，其中該VHH域包含本文所述之VHH12之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域5的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

a) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及

AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0174】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0175】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具

有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)。在本文所述態

樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0176】在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。在本文所述態樣之各種實施例中，VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0177】 在一些實施例中，可使用VHH分子來將生物製劑或其他組成物自血液遞送至黏液（IV注射）。在一些實施例中，可使用VHH分子來增加經口服遞送之生物製劑或其他組成物（其在黏膜組織中起作用）的穩定性及PK。在一些實施例中，VHH分子可用於增加經口服遞送之生物製劑的穩定性及PK，亦可用於將該等VHH分子輸送回黏膜組織，其在上皮屏障受損（諸如腸道疾病）的情況下，滲入全身循環中。

【0178】 在另一態樣中，提供一種治療分子，其包含：本文所述之VHH域中任一者；及藥劑，其包括例如治療劑或藥劑之接合物（例如生物接合物）。例示性藥劑包括但不限於抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸（例如核酸分子）、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一具體實施例中，藥劑係抗生素。例示性抗生素包括但不限於巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、及阿奇黴素。例示性放射性同位素包括但不限於來自^{18}F、^{99}Tc、^{111}In、^{123}I、^{201}Tl、^{133}Xe、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{62}Cu、^{64}Cu、^{124}I、^{76}Br、^{82}Rb、^{89}Zr、及^{68}Ga。在一具體實施

例中，藥劑係肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，藥劑係疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例

中，藥劑係抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，藥劑係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，藥劑係小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。

【0179】在另一態樣中，包含如本文所述之VHH域中任一者及如本文所述之藥劑的治療分子可用於（例如診斷、預防、及/或治療）一或多種下列應用、適應症、疾病、病症、或病況，其包括但不限於發炎性病症、心血管及代謝(cardiovascular and metabolism, CVM)病症、腸道疾病、發炎性腸病、肢端肥大症、第1型糖尿病、第2型糖尿病、健康女性自願者中藥物動力學及藥效動力學概況、女性停經後骨質疏鬆症、結核疫苗接種、腸道發炎、潰瘍性結腸炎、上呼吸道感染、C型肝炎、非酒精性脂肪肝炎、乳糜瀉、特發性肺纖維化、針對尿崩症的抗利尿替代療法、器官排斥預防、針對霍亂弧菌血清型O1所造成之疾病的免疫、傷寒疫苗接種、輪狀病毒腸胃炎預防、健康對象（未患有糖尿病，但患有輕微至中度氣喘或COPD）中Dance 501之藥物動力學及藥效動力學概況、百日咳博德特氏菌疫苗接種、流感疫苗接種、HIV疫苗接種、H5N1流行性感冒疫

苗接種、呼吸道融合病毒cps2疫苗接種、志賀桿菌病疫苗接種、伊波拉疫苗接種、仙台疫苗接種、針對尿崩症的抗利尿替代療法、有症狀佩吉特氏病(Paget disease)、停經後骨質疏鬆症及纖維肌痛、引產、中樞性性早熟(central precocious puberty)、胚胎替代療法(embryo replacement therapy)、子宮內膜異位症、肺炎、囊腫纖維化、肺感染、氣喘、結核、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支氣管炎及肺氣腫、膀胱炎、膀胱過動症、竇感染、胃腸道潰瘍、子宮肌腺症、子宮發炎、肝膽疾病、或肝炎。

【0180】亦提供一種鋯標示VHH-Fc接合物。可使用鋯-89。可使用其他放射性同位素而非鋯。接合物可用於黏膜PET-CT成像。接合物可用於偵測並診斷肺癌。不希望受理論束縛，肺癌源自肺黏膜（因為抽菸），早期診斷係有益的。pIgR表現與肺癌進展呈負相關。接合物亦可用於偵測並診斷子宮內膜癌及結腸癌。pIgR過度表現可能常見於子宮內膜癌及結腸癌。偵測到鋯標示VHH-Fc接合物的輸送增加（相較於正常健康對象），可用於診斷子宮內膜癌及結腸癌。此外，耦合至治療劑（例如治療分子）的VHH域可用於治療肺癌、子宮內膜癌、及結腸癌。由於肺癌、子宮內膜癌、及結腸癌中pIgR表現增加，所以VHH域可向此等組織進行增加的輸送。

【0181】在各種實施例中，VHH域經基因融合或化學接合至藥劑。基因融合可藉由將連接子（例如，多肽）置於VHH域與藥劑之間來達成。連接子可係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ

ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。VHH域可經化學接合至藥劑，或以其他方式非共價接合至藥劑。

【0182】 在各種實施例中，VHH域係基因接合至治療分子，其中鉸鏈區將VHH域連接至治療分子。鉸鏈區可係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)，或包含與EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 150)，或包含與EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 150)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 151)，或包含與ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 151)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 152)，或包含與ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 152)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至

少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 153)，或包含與ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 153)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0183】 藥劑可係細胞介素。藥劑可係消炎分子。藥劑可係與抗生素接合的抗體。可使用耦合至細胞介素的VHH域以治療肺疾病，藉此將細胞介素經由VHH域與pIgR的交互作用輸送至肺。可使用耦合至消炎分子的VHH域以治療肺疾病，藉此將消炎分子經由VHH域與pIgR的交互作用輸送至肺。可使用耦合至抗生素、或抗體-抗生素接合物的VHH域以治療肺感染，藉此將抗生素或抗體-抗生素接合物經由VHH域與pIgR的交互作用輸送至肺。

【0184】 在另一態樣中，提供一種核酸分子，其編碼本文所述之VHH域中任一者。在例示性實施例中，核酸分子編碼具有下列之序列之的VHH域：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0185】在例示性實施例中，核酸分子包含下列之序列：

Caggtgcagctggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgaaactcgcctgtg

cagcacctggacttaccttcagttcgtatcgcatgggctggttccgccaggctccagggcaggagcgtg

agtttgtagcagctattgattggaatggtcgtggcacatattatcgatactatgcagactccgtgaagggc

cgatccaccatttccagagacaacgccaagaacacgatgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctga

ggacacggccgtttattactgtgcagcaggttcgatcgaccttaactggtacggcggcatggactactg

gggcnangggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 133)、

gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgaaactcgcctgtgc

agcacctggacttaccttcagttcgtatcgcatgggctggttccgccaggctccagggcaggagcgtga

gtttgtagcagctattgattggaatggtcgtggcacatattatcgatactatgcagactccgtgaagggcc

gatccaccatttccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgag

gacacggccgtttattactgtgcagctactacggtattaactgaccctagggttcttaatgagtatgccac

atggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 134)、

cagttgcagctcgtggagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggggtctctgagactctcctgtgca

gcctctggaagcatcttcagtatcaatgttatgggctggtaccgccaggctccagggaagcagcgcga

gttggtcgcacgtattaatggaggtggcattacacactatgcagagtccgtgaagggccgattcaccatc

tccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacagccg

catattactgtaaggcagatgtgttcggtagtagcgggtacgtagaaacctactggggccaggggaccc aggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 135)、

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc agtctctggaacctccgtcagtagcaatgccatgggttggtaccgccaggctccagggaagcagcgcg agtgggtcggatttattgatcgtattgctaccacgacgattgcaacctccgtgaagggccgattcgccat caccagagacaacgccaagaacacggtgtatctccaaatgagcggcctgaaacctgaggacacagcc gtctattactgtaatcatccattgaccgctcggtggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 136)、

Caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc agcctctggacgcaccttcagtagctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgtg agtttgtagcagctattacctggaatggtggtaccacatactatgcagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacg gccgtttattactgtgcagcagacccattcaaccaaggctactggggccaggggacccaggtcaccgt ctcctca (SEQ ID NO: 137)、

Gaggtgcagctcgtggagtctggaggaggcttggtgcaggctgggggtctctgagactctcctgtgc agtctctggaagctccgtcagtagcgatgccatgggttggtaccgccaggctccagggaatcagcgcg cgtgggtcgcatttatttctggtggtggtaccacaacctatgcagactccgttaagggccgattcaccatc tccagagacaacaccaagaacacggtgtatctccacatgaacagcctgaaacctgaagacacagccgt ctattactgtaatcatccattgacgtctcggtggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 138)、

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggtctctgagactcgcctgtg tagcctctagaagcatcggcagtatcaatgttatgggctggtaccgccaggctccagggaagcagcgc gacttggtcgcacgtattactggaggtggcagtacacactacgcagagtccgtgaagggccgattcacc

atctccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctggaacctgaggacacgg

ccgtttattactgtgcgtcaatggtaaaccctatcattacggcttggggtacgattggtgtgcgcgagattc

ccgactatgactactggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 139)、

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggggtctctgagactctcctgtg

cagcctctggattcaccttcacccgctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgat

cgtttgtagcagctattagctggagtggtagtagcgcaggctatggagactccgtgaagggccgattca

ccatctccagagacaacgccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagtctaaaacctgaggacacg

gccgtttattactgtgcagcagacccattcaaccaaggctactggggccaggggacccaggtcaccgt

ctcctca (SEQ ID NO: 140)、

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc

agcctctggacgcaccttcactacctatcgcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgag

agtttgtagcagctattcgctggagtggtggtcgcacattgtatgcagactccgtgaagggccgattcac

catctccagagacaacgccaagaacacagcgtatctgcaaatgaacaacctgagacctgaggacacg

gccgtttattactgtgcagcagatctagccgagtatagtggtacttactccagccctgcggactccccg

ctgggtatgactactggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 141)、

或

caggtgcagctggtcgaaactgggggaggattggtgcaggctggggactctctgagactctcctgtgc

agcctctggacgcaccctcagcttcaacacctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaagg

agcgtgaatttgtagcctctattacctggaatggtggaagcacaagctacgcagactccgtgaagggcc

gattcaccatcaccagagacaacgccaagaacacggctactctgcgaatgaatagcctgcagcccgac

gacacggccgtgtattactgtgcagcagcccgatactatgtgagtggtacttacttccccgcgaattact

ggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca (SEQ ID NO: 142)。

【0186】亦提供載體，其包含本文所述之核酸分子。在一實施例

中，核酸分子可併入重組表現載體中。本揭露提供包含本發明之核酸中任一者的重組表現載體。如本文中所使用，用語「重組表現載體(recombinant expression vector)」意指經基因修飾之寡核苷酸或多核苷酸建構體，當建構體包含編碼mRNA、蛋白質、多肽、或肽之核苷酸序列，且載體係在足以使mRNA、蛋白質、多肽、或肽在宿主細胞內表現之條件下與宿主細胞接觸時，建構體允許由宿主細胞表現該mRNA、蛋白質、多肽、或肽。本文中所述之載體整體上不是天然存在的；然而，載體之部分可係天然存在的。所述重組表現載體可包含任何類型的核苷酸（包括但不限於DNA及RNA），其可係單股或雙股的、合成或部分自天然來源獲得的，且其可含有天然、非天然或經改變之核苷酸。重組表現載體可包含天然存在或非天然存在的核苷間鍵聯、或兩種類型的鍵聯。非天然存在或經改變之核苷酸或核苷間鍵聯不會阻礙載體之轉錄或複製。

【0187】在一實施例中，本發明之重組表現載體可係任何合適的重組表現載體，且可用於轉化或轉染任何合適的宿主。適合的載體包括經設計用於增殖及擴增、或用於表現、或兩者的載體，諸如質體及病毒。載體可選自由下列所組成之群組：pUC系列(Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla, Calif.)、pET系列(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、及pEX系列(Clontech, Palo Alto, Calif.)。可使用噬菌體載體，諸如λGT10、λGT11、λEMBL4、及λNM1149、λZapII (Stratagene)。植物表現載體之實例包括pBI01、pBI01.2、pBI121、pBI101.3、及pBIN19 (Clontech)。動物表現載體之實例包括pEUK-Cl、pMAM、及pMAMneo (Clontech)。重組表現載體可係病毒載體，例如反

轉錄病毒載體，例如γ反轉錄病毒載體。

【0188】在一實施例中，重組表現載體係使用描述於例如上述Sambrook等人及上述Ausubel等人之標準重組DNA技術來製備。可製備環狀或線形表現載體的建構體，以在原核或真核宿主細胞中含有複製系統功能。複製系統可衍生自例如ColE1、SV40、2 μ質體、λ、牛乳頭狀瘤病毒、及類似者。

【0189】重組表現載體可包含調控序列（諸如轉錄及轉譯起始密碼子及終止密碼子），在適當時並考慮到載體是基於DNA或基於RNA，該調控序列係特定於引入該載體之宿主（例如細菌、植物、真菌、或動物）類型。

【0190】重組表現載體可包括一或多種標記基因，其允許選擇經轉化或經轉染宿主。標記基因包括殺生物劑抗性（例如對抗生素、重金屬等具有抗性）、在營養缺陷型宿主(auxotrophic host)有互補作用以提供原養型(prototrophy)、及類似者。用於所述表現載體之適合標記基因包括例如新黴素/G418抗性基因、組胺醇x抗性基因、組胺醇抗性基因、四環素抗性基因、及安比西林(ampicillin)抗性基因。

【0191】重組表現載體可包含天然(native)或標準(normative)啟動子，其可操作地連接至本文所述之核酸分子。選擇例如強、弱、組織特異性、誘導性、及發育特異性之啟動子係在技術人員之通常知識範圍內。類似地，將核苷酸序列與啟動子組合亦在技術人員之知識範圍內。啟動子可係非病毒啟動子或病毒啟動子，例如巨細胞病毒(CMV)啟動子、RSV啟動子、SV40啟動子、或存在於鼠類幹細胞病毒之長末端重複序列(long-terminal repeat)中的啟動子。

【0192】重組表現載體可經設計以用於暫時表現、或用於穩定表現、或用於兩者。同樣，重組表現載體可經製造以用於持續性表現(constitutive expression)或誘導性表現(inducible expression)。

【0193】此外，重組表現載體可製造為包括自殺基因。如本文中所使用，用語「自殺基因(suicide gene)」係指造成表現自殺基因之細胞死亡的基因。自殺基因可係賦予表現該基因之細胞對藥劑（例如藥物）之敏感性、且當該細胞與該藥劑接觸或暴露於該藥劑時造成該細胞死亡之基因。自殺基因在所屬技術領域係已知的，並包括例如單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶去胺酶、嘌呤核苷磷酸化酶、及硝基還原酶。

【0194】包括在本發明之範疇中者係接合物，例如生物接合物，其包含多肽、或蛋白質（包括其功能性部分或變體中任一者）、宿主細胞、核酸、重組表現載體、宿主細胞群、或抗體、或其抗原結合部分中任一者。接合物、以及一般合成接合物之方法在所屬技術領域中係已知的（參見例如Hudecz, F., *Methods Mol. Biol.* 298: 209-223 (2005) and Kirin *et al.*, *Inorg Chem.* 44(15): 5405-5415 (2005)）。

【0195】亦提供宿主細胞，其包含本文所述之核酸分子。宿主細胞可係含有異源核酸之任何細胞。異源核酸可係載體（例如表現載體）。例如，宿主細胞可係來自以任何方式加以選擇、修飾、轉化、生長、使用、或操縱之任何生物體的細胞，其用於由該細胞生產出物質，例如由該細胞表現基因、DNA或RNA序列、蛋白質、或酶。可決定適當的宿主。例如，可基於載體主鏈及所欲結果來選擇宿主細胞。舉實例而言，可將質體或黏質體(cosmid)引入原核宿主細胞中，以用於複製數種類型之載體。可

使用細菌細胞（諸如但不限於DH5α、JM109、及KCB、SURE®勝任細胞、及SOLOPACK Gold細胞）作為宿主細胞以用於載體複製及/或表現。此外，可使用細菌細胞（諸如大腸桿菌LE392）作為噬菌體病毒的宿主細胞。可用作為宿主細胞的真核細胞包括但不限於酵母菌（例如YPH499、YPH500、及YPH501）、昆蟲、及哺乳動物。用於載體複製及/或表現之哺乳動物真核宿主細胞的實例包括但不限於HeLa、NIH3T3、Jurkat、293、COS、Saos、PC12、SP2/0（美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)，Manassas, VA，CRL-1581）、NS0（歐洲細胞培養物收藏中心(European Collection of Cell Cultures, ECACC)，Salisbury, Wiltshire, UK，ECACC號85110503）、FO (ATCC CRL-1646)、及Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為U266 (ATTC CRL-TIB-196)。其他有用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞者，諸如CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)或DG44。

【0196】亦提供包含如本文所述之任何VHH域的醫藥組成物，其包括例如VHH域及藥劑，諸如治療分子，其包含如本文所述之VHH域中任一者及藥劑、及醫藥上可接受之載劑（例如稀釋劑、或賦形劑）。在一些實施例中，醫藥組成物包含有效量的本文所述之任何VHH域。

【0197】醫藥上可接受之載劑可係活性成分以外之醫藥組成物中的成分，其對對象係無毒的。醫藥上可接受之載劑可包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑、或防腐劑。醫藥上可接受之載劑的實例係生理上相容的溶劑、分散介質、覆膜(coating)、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延

遲劑、及類似者，諸如鹽、緩衝劑、抗氧化劑、醣、水性或非水性載劑、防腐劑、潤濕劑、界面活性劑、或乳化劑、或其組合。醫藥組成物中醫藥上可接受之載劑的量可基於載劑之活性及配方之所欲特性（諸如穩定性及/或最小氧化）來實驗判定。

【0198】 此類組成物可包含緩衝劑，諸如乙酸、檸檬酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、碳酸、蘋果酸、天冬胺酸、組胺酸、硼酸、Tris緩衝劑、HEPPSO、HEPES、中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、及類似者；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖、或葡聚糖、甘露醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑（如氫氧化鋁）；抗細菌劑及抗真菌劑；及防腐劑。

【0199】 本揭露之組成物可經調配以用於經腸或非腸外投予之各種手段。在一個實施例中，組成物可經調配以用於輸注或靜脈內投予。本文中所揭示之組成物可例如以無菌液體製劑提供，例如等滲水溶液、乳化液、懸浮液、分散夜、黏性組成物，其可經緩衝至所欲的pH。適合用於口服投予之配方可包括液體溶液、膠囊、囊劑(sachet)、錠劑、口含錠(lozenge)、及口含錠(troche)、於適當液體中之粉末液體懸浮液、及乳化液。

【0200】 如本文中關於醫藥組成物所使用，用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指經美國聯邦或州政府的管理機關批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認的藥典中以用於動物及/或人類。

【0201】 在另一態樣中，提供一種增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送（例如正向胞吞轉送及/或反向胞吞轉送）的速率之方法，其包括例

如藉由如本文所述之任何正向胞吞轉送及/或反向胞吞轉送之檢定或模型所測量者。該方法包含使細胞與本文所述之任何VHH域或包含該VHH域之治療分子接觸。在一些實施例中，該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。VHH域或治療分子可包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。VHH域或治療分子可包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、

RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。VHH域或治療分子可包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY

(SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0202】在另一態樣中，提供一種調節細胞中pIgR的功能之方法，其包括例如藉由如本文所述之任何pIgR功能之檢定或模型所測量者。該方法包含使細胞與下列接觸：本文所述之任何VHH域；或本文所述之包含VHH域及藥劑之任何分子（例如治療分子）。在一些實施例中，調節係活化pIgR的功能。在一些實施例中，調節係抑制pIgR的功能。在一些實施例中，細胞係黏膜上皮細胞。在一些實施例中，細胞係癌細胞。例示性癌細胞包括但不限於肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。細胞可在對象中。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。可將分子投予至對象之血流。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林

(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)

（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0203】 在另一態樣中，提供一種將分子（例如治療分子）遞送至pIgR表現性細胞之方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含使細胞與下列接觸：本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）；或本文所述之包含VHH域及藥劑之任何分子（例如治療分子）。在一些實施例中，細胞係黏膜上皮細胞。在一些實施例中，細胞係癌細胞。例示性癌細胞包括但不限於肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。細胞可在對象中。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。在一具體實施例中，分子

（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗

（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。可將分子投予至對象之血流。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0204】 在另一態樣中，提供一種將分子（例如治療分子）遞送至對象之黏膜腔的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含向對象投予本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）、或有效量的本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）。在一相關態樣中，提供一種藉由利用pIgR介導胞吞轉送以用於跨黏膜上皮細胞輸送基於小分子之實體及基於蛋白質之實體的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何輸送之檢定或模型所測量者。在一些實施例中，細胞係黏膜上皮細胞。在一些實施例中，細胞係癌細胞。例示性癌細胞包括但不限於肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝

癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。細胞可在對象中。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽（例如NN9924）、亮丙瑞林（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素（例如TBRIA）、去胺加壓素（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A

(MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。可將分子投予至對象之血流。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0205】圖1B所示之示意圖繪示，結合至pIgR外域（任何人工配體）之莖部區域的分子，可如何使上皮細胞自頂端至底側方向進行胞吞轉

送，且自黏膜腔到達血液。

【0206】在另一態樣中，提供一種將分子遞送至對象之黏膜腔的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含向對象投予本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）、或有效量的本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）。在某些實施例中，黏膜腔係在對象之肺或胃腸道中。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽（例如NN9924）、亮丙瑞林（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑

肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素（例如TBRIA）、去胺加壓素（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如

AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。可將分子投予至對象之血流。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0207】在另一態樣中，提供一種將分子遞送至對象之器官的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含向對象投予本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）、或有效量的本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）。器官可係小腸、大腸、胃、食道、唾液腺、肺、陰道、子宮、或淚腺。在一具體實施例中，器官係肺。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。可將分子投予至對象之血流。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬

肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及

抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0208】 在另一態樣中，提供一種將分子遞送至對象之全身循環的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含向對象投予本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）、或有效量的本文所述之包含VHH域及藥劑之任何分子（例如治療分子）。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文

所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught株BCG（例如BCG疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗

（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。可將分子投予至對象之血流。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0209】 在另一態樣中，提供一種將分子遞送至對象之固有層的方法，其包括例如藉由如本文所述之任何遞送之檢定或模型所測量者。該方法包含向對象投予本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）、或有效量的本文所述之任何VHH域及藥劑（例如治療分子）。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分

子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。分子（例如治療分子）可包含抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物（如本文所述）。在某些實施例中，分子（例如，治療分子）包含抗生素（例如巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、或阿奇黴素）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含肽。例示性肽包括但不限於奧曲肽(octreotide)（例如Mycapssa）、胰島素或其衍生物（例如Capsulin OAD、ORMD-0801、特戈(Tregopil)、HDV胰島素、Oshadi Icp、Dance 501、Exubera、Afrezza、Oral-lyn、MSL001-PH-2-1、NanoCelle胰島素）、胰島素模擬肽、索馬魯肽(semaglutide)（例如NN9924）、亮丙瑞林(leuprolide)（例如Ovarest）、類升糖素肽-1（例如TTP273）、類升糖素肽-1模擬肽、IL-23受體拮抗劑肽（例如PTG-200）、鮭魚抑鈣素(salmon calcitonin)（例如TBRIA）、去胺加壓素(desmopressin)（例如DDAVP）、抑鈣素（例如Miacalcin）、催產素（例如Syntocinon）、及那法瑞林(nafarelin)（例如Synarel）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含疫苗。例示性疫苗可用於預防發明，其包括來自弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台的感染。例示性疫苗包括但不限於：Connaught 株 BCG（例如 BCG 疫苗）、減毒活霍亂疫苗（例如

Vaxchora）、減毒活傷寒桿菌(Salmonella enerica subsp. enterica seravar typi) Ty21a（例如Vivotif）、活性單價人類減毒輪狀病毒株（例如Rotarix）、活性五價牛減毒輪狀病毒株（例如RotaTeq）、經重組修飾之牛痘病毒安卡拉(Ankara)表現抗原85A (MVA85A)（例如MVA85A）、減毒活百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)（例如BPZE1）、流感疫苗（例如PUR003、INFLUSOME-VAC、FluMist Quadrivalent）、結核疫苗（例如Ad5Ag85A，結核疫苗）、HIV疫苗（例如EuroNeut41，HIV疫苗）、不活化H5N1流行性感冒疫苗（例如GelVac）、RSVcps2疫苗（例如呼吸道融合病毒疫苗）、志賀桿菌病疫苗（例如Invaplex 50）、伊波拉疫苗（例如伊波拉疫苗）、及仙台疫苗（例如仙台疫苗）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含抗體或其片段。例示性抗體或其片段包括但不限於抗腫瘤壞死因子抗體（例如AVX-470）、抗TNF-α抗體（例如英利昔單抗(infliximab)）、抗IL23抗體（例如古塞庫單抗(guselkumab)）、結合至IL23受體的抗體、抗IL12及抗IL23抗體（例如優特克單抗(uspekinumab)）、莫羅單抗(muromonab)（例如OKT3）、順勢抗體(homeopathic antibody)（例如TAO1）、抗CD3抗體（例如aCD3、TZLS-401）、及免疫球蛋白Y蛋黃抗體（例如AGY）。在一具體實施例中，藥劑係細胞介素。例示性細胞介素包括但不限於干擾素α。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含係荷爾蒙。例示性荷爾蒙包括但不限於去胺加壓素（例如DDAVP）。在一具體實施例中，分子（例如治療分子）包含小分子。例示性小分子包括但不限於環孢素A（例如Neoral）。可將分子投予至對象之血流。分子可經靜脈內或皮下投予。分子可藉由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送

來投予，其包括用於遞送至全身循環或固有層。

【0210】可使用本文所述之VHH域及包含VHH域之分子（例如治療分子，其包括接合物，諸如生物接合物），以將細胞介素及消炎抗體遞送至肺黏膜中以用於免疫學適應症（氣喘）、將消炎抗體遞送至腸黏膜中以用於腸道疾病及潰瘍性結腸炎、遞送抗體-抗生素接合物以用於清除黏膜感染、pIgR介導的子宮內膜癌及結腸直腸癌靶向生物製劑（在黏膜中）的生物分布增加、及遞送放射標示VHH-Fc分子以用於黏膜PET-CT成像。

【0211】可使用本文所述之VHH域及包含VHH域之分子（例如治療分子，其包括接合物，諸如生物接合物），以改善針對腸道疾病及潰瘍性結腸炎之消炎抗體的口服遞送穩定性及PK。可將VHH域與消炎抗體共投予。VHH域亦可經化學或基因接合至消炎抗體。本文所述之VHH域或包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）係用於測試pIgR空間中未探索的診斷及治療應用，諸如將細胞介素及消炎抗體遞送至肺中以用於免疫學適應症、遞送抗體-抗生素接合物以用於清除黏膜感染、pIgR介導的子宮內膜癌及結腸直腸癌靶向生物製劑（在黏膜中）的生物分布增加、及遞送放射標示VHH-Fc分子以用於黏膜成像。

【0212】本揭露亦提供相關核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群、抗體或其抗原結合部分、及醫藥組成物，該醫藥組成物與本文所述之VHH域或包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）相關。

【0213】以下參照實例並僅出於說明之目的描述本發明之數個態樣。應理解的是，闡述許多具體細節、關係、及方法以提供對本發明之完整理解。然而，所屬技術領域中具有通常知識者將輕易瞭解到，本發明可

在沒有一或多個具體細節之情況下實踐，或用其他方法、規程、試劑、細胞系、及動物來實踐。本發明不受限於所說明之動作或事件的順序，因為一些動作可能以不同順序發生且/或與其他動作或事件同時發生。此外，並非所有說明之動作、步驟、或事件都是實施根據本發明之方法所需的。許多本文中所描述或參考之技術及程序係所屬技術領域中具有通常知識者充分理解並使用習知方法普遍採用的。

【0214】除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術用語、符號、及其他科學用語或術語係意欲具有與本發明有關之技術領域中具有通常知識者所共同理解之意義。在一些情況下，出於清晰及/或易於參考之目的，本文中定義具有共同理解之意義的用語，且本文中包括此類定義不一定要被解讀為表示與所屬技術領域中所通常理解的有實質差異。將進一步理解的是，諸如在常用字典中定義的用語應被解釋為具有與其在相關技術領域的背景中及/或如本文中另外定義之意義一致的意義。

5.1　定義

【0215】用語「抗體(antibody)」係指單株抗體、多特異性抗體、人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、雙硫鍵連接之Fv (disulfide-linked Fv, sdFv)、胞內抗體(intrabody)、微抗體(minibody)、及雙鏈抗體(diabody)、及任何上述者之表位結合片段。用語「抗體」亦指共價雙鏈抗體（諸如美國專利申請公開案2007/0004909中所揭示者）及Ig-DARTS（諸如美國專利申請公開案2009/0060910中所揭示者）。抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性片段（即含有抗原結合部位之分子）。免疫球蛋白分子可屬於任何類型（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例

如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1、IgM2、IgA1、及IgA2）、或子類別。

【0216】用語「表現(express/expression)」意指允許或造成基因或DNA序列中之信息被產生，例如藉由活化涉及對應基因或DNA序列之轉錄及轉譯的細胞功能來產生蛋白質。DNA序列係表現在細胞中或由細胞表現以形成「表現產物」，諸如蛋白質。亦可將表現產物本身（例如，所得蛋白質）表示為由該細胞「表現」。可將表現產物表徵為胞內、胞外、或跨膜的。

【0217】用語「轉染(transfection)」意指使用重組DNA技術將「外來(foreign)」（即，外在或胞外）核酸引入細胞中。用語「基因修飾(genetic modification)」意指將「外來」（即，外在或胞外）基因、DNA、或RNA序列引入宿主細胞，使得該宿主細胞將表現所引入之基因或序列以生產所欲之物質，一般是由所引入之基因或序列編碼的蛋白質或酶。所引入之基因或序列亦可稱為「選殖(cloned)」或「外來」基因或序列，可包括可操作地連接至編碼嵌合抗原受體之多核苷酸的調控或控制序列，諸如起始、終止、啟動子、信號、分泌、或細胞遺傳機制(genetic machinery)所使用之其他序列。基因或序列可包括非功能性序列或不具有已知功能的序列。接收並表現所引入之DNA或RNA的宿主細胞已經「基因工程改造(genetically engineered)」。引入宿主細胞之DNA或RNA可來自任何來源（包括與宿主細胞同屬或同種之細胞）或來自不同屬或種。

【0218】用語「轉導(transduction)」意指使用病毒載體將外來核酸引入細胞中。

【0219】用語「調控元件(regulatory element)」係指控制核酸序列

表現之某些方面的任何順式作用(cis-acting)基因元件。在一些實施例中，用語「啟動子(promoter)」基本上包含起始轉錄所需的最小序列。在一些實施例中，用語「啟動子」包括起始轉錄之序列，且此外亦包括可上調或下調轉錄且常分別稱為「強化子元件(enhancer element)」及「抑制子元件(repressor element)」之序列。

【0220】 如本文中所使用，「操作性連接(operatively linked)」及類似片語當用以指涉核酸或胺基酸時，分別係指彼此處於功能性關係的核酸序列或胺基酸序列之操作性鍵聯。例如，操作性連接之啟動子、強化子元件、開讀框、5'及3' UTR、及終止子序列導致精確的核酸分子（例如RNA）生產。在一些實施例中，操作性連接之核酸元件導致開讀框的轉錄，而最終導致多肽的生產（即，開讀框的表現）。舉另一實例而言，操作性連接之肽係其中功能域彼此以適當距離放置以賦予各域之意欲功能的肽。

【0221】 應用於劑量或量之用語「有效(effective)」係指在投予至有需要之對象時足以產生所欲活性之化合物或醫藥組成物的量。應注意的是，當投予活性成分之組合時，該組合之有效量可或可不包括各成分如果個別投予時會是有效的量。所需之確切量將隨對象而有所變化，取決於對象之物種、年齡、及一般狀況、所治療病況之嚴重性、所採用之具體（多種）藥物、投予模式、及類似者。

【0222】 用語「治療（treat或treatment）」係指治療性處理，其中目的係在於減緩（減輕）非所欲之生理變化或疾病，或在治療期間提供有益或所欲之臨床結果。有益或所欲之臨床結果包括症狀的減輕、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定化（即不惡化）、疾病進程的延緩或減緩、疾病

狀態的改善或緩和、及/或緩解（無論部分或完全），無論是可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意指相較於未接受治療之對象之預期存活而延長存活。那些需要治療的對象包括那些已經患有不想要的生理變化或疾病的對象，以及那些易患有該生理變化或疾病的對象。

【0223】「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」在本文中可互換使用，且係指有效達到所欲治療結果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如對象之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在對象中引發所欲反應的能力。有效治療劑或治療劑組合之例示指標包括例如病患幸福感的提高、腫瘤負荷的減少、腫瘤生長的停止或減緩、及/或癌細胞沒有轉移至身體的其他位置。有效的治療劑或治療劑組合之其他例示性指標包括疾病活動指數（諸如克隆氏症活動指數(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)）降低、或達成血糖控制。

【0224】如本文中所使用，用語「對象(subject)」係指動物。用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中提及對象時可互換使用。因此，「對象(subject)」包括作為患者正接受疾病治療或疾病預防之人類。本文中所述之方法可用來治療屬於任何分類之動物對象。此類動物之實例包括哺乳動物。哺乳動物包括但不限於嚙齒目之哺乳動物（諸如小鼠及倉鼠）及兔形目（諸如兔）之哺乳動物。哺乳動物可係來自食肉目，其包括貓科動物（貓）及犬科動物（狗）。哺乳動物可係來自偶蹄目，其包括牛科動物（牛）及豬科動物（豬），或屬於奇蹄目，其包括馬科動物（馬）。哺乳動物可屬於靈長目、新世界猴類(Ceboid)、或猴類(Simoid)（猴）或屬於類人猿亞目（人類及猿）。在一個實施例中，哺乳動物係人

類。

【0225】 如與本文所述之組成物有關時所使用，片語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指此類組成物之分子實體及其他成分，其在向哺乳動物（例如人類）投予時係生理上可耐受且一般不會產生不利反應。較佳地，用語「醫藥上可接受」意指經美國聯邦或州政府之管理機構批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中以用於哺乳動物、且尤其是人類中。

【0226】 本文中所使用之用語「蛋白質(protein)」涵蓋所有種類的天然存在及合成蛋白質，包括所有長度之蛋白質片段、融合蛋白質、及經修飾蛋白質，包括但不限於醣蛋白、以及所有其他類型的經修飾蛋白質（例如，由磷酸化、乙醯化、肉豆蔻醯化(myristoylation)、棕櫚醯化(palmitoylation)、醣基化、氧化、甲醯化、醯胺化、聚麩胺醯化(polyglutamylation)、ADP-核糖基化、聚乙二醇化(pegylation)、生物素化(biotinylation)等產生之蛋白質）。

【0227】 除非另有指明，否則用語「核酸(nucleic acid)」、「核苷酸(nucleotide)」、及「多核苷酸(polynucleotide)」涵蓋DNA及RNA兩者。「核酸序列(nucleic acid sequence)」或「核苷酸序列(nucleotide sequence)」意指編碼胺基酸之核酸序列；此等用語亦可指包括編碼作為選殖人造物(artifact)添加之任何胺基酸的部分之核酸序列，其包括針對連接子所編碼之任何胺基酸。

【0228】 用語「編碼(encoding)」係指多核苷酸（諸如基因、cDNA、或mRNA）中核苷酸之特定序列在生物程序中作為合成其他聚合物及巨分子之模板的固有性質，該等聚合物及大分子具有所定義之核苷酸

序列（例如rRNA、tRNA、及mRNA）或所定義之胺基酸序列、及自其得到之生物性質。因此，若對應於基因之mRNA的轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中生產蛋白質，則該基因、cDNA、或RNA編碼該蛋白質。核苷酸序列與mRNA序列同一的編碼股及用作基因或cDNA轉錄之模板的非編碼股兩者皆可稱為編碼蛋白質或該基因或cDNA之其他產物。

【0229】 除非另有指明，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括係彼此之簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子，其達到使編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有（多個）內含子之程度。

【0230】 用語「表現載體(expression vector)」係指包含重組多核苷酸之載體，該重組多核苷酸包含與待表現之核苷酸序列可操作地連接之表現控制序列。表現載體包含足以供表現之順式作用元件(cis-acting element)；其他表現元件可由宿主細胞或在體外表現系統中供應。表現載體包括所屬技術領域中已知之所有表現載體，包括併入重組多核苷酸之黏質體、質體（例如裸露或含於脂質體中）、及病毒（例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒、及腺相關病毒）。

【0231】 用語「載劑(carrier)」係指與化合物一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此類醫藥載劑可係無菌液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜、或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。較佳地，採用水或水溶液鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液作為載體，尤其是用於可注射溶液。替代地，載劑可係固體劑型載劑，其包括但不限於下列中之一或多者：黏合劑（用於壓製丸劑）、助滑劑、封裝劑(encapsulating agent)、調味劑、及著色劑。合適的醫藥載

劑係描述於「Remington's Pharmaceutical Sciences」(E.W. Martin)。

【0232】 用語「約(about)」或「大約(approximately)」包括在值之統計上有意義範圍內。此一範圍可在給定值或範圍之一數量級內，較佳地50%內、更佳地20%內、再更佳地10%內、且甚至更佳地5%內。用語「約」或「大約」所涵蓋之可允許變化取決於所研究之具體系統，且可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易理解。

【0233】 本文中所使用的用語係僅用於描述特定實施例之目的，且不意欲為限制性。如本文中所使用，不定冠詞「一(a/an)」及「該(the)」應被理解為包括複數指稱，除非上下文另有明確指示。

【0234】 如本文中所使用之「單域抗體(single domain antibody)」或「sdAb」係指單一單體可變抗體域，且其能夠進行抗原結合（例如，結合至pIgR的單域抗體）。單域抗體包括如本文所述之VHH域。單域抗體之實例包括但不限於天生不含輕鏈的抗體（諸如來自駱駝科物種（例如駱馬）者）、衍生自習知4鏈抗體之單域抗體、經工程改造之抗體、及衍生自抗體者以外的單域支架。單域抗體可衍生自任何物種，其包括但不限於小鼠、人類、駱駝、駱馬、山羊、兔、及牛。例如，單域抗體可衍生自駱駝科物種所產生的抗體，駱駝科物種例如駱駝、駱馬、單峰駱駝(dromedary)、羊駝、及原駝(guanaco)（如本文所述）。除了駱駝科以外的其他物種可生產天生不含輕鏈的重鏈抗體；衍生自此類其他物種的VHH係在本揭露之範疇內。在一些實施例中，本文提供之單域抗體（例如VHH）具有FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4之結構。單域抗體可經基因融合或化學接合至如本文所述之另一分子（例如藥劑）。

【0235】 用語「VHH域(VHH domain)」或「VHH」係指能夠選擇

性結合至特異性抗原的單一單體可變抗體域。VHH域包括長度為約110至約130個胺基酸之重鏈可變抗體片段。VHH域在所屬技術領域中亦稱為單域抗體或奈米抗體(nanobody)。VHH域可包括抗體重鏈之可變域，其具有本文所述之CDR1、CDR2、及CDR3序列中之一或多者。

【0236】本文所述之VHH域及包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）（包括功能性部分及功能性變體）可經受轉譯後修飾。可將彼等醣基化、酯化、N-醯化、醯胺化、羧化、磷酸化、酯化、經由例如雙硫鍵環化、或轉變成酸加成鹽(acid addition salt)。在一些實施例中，彼等經二聚化、或聚合、或接合。

【0237】本文所述之VHH域或包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）（包括其功能性部分及功能性變體）可藉由所屬技術領域中已知的方法獲得。從頭(*de novo*)合成多肽及蛋白質的合適方法係描述於參考文獻中，諸如Chan *et al.*, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000；*Peptide and Protein Drug Analysis*, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc.,2000；及*Epitope Mapping*, ed. Westwood *et al.*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2001。同樣，多肽及蛋白質可使用標準重組方法使用本文中所述之核酸重組生產。參見例如Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual,* 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001；及Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994。替代地，本文所述之VHH域及包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）（包括其功能性部分及功能性變體）可經商業合成。在此方面，

本文所述之VHH域及包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）可係合成、重組、經單離、及/或經純化者。

【0238】 核酸可包含編碼下列中任一者的任何經單離或經純化之核苷酸序列：本文所述之VHH域及包含VHH域及藥劑之分子（例如治療分子）、或其功能性部分或功能性變體。替代地，核苷酸序列可包含簡併成該等序列中任一者的核苷酸序列或簡併序列之組合。

【0239】 一些實施例提供一種經單離或經純化之核酸，其包含與本文所述之核酸中任一者之核苷酸序列互補的核苷酸序列、或在嚴格條件下與本文所述之核酸中任一者之核苷酸序列雜交的核苷酸序列。

【0240】 VHH域可經接合至抗體或其片段。抗體包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化(humanized)、及嵌合單株抗體）、多株抗體、抗原結合片段、雙特異性或多特異性抗體、單聚體、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗體、及任何其他包含所需特異性之抗原結合部位的免疫球蛋白分子之修飾組態。抗體可係天然存在的抗體，例如自哺乳動物（例如鼠類、靈長類、小鼠、兔、山羊、馬、雞、倉鼠、人類等）單離及/或純化之抗體。替代地，抗體可係經工程改造（例如經基因工程改造）之抗體。

【0241】 人源化抗體具有衍生自非人類物種之抗原結合部位，且可變區架構係衍生自人類免疫球蛋白序列。人類抗體具有重鏈及輕鏈可變區，其中架構及抗原結合部位兩者皆衍生自人源序列。

【0242】 製造抗體之適合方法在所屬技術領域中係已知的。例如，標準融合瘤方法係描述於例如Köhler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5, 511-519 (1976)、Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory*

Manual, CSH Press (1988)、及C. A. Janeway *et al.* (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, N.Y. (2001))。替代地，其他方法在所屬技術領域中係已知的，諸如EBV-融合瘤方法（Haskard and Archer, J. *Immunol. Methods*, 74(2), 361-67 (1984)及Roder *et al.*, *Methods Enzymol.*, 121, 140-67 (1986)）、及噬菌體載體表現系統（參見例如Huse *et al.*, *Science*, 246, 1275-81 (1989)）。此外，在非人類動物中生產抗體之方法係描述於例如美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、及第5,714,352號、及美國專利申請公開案第2002/0197266 A1號中。

【0243】噬菌體展示亦可用於產生抗體。就此而言，可使用標準分子生物學及重組DNA技術來產生編碼抗體之抗原結合可變(V)域的噬菌體庫（參見例如上述Sambrook等人及上述Ausubel等人）。選擇編碼具有所欲特異性之可變區的噬菌體以與所欲抗原特異性結合，並重構包含所選可變域之完整或部分抗體。將編碼經重構抗體之核酸序列引入合適細胞系（諸如用於融合瘤生產之骨髓瘤細胞）中，使得由細胞分泌具有單株抗體之特性的抗體（參見例如上述Janeway等人、上述Huse等人、及美國專利第6,265,150號）。

【0244】抗體可藉由經過特定重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因基因轉殖的基因轉殖小鼠生產。此類方法在所屬技術領域中係已知的，且係描述於例如美國專利第5,545,806號及第5,569,825號、及上述Janeway等人中。

【0245】在一些實施例中，本文提供之VHH域可係結合pIgR（包括人類pIgR）之人源化VHH域。例如，本揭露之人源化VHH域可包含VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、

VHH10、VHH11、及/或VHH12之一或多個CDR。

【0246】已描述將來自駱駝科物種之單域抗體人源化的一般策略（參見例如Vincke *et al.*, J. Biol. Chem., 2009, 284(5):3273-3284），且其係可用於生產如本文所揭示之人源化VHH域。

【0247】可使用所屬技術領域中已知的各種技術來生產人源化抗體（包括人源化VHH域），該等技術包括但不限於：描述於例如上述Janeway等人、美國專利第5,225,539號、第5,585,089號、及第5,693,761號、歐洲專利第0239400 B1號、及英國專利第2188638號中之方法、CDR移植（歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號、及第5,585,089號）、鑲飾(veneering)或表面重塑(resurfacing)（歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498；Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814；Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973；及美國專利第5,639,641號）、鏈替換(chain shuffling)（美國專利第5,565,332號）、及揭示於例如下列中之技術：美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、WO 9317105、Tan *et al.*, J. Immunol. 169:1119 25 (2002)、Caldas *et al.*, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)、Morea *et al.*, Methods 20(3):267 79 (2000)、Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)、Roguska *et al.*, Protein Eng. 9(10):895 904 (1996)、Couto *et al.*, Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s- 5977s (1995)、Couto *et al.*, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)、Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)、及Pedersen *et al.*, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)。亦參見美國專利公開案第US

2005/0042664 A1號（2005年2月24日），其各者之全文以引用方式併入本文中。

【0248】 在一些情況下，人源化抗體係藉由CDR移植來建構，其中親本非人類抗體之CDR的胺基酸序列係移植至人類抗體架構上。例如，Padlan等人判定，CDR中僅約三分之一的殘基實際接觸抗原，並將此等稱為「特異性決定殘基(specificity determining residue)」或SDR (Padlan *et al.*, 1995, FASEB J. 9:133-39)。在SDR移植之技術中，僅將SDR殘基移植至人類抗體架構上（參見例如Kashmiri *et al.*, 2005, Methods 36:25-34）。

【0249】 用於製造人源化抗體之人類可變域的選擇對於減少抗原性而言可係重要。例如，根據所謂的「最適(best-fit)」方法，非人類抗體之可變域的序列係針對整個已知人類可變域序列庫進行篩選。可選擇與非人類抗體最接近的人類序列作為人源化抗體之人類架構（Sims *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2296-308；及Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17）。另一種方法使用屬特定子群之輕鏈或重鏈之所有人類抗體之共有序列所衍生的特定架構。相同架構可用於數種不同人源化抗體（Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89；及Presta *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2623-32）。在一些情況下，架構係衍生自最豐富人類子類別的共有序列，該等人類子類別為V_L6子群I (V_L6I)及V_H子群III (V_HIII)。在另一種方法中，使用人類生殖系基因作為架構區的來源。

【0250】 在基於稱為超人源化(superhumanization)之CDR比較的替代範例中，架構同源性係不相關的。該方法係由非人類序列與功能性人類

生殖系基因貯庫(repertoire)的比較所組成。接著，選擇編碼與鼠類序列相同或密切相關的正則結構(canonical structure)之基因。接下來，在與非人類抗體共有正則結構的基因內，選擇在CDR內具有最高同源性者作為架構供體。最後，將非人類CDR移植至此等架構上（參見例如Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-25）。

【0251】通常進一步所欲的是，VHH域在保留其對於抗原的親和力及其他有利生物性質之情況下經人源化。為達成此目的，根據一種方法，藉由使用親本及人源化序列之三維模型對親本序列及各種概念性人源化產物進行分析的程序來製備人源化抗體。三維免疫球蛋白模型係普遍可取得的且係所屬技術領域中具有通常知識者所熟悉的。電腦程式可用來說明及展示所選候選免疫球蛋白序列之可能的三維構型結構。此等包括例如WAM (Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24)、Modeller (Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815)、及Swiss PDB Viewer (Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23)。檢測此等展示允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中的可能作用，例如分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可從接受者選擇並組合架構殘基，且匯入序列，以達到所欲抗體特性，諸如對（多種）目標抗原的親和力增加。通常而言，高度變異區殘基係直接且最實質涉及影響抗原結合。

【0252】另一種用於抗體人源化之方法係基於抗體人性(humanness)度量，其稱為人類序列含量(Human String Content, HSC)。此方法將小鼠序列與人類生殖系基因之貯庫進行比較，而差異係以HSC評分。接著，將目標序列藉由最大化其HSC（而不是使用整體同一性指標

(global identity measure)）來人源化，以產生多種不同人源化變體(Lazar *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98)。

【0253】 除了上述方法外，可使用實驗方法來產生並選擇人源化抗體。此等方法包括基於下列之方法：使用富集技術或高通量篩選技術來產生大型人源化變體庫並選擇最佳殖株。可自噬菌體、核糖體、及酵母菌展示庫並藉由細菌菌落篩選，將抗體變體單離（參見例如Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16；Dufner *et al.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29；Feldhaus *et al.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70；及Schlapschy *et al.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60）。

【0254】 在架構庫方法中，在架構中的特定位置處引入殘基變體集合，接著進行庫篩選，以選擇以最佳程度支持經移植CDR的架構。欲取代的殘基可包括一些或所有「游標(Vernier)」殘基，其等經識別為可能促成CDR結構（參見例如Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99）或來自由Baca等人識別的更有限目標殘基組(1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84)。

【0255】 在架構改組(framework shuffling)中，整體架構係與非人類CDR組合，而不是建立所選殘基變體的組合庫（參見例如Dall'Acqua *et al.*, 2005, Methods 36:43-60）。可使用單步驟架構改組程序。由於所得抗體展示出改善的生物化學及物理化學性質（包括表現增強、親合力增加、及熱穩定性），此類程序已顯示為有效的（參見例如Damschroder *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60）。

【0256】 人類工程改造(humaneering)方法係基於基本最短特異性決定位(minimum specificity determinant, MSD)的實驗識別，且係基於非人

類片段進入人類FR庫的序列置換及結合的評估。此方法一般導致來自多個子類別而具有不同人類V區段CDR之抗體的表位保留及識別。

【0257】人類工程改造方法涉及藉由對抗體之胺基酸序列進行特定變化來改變非人類抗體或抗體片段，以在人類中產生免疫原性降低的經修飾抗體，該經修飾抗體仍保留原始非人類抗體的所欲結合性質。通常，該技術涉及將非人類抗體之胺基酸殘基分類為「低風險(low risk)」、「中度風險(moderate risk)」、或「高風險(high risk)」殘基。分類係使用整體風險/獎勵計算來執行，該整體風險/獎勵計算評估進行特定取代的預期效益（例如，就在人類中的免疫原性而言），其係相對於該取代將影響所得抗體摺疊的風險。可藉由比對來自非人類抗體之可變區的胺基酸序列、與特定或共有人類抗體序列之對應區，以選擇欲在非人類抗體序列之給定位置（例如低或中度風險）處取代的具體人類胺基酸殘基。非人類序列中之低或中度風險位置處之胺基酸殘基可根據比對來取代人類抗體序列中之對應殘基。用於製造經人類工程改造之蛋白質的技術係更詳細描述於Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14；美國專利第5,766,886號；第5,770,196號；第5,821,123號；及第5,869,619號；及PCT公開案WO 93/11794。

【0258】可使用例如Composite Human Antibody™技術(Antitope Ltd., Cambridge, United Kingdom)來產生複合人類抗體。為了產生複合人類抗體，可變區序列係以避免T細胞表位之方式，自多個人類抗體可變區序列之片段設計出來，從而最小化所得抗體的免疫原性。

【0259】去免疫化抗體(deimmunized antibody)係其中T細胞表位已經移除的抗體。用於製造去免疫化抗體之方法已經過描述。參見例如

Jones *et al.*, Methods Mol Biol. 2009; 525:405-23, xiv、及De Groot *et al.*, Cell. Immunol. 244:148-153(2006))。去免疫化抗體包含經T細胞去除之可變區及人類恆定區。簡言之，抗體之可變區經選殖，且T細胞表位隨後係藉由在T細胞增生檢定中測試衍生自該抗體之該等可變區的重疊肽來識別。T細胞表位係經由電腦模擬(*in silico*)方法識別，以識別與人類MHC II類結合的肽。在可變區中引入突變以使與人類MHC II類的結合無效化。然後，利用突變的可變區來產生去免疫化抗體。

【0260】 如本文中所使用，抗體可係多鏈或單鏈、或完整免疫球蛋白，並可衍生自天然來源或衍生自重組來源。抗體可係免疫球蛋白分子之四聚體。

【0261】 「互補決定區(complementarity determining region, CDR)」係VHH域中的抗原結合部位。VHH域中可有三個CDR（CDR1、CDR2、CDR3）。CDR可藉由本文所述之任何方法定義，其包括Kabat、Chothia、及IMGT，除非在說明書中另有明確說明。

【0262】 此外，包含VHH域之分子可經修飾以包含可偵測之標示，諸如例如放射性同位素、螢光團（例如螢光異硫氰酸鹽(FITC)、藻紅素(PE)）、酶（例如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶）、及元素粒子（例如金粒子）。

【0263】 本揭露亦提供一種核酸，其包含編碼任何包含下列之分子的核苷酸序列：本文所述之VHH域、多肽、或蛋白質（包括其功能性部分及功能性變體）。

【0264】 含VHH域分子包含抗體或其抗體片段之部分可以各種形式存在，其中抗原結合域係表現為相鄰多肽鏈之部分，該部分包括例如單域

抗體片段(sdAb)、scFv、及人類嵌合抗體或人源化抗體（Harlow *et al.*, 1999, *In: Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. ; Harlow *et al.*, 1989, *In: Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, N.Y. ; Houston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 ; Bird *et al.*, 1988, *Science* 242:423-426）。在一個態樣中，本發明之VHH分子的抗原結合域包含抗體片段。在一個態樣中，VHH分子含抗體片段，該抗體片段包含scFv。

【0265】 用語「抗原(antigen)」係指引起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體生產、或特定免疫機能健全細胞之活化、或兩者。所屬技術領域中具有通常知識者會理解任何巨分子（包括實際上所有蛋白質或肽）皆可作為抗原。此外，抗原可衍生自重組或基因組DNA。所屬技術領域中具有通常知識者會理解，包含編碼誘發免疫反應之蛋白質的核苷酸序列或部分核苷酸序列之任何DNA因而編碼如本文中所使用之用語「抗原」。此外，所屬技術領域中具有通常知識者會理解，抗原不需僅由基因之全長核苷酸序列編碼。顯然，本揭露包括但不限於使用多於一個基因之部分核苷酸序列，且此等核苷酸序列係以各種組合排列以編碼誘發所欲免疫反應的多肽。

【0266】 不希望受理論束縛，pIgR負責將可溶多聚IgA及IgM（但不是IgG）胞吞轉送至黏膜腔中。雖然IgG分子缺乏靶向腔之主動輸送機制，但賦予pIgR與IgG結合的能力可介導IgG抗體選擇性輸送至黏膜腔中。抗pIgR結合VHH抗體可有效作為透上皮遞送部分，以用於輸送小分子、蛋白質、多核苷酸、及其他生物治療劑。本文描述顯示一小組pIgR結合VHH分子展示下列者的實驗：不同程度的親和力、物種交叉反應

性、生物物理特性、表位多樣性、IgA競爭概況、及胞吞轉送活性（在人類肺組織模型中）。

【0267】本揭露之醫藥組成物可以適於待治療（或預防）疾病之方式投予。儘管適當劑量可藉由臨床試驗判定，但投予的數量及頻率將由諸如下列之因子判定：對象的病況、及對象的疾病之類型及嚴重性。當指示治療有效量時，所投予之本揭露之組成物的準確量可由醫師考慮個體在年齡、體重、腫瘤大小、感染或轉移程度、及對象病況之差異來判定。

【0268】許多類型的釋放遞送系統為所屬技術領域中具有通常知識者可得且已知的。彼等包括聚合物基底系統(polymer base system)，諸如聚(乳酸交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚酯醯胺、聚原酸酯、聚己內酯、聚羥基丁酸、及聚酐。前述含有藥物之聚合物的微膠囊係描述於例如美國專利第5,075,109號中。遞送系統亦包括非聚合物系統，其係脂質，包括固醇（諸如膽固醇、膽固醇酯）、及脂肪酸或中性脂肪（諸如單酸、二酸、及三酸甘油酯）；矽橡膠系統；基於肽之系統；水凝膠釋放系統；蠟覆膜；使用習知黏合劑及賦形劑之壓製錠；部分融合型植入物；及類似者。具體實例包括但不限於：(a)侵蝕系統(erosional system)，其中活性組成物係以某種形式含於基質內，諸如美國專利第4,452,775號；第4,667,014號；第4,748,034號；及第5,239,660號中所述者；及(b)擴散式系統，其中活性組分以受控速率自聚合物滲透出來，諸如美國專利第3,854,480號及第3,832,253號中所述。此外，可使用基於泵之硬體遞送系統，其中一些經調適以用於植入。

【0269】VHH分子及醫藥組成物之投予可以任何方式進行，例如藉由腸胃外或非腸胃外投予，包括藉由氣霧劑吸入、注射、輸注、攝食、輸

液(transfusion)、植入、或移植。舉例而言，本文所述之VHH分子及醫藥組成物可經動脈、皮內、皮下、腫瘤內、髓內、結內(intranodally)、肌內、藉由靜脈內(i.v.)注射、或腹膜內投予至患者。在一個態樣中，本揭露之組成物係藉由i.v.注射投予。在一個態樣中，本揭露之組成物係藉由皮內或皮下注射投予至對象。

【0270】 投予至患有惡性疾病之患者的劑量係足以減輕或至少部分地停止所治療之疾病（「治療有效量」）。投予至患者之以上治療之劑量將隨所治療病況之準確性質及治療之接受者而變化。用於人類投予之劑量可根據所屬技術領域中一般接受之實務進行調整。

【0271】 投予可在一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、三週、一個月、五週、六週、七週、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、或更久之後重覆進行。重覆治療過程亦為可能者，如為慢性投予。重覆投予可在相同劑量或在不同劑量下。

【0272】 在各種實施例中，本文所述之VHH分子可經基因接合（例如，經由本文所述之連接子）至免疫調節劑。可用於本文中之免疫調節劑的實例包括但不限於例如：阿夫妥珠單抗(afutuzumab)（可購自Roche®）；培非格司亭(pegfilgrastim) (Neulasta®)；來那度胺(CC-5013, Revlimid®)；沙利度胺(Thalomid®)、艾科替米(actimid) (CC4047)；及IRX-2（人類細胞介素之混合物，包括介白素1、介白素2、及干擾素γ，CAS 951209-71-5，可購自IRX Therapeutics）。

【0273】 如本揭露所展示，本文提供之單域抗體（例如VHH域）係可用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面，且可經由諸如口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送之方

法，將藥劑遞送至例如對象之全身循環或固有層或胃腸道。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0274】 因此，在一些實施例中，本文提供一種用於自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與下列接觸：(i)結合至pIgR之單域抗體（提供於本文中）；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該單域抗體。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同

之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0275】在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR之單域抗體（提供於本文中），以用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面，其中該藥劑係與該單域抗體接合。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有

與VHH12相同之CDR的VHH。

【0276】在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR之單域抗體（提供於本文中）的用途，以用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面，其中該藥劑係與該單域抗體接合。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0277】在其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及VHH域。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。

在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0278】 在其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、

或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0279】 在其他實施例中，本文提供一種單域抗體之用途，其用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0280】 在又其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包

含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0281】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之全身循環，其中該治療分子包含該單域抗體及藥劑，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施

例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0282】 在又其他實施例中，本文提供一種VHH之用途，其用於將治療分子輸送至對象之全身循環，其中該治療分子包含該單域抗體及藥劑，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【0283】 在又其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、

或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0284】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0285】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體之用途，其用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、

或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0286】 在本文提供之各種方法及用途的一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0287】 在一些實施例中，單域抗體或包含藥劑及該單域抗體之治療分子亦能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被輸送至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0288】 在又其他實施例中，本文提供一種治療疾病或病症之方法，其包含向對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及本文提供之單域抗體，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具

有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0289】在又其他實施例中，本文提供一種治療分子，其包含藥劑及本文提供之單域抗體，以用於治療對象之疾病或病症，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一

具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0290】 在又其他實施例中，本文提供一種治療分子於治療對象之疾病或病症中的用途，該治療分子包含藥劑及本文提供之單域抗體，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0291】 在一些實施例中，疾病或病症係代謝疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症係糖尿病。在一些實施例中，疾病或病症係癌症。

在其他實施例中，疾病或病症係免疫疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症係胃腸疾病。在一些實施例中，疾病或病症係胃腸發炎。在一些實施例中，疾病或病症係發炎性腸病(inflammatory bowel disease, IBD)。在一些實施例中，疾病或病症係克隆氏症(CD)。在一些實施例中，疾病或病症係潰瘍性結腸炎(UC)。在一些實施例中，疾病或病症係僵直性脊椎炎(AS)。在一些實施例中，疾病或病症係結腸炎。

【0292】 例如，本揭露之單域抗體可接合至可用於治療或改善腸發炎、IBD、UC、或AS的症狀之任何藥劑，包括為下列之藥劑：促發炎細胞介素的抑制劑、Th17細胞活化及/或分化的抑制劑、抑制淋巴球運輸(trafficking)或黏附(adhesion)的分子、先天性免疫系統的調節劑、巨噬細胞、樹突細胞、調控T細胞(regulatory T cell, Treg)、或效應$CD8^+$或$CD4^+$ T細胞的調節劑。此類例示性藥劑包括：TNF-α、IL-12、IL-6、IL-13、IL-17A、IL17A/F、IL-18、IL-21的抑制劑、TLR3或TLR4路徑的調節劑、TNF-α抑制劑英利昔單抗、阿達木單抗(adalimumab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、戈利木單抗(golimumab)、依那西普(etanercept)、及其生物相似藥、IL-23抑制劑優特克單抗(ustekinumab)、里森基單抗(risankizumab)、布拉茲庫單抗(brazikumab)、及米日奇單抗(mirikizumab)、IL-23受體抑制劑、IL-17抑制劑蘇金單抗(secukinumab)、IL-6抑制劑托珠單抗(tocilizumab)及PF-04236921、PDE4抑制劑阿普斯特(apermilast)、JAK抑制劑托卡西菲尼(tocacifinib)、菲戈替尼(filgotinib)、烏帕替尼(upadacitinib)、或皮非替尼(peficiting)、細胞黏附的抑制劑（諸如那他珠單抗(natalizumab)、維多珠單抗(vedolizumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、阿布里單抗

(abrilumab)、PF-00547659）、整合素拮抗劑或神經鞘胺醇1磷酸酯受體調節劑、或增強IL-10生產的藥劑。在一些實施例中，藥劑係IL-23受體的抑制劑。本文中靶向腸發炎之致病路徑的藥劑可係已知分子、已知分子之變體或片段，或使用已知方法或本文所述方法而從頭產生並基因融合或化學接合至本揭露之單域抗體。

【0293】在一些實施例中，本文提供之方法或用途係用於遞送用於預防諸如下列之感染的疫苗：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【0294】在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含肽。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含抗體或其片段。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含與小分子化合物接合的肽（例如抗體藥物接合物）。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含核酸。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含疫苗。

【0295】將有效預防及/或治療疾病或病況的本文提供之預防劑或治療劑（例如抗體或治療分子）、或組成物的量可藉由標準臨床技術判定。此外，可以可選地採用體外檢定以協助識別最佳劑量範圍。配方中所採用之精確劑量亦會取決於投予途徑、及疾病或病況嚴重性，且應根據執業醫師之判斷及各患者之情況來決定。

【0296】有效劑量可從衍生自體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外插而來。在某些實施例中，本文所提供之抗體或治療分子之劑量投予至患者的途徑係口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、吸入遞送、或其組

合，但其他途徑亦可係可接受的。各劑量可或可不藉由相同投予途徑投予。在一些實施例中，本文提供之抗體或治療分子可經由多種投予途徑，與本文提供之相同或不同藥劑的其他劑量同時或依序投予。

【0297】 例示實施例說明如下。

【0298】 1.一種調節細胞中pIgR的功能之方法，其包含使該細胞與包含VHH域之分子接觸，其包括有效量的該分子，其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0299】 2.實施例1之方法，其中該調節該細胞中pIgR的該功能係活化該細胞中pIgR的該功能。

【0300】 3.一種抑制IgA與細胞中pIgR結合之方法，該方法包含使該細胞與包含VHH域之分子接觸，其包括有效量的該分子，其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、

EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0301】 4.一種增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送（正向胞吞轉送或反向胞吞轉送）的速率之方法，其包含使該細胞與包含VHH域之分子接觸，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143) 或 EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)。

【0302】 5.實施例4之方法，其中該上皮細胞係黏膜上皮細胞。

【0303】 6.一種將分子遞送至pIgR表現性細胞之方法，其包含使該細胞與該分子接觸，該分子經基因融合或化學接合至VHH域，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0304】 7.實施例1至6中任一者之方法，其中該細胞係黏膜上皮細

胞。

【0305】 8.實施例1至7中任一者之方法，其中該細胞係癌細胞。

【0306】 9.實施例8之方法，其中該癌細胞係肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。

【0307】 10.實施例1至9中任一者之方法，其中該細胞係在對象中。

【0308】 11.一種將分子遞送至對象之黏膜腔的方法，該方法包含向該對象投予包含VHH域之分子，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0309】 12.實施例11之方法，其中該黏膜腔係在該對象之肺或胃腸道中。

【0310】 13.一種將分子遞送至對象之器官的方法，該方法包含向該對象投予包含VHH域之分子，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺

基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0311】 14.實施例13之方法，其中該器官係選自由下列所組成之群組：小腸、大腸、胃、食道、唾液腺、肺、陰道、子宮、及淚腺。

【0312】 15.實施例14之方法，其中該器官係肺。

【0313】 16.實施例6至15中任一者之方法，其中該分子係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0314】 17.實施例16之方法，其中該分子係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0315】 18.實施例17之方法，其中該抗生素係選自由下列所組成之群組：巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、及阿奇黴素。

【0316】 19.一種偵測對象中pIgR表現性細胞之方法，其包含向該對象投予包含VHH域之分子，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID

NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0317】 20.實施例19之方法，其中包含該VHH域之該分子係放射性同位素標示VHH-Fc或放射性同位素標示VHH-抗體接合物，可選地其中該放射性同位素係^{18}F、^{99}Tc、^{111}In、^{123}I、^{201}Tl、^{133}Xe、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{62}Cu、^{64}Cu、^{124}I、^{76}Br、^{82}Rb、^{89}Zr、或^{68}Ga。

【0318】 21.實施例18或實施例19之方法，其中pIgR表現性細胞係黏膜上皮細胞。

【0319】 22.實施例18至20中任一者之方法，其中pIgR表現性細胞係癌細胞。

【0320】 23.實施例22之方法，其中該癌細胞係肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。

【0321】 24.一種治療有需要之對象之疾病的方法，其包含向該對象投予包含VHH域之分子，其包括治療有效量的該分子，其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0322】 25.實施例24之方法，其中該疾病係癌症、發炎性疾病、發炎性腸病、肺炎、囊腫纖維化、肺感染、氣喘、結核、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管炎及肺氣腫、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、膀胱炎、膀胱過動症、竇感染、胃腸道潰瘍、子宮肌腺症、子宮發炎、肝膽疾病、或肝炎。

【0323】 26.實施例24或實施例25之方法，其中該分子包含VHH域，該VHH域經基因融合或化學接合至選自由下列所組成之群組的分子：抗體或其片段、肽、疫苗、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、及抗體-抗生素接合物。

【0324】 27.實施例24或實施例25之方法，其中該分子包含VHH域，該VHH域經基因融合或化學接合至多肽或多核苷酸。

【0325】 28.實施例10至27中任一者之方法，其中該分子係投予至該對象之血流。

【0326】 29.實施例10至28中任一者之方法，其中該分子經靜脈內或皮下投予。

【0327】 30.實施例6至29中任一者之方法，其中該分子進一步包含連接子。

【0328】 31.實施例30之方法，其中該連接子係多肽。

【0329】 32.實施例31之方法，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至

20之整數。

【0330】 33.實施例6至33中任一者之方法，其中該VHH域經化學接合至該分子。

【0331】 34.實施例6至33中任一者之方法，其中該VHH域經非共價鍵結至該分子。

【0332】 35.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、或FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)。

【0333】 36.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、或GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)。

【0334】 37.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：(i) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、

GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、或GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)；(ii) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)；(iii) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、或SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)；或(iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0335】 38.實施例1至37中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG

(SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)。

【0336】 39.實施例1至37中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、或WNGG (SEQ ID NO: 269)。

【0337】 40.實施例1至37中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：(i) IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、或ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)；(ii) AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG

(SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)；(iii) FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、或FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)；或 (iv) AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0338】 41.實施例1至40中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)。

【0339】 42.實施例1至40中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)。

【0340】 43.實施例1至40中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：(i) CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、

NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、或AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)；(ii) GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)；(iii) AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、或AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)；或(iv) GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

(SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及

GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73) 或 VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165) 之 CDR1 序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195) 之 CDR2 序列、及 KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175) 之 CDR1 序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR

(SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3

序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158) 之 CDR1 序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188) 之 CDR2 序列、及 PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168) 之 CDR1 序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178) 之 CDR1 序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45) 或 GGG (SEQ ID NO: 265) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77) 或 VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231) 之 CDR3 序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36) 之 CDR2 序列、及 DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190) 之 CDR2 序列、及 QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170) 之 CDR1 序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200) 之 CDR2 序列、及 NDQRG

(SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0341】 44.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCA (SEQ ID NO: 285)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCA (SEQ ID NO: 286)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKA (SEQ ID NO: 287)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 288)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAA (SEQ ID NO: 289)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCN (SEQ ID NO: 290)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YC (SEQ ID NO: 291)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 292)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCA (SEQ ID NO: 293)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAA (SEQ ID NO: 294)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAA (SEQ ID NO: 295)。

【0342】 45.實施例1至44中任一者之方法，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含下列之序列：DYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 296)、EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 297)、YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)、WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 299)、DYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 300)、WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 301)、YDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 302)、或NYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 303)。

【0343】 46.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0344】 47.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、或FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)。

【0345】 48.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、或GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)。

【0346】 49.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：(i) GLTFSSYR (SEQ ID NO:

20)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、或GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)；(ii) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)；(iii) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、或SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)；或 (iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0347】 50.實施例1至34及47至49中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG

(SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)。

【0348】 51.實施例1至34及47至49中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、或WNGG (SEQ ID NO: 269)。

【0349】 52.實施例1至34及47至49中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：(i) IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、或ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)；(ii) AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、

AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)；(iii) FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、或FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)；或 (iv) AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0350】 53.實施例1至34及47至52中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)。

【0351】 54.實施例1至34及47至52中任一者之方法，其中該VHH域

包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)。

【0352】 55.實施例1至34及47至52中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：(i) CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、或AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)；(ii) GSIDLNWYGGMDY

(SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)；(iii) AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、或AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)；或(iv) GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20) 之 CDR1 序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、

及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID

NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、

FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ

ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193) 之 CDR2 序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173) 之 CDR1 序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203) 之 CDR2 序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213) 之 CDR2 序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0353】 56.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCA (SEQ ID NO: 285)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCA (SEQ ID NO: 286)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 288)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAA (SEQ ID NO: 289)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCN (SEQ ID NO: 290)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YC (SEQ ID NO: 291)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 292)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCA (SEQ ID NO: 293)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAA (SEQ ID NO: 294)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAA (SEQ ID NO: 295)。

【0354】 57.實施例1至34及47至56中任一者之方法，其中該VHH域

包含J區段，其中該J區段包含下列之序列：DYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 296)、EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 297)、YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)、WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 299)、DYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 300)、WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 301)、YDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 302)、或NYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 303)。

【0355】 58.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

98)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 101)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。

【0356】 59.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、或FNTYAMG (SEQ ID NO:

9)。

【0357】 60.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、或GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)。

【0358】 61.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：(i) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、或GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)；(ii) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)；(iii) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、或SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)；或(iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0359】 62.實施例1至34及59至61中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、或SITWNGGSTSYADSVKG

(SEQ ID NO: 39)。

【0360】 63.實施例1至34及59至61中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、或WNGG (SEQ ID NO: 269)。

【0361】 64.實施例1至34及59至61中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：(i) IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、或ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)；(ii) AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)；(iii) FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、或FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)；或 (iv) AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0362】 65.實施例1至34及59至64中任一者之方法，其中該VHH域

包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)。

【0363】 66.實施例1至34及59至64中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)。

【0364】 67.實施例1至34及59至64中任一者之方法，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：(i) CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、或AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)；(ii) TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)；(iii) AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、NDQRG (SEQ ID

NO: 232)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、或AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)；或(iv) TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、

FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及

AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及

DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR

(SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

(SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及

QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、

AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0365】 68.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCA (SEQ ID NO: 286)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCN (SEQ ID NO: 290)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCN (SEQ ID NO: 292)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAA (SEQ ID NO: 294)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAA (SEQ ID NO: 295)。

【0366】 69.實施例1至34及59至68中任一者之方法，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含下列之序列：EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 297)、WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 301)、YDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 302)、或NYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 303)。

【0367】 70.實施例1至34中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0368】 71.一種pIgR調節劑，其包含VHH域，其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

(SEQ ID NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0369】 72.實施例71之pIgR調節劑，其進一步包含藥劑。

【0370】 73.實施例71或實施例72之pIgR調節劑，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0371】 74.實施例73之pIgR調節劑，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0372】 75.實施例74之pIgR調節劑，其中該抗生素係選自由下列所組成之群組：巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、及阿奇黴素。

【0373】 76.實施例73至75中任一者之pIgR調節劑，其中該放射性同位素係^{18}F、^{99}Tc、^{111}In、^{123}I、^{201}Tl、^{133}Xe、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{62}Cu、^{64}Cu、^{124}I、^{76}Br、^{82}Rb、^{89}Zr、或^{68}Ga。

【0374】 77.實施例73至75中任一者之pIgR調節劑，其中該分子包含VHH域，該VHH域經基因融合或化學接合至該藥劑。

【0375】 78.實施例72至77中任一者之pIgR調節劑，其中該分子進一步包含連接子，該連接子係在該VHH域與該藥劑之間。

【0376】 79.實施例78之pIgR調節劑，其中該連接子係多肽。

【0377】 80.實施例79之pIgR調節劑，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ

ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【0378】 81.實施例71至80中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域經化學接合至該藥劑。

【0379】 82.實施例71至80中任一者之方法，其中該VHH域經非共價鍵結至該分子。

【0380】 83.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、或FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)。

【0381】 84.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、或GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)。

【0382】 85.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：(i) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID

NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、或GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)；(ii) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)；(iii) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、或SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)；或(iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0383】 86.實施例71至85中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、

AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)。

【0384】 87.實施例71至85中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、或WNGG (SEQ ID NO: 269)。

【0385】 88.實施例71至85中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：(i) IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、或ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)；(ii) AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG

(SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、或SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)；(iii) FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、或FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)；或(iv) AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0386】 89.實施例71至88中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID

NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)。

【0387】 90.實施例71至88中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)。

【0388】 91.實施例71至88中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：(i) CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ

ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、或AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)；(ii) GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、或ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)；(iii) AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、或AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)；或(iv) GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73) 或 VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165) 之 CDR1 序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195) 之 CDR2 序列、及 KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175) 之 CDR1 序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、

FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、

LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及 AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173) 之 CDR1 序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203) 之 CDR2 序列、及 AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213) 之 CDR2 序列、及 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0389】 92.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCA (SEQ ID NO: 285)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCA (SEQ ID NO: 286)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKA (SEQ ID NO: 287)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 288)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAA (SEQ ID NO: 289)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCN (SEQ ID NO: 290)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YC (SEQ ID NO: 291)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCN (SEQ ID NO: 292)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCA (SEQ ID NO: 293)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAA (SEQ ID NO: 294)、或
QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE
REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT
AVYYCAA (SEQ ID NO: 295)。

【0390】 93.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含下列之序列：DYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 296)、EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 297)、YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)、WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 299)、DYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 300)、WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 301)、YDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 302)、或NYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 303)。

【0391】 94.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
93)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0392】 95.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、或GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)。

【0393】 96.實施例95之pIgR調節劑，其中該CDR1包含SYRMG (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列。

【0394】 97.實施例95之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列。

【0395】 98.實施例95之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列。

【0396】 99.實施例71至82或實施例95至98中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、或IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)。

【0397】 100.實施例99之pIgR調節劑，其中該CDR2包含

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列。

【0398】 101. 實施例99之pIgR調節劑，其中該CDR2包含DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)之胺基酸序列。

【0399】 102. 實施例99之pIgR調節劑，其中該CDR2包含IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)之胺基酸序列。

【0400】 103.實施例71至82或實施例95至98中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)或CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)。

【0401】 104. 實施例103之pIgR調節劑，其中該CDR3包含TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之胺基酸序列。

【0402】 105. 實施例103之pIgR調節劑，其中該CDR3包含CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)之胺基酸序列。

【0403】 106.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCA (SEQ ID NO: 286)。

【0404】 107.實施例71至82或實施例95至106中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 297)之序列。

【0405】 108.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。

【0406】 109.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SDAMG (SEQ ID NO: 5)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、或GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)。

【0407】 110.實施例109之pIgR調節劑，其中該CDR1包含SDAMG (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列。

【0408】 111. 實施例109之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列。

【0409】 112. 實施例109之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之胺基酸序列。

【0410】 113.實施例71至82或實施例109至112中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、或ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)。

【0411】 114. 實施例113之pIgR調節劑，其中該CDR2包含FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之胺基酸序列。

【0412】 115.實施例113之pIgR調節劑，其中該CDR2包含SGGGT (SEQ ID NO: 44)之胺基酸序列。

【0413】 116. 實施例113之pIgR調節劑，其中該CDR2包含

ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之胺基酸序列。

【0414】 117.實施例71至82或實施例109至116中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：PLTSR (SEQ ID NO: 65)或NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)。

【0415】 118.實施例117之pIgR調節劑，其中該CDR3包含PLTSR (SEQ ID NO: 65)之胺基酸序列。

【0416】 119.實施例117之pIgR調節劑，其中該CDR3包含NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之胺基酸序列。

【0417】 120.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCN (SEQ ID NO: 290)。

【0418】 121.實施例71至82或實施例109至120中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 299)之序列。

【0419】 122.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。

【0420】 123.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：TYRMG (SEQ ID

NO: 6)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、或GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)。

【0421】 124.實施例123之pIgR調節劑，其中該CDR1包含TYRMG (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列。

【0422】 125. 實施例123之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之胺基酸序列。

【0423】 126. 實施例123之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之胺基酸序列。

【0424】 127.實施例71至82或實施例123至126中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、或ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)。

【0425】 128. 實施例127之pIgR調節劑，其中該CDR2包含AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之胺基酸序列。

【0426】 129. 實施例127之pIgR調節劑，其中該CDR2包含SWSGGS (SEQ ID NO: 46)之胺基酸序列。

【0427】 130. 實施例127之pIgR調節劑，其中該CDR2包含ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之胺基酸序列。

【0428】 131.實施例71至82或實施例123至130中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：DQRGY (SEQ ID NO: 67)或NDQRGY (SEQ ID NO: 89)。

【0429】 132.實施例131之pIgR調節劑，其中該CDR3包含DQRGY (SEQ ID NO: 67)之胺基酸序列。

【0430】 133. 實施例131之pIgR調節劑，其中該CDR3包含NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之胺基酸序列。

【0431】 134.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCN (SEQ ID NO: 292)。

【0432】 135.實施例71至82或實施例123至134中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 301)之序列。

【0433】 136.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。

【0434】 137.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：TYRMG (SEQ ID NO: 7)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、或GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)。

【0435】 138.實施例137之pIgR調節劑，其中該CDR1包含TYRMG (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列。

【0436】 139. 實施例137之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之胺基酸序列。

【0437】 140. 實施例137之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之胺基酸序列。

【0438】 141.實施例71至82或實施例137至140中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、或IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)。

【0439】 142. 實施例141之pIgR調節劑，其中該CDR2包含AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之胺基酸序列。

【0440】 143. 實施例141之pIgR調節劑，其中該CDR2包含RWSGGR (SEQ ID NO: 48)之胺基酸序列。

【0441】 144. 實施例141之pIgR調節劑，其中該CDR2包含IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之胺基酸序列。

【0442】 145.實施例71至82或實施例137至144中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69) 或AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)。

【0443】 146. 實施例145之pIgR調節劑，其中該CDR3包含DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之胺基酸序列。

【0444】 147. 實施例145之pIgR調節劑，其中該CDR3包含AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之胺基酸序列。

【0445】 148.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAA (SEQ ID NO: 294)。

【0446】 149.實施例71至82或實施例137至148中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含YDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 302)之序列。

【0447】 150.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。

【0448】 151.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、或GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)。

【0449】 152.實施例151之pIgR調節劑，其中該CDR1包含FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列。

【0450】 153.實施例151之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之胺基酸序列。

【0451】 154.實施例151之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之胺基酸序列。

【0452】 155.實施例71至82或實施例151至154中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：

SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、或ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)。

【0453】 156. 實施例155之pIgR調節劑，其中該CDR2包含SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之胺基酸序列。

【0454】 157. 實施例155之pIgR調節劑，其中該CDR2包含TWNGGS (SEQ ID NO: 49)之胺基酸序列。

【0455】 158. 實施例155之pIgR調節劑，其中該CDR2包含ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之胺基酸序列。

【0456】 159.實施例71至82或實施例151至158中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70) 或 AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)。

【0457】 160. 實施例159之pIgR調節劑，其中該CDR3包含ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之胺基酸序列。

【0458】 161. 實施例159之pIgR調節劑，其中該CDR3包含AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之胺基酸序列。

【0459】 162.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAA (SEQ ID NO: 295)。

【0460】 163.實施例71至82或實施例151至162中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含NYWGQGTQVTVSS

(SEQ ID NO: 303)之序列。

【0461】 164.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0462】 165.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、或GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)。

【0463】 166.實施例165之pIgR調節劑，其中該CDR1包含SYRMG (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列。

【0464】 167. 實施例165之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列。

【0465】 168. 實施例165之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之胺基酸序列。

【0466】 169.實施例71至82或實施例165至168中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、或IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)。

【0467】 170. 實施例169之pIgR調節劑，其中該CDR2包含AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之胺基酸序列。

【0468】 171. 實施例169之pIgR調節劑，其中該CDR2包含

DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)之胺基酸序列。

【0469】 172. 實施例169之pIgR調節劑，其中該CDR2包含IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)之胺基酸序列。

【0470】 173.實施例71至82或實施例165至172中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)或CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)。

【0471】 174. 實施例173之pIgR調節劑，其中該CDR3包含GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之胺基酸序列。

【0472】 175. 實施例173之pIgR調節劑，其中該CDR3包含CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)之胺基酸序列。

【0473】 176.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCA (SEQ ID NO: 285)。

【0474】 177.實施例71至82或實施例165至176中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含DYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 296)之序列。

【0475】 178.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。

【0476】 179.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：INVMG (SEQ ID NO: 2)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、或GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)。

【0477】 180.實施例179之pIgR調節劑，其中該CDR1包含INVMG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列。

【0478】 181.實施例179之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之胺基酸序列。

【0479】 182. 實施例179之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之胺基酸序列。

【0480】 183.實施例71至82或實施例179至182中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、或INGGGIT (SEQ ID NO: 51)。

【0481】 184. 實施例183之pIgR調節劑，其中該CDR2包含RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之胺基酸序列。

【0482】 185.實施例183之pIgR調節劑，其中該CDR2包含NGGGI (SEQ ID NO: 41)之胺基酸序列。

【0483】 186. 實施例183之pIgR調節劑，其中該CDR2包含INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之胺基酸序列。

【0484】 187.實施例71至82或實施例179至186中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：

DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)或KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)。

【0485】 188. 實施例187之pIgR調節劑，其中該CDR3包含DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之胺基酸序列。

【0486】 189. 實施例187之pIgR調節劑，其中該CDR3包含KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之胺基酸序列。

【0487】 190.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKA (SEQ ID NO: 287)。

【0488】 191.實施例71至82或實施例179至190中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)之序列。

【0489】 192.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。

【0490】 193.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、或GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)。

【0491】 194.實施例193之pIgR調節劑，其中該CDR1包含SNAMG (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列。

【0492】 195. 實施例193之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列。

【0493】 196. 實施例193之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之胺基酸序列。

【0494】 197.實施例71至82或實施例193至196中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、或IDRIATT (SEQ ID NO: 52)。

【0495】 198. 實施例197之pIgR調節劑，其中該CDR2包含FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之胺基酸序列。

【0496】 199.實施例197之pIgR調節劑，其中該CDR2包含DRIAT (SEQ ID NO: 42)之胺基酸序列。

【0497】 200. 實施例197之pIgR調節劑，其中該CDR2包含IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之胺基酸序列。

【0498】 201.實施例71至82或實施例193至200中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：PLTAR (SEQ ID NO: 63)或NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)。

【0499】 202.實施例201之pIgR調節劑，其中該CDR3包含PLTAR (SEQ ID NO: 63)之胺基酸序列。

【0500】 203. 實施例201之pIgR調節劑，其中該CDR3包含NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之胺基酸序列。

【0501】 204.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCN (SEQ ID NO: 288)。

【0502】 205.實施例71至82或實施例193至204中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 299)之序列。

【0503】 206.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。

【0504】 207.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：SYAMG (SEQ ID NO: 4)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、或GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)。

【0505】 208.實施例207之pIgR調節劑，其中該CDR1包含SYAMG (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列。

【0506】 209.實施例207之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列。

【0507】 210.實施例207之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之胺基酸序列。

【0508】 211.實施例71至82或實施例207至210中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、或ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)。

【0509】 212. 實施例211之pIgR調節劑，其中該CDR2包含AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之胺基酸序列。

【0510】 13.實施例211之pIgR調節劑，其中該CDR2包含TWNGGT (SEQ ID NO: 43)之胺基酸序列。

【0511】 214. 實施例211之pIgR調節劑，其中該CDR2包含ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之胺基酸序列。

【0512】 215.實施例71至82或實施例207至214中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)或AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)。

【0513】 216. 實施例215之pIgR調節劑，其中該CDR3包含DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之胺基酸序列。

【0514】 217. 實施例215之pIgR調節劑，其中該CDR3包含AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之胺基酸序列。

【0515】 218.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAA (SEQ ID NO: 289)。

【0516】 219.實施例71至82或實施例207至218中任一者之pIgR調節

劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)之序列。

【0517】 220.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)。

【0518】 221.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：INVMG (SEQ ID NO: 2)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、或RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)。

【0519】 222.實施例221之pIgR調節劑，其中該CDR1包含INVMG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列。

【0520】 223.實施例221之pIgR調節劑，其中該CDR1包含RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之胺基酸序列。

【0521】 224.實施例221之pIgR調節劑，其中該CDR1包含RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之胺基酸序列。

【0522】 225.實施例71至82或實施例221至224中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、或ITGGGST (SEQ ID NO: 55)。

【0523】 226.實施例225之pIgR調節劑，其中該CDR2包含RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之胺基酸序列。

【0524】 227.實施例225之pIgR調節劑，其中該CDR2包含TGGGS

(SEQ ID NO: 45)之胺基酸序列。

【0525】 228. 實施例225之pIgR調節劑，其中該CDR2包含ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之胺基酸序列。

【0526】 229.實施例71至82或實施例221至228中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66) 或ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)。

【0527】 230. 實施例229之pIgR調節劑，其中該CDR3包含MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之胺基酸序列。

【0528】 231. 實施例229之pIgR調節劑，其中該CDR3包含ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之胺基酸序列。

【0529】 232.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YC (SEQ ID NO: 291)。

【0530】 233.實施例71至82或實施例221至232中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含DYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 300)之序列。

【0531】 234.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。

【0532】 235.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR1)：RYAMG (SEQ ID NO: 8)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、或GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)。

【0533】 236.實施例235之pIgR調節劑，其中該CDR1包含RYAMG (SEQ ID NO: 8)之胺基酸序列。

【0534】 237. 實施例235之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之胺基酸序列。

【0535】 238. 實施例235之pIgR調節劑，其中該CDR1包含GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之胺基酸序列。

【0536】 239.實施例71至82或實施例235至238中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區2 (CDR2)：AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、或ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)。

【0537】 240. 實施例239之pIgR調節劑，其中該CDR2包含AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之胺基酸序列。

【0538】 241.實施例239之pIgR調節劑，其中該CDR2包含SWSGSS (SEQ ID NO: 47)之胺基酸序列。

【0539】 242. 實施例239之pIgR調節劑，其中該CDR2包含ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之胺基酸序列。

【0540】 243.實施例71至82或實施例235至242中任一者之pIgR調節

劑，其中該VHH域包含含有下列之胺基酸序列的互補決定區3 (CDR3)：DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)或AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)。

【0541】 244. 實施例243之pIgR調節劑，其中該CDR3包含DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之胺基酸序列。

【0542】 245. 實施例243之pIgR調節劑，其中該CDR3包含AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之胺基酸序列。

【0543】 246.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之生殖系序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCA (SEQ ID NO: 293)。

【0544】 247.實施例71至82或實施例235至246中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含J區段，其中該J區段包含YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 298)之序列。

【0545】 248.實施例71至82中任一者之pIgR調節劑，其中該VHH域包含下列之序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。

【0546】 249.一種醫藥組成物，其包含實施例71至248中任一者之pIgR調節劑、及醫藥上可接受之載劑。

【0547】 250.根據實施例249之醫藥組成物，其中該組成物經調配以用於腸胃外投予。

【0548】 251.根據實施例249之醫藥組成物，其中該組成物經調配以用於靜脈內、肌內、皮下、或皮內投予。

【0549】 252.一種VHH域，其結合至pIgR，其包括其中可選地該VHH域結合至該pIgR之胞外域，其包括結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5的VHH域，其中可選地pIgR係人類pIgR或小鼠pIgR，其中可選地該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【0550】 253.實施例252之VHH域，其中該VHH域與IgA競爭結合至該pIgR。

【0551】 254.實施例252之VHH域，其中該VHH域促進IgA結合至該pIgR。

【0552】 255.實施例252至254中任一者之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【0553】 256.實施例252至255中任一者之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【0554】 257.實施例252至256中任一者之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【0555】 258.實施例252至257中任一者之VHH域，其中該VHH域的T_m係約53至約77℃。

【0556】 259.實施例252至258中任一者之VHH域，其中該VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【0557】 260.實施例252至259中任一者之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID

NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0558】 261.實施例252至260中任一者之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、

SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY

(SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或 SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0559】 262.實施例252至261中任一者之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、

CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO:

240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及

AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及 TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73) 或 VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165) 之 CDR1 序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195) 之 CDR2 序列、及 KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175) 之 CDR1 序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231) 之 CDR3 序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36) 之 CDR2 序列、及 DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190) 之 CDR2 序列、及

QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、

AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0560】 263.實施例252至262中任一者之VHH域，其中該VHH域

包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0561】 264.實施例252至262中任一者之VHH域，其中該VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0562】 265.實施例252至264中任一者之域，其中該VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0563】 266.一種治療分子，其包含實施例252至265中任一者之VHH域及藥劑。

【0564】 267.實施例266之治療分子，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0565】 268.實施例267之治療分子，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0566】 269.實施例266至268中任一者之治療分子，其中該VHH域經基因融合或化學接合至該藥劑。

【0567】 270.實施例269之治療分子，其進一步包含連接子，該連接子係在該VHH域與該藥劑之間。

【0568】 271.實施例270之治療分子，其中該連接子係多肽。

【0569】 272.實施例271之治療分子，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係252至271之整數。

【0570】 273.實施例266至272中任一者之治療分子，其中該VHH域經化學接合至該藥劑。

【0571】 274.實施例266至272中任一者之治療分子，其中該VHH域經非共價鍵結至該藥劑。

【0572】 275.一種經單離核酸分子，其編碼實施例252至265中任一者之VHH域。

【0573】 276.一種經單離核酸分子，其編碼具有與下列之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之VHH域：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)，

可選地其中該核酸分子包含與SEQ ID NO: 133至142中任一者之多核苷酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列

同一性的序列。

【0574】 277.一種載體，其包含實施例275或實施例276之核酸分子。

【0575】 278.一種細胞，其表現實施例275或實施例276之核酸分子。

【0576】 279.一種醫藥組成物，其包含：實施例252至265中任一者之VHH域，其包括有效量的該VHH域；及醫藥上可接受之賦形劑。

【0577】 280.一種醫藥組成物，其包含：實施例266至274中任一者之治療分子，其包括有效量的該VHH域；及醫藥上可接受之載劑。

【0578】 281.一種增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送（例如正向胞吞轉送或反向胞吞轉送）的速率之方法，其包含使該細胞與實施例252至265中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子接觸。

【0579】 282.實施例281之方法，其中該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【0580】 283.實施例282之方法，其中該VHH域或治療分子包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、

GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0581】 284.實施例282或實施例283之方法，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、

IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0582】 285.實施例282至284中任一者之方法，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)，

包括其中可選地該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY

(SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA

(SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20) 之 CDR1 序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、

FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、

FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID

NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45) 或 GGG (SEQ ID NO: 265) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77) 或 VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231) 之CDR3 序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或

LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193) 之 CDR2 序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173) 之 CDR1 序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203) 之 CDR2 序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213) 之 CDR2 序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0583】 286.一種調節細胞中pIgR的功能之方法，其包含使該細胞與下列接觸：實施例252至265中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子，其包括有效量的該VHH域或治療分子。

【0584】 287.實施例286之方法，其中該調節該細胞中pIgR的該功能係活化該細胞中pIgR的該功能。

【0585】 288.實施例286之方法，其中該調節該細胞中pIgR的該功能係抑制該細胞中pIgR的該功能。

【0586】 289.一種將分子遞送至pIgR表現性細胞之方法，其包含使該細胞與下列接觸：實施例252至265中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子，其包括有效量的該VHH域或治療分子。

【0587】 290.一種將分子遞送至對象之黏膜腔的方法，該方法包含

向該對象投予下列：實施例1至14中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子，其包括有效量的該VHH域或該治療分子。

【0588】 291.實施例286至290中任一者之方法，其中該細胞係黏膜上皮細胞。

【0589】 292.實施例286至291中任一者之方法，其中該細胞係癌細胞。

【0590】 293.實施例292之方法，其中該癌細胞係肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。

【0591】 294.實施例286至293中任一者之方法，其中該細胞係在對象中。

【0592】 295.一種將分子遞送至對象之黏膜腔的方法，該方法包含向該對象投予下列：實施例252至265中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子，其包括有效量的該VHH域或該治療分子。

【0593】 296.實施例295之方法，其中該黏膜腔係在該對象之肺或胃腸道中。

【0594】 297.一種將分子遞送至對象之器官的方法，該方法包含向該對象投予包含VHH域之分子。

【0595】 298.實施例297之方法，其中該器官係選自由下列所組成之群組：小腸、大腸、胃、食道、唾液腺、肺、陰道、子宮、及淚腺。

【0596】 299.實施例298之方法，其中該器官係肺。

【0597】 300.實施例289至299中任一者之方法，其中該分子係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒

素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0598】 301.實施例300之方法，其中該分子係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0599】 302.實施例401之方法，其中該抗生素係選自由下列所組成之群組：巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、及阿奇黴素。

【0600】 303.實施例286至302中任一者之方法，其中該分子係投予至該對象之血流。

【0601】 304.實施例286至303中任一者之方法，其中該分子經靜脈內或皮下投予。

【0602】 305.一種用於診斷疾病或病況之方法，其包含：向對象投予實施例252至265中任一者之VHH域或實施例266至274中任一者之治療分子；偵測該對象之組織中之VHH域的量，其中該組織包含病變細胞；及將該對象之該組織中之VHH域的該量與可比較的健康對象之組織中之VHH域的參考量進行比較。

【0603】 306.實施例305之方法，其中實施例1至14之VHH域包含放射性同位素。

【0604】 307.實施例306之方法，其中該放射性同位素係鋯-89。

【0605】 308.實施例305至307中任一者之方法，其中該疾病係肺癌，且其中該組織係肺。

【0606】 309.實施例305至307中任一者之方法，其中該疾病係子宮內膜癌，且其中該組織係子宮；或其中該疾病係發炎性疾病，諸如發炎性

腸病、克隆氏症、或潰瘍性結腸炎，且其中該組織係固有層。

【0607】 310.實施例305至307中任一者之方法，其中該疾病係結腸癌，且其中該組織係結腸。

【0608】 311.實施例308至310中任一者之方法，其中該病變細胞表現抗原，且其中該治療分子係耦合至抗體，該抗體特異性辨識該抗原。

【0609】 312.實施例311之方法，其中該抗原對該病變細胞具有特異性。

【0610】 313.一種醫藥組成物，其包含用於增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送（例如正向胞吞轉送或反向胞吞轉送）的速率之構件、及醫藥上可接受之載劑。

【0611】 314.一種醫藥組成物，其包含用於活化細胞中pIgR的功能之構件、及醫藥上可接受之載劑。

【0612】 315.一種醫藥組成物，其包含：用於將分子遞送至對象之黏膜腔、或至對象之全身循環中、或至對象之固有層中的構件；及醫藥上可接受之載劑。

【0613】 316.實施例315之醫藥組成物，其中該分子係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

6. 實例

【0614】 下列實例係經提供以進一步描述本文中所揭露之一些實施例。該等實例意欲說明而非限制所揭露之實施例。

6.1 實例1：pIgR結合體的免疫、回收、及篩選

【0615】 為了產生一小組抗pIgR單域抗體，將駱馬用重組人類pIgR (hpIgR)及/或小鼠pIgR (mpIgR)免疫約90天。自駱馬單離全血及PBMC，並製備RNA。在第一股cDNA合成之後，使用黏合至(i) VH（重鏈可變區）、(ii) VHH前導序列基因、及(iii) CH2基因的駱馬特異性引子，以將VH及VHH基因貯庫PCR擴增。

【0616】 自VH貯庫分離出VHH貯庫，其係藉由在凝膠上運行PCR片段，且將較小帶切除。將VHH基因貯庫再次擴增並選殖至基於CMV之哺乳動物載體。使VHH基因呈Ig融合之形式。該庫係在大腸桿菌中轉化。在96孔形式中，選出單一菌落，以進行桑格(Sanger)定序。自大約300種獨特序列中，針對小量製備DNA (miniprep DNA)選擇所選數量的VHH序列，然後進行擴展以用於未來重組表現及篩選。為了小量製備DNA，自mo_pIgR_llama_Sort1活動(campaign)選擇39個殖株，且自hu_pIgR_llama_Sort1活動選擇35個殖株。殖株選擇係基於序列獨特性（對CDR3重度加權）、及指示僅VHH或重鏈衍生序列的架構2印記(Framework 2 signature)。

【0617】 將對VHH及抗原結合呈陽性的B細胞單離並回收，進行選殖，並使用經建立的規程將VHH可變域定序。VHH區定序後，一小組73種VHH分子經表現及純化為與人類IgG1單Fc蛋白的融合。人類IgG1單Fc蛋白之序列如下：

SPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS

HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT

VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTKPPSREE MTKNQVSLSC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP

ENNYKTTVPV LDSDGSFRLA SYLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 146)

【0618】 藉由酶聯免疫吸附檢定(ELISA)，針對與hpIgR及mpIgR外域的結合來篩選此VHH小組，結果得到40個陽性命中者。

【0619】 生物層干涉術係執行如下。使用ForteBioOctet RED384系統(Pall Corporation)，以測量在VHH-單Fc分子與pIgR蛋白之間、及在IgA與pIgR蛋白之間的結合動力學（在VHH-單Fc分子不存在及存在下）。用Octet Data Acquisition第7.1.0.87版(ForteBio)收集數據，並用Octet Data Analysis第7.1版(ForteBio)進行分析。為了測量VHH-單Fc分子與HIS標記pIgR蛋白之間的結合動力學，根據製造商的說明書將VHH-單Fc固定化於胺反應性第2代(amine-reactive generation-2, ARG2)生物感測器上，並使增加濃度的pIgR蛋白暴露於經感測器固定化之VHH。在一些情況下，將HIS標記pIgR蛋白固定化於抗HIS生物感測器上，並使其暴露於增加濃度的VHH-單Fc分子。藉由波長偏移(nm)來測量締合速率及解離速率。針對各經感測器固定化之蛋白質，使用至少三種不同配體濃度，並藉由將數據擬合至1:1結合模型來獲得K_D（平衡解離常數）。所有反應皆在25℃下於PBS中執行。結果係顯示於圖30A至圖30B中。

【0620】 為了測量IgA與pIgR蛋白之間的結合動力學，根據製造商的說明書將IgA固定化於ARG2生物感測器上，並使固定化IgA暴露於增加濃度的pIgR ECD。為了測試VHH對於pIgR-IgA結合的效應，測量在VHH存在下pIgR ECD與IgA結合的K_D值。使固定化於ARG2生物感測器上的IgA暴露於增加濃度的pIgR-VHH複合物，並藉由波長偏移(nm)來測量締合速率及解離速率。針對各經感測器固定化之IgA，使用至少三種不同

pIgR或pIgR-VHH濃度，並藉由將數據擬合至2:1結合模型來獲得K_D（平衡解離常數）。所有反應皆在25C下於PBS中執行。

【0621】 生物層干涉術顯示，14種來自此小組之結合體針對與小鼠或人類pIgR外域的結合，具有<100 nM之K_D值（5種為抗mpIgR，6種為抗hpIgR，且3種為交叉反應性）。

【0622】 CHO細胞中VHH的表現及純化係執行如下。使用In-Fusion® HD選殖套組，將針對VHH的DNA建構體次選殖至哺乳動物表現載體中。將ExpiCHO™細胞用適當表現載體轉染。在6至7天後藉由離心(4,000 g, 15 min)收集上清液，使其通過0.45-um過濾器，並在4°C下藉由在ÄKTA express系統上進行的MabSelect™ SuRe™（兩者皆為GE Healthcare）層析法，且使用DPBS (Sigma)作為運行緩衝液，及0.1 M乙酸鈉(pH 3.5)作為洗提緩衝液而純化。將洗提液立即使用25% (v/v) 2 M Tris-HCl (pH 7.0)中和，透析至DPBS，藉由0.22-um過濾滅菌，並儲存在4°C下。藉由Nanodrop ND-1000分光光度計(ThermoFisher Scientific)於280 nm的吸光度判定濃度。結果係顯示於圖14中。

【0623】 HEK293細胞中pIgR建構體的選殖、表現、及純化係執行如下。自IDT獲得編碼所欲hpIgR域序列的基因區，並使用In-Fusion® HD選殖套組將其次選殖至哺乳動物表現載體中。使用ExpiFectamine™ 293轉染套組，將HEK Expi293™細胞用pIgR域表現載體轉染。在6至7天後藉由離心(4,000 g, 15 min)收集上清液，使其通過0.45-um過濾器，並使用HisPur™鈷樹脂(Thermo scientific)，藉由固定化金屬離子層析法純化。使用緩衝液NPI-20 (Teknova)作為運行緩衝液，並使用含有300 mM咪唑之緩衝液NPI-300 (Teknova)作為洗提緩衝液。依照製造商的說明

書，使用PD10去鹽管柱(GE health care)將洗提的緩衝液交換為DPBS，並將經純化的pIgR域儲存在4°C下。藉由Nanodrop ND-1000分光光度計(ThermoFisher Scientific)於280 nm的吸光度判定濃度。

【0624】分析性SEC係執行如下。使用Agilent AdvanceBio粒徑篩析管柱(300 Å, 2.7um, 4.6 × 150 mm)，在Agilent 1200 infinity系統上進行分析性高壓液相層析法，以分析所有經純化的VHH-單Fc分子。將管柱用0.2M磷酸鈉(pH 6.8)平衡，並將20 ul的樣本以0.5 mg/ml的濃度及0.35 mL/min的流速注射。在此等設定下，以~4 min的預期滯留時間下偵測單體VHH-單Fc洗提液。在OpenLab Chemstation中執行數據分析，以計算單體含量%。

【0625】SEC-MALS係執行如下。藉由與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法，測量經純化VHH-單Fc分子的分子量。該實驗係在Waters高壓液相層析儀器（與Wyatt uDAWN光散射/uTrEX儀器串聯連接）上執行。將Acquity UPLC Protein BEH粒徑篩析管柱(200 Å, 1.7 µm, 4.6 × 150 mm)用1x DPBS (pH 7.4)平衡，並將10 ul的樣本以0.5 mg/ml的濃度及0.3 mL/min的流速注射。使用Astra軟體套件(Wyatt)計算主要物種（單體VHH-Fc）的分子量。

6.2 實例2：hpIgR特異性結合體的生物物理表徵

【0626】自實例1選出10種pIgR結合體（8種為hpIgR特異性，且2種為人類/小鼠交叉反應性）以用於進一步生物物理及功能性檢定。10種pIgR結合體係自CHO細胞表現並純化（使用蛋白質A親和力層析法）。與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法顯示，10種VHH-單Fc結合體（VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、

VHH11、及VHH12）的分子量範圍係41.3 kDa至48.7 kDa。

【0627】使用自動化Prometheus儀器，藉由微差掃描螢光測定法（具體為NanoDSF方法）判定樣本的熱穩定性。將樣本自384孔樣本盤裝載至24孔毛細管中，以進行測量。針對各樣本執行二重複運行。使用Prometheus NanoDSF使用者介面(Melting Scan tab)，以設定用於運行的實驗參數。一般IgG樣本的熱掃描以1.0℃/分鐘的速率自20℃跨至95℃。採取雙UV技術，其監測發射波長為330 nm及350 nm處的內生性色胺酸及酪胺酸螢光。將F350 nm/F330 nm比率相對於溫度作圖，以產生展開(unfolding)曲線。

【0628】儀器的背反射光學元件亦用於偵測樣本聚集。此類光學元件發射所處波長不被蛋白質吸收的近UV光。此光通過樣本，並經反射至偵測器。蛋白質聚集物使此光散射，而因此僅有非散射光到達偵測器。背反射光的減少係樣本中聚集的直接量度，且係以mAU（衰減單位）相對於溫度作圖。使用Nano DSF，以測量VHH結合體（濃度為0.5 mg/mL，於磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中）的熱展開參數（Tm及Tagg）。

【0629】在CHO細胞中表現VHH-單Fc分子，並使用蛋白質A親和力層析法純化。藉由分析性粒徑篩析層析法(analytical size-exclusion chromatography, A-SEC)及與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法(SEC-MALS)，分別驗證經純化蛋白質的均質性及分子量。A-SEC的結果係顯示於圖15中。SEC-MALS的結果係顯示於圖16中。藉由微差掃描螢光測定法(DSF)評估熱穩定性，其結果係顯示於圖17中。VHH分子的Tm係記述於下。VHH-hpIgR外域交互作用的K_D值係藉由生物層干涉術測量。VHH分子與MDCK-hpIgR細胞結合的EC_{50}值係藉由流動式細胞測量術測

量。

【0630】 流動式細胞測量術係執行如下。為了測試VHH-單Fc分子是否辨識細胞表面hpIgR，使用經工程改造的馬丁-達比犬腎臟(Madin-Darby canine kidney, MDCK)細胞來表現全長hpIgR。將細胞在37℃下以5% CO_2於含有10%胎牛血清之達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中培養。將細胞分為相等部分（≈70,000個細胞），並在4C下與增加濃度的VHH-單Fc分子培養30分鐘。將細胞用冷PBS (pH 7.4)洗滌兩次，並在4C下與螢光標示抗Fc抗體（Alexa Fluor® 647 AffiniPure F(ab')$_2$片段山羊抗人類IgG Fcγ片段特異性）於染色緩衝液(2 μg/ml Ab)中培養30分鐘。將細胞用冷染色緩衝液洗滌兩次，再懸浮於運行緩衝液中，並用iQue Screener (IntelliCyt Corporation)分析。藉由來自活細胞群的RL1 (A647)幾何平均值評估結合，並在Prism (Graphpad)中將對數VHH濃度相對於MFI進行擬合以計算EC50。

【0631】 數據係顯示於下表1中。

〔表1〕

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合?
VHH2	64.1	21	6.3	是
VHH3	75.9	5	6.4	是
VHH4	61.5	22	32.9	否
VHH5	76.4	11	4.3	否
VHH6	69.3	27	11.5	否
VHH7	55.3	521	36.4	否
VHH9	70.3	4	1.5	否
VHH10	53.9	256	20.4	否
VHH11	69.2	19	1.5	否
VHH12	61.5	34	4.6	否

【0632】 在表1中，微差掃描螢光測定法顯示，10種VHH分子的Tm

值範圍係53.9℃至76.4℃。微差掃描螢光測定法顯示，五種有效VHH結合體的Tm值範圍係61℃至70℃。生物層干涉術顯示，8種來自此小組之結合體針對與人類pIgR外域的結合，具有<50 nM之K_D值，如表1所示。此外，流動式細胞測量術顯示，6種結合體針對與MDCK-hpIgR細胞的結合，具有<10 nM之EC_{50}值。

6.3 實例3：細胞結合及胞吞轉送檢定

【0633】胞吞轉送檢定係執行如下。馬丁-達比犬腎臟(MDCK)細胞為常用的上皮模型系統，其係用於調查VHH結合體是否能夠藉由pIgR介導胞吞轉送來跨上皮輸送。使用未經轉染或用人類pIgR穩定轉染的MDCK細胞以研究胞吞轉送（參見Natvig, I.B., Johansen, F.E., Nordeng, T.W., Haraldsen, G. & Brandtzaeg, P. Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM: studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. J. Immunol. 159, 4330-4340 (1997)）。藉由共焦雷射顯微鏡術確認MDCK細胞中之hpIgR表現及單層形成。將大約5.0×10^5個細胞接種於1-cm^2的3.0-μm經膠原蛋白塗佈之PTFE過濾器(Transwell-COL 3494; Costar)。將細胞在37℃下以5% CO_2於含有10%胎牛血清、50 μg/ml見大黴素、及1 mM L-麩醯胺酸之達爾伯克改良伊格爾培養基中培養3天。將20 μg的測試VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並將過濾器在37℃下於新鮮培養基中培養24或48小時。未結合至pIgR的VHH-單Fc（不相關VHH）係與100 nM (15 μg/mL)人類IgG（以針對非特異性輸送及滲漏進行對照）一起用於作為對照組。收集頂端培養基，並藉由標準滴定研究計算由pIgR輸送的VHH單Fc量。藉由MSD偵測至頂端培養基的IgG滲漏。胞吞轉送檢定的結果係顯示於圖12A至圖12B中。

【0634】 此外，使用生物素化抗VHH抗體以捕捉在鏈黴親和素盤上的VHH-單Fc，並藉由MSD平台使用釕化抗Fc抗體以偵測VHH-單Fc。此檢定的結果係顯示於圖12C中。相對於對照VHH，六種VHH（2、4、6、9、11、及12）顯示其頂端濃度增加>10倍。

6.4 實例4：使用初代人類肺組織模型的胞吞轉送檢定

【0635】 亦使用EpiAirway人類肺組織模型，以測試10種VHH分子自底側至頂端上皮的胞吞轉送活性及其等至黏膜腔的遞送。EpiAirway模型係描繪於圖18中。EpiAirway模型係一種已建立的肺組織模型，其經工程改造自初代人類氣管支氣管細胞。組織模型係獲自Mattek Corporation，並根據製造商的說明書加以維持。將20 μg的測試及對照VHH-單Fc分子添加至1 ml的EpiAirway培養基（於底側腔室中），並於0、24、及48小時自底側及頂端腔室收集100 ul的樣本。使用EpiAirway TEER緩衝液以收集來自頂端腔室的黏液。將存在於底側培養基及頂端黏液的VHH-單Fc量，藉由電致化學發光方法定量。在此方法中，將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗VHH抗體（2 μg/ml於PBS中）塗佈1小時，用PBT洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與含有VHH-單Fc之培養基/黏液（於不同稀釋條件下）培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體（2 μg/ml於PBS中）培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將ECLU值相對於VHH-單Fc標準曲線作圖，以計算底側及頂端腔室中的VHH-單Fc量。數據係顯示於圖19中。IgG及IgA經過胞吞轉送的類似實驗係顯示於圖20中。圖20中之各顯微照片係圖5中之熱圖中方塊中之一者的代表性影像。

【0636】 圖22顯示，3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之

頂端表面的定位。

【0637】將在處理後0、24、及48小時的存在於頂端黏液中的VHH量藉由電致化學發光定量。

【0638】電致化學發光檢定係執行如下。meso-scale discovery (MSD)平台係用於進行表位定位及表位埋藏研究。為了測試VHH-單Fc分子與經純化pIgR蛋白建構體的結合，將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗HIS抗體（2 μg/ml於PBS中）塗佈1小時，用PBT (PBS + 0.1% Tween-20)洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與HIS標記pIgR蛋白（10 μg/ml於PBS中）培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與VHH-單Fc分子（100 μg/ml於PBS中）培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體（2 μg/ml於PBS中）培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。將ECLU值以熱圖作圖。

【0639】為了檢查VHH是否辨識pIgR上之埋藏表位，使用兩種不同偵測抗體（抗Fc抗體及抗VHH抗體），藉由電致化學發光來測量VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}值。在RT下以1000 rpm將pIgR ECD（10 μg/ml於PBS中）在高結合MSD盤上塗佈2小時，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與VHH-單Fc分子（增加濃度，於PBS中）培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化二級抗體（2 μg/ml於PBS中）培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將對數VHH濃度相對於對數ECLU進行擬合，以計算EC50。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加（>50倍）係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。

【0640】在處理後48小時，將組織樣本固定、透化，並進行染色以用於追蹤跨EpiAirway模型的hpIgR及VHH。數據係顯示於圖4中。相對於對照VHH分子，五種VHH分子（VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12）顯示其黏膜量增加大於20倍。就最佳pIgR促效劑(VHH12)而言，每24小時17.5%的底側VHH輸入係分泌至黏液中。圖23顯示EpiAirway組織模型係在傾斜膜上，其對於影像分析而言並不理想。圖24繪示Opera Phenix成像及分析的策略，以克服隨EpiAirway組織模型發生的傾斜組織問題。

【0641】經過胞吞轉送後，使用間接免疫螢光，以藉由Opera Phenix共焦雷射顯微鏡術，追蹤跨EpiAirway組織模型的hpIgR及VHH之位置及量。使用間接免疫螢光，以追蹤在處理後兩天跨EpiAirway模型保留的PIgR及VHH-單Fc量。於PBS中潤洗組織樣本，在RT下用2 ml的10%福馬林將組織固定20分鐘，在RT下用2 ml PBST（1% Triton-X100，於PBS中）洗滌三次（每次10分鐘，伴隨溫和攪動），在RT下與稀釋於PBTG（具有10%山羊血清的PBST）中的一級抗體（頂端為500ul，底側為500ul）培養2小時（伴隨溫和攪動），在RT下用2 ml PBTG洗滌兩次（每次10分鐘，伴隨溫和攪動），在RT下與稀釋於PBTG中的二級抗體（頂端為100ul，底側為100ul）培養1小時（伴隨溫和攪動），並在RT下用2 ml PBTG洗滌兩次（每次10分鐘，伴隨溫和攪動）。一級抗體混合物含有小鼠抗pIgR抗體及生物素化抗IgA抗體（兩者皆為5 μg/ml）。二級抗體混合物含有Alexa-Flour 488標示抗小鼠抗體（1:100稀釋）、Alexa-Flour 647標示鏈黴親和素（1:100稀釋）、及Hoechst（1: 1000稀釋）。使用Opera Phenix共焦雷射顯微鏡，以20X解析度（30至40個平面，2 um

距離）使經固定、透化及染色的組織成像。使用Harmony套組執行影像分析，將螢光讀出針對膜自體螢光進行校正，針對細胞數量進行標準化，並在Prism (Graphpad)中以熱圖作圖。

【0642】 數據係顯示於圖5中。成像研究證實了胞吞轉送結果，並顯示hpIgR及VHH的共定位，特別是更接近頂端上皮時。由於在胞吞轉送後，pIgR經蛋白酶裂解並釋放至黏液中，組織保留的pIgR量與VHH功能呈負相關。

【0643】 在EpiAirway模型中，IgA之存在並未影響VHH9的胞吞轉送，然而IgA之存在對於四種其他VHH結合體VHH2、VHH6、VHH11、及VHH12具有負面效應。

6.5 實例5：域級表位定位

【0644】 為了進行VHH之域級表位定位，七種HIS標記hpIgR建構體（D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5）係自HEK293細胞表現並純化（使用固定化金屬離子親和力層析法），各者編碼hpIgR ECD之一或兩個域。兩種建構體（D4及D3-D4）顯示不良表現及純化，且並未用於表位定位檢定。藉由電致化學發光方法，測試VHH-mFc分子與固定化pIgR建構體的結合。來自結合檢定的結果係以熱圖顯示於圖2中。

【0645】 pIgR結合體對埋藏表位的辨識係執行如下。使用兩種不同偵測抗體（抗Fc抗體及抗VHH抗體），藉由電致化學發光測量VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加（>50倍）係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。如圖35所示，四種分子（VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6）辨識出pIgR上的埋藏表位。如圖36A至圖36B所示，VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表

位，且具體而言，雖然針對VHH2並未觀察到EC_{50}的差異（兩種偵測抗體皆為4 nM），但VHH3顯示EC_{50}因抗VHH偵測而增加54倍。此等實驗共同指示，VHH2與VHH3以不同方式（可歸因於其功能上的差異）辨識域1。

【0646】表位定位顯示，VHH2、VHH6、及VHH12分別結合hpIgR域1、2、及5，而VHH9及VHH11結合至hpIgR域4-5。為了測試VHH結合區是否辨識出hpIgR上的埋藏表位，將使用兩種不同偵測抗體（抗Fc抗體及抗VHH抗體）的電致化學發光方法，用於產生反映VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}值。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加（>50倍）係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。結果係顯示於表2及圖29中。

〔表2〕

VHH #	抗Fc EC_{50} (nM)	抗VHH EC_{50} (nM)	EC_{50}的倍數變化	埋藏表位?
VHH2	4.2	4.0	1.0	否
VHH3	0.5	28.6	54	是
VHH4	1.1	206.0	180	是
VHH5	0.3	178.5	592	是
VHH6	3.9	4187.0	1063	是
VHH7	12.4	31.1	2.5	否
VHH9	0.4	0.8	1.8	否
VHH10	17.6	43.9	2.5	否
VHH11	0.3	0.8	3.2	否
VHH12	0.5	0.2	0.4	否

【0647】表2的結果指示，四種分子（VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6）辨識出pIgR上的埋藏表位。為了進行域級表位定位，七種HIS標記pIgR外域建構體（D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5）係成功地自HEK293細胞表現並純化（使用固定化金屬離子親和力層析

法）。D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5之序列包含SEQ ID NO: 216至222中者。

【0648】 VHH-單Fc分子與固定化pIgR建構體的結合係以熱圖彙總於圖2中。簡言之，VHH2及VHH3之表位主要含在hpIgR域1 (D1)內，而VHH4及VHH6之表位主要含在hpIgR域2 (D2)內。如圖32A所示，D1對於IgA結合至hpIgR而言是必要的。其他六種VHH分子之表位主要含在hpIgR域4-5 (D4-D5)內。此外，由Bonner *et al.*, Mucosal Immunol., 2:74-84 (2009)進行的溶液X光散射研究意味著，經過與dIgA的交互作用後，pIgR呈現延伸構形，其中域1與一個Fcα次單元之Cα2域交互作用，且域5結合相對Fcα次單元之相同側上之Cα2次單元（圖32B）。

【0649】 接下來，針對八種VHH-單Fc分子（其展示<100 nM之與hpIgR結合的KD值）進行競爭結合檢定。首先，為了測試IgA對於hpIgR-VHH結合的影響，藉由生物層干涉術，於dIgA2不存在及存在下，測量全長hpIgR ECD與固定化VHH-單Fc分子結合的KD值（圖3A）。總而言之，VHH顯示與hpIgR ECD結合的親和力因dIgA存在而減少1.3至3.3倍。預結合之IgA對於VHH與pIgR之結合具有微小負面效應，其可能歸因於由結合dIgA或hpIgR ECD構形重排產生的空間障礙。其次，為了測試VHH對於dIgA2結合至hpIgR的效應，在VHH-單Fc分子存在下及不存在下，測量重組二聚體IgA2建構體與hpIgR外域結合的K_D值。三種分子（VHH2、VHH3、及VHH5）對於IgA結合至pIgR具有負面效應，而其他VHH分子展示對於IgA結合至pIgR的微小正面效應，如圖3B所示。

6.6 實例6：VHH/IgA競爭研究（結合及胞吞轉送）

【0650】 比較VHH2（上述胞吞轉送陽性域1結合體）與VHH3（胞

吞轉送陰性域1結合體）之間的結合差異。VHH3的結合較VHH2強。為了測試hpIgR域1 CDR對於VHH2及VHH3結合的重要性，將人類pIgR之各域1 CDR換為硬骨魚pIgR之各別域1 CDR，以製造三種新的經CDR交換之hpIgR域1建構體以用於結合研究。（全長hpIgR ECD係購自R&D Systems。）五種建構體（D1-D2、D1、D1_tCDR1、D1_tCDR2、D1_tCDR3）係自HEK293細胞表現並純化（使用固定化金屬離子親和力層析法）。三種hpIgR域1 CDR突變體（D1_tCDR1、D1_tCDR2、D1_tCDR3）在hpIgR域1架構上含有各別硬骨魚CDR。將HIS標記pIgR建構體固定化於抗HIS生物感測器上，並藉由生物層干涉術測量VHH-單Fc分子與pIgR建構體的結合。數據係顯示於表3及圖33A至圖33D中。

〔表3〕

pIgR	VHH2 K_D (nM)	K_D的倍數變化	VHH3 K_D (nM)	K_D的倍數變化
hpIgR_ECD	22	1	10	1
hpIgR_D1-D2	23	1	13.3	1.3
hpIgR_D1	15.5	0.7	7.7	0.8
hpIgR_D1_tCDR1	21.3	1	77	7.7
hpIgR_D1_tCDR2	無結合	無結合	無結合	無結合
hpIgR_D1_tCDR3	14.9	0.7	7.5	0.8

【0651】在表3中，兩種VHH-單Fc分子（VHH2及VHH3）與六種HIS標記pIgR建構體結合的K_D值。VHH2及VHH3對hpIgR域1之CDR2及CDR3顯示類似的結合概況，而對hpIgR域1之CDR1具有不同結合概況。VHH2及VHH3的性質係彙總於圖31中。圖34之數據顯示，VHH2與VHH3彼此競爭結合至hpIgR。

【0652】競爭結合檢定顯示，IgA對於VHH分子與pIgR的結合具有負面效應，其可能歸因於二聚體IgA與VHH之間的大小差異所產生的空間

障礙。數據係顯示於圖28A至圖28D中。由於hpIgR域1對於IgA結合而言是必要的，僅VHH2（域1結合體）對於IgA結合至hpIgR具有負面效應並顯示與IgA直接競爭。

【0653】 VHH2及VHH3對hpIgR域1之CDR2及CDR3顯示類似的結合概況，而對hpIgR域1之CDR1顯示不同結合概況。此指示，VHH2及VHH3於域1上之部分表位有重疊，而因此彼此競爭結合至hpIgR。此外，競爭檢定意味著，相對於VHH2，VHH3結合至域1上更為隱藏的表位（表2）。有趣的是，相對於VHH2或無VHH，經VHH3處理的EpiAirway組織模型保留更多pIgR於底側上皮中（圖5）。考慮到在hpIgR的非活性至活性轉變上，域1扮演至關重要的界面及角色，此等結果意味著，VHH3結合可使pIgR平衡向非活性構形偏移。如圖25所示，五個Ig樣胞外域係配置為三角形，其中在配體結合域D1與D5之間具有界面。在配體結合後，D1-D5界面斷裂。圖26顯示受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構。

【0654】 經測試VHH分子性質的彙總係顯示於下表4中。

〔表4〕

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合?	埋藏表位?	pIgR表位域	IgA直接競爭?	胞吞轉送（倍數增加）
VHH2	64.1	21	6.3	是	否	1	是	34.2
VHH3	75.9	5	6.4	是	是	1	是	2.6
VHH4	61.5	22	32.9	否	是	2	否	12.6
VHH5	76.4	11	4.3	否	是	4-5	是	6.9
VHH6	69.3	27	11.5	否	是	2	否	30.7
VHH7	55.3	521	36.4	否	否	4-5	否	1.3
VHH9	70.3	4	1.5	否	否	4-5	否	22.4
VHH10	53.9	256	20.4	否	否	4-5	否	5.0
VHH11	69.2	19	1.5	否	否	4-5	否	32.0
VHH12	61.5	34	4.6	否	否	5	否	38.6

【0655】上述實例顯示由生物物理及功能性檢定進行的結合hpIgR之VHH分子的產生、篩選、及表徵。VHH分子顯示不同程度的親和力、物種交叉反應性、生物物理特性、表位多樣性、IgA競爭概況、及胞吞轉送活性（在人類肺組織模型中）。

6.7 實例7：額外胞吞轉送檢定

【0656】如實例3所述之表現hpIgR之MDCK細胞係相關上皮模型系統，且係用於檢定VHH-單Fc分子的正向及反向胞吞轉送活性。

【0657】將表現hpIgR之MDCK細胞在37℃下以5% CO_2於含有10% FBS的DMEM中培養。為了製備此類細胞之單層（MDCK-hpIgR單層），將5 × 10^5個細胞接種於經纖連蛋白素及膠原蛋白處理的Transwell™可滲透載體(Costar)（含有0.4 μm聚酯膜過濾器）。接著，將細胞培養3天，進行血清饑餓2小時，並補充含有1% FBS之DMEM（檢定培養基）。底側及頂端腔室分別含有1.5 ml及0.5 ml的檢定培養基。

【0658】為了測試跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的正向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並在添加VHH-單Fc分子後不同時間點（0、4、8、12、24、36、及48小時），自底側及頂端腔室收集100 μl的培養基。

【0659】為了測試跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的反向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室，並在添加VHH-單Fc後不同時間點（0、4、8、12、24、36、及48小時），自底側及頂端腔室收集100 μl的培養基。

【0660】將存在於底側及頂端培養基的VHH-單Fc量，藉由電致化學發光方法定量。將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗

VHH抗體（2 μg/ml於PBS中）塗佈1小時，用PBT洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與含有VHH-單Fc之培養基/黏液（於不同稀釋條件下）培養1小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體（2 μg/ml於PBS中）培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將ECLU值相對於VHH-單Fc標準曲線作圖，以計算底側及頂端腔室中的VHH量。

【0661】 正向及反向胞吞轉送檢定的結果係顯示於圖37A、圖37B、圖38A、圖38B、圖39A、及圖39B中。

【0662】 經測試VHH分子性質的彙總係顯示於下表5中。

〔表5〕

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合?	pIgR表位域	IgA直接競爭?	正向胞吞轉送（倍數增加）	反向胞吞轉送（倍數增加）
VHH2	64.1	21	6.3	是	1	是	21.0	5.7
VHH3	75.9	5	6.4	是	1	是	1.0	1.0
VHH4	61.5	22	32.9	否	2	否	15.1	8.0
VHH5	76.4	11	4.3	否	4-5	是	8.9	2.1
VHH6	69.3	27	11.5	否	2	否	25.6	14.6
VHH7	55.3	521	36.4	否	4-5	否	1.9	3.3
VHH9	70.3	4	1.5	否	4-5	否	24.2	6.6
VHH10	53.9	256	20.4	否	4-5	否	1.3	3.4
VHH11	69.2	19	1.5	否	4-5	否	24.2	10.3
VHH12	61.5	34	4.6	否	5	否	29.5	11.7

【0663】 本文所述的所有專利、已公開申請案和參考文獻的教示該等文獻全文以引用的方式併入本文中。

【0664】 儘管已具體顯示並描述例示實施例，但所屬技術領域中具

有通常知識者將理解可於其中進行形式及細節之各種改變而不脫離由隨附申請專利範圍所涵蓋的本實施例範疇。

序列表

SEQ ID NO: 1 - VHH1及VHH2 CDR1 (Kabat)

SYRMG

SEQ ID NO: 2 - VHH3 CDR1 (Kabat)

INVMG

SEQ ID NO: 3 - VHH4 CDR1 (Kabat)

SNAMG

SEQ ID NO: 4 - VHH5 CDR1 (Kabat)

SYAMG

SEQ ID NO: 5 - VHH6 CDR1 (Kabat)

SDAMG

SEQ ID NO: 6 - VHH7 CDR1 (Kabat)

INVMG

SEQ ID NO: 7 - VHH9 CDR1 (Kabat)

TYRMG

SEQ ID NO: 8 - VHH10 CDR1 (Kabat)

RYAMG

SEQ ID NO: 9 - VHH12 CDR1 (Kabat)

FNTYAMG

SEQ ID NO: 10 - VHH1及VHH2 CDR1 (Chothia)

GLTFSSY

SEQ ID NO: 11 - VHH3 CDR1 (Chothia)

GSIFSIN

SEQ ID NO: 12 - VHH4 CDR1 (Chothia)

GTSVSSN

SEQ ID NO: 13 - VHH5 CDR1 (Chothia)

GRTFSSY

SEQ ID NO: 14 - VHH6 CDR1 (Chothia)

GSSVSSD

SEQ ID NO: 15 - VHH7 CDR1 (Chothia)

RSIGSIN

SEQ ID NO: 16 - VHH9 CDR1 (Chothia)

GRTFSTY

SEQ ID NO: 17 - VHH10 CDR1 (Chothia)

GFTFTRY

SEQ ID NO: 18 - VHH11 CDR1 (Chothia)

GRTFTTY

SEQ ID NO: 19 - VHH12 CDR1 (Chothia)

GRTLSFNTY

SEQ ID NO: 20 - VHH1及VHH2 CDR1 (IMGT)

GLTFSSYR

SEQ ID NO: 21 - VHH3 CDR1 (IMGT)

GSIFSINV

SEQ ID NO: 22 - VHH4 CDR1 (IMGT)

GTSVSSNA

SEQ ID NO: 23 - VHH5 CDR1 (IMGT)

GRTFSSYA

SEQ ID NO: 24 - VHH6 CDR1 (IMGT)

GSSVSSDA

SEQ ID NO: 25 - VHH7 CDR1 (IMGT)

RSIGSINV

SEQ ID NO: 26 - VHH9 CDR1 (IMGT)

GRTFSTYR

SEQ ID NO: 27 - VHH10 CDR1 (IMGT)

GFTFTRYA

SEQ ID NO: 28 - VHH11 CDR1 (IMGT)

GRTFTTYR

SEQ ID NO: 29 - VHH12 CDR1 (IMGT)

GRTLSFNTYA

SEQ ID NO: 30 - VHH1及VHH2 CDR2 (Kabat)

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG

SEQ ID NO: 31 - VHH3 CDR2 (Kabat)

RINGGGITHYAESVKG

SEQ ID NO: 32 - VHH4 CDR2 (Kabat)

FIDRIATTTIATSVKG

SEQ ID NO: 33 - VHH5 CDR2 (Kabat)

AITWNGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 34 - VHH6 CDR2 (Kabat)

FISGGGTTTYADSVKG

SEQ ID NO: 35 - VHH7 CDR2 (Kabat)

RITGGGSTHYAESVKG

SEQ ID NO: 36 - VHH9 CDR2 (Kabat)

AISWSGGSTTYADPVKG

SEQ ID NO: 37 - VHH10 CDR2 (Kabat)

AISWSGSSAGYGDSVKG

SEQ ID NO: 38 - VHH11 CDR2 (Kabat)

AIRWSGGRTLYADSVKG

SEQ ID NO: 39 - VHH12 CDR2 (Kabat)

SITWNGGSTSYADSVKG

SEQ ID NO: 40 - VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia)

DWNGRGTYY

SEQ ID NO: 41 - VHH3 CDR2 (Chothia)

NGGGI

SEQ ID NO: 42 - VHH4 CDR2 (Chothia)

DRIAT

SEQ ID NO: 43 - VHH5 CDR2 (Chothia)

TWNGGT

SEQ ID NO: 44 - VHH6 CDR2 (Chothia)

SGGGT

SEQ ID NO: 45 - VHH7 CDR2 (Chothia)

TGGGS

SEQ ID NO: 46 - VHH9 CDR2 (Chothia)

SWSGGS

SEQ ID NO: 47 - VHH10 CDR2 (Chothia)

SWSGSS

SEQ ID NO: 48 - VHH11 CDR2 (Chothia)

RWSGGR

SEQ ID NO: 49 - VHH12 CDR2 (Chothia)

TWNGGS

SEQ ID NO: 50 - VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT)

IDWNGRGTYY

SEQ ID NO: 51 - VHH3 CDR2 (IMGT)

INGGGIT

SEQ ID NO: 52 - VHH4 CDR2 (IMGT)

IDRIATT

SEQ ID NO: 53 - VHH5 CDR2 (IMGT)

ITWNGGTT

SEQ ID NO: 54 - VHH6 CDR2 (IMGT)

ISGGGTT

SEQ ID NO: 55 - VHH7 CDR2 (IMGT)

ITGGGST

SEQ ID NO: 56 - VHH9 CDR2 (IMGT)

ISWSGGST

SEQ ID NO: 57 - VHH10 CDR2 (IMGT)

ISWSGSSA

SEQ ID NO: 58 - VHH11 CDR2 (IMGT)

IRWSGGRT

SEQ ID NO: 59 - VHH12 CDR2 (IMGT)

ITWNGGST

SEQ ID NO: 60 - VHH1 CDR3 (Kabat)

GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 61 -VHH2 CDR3 (Kabat)

TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 62 - VHH3 CDR3 (Kabat)

DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 63 - VHH4 CDR3 (Kabat)

PLTAR

SEQ ID NO: 64 - VHH5 CDR3 (Kabat)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 65 - VHH6 CDR3 (Kabat)

PLTSR

SEQ ID NO: 66 - VHH7 CDR3 (Kabat)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 67 - VHH9 CDR3 (Kabat)

DQRGY

SEQ ID NO: 68 - VHH10 CDR3 (Kabat)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 69 - VHH11 CDR3 (Kabat)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 70 - VHH12 CDR3 (Kabat)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 71 - VHH1 CDR3 (Chothia)

GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 72 - VHH2 CDR3 (Chothia)

TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 73 - VHH3 CDR3 (Chothia)

DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 74 - VHH4 CDR3 (Chothia)

PLTAR

SEQ ID NO: 75 - VHH5 CDR3 (Chothia)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 76 - VHH6 CDR3 (Chothia)

PLTSR

SEQ ID NO: 77 - VHH7 CDR3 (Chothia)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 78 - VHH9 CDR3 (Chothia)

DQRGY

SEQ ID NO: 79 - VHH10 CDR3 (Chothia)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 80 - VHH11 CDR3 (Chothia)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 81 - VHH12 CDR3 (Chothia)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 82 - VHH1 CDR3 (IMGT)

CAAGSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 83 - VHH2 CDR3 (IMGT)

CAATTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 84 - VHH3 CDR3 (IMGT)

KADVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 85 - VHH4 CDR3 (IMGT)

NHPLTAR

SEQ ID NO: 86 - VHH5 CDR3 (IMGT)

AADPFNQGY

SEQ ID NO: 87 - VHH6 CDR3 (IMGT)

NHPLTSR

SEQ ID NO: 88 - VHH7 CDR3 (IMGT)

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 89 - VHH9 CDR3 (IMGT)

NDQRGY

SEQ ID NO: 90 - VHH10 CDR3 (IMGT)

AADPFNQGY

SEQ ID NO: 91 - VHH11 CDR3 (IMGT)

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 92 - VHH12 CDR3 (IMGT)

AAARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 93 - VHH1 - VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 94 - VHH2 - VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 95 - VHH3 - VH胺基酸序列

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 96 - VHH4 - VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 97 - VHH5 - VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 98 - VHH6 - VH胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 99 - VHH7 - VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 100 - VHH9 - VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 101 - VHH10 - VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 102 - VHH11 - VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 103 - VHH12 - VH胺基酸序列

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 104 - VHH1-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQ

LQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPS

REEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDS

DGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

K

SEQ ID NO: 105 - VHH2-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQP

QLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPP

SREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDS

DGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

K

SEQ ID NO: 106 - VHH3-連接子-單Fc蛋白

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTT

ESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQ

VSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASY

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 107 - VHH4-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCXHPXTARWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSP

KSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLS

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVD

KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 108 - VHH5-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTES

KSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVS

LSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 109 - VHH6-連接子-單Fc蛋白

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKS

PKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK

FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLS

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVD

KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 110 - VHH7-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQ

PQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKP

PSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLD

SDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GK

SEQ ID NO: 111 - VHH9-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK

SPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 112 - VHH10-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESK

SPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSL

SCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTV

DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 113 - VHH11-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQ

PQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

KPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPV

LDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SPGK

SEQ ID NO: 114 - VHH12-連接子-單Fc蛋白

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQ

PQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL

HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSRE

EMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDG

SFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 115 - IgA重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLD

WMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAYMELNSLTSEDTAVY

FCARHGNYYYYSGMDVWGQGTTVTVSSASPTSPKVFPLSLDSTPQD

GNVVVACLVQGFFPQEPLSVTWSESGQNVTARNFPPSQDASGDLYTT

SSQLTLPATQCPDGKSVTCHVKHYTNPSQDVTVPCPVPPPPPCCHPRL

SLHRPALEDLLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGP

PERDLCGCYSVSSVLPGCAQPWNHGETFTCTAAHPELKTPLTANITK

SGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLVRWLQGS

QELPREKYLTWASRQEPSQGTTTFAVTSILRVAAEDWKKGDTFSCM

VGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

SEQ ID NO: 116 - IgA輕鏈

QSALTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVNWYQQFPGTAPKLL

IYSNDQRPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAEYYCAAWDDS

LKGAVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF

YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW

KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 117 - IgA J鏈

SRDSSASASRVAGITAQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSEDPNEDI

VERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQ

IVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMVETAL

TPDACYPD

SEQ ID NO: 118 -人類pIgR胞外域(ECD)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQK

RKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQ

LRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKNADLQVLKPEPELVYEDLRGSVTF

HCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVVNTLGKRAPAFEGRILLNPQ

DKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEE

STIPRSPTVVKGVAGSSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCP

LLVDSEGWVKAQYEGRLSLLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLT

NGDTLWRTTVEIKIIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFSSY

EKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRA

DEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVSLAKADAA

PDEKVLDSGFREIENKAIQDPRLFAEEKAVADTRDQADGSRASVDSG

SSEEQGGSSRHHHHHH

SEQ ID NO: 119 -人類pIgR胞外域1 (D1)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEVGSHHHHHH

SEQ ID NO: 120 -人類pIgR胞外域2 (D2)

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPV

LVIDSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQA

GDDSNSNKKNADLQVLKPEPGSHHHHHH

SEQ ID NO: 121 -人類pIgR胞外域3 (D3)

KPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVVN

TLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDG

QLQEGSPIQAWQLFVNEESTGSHHHHHH

SEQ ID NO: 122 -人類pIgR胞外域5 (D5)

GEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFSSYEKYWCKWNNTGCQA

LPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCGVKQGHF

YGETAAVYVAVEERGSHHHHHH

SEQ ID NO: 123 -人類pIgR胞外域1-域2 (D1-D2)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQK

RKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQ

LRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKNADLQVLKPGSHHHHHH

SEQ ID NO: 124 -人類pIgR胞外域2-域3 (D2-D3)

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPV

LVIDSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQA

GDDSNSNKKNADLQVLKPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAK

FLCRQSSGENCDVVVNTLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGL

RKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNGSHHHHHH

SEQ ID NO: 125 -人類pIgR胞外域4-域5 (D4-D5)

STIPRSPTVVKGVAGSSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCP

LLVDSEGWVKAQYEGRLSLLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLT

NGDTLWRTTVEIKIIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFSSY

EKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRA

DEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERGSHHHHHH

SEQ ID NO: 126 - D1之pIgR CDR1

GPQYASY

SEQ ID NO: 127 - D1之pIgR CDR2

DAP

SEQ ID NO: 128 - D1之pIgR CDR3

VGGVWSAD

SEQ ID NO: 129 -小鼠pIgR胞外域(ECD)

KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTT
LISSNGYLSKEYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTS
NRGLSFDVSLEVSQVPELPSDTHVYTKDIGRNVTIECPFKRENAPSKK
SLCKKTNQSCELVIDSTEKVNPSYIGRAKLFMKGTDLTVFYVNISHLT
HNDAGLYICQAGEGPSADKKNVDLQVLAPEPELLYKDLRSSVTFECD
LGREVANEAKYLCRMNKETCDVIINTLGKRDPDFEGRILITPKDDNG
RFSVLITGLRKEDAGHYQCGAHSSGLPQEGWPIQTWQLFVNEESTIP
NRRSVVKGVTGGSVAIACPYNPKESSSLKYWCRWEGDGNGHCPVLV
GTQAQVQEEYEGRLALFDQPGNGTYTVILNQLTTEDAGFYWCLTNG
DSRWRTTIELQVAEATREPNLEVTPQNATAVLGETFTVSCHYPCKFY
SQEKYWCKWSNKGCHILPSHDEGARQSSVSCDQSSQLVSMTLNPVS
KEDEGWYWCGVKQGQTYGETTAIYIAVEERTRGSSHVNPTDANARA

KVALEEEVVDSSISEKENKAIPNPGPFANEREIQNVGDQAQENRASG

DAGSADGQSRSSSSKHHHHHH

SEQ ID NO: 130 -鉸鏈區(AA)

EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK

SEQ ID NO: 131 -鉸鏈區(DNA)

Gaacccaagacaccaaaaccacaaccacaaccacaactacaaccacaacccaatcctacaacagaat

ccaagagccccaaaa

SEQ ID NO: 132 -人類IgG1單Fc DNA序列

Agcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct

catgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtca

agttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagta

caacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagt

acaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg

gcagccccgagaaccacaggtgtacaccaagcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt

cagcctgagctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggc

agccggagaacaactacaagaccacggtgcccgtgctggactccgacggctccttcagactcgcaag

ctatctcaccgtggacaagagcagatggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc

tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

SEQ ID NO: 146 -人類IgG1單Fc AA序列

SPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 133 -編碼VHH1的DNA序列

Caggtgcagctggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgaaactcgcctgtg

cagcacctggacttaccttcagttcgtatcgcatgggctggttccgccaggctccagggcaggagcgtg

agtttgtagcagctattgattggaatggtcgtggcacatattatcgatactatgcagactccgtgaagggc

cgatccaccatttccagagacaacgccaagaacacgatgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctga

ggacacggccgtttattactgtgcagcaggttcgatcgaccttaactggtacggcggcatggactactg

gggcnangggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 134 -編碼VHH2的DNA序列

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgaaactcgcctgtg

cagcacctggacttaccttcagttcgtatcgcatgggctggttccgccaggctccagggcaggagcgtg

agtttgtagcagctattgattggaatggtcgtggcacatattatcgatactatgcagactccgtgaagggc

cgatccaccatttccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctga

ggacacggccgtttattactgtgcagctactacggtattaactgaccctagggttcttaatgagtatgcca

catggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 135 -編碼VHH3的DNA序列

Cagttgcagctcgtggagtctgggggaggcttggtgcagcctgggggggtctctgagactctcctgtgc

agcctctggaagcatcttcagtatcaatgttatgggctggtaccgccaggctccagggaagcagcgcga

gttggtcgcacgtattaatggaggtggcattacacactatgcagagtccgtgaagggccgattcaccatc

tccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacagccg

catattactgtaaggcagatgtgttcggtagtagcgggtacgtagaaacctactggggccaggggaccc

aggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 136 -編碼VHH4的DNA序列

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc

agtctctggaacctccgtcagtagcaatgccatgggttggtaccgccaggctccagggaagcagcgcg

agtgggtcggatttattgatcgtattgctaccacgacgattgcaacctccgtgaagggccgattcgccat

caccagagacaacgccaagaacacggtgtatctccaaatgagcggcctgaaacctgaggacacagcc

gtctattactgtaatcatccattgaccgctcggtggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 137 -編碼VHH5的DNA序列

Caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc

agcctctggacgcaccttcagtagctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgtg

agtttgtagcagctattacctggaatggtggtaccacatactatgcagactccgtgaagggccgattcac

catctccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggacacg

gccgtttattactgtgcagcagacccattcaaccaaggctactggggccaggggacccaggtcaccgt

ctcctca

SEQ ID NO: 138 -編碼VHH6的DNA序列

Gaggtgcagctcgtggagtctggaggaggcttggtgcaggctgggggggtctctgagactctcctgtgc

agtctctggaagctccgtcagtagcgatgccatgggttggtaccgccaggctccagggaatcagcgcg

cgtgggtcgcatttatttctggtggtggtaccacaacctatgcagactccgttaagggccgattcaccatc

tccagagacaacaccaagaacacggtgtatctccacatgaacagcctgaaacctgaagacacagccgt

ctattactgtaatcatccattgacgtctcggtggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 139 -編碼VHH7的DNA序列

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggggtctctgagactcgcctgtg

tagcctctagaagcatcggcagtatcaatgttatgggctggtaccgccaggctccagggaagcagcgc

gacttggtcgcacgtattactggaggtggcagtacacactacgcagagtccgtgaagggccgattcacc

atctccagagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctggaacctgaggacacgg

ccgtttattactgtgcgtcaatggtaaaccctatcattacggcttggggtacgattggtgtgcgcgagattc

ccgactatgactactggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 140 -編碼VHH10的DNA序列

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggcttggtgcaggctgggggggtctctgagactctcctgtg

cagcctctggattcaccttcacccgctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgat

cgtttgtagcagctattagctggagtggtagtagcgcaggctatggagactccgtgaagggccgattca

ccatctccagagacaacgccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagtctaaaacctgaggacacg

gccgtttattactgtgcagcagacccattcaaccaaggctactggggccaggggacccaggtcaccgt

ctcctca

SEQ ID NO: 141 -編碼VHH11的DNA序列

Gaggtgcaggtggtggagtctgggggaggattggtgcaggctgggggctctctgagactctcctgtgc

agcctctggacgcaccttcactacctatcgcatgggctggttccgccaggctccagggaaggagcgag

agtttgtagcagctattcgctggagtggtggtcgcacattgtatgcagactccgtgaagggccgattcac

catctccagagacaacgccaagaacacagcgtatctgcaaatgaacaacctgagacctgaggacacg

gccgtttattactgtgcagcagatctagccgagtatagtggtacttactccagccctgcggactcccccg

ctgggtatgactactggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 142 -編碼VHH12的DNA序列

Caggtgcagctggtcgaaactgggggaggattggtgcaggctggggactctctgagactctcctgtgc

agcctctggacgcaccctcagcttcaacacctatgccatgggctggttccgccaggctccagggaagg

agcgtgaatttgtagcctctattacctggaatggtggaagcacaagctacgcagactccgtgaagggcc

gattcaccatcaccagagacaacgccaagaacacggctactctgcgaatgaatagcctgcagcccgac

gacacggccgtgtattactgtgcagcagcccgatactatgtgagtggtacttacttccccgcgaattact

ggggccaggggacccaggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 143 -人類pIgR之例示性莖部序列

EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR

SEQ ID NO: 144 -小鼠pIgR之例示性莖部序列

EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

SEQ ID NO: 145 -小鼠pIgR之例示性莖部序列

EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

SEQ ID NO: 147 -例示性可撓性連接子1

(EAAAK)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 148 -例示性可撓性連接子2

(GGGGS)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 149 -例示性可撓性連接子3

(GGGS)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 150 -例示性鉸鏈區1

EPKSCDKTHTCPPCP

SEQ ID NO: 151 -例示性鉸鏈區2

ERKCCVECPPCP

SEQ ID NO: 152 -例示性鉸鏈區3

ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$

SEQ ID NO: 153 -例示性鉸鏈區4

ESKYGPPCPSCP

SEQ ID NO: 154 - VHH1及VHH2 CDR1（例示性）

GLTFSSYRMG

SEQ ID NO: 155 - VHH3 CDR1（例示性）

GSIFSINVMG

SEQ ID NO: 156 - VHH4 CDR1（例示性）

GTSVSSNAMG

SEQ ID NO: 157 - VHH5 CDR1（例示性）

GRTFSSYAMG

SEQ ID NO: 158 - VHH6 CDR1（例示性）

GSSVSSDAMG

SEQ ID NO: 159 - VHH7 CDR1（例示性）

RSIGSINVMG

SEQ ID NO: 160 - VHH9 CDR1（例示性）

GRTFSTYRMG

SEQ ID NO: 161 - VHH10 CDR1（例示性）

GFTFTRYAMG

SEQ ID NO: 162 - VHH11 CDR1（例示性）

GRTFTTYRMG

SEQ ID NO: 163 - VHH12 CDR1（例示性）

GRTLSFNTYAMG

SEQ ID NO: 164 - VHH1及VHH2 CDR1 (Contact)

SSYRMG

SEQ ID NO: 165 - VHH3 CDR1 (Contact)

SINVMG

SEQ ID NO: 166 - VHH4 CDR1 (Contact)

SSNAMG

SEQ ID NO: 167 - VHH5 CDR1 (Contact)

SSYAMG

SEQ ID NO: 168 - VHH6 CDR1 (Contact)

SSDAMG

SEQ ID NO: 169 - VHH7 CDR1 (Contact)

SINVMG

SEQ ID NO: 170 - VHH9 CDR1 (Contact)

STYRMG

SEQ ID NO: 171 - VHH10 CDR1 (Contact)

TRYAMG

SEQ ID NO: 172 - VHH11 CDR1 (Contact)

TTYRMG

SEQ ID NO: 173 - VHH12 CDR1 (Contact)

SFNTYAMG

SEQ ID NO: 174 - VHH1及VHH2 CDR1 (AbM)

GLTFSSYRMG

SEQ ID NO: 175 - VHH3 CDR1 (AbM)

GSIFSINVMG

SEQ ID NO: 176 - VHH4 CDR1 (AbM)

GTSVSSNAMG

SEQ ID NO: 177 - VHH5 CDR1 (AbM)

GRTFSSYAMG

SEQ ID NO: 178 - VHH6 CDR1 (AbM)

GSSVSSDAMG

SEQ ID NO: 179 - VHH7 CDR1 (AbM)

RSIGSINVMG

SEQ ID NO: 180 - VHH9 CDR1 (AbM)

GRTFSTYRMG

SEQ ID NO: 181 - VHH10 CDR1 (AbM)

GFTFTRYAMG

SEQ ID NO: 182 - VHH11 CDR1 (AbM)

GRTFTTYRMG

SEQ ID NO: 183 - VHH12 CDR1 (AbM)

GRTLSFNTYAMG

SEQ ID NO: 184 - VHH1及VHH2 CDR2（例示性）

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG

SEQ ID NO: 185 - VHH3 CDR2（例示性）

RINGGGITHYAESVKG

SEQ ID NO: 186 - VHH4 CDR2（例示性）

FIDRIATTTIATSVKG

SEQ ID NO: 187 - VHH5 CDR2（例示性）

AITWNGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 188 - VHH6 CDR2（例示性）

FISGGGTTTYADSVKG

SEQ ID NO: 189 - VHH7 CDR2（例示性）

RITGGGSTHYAESVKG

SEQ ID NO: 190 - VHH9 CDR2（例示性）

AISWSGGSTTYADPVKG

SEQ ID NO: 191 - VHH10 CDR2（例示性）

AISWSGSSAGYGDSVKG

SEQ ID NO: 192 - VHH11 CDR2（例示性）

AIRWSGGRTLYADSVKG

SEQ ID NO: 193 - VHH12 CDR2（例示性）

SITWNGGSTSYADSVKG

SEQ ID NO: 194 - VHH1及VHH2 CDR2 (Contact)

FVAAIDWNGRGTYYRY

SEQ ID NO: 195 - VHH3 CDR2 (Contact)

LVARINGGGITH

SEQ ID NO: 196 - VHH4 CDR2 (Contact)

WVGFIDRIATTT

SEQ ID NO: 197 - VHH5 CDR2 (Contact)

FVAAITWNGGTTY

SEQ ID NO: 198 - VHH6 CDR2 (Contact)

WVAFISGGGTTT

SEQ ID NO: 199 - VHH7 CDR2 (Contact)

LVARITGGGSTH

SEQ ID NO: 200 - VHH9 CDR2 (Contact)

FVAAISWSGGSTT

SEQ ID NO: 201 - VHH10 CDR2 (Contact)

FVAAISWSGSSAG

SEQ ID NO: 202 - VHH11 CDR2 (Contact)

FVAAIRWSGGRTL

SEQ ID NO: 203 - VHH12 CDR2 (Contact)

FVASITWNGGSTS

SEQ ID NO: 204 - VHH1及VHH2 CDR2 (AbM)

AIDWNGRGTYYRY

SEQ ID NO: 205 - VHH3 CDR2 (AbM)

RINGGGITH

SEQ ID NO: 206 - VHH4 CDR2 (AbM)

FIDRIATTT

SEQ ID NO: 207 - VHH5 CDR2 (AbM)

AITWNGGTTY

SEQ ID NO: 208 - VHH6 CDR2 (AbM)

FISGGGTTT

SEQ ID NO: 209 - VHH7 CDR2 (AbM)

RITGGGSTH

SEQ ID NO: 210 - VHH9 CDR2 (AbM)

AISWSGGSTT

SEQ ID NO: 211 - VHH10 CDR2 (AbM)

AISWSGSSAG

SEQ ID NO: 212 - VHH11 CDR2 (AbM)

AIRWSGGRTL

SEQ ID NO: 213 - VHH12 CDR2 (AbM)

SITWNGGSTS

SEQ ID NO: 214 - VHH1 CDR3（例示性）

GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 215 - VHH2 CDR3（例示性）

TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 216 - VHH3 CDR3（例示性）

DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 217 - VHH4 CDR3（例示性）

PLTAR

SEQ ID NO: 218 - VHH5 CDR3（例示性）

DPFNQGY

SEQ ID NO: 219 - VHH6 CDR3（例示性）

PLTSR

SEQ ID NO: 220 - VHH7 CDR3（例示性）

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 221 - VHH9 CDR3（例示性）

QRGY

SEQ ID NO: 222 - VHH10 CDR3（例示性）

DPFNQGY

SEQ ID NO: 223 - VHH11 CDR3（例示性）

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 224 - VHH12 CDR3（例示性）

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 225 - VHH1 CDR3 (Contact)

AAGSIDLNWYGGMD

SEQ ID NO: 226 - VHH2 CDR3 (Contact)

AATTVLTDPRVLNEYA

SEQ ID NO: 227 - VHH3 CDR3 (Contact)

KADVFGSSGYVET

SEQ ID NO: 228 - VHH4 CDR3 (Contact)

NHPLTA

SEQ ID NO: 229 - VHH5 CDR3 (Contact)

AADPFNQG

SEQ ID NO: 230 - VHH6 CDR3 (Contact)

NHPLTS

SEQ ID NO: 231 - VHH7 CDR3 (Contact)

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD

SEQ ID NO: 232 - VHH9 CDR3 (Contact)

NDQRG

SEQ ID NO: 233 - VHH10 CDR3 (Contact)

AADPFNQG

SEQ ID NO: 234 - VHH11 CDR3 (Contact)

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD

SEQ ID NO: 235 - VHH12 CDR3 (Contact)

AAARYYVSGTYFPAN

SEQ ID NO: 236 - VHH1 CDR3 (AbM)

GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 237 - VHH2 CDR3 (AbM)

TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 238 - VHH3 CDR3 (AbM)

DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 239 - VHH4 CDR3 (AbM)

PLTAR

SEQ ID NO: 240 - VHH5 CDR3 (AbM)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 241 - VHH6 CDR3 (AbM)

PLTSR

SEQ ID NO: 242 - VHH7 CDR3 (AbM)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 243 - VHH9 CDR3 (AbM)

QRGY

SEQ ID NO: 244 - VHH10 CDR3 (AbM)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 245 - VHH11 CDR3 (AbM)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 246 - VHH12 CDR3 (AbM)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 247 - hpIgR_073

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCXHPXTARWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 248 - hpIgR_201

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPNSKYAMAWFRRAPGKERE

FQAAINWSGANTYYGDSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNNLNPEDTA

VYYCAADNRAYTYHTFDYYQTDASYVYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 249 - mpIgR_349

QLQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSTSTMGWFRQAPGKERE

FVAAIQWSSASASTYYYYADSVKGRFTISRDNARNTVSLQMNSLKPE

DTAVYYCANLVFRVGALKERDDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 250 - hpIgR_D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEVS

SEQ ID NO: 251 - mpIgR_D1

KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTT

LISSNGYLSKEYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTS

NRGLSFDVSLEVS

SEQ ID NO: 252 -共有

KSPIFGPX$_1$EVX$_2$SIEGX$_3$SVSITCYYPX$_4$TSVNRHTRKYWCRQGAX$_5$GX

$_6$CX$_7$TLISSX$_8$GYLSX$_9$X$_{10}$YAGRANLX$_{11}$NFPENX$_{12}$TFVINIX$_{13}$QLSQDD

SGX$_{14}$YKCGLGX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$RGLSFDVSLEVS

X$_1$係E或Q，X$_2$係N或S，X$_3$係N或D，X$_4$係P或D，X$_5$係R或S，X$_6$係G或M，X$_7$係I或T，X$_8$係E或N，X$_9$係S或K，X$_{10}$係K或E，X$_{11}$係T或I，X$_{12}$係G或N，X$_{13}$係A或E，X$_{14}$係R或S，X$_{15}$係I或T，X$_{16}$係N或S，X$_{17}$係S或N

SEQ ID NO: 253 - tpIgR_D1

RVTTVGDLAVLEGRSVMIPCHYGPQYASYVKYWCRGSVKDLCTSLV

RSDAPRGPAAAGEDKVVMFDDPVQQVFTVTMTELQKEDSGWYWCG

VEVGGVWSADVTASLHINVIQG

SEQ ID NO: 254 - hpIgR_D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEV

SEQ ID NO: 255 - hD1_tCDR1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYGPQYASYRKYWCRQGARGGCITLI

SSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGIN

SRGLSFDVSLEV

SEQ ID NO: 256 - hD1_tCDR2

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSDAPVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGI

NSRGLSFDVSLEV

SEQ ID NO: 257 - hD1_tCDR3

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCIT

LISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLG

VGGVWSADLSFDVSLEV

SEQ ID NO: 258 - VHH9 CDR1 (Kabat)

FTTYRMG

SEQ ID NO: 259 - VHH10 CDR1 (Kabat) -替代性

TYRMG

SEQ ID NO: 260 - VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGRGTY

SEQ ID NO: 261 - VHH3 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 262 - VHH4 CDR2 (Chothia) -替代性

RIA

SEQ ID NO: 263 - VHH5 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGG

SEQ ID NO: 264 - VHH6 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 265 - VHH7 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 266 - VHH9 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGG

SEQ ID NO: 267 - VHH10 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGS

SEQ ID NO: 268 - VHH11 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGG

SEQ ID NO: 269 - VHH12 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGG

SEQ ID NO: 270 - VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT) -替代性

IDWNGRGTYYR

SEQ ID NO: 271 - VHH9 CDR3 (Kabat) -替代性

QRGY

SEQ ID NO: 272 - VHH1 CDR3 (Chothia) -替代性

SIDLNWYGGMD

SEQ ID NO: 273 - VHH2 CDR3 (Chothia) -替代性

TVLTDPRVLNEYA

SEQ ID NO: 274 - VHH3 CDR3 (Chothia) -替代性

VFGSSGYVET

SEQ ID NO: 275 - VHH4 CDR3 (Chothia) -替代性

LTA

SEQ ID NO: 276 - VHH5 CDR3 (Chothia) -替代性

PFNQG

SEQ ID NO: 277 - VHH6 CDR3 (Chothia) -替代性

LTS

SEQ ID NO: 278 - VHH7 CDR3 (Chothia) -替代性

VNPIITAWGTIGVREIPDYD

SEQ ID NO: 279 - VHH9 CDR3 (Chothia) -替代性

RG

SEQ ID NO: 280 - VHH10 CDR3 (Chothia) -替代性

PFNQG

SEQ ID NO: 281 - VHH11 CDR3 (Chothia) -替代性

LAEYSGTYSSPADSPAGYD

SEQ ID NO: 282 - VHH12 CDR3 (Chothia) -替代性

RYYVSGTYFPAN

SEQ ID NO: 283 - VHH1 CDR3 (IMGT) -替代性

AAGSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 284 - VHH2 CDR3 (IMGT) -替代性

AATTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 285 -生殖系序列1

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCA

SEQ ID NO: 286 -生殖系序列2

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCA

SEQ ID NO: 287 -生殖系序列3

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKA

SEQ ID NO: 288 -生殖系序列4

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCN

SEQ ID NO: 289 -生殖系序列5

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAA

SEQ ID NO: 290 -生殖系序列6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCN

SEQ ID NO: 291 -生殖系序列7

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YC

SEQ ID NO: 292 -生殖系序列8

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCN

SEQ ID NO: 293 -生殖系序列9

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCA

SEQ ID NO: 294 -生殖系序列10

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAA

SEQ ID NO: 295 -生殖系序列11

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAA

SEQ ID NO: 296 - J區段1

DYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 297 - J區段2

EYATWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 298 - J區段3

YWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 299 - J區段4

WGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 300 - J區段5

DYDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 301 - J區段6

WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 302 - J區段7

YDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 303 - J區段8

NYWGQGTQVTVSS

【序列表】

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 用於聚合抗體受體靶向之材料及方法

<140> TW 109126094
<141> 2020-07-31

<150> 62/940,232
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,228
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,220
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,208
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,206
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,200
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,196
<151> 2019-11-25

<150> 62/882,387
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,361
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,346
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,291
<151> 2019-08-02

<160> 303

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (Kabat)

<400> 1
Ser Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Kabat)

<400> 2
Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Kabat)

<400> 3
Ser Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 4
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Kabat)

<400> 4
Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Kabat)

<400> 5
Ser Asp Ala Met Gly
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (Kabat)

<400> 6
Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 7

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Kabat)

<400> 7
Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Kabat)

<400> 8
Arg Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Kabat)

<400> 9
Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (Chothia)

<400> 10
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Chothia)

<400> 11
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Chothia)

<400> 12
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Chothia)

<400> 13
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Chothia)

<400> 14
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
1 5

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (Chothia)

<400> 15
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Chothia)

<400> 16
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Chothia)

<400> 17
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Chothia)

<400> 18
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Chothia)

<400> 19
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (IMGT)

<400> 20
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (IMGT)

<400> 21

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (IMGT)

<400> 22
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (IMGT)

<400> 23
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (IMGT)

<400> 24
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (IMGT)

<400> 25
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (IMGT)

<400> 26
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Arg
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (IMGT)

<400> 27
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (IMGT)

<400> 28
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg
1 5

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (IMGT)

<400> 29
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala
1 5 10

<210> 30
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>

<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Kabat)

<400> 30
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 31
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Kabat)

<400> 31
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Kabat)

<400> 32
Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Kabat)

<400> 33
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Kabat)

<400> 34
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Kabat)

<400> 35
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Kabat)

<400> 36
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Kabat)

<400> 37
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Kabat)

<400> 38
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Kabat)

<400> 39
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia)

<400> 40
Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Chothia)

<400> 41
Asn Gly Gly Gly Ile
1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Chothia)

<400> 42
Asp Arg Ile Ala Thr
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Chothia)

<400> 43
Thr Trp Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Chothia)

<400> 44
Ser Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Chothia)

<400> 45
Thr Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Chothia)

<400> 46
Ser Trp Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Chothia)

<400> 47
Ser Trp Ser Gly Ser Ser
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Chothia)

<400> 48
Arg Trp Ser Gly Gly Arg
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Chothia)

<400> 49

Thr Trp Asn Gly Gly Ser
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT)

<400> 50
Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (IMGT)

<400> 51
Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (IMGT)

<400> 52
Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (IMGT)

<400> 53
Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (IMGT)

<400> 54
Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (IMGT)

<400> 55
Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (IMGT)

<400> 56
Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (IMGT)

<400> 57
Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>

<223> VHH11 CDR2 (IMGT)

<400> 58
Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (IMGT)

<400> 59
Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 60
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Kabat)

<400> 60
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Kabat)

<400> 61
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr
1 5 10 15

<210> 62
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Kabat)

<400> 62
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Kabat)

<400> 63
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Kabat)

<400> 64
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Kabat)

<400> 65
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 66
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Kabat)

<400> 66
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 67
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Kabat)

<400> 67
Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Kabat)

<400> 68
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 69
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Kabat)

<400> 69
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 70
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Kabat)

<400> 70
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Chothia)

<400> 71
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Chothia)

<400> 72
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr

1 5 10 15

<210> 73
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Chothia)

<400> 73
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Chothia)

<400> 74
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Chothia)

<400> 75

Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Chothia)

<400> 76
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 77
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Chothia)

<400> 77
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Chothia)

<400> 78
Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Chothia)

<400> 79
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Chothia)

<400> 80
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 81
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Chothia)

<400> 81
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (IMGT)

<400> 82
Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (IMGT)

<400> 83
Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr
1 5 10 15

Ala Thr

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (IMGT)

<400> 84
Lys Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (IMGT)

<400> 85
Asn His Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (IMGT)

<400> 86
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr

1 5

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (IMGT)

<400> 87
Asn His Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 88
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (IMGT)

<400> 88
Ala Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val
1 5 10 15

Arg Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (IMGT)

<400> 89
Asn Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (IMGT)

<400> 90
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 91
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (IMGT)

<400> 91
Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
1 5 10 15

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (IMGT)

<400> 92
Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 93
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH1 - VH胺基酸序列

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met
100 105 110

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

<210> 94
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH2 - VH胺基酸序列

<400> 94
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn
100 105 110

Glu Tyr Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH3 - VH胺基酸序列

<400> 95

Gln Leu 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 Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH4 - VH胺基酸序列

<400> 96

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

His Pro Leu Thr Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 97
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<220>
<223> VHH5 - VH胺基酸序列

<400> 97
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH6 - VH胺基酸序列

<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Ala Trp Val
35 40 45

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

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

His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

His Pro Leu Thr Ser Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 99
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH7 - VH胺基酸序列

<400> 99
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

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

Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg
100 105 110

Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 100
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH9 - VH胺基酸序列

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Asn Asp Gln Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 101
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH10 - VH胺基酸序列

<400> 101
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH11 - VH胺基酸序列

<400> 102
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
100 105 110

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 103
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH12 - VH胺基酸序列

<400> 103
Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
35 40 45

Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala
100 105 110

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

<210> 104
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH1-連接子-單Fc蛋白

<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys
115 120 125

Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro
130 135 140

Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
145 150 155 160

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
165 170 175

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
180 185 190

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
195 200 205

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
210 215 220

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
225 230 235 240

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
245 250 255

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
260 265 270

Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
275 280 285

Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
290 295 300

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro
305 310 315 320

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val
325 330 335

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
340 345 350

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
355 360 365

Pro Gly Lys
370

<210> 105
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH2-連接子-單Fc蛋白

<400> 105
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn
100 105 110

Glu Tyr Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu
115 120 125

Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro
130 135 140

Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu
145 150 155 160

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
165 170 175

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
195 200 205

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
210 215 220

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
245 250 255

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
260 265 270

Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
275 280 285

Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
290 295 300

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
305 310 315 320

Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu
325 330 335

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
340 345 350

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
355 360 365

Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 106
<211> 366
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH3-連接子-單Fc蛋白

<400> 106
Gln Leu 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 Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln
115 120 125

Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys
130 135 140

Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
180 185 190

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

210 215 220

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro
260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val
275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
290 295 300

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp
305 310 315 320

Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
325 330 335

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
340 345 350

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 107
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH4-連接子-單Fc蛋白

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> 任何胺基酸

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa
85 90 95

His Pro Xaa Thr Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro
115 120 125

Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser
305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 108
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH5-連接子-單Fc蛋白

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln
115 120 125

Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser
130 135 140

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu
260 265 270

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg
305 310 315 320

Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 109
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH6-連接子-單Fc蛋白

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Ala Trp Val
35 40 45

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

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

His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

His Pro Leu Thr Ser Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro
115 120 125

Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser

305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 110
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH7-連接子-單Fc蛋白

<400> 110
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

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

Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg
100 105 110

Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln
130 135 140

Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
305 310 315 320

Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala
325 330 335

Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 111
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH9-連接子-單Fc蛋白

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val

50 55 60

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

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

Asn Asp Gln Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro
115 120 125

Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser
305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 112
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH10-連接子-單Fc蛋白

<400> 112
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln
115 120 125

Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser
130 135 140

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu
260 265 270

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg
305 310 315 320

Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 113
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> VHH11-連接子-單Fc蛋白

<400> 113
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
100 105 110

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln
130 135 140

Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
305 310 315 320

Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala
325 330 335

Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 114
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<220>
<223> VHH12-連接子-單Fc蛋白

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
35 40 45

Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala
100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys
115 120 125

Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro
130 135 140

Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
145 150 155 160

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
165 170 175

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
180 185 190

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
195 200 205

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
210 215 220

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
225 230 235 240

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
245 250 255

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
260 265 270

Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
275 280 285

Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
290 295 300

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro
305 310 315 320

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val
325 330 335

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
340 345 350

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
355 360 365

Pro Gly Lys
370

<210> 115
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> IgA重鏈

<400> 115

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Tyr
		20					25						30		

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

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

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

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

Ala	Arg	His	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		

Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys
		115					120					125			

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

Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val
145 150 155 160

Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Asn Val Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr
180 185 190

Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val
195 200 205

Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val
210 215 220

Pro Pro Pro Pro Pro Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro
225 230 235 240

Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr
245 250 255

Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro
260 265 270

Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys
275 280 285

Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp
290 295 300

Asn His Gly Glu Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys
305 310 315 320

Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro
325 330 335

Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu

340 345 350

Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val
355 360 365

Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr
370 375 380

Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe
385 390 395 400

Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly
405 410 415

Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe
420 425 430

Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn
435 440 445

Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
450 455 460

<210> 116
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> IgA輕鏈

<400> 116
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ala Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Val Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 117
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> IgA J鏈

<400> 117

Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Arg	Val	Ala	Gly	Ile	Thr	Ala
1				5				10					15		

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

Arg	Ile	Thr	Ser	Arg	Ile	Ile	Arg	Ser	Ser	Glu	Asp	Pro	Asn	Glu	Asp
		35					40					45			

Ile	Val	Glu	Arg	Asn	Ile	Arg	Ile	Ile	Val	Pro	Leu	Asn	Asn	Arg	Glu
	50					55					60				

Asn	Ile	Ser	Asp	Pro	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	Thr	Arg	Phe	Val	Tyr	His
65					70					75					80

Leu	Ser	Asp	Leu	Cys	Lys	Lys	Cys	Asp	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Leu	Asp
				85				90					95		

Asn	Gln	Ile	Val	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Asn	Ile	Cys	Asp	Glu	Asp	Ser
			100				105					110			

Ala	Thr	Glu	Thr	Cys	Tyr	Thr	Tyr	Asp	Arg	Asn	Lys	Cys	Tyr	Thr	Ala
		115					120					125			

Val	Val	Pro	Leu	Val	Tyr	Gly	Gly	Glu	Thr	Lys	Met	Val	Glu	Thr	Ala
	130					135					140				

Leu	Thr	Pro	Asp	Ala	Cys	Tyr	Pro	Asp

145 150

<210> 118
<211> 626
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域(ECD)

<400> 118

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
1				5				10					15		

Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Ser	Val	Asn	Arg	His
		20					25					30			

Thr	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Arg	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Ile	Thr
	35					40					45				

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

Asn	Leu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Phe	Val	Val	Asn	Ile	Ala
65					70					75					80

Gln	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Gly	Ile
				85					90					95	

Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Gln	Gly
			100					105					110		

Pro	Gly	Leu	Leu	Asn	Asp	Thr	Lys	Val	Tyr	Thr	Val	Asp	Leu	Gly	Arg
		115					120					125			

Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Pro	Phe	Lys	Thr	Glu	Asn	Ala	Gln	Lys	Arg
	130					135					140				

Lys	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Gly	Leu	Tyr	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Asp
145					150					155					160

Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg Leu Asp
165 170 175

Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile Asn Gln Leu
180 185 190

Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly Asp Asp Ser
195 200 205

Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys Pro Glu Pro
210 215 220

Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr Phe His Cys Ala
225 230 235 240

Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu Cys Arg Gln Ser
245 250 255

Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu Gly Lys Arg Ala
260 265 270

Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln Asp Lys Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp Ala Gly Arg
290 295 300

Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln Glu Gly Ser Pro
305 310 315 320

Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile Pro Arg
325 330 335

Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Ser Ser Val Ala Val Leu
340 345 350

Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile Lys Tyr Trp Cys Leu
355 360 365

Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu Leu Val Asp Ser Glu
370 375 380

Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu Ser Leu Leu Glu Glu
385 390 395 400

Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Ser Arg
405 410 415

Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu Trp Arg
420 425 430

Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val
435 440 445

Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys
450 455 460

His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp
465 470 475 480

Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser
485 490 495

Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr
500 505 510

Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val
515 520 525

Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala Val Tyr Val Ala Val
530 535 540

Glu Glu Arg Lys Ala Ala Gly Ser Arg Asp Val Ser Leu Ala Lys Ala
545 550 555 560

Asp Ala Ala Pro Asp Glu Lys Val Leu Asp Ser Gly Phe Arg Glu Ile
565 570 575

Glu Asn Lys Ala Ile Gln Asp Pro Arg Leu Phe Ala Glu Glu Lys Ala
580 585 590

Val Ala Asp Thr Arg Asp Gln Ala Asp Gly Ser Arg Ala Ser Val Asp
595 600 605

Ser Gly Ser Ser Glu Glu Gln Gly Gly Ser Ser Arg His His His His
610 615 620

His His
625

<210> 119
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域1 (D1)

<400> 119
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Gly Ser His
100 105 110

His His His His His
115

<210> 120
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域2 (D2)

<400> 120
Ser Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp
1 5 10 15

Leu Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu
35 40 45

Val Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile
50 55 60

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

Asn Gln Leu Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly
85 90 95

Asp Asp Ser Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys
100 105 110

Pro Glu Pro Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域3 (D3)

<400> 121
Lys Pro Glu Pro Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr
1 5 10 15

Phe His Cys Ala Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu
20 25 30

Cys Arg Gln Ser Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu
35 40 45

Gly Lys Arg Ala Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln
50 55 60

Asp Lys Asp Gly Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu
65 70 75 80

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

Glu Gly Ser Pro Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser
100 105 110

Thr Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 122
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域5 (D5)

<400> 122
Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro
35 40 45

Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn
50 55 60

Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu
65 70 75 80

Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr
85 90 95

Ala Ala Val Tyr Val Ala Val Glu Glu Arg Gly Ser His His His His
100 105 110

His His

<210> 123
<211> 230
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域1-域2 (D1-D2)

<400> 123
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His

20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser Gln Gly
100 105 110

Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp Leu Gly Arg
115 120 125

Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala Gln Lys Arg
130 135 140

Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu Val Ile Asp
145 150 155 160

Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg Leu Asp
165 170 175

Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile Asn Gln Leu
180 185 190

Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly Asp Asp Ser
195 200 205

Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys Pro Gly Ser
210 215 220

His His His His His His
225 230

<210> 124
<211> 228
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域2-域3 (D2-D3)

<400> 124
Ser Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp
1 5 10 15

Leu Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu
35 40 45

Val Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile
50 55 60

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

Asn Gln Leu Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly
85 90 95

Asp Asp Ser Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys
100 105 110

Pro Glu Pro Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr Phe
115 120 125

His Cys Ala Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu Cys
130 135 140

Arg Gln Ser Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu Gly
145 150 155 160

Lys Arg Ala Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln Asp
165 170 175

Lys Asp Gly Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp
180 185 190

Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln Glu
195 200 205

Gly Ser Pro Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Gly Ser His His
210 215 220

His His His His
225

<210> 125
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域4-域5 (D4-D5)

<400> 125
Ser Thr Ile Pro Arg Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Ala Val Leu Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile
20 25 30

Lys Tyr Trp Cys Leu Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu
35 40 45

Leu Val Asp Ser Glu Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu
50 55 60

Ser Leu Leu Glu Glu Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn

65 70 75 80

Gln Leu Thr Ser Arg Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly
85 90 95

Asp Thr Leu Trp Arg Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu
100 105 110

Pro Asn Leu Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr
115 120 125

Leu Lys Val Pro Cys His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys
130 135 140

Tyr Trp Cys Lys Trp Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln
145 150 155 160

Asp Glu Gly Pro Ser Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg
165 170 175

Leu Val Ser Leu Thr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp
180 185 190

Tyr Trp Cys Gly Val Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala
195 200 205

Val Tyr Val Ala Val Glu Glu Arg Gly Ser His His His His His His
210 215 220

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR1

<400> 126
Gly Pro Gln Tyr Ala Ser Tyr
1 5

<210> 127
<211> 3
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR2

<400> 127
Asp Ala Pro
1

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR3

<400> 128
Val Gly Gly Val Trp Ser Ala Asp
1 5

<210> 129
<211> 633
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR胞外域(ECD)

<400> 129
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Gln Glu Val Ser Ser Ile Glu Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Asp Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Ser Gly Met Cys Thr Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Asn Gly Tyr Leu Ser Lys Glu Tyr Ser Gly Arg Ala

50 55 60

Asn Leu Ile Asn Phe Pro Glu Asn Asn Thr Phe Val Ile Asn Ile Glu
65 70 75 80

Gln Leu Thr Gln Asp Asp Thr Gly Ser Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Thr
85 90 95

Ser Asn Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser Gln Val
100 105 110

Pro Glu Leu Pro Ser Asp Thr His Val Tyr Thr Lys Asp Ile Gly Arg
115 120 125

Asn Val Thr Ile Glu Cys Pro Phe Lys Arg Glu Asn Ala Pro Ser Lys
130 135 140

Lys Ser Leu Cys Lys Lys Thr Asn Gln Ser Cys Glu Leu Val Ile Asp
145 150 155 160

Ser Thr Glu Lys Val Asn Pro Ser Tyr Ile Gly Arg Ala Lys Leu Phe
165 170 175

Met Lys Gly Thr Asp Leu Thr Val Phe Tyr Val Asn Ile Ser His Leu
180 185 190

Thr His Asn Asp Ala Gly Leu Tyr Ile Cys Gln Ala Gly Glu Gly Pro
195 200 205

Ser Ala Asp Lys Lys Asn Val Asp Leu Gln Val Leu Ala Pro Glu Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Tyr Lys Asp Leu Arg Ser Ser Val Thr Phe Glu Cys Asp
225 230 235 240

Leu Gly Arg Glu Val Ala Asn Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Arg Met Asn
245 250 255

Lys Glu Thr Cys Asp Val Ile Ile Asn Thr Leu Gly Lys Arg Asp Pro
260 265 270

Asp Phe Glu Gly Arg Ile Leu Ile Thr Pro Lys Asp Asp Asn Gly Arg
275 280 285

Phe Ser Val Leu Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp Ala Gly His Tyr
290 295 300

Gln Cys Gly Ala His Ser Ser Gly Leu Pro Gln Glu Gly Trp Pro Ile
305 310 315 320

Gln Thr Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile Pro Asn Arg
325 330 335

Arg Ser Val Val Lys Gly Val Thr Gly Gly Ser Val Ala Ile Ala Cys
340 345 350

Pro Tyr Asn Pro Lys Glu Ser Ser Ser Leu Lys Tyr Trp Cys Arg Trp
355 360 365

Glu Gly Asp Gly Asn Gly His Cys Pro Val Leu Val Gly Thr Gln Ala
370 375 380

Gln Val Gln Glu Glu Tyr Glu Gly Arg Leu Ala Leu Phe Asp Gln Pro
385 390 395 400

Gly Asn Gly Thr Tyr Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Thr Glu Asp
405 410 415

Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Ser Arg Trp Arg Thr
420 425 430

Thr Ile Glu Leu Gln Val Ala Glu Ala Thr Arg Glu Pro Asn Leu Glu
435 440 445

Val Thr Pro Gln Asn Ala Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Phe Thr Val

450 455 460

Ser Cys His Tyr Pro Cys Lys Phe Tyr Ser Gln Glu Lys Tyr Trp Cys
465 470 475 480

Lys Trp Ser Asn Lys Gly Cys His Ile Leu Pro Ser His Asp Glu Gly
485 490 495

Ala Arg Gln Ser Ser Val Ser Cys Asp Gln Ser Ser Gln Leu Val Ser
500 505 510

Met Thr Leu Asn Pro Val Ser Lys Glu Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys
515 520 525

Gly Val Lys Gln Gly Gln Thr Tyr Gly Glu Thr Thr Ala Ile Tyr Ile
530 535 540

Ala Val Glu Glu Arg Thr Arg Gly Ser Ser His Val Asn Pro Thr Asp
545 550 555 560

Ala Asn Ala Arg Ala Lys Val Ala Leu Glu Glu Glu Val Val Asp Ser
565 570 575

Ser Ile Ser Glu Lys Glu Asn Lys Ala Ile Pro Asn Pro Gly Pro Phe
580 585 590

Ala Asn Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Gly Asp Gln Ala Gln Glu Asn
595 600 605

Arg Ala Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser
610 615 620

Ser Ser Lys His His His His His His
625 630

<210> 130
<211> 27
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> 鉸鏈區(AA)

<400> 130
Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln
1 5 10 15

Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys
20 25

<210> 131
<211> 82
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 鉸鏈區(DNA)

<400> 131
gaacccaaga caccaaaacc acaaccacaa ccacaactac aaccacaacc caatcctaca 60

acagaatcca agagccccaa aa 82

<210> 132
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類IgG1單Fc DNA序列

<400> 132
agcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 60

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 120

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 180

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 240

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 300

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 360

tacaccaagc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gagctgcctg 420

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 480

aacaactaca agaccacggt gcccgtgctg gactccgacg gctccttcag actcgcaagc 540

tatctcaccg tggacaagag cagatggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 600

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 657

<210> 133
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH1的DNA序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> (349)..(349)
<223> a、c、t、g、未知、或其他

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> (351)..(351)
<223> a、c、t、g、未知、或其他

<400> 133
caggtgcagc tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgaaactc 60

gcctgtgcag cacctggact taccttcagt tcgtatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggcagg agcgtgagtt tgtagcagct attgattgga atggtcgtgg cacatattat 180

cgatactatg cagactccgt gaagggccga tccaccattt ccagagacaa cgccaagaac 240

acgatgtatc tgcaaatgaa cagcctgaaa cctgaggaca cggccgttta ttactgtgca 300

gcaggttcga tcgaccttaa ctggtacggc ggcatggact actggggcna ngggacccag 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 134
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH2的DNA序列

<400> 134
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgaaactc 60

gcctgtgcag cacctggact taccttcagt tcgtatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggcagg agcgtgagtt tgtagcagct attgattgga atggtcgtgg cacatattat 180

cgatactatg cagactccgt gaagggccga tccaccattt ccagagacaa cgccaagaac 240

acggtgtatc tgcaaatgaa cagcctgaaa cctgaggaca cggccgttta ttactgtgca 300

gctactacgg tattaactga ccctagggtt cttaatgagt atgccacatg gggccagggg 360

acccaggtca ccgtctcctc a 381

<210> 135
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH3的DNA序列

<400> 135
cagttgcagc tcgtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctgggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaatgtta tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcacgt attaatggag gtggcattac acactatgca 180

gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgcatatt actgtaaggc agatgtgttc 300

ggtagtagcg ggtacgtaga aacctactgg ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 360

<210> 136
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH4的DNA序列

<400> 136
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaac ctccgtcagt agcaatgcca tgggttggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtg ggtcggattt attgatcgta ttgctaccac gacgattgca 180

acctccgtga agggccgatt cgccatcacc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctc 240

caaatgagcg gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtaatca tccattgacc 300

gctcggtggg gccaggggac ccaggtcacc gtctcctca 339

<210> 137
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH5的DNA序列

<400> 137

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccttcagt agctatgcca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgtgagtt tgtagcagct attacctgga atggtggtac cacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaccca 300

ttcaaccaag gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctca 348

<210> 138
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH6的DNA序列

<400> 138
gaggtgcagc tcgtggagtc tggaggaggc ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaag ctccgtcagt agcgatgcca tgggttggta ccgccaggct 120

ccagggaatc agcgcgcgtg ggtcgcattt atttctggtg gtggtaccac aacctatgca 180

gactccgtta agggccgatt caccatctcc agagacaaca ccaagaacac ggtgtatctc 240

cacatgaaca gcctgaaacc tgaagacaca gccgtctatt actgtaatca tccattgacg 300

tctcggtggg gccaggggac ccaggtcacc gtctcctca 339

<210> 139
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH7的DNA序列

<400> 139
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggggtc tctgagactc 60

gcctgtgtag cctctagaag catcggcagt atcaatgtta tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgactt ggtcgcacgt attactggag gtggcagtac acactacgca 180

gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctggaacc tgaggacacg gccgtttatt actgtgcgtc aatggtaaac 300

cctatcatta cggcttgggg tacgattggt gtgcgcgaga ttcccgacta tgactactgg 360

ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 390

<210> 140
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH10的DNA序列

<400> 140
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcacc cgctatgcca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgatcgtt tgtagcagct attagctgga gtggtagtag cgcaggctat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagtctaaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaccca 300

ttcaaccaag gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctca 348

<210> 141
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH11的DNA序列

<400> 141
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccttcact acctatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgagagtt tgtagcagct attcgctgga gtggtggtcg cacattgtat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacagcgtat 240

ctgcaaatga acaacctgag acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagatcta 300

gccgagtata gtggtactta ctccagccct gcggactccc ccgctgggta tgactactgg 360

ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 390

<210> 142
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH12的DNA序列

<400> 142
caggtgcagc tggtcgaaac tgggggagga ttggtgcagg ctggggactc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccctcagc ttcaacacct atgccatggg ctggttccgc 120

caggctccag ggaaggagcg tgaatttgta gcctctatta cctggaatgg tggaagcaca 180

agctacgcag actccgtgaa gggccgattc accatcacca gagacaacgc caagaacacg 240

gctactctgc gaatgaatag cctgcagccc gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcagca 300

gcccgatact atgtgagtgg tacttacttc cccgcgaatt actggggcca ggggacccag 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 143

<211> 31
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR之例示性莖部序列

<400> 143
Glu Lys Ala Val Ala Asp Thr Arg Asp Gln Ala Asp Gly Ser Arg Ala
1 5 10 15

Ser Val Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Gln Gly Gly Ser Ser Arg
20 25 30

<210> 144
<211> 33
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR之例示性莖部序列

<400> 144
Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Gly Asp Gln Ala Gln Glu Asn Arg Ala
1 5 10 15

Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser Ser Ser
20 25 30

Lys

<210> 145
<211> 33
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR之例示性莖部序列

<400> 145
Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Arg Asp Gln Ala Gln Glu Asn Arg Ala
1 5 10 15

Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser Ser Ser
20 25 30

Lys

<210> 146
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類IgG1單Fc AA序列

<400> 146
Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
1 5 10 15

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
50 55 60

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
65 70 75 80

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
85 90 95

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe

130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
165 170 175

Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 147
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(100)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Glu Ala Ala Ala Lys」
重複單元

<400> 147
Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
35 40 45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
50 55 60

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
65 70 75 80

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
85 90 95

Ala Ala Ala Lys
100

<210> 148
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(100)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Gly Gly Gly Gly Ser」
重複單元

<400> 148
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser
100

<210> 149
<211> 80
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(80)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Gly Gly Gly Ser」
重複單元

<400> 149
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

<210> 150
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區1

<400> 150
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區2

<400> 151
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 152
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成多肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區3

<400> 152
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 153
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區4

<400> 153
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1（例示性）

<400> 154
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1（例示性）

<400> 155
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1（例示性）

<400> 156
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5 10

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>

<223> VHH5 CDR1（例示性）

<400> 157
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1（例示性）

<400> 158
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5 10

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1（例示性）

<400> 159
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1（例示性）

<400> 160
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1（例示性）

<400> 161
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 162
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1（例示性）

<400> 162
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1（例示性）

<400> 163
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1 (Contact)

<400> 164
Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 165
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Contact)

<400> 165
Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 166
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Contact)

<400> 166
Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Contact)

<400> 167
Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Contact)

<400> 168
Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5

<210> 169
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (Contact)

<400> 169
Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Contact)

<400> 170
Ser Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Contact)

<400> 171
Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Contact)

<400> 172
Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Contact)

<400> 173
Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1 (AbM)

<400> 174
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (AbM)

<400> 175
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (AbM)

<400> 176
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5 10

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (AbM)

<400> 177
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 178
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (AbM)

<400> 178
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5 10

<210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (AbM)

<400> 179
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (AbM)

<400> 180
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 181
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (AbM)

<400> 181
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (AbM)

<400> 182
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (AbM)

<400> 183
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 184

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR2（例示性）

<400> 184
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2（例示性）

<400> 185
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2（例示性）

<400> 186

Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2（例示性）

<400> 187
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 188
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2（例示性）

<400> 188
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 189
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2（例示性）

<400> 189
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2（例示性）

<400> 190
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2（例示性）

<400> 191
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2（例示性）

<400> 192
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2（例示性）

<400> 193
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 194
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Contact)

<400> 194
Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Contact)

<400> 195
Leu Val Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His
1 5 10

<210> 196
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Contact)

<400> 196
Trp Val Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Contact)

<400> 197
Phe Val Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 198
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Contact)

<400> 198
Trp Val Ala Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 199
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Contact)

<400> 199
Leu Val Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His
1 5 10

<210> 200
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Contact)

<400> 200
Phe Val Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr
1 5 10

<210> 201
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Contact)

<400> 201
Phe Val Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly
1 5 10

<210> 202
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Contact)

<400> 202
Phe Val Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu
1 5 10

<210> 203
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Contact)

<400> 203
Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 204
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2CDR2 (AbM)

<400> 204
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (AbM)

<400> 205
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (AbM)

<400> 206
Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr
1 5

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (AbM)

<400> 207
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (AbM)

<400> 208
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
1 5

<210> 209
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (AbM)

<400> 209
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His
1 5

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

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (AbM)

<400> 210
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr
1 5 10

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

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (AbM)

<400> 211
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly
1 5 10

<210> 212

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (AbM)

<400> 212
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu
1 5 10

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

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (AbM)

<400> 213
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 214
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3（例示性）

<400> 214
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3（例示性）

<400> 215
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr
1 5 10 15

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3（例示性）

<400> 216
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 217
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3（例示性）

<400> 217
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3（例示性）

<400> 218
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 219
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3（例示性）

<400> 219
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 220
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3（例示性）

<400> 220
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 221
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3（例示性）

<400> 221
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3（例示性）

<400> 222
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 223
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>

<223> VHH11 CDR3（例示性）

<400> 223
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3（例示性）

<400> 224
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Contact)

<400> 225
Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp
1 5 10

<210> 226
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Contact)

<400> 226
Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 227
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Contact)

<400> 227
Lys Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr
1 5 10

<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Contact)

<400> 228
Asn His Pro Leu Thr Ala
1 5

<210> 229
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Contact)

<400> 229
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Contact)

<400> 230
Asn His Pro Leu Thr Ser
1 5

<210> 231
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Contact)

<400> 231
Ala Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val
1 5 10 15

Arg Glu Ile Pro Asp Tyr Asp
20

<210> 232
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Contact)

<400> 232
Asn Asp Gln Arg Gly
1 5

<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Contact)

<400> 233
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 234
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Contact)

<400> 234
Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
1 5 10 15

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp
20

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Contact)

<400> 235
Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn
1 5 10 15

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (AbM)

<400> 236
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>

<223> VHH2 CDR3 (AbM)

<400> 237
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr
1 5 10 15

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (AbM)

<400> 238
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (AbM)

<400> 239
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (AbM)

<400> 240
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 241
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (AbM)

<400> 241
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 242
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (AbM)

<400> 242
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 243
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (AbM)

<400> 243
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (AbM)

<400> 244
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 245
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (AbM)

<400> 245
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 246
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (AbM)

<400> 246
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 247
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_073

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> 任何胺基酸

<400> 247
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa
85 90 95

His Pro Xaa Thr Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 248
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_201

<400> 248
Gln 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 Arg Pro Asn Ser Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Gln
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Asn Arg Ala Tyr Thr Tyr His Thr Phe Asp Tyr Tyr Gln
100 105 110

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

Ser Ser
130

<210> 249
<211> 127
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> mpIgR_349

<400> 249
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Gln Trp Ser Ser Ala Ser Ala Ser Thr Tyr Tyr Tyr Tyr
50 55 60

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

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Asn Leu Val Phe Arg Val Gly Ala Leu Lys Glu
100 105 110

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

<210> 250
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_D1

<400> 250
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser
100 105 110

<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> mpIgR_D1

<400> 251
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Gln Glu Val Ser Ser Ile Glu Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Asp Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Ser Gly Met Cys Thr Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Asn Gly Tyr Leu Ser Lys Glu Tyr Ser Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Ile Asn Phe Pro Glu Asn Asn Thr Phe Val Ile Asn Ile Glu
65 70 75 80

Gln Leu Thr Gln Asp Asp Thr Gly Ser Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Thr
85 90 95

Ser Asn Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser
100 105 110

<210> 252
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> 共有

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Asn或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Pro或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> Gly或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> Ile或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Glu或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Ser或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (59)..(59)
<223> Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> Thr或Ile

<220>
<221> MOD_RES

<222> (73)..(73)
<223> Gly或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Ala或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> Ile或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (97)..(97)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Ser或Asn

<400> 252

Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Xaa Glu Val Xaa Ser Ile Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Xaa Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Xaa Gly Xaa Cys Xaa Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Xaa Gly Tyr Leu Ser Xaa Xaa Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Xaa Asn Phe Pro Glu Asn Xaa Thr Phe Val Ile Asn Ile Xaa
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Xaa Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Xaa

85 90 95

Xaa Xaa Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser
100 105 110

<210> 253
<211> 113
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> tpIgR_D1

<400> 253
Arg Val Thr Thr Val Gly Asp Leu Ala Val Leu Glu Gly Arg Ser Val
1 5 10 15

Met Ile Pro Cys His Tyr Gly Pro Gln Tyr Ala Ser Tyr Val Lys Tyr
20 25 30

Trp Cys Arg Gly Ser Val Lys Asp Leu Cys Thr Ser Leu Val Arg Ser
35 40 45

Asp Ala Pro Arg Gly Pro Ala Ala Ala Gly Glu Asp Lys Val Val Met
50 55 60

Phe Asp Asp Pro Val Gln Gln Val Phe Thr Val Thr Met Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gln Lys Glu Asp Ser Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val Glu Val Gly Gly
85 90 95

Val Trp Ser Ala Asp Val Thr Ala Ser Leu His Ile Asn Val Ile Gln
100 105 110

Gly

<210> 254
<211> 109

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_D1

<400> 254
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105

<210> 255
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR1

<400> 255
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Gly Pro Gln Tyr Ala Ser Tyr Arg
20 25 30

Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr Leu Ile
35 40 45

Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala Asn Leu
50 55 60

Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala Gln Leu
65 70 75 80

Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile Asn Ser
85 90 95

Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR2

<400> 256

Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105

<210> 257
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR3

<400> 257
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

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

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Val
85 90 95

Gly Gly Val Trp Ser Ala Asp Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105 110

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Kabat)

<400> 258
Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 259
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Kabat) -替代性

<400> 259
Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 260
Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr
1 5

<210> 261
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 261
Gly Gly Gly
1

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 262
Arg Ile Ala
1

<210> 263
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：

合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 263
Trp Asn Gly Gly
1

<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 264
Gly Gly Gly
1

<210> 265
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 265
Gly Gly Gly
1

<210> 266
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 266
Trp Ser Gly Gly
1

<210> 267
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 267
Trp Ser Gly Ser
1

<210> 268
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 268
Trp Ser Gly Gly
1

<210> 269
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 269
Trp Asn Gly Gly
1

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT) -替代性

<400> 270
Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg
1 5 10

<210> 271
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Kabat) -替代性

<400> 271
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 272
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 272
Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp
1 5 10

<210> 273
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 273
Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 274
Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr
1 5 10

<210> 275
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 275
Leu Thr Ala
1

<210> 276
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 276
Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 277
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 277
Leu Thr Ser
1

<210> 278
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 278
Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu Ile
1 5 10 15

Pro Asp Tyr Asp
20

<210> 279
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 279
Arg Gly
1

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 280
Pro Phe Asn Gln Gly

1 5

<210> 281
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 281
Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro Ala
1 5 10 15

Gly Tyr Asp

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 282
Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn
1 5 10

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (IMGT) -替代性

<400> 283
Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：
合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (IMGT) -替代性

<400> 284
Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10 15
Thr

<210> 285
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列1

<400> 285

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

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala
100

<210> 286
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列2

<400> 286

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

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala
100

<210> 287
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列3

<400> 287

Gln Leu 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 Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Lys
85 90 95

Ala

<210> 288
<211> 96
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列4

<400> 288

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

<210> 289
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列5

<400> 289

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

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

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

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

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

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

Ala Ala

<210> 290
<211> 96
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列6

<400> 290

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Ala Trp Val
35 40 45

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

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

His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

<210> 291
<211> 95

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列7

<400> 291

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

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

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

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

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

<210> 292
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列8

<400> 292

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

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

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

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

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

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

Asn

<210> 293
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列9

<400> 293

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

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

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

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

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

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

Ala

<210> 294
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列10

<400> 294

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

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

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

Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala

<210> 295
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生殖系序列11

<400> 295

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
35 40 45

Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Ala
100

<210> 296
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段1

<400> 296

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 297
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段2

<400> 297

Glu Tyr Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 298
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段3

<400> 298

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段4

<400> 299

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段5

<400> 300

Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段6

<400> 301

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段7

<400> 302

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 303
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> J區段8

<400> 303

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種VHH域，其結合至多聚免疫球蛋白受體(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)之胞外域。

【請求項2】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域1。

【請求項3】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域2。

【請求項4】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項5】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域3。

【請求項6】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項7】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項8】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域5。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之VHH域，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之VHH域，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之VHH域，其中該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【請求項12】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項13】

如請求項1之VHH域，其中該VHH域促進IgA結合至該pIgR。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之VHH域，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之VHH域，其中該VHH域的T_m係約53至約77℃。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之VHH域，其中該VHH域的T_m係53.9至

76.4℃。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT

(SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

(SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項20】

如請求項1至9中任一項之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT

(SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項21】

如請求項1至10中任一項之VHH域，其中該VHH域包含下列之CDR1

序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG

(SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項22】

如請求項1至10中任一項之VHH域，其中該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、

LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ

ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、

FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ

ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之

CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT

(SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、

ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之VHH域，其中該VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項24】

如請求項1至22中任一項之VHH域，其中該VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 102)、或
QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE
REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT
AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之VHH域，其中該VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項26】

一種經單離核酸分子，其編碼如請求項1至25中任一項之VHH域。

【請求項27】

一種經單離核酸分子，其編碼具有與下列之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之

VHH域：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)，可選地其中該核酸分子包含與SEQ ID NO: 133至142中任一者之多核苷酸序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列。

【請求項28】

一種載體，其包含如請求項26或請求項27之核酸分子。

【請求項29】

一種細胞，其表現如請求項26或請求項27之核酸分子。

【請求項30】

一種醫藥組成物，其包含如請求項1至25中任一項之VHH域及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項31】

一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之黏膜腔的構件、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項32】

一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之全身循環中的構件、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項33】

一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之固有層中的構件、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項34】

一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至對象之器官的構件、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項35】

一種醫藥組成物，其包含用於將分子遞送至pIgR表現性細胞的構件、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項36】

如請求項31至35中任一項之醫藥組成物，其中該分子係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項37】

一種治療分子，其包含藥劑及VHH域，該VHH域結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之胞外域。

【請求項38】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域1。

【請求項39】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域2。

【請求項40】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項41】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域3。

【請求項42】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項43】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項44】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域結合至pIgR之胞外域5。

【請求項45】

如請求項37至44中任一項之治療分子，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項46】

如請求項37至44中任一項之治療分子，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項47】

如請求項37至44中任一項之治療分子，其中該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：

EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【請求項48】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項49】

如請求項37之治療分子，其中該VHH域促進IgA結合至該pIgR。

【請求項50】

如請求項37至49中任一項之治療分子，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項51】

如請求項37至50中任一項之治療分子，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項52】

如請求項37至51中任一項之治療分子，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項53】

如請求項37至52中任一項之治療分子，其中該VHH域的T_m係約53至約77℃。

【請求項54】

如請求項37至53中任一項之治療分子，其中該VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項55】

如請求項37至54中任一項之治療分子，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO:

85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項56】

如請求項37至55中任一項之治療分子，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO:

58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項57】

如請求項37至56中任一項之治療分子，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID

NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG

(SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項58】

如請求項37至57中任一項之治療分子，其中該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序

列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序列、FVAAIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30) 之 CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10) 之 CDR1 序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20) 之 CDR1 序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184) 之 CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164) 之 CDR1 序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174) 之 CDR1 序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204) 之 CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41) 或 GGG (SEQ ID NO: 261) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21) 之 CDR1 序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155) 之 CDR1 序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185) 之 CDR2 序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165) 之 CDR1 序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195) 之 CDR2 序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或

VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及

DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA

(SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項59】

如請求項37至58中任一項之治療分子，其中該VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE
REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT
AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項60】

如請求項37至58中任一項之治療分子，其中該VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項61】

如請求項37至60中任一項之治療分子，其中該VHH域包含與下列之

序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項62】

如請求項37至61中任一項之治療分子，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項63】

如請求項62之治療分子，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、

肽、或疫苗。

【請求項64】

如請求項62或請求項63之治療分子，其中該VHH域經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項65】

如請求項64之治療分子，其進一步包含連接子，該連接子係在該VHH域與該藥劑之間。

【請求項66】

如請求項65之治療分子，其中該連接子係多肽。

【請求項67】

如請求項66之治療分子，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項68】

如請求項37至67中任一項之治療分子，其中該VHH域經化學接合至該藥劑。

【請求項69】

如請求項37至67中任一項之治療分子，其中該VHH域經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項70】

一種醫藥組成物，其包含如請求項37至69中任一項之治療分子及醫

藥上可接受之載劑。

【請求項71】

一種將治療分子遞送至對象之黏膜腔的方法，該方法包含向該對象投予如請求項37至69中任一項之治療分子。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該治療分子係自黏膜上皮細胞之底側表面至該黏膜上皮細胞之頂端表面，經由正向胞吞轉送(forward transcytosis)遞送至該黏膜腔。

【請求項73】

如請求項71之方法，其中該黏膜上皮細胞係在該黏膜腔或相鄰於該黏膜腔。

【請求項74】

如請求項72或73之方法，其中該黏膜腔係在該對象之肺或胃腸道中。

【請求項75】

如請求項72至73中任一項之方法，其中該黏膜上皮細胞係癌細胞。

【請求項76】

如請求項75之方法，其中該癌細胞係肺癌細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、十二指腸癌細胞、肝癌細胞、膀胱癌細胞、竇癌細胞、鼻腔癌細胞、子宮內膜癌細胞、或結腸直腸癌細胞。

【請求項77】

如請求項72至76中任一項之方法，其中該細胞係在對象中。

【請求項78】

一種將治療分子遞送至對象之器官的方法，該方法包含向該對象投予如請求項37至67中任一項之治療分子。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該器官係選自由下列所組成之群組：胃腸道、小腸、大腸、胃、食道、唾液腺、肺、陰道、子宮、及淚腺。

【請求項80】

如請求項79之方法，其中該器官係肺。

【請求項81】

如請求項71至80中任一項之方法，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、包含放射性同位素之分子、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該抗生素係選自由下列所組成之群組：巨環內酯(macrolide)抗生素、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、四環素、阿莫西林(amoxicillin)、頭孢曲松(ceftriaxone)、青黴素G、利奈唑胺(linezolid)、莫西沙星(moxifloxacin)、及阿奇黴素(azithromycin)。

【請求項84】

如請求項71至83中任一項之方法，其中該治療分子係投予至該對象之血流。

【請求項85】

如請求項71至83中任一項之方法，其中該分子經靜脈內或皮下投予。

【請求項86】

一種將治療分子遞送至對象之全身循環中的方法，該方法包含向該對象投予如請求項37至69中任一項之治療分子。

【請求項87】

如請求項86之方法，其中該治療分子係自上皮細胞之頂端表面至該上皮細胞之底側表面，經由反向胞吞轉送(reverse transcytosis)遞送至該全身循環中。

【請求項88】

如請求項86之方法，其中該治療分子係藉由下列遞送：口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送。

【請求項89】

如請求項86至88中任一項之方法，其中該藥劑係肽、抗體或其片段、或疫苗。

【請求項90】

一種將治療分子遞送至對象之固有層中的方法，該方法包含向該對象投予如請求項37至69中任一項之治療分子。

【請求項91】

如請求項90之方法，其中該治療分子係自上皮細胞之頂端表面至該上皮細胞之底側表面，經由反向胞吞轉送遞送至該固有層中。

【請求項92】

如請求項90之方法，其中該治療分子係藉由口服遞送或經頰遞送來遞送。

【請求項93】

如請求項90至92中任一項之方法，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項94】

一種增加跨上皮細胞之pIgR介導胞吞轉送的速率之方法，其包含使該細胞與下列接觸：(i) VHH域，其結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該VHH域。

【請求項95】

如請求項94之方法，其中該胞吞轉送係正向胞吞轉送。

【請求項96】

如請求項94之方法，其中該胞吞轉送係反向胞吞轉送。

【請求項97】

一種調節細胞中pIgR的功能之方法，其包含使該細胞與下列接觸：(i) VHH域，其結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該VHH域。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該調節該細胞中pIgR的該功能係活化該細胞中pIgR的該功能。

【請求項99】

如請求項97之方法，其中該調節該細胞中pIgR的該功能係抑制該細胞中pIgR的該功能。

【請求項100】

一種遞送至pIgR表現性細胞之方法，其包含使該細胞與VHH域或治療分子接觸，其中該VHH域結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5，且其中該治療分子包含藥劑及該VHH域。

【請求項101】

如請求項98之方法，其中該遞送方法係口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送。

【請求項102】

如請求項94至100中任一項之方法，其中該VHH域與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項103】

如請求項94至100中任一項之方法，其中該VHH域促進IgA結合至該pIgR。

【請求項104】

如請求項94至103中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項105】

如請求項94至104中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項106】

如請求項94至105中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項107】

如請求項94至106中任一項之方法，其中該VHH域的T_m係約53至約77℃。

【請求項108】

如請求項94至107中任一項之方法，其中該VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項109】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域1。

【請求項110】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域2。

【請求項111】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域1-2。

【請求項112】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域3。

【請求項113】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域2-3。

【請求項114】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域4-5。

【請求項115】

如請求項94至108中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域5。

【請求項116】

如請求項94至115中任一項之方法，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項117】

如請求項94至115中任一項之方法，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項118】

如請求項94至115中任一項之方法，其中該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【請求項119】

如請求項94至118中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID

NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY

(SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項120】

如請求項94至119中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG

(SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG

(SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項121】

如請求項94至120中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID

NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項122】

如請求項94至121中任一項之方法，其中該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及

TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG

(SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)

之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、

RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、

FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及

AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項123】

如請求項94至121中任一項之方法，其中該VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項124】

如請求項94至121中任一項之方法，其中該VHH域包含含有與下列

之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項125】

如請求項94至124中任一項之方法，其中該VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項126】

如請求項94至125中任一項之方法，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【請求項128】

如請求項125至127中任一項之方法，其中該VHH域經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項129】

如請求項128之方法，其進一步包含連接子，該連接子係在該VHH域與該藥劑之間。

【請求項130】

如請求項129之方法，其中該連接子係多肽。

【請求項131】

如請求項130之方法，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項132】

如請求項125至131中任一項之方法，其中該VHH域經化學接合至該藥劑。

【請求項133】

如請求項125至131中任一項之方法，其中該VHH域經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項134】

如請求項94至133中任一項之方法，其中該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項135】

如請求項134之方法，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、

TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項136】

如請求項134或請求項135之方法，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、

DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項137】

如請求項134至136中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO:

271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項138】

一種用於診斷疾病或病況之方法，其包含向該對象投予(i) VHH域或(ii)治療分子至該對象，該VHH域結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5，該治療分子包含藥劑及該VHH域，該方法包含：偵測該對象之組織中之VHH域的量，其中該組織包含病變細胞；及將該對象之該組織中之VHH域的該量與可比較的健康對象之組織中之VHH域的參考量進行比較。

【請求項139】

如請求項138之方法，其中該組織包含黏膜細胞。

【請求項140】

如請求項138之方法，其中該組織包含黏膜腔。

【請求項141】

如請求項138之方法，其中該VHH域與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項142】

如請求項138之方法，其中該VHH域促進IgA結合至該pIgR。

【請求項143】

如請求項138至142中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項144】

如請求項138至143中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項145】

如請求項138至144中任一項之方法，其中該VHH域與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項146】

如請求項138至145中任一項之方法，其中該VHH域的T_m係約53至約77℃。

【請求項147】

如請求項138至146中任一項之方法，其中該VHH域的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項148】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域1。

【請求項149】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域2。

【請求項150】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域1-2。

【請求項151】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域3。

【請求項152】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該

胞外域2-3。

【請求項153】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域4-5。

【請求項154】

如請求項138至147中任一項之方法，其中該VHH域結合至pIgR之該胞外域5。

【請求項155】

如請求項138至154中任一項之方法，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項156】

如請求項138至154中任一項之方法，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項157】

如請求項138至154中任一項之方法，其中該VHH域不會可偵測地結合至下列之胺基酸序列：EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR (SEQ ID NO: 143)、EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 144)、或 EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK (SEQ ID NO: 145)。

【請求項158】

如請求項138至157中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、

AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項159】

如請求項138至158中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、

RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、

RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項160】

如請求項138至159中任一項之方法，其中該VHH域包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY

(SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG

(SEQ ID NO: 183)。

【請求項161】

如請求項138至160中任一項之方法，其中該VHH域包含選自由下列所組成之群組的VHH域之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166) 之 CDR1 序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176) 之 CDR1 序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及 DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13) 之 CDR1 序列、TWNGGT

(SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT

(SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之

CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及

DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172) 之 CDR1 序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202) 之 CDR2 序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182) 之 CDR1 序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212) 之 CDR2 序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9) 之 CDR1 序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81) 或 RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29) 之 CDR1 序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59) 之 CDR2 序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173) 之 CDR1 序列、

FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項162】

如請求項138至161中任一項之方法，其中該VHH域包含自包含下列之序列的VHH域中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項163】

如請求項138至162中任一項之方法，其中該VHH域包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項164】

如請求項138至163中任一項之方法，其中該VHH域包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項165】

如請求項138至164中任一項之方法，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項166】

如請求項165之方法，其中該藥劑係抗生素、抗體或其片段、肽、或疫苗。

【請求項167】

如請求項138至166中任一項之方法，其中該VHH域經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項168】

如請求項167之方法，其中連接子係在該VHH域與該藥劑之間。

【請求項169】

如請求項168之方法，其中該連接子係多肽。

【請求項170】

如請求項169之方法，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項171】

如請求項138至170中任一項之方法，其中該VHH域經化學接合至該藥劑。

【請求項172】

如請求項138至171中任一項之方法，其中該VHH域經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項173】

如請求項138至172中任一項之方法，其中該VHH域包含放射性同位素。

【請求項174】

如請求項173之方法，其中該放射性同位素係鋯-89。

【請求項175】

如請求項138至174中任一項之方法，其中該疾病係肺癌，且其中該

組織係肺。

【請求項176】

如請求項138至174中任一項之方法，其中該疾病係子宮內膜癌，且其中該組織係子宮。

【請求項177】

如請求項138至174中任一項之方法，其中該疾病係結腸癌，且其中該組織係結腸。

【請求項178】

如請求項138至174中任一項之方法，其中該疾病係發炎性疾病，且其中該組織係固有層。

【請求項179】

如請求項178之方法，其中該發炎性疾病係發炎性腸病。

【請求項180】

如請求項179之方法，其中該發炎性疾病係克隆氏症(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。

【請求項181】

如請求項138至180中任一項之方法，其中該病變細胞表現抗原，且其中該治療分子係耦合至抗體，該抗體特異性辨識該抗原。

【請求項182】

如請求項181之方法，其中該抗原對該病變細胞具有特異性。

【請求項183】

一種用於將單域抗體或治療分子自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含

使該pIgR表現性細胞與該單域抗體或該治療分子接觸，其中該單域抗體結合至pIgR，且該治療分子包含藥劑及該單域抗體。

【請求項184】

一種用於將治療分子輸送至對象之該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【請求項185】

如請求項184之方法，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項186】

一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項187】

一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項188】

如請求項184至187中任一項之方法，其中該治療劑在該對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至該pIgR表現性細胞之底側表面。

【請求項189】

如請求項183或請求項188之方法，其中該單域抗體或包含該藥劑及該單域抗體之該治療分子能夠自該pIgR表現性細胞之該底側表面被輸送至該pIgR表現性細胞之該頂端表面。

【請求項190】

如請求項183至189中任一項之方法，其中該pIgR表現性細胞係上皮細胞。

【請求項191】

如請求項190之方法，其中該上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【請求項192】

如請求項183至191中任一項之方法，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項193】

如請求項192之方法，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項194】

如請求項183至191中任一項之方法，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項195】

如請求項194之方法，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、結合至IL23受體的抗體或其片段、或IL23受體的抑制劑。

【請求項196】

如請求項183至191中任一項之方法，其中該藥劑係疫苗。

【請求項197】

如請求項196之方法，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【請求項198】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【請求項199】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項200】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項201】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項202】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域3。

【請求項203】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之

胞外域2-3。

【請求項204】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項205】

如請求項183至197中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項206】

如請求項183至205中任一項之方法，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項207】

如請求項183至205中任一項之方法，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項208】

如請求項183至207中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項209】

如請求項183至207中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項210】

如請求項183至207中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項211】

如請求項183至210中任一項之方法，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項212】

如請求項183至210中任一項之方法，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項213】

如請求項183至212中任一項之方法，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項214】

如請求項183至212中任一項之方法，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項215】

如請求項183至212中任一項之方法，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列(stalk sequence)及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項216】

如請求項183至215中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY

(SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

(SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項217】

如請求項183至216中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、

DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT

(SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項218】

如請求項183至217中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、

GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項219】

如請求項183至218中任一項之方法，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序

列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、

WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG

(SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY

(SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項220】

如請求項183至219中任一項之方法，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項221】

如請求項183至219中任一項之方法，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項222】

如請求項183至221中任一項之方法，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項223】

如請求項183至222中任一項之方法，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項224】

如請求項223之方法，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項225】

如請求項224之方法，其中該連接子係多肽。

【請求項226】

如請求項225之方法，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項227】

如請求項223至226中任一項之方法，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項228】

如請求項223至226中任一項之方法，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項229】

如請求項183至228中任一項之方法，其中該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項230】

如請求項229之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、

GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項231】

如請求項229或請求項230之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT

(SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項232】

如請求項229至231中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY

(SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項233】

一種用於將分子提供至對象之程序，其包含向該對象投予該分子，該分子包含藥劑及結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項234】

如請求項233之程序，其中該分子在該對象中能夠自pIgR表現性細胞之頂端表面被提供至該pIgR表現性細胞之底側表面。

【請求項235】

如請求項233或請求項234之程序，其中該分子在該對象中能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被提供至該pIgR表現性細胞之頂端表面。

【請求項236】

如請求項233至235中任一項之程序，其中該pIgR表現性細胞係上皮細胞。

【請求項237】

如請求項236之程序，其中該上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【請求項238】

如請求項233至237中任一項之程序，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項239】

如請求項238之程序，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項240】

如請求項233至237中任一項之程序，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項241】

如請求項240之程序，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【請求項242】

如請求項233至237中任一項之程序，其中該藥劑係疫苗。

【請求項243】

如請求項242之程序，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【請求項244】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【請求項245】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項246】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項247】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項248】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域3。

【請求項249】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項250】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項251】

如請求項233至243中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項252】

如請求項233至251中任一項之程序，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項253】

如請求項233至251中任一項之程序，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項254】

如請求項233至253中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項255】

如請求項233至253中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項256】

如請求項233至253中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項257】

如請求項233至256中任一項之程序，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項258】

如請求項233至256中任一項之程序，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項259】

如請求項233至258中任一項之程序，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項260】

如請求項233至258中任一項之程序，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項261】

如請求項233至258中任一項之程序，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項262】

如請求項233至261中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID

NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、

NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項263】

如請求項233至262中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、

SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、

AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項264】

如請求項233至263中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO:

159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項265】

如請求項233至264中任一項之程序，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或

SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT

(SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及

PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及

AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66) 之 CDR3 序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45) 或 GGG (SEQ ID NO: 265) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77) 或 VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25) 之 CDR1 序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159) 之 CDR1 序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220) 之 CDR3 序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169) 之 CDR1 序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199) 之 CDR2 序列、及 ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179) 之 CDR1 序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209) 之 CDR2 序列、及 MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242) 之 CDR3 序

列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO:

69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項266】

如請求項233至265中任一項之程序，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項267】

如請求項233至265中任一項之程序，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項268】

如請求項233至267中任一項之程序，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE

DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL

VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY

CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR

EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV

YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE

FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項269】

如請求項233至268中任一項之程序，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項270】

如請求項269之程序，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項271】

如請求項270之程序，其中該連接子係多肽。

【請求項272】

如請求項271之程序，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項273】

如請求項269至272中任一項之程序，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項274】

如請求項269至272中任一項之程序，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項275】

如請求項233至274中任一項之程序，其中該程序不會抑制pIgR介導

的IgA胞吞轉送。

【請求項276】

如請求項275之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項277】

如請求項275或請求項276之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID

NO: 213)。

【請求項278】

如請求項275至277中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項279】

一種程序，其包含用於將分子提供至對象之步驟。

【請求項280】

如請求項279之程序，其中該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【請求項281】

如請求項280之程序，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項282】

如請求項279至281中任一項之程序，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【請求項283】

如請求項280至282中任一項之程序，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項284】

一種用於將分子提供至對象之固有層的系統，其包含適用於向該對

象投予之分子，該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送、或其組合來投予至該對象。

【請求項285】

如請求項284之系統，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項286】

如請求項285之系統，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項287】

如請求項284之系統，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項288】

如請求項287之系統，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【請求項289】

如請求項284之系統，其中該藥劑係疫苗。

【請求項290】

如請求項289之系統，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【請求項291】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞

外域5。

【請求項292】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項293】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項294】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項295】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域3。

【請求項296】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項297】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項298】

如請求項284至290中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項299】

如請求項284至298中任一項之系統，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項300】

如請求項284至298中任一項之系統，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項301】

如請求項284至300中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項302】

如請求項284至300中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項303】

如請求項284至300中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項304】

如請求項284至303中任一項之系統，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項305】

如請求項284至303中任一項之系統，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項306】

如請求項284至305中任一項之系統，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項307】

如請求項284至305中任一項之系統，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項308】

如請求項284至305中任一項之系統，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項309】

如請求項284至308中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、

TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項310】

如請求項284至309中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之 CDR2 序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG

(SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO:

212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項311】

如請求項284至310中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID

NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項312】

如請求項284至311中任一項之系統，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID

NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID

NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、

RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA

(SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY

(SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、

AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項313】

如請求項284至312中任一項之系統，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE

DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項314】

如請求項284至312中任一項之系統，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE
REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT
AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項315】

如請求項284至314中任一項之系統，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE
FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPE
DTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQREL
VARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYY
CKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA

VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY

YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:

99)、

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV

YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS

FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE

FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA

VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID

NO: 102)、或

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE

REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT

AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項316】

如請求項284至315中任一項之系統，其中該單域抗體經基因融合或

化學接合至該藥劑。

【請求項317】

如請求項316之系統，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項318】

如請求項317之系統，其中該連接子係多肽。

【請求項319】

如請求項318之系統，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項320】

如請求項316至319中任一項之系統，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項321】

如請求項316至319中任一項之系統，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項322】

如請求項284至321中任一項之系統，其中該系統不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項323】

如請求項322之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：

SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項324】

如請求項322或請求項323之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、

AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或 SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項325】

如請求項322至324中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之

CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY

(SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項326】

一種系統，其包含用於將分子提供至對象之固有層的構件。

【請求項327】

如請求項326之系統，其中該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【請求項328】

如請求項327之系統，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

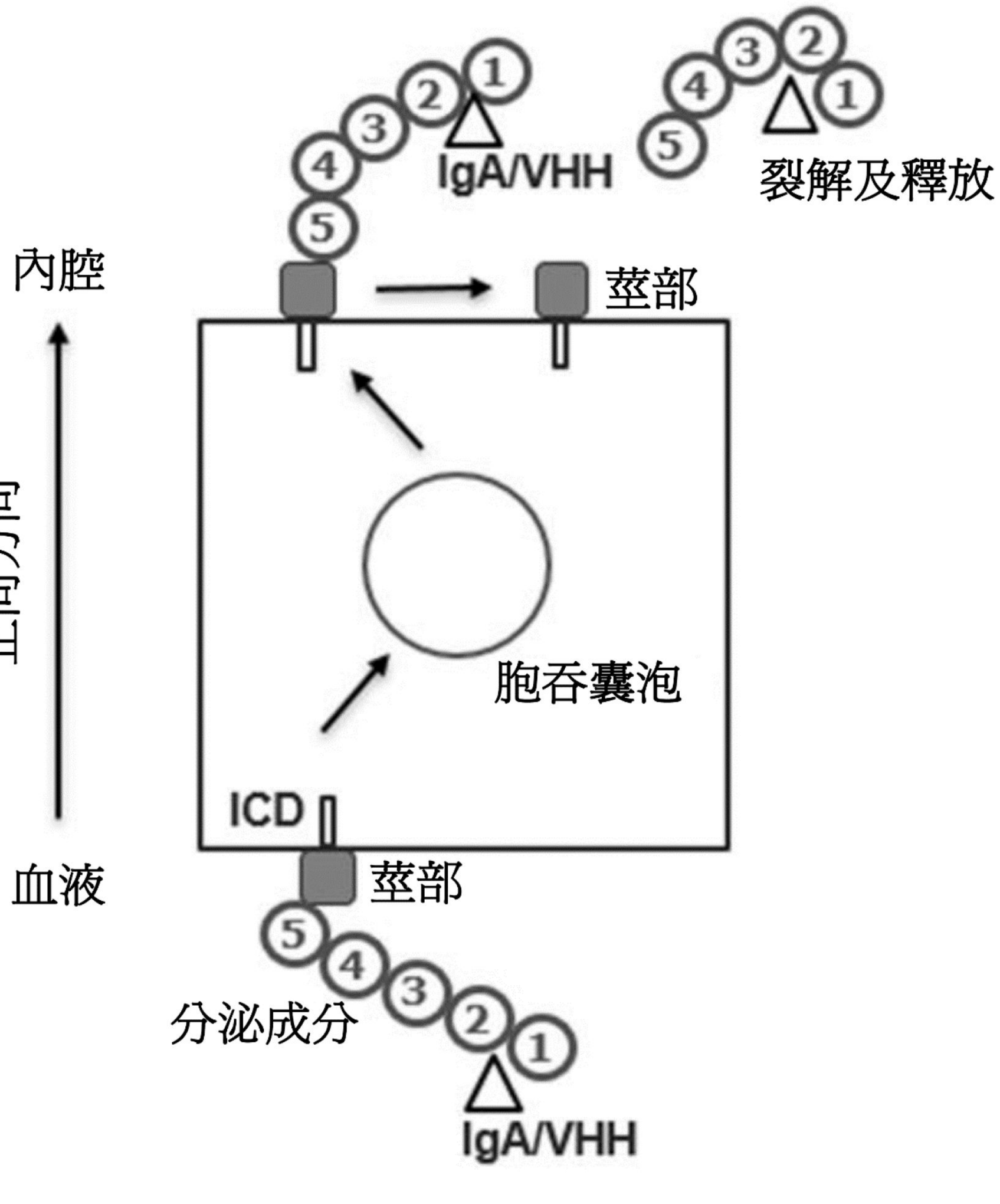
【請求項329】

如請求項326至328中任一項之系統，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

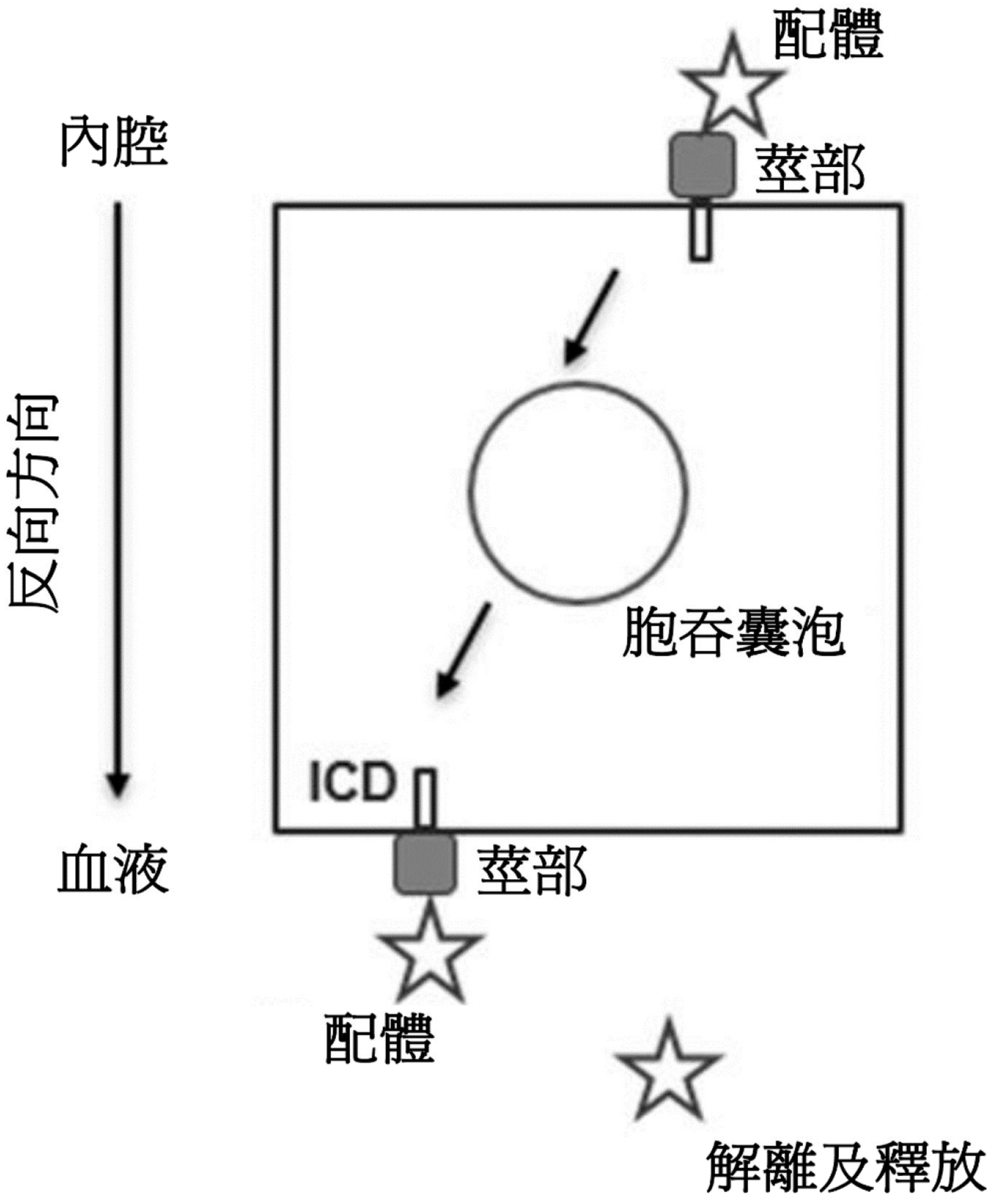
【請求項330】

如請求項327至329中任一項之系統，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

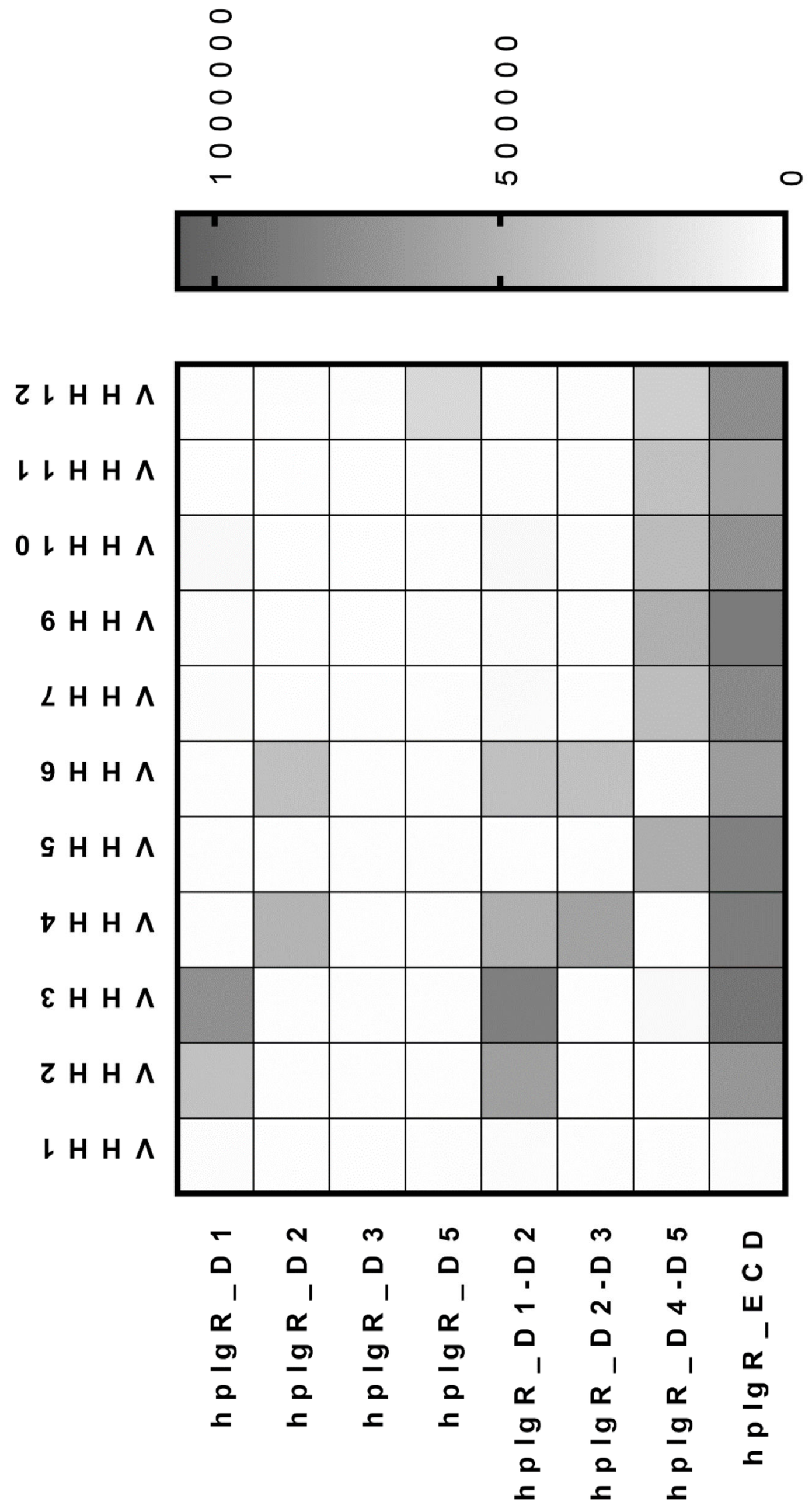
【發明圖式】



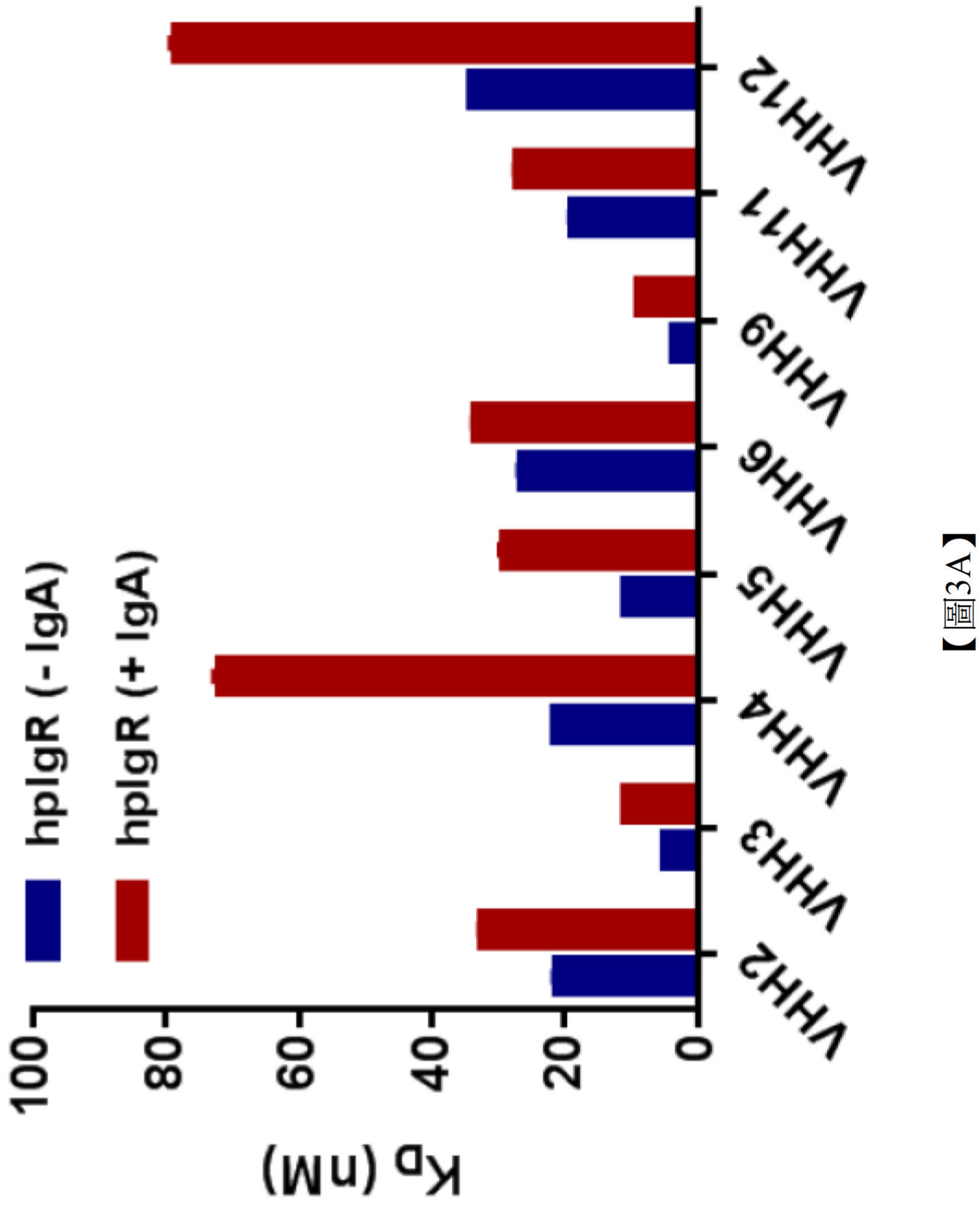
【圖1A】



【圖1B】

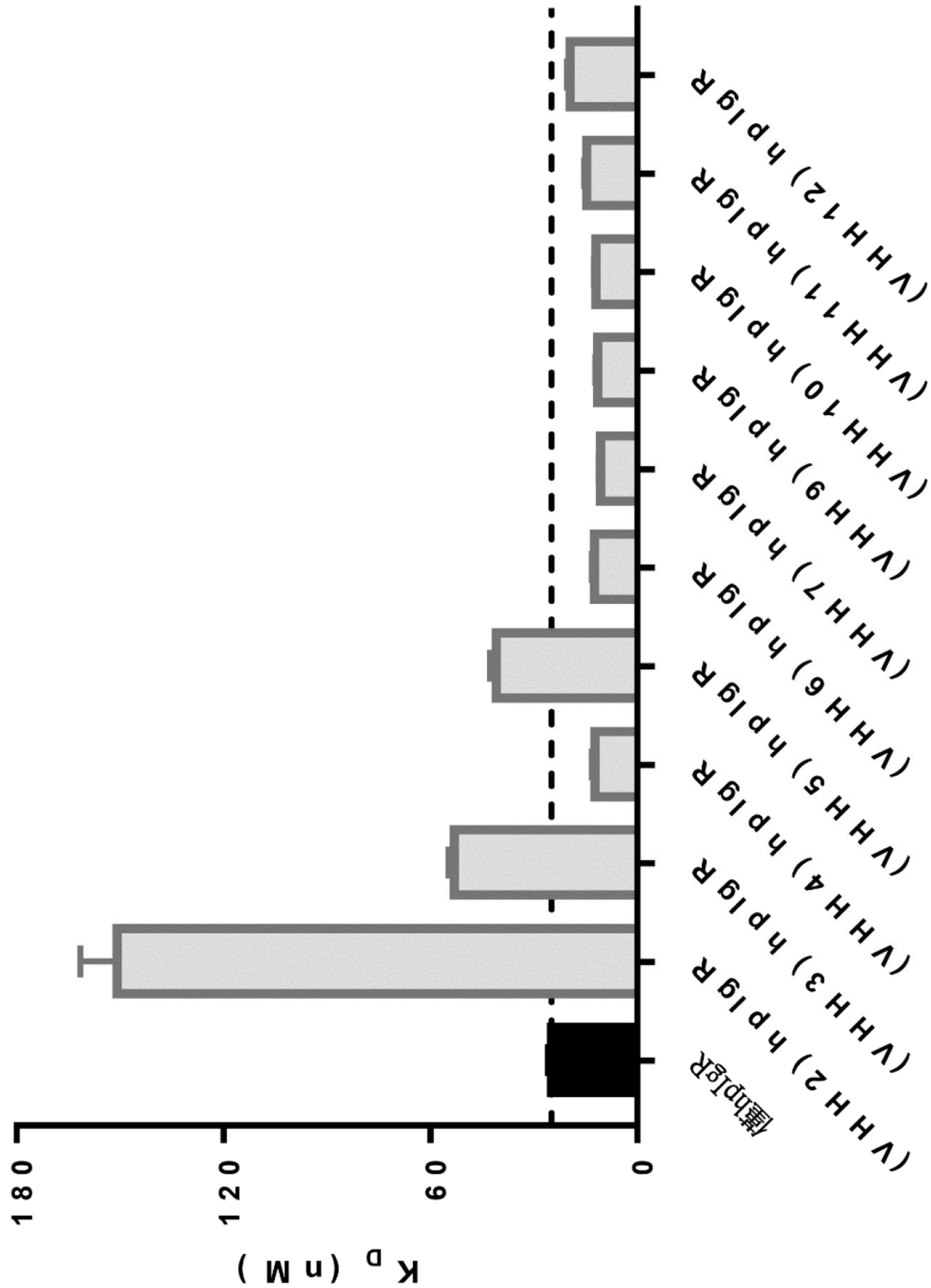

1000000
500000
0
VHH1
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
hp lgR_D1
hp lgR_D2
hp lgR_D3
hp lgR_D5
hp lgR_D1-D2
hp lgR_D2-D3
hp lgR_D4-D5
hp lgR_ECD

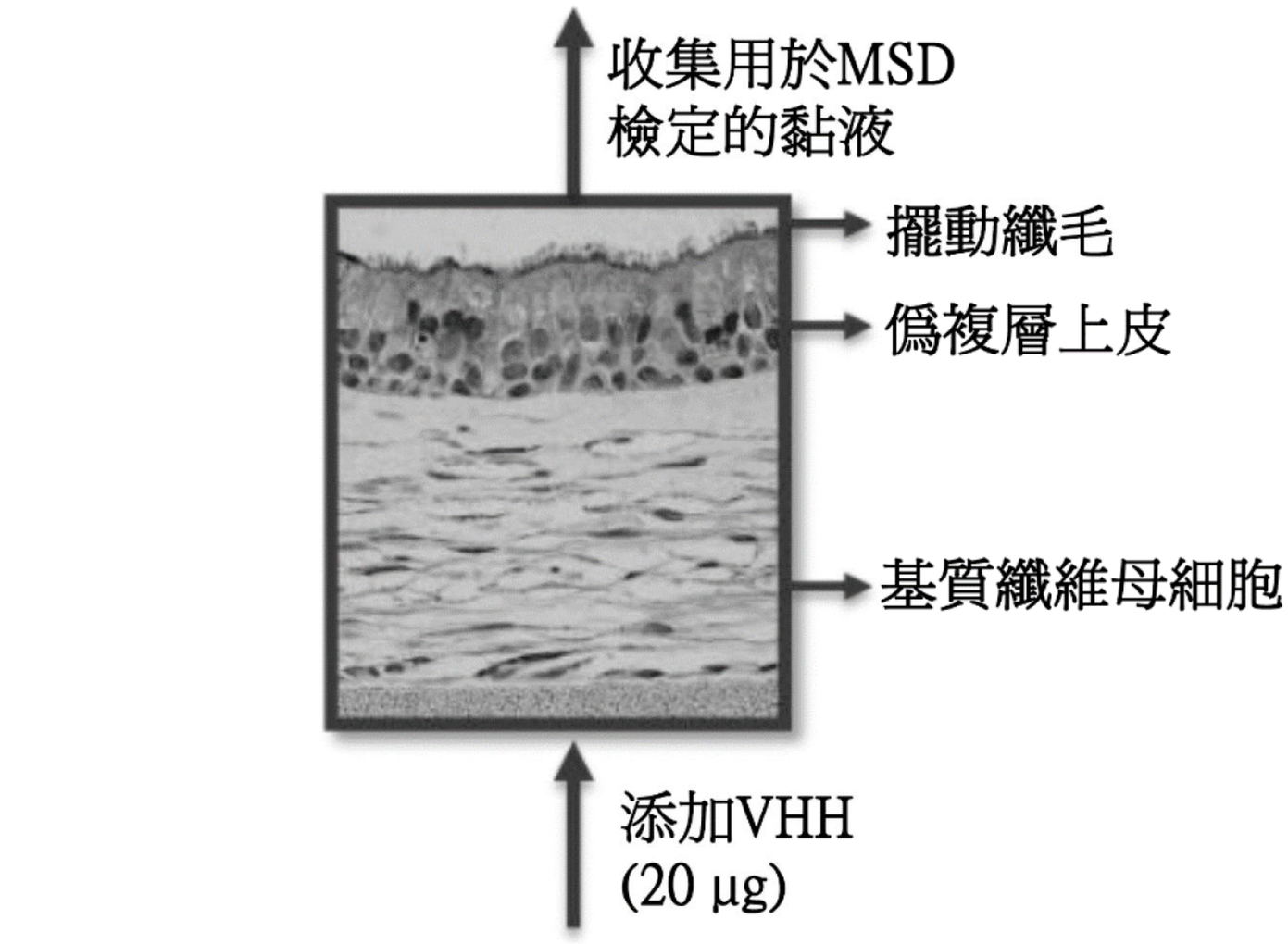
【圖2】

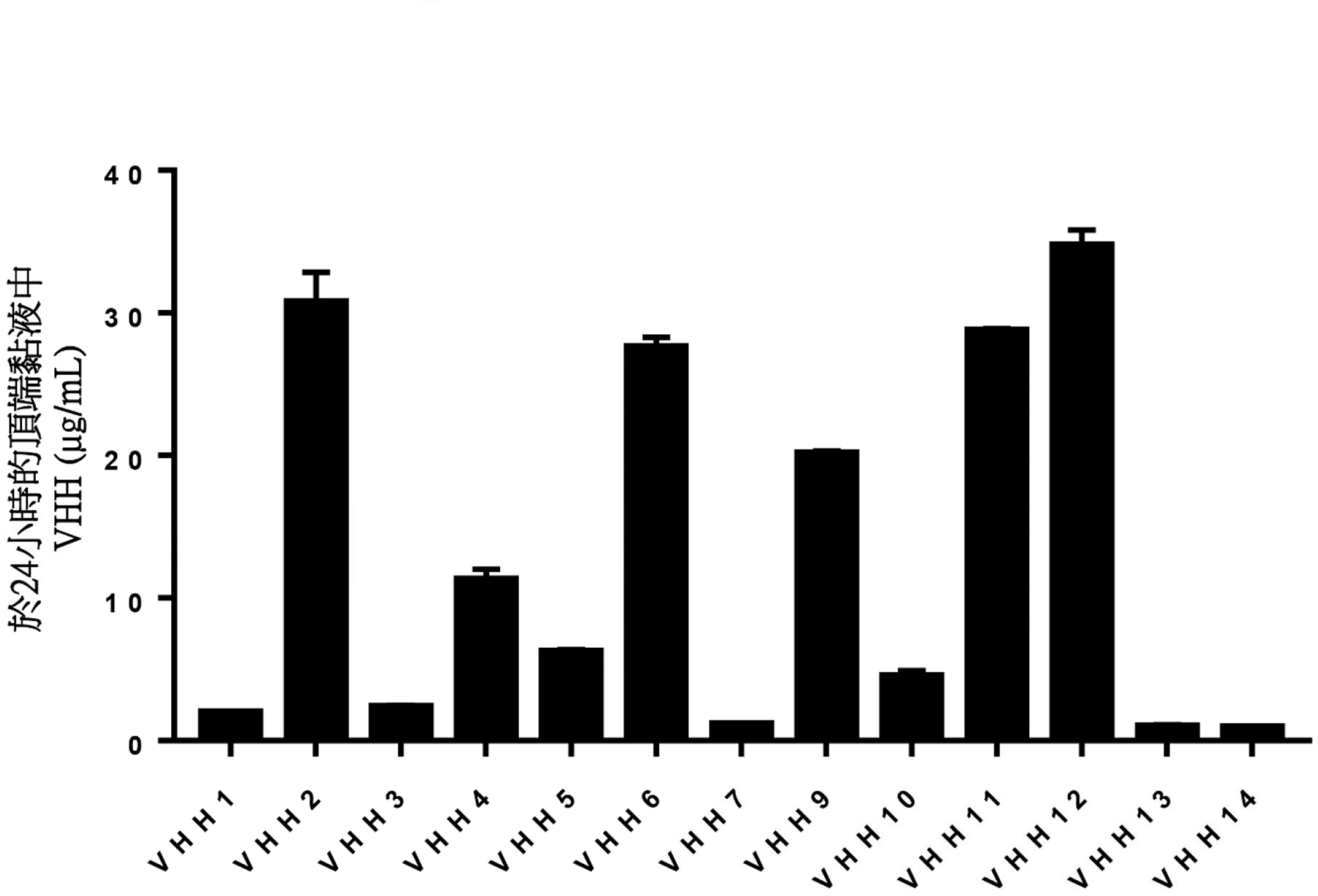

hplgR (- IgA)
hplgR (+ IgA)
K_D (nM)
0
20
40
60
80
100
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖3A】

【圖3B】

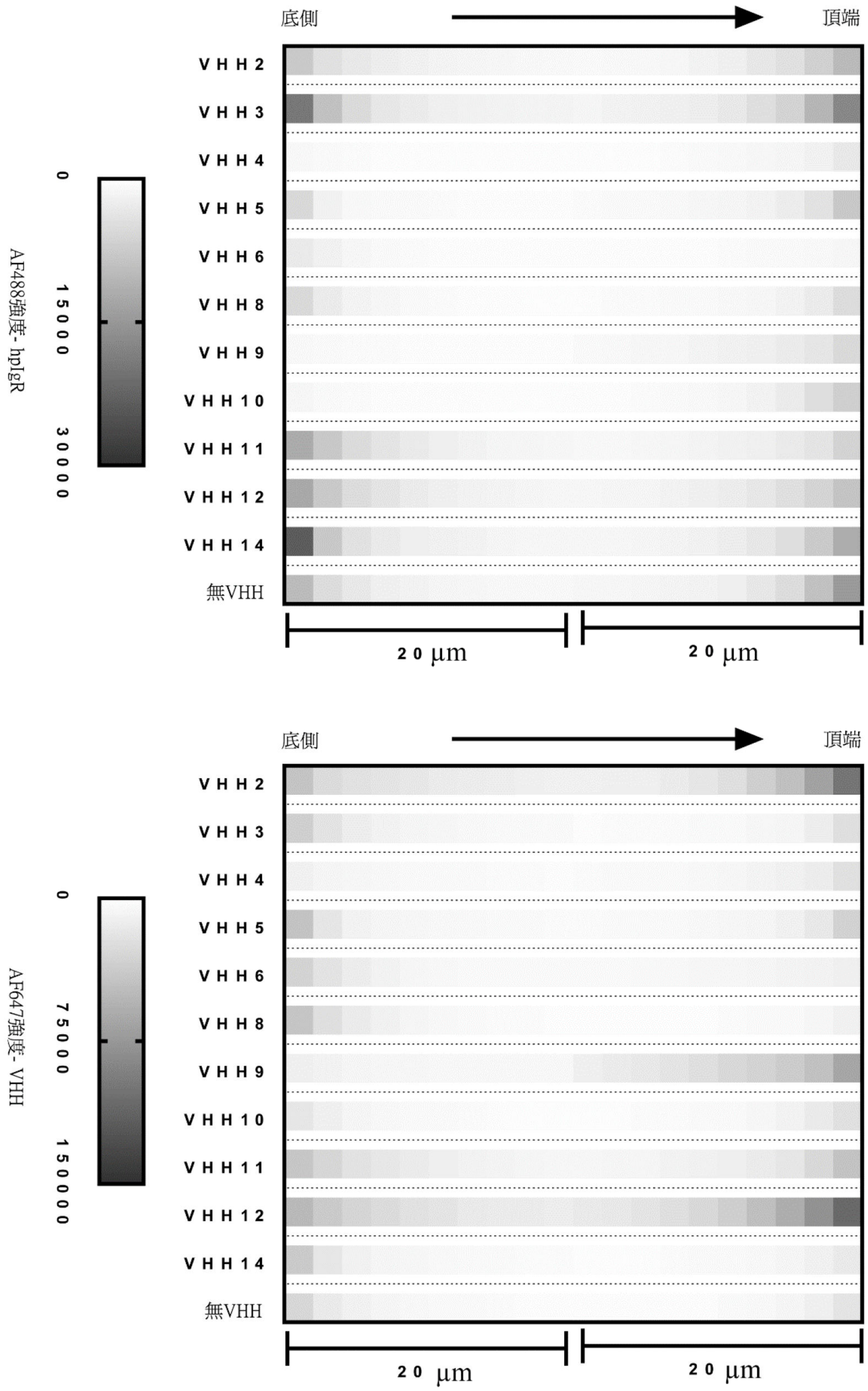

與固定化IgA的結合
K D (n M)
0
60
120
180
駱hpIgR
(VHH2) hpIgR
(VHH3) hpIgR
(VHH4) hpIgR
(VHH5) hpIgR
(VHH9) hpIgR
(VHH7) hpIgR
(VHH6) hpIgR
(VHH10) hpIgR
(VHH11) hpIgR
(VHH12) hpIgR

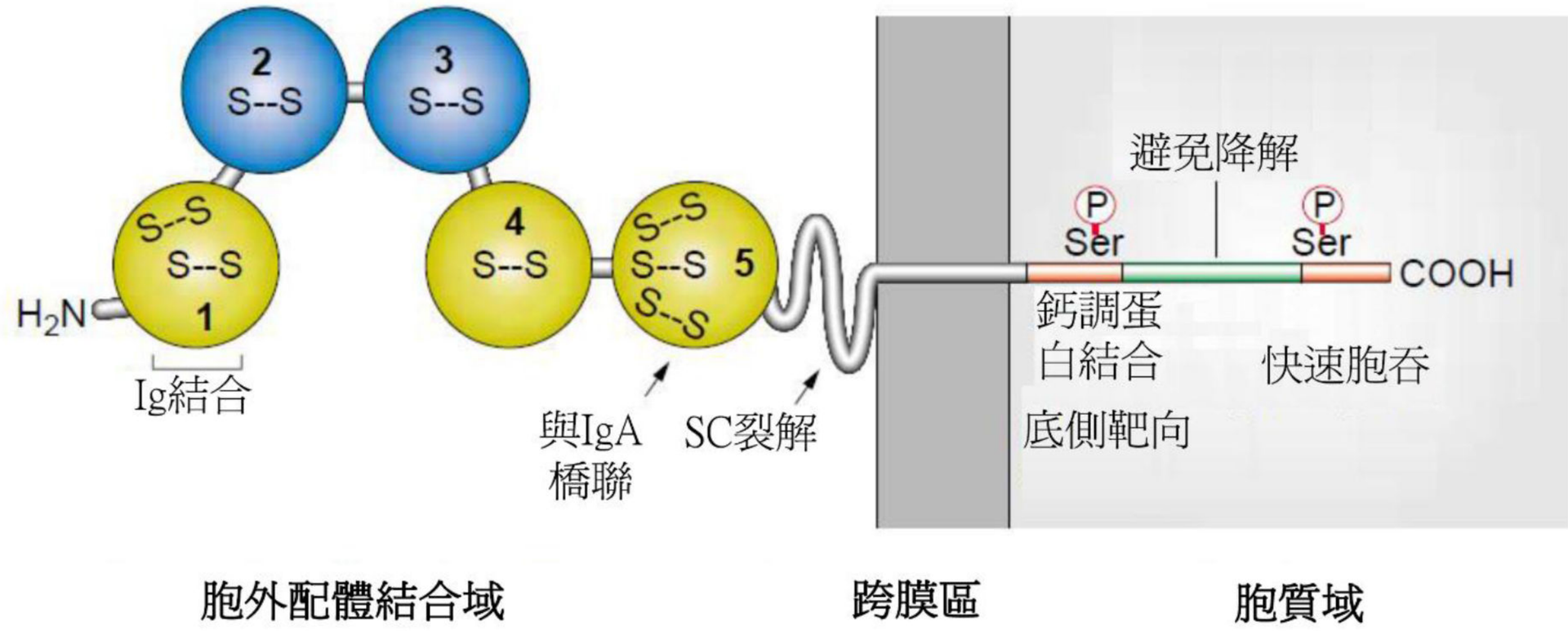

收集用於MSD
檢定的黏液
擺動纖毛
偽複層上皮
基質纖維母細胞
添加VHH
(20 μg)


於24小時的頂端黏液中
VHH (μg/mL)
40
30
20
10
0
VHH1
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH13
VHH14

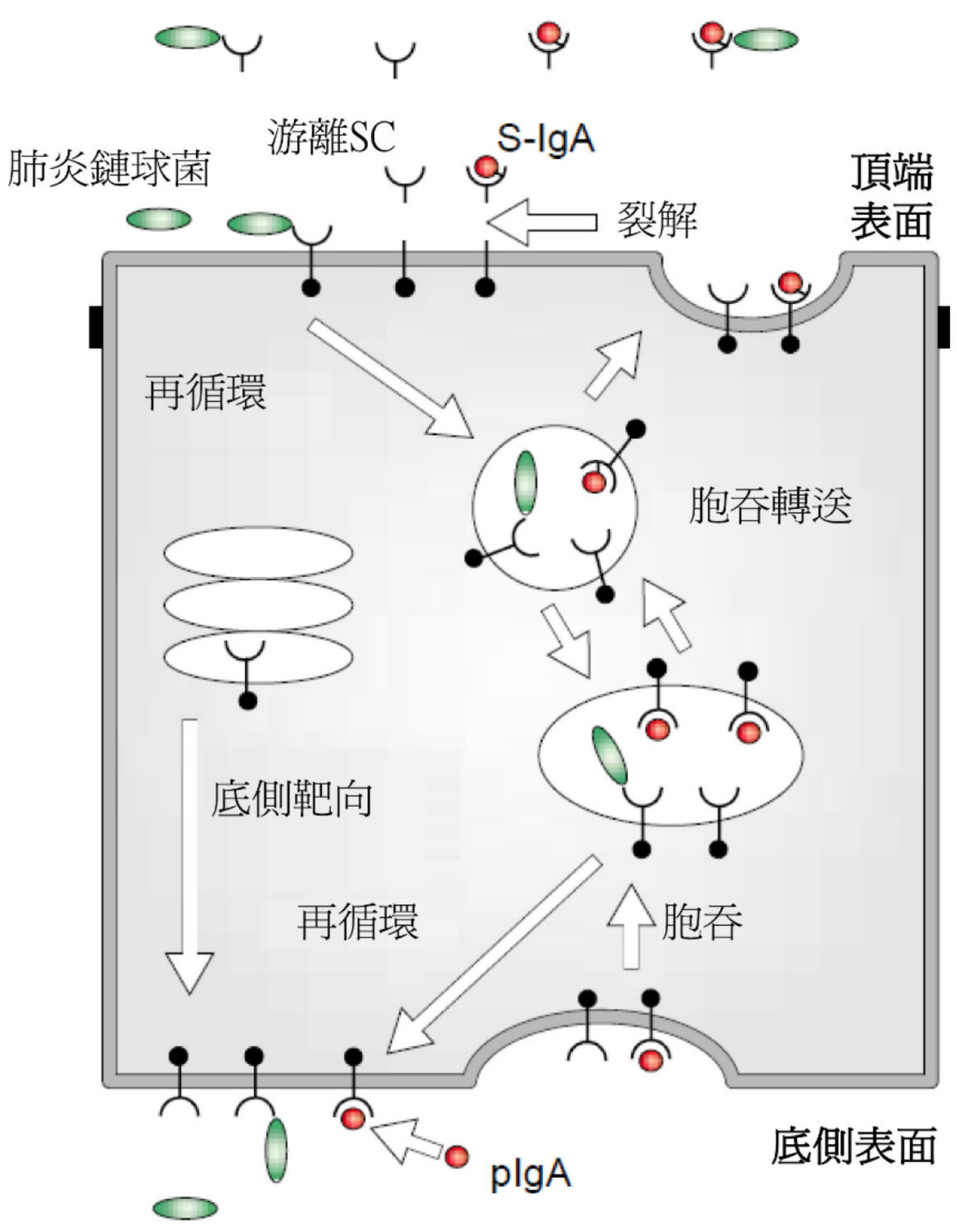
【圖4】

【圖5】

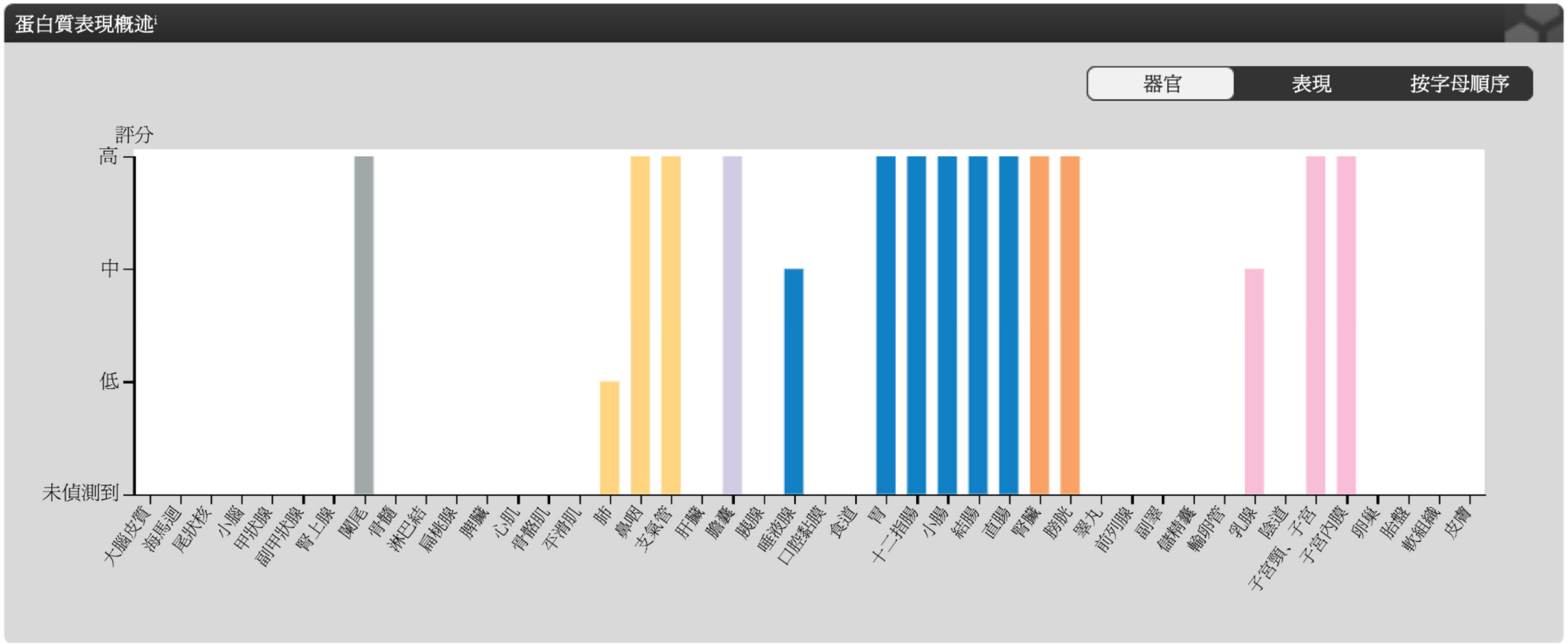

底側
頂端
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH14
無VHH
20 μm
20 μm
AF488強度- hpIgR
0
15000
30000
底側
頂端
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH14
無VHH
20 μm
20 μm
AF647強度- VHH
0
75000
150000


2
S--S
3
S--S
S--S
S--S
1
H2N
4
S--S
S--S
S--S
5
Ig結合
與IgA
橋聯
SC裂解
避免降解
P
Ser
P
Ser
COOH
鈣調蛋
白結合
快速胞吞
底側靶向
胞外配體結合域
跨膜區
胞質域

【圖6A】

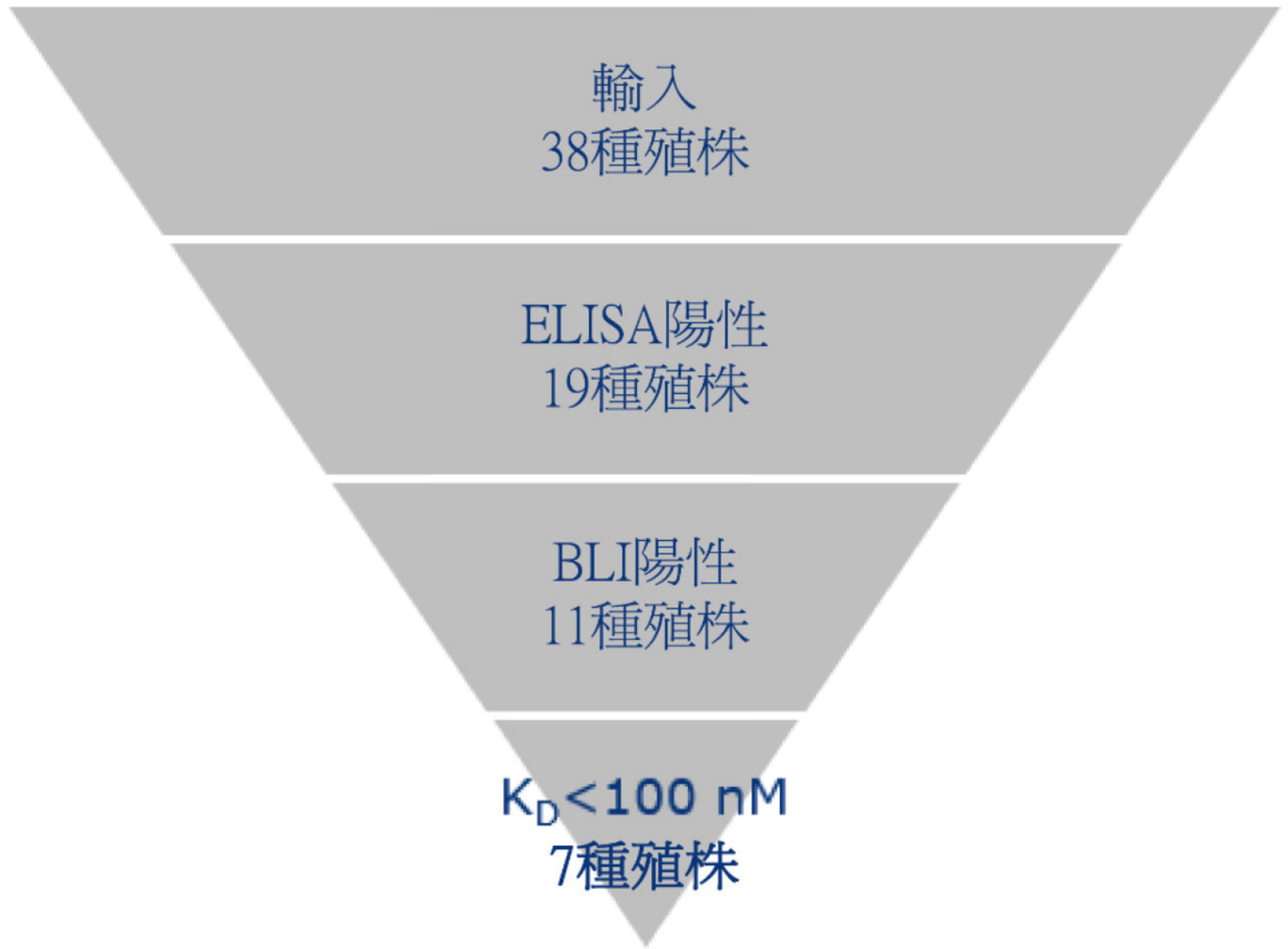

肺炎鏈球菌
游離SC
S-IgA
裂解
頂端
表面
再循環
胞吞轉送
底側靶向
再循環
胞吞
pIgA
底側表面

【圖6B】


蛋白質表現概述[i]
器官
表現
按字母順序
評分
高
中
低
未偵測到
大腦皮質
海馬迴
尾狀核
小腦
甲狀腺
副甲狀腺
腎上腺
闌尾
骨髓
淋巴結
扁桃腺
脾臟
心肌
骨骼肌
平滑肌
肺
鼻咽
支氣管
肝臟
膽囊
膀胱
唾液腺
口腔黏膜
食道
胃
十二指腸
小腸
結腸
直腸
腎臟
膀胱
睪丸
前列腺
副睪
儲精囊
輸卵管
乳腺
陰道
子宮頸、子宮
子宮內膜
卵巢
胎盤
軟組織
皮膚

【圖7】

自mpIgR抗原產生的VHH

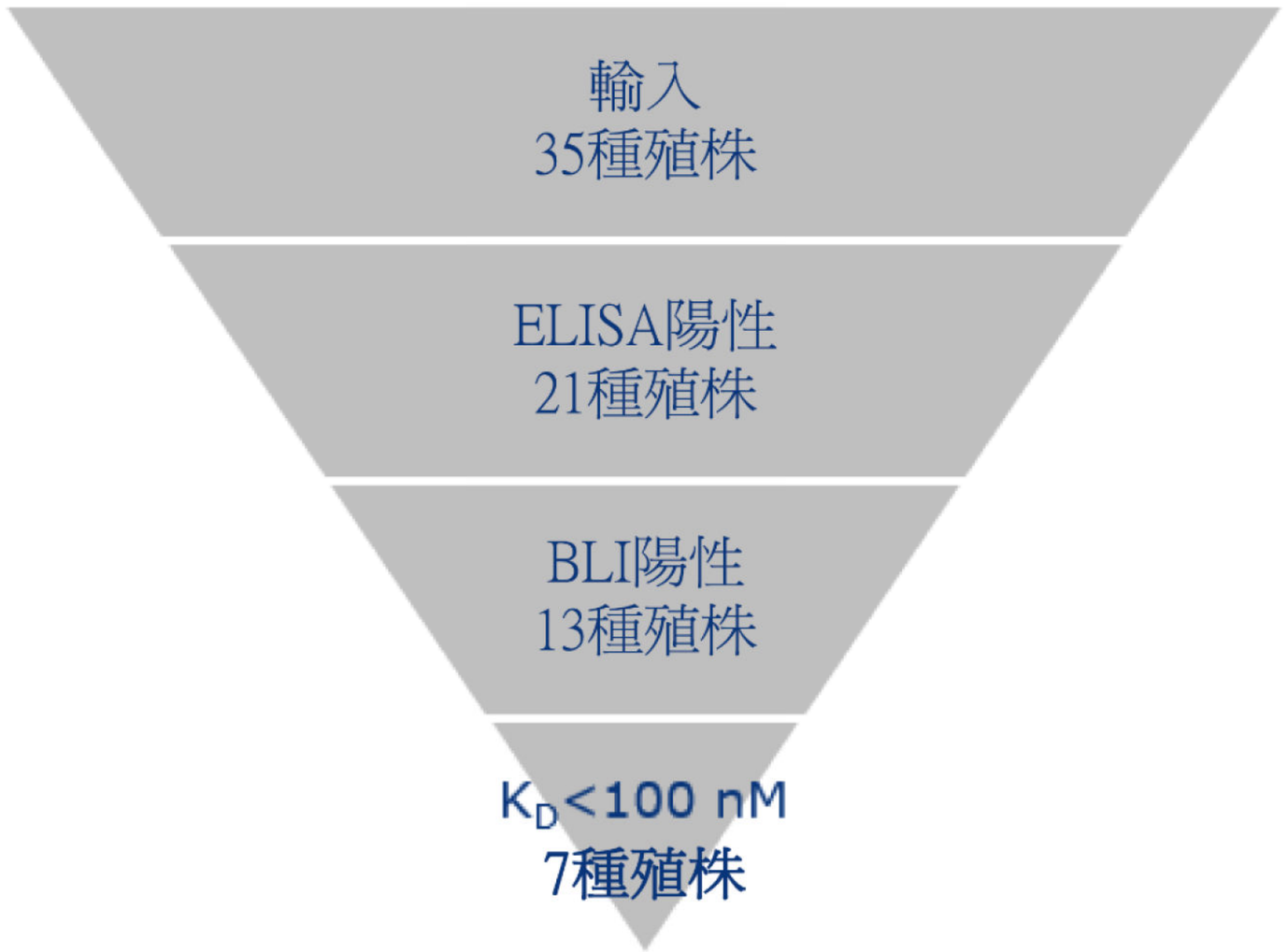


K_D值(nM)

VHH#	mpIgR	hpIgR
072	13	75
089	2	-
140	7	-
167	58	-
220	1	-
338	1	22
428	70	-

【圖8】

自hpIgR抗原產生的VHH

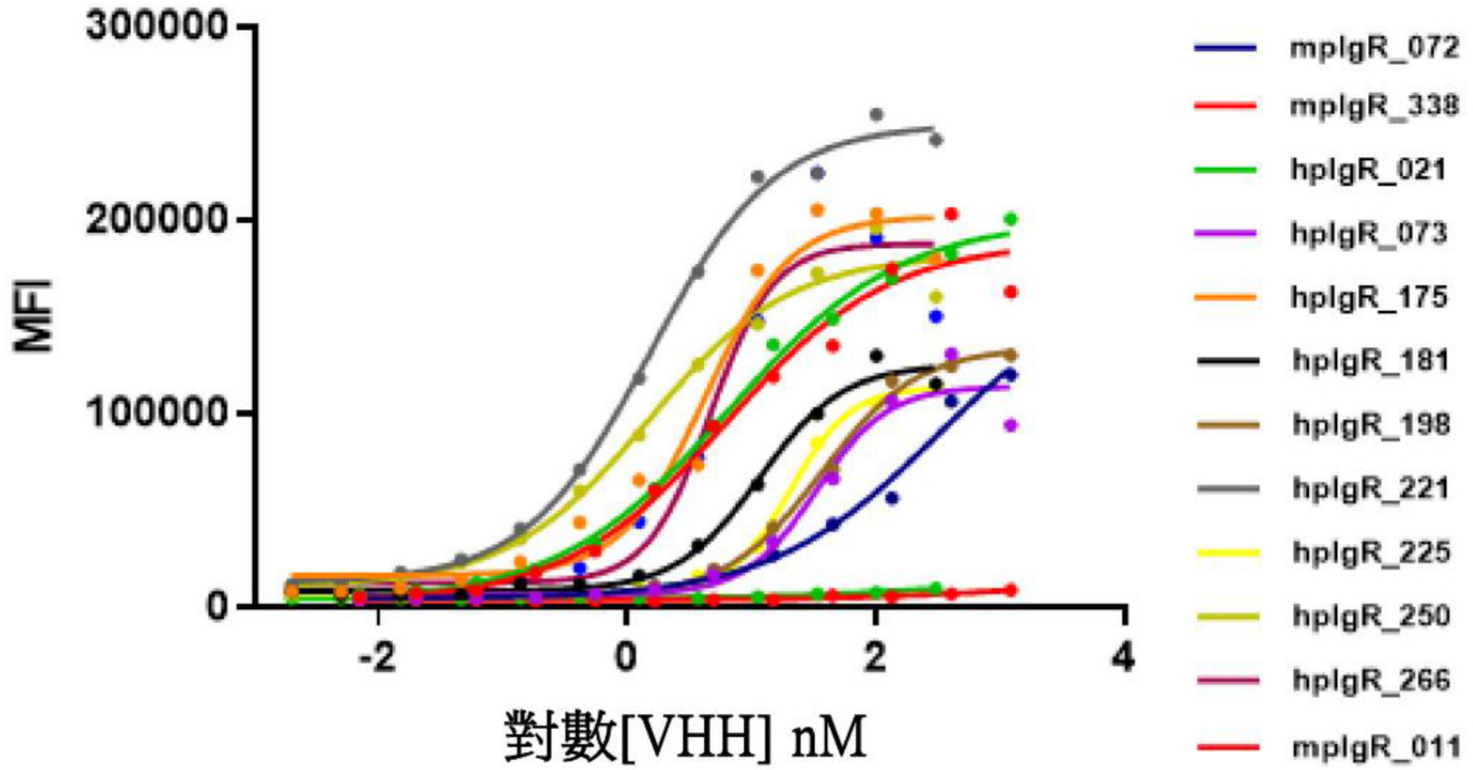


K_D值(nM)

VHH#	hpIgR	mpIgR
021	5	40
073	22	-
175	11	-
181	27	-
221	4	-
250	19	-
266	34	-

【圖9】

VHH分子與MDCK-hpIgR細胞的結合



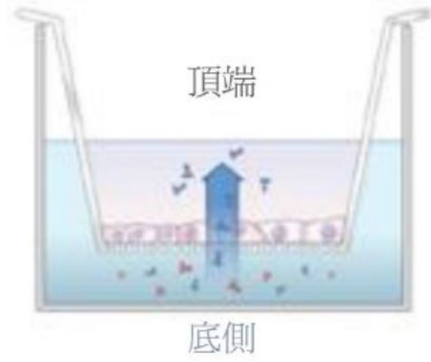
VHH	EC_{50} (nM)
mpIgR_072	298.8
mpIgR_338	6.3
hpIgR_021	6.4
hpIgR_073	32.9
hpIgR_175	4.3
hpIgR_181	11.5
hpIgR_198	36.4
hpIgR_221	1.5
hpIgR_225	20.4
hpIgR_250	1.5
hpIgR_266	4.6

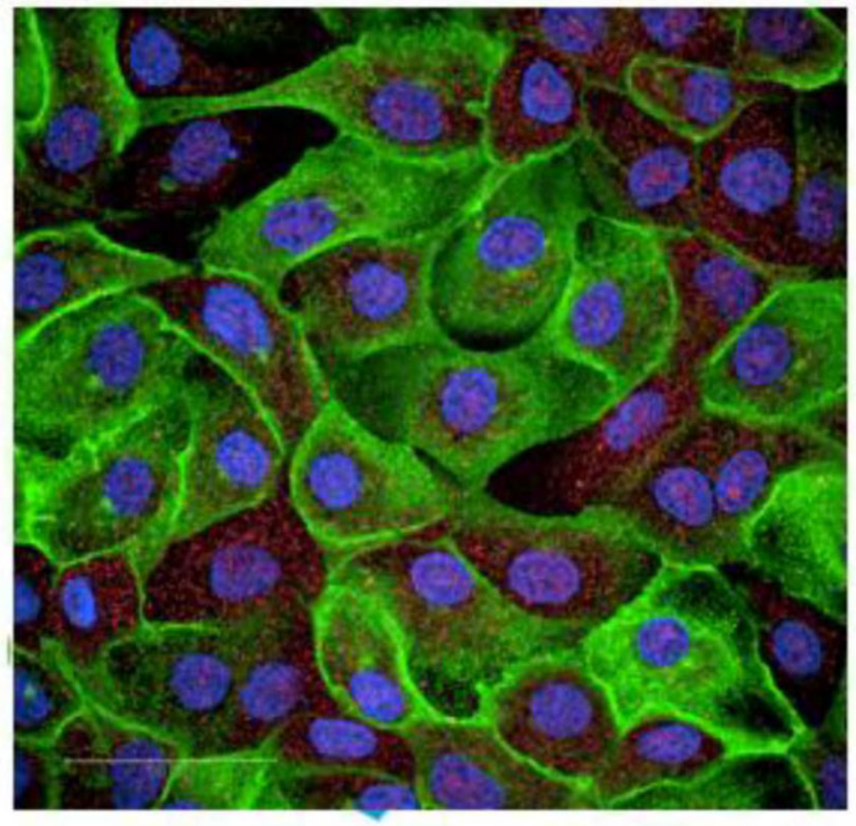
【圖10】

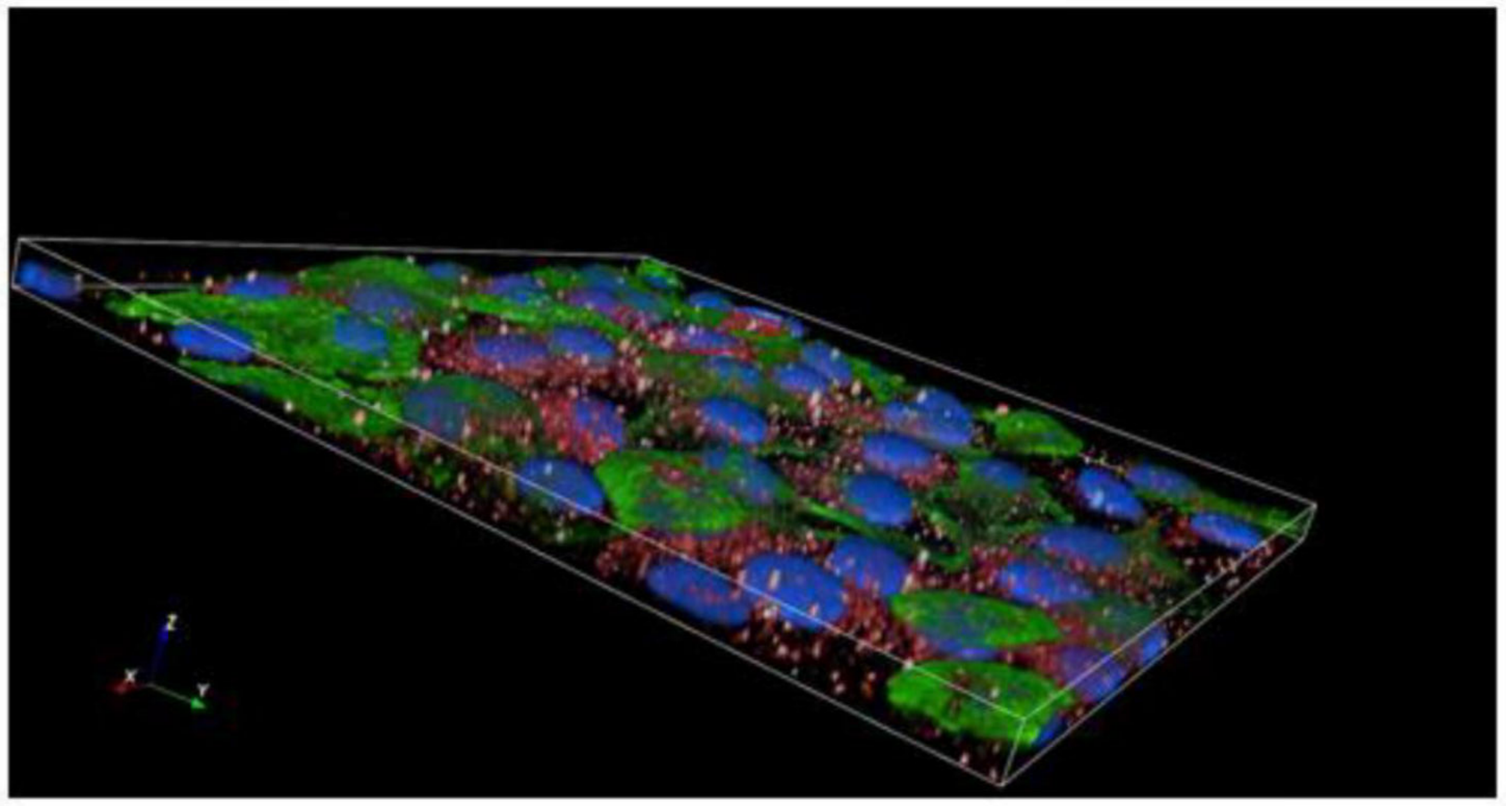
MDCK-hpIgR細胞形成極化單層

- 染色顯示hpIgR位於細胞單層之表面及內部
- 單層內hpIgR染色的分布並不均勻
- 初始實驗顯示hpIgR受體密度係~6000個/細胞

- 藍色-Hoechst
- 綠色-抗PIGR
- 紅色-抗Rab5

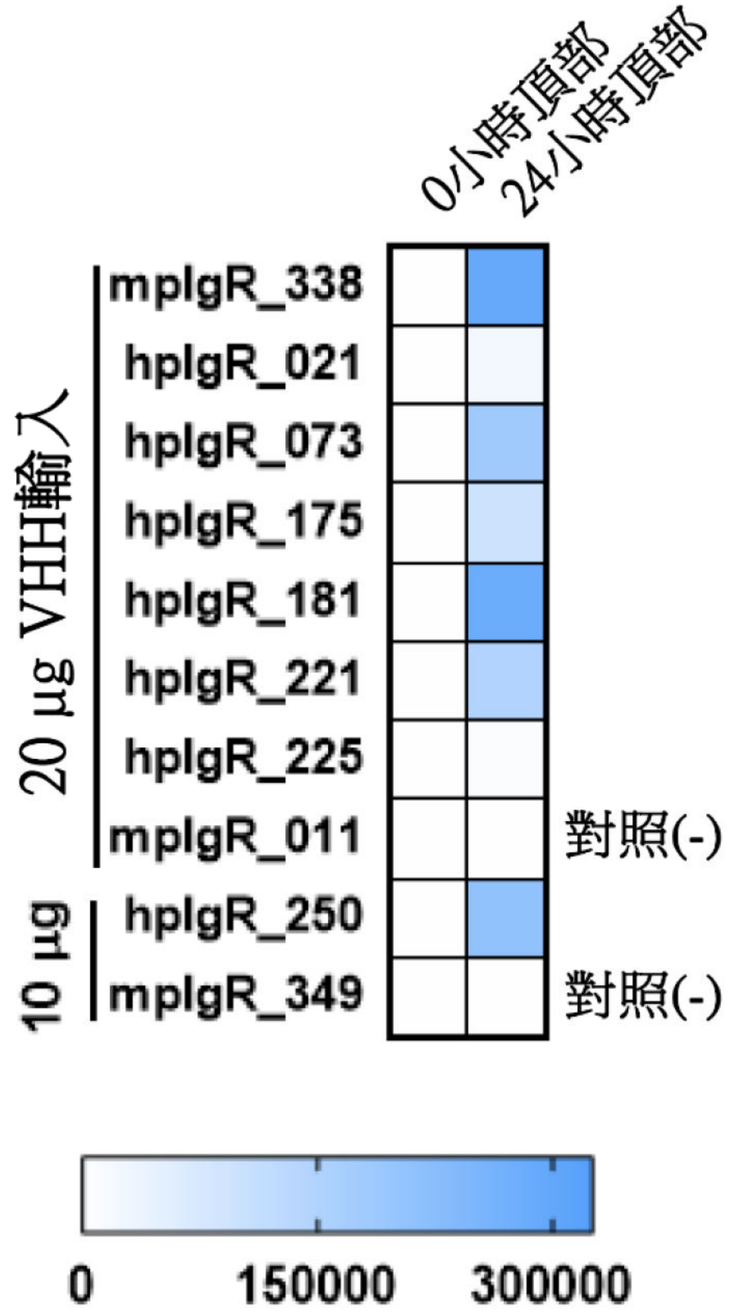


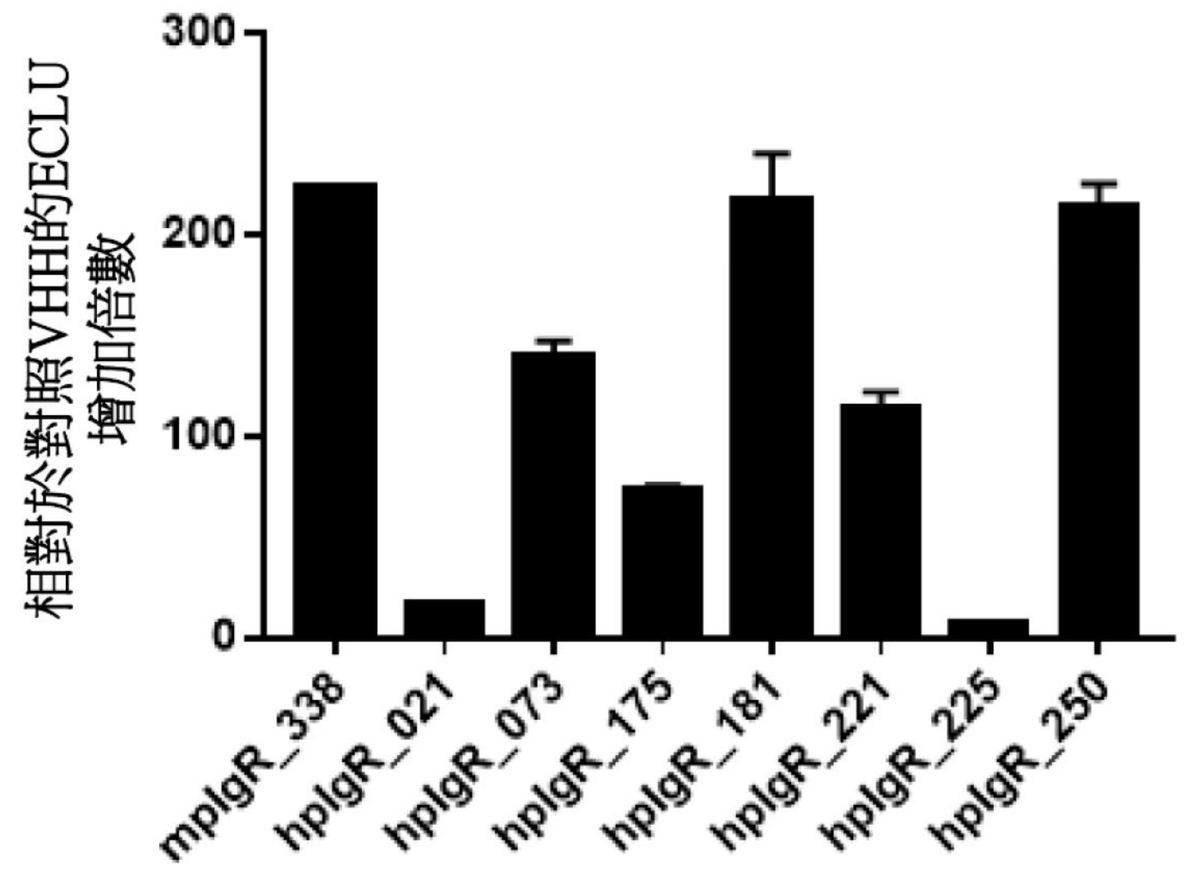




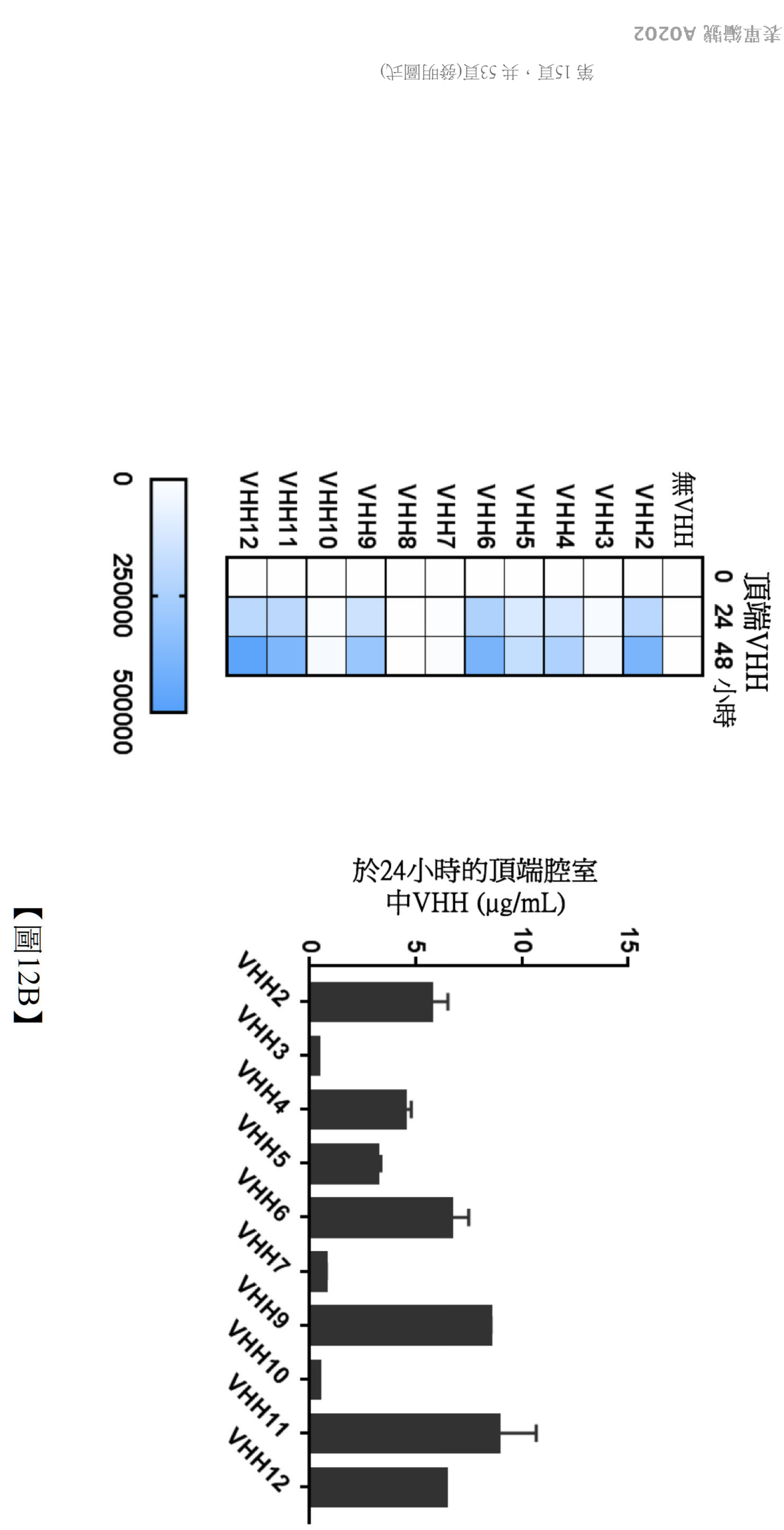
【圖11】

使用MDCK-hpIgR細胞進行的VHH胞吞轉送檢定

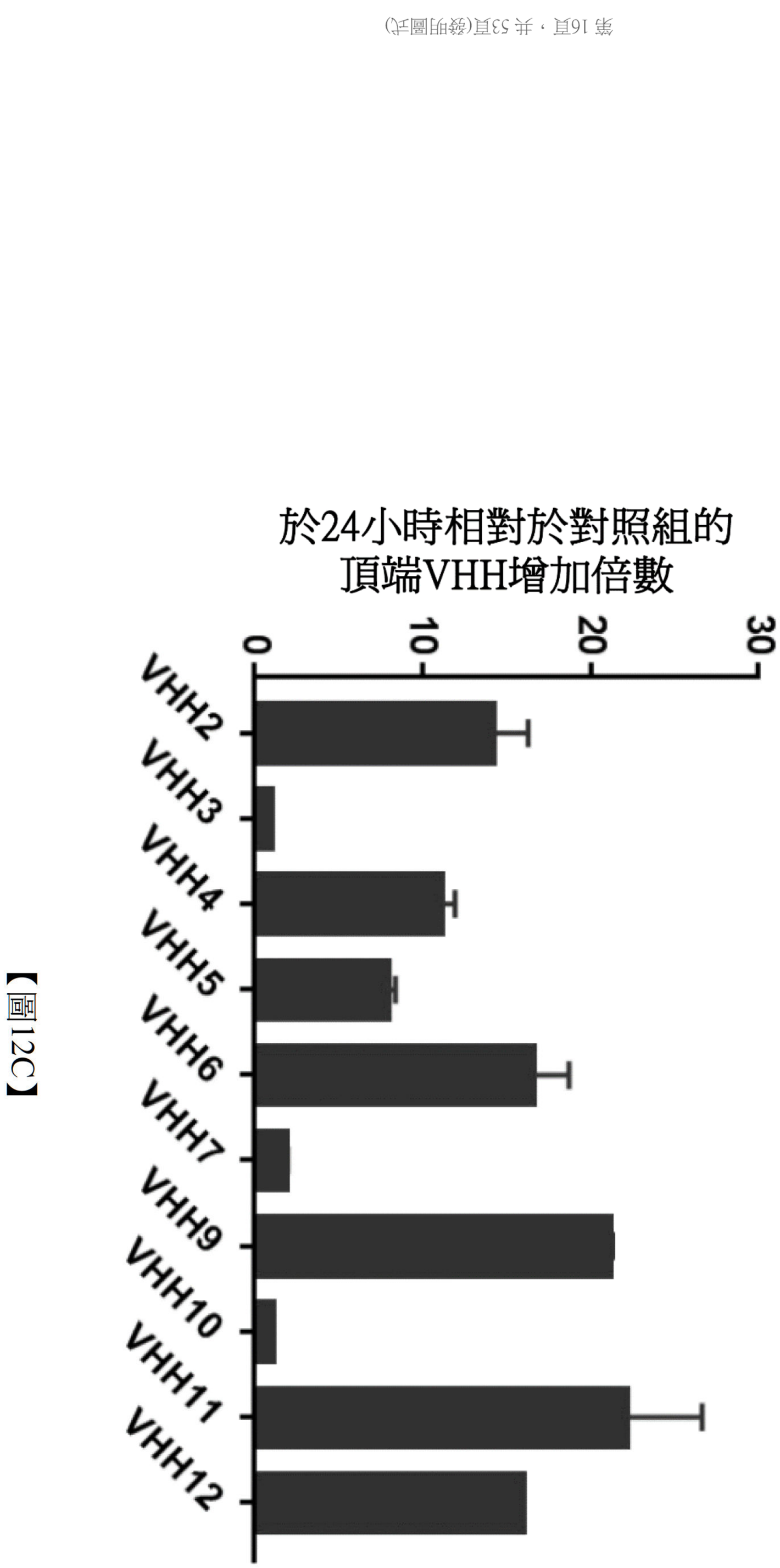




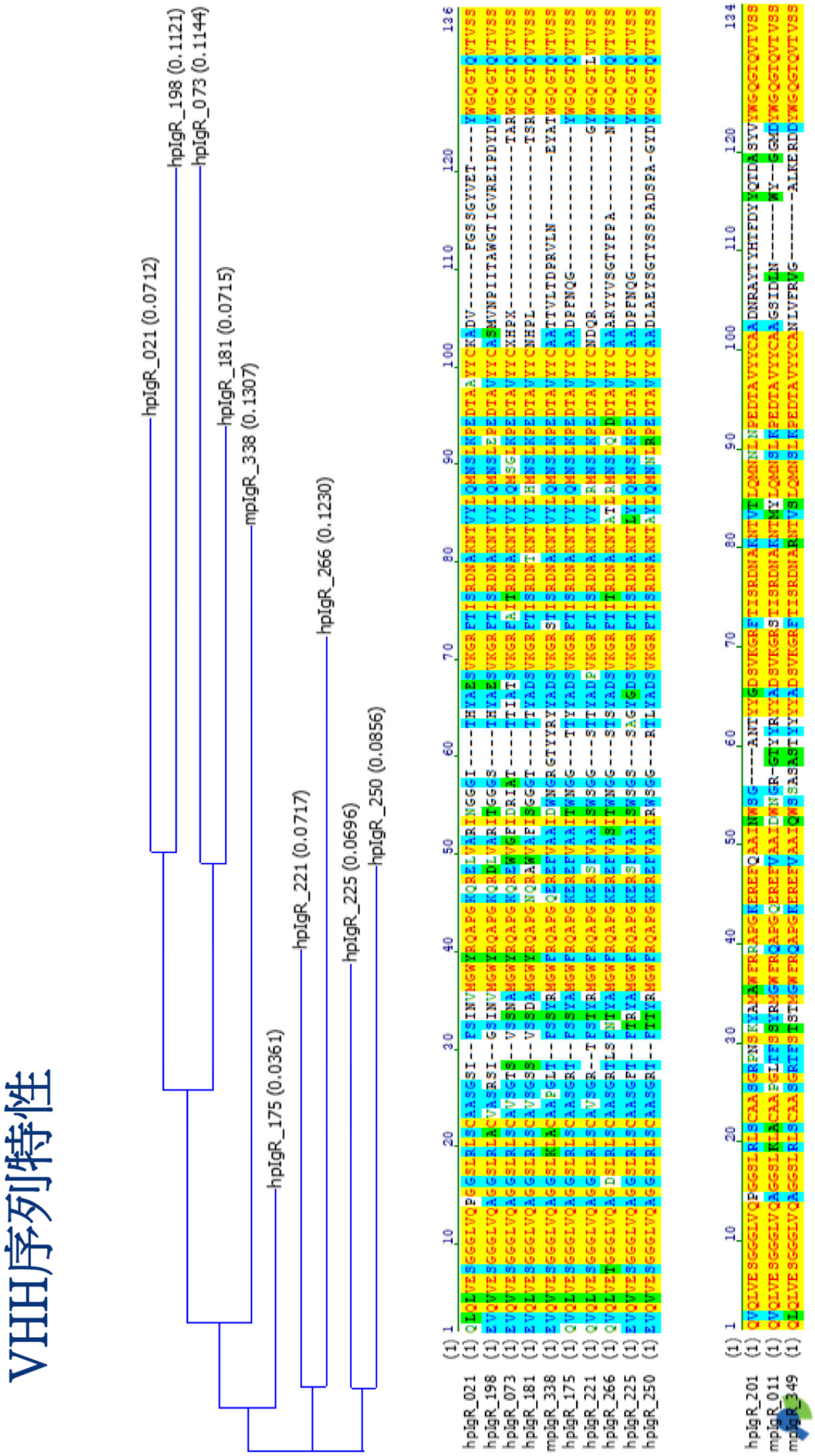
【圖12A】


頂端VHH
0 24 48 小時
無VHH
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
0
250000
500000
於24小時的頂端腔室
中VHH (μg/mL)
0
5
10
15
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖12B】


於24小時相對於對照組的
頂端VHH增加倍數
0
10
20
30
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖12C】


VHH序列特性
hpIgR_021 (0.0712)
hpIgR_198 (0.1121)
hpIgR_073 (0.1144)
hpIgR_181 (0.0715)
mpIgR_338 (0.1307)
hpIgR_266 (0.1230)
hpIgR_175 (0.0361)
hpIgR_221 (0.0717)
hpIgR_225 (0.0696)
hpIgR_250 (0.0856)
hpIgR_201
mpIgR_011
mpIgR_349

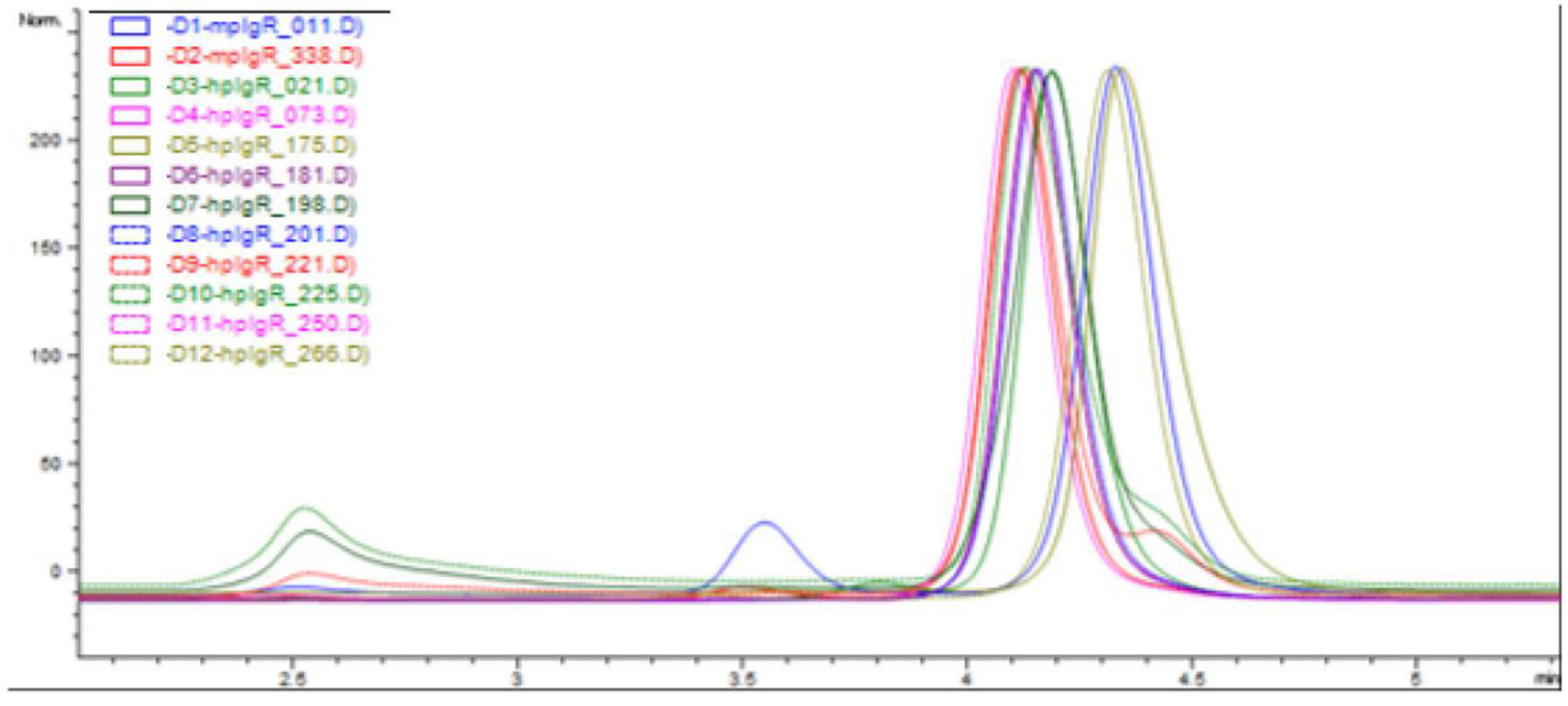
【圖13】

純化彙總

VHH #	VHH名稱	CHO表現體積	純化方法	濃度mg/mL	產量mg	緩衝液
VHH1	mpIgR_011	35	MabSelect	2.5	8.4	PBS, pH 7.2
VHH2	mpIgR_338	35	MabSelect	1.8	6.1	PBS, pH 7.2
VHH3	hpIgR_021	35	MabSelect	2.5	8.5	PBS, pH 7.2
VHH4	hpIgR_073	35	MabSelect	1.8	6.0	PBS, pH 7.2
VHH5	hpIgR_175	35	MabSelect	2.3	7.8	PBS, pH 7.2
VHH6	hpIgR_181	35	MabSelect	2.4	8.2	PBS, pH 7.2
VHH7	hpIgR_198	35	MabSelect	0.9	3.0	PBS, pH 7.2
VHH8	hpIgR_201	35	MabSelect	2.0	6.9	PBS, pH 7.2
VHH9	hpIgR_221	35	MabSelect	1.5	5.0	PBS, pH 7.2
VHH10	hpIgR_225	35	MabSelect	0.8	2.6	PBS, pH 7.2
VHH11	hpIgR_250	35	MabSelect	1.6	5.4	PBS, pH 7.2
VHH12	hpIgR_266	35	MabSelect	1.1	3.8	PBS, pH 7.2

【圖14】

由A-SEC得出之VHH純度

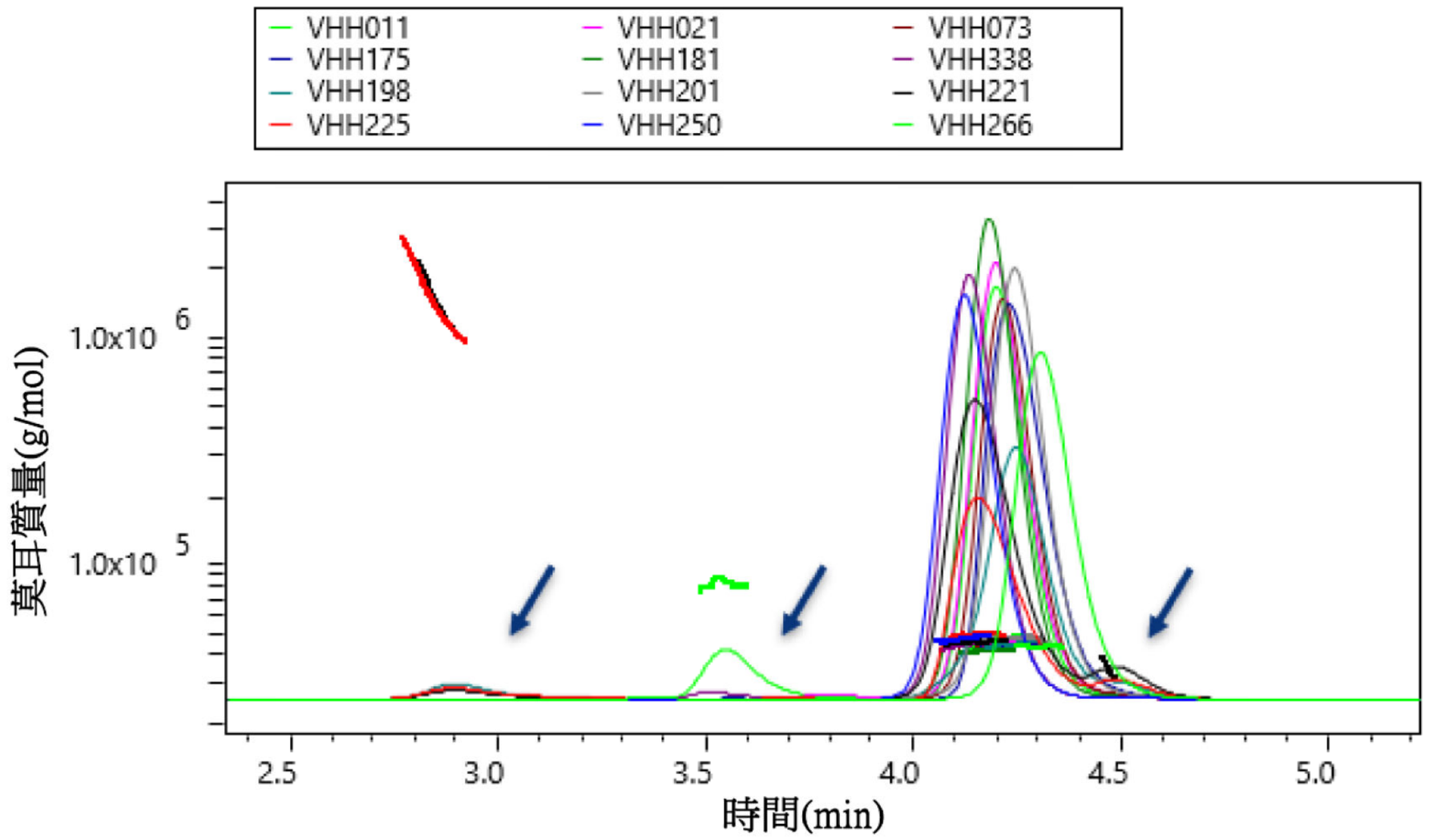


VHH #	VHH名稱	單體%
VHH1	mpIgR_011	**86.2**
VHH2	mpIgR_338	**96.5**
VHH3	hpIgR_021	**95.5**
VHH4	hpIgR_073	**98.8**
VHH5	hpIgR_175	**98.7**
VHH6	hpIgR_181	**99.3**
VHH7	hpIgR_198	**84.7**
VHH8	hpIgR_201	**99.2**
VHH9	hpIgR_221	**89.1**
VHH10	hpIgR_225	**80.2**
VHH11	hpIgR_250	**99.6**
VHH12	hpIgR_266	**99.2**

【圖15】

C231362DA.pdf
109126094
表單編號 A0202
第 20頁，共 53頁(發明圖式)

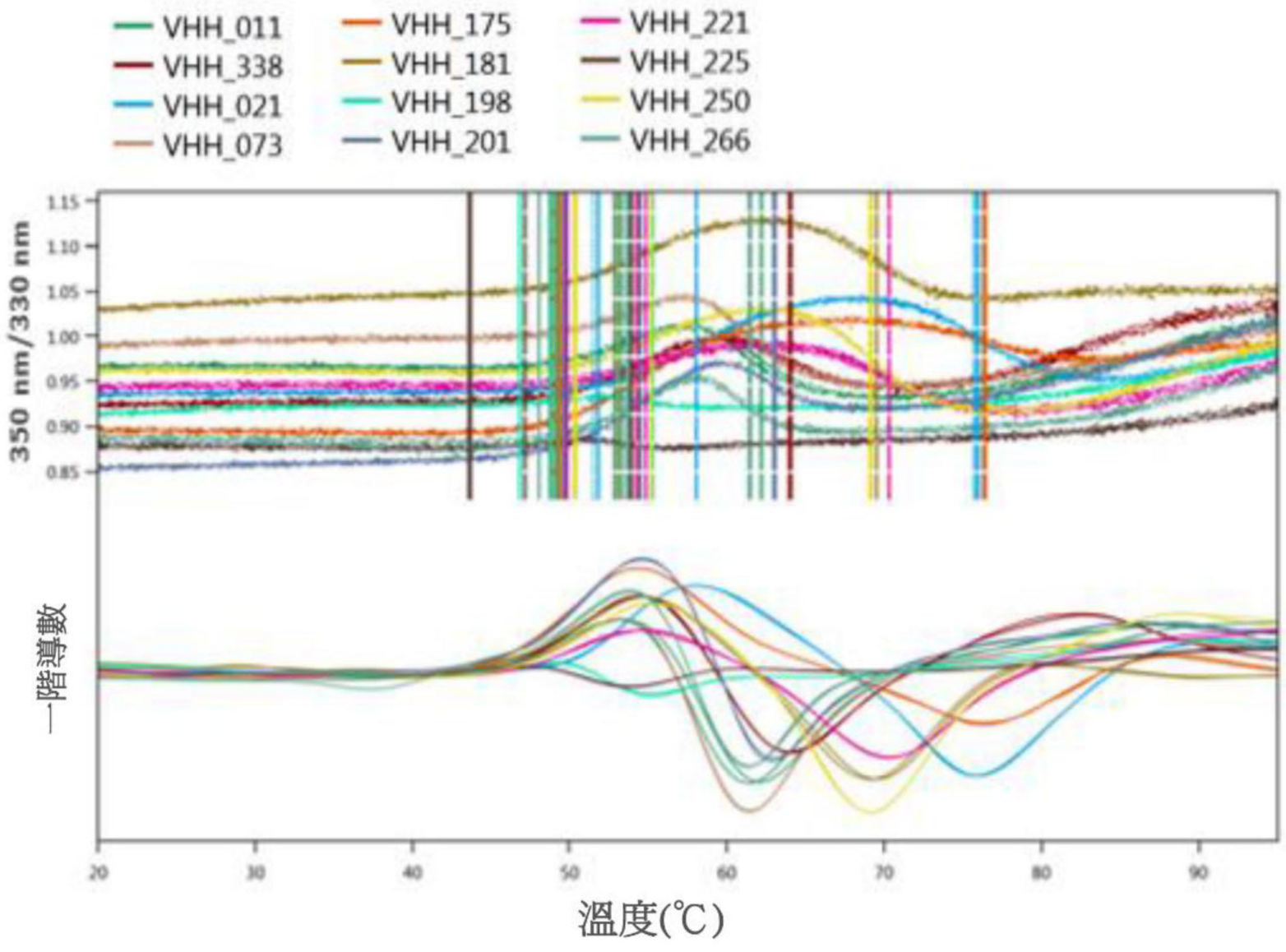
由SEC-MALS得出之主要物種的MW



VHH #	VHH名稱	峰1 MW (kDa)
VHH1	mpIgR_011	**45.3**
VHH2	mpIgR_338	**43.6**
VHH3	hpIgR_021	**44.7**
VHH4	hpIgR_073	**43.3**
VHH5	hpIgR_175	**43.6**
VHH6	hpIgR_181	**41.3**
VHH7	hpIgR_198	**44.4**
VHH8	hpIgR_201	**47.0**
VHH9	hpIgR_221	**45.3**
VHH10	hpIgR_225	**48.7**
VHH11	hpIgR_250	**46.5**
VHH12	hpIgR_266	**43.1**

【圖16】

由DSF得出之熱穩定性

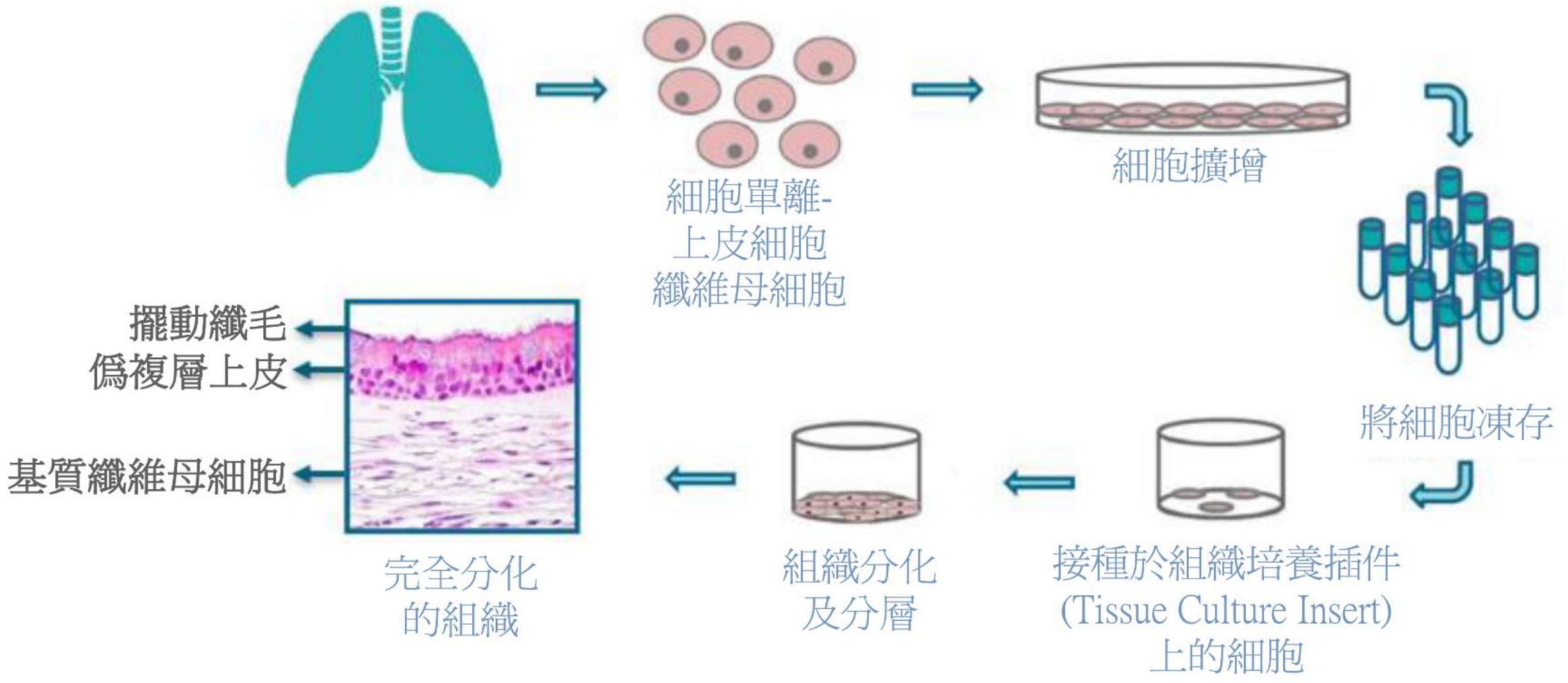


VHH #	VHH名稱	T_{ON} (°C)	T_m1 (°C) Fc	T_m2 (°C) VHH
VHH1	mpIgR_011	48.4	53.1	**61.8**
VHH2	mpIgR_338	48.9	54.4	**64.1**
VHH3	hpIgR_021	51.7	58.1	**75.9**
VHH4	hpIgR_073	49.0	53.1	**61.5**
VHH5	hpIgR_175	48.8	54.4	**76.4**
VHH6	hpIgR_181	49.3	54.7	**69.3**
VHH7	hpIgR_198	46.8	48.8	**55.3**
VHH8	hpIgR_201	49.6	54.5	**63.0**
VHH9	hpIgR_221	49.8	54.6	**70.3**
VHH10	hpIgR_225	43.6	47.2	**53.9**
VHH11	hpIgR_250	50.4	55.2	**69.2**
VHH12	hpIgR_266	48.4	53.7	**61.5**

【圖17】

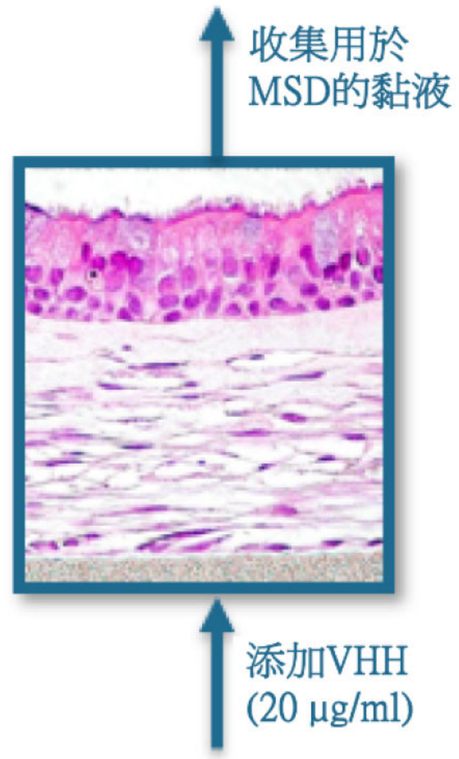
EpiAirway人類組織模型

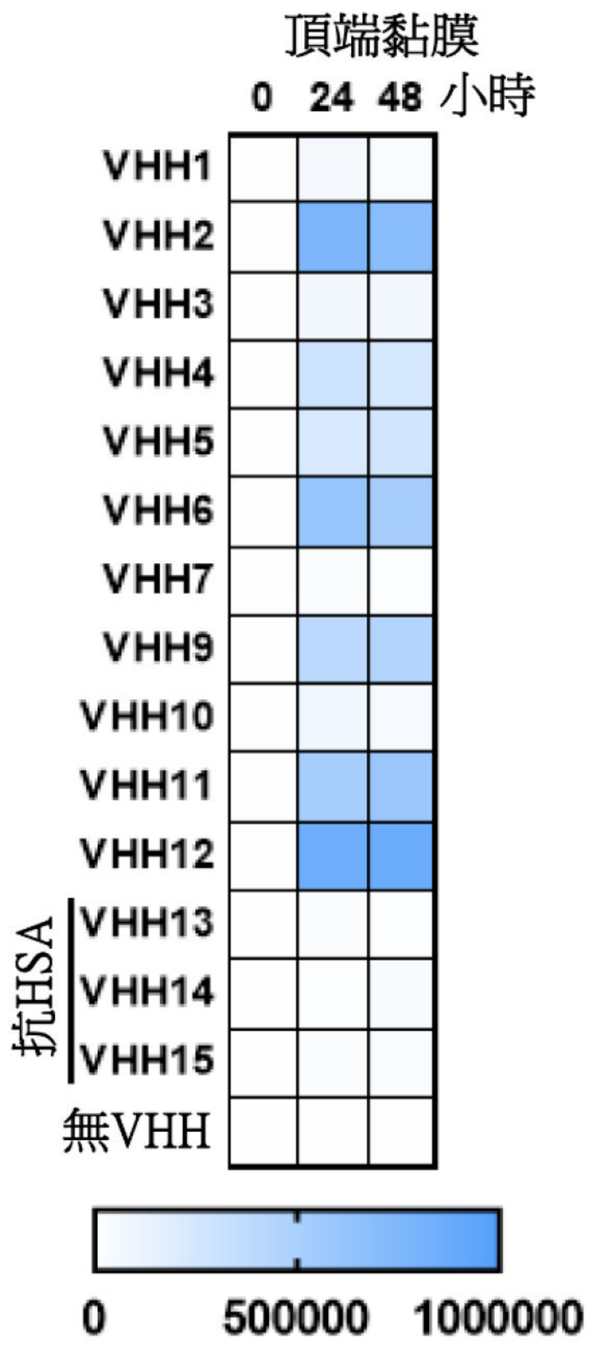
- 完全分化的黏膜纖毛上皮
- 工程改造自初代人類支氣管上皮細胞
- 體內類似結構及功能

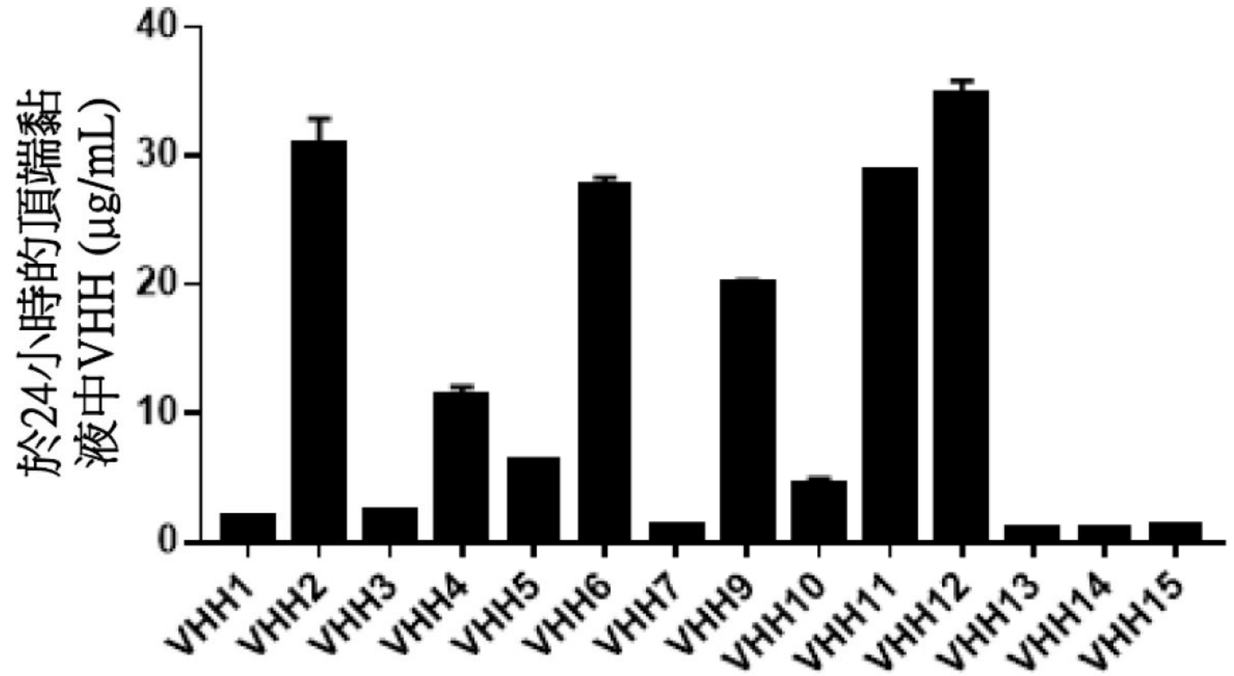


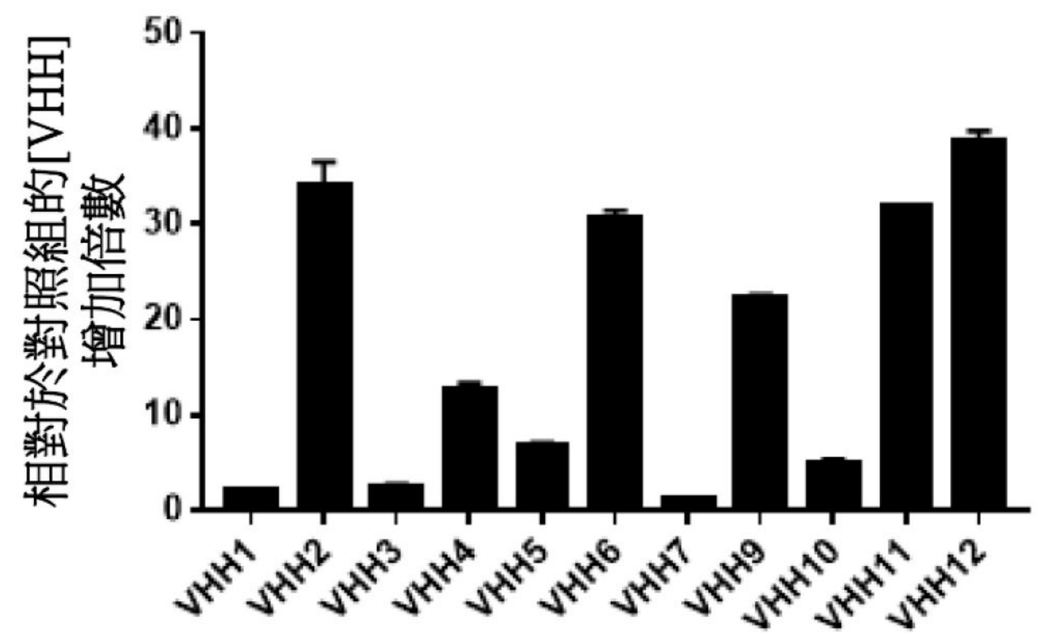
【圖18】

使用EpiAirway模型進行的VHH胞吞轉送檢定

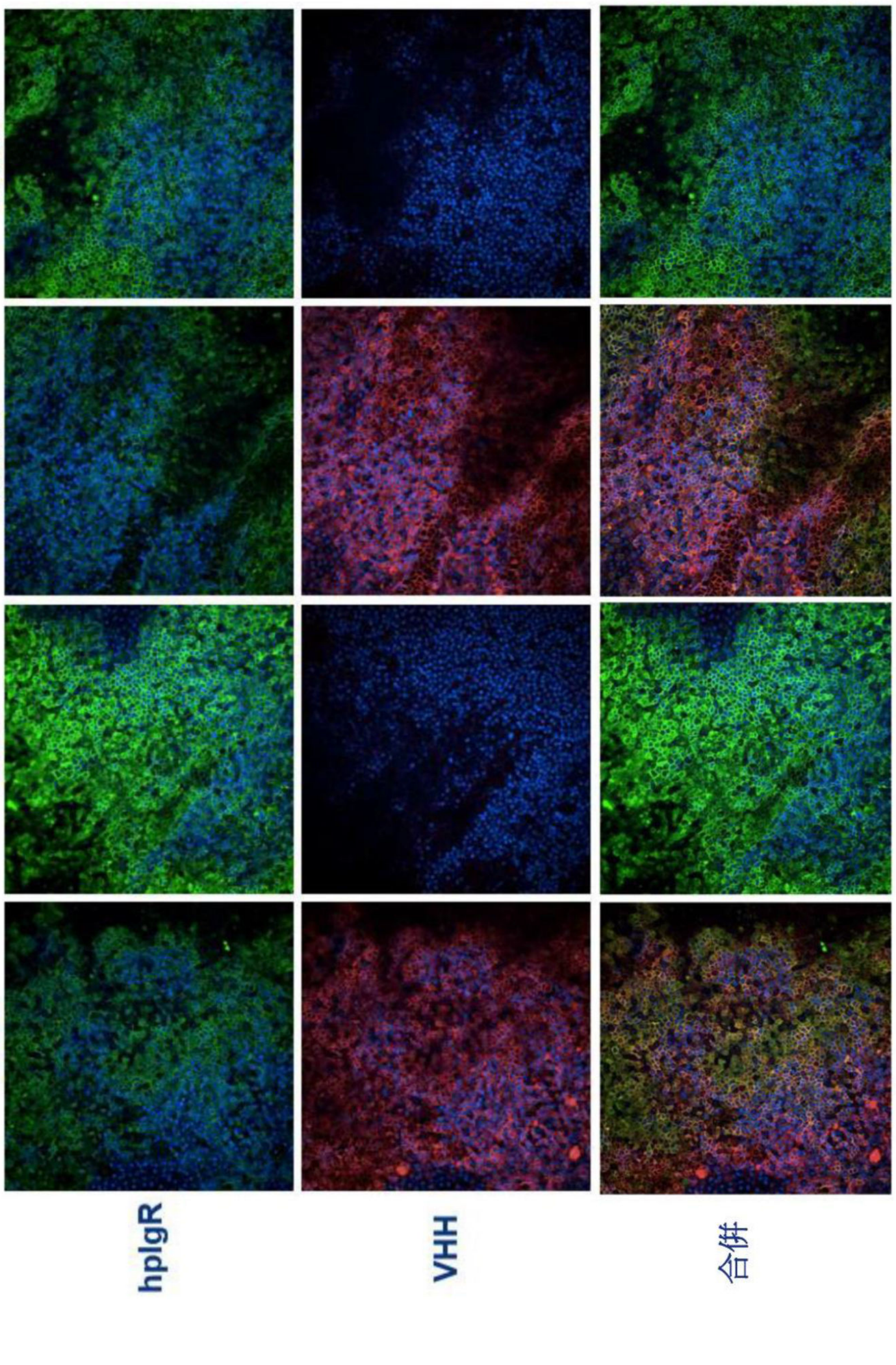








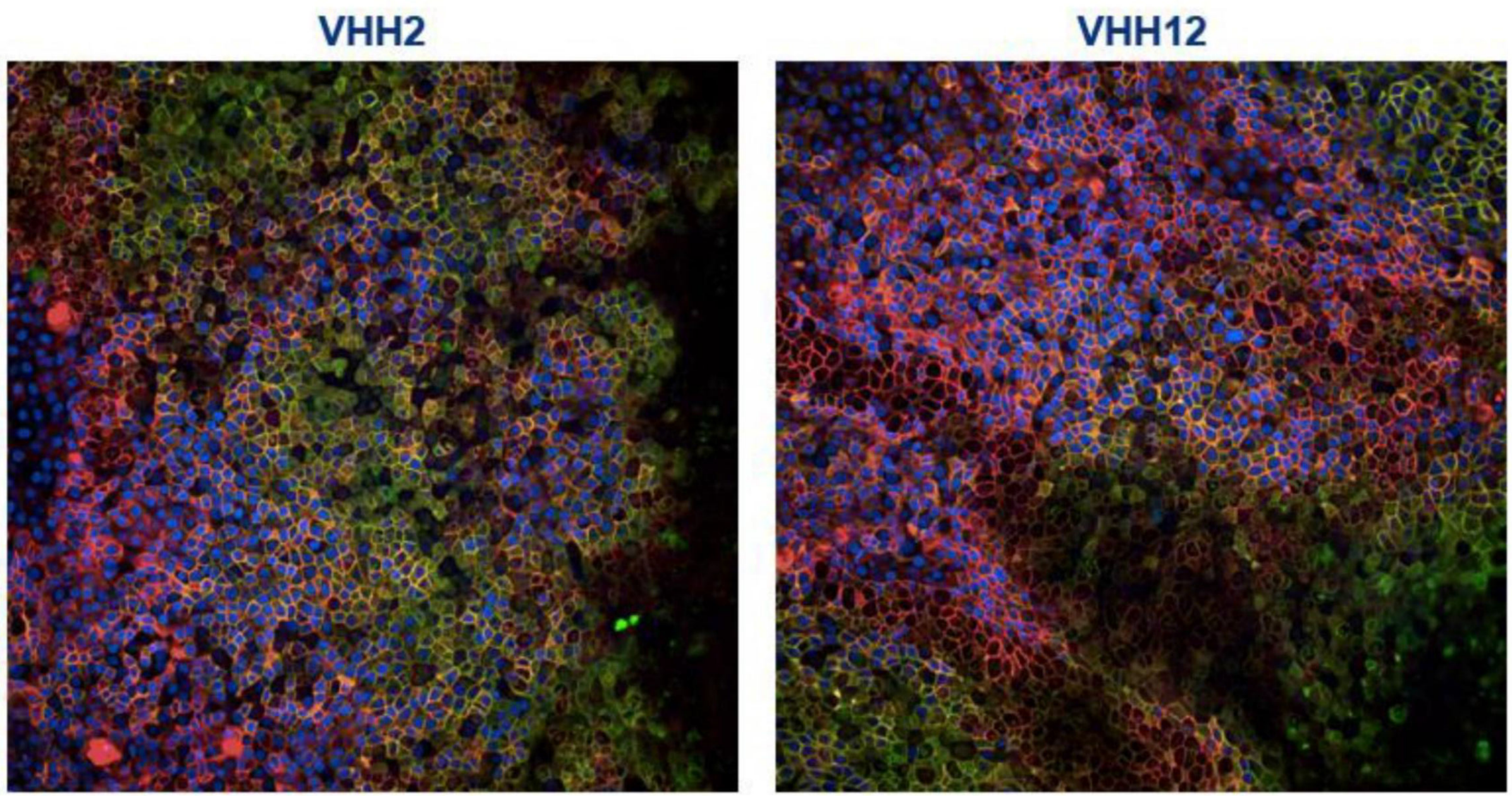
【圖19】



在暴露後2天經固定及hplgR及VHH染色之組織橫切片的顯微照片

【圖20】

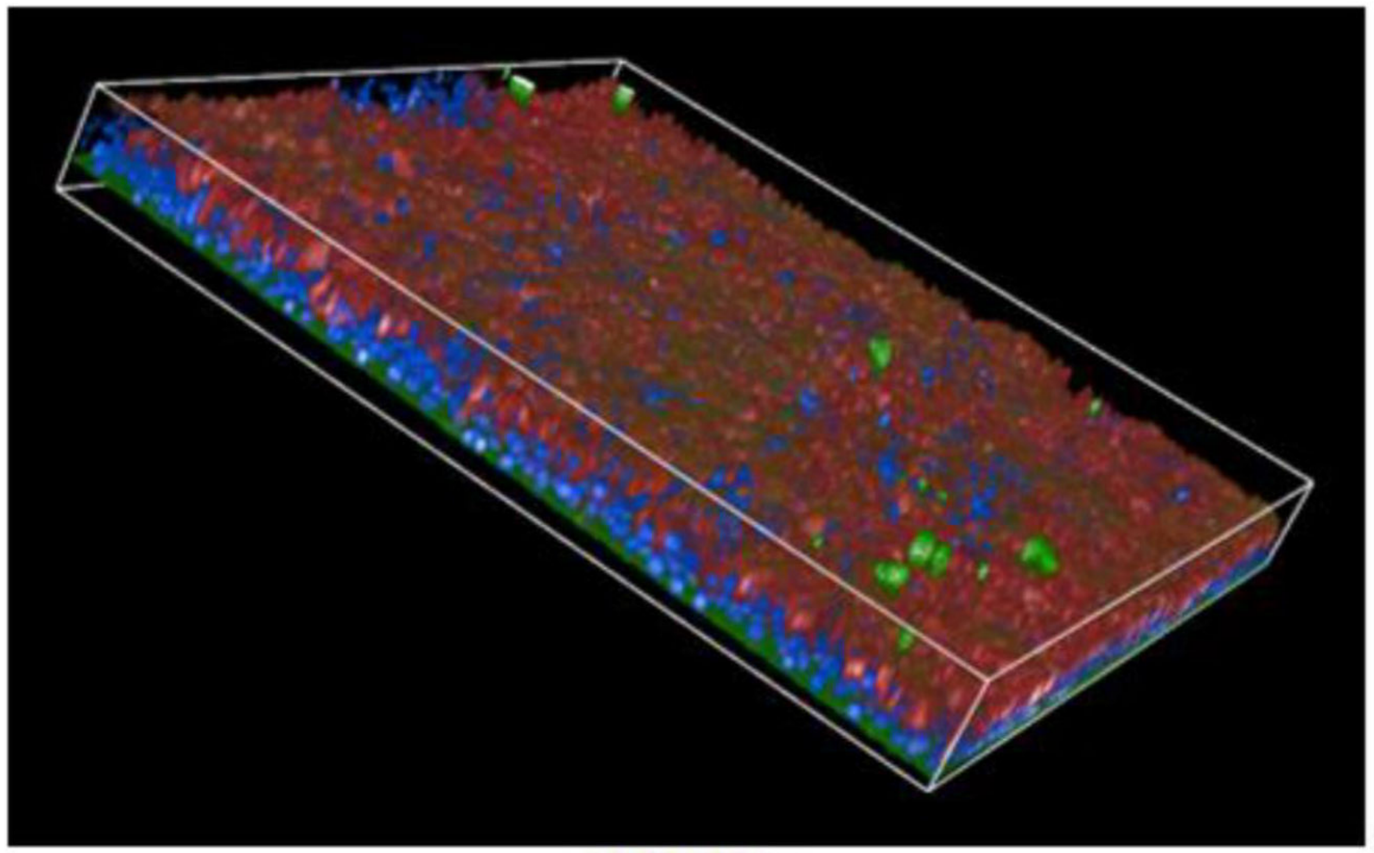
hpIgR與VHH的共定位



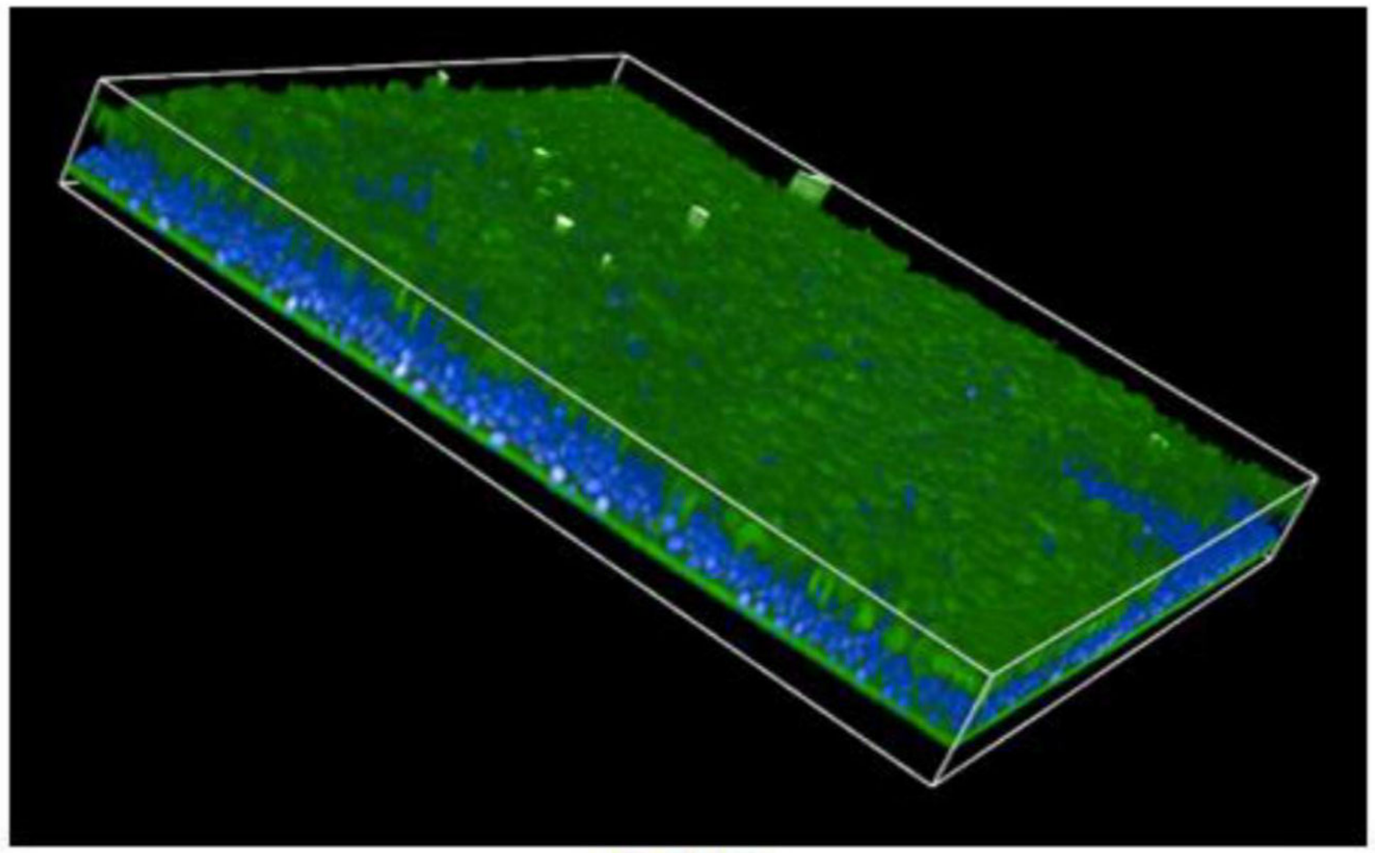
藍色：細胞核(Hoeschst)，綠色：hpIgR (AF488)，及紅色：VHH (AF647)

【圖21】

3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之頂端表面的定位



VHH2

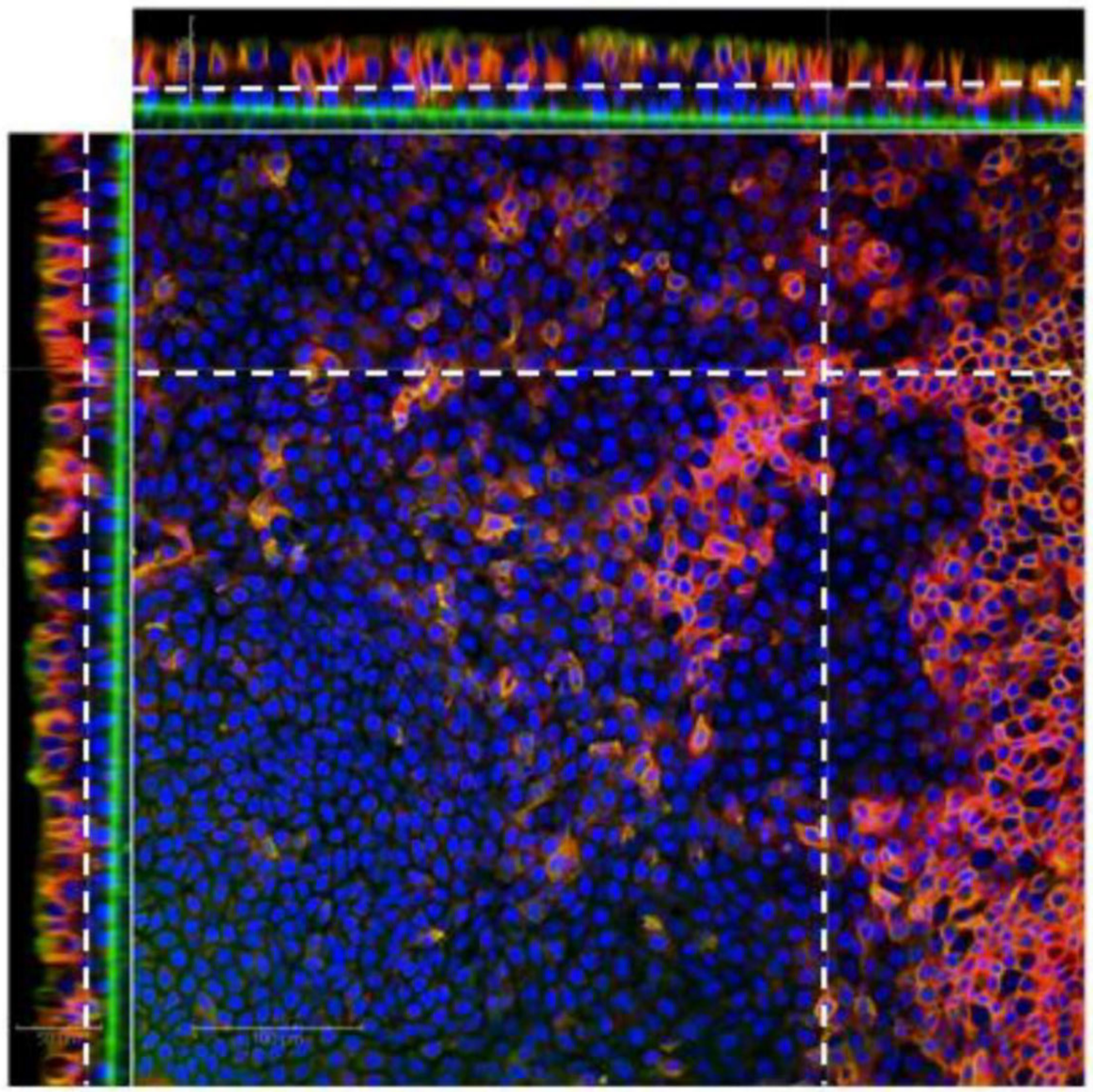


VHH3

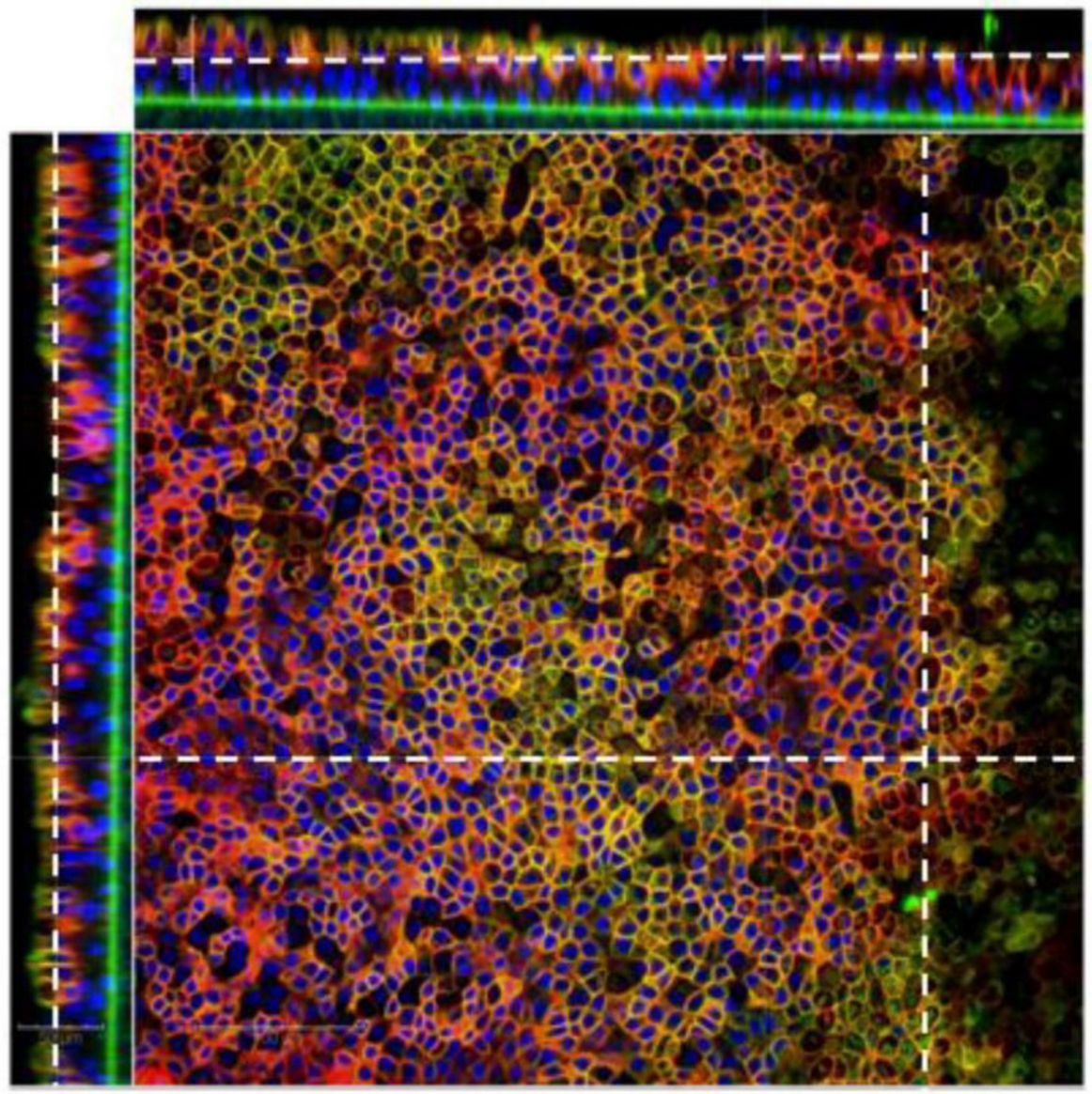
【圖22】

EpiAirway組織模型係在傾斜膜上，其對於影像分析而言並不理想

底側面附近的切片



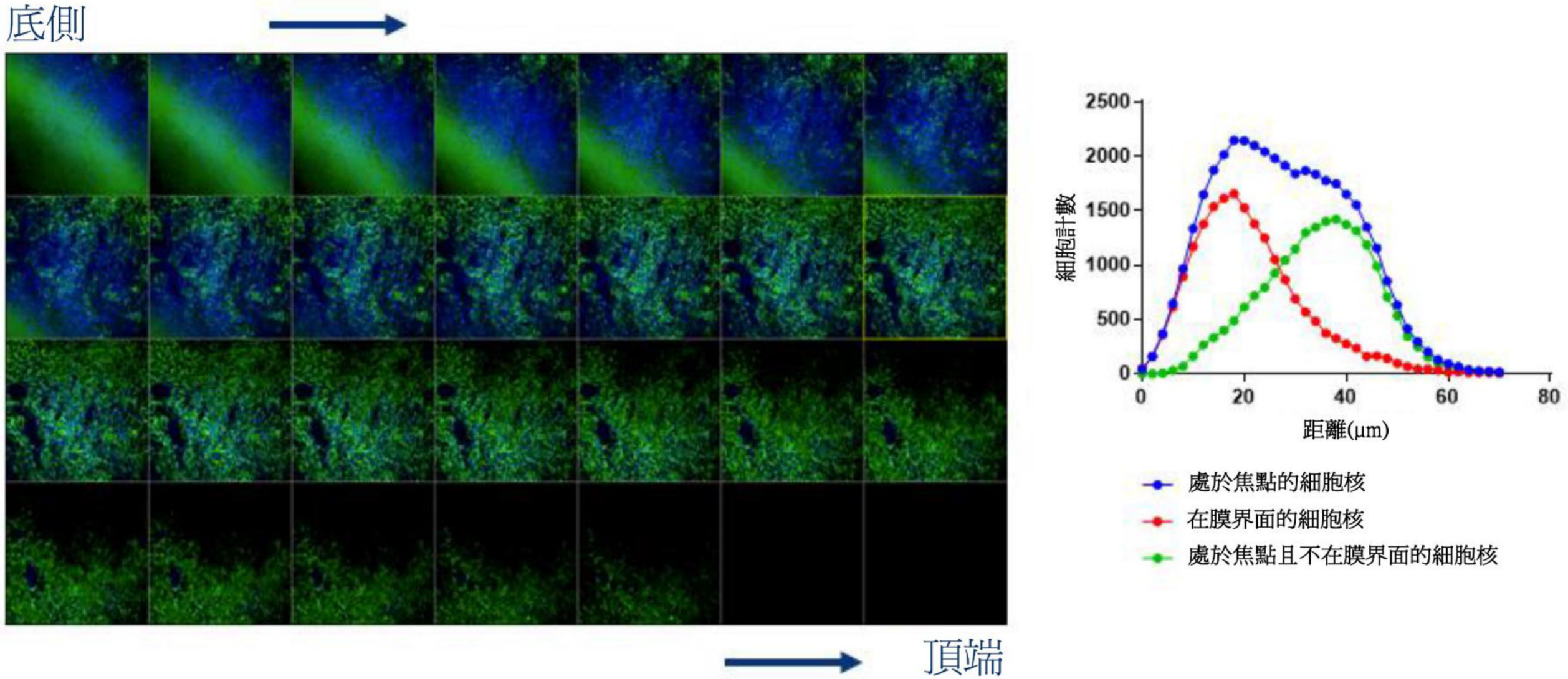
頂端面附近的切片



藍色：細胞核(Hoeschst)，綠色：hpIgR (AF488)，及紅色：VHH2 (AF647)

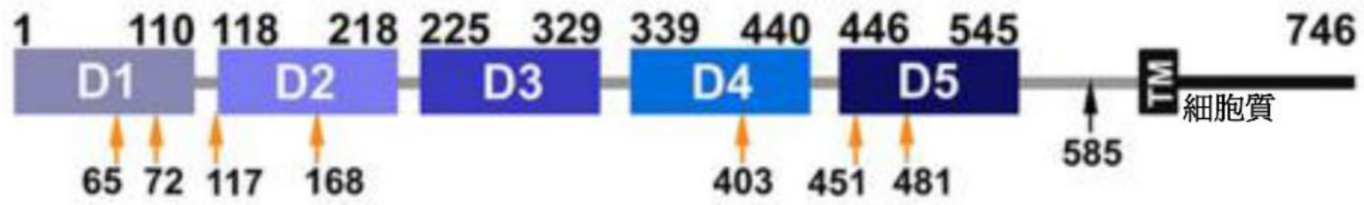
【圖23】

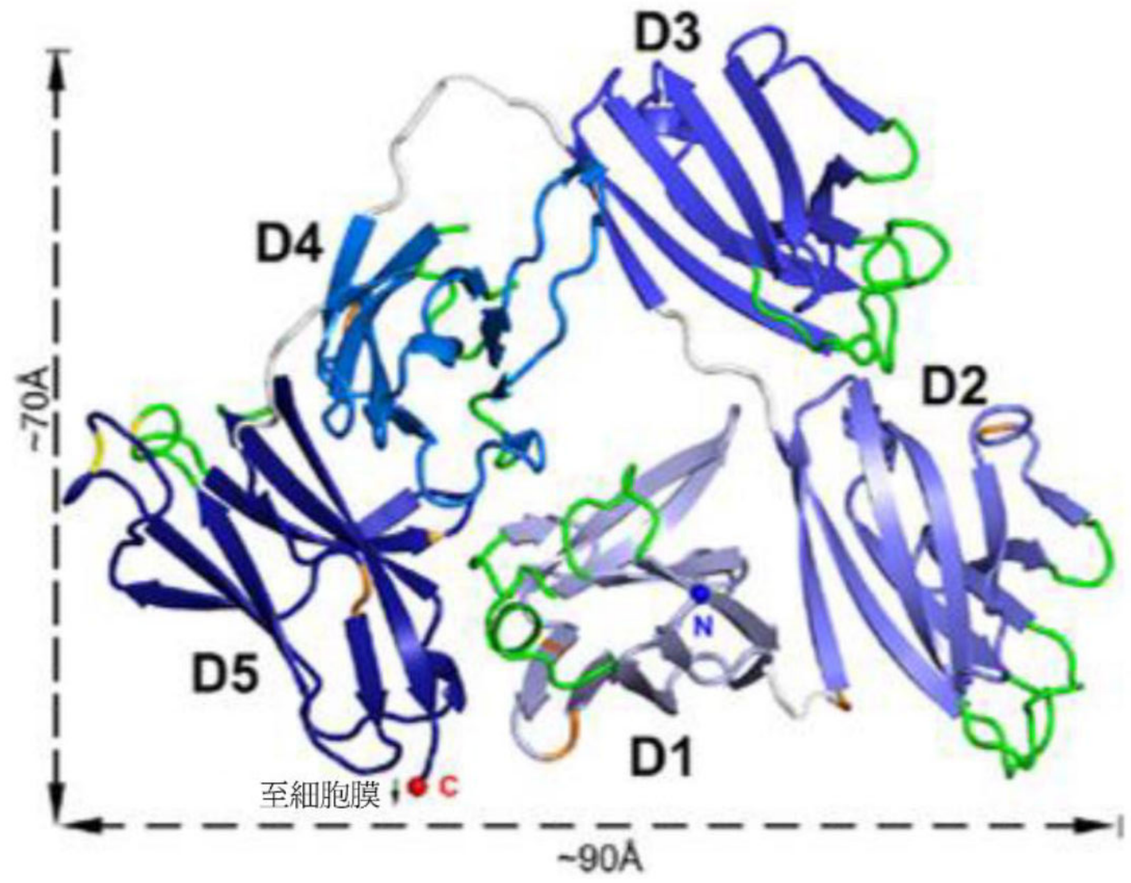
Opera Phenix成像及分析的策略，以克服傾斜組織問題

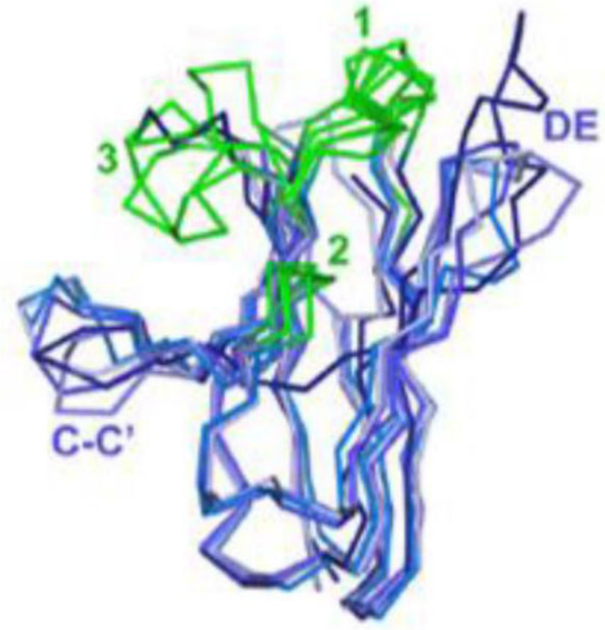


【圖24】

呈非活性構形之無配體hpIgR的晶體結構







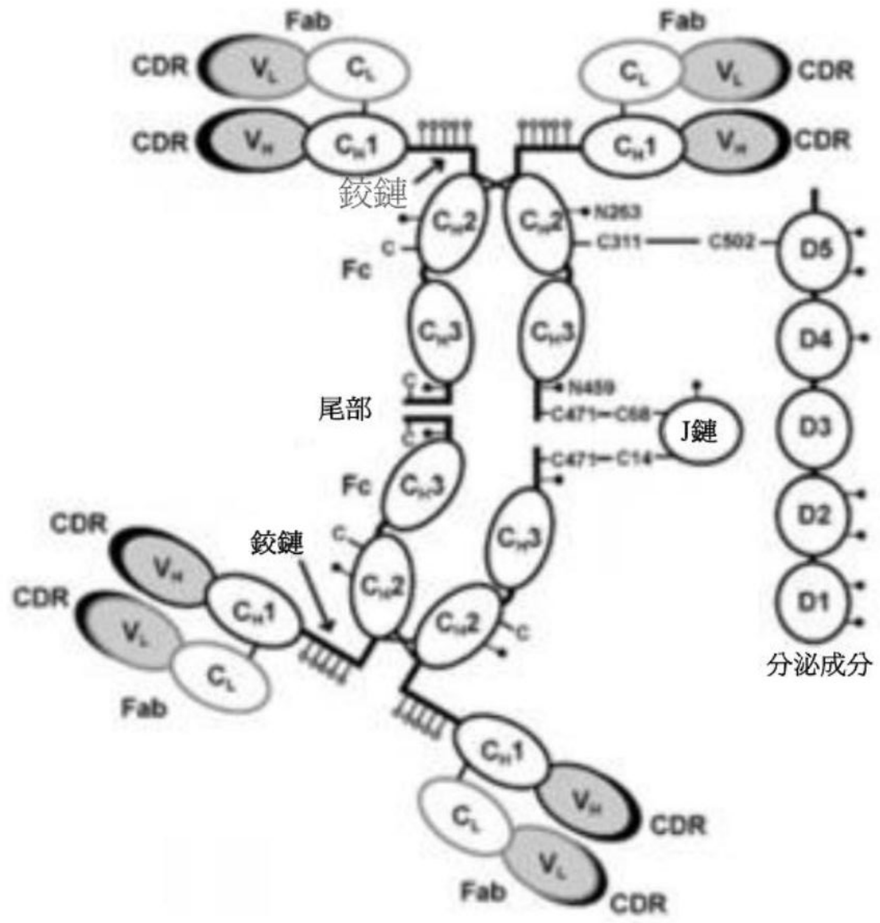
五個Ig樣域

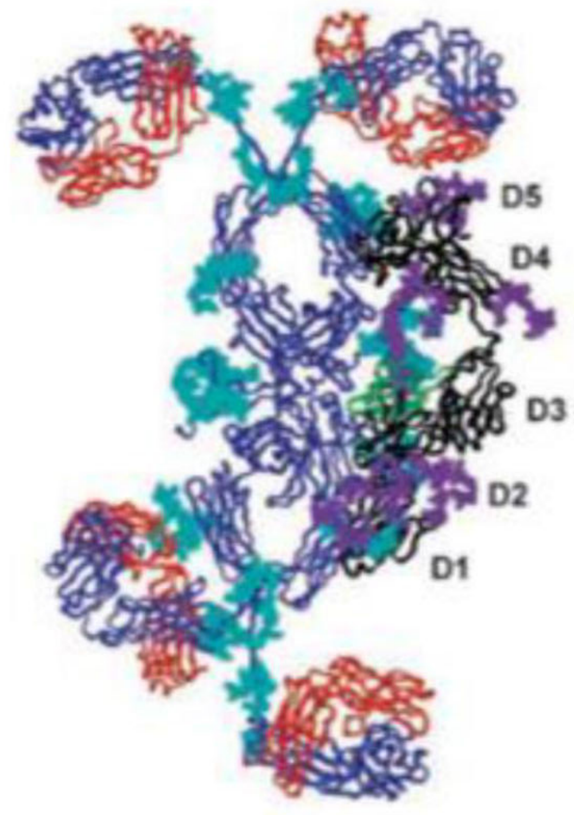
- 五個Ig樣胞外域係配置爲三角形，其中在配體結合域D1與D5之間具有界面。在配體結合後，D1-D5界面斷裂。

【圖25】

受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構

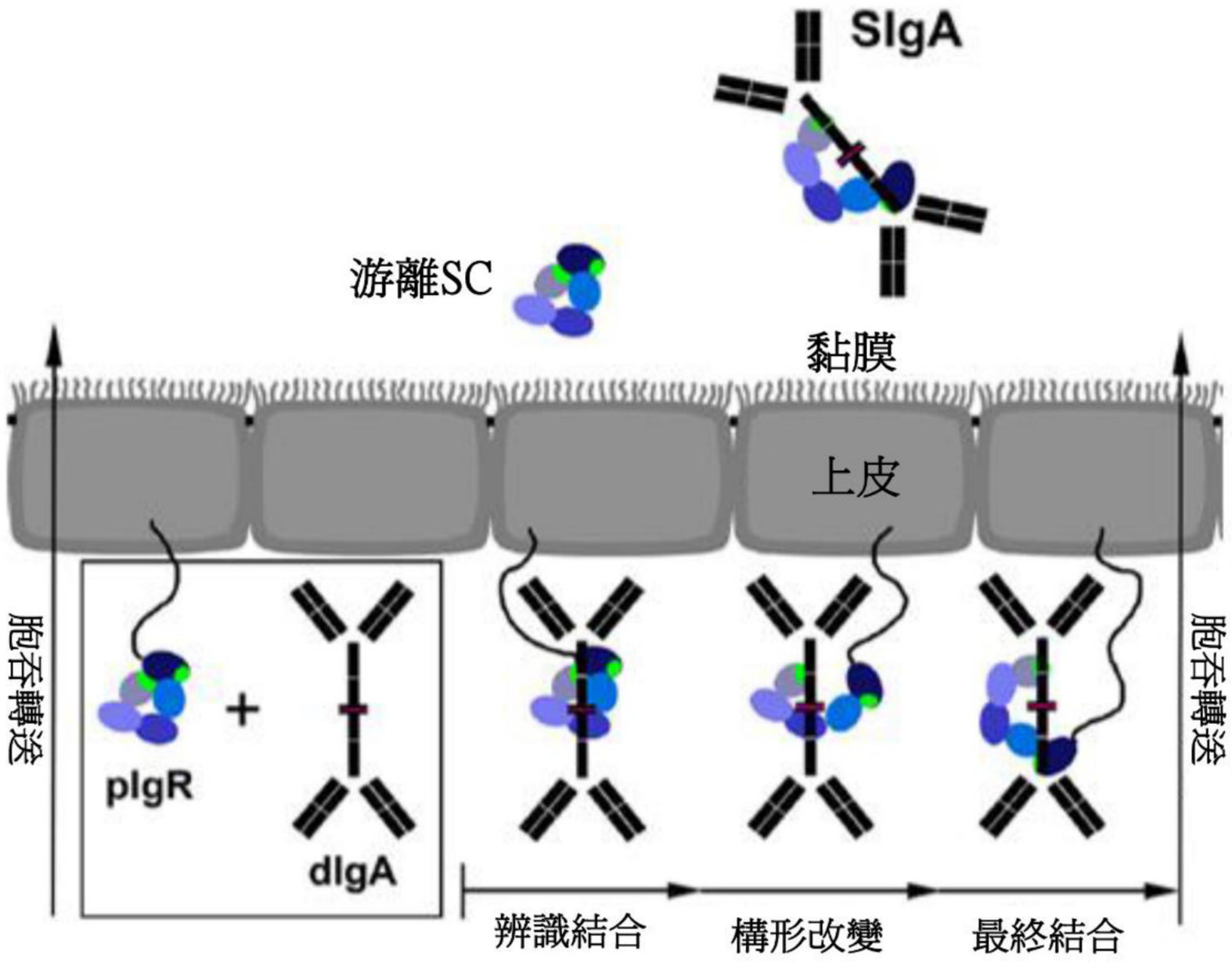
- 至今不存在pIgR:IgA複合物的晶體結構
- 吾等之VHH分子可用於作爲用於解析pIgR:IgA複合物結構的結晶伴護蛋白

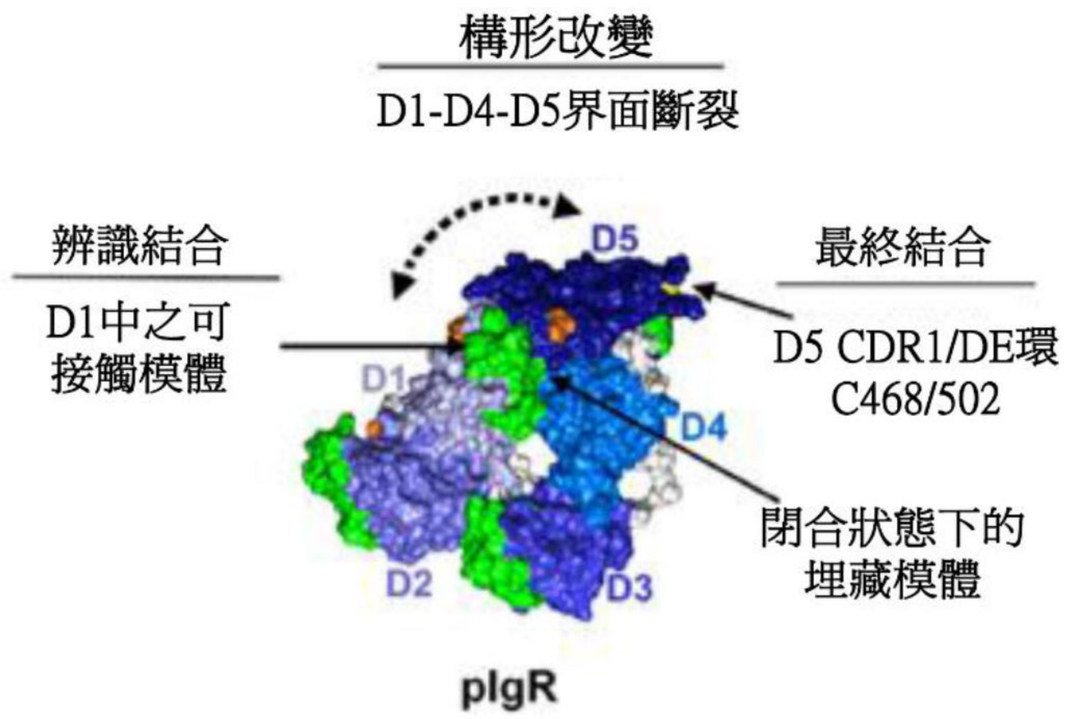




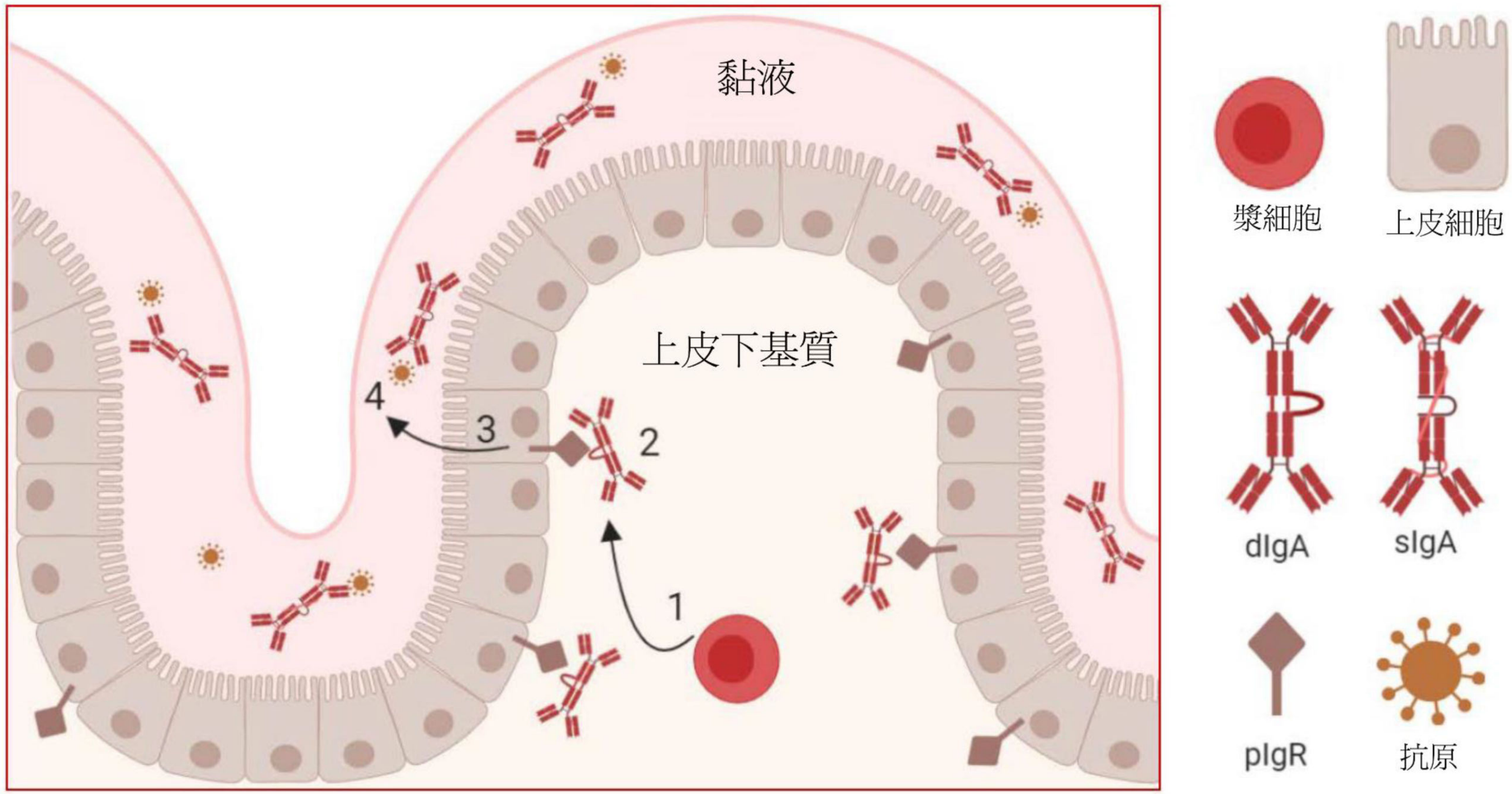
【圖26】

IgA胞吞轉送的結構模型



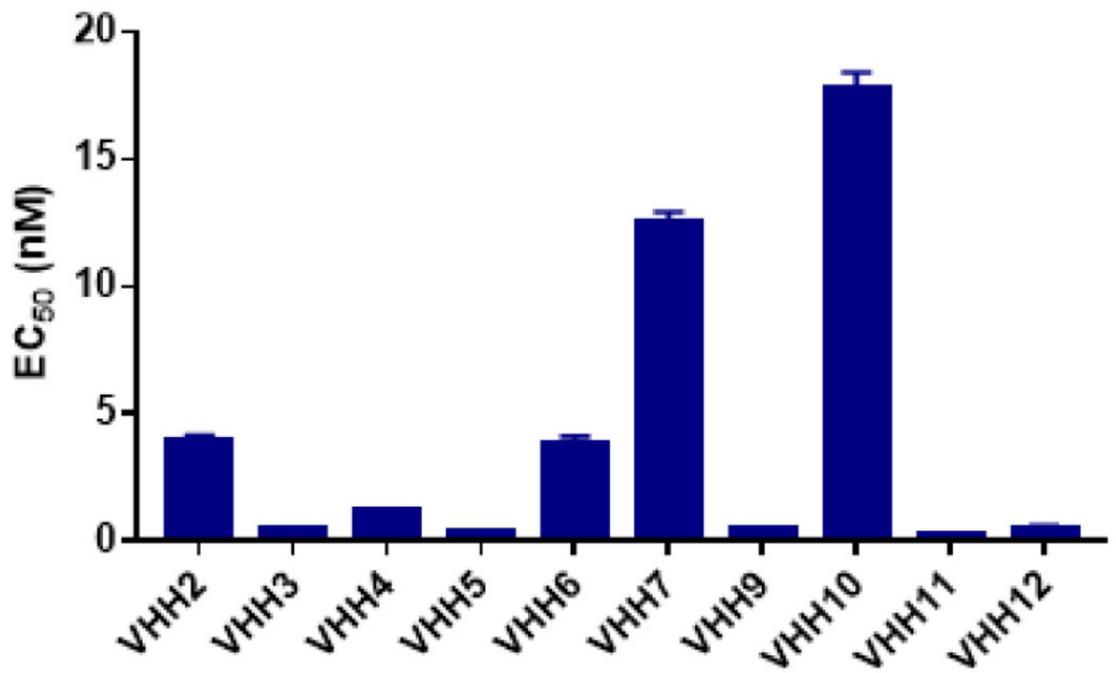


【圖27A】

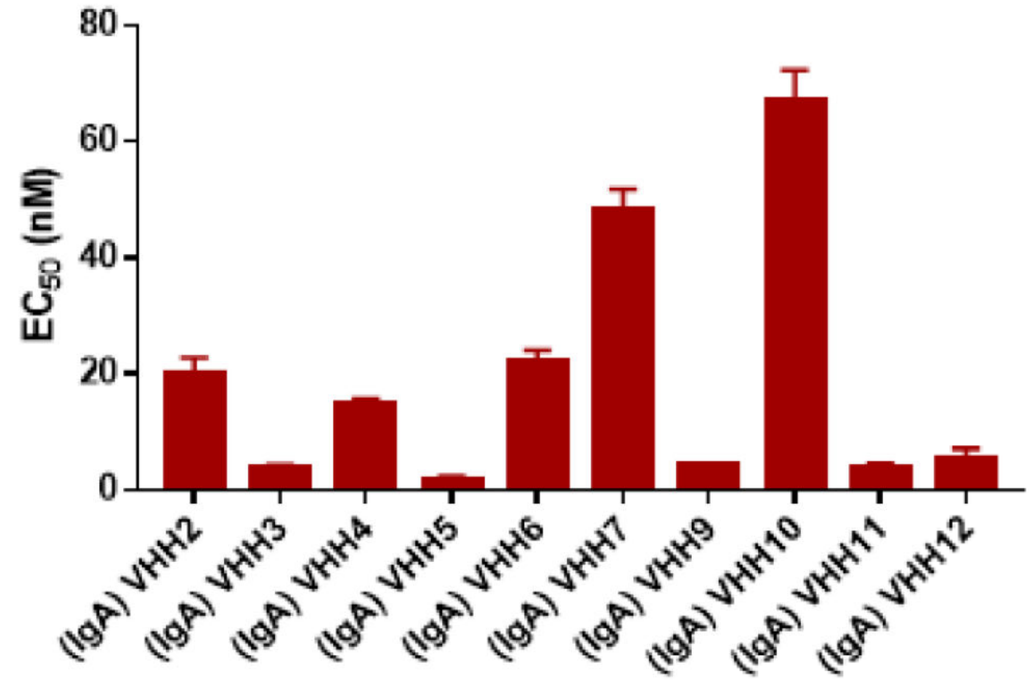


【圖27B】

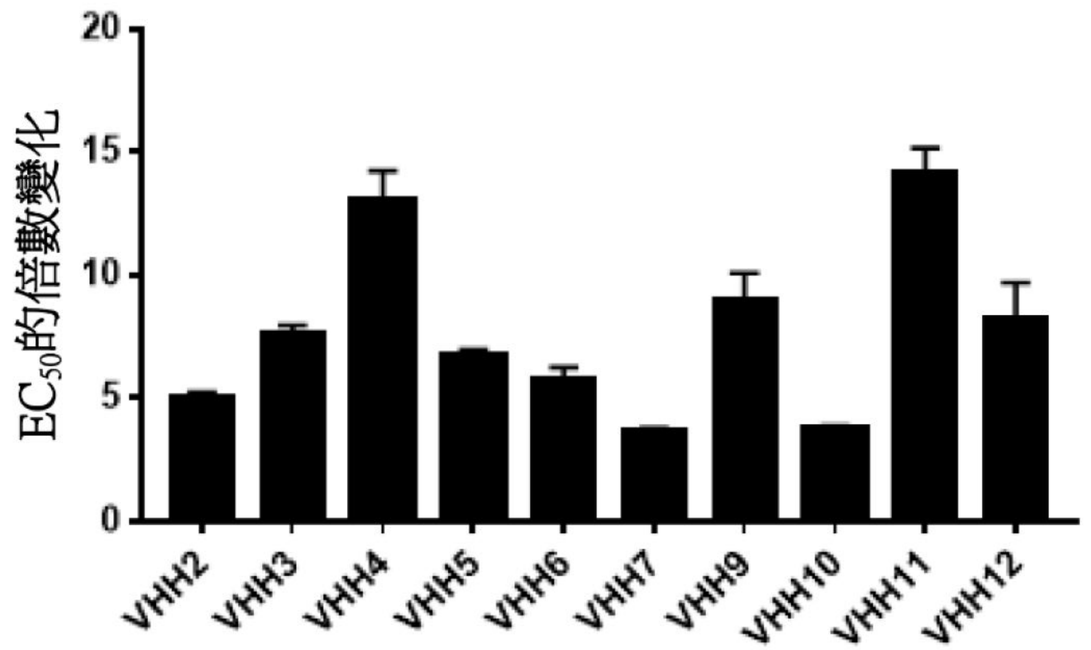
IgA對於VHH結合至hpIgR的效應



與固定化hpIgR的結合

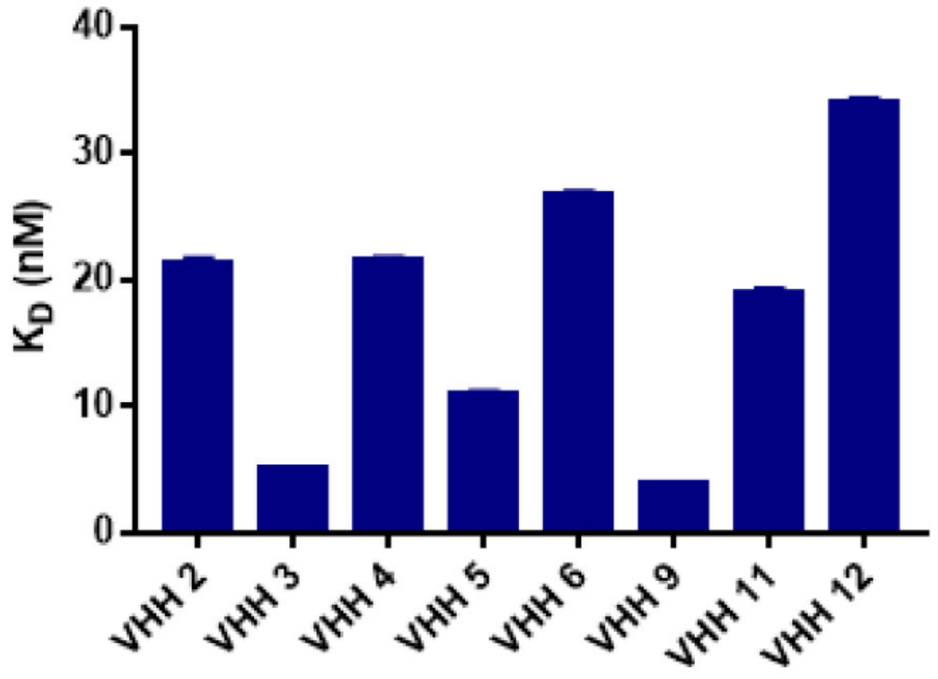


與固定化hpIgR的結合

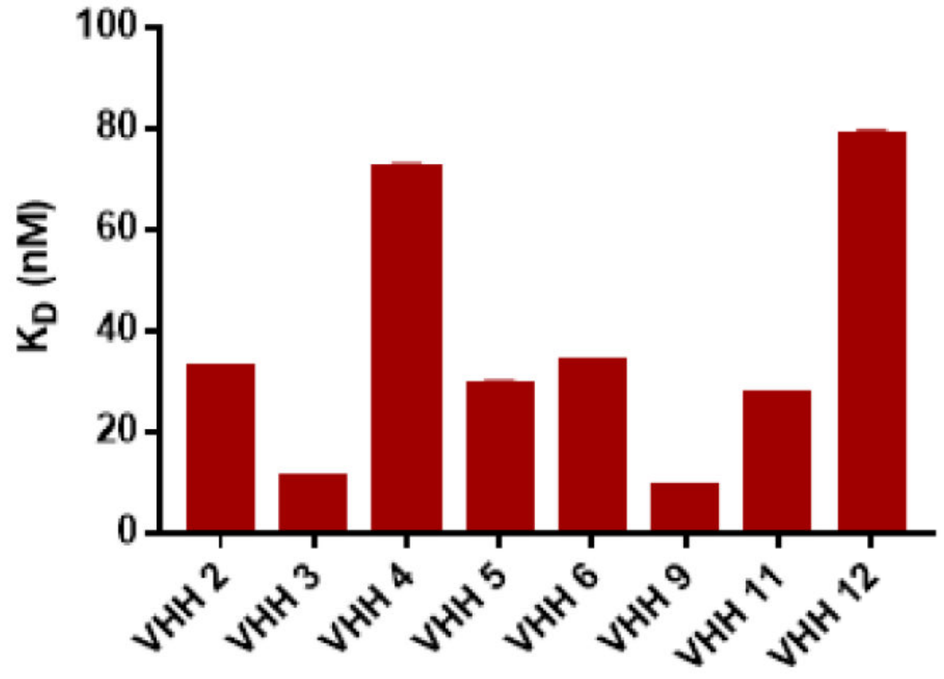


【圖28A】

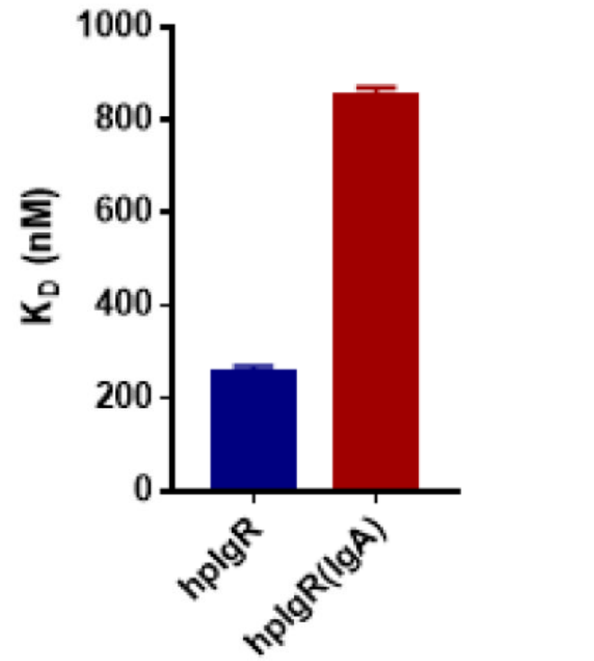
IgA對於VHH結合至hpIgR的效應（續）



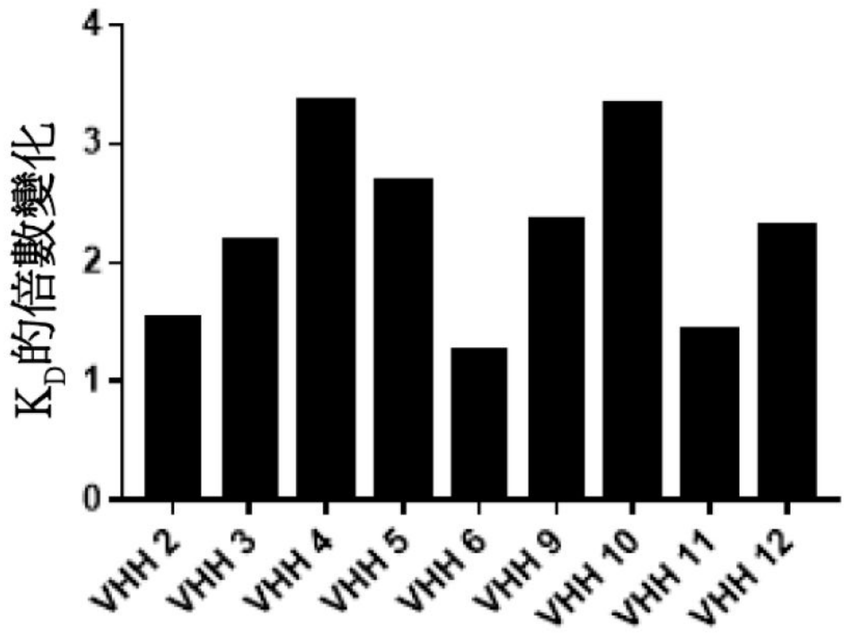
hpIgR與固定化VHH的結合



hpIgR (IgA)與固定化VHH的結合

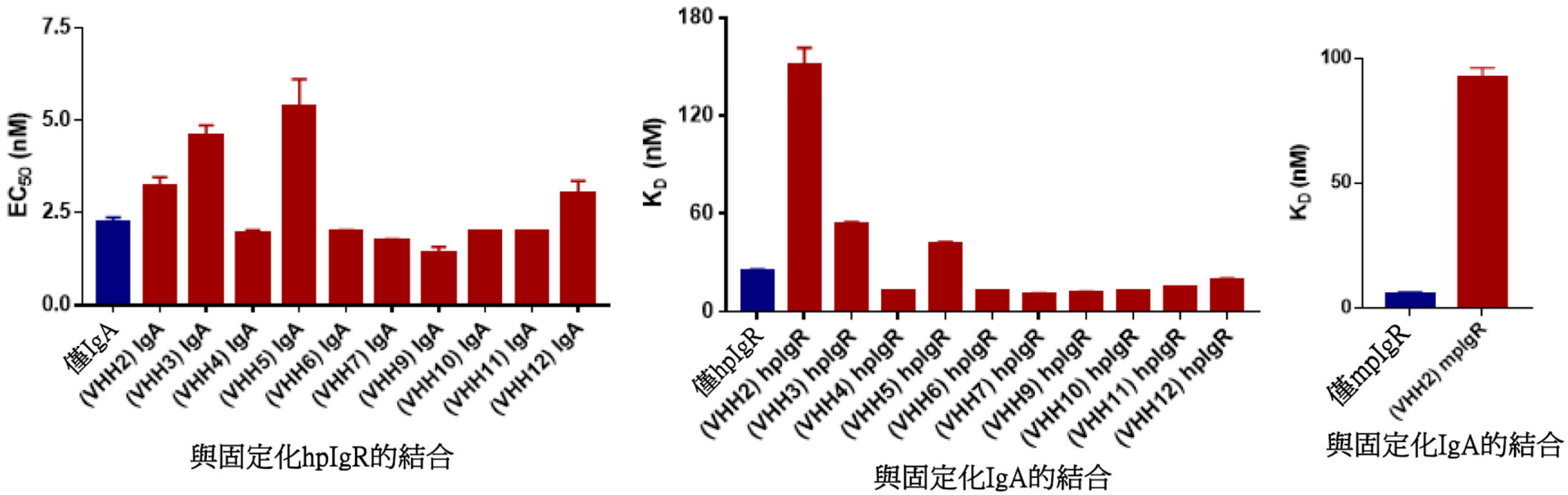


VHH10與固定化hpIgR的結合



【圖28B】

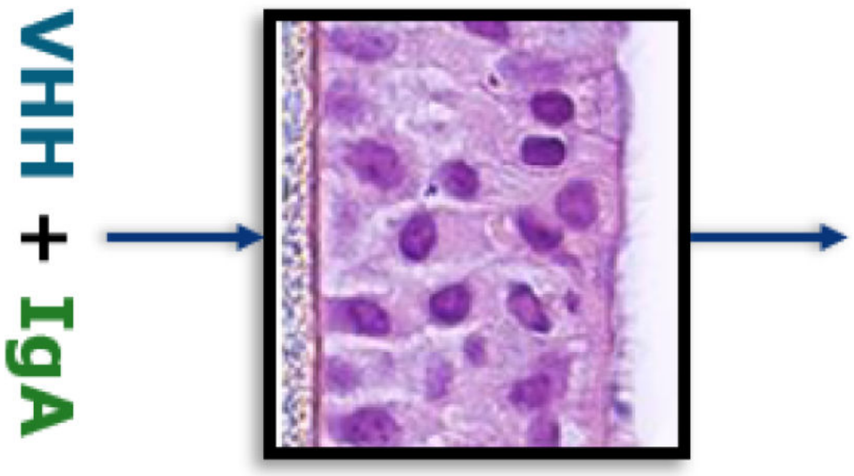
VHH對於IgA結合至pIgR的效應

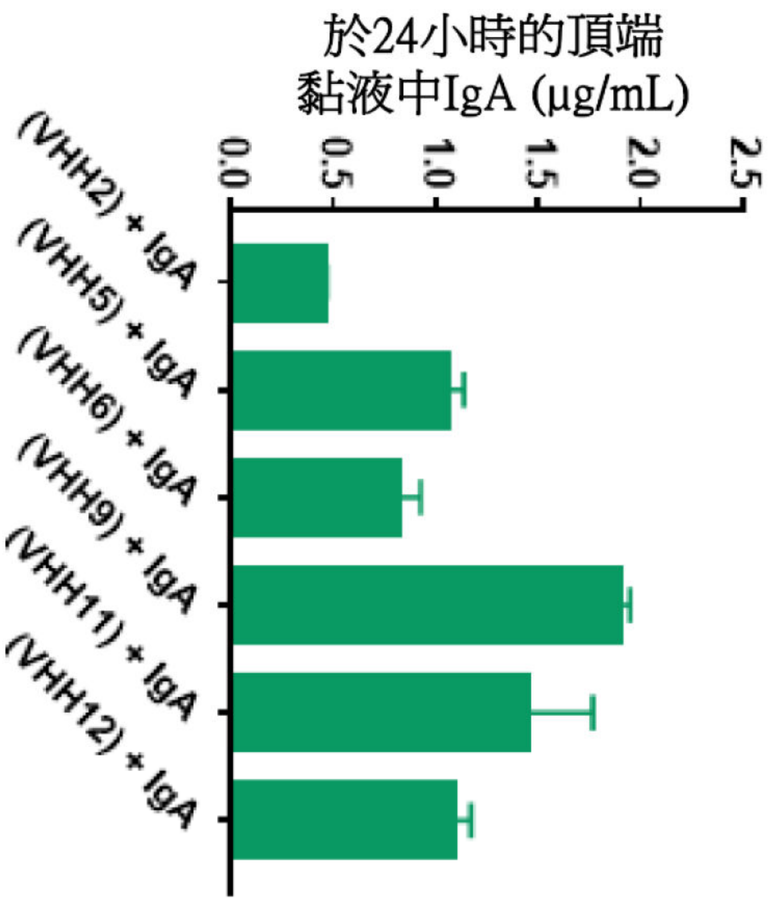


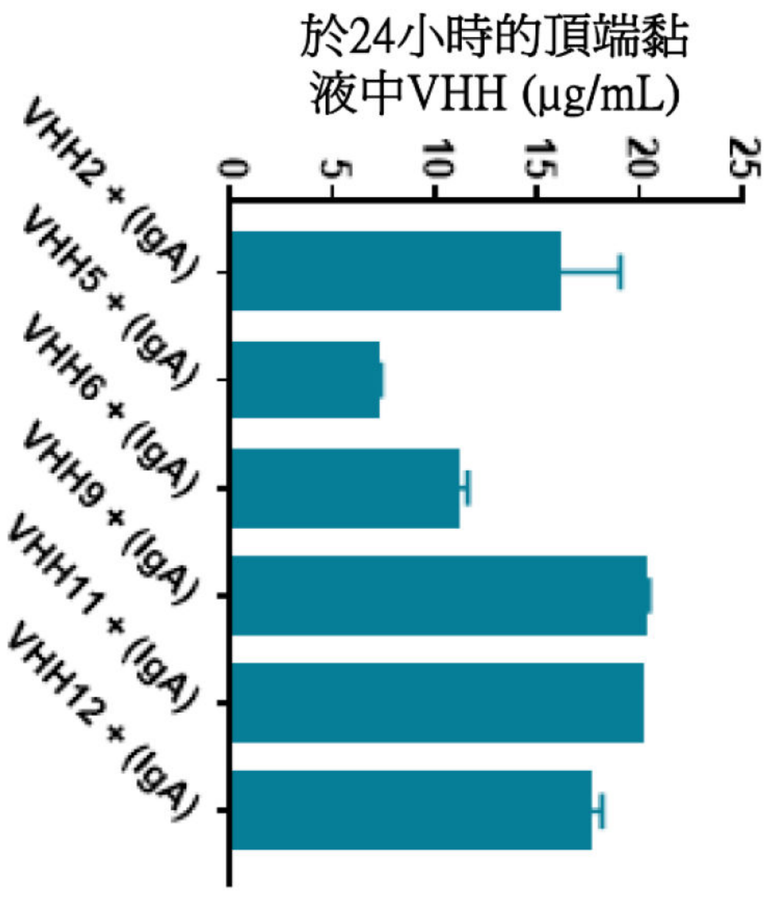
【圖28C】

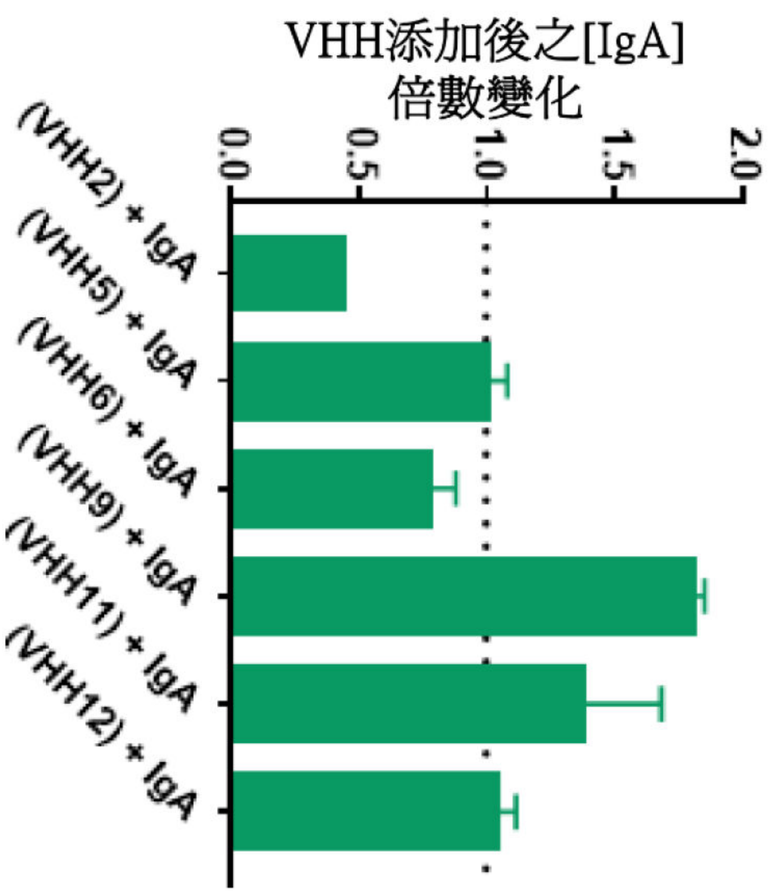
【圖28D】

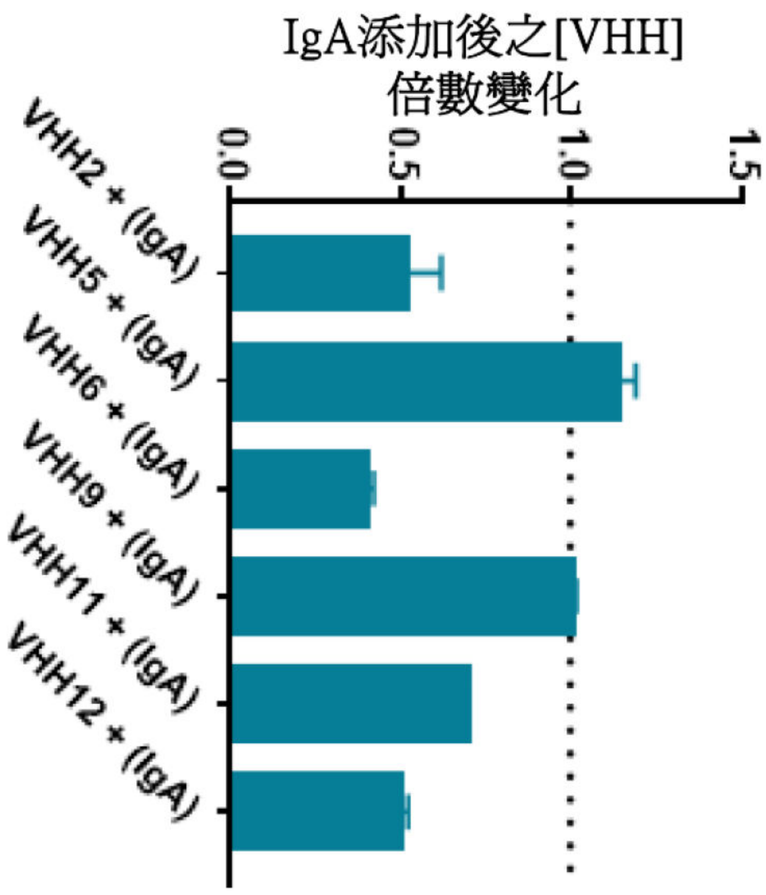
使用EpiAirway模型測試VHH/IgA競爭



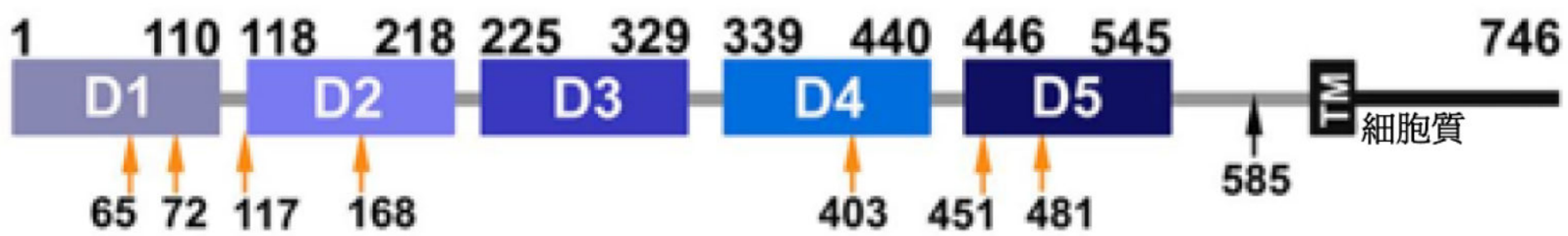


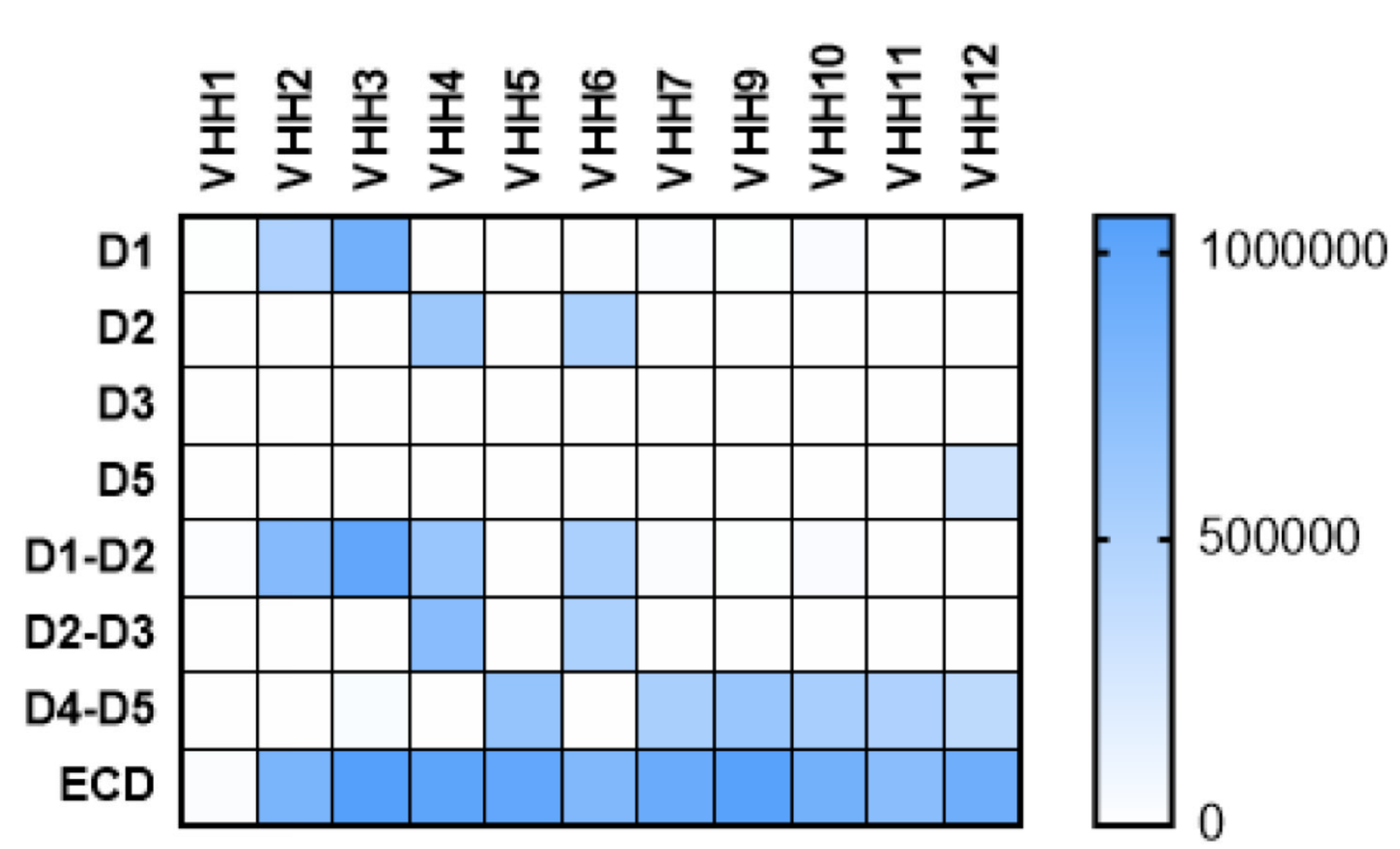






pIgR結合體的域級表位定位





【圖29】

hpIgR域2結合體的結合動力學

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon誤差	kdis (1/s)	kdis誤差
hpIgR ECD	4	7.60E-08	4.56E-10	1.44E+04	5.53E+01	1.10E-03	5.05E-06
hD2	4	8.38E-08	8.53E-10	1.91E+04	1.44E+02	1.60E-03	1.08E-05
hD1-D2	4	7.73E-08	8.70E-10	1.92E+04	1.56E+02	1.49E-03	1.16E-05
hD2-D3	4	8.61E-08	8.15E-10	1.40E+04	8.95E+01	1.20E-03	8.37E-06

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon誤差	kdis (1/s)	kdis誤差
hpIgR ECD	6	4.89E-08	2.02E-10	4.47E+04	1.51E+02	2.19E-03	5.16E-06
hD2	6	6.81E-08	4.41E-10	3.95E+04	2.19E+02	2.69E-03	8.94E-06
hD1-D2	6	6.32E-08	5.09E-10	4.00E+04	2.72E+02	2.53E-03	1.09E-05
hD2-D3	6	7.15E-08	4.90E-10	3.48E+04	2.01E+02	2.49E-03	9.17E-06

【圖30A】

hpIgR D4-D5結合體的結合動力學

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon誤差	kdis (1/s)	kdis誤差
hpIgR ECD	5	1.00E-08	8.26E-11	1.45E+05	9.66E+02	1.45E-03	7.04E-06
hpIgR ECD	9	1.96E-08	1.71E-10	7.93E+04	5.31E+02	1.56E-03	8.69E-06
hpIgR ECD	10	2.56E-07	1.31E-08	2.00E+04	9.41E+02	5.13E-03	1.02E-04
hpIgR ECD	11	2.79E-08	2.25E-10	1.13E+05	8.31E+02	3.14E-03	1.03E-05
hpIgR ECD	12	4.33E-08	2.20E-10	3.83E+04	1.49E+02	1.66E-03	5.40E-06

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon誤差	kdis (1/s)	kdis誤差
hD4-D5	5	1.16E-08	6.59E-11	1.11E+05	4.69E+02	1.28E-03	4.87E-06
hD4-D5	9	1.26E-08	1.06E-10	1.33E+05	9.31E+02	1.69E-03	7.80E-06
hD4-D5	10	1.15E-07	3.53E-09	1.63E+04	3.89E+02	1.88E-03	3.66E-05
hD4-D5	11	1.52E-08	1.78E-10	1.84E+05	2.00E+03	2.81E-03	1.23E-05
hD4-D5	12	7.31E-08	6.65E-10	3.85E+04	3.08E+02	2.81E-03	1.23E-05

【圖30B】

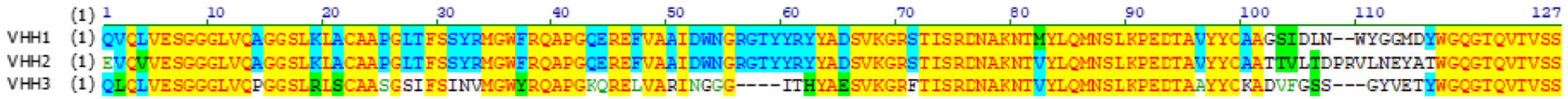
VHH2及VHH3：所關注的pIgR域1結合體

VHH2

rhpIgR的K_D：21 nM，MDCK-hpIgR的EC_{50}：6 nM
小鼠及人類pIgR交叉反應性（與mpIgR的結合較緊密）
胞吞轉送陽性（次佳殖株）
結合hpIgR域1

VHH3

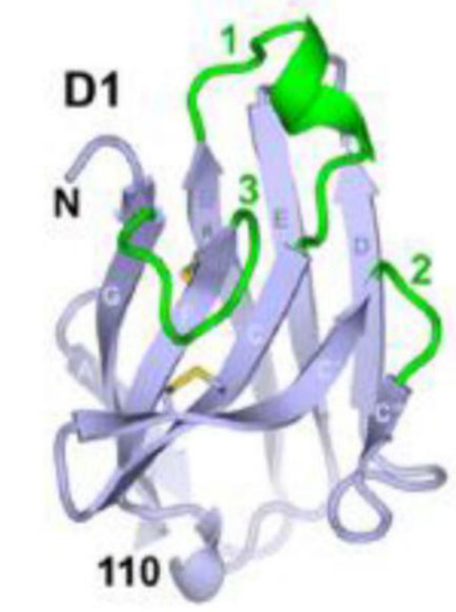
rhpIgR的K_D：5 nM，MDCK-hpIgR的EC_{50}：6 nM（與VHH2相同）
小鼠及人類pIgR交叉反應性（與hpIgR的結合較緊密）
胞吞轉送陰性
結合hpIgR域1



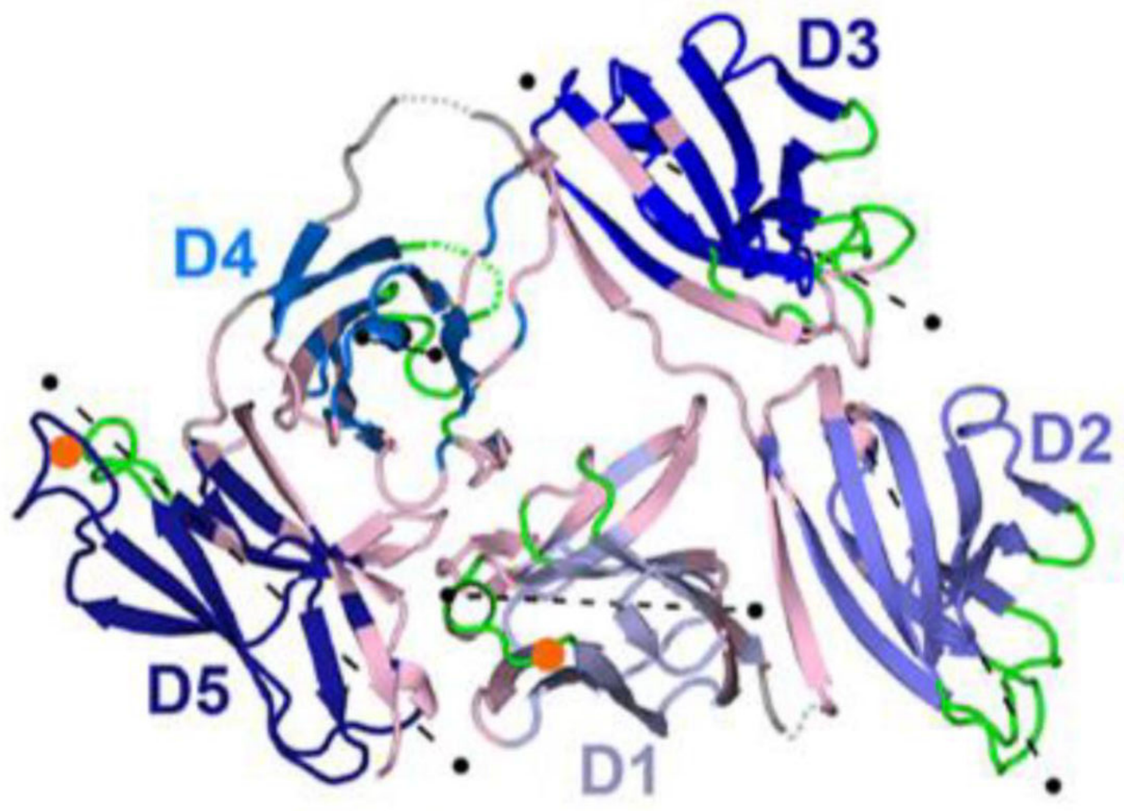
VHH1係VHH2之CDR3變體。其結合至mpIgR但不結合至hpIgR。
VHH1係用於作爲胞吞轉送檢定中的陰性對照。

【圖31】

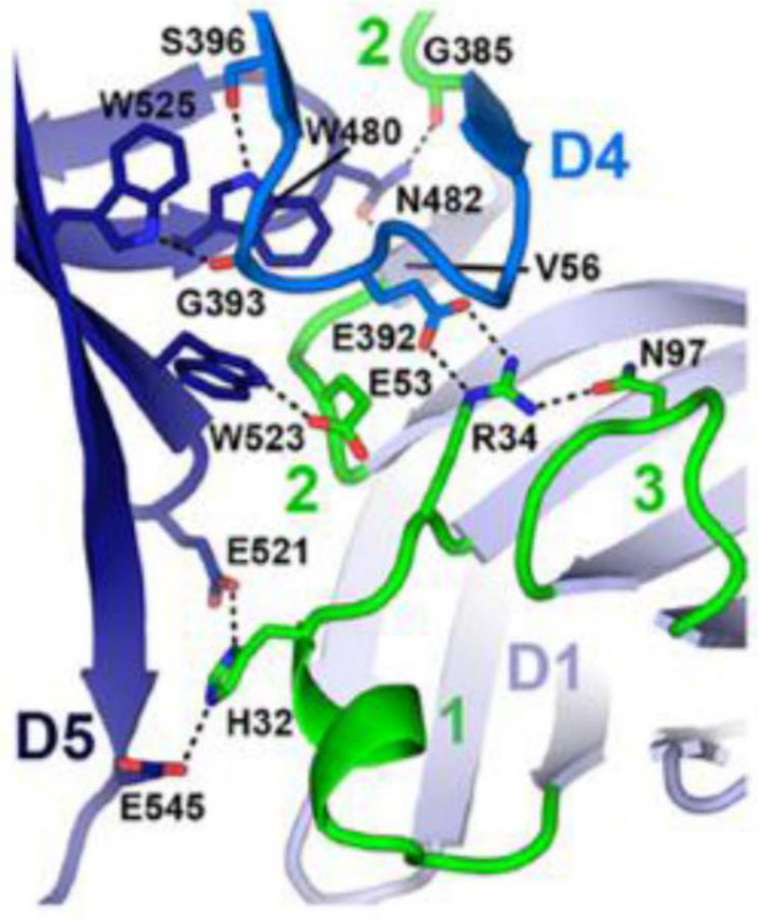
hpIgR域1對於IgA結合而言是必要的



hpIgR D1



hpIgR ECD界面

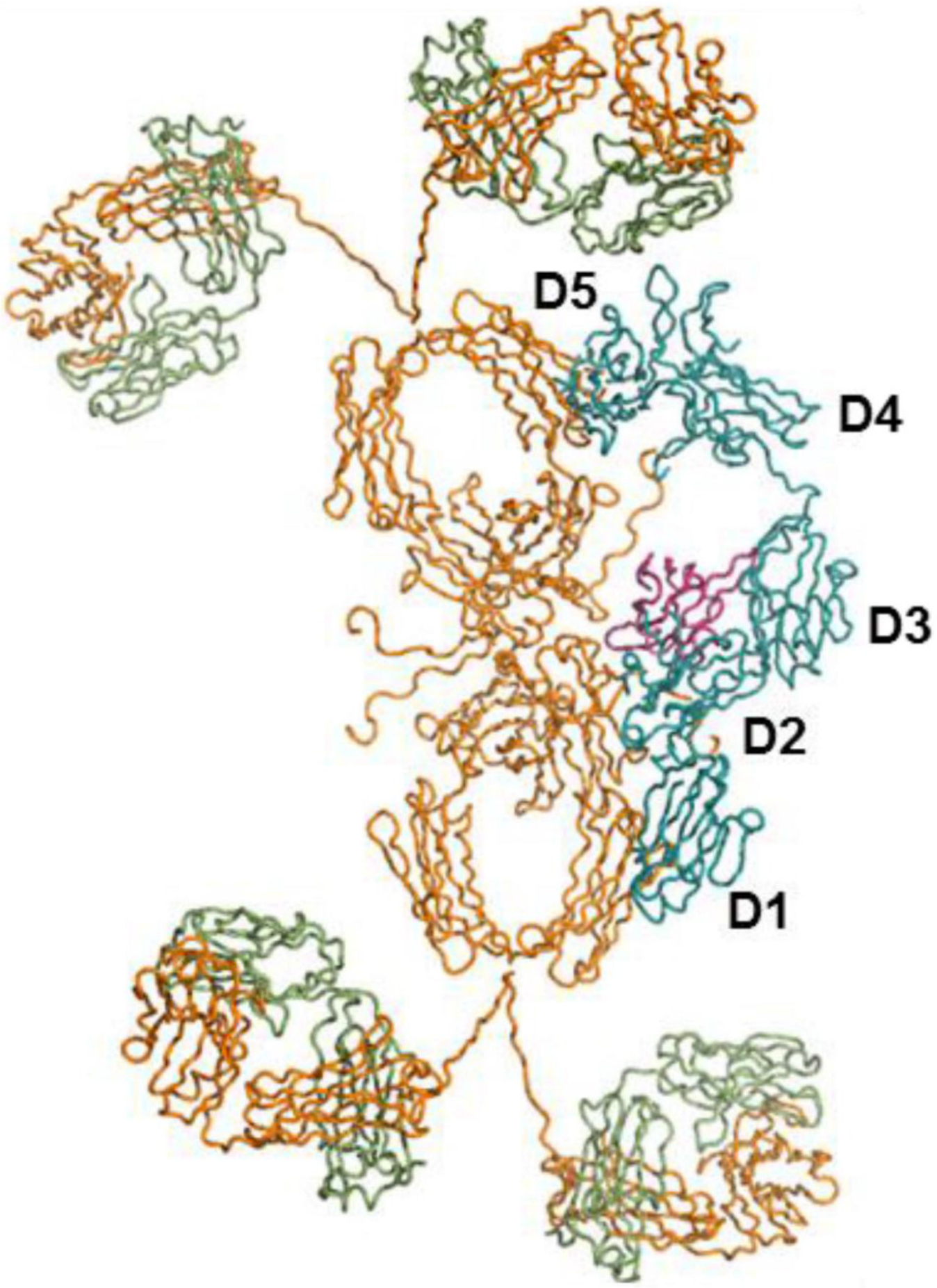


D1-D4-D5界面

```
                (1) 1         10        20        30        40        50        60        70        80        90        100       110
hpIgR_D1        (1) KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSLEVS
mpIgR_D1        (1) KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTTLISSNGYLSKEYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTSNRGLSFDVSLEVS
共有            (1) KSPIFGP EV SIEG SVSITCYYP TSVNRHTRKYWCRQGA G C TLISS GYLS  YAGRANL NFPEN TFVINI QLSQDDSG YKCGLG   RGLSFDVSLEVS
```

【圖32A】

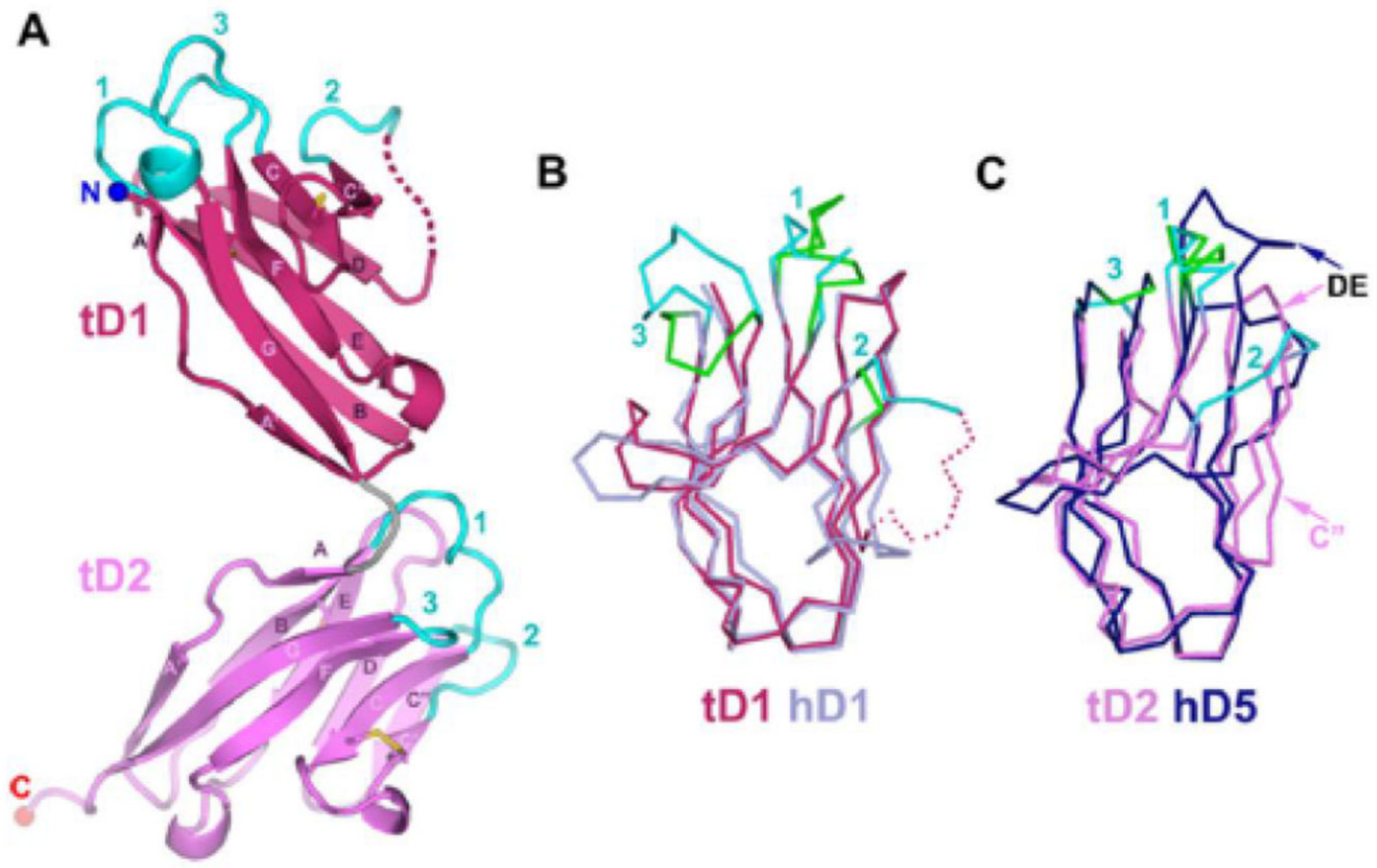
202116813

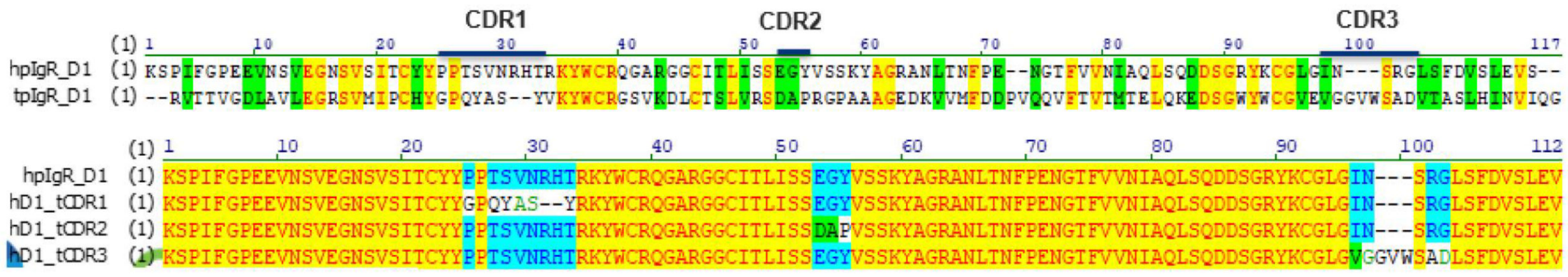


【圖32B】

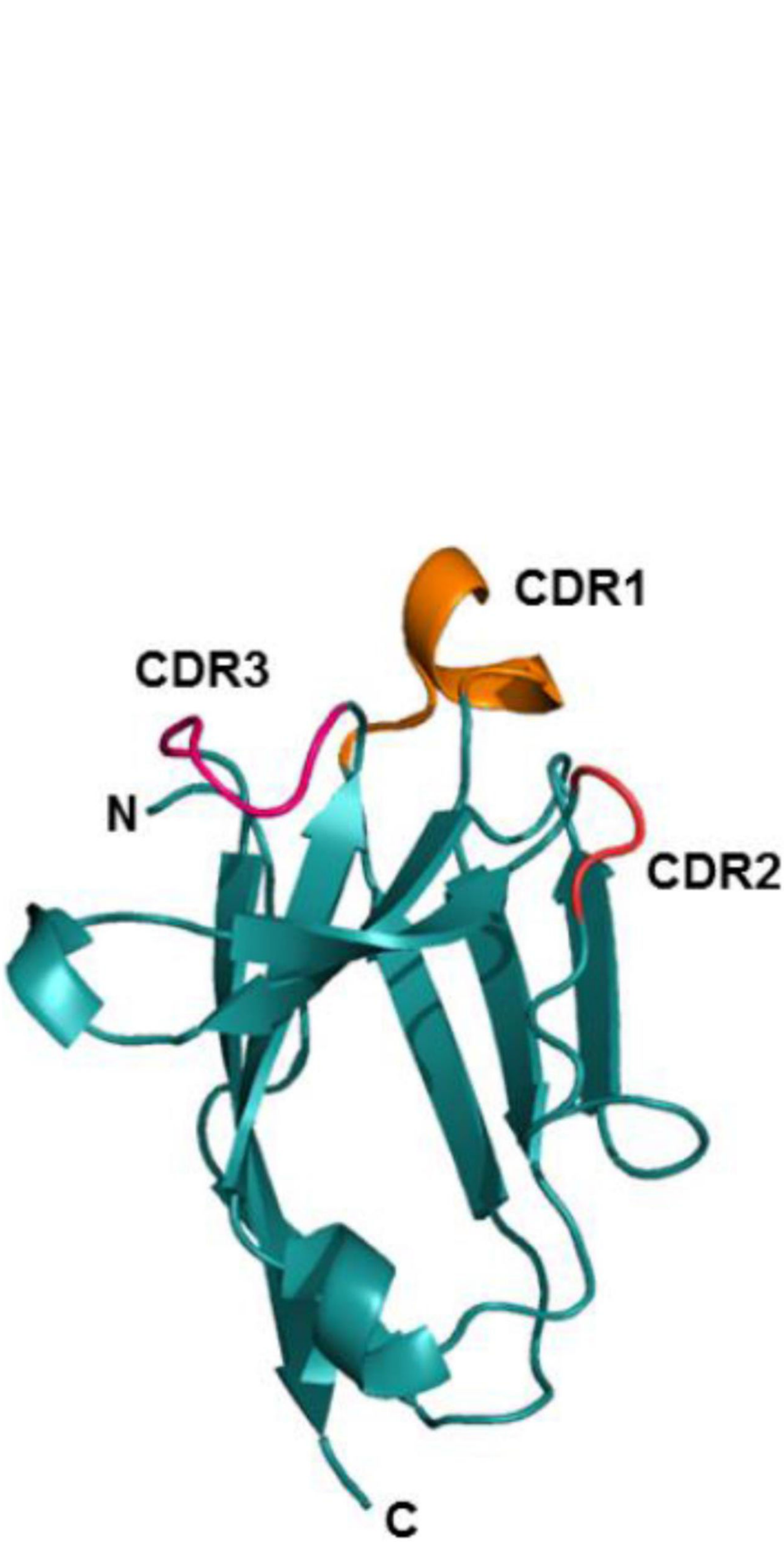
用於表徵VHH2與VHH3中之表位差異的人類：硬骨魚pIgR域1 CDR交換

- pIgR係最早可識別之Fc受體，最早出現在硬骨魚中



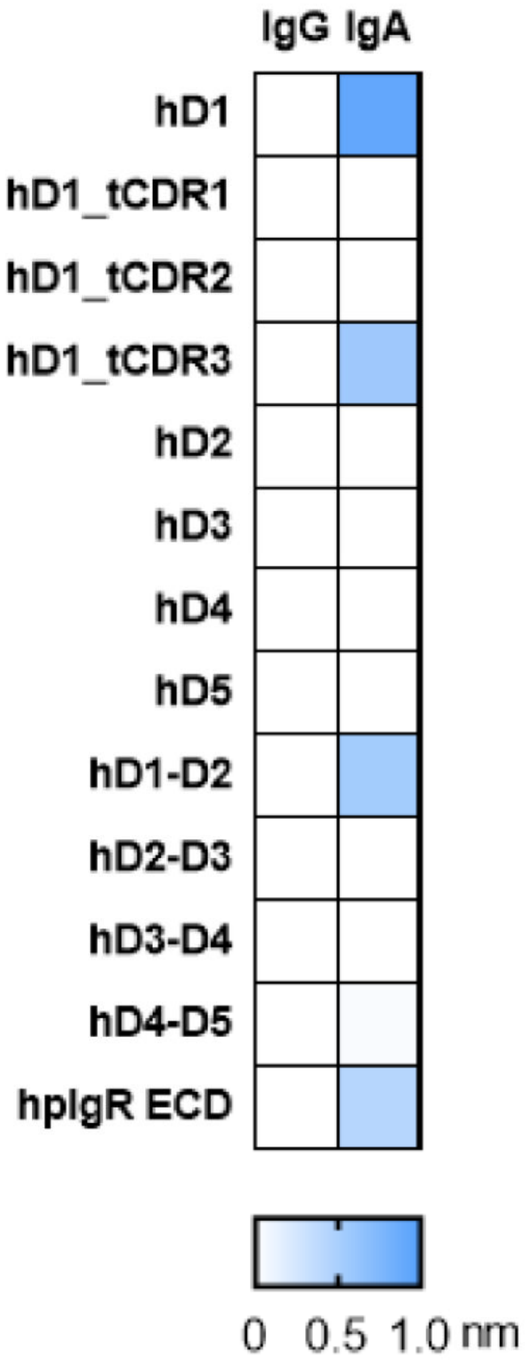


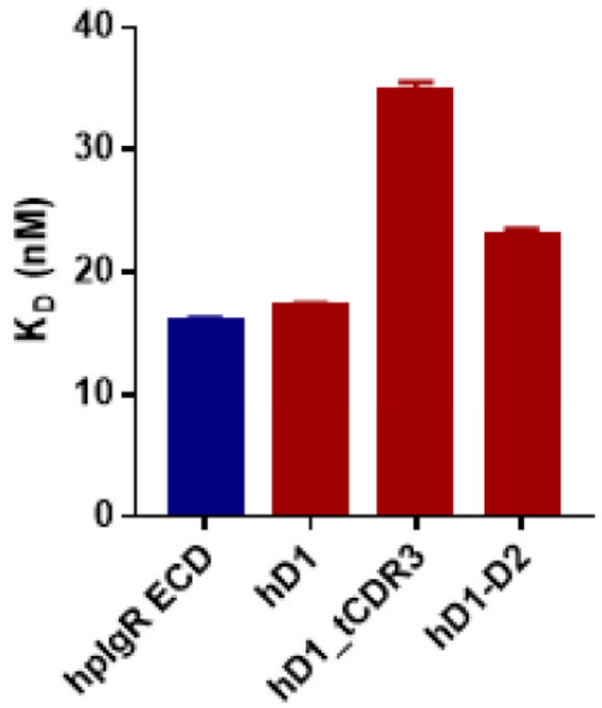
【圖33A】



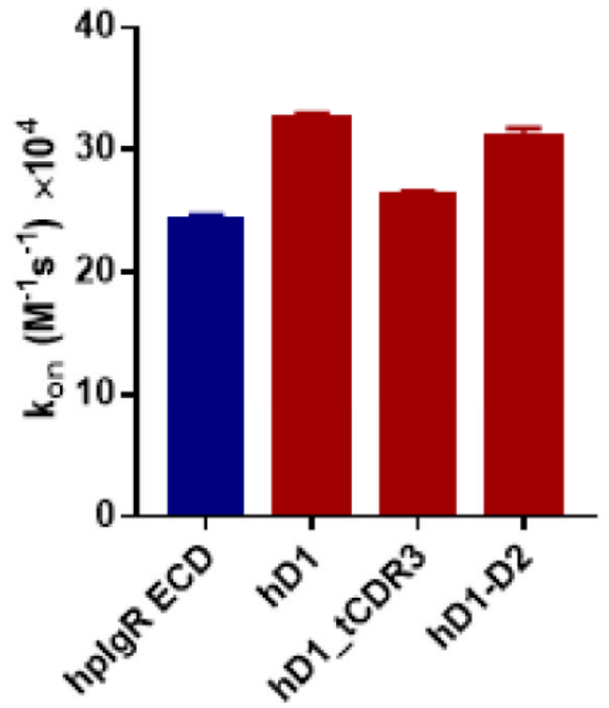
【圖33B】

IgA與hpIgR域1強力結合

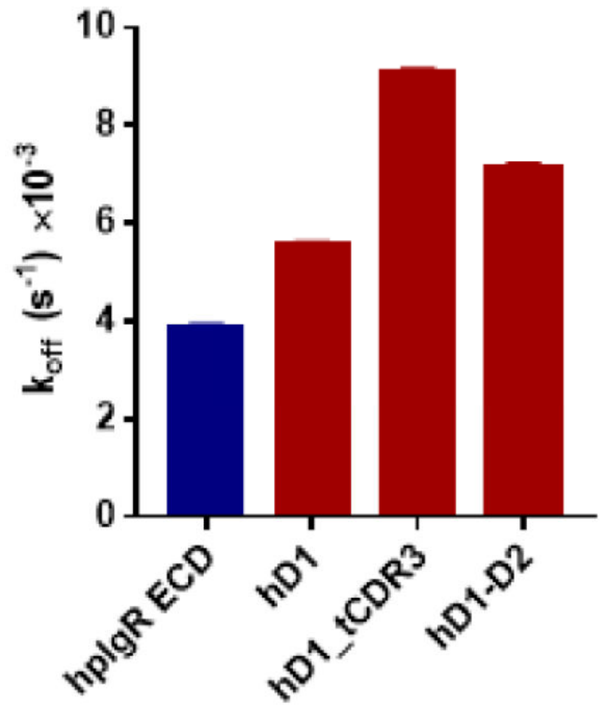




IgA與固定化pIgR的結合



IgA與固定化pIgR的結合



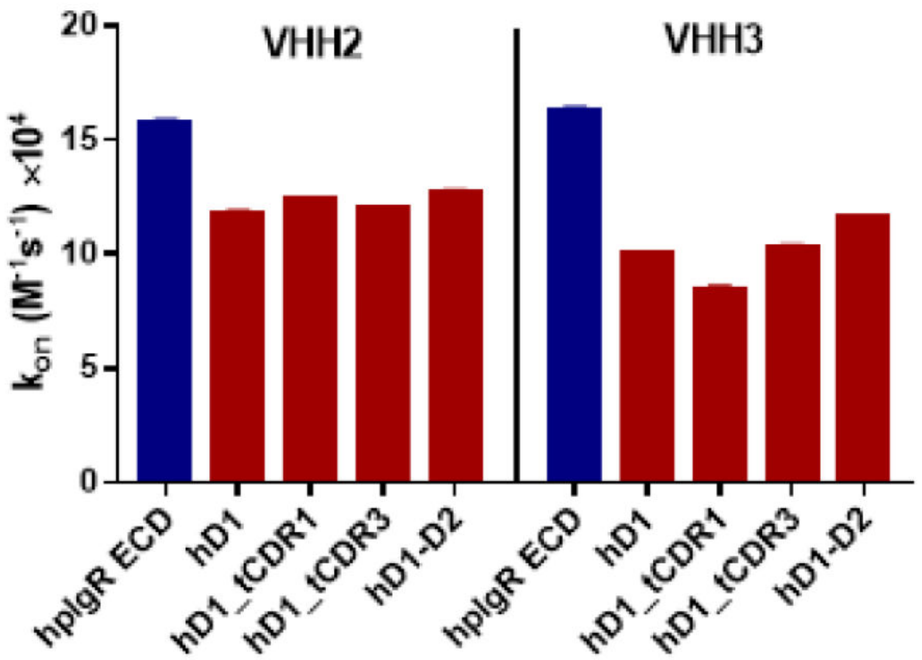
IgA與固定化pIgR的結合

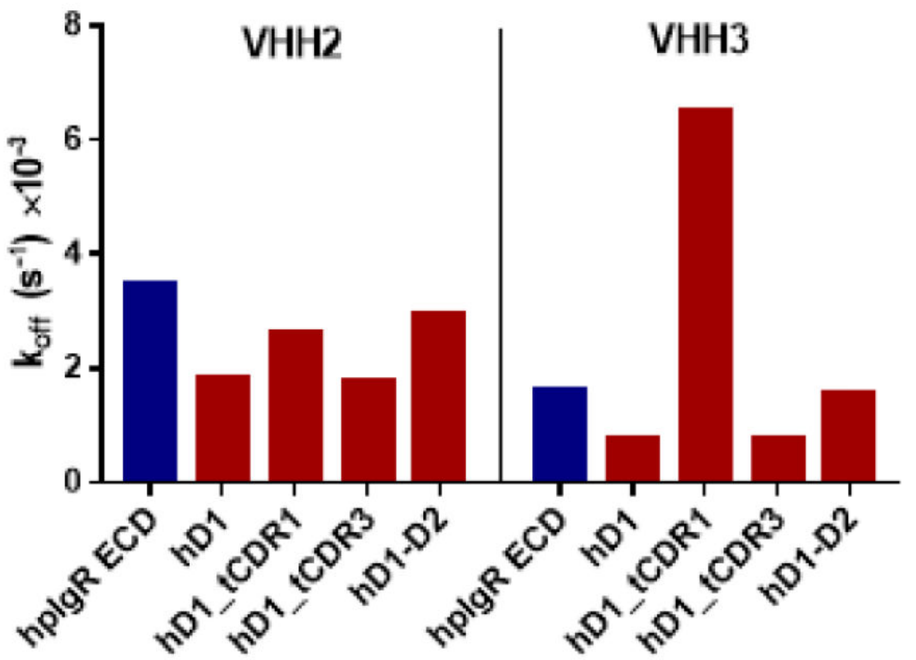
IgA以1002 ± 174 nM之K_D微弱地結合hD4-D5。

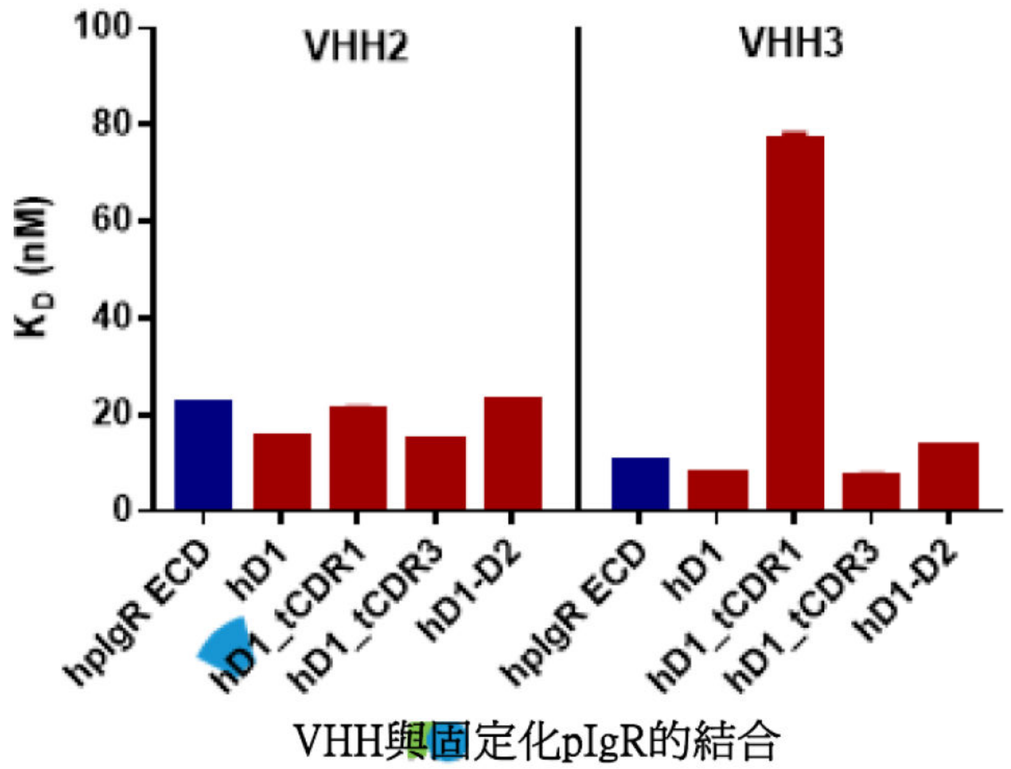
k_{on} = 7.84 ± 0.2 $M^{-1}s^{-1}$ (*10^4); k_{off} = 80.14 ± 13.4 s^{-1} (*10^{-3})

【圖33C】

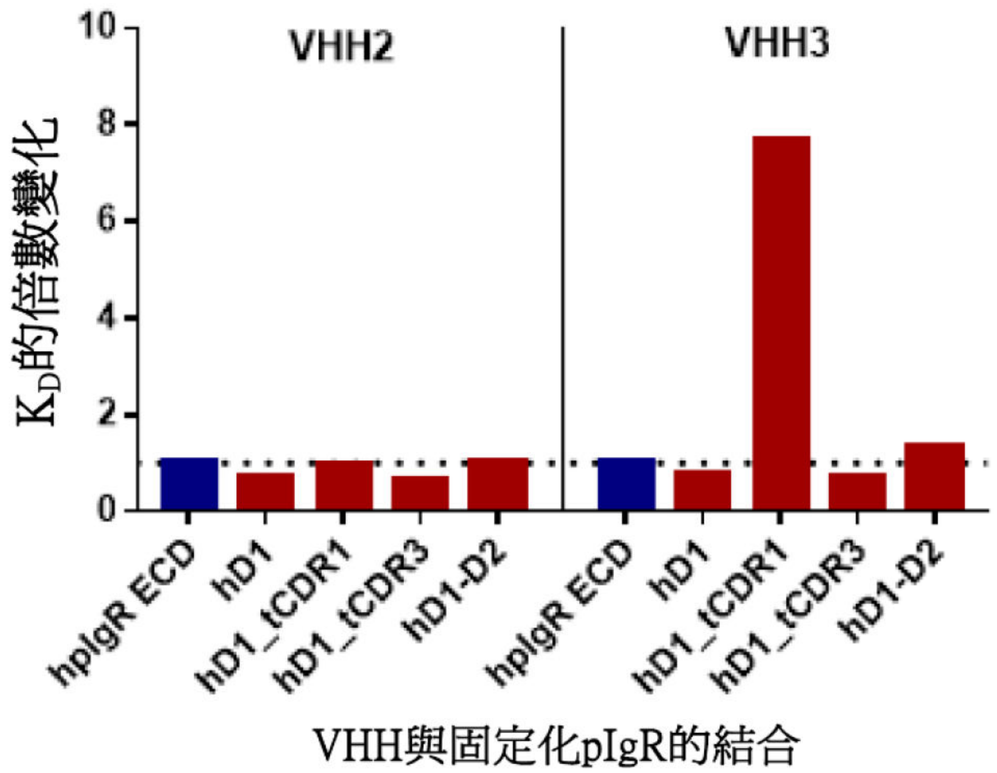
VHH2及VHH3於hpIgR域1上之結合部位彼此部分重疊







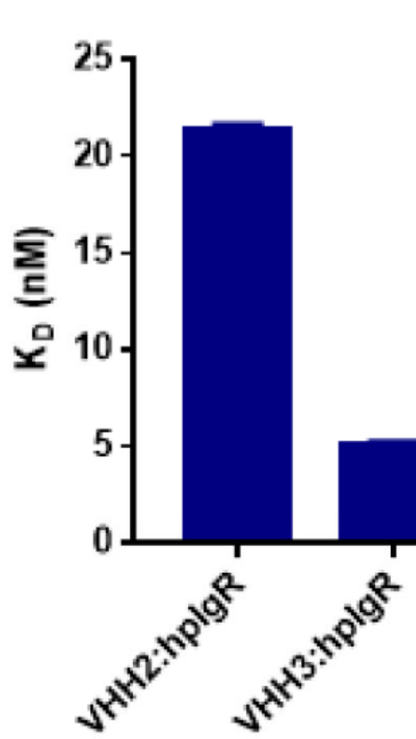
VHH與固定化pIgR的結合



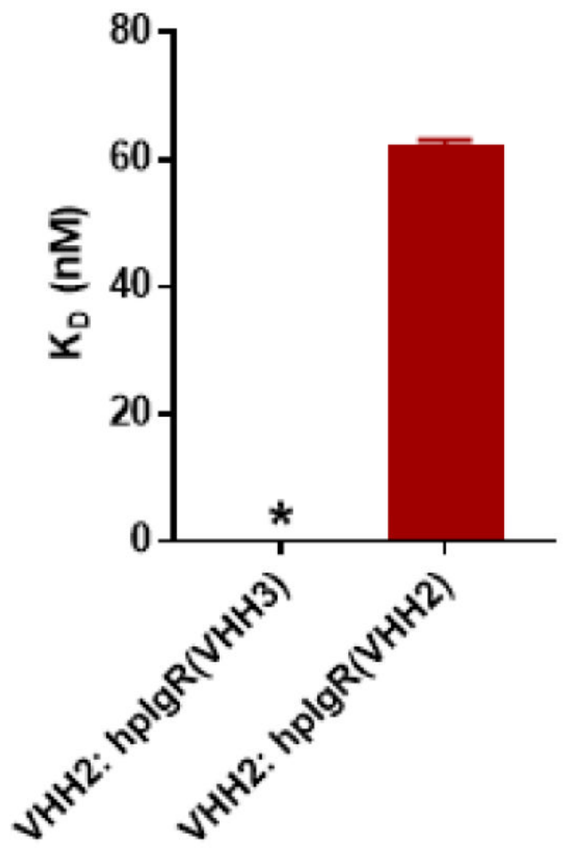
VHH與固定化pIgR的結合

【圖33D】

VHH2及VHH3彼此競爭結合



hpIgR與固定化VHH的結合



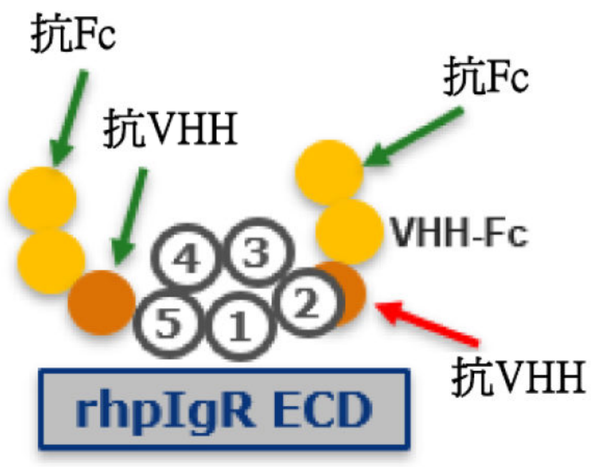
hpIgR(VHH)與固定化VHH的結合

VHH2不會結合至pIgR-VHH3複合物
VHH3微弱地結合至pIgR-VHH2複合物

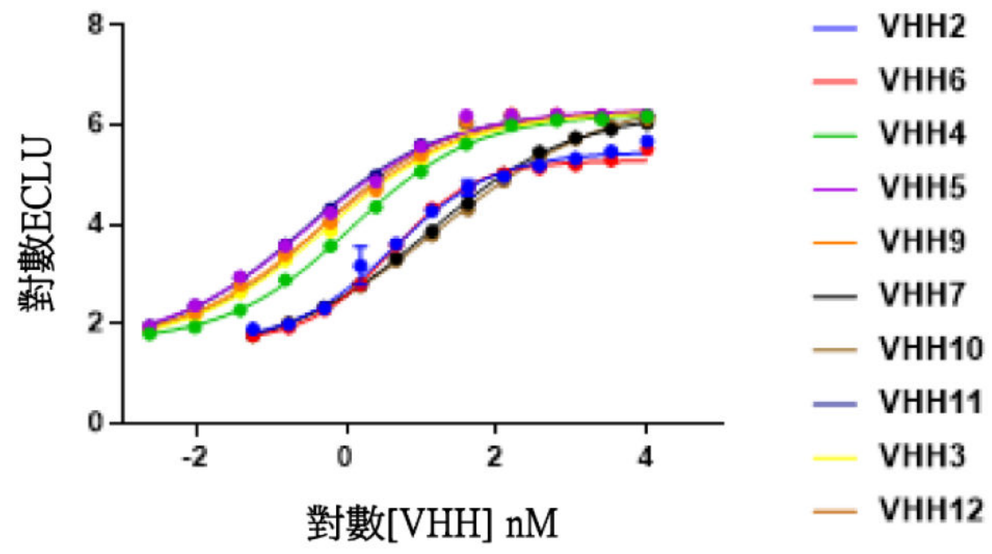
*無結合

【圖34】

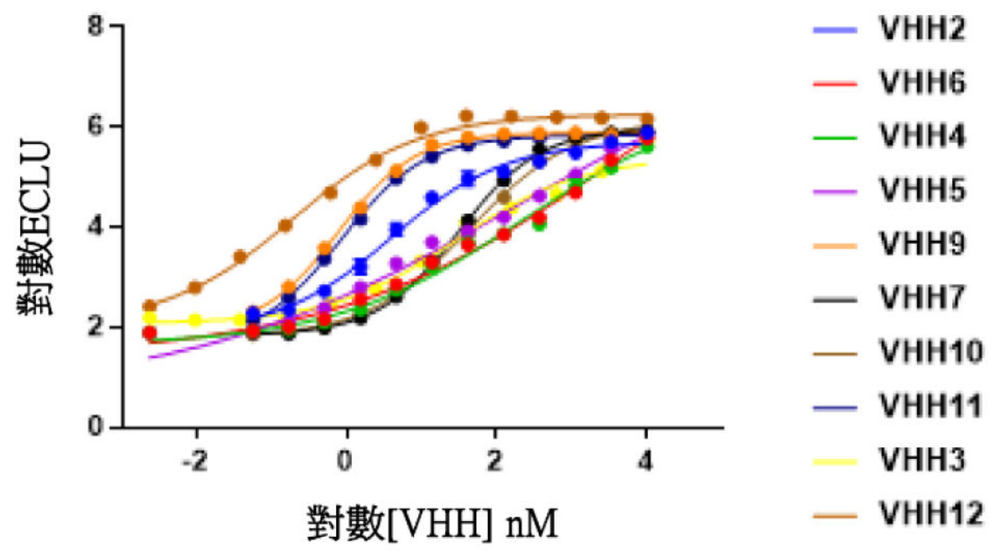
VHH3至VHH6辨識出hpIgR上的埋藏表位



抗Fc偵測



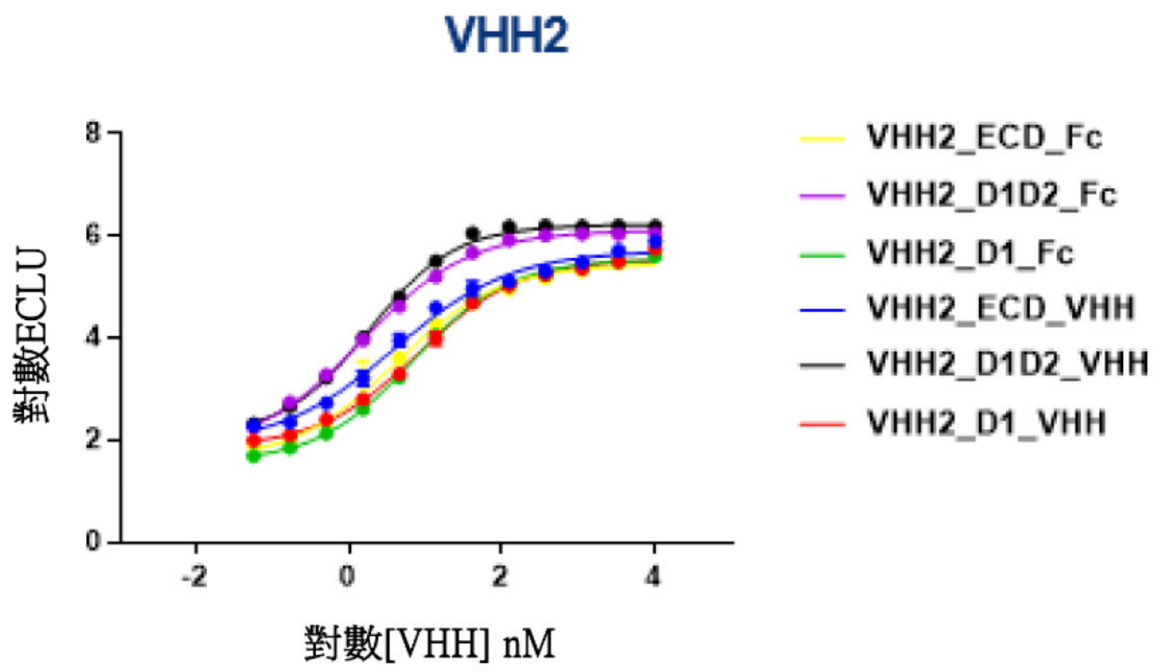
抗VHH偵測

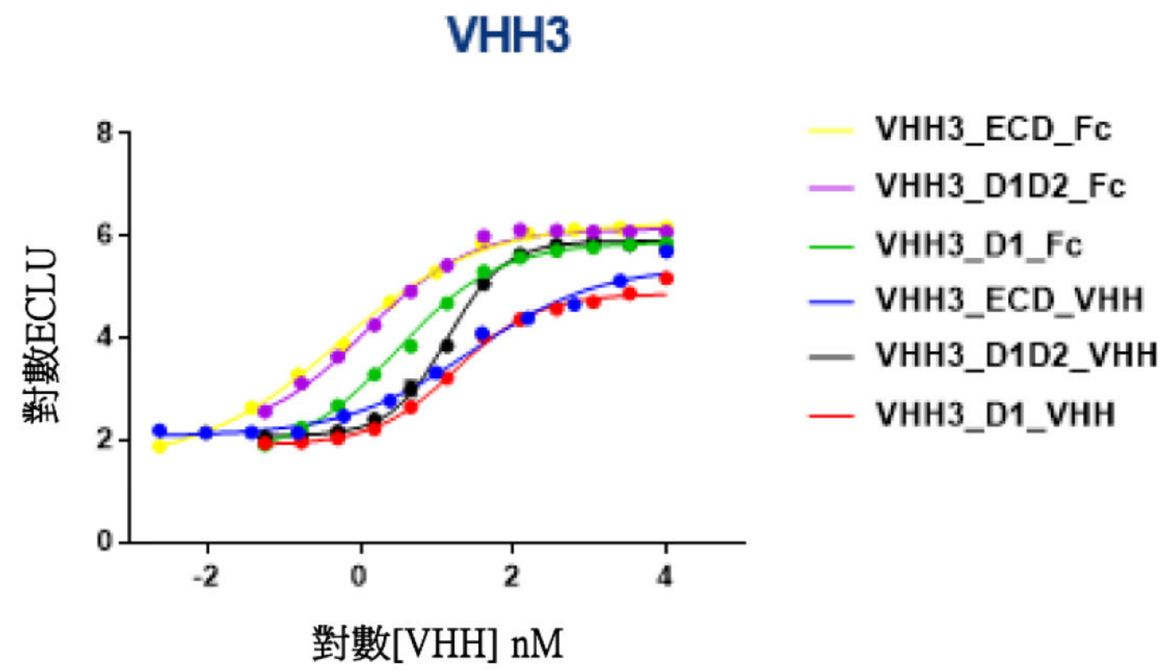


VHH #	抗Fc EC_{50} (nM)	抗VHH EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH2	4.2	4.0	1.0
VHH3	**0.5**	**28.6**	**54**
VHH4	**1.1**	**206.0**	**180**
VHH5	**0.3**	**178.5**	**592**
VHH6	**3.9**	**4187.0**	**1063**
VHH7	12.4	31.1	2.5
VHH9	0.4	0.8	1.8
VHH10	17.6	43.9	2.5
VHH11	0.3	0.8	3.2
VHH12	0.5	0.2	0.4

【圖35】

VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表位

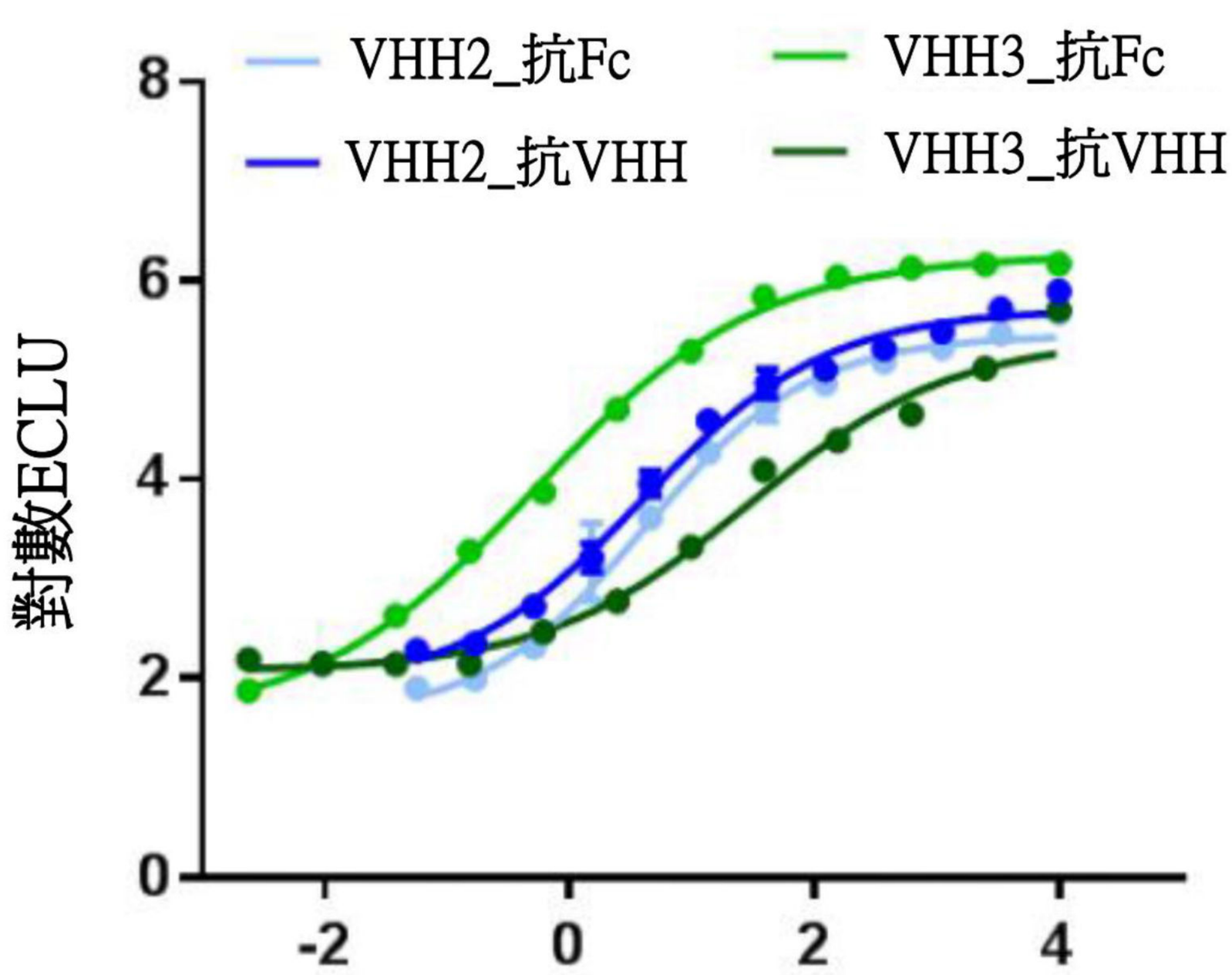




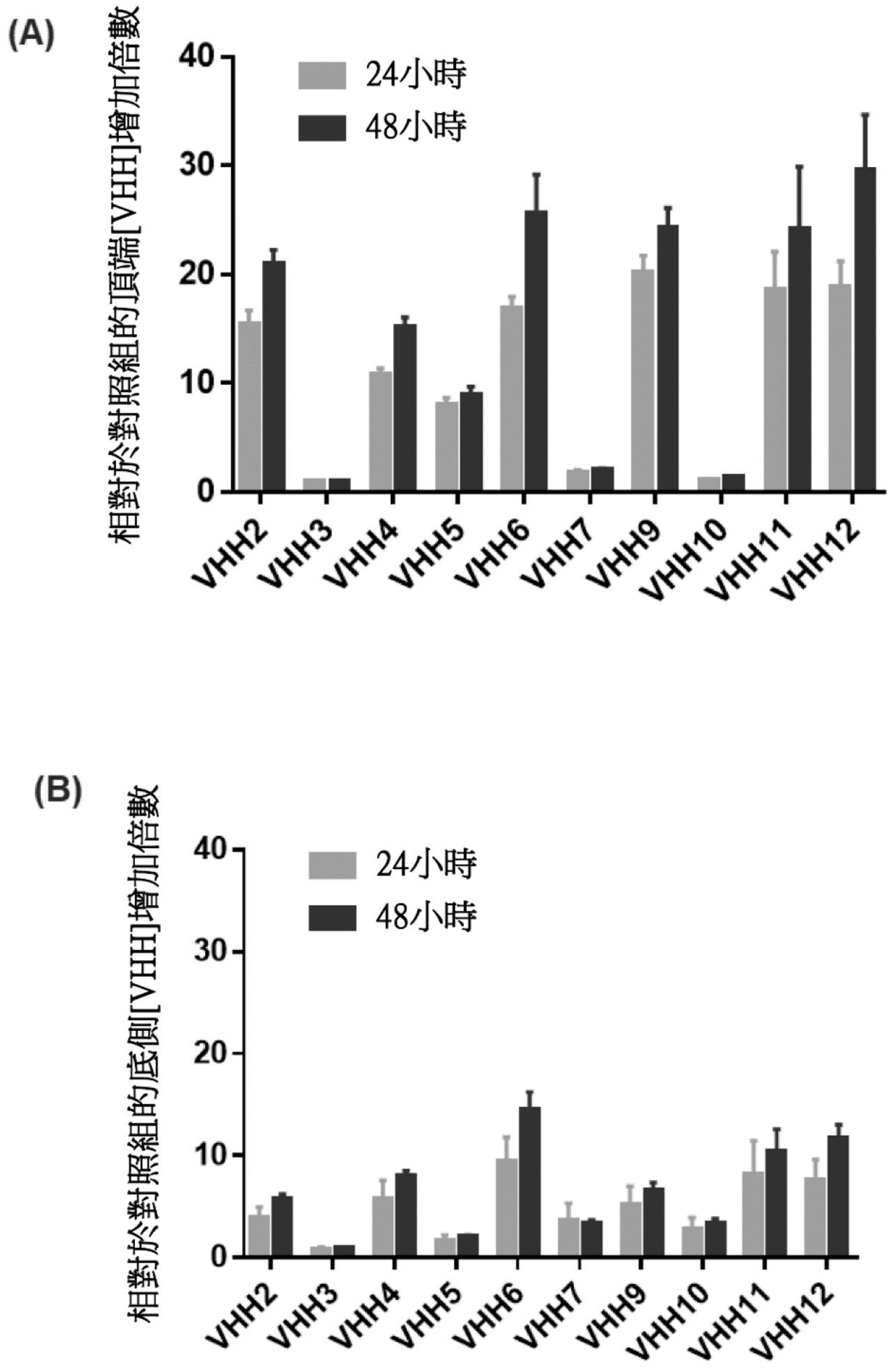
樣本	抗Fc EC_{50} (nM)	抗Fc EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH2_ECD	4.2	4.0	**1.0**
VHH2_D1D2	1.5	1.8	**1.2**
VHH2_D1	6.8	8.1	**1.2**

樣本	抗Fc EC_{50} (nM)	抗Fc EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH3_ECD	0.5	28.6	**54.4**
VHH3_D1D2	1.2	13.7	**11.9**
VHH3_D1	3.1	17.6	**5.7**

【圖36A】

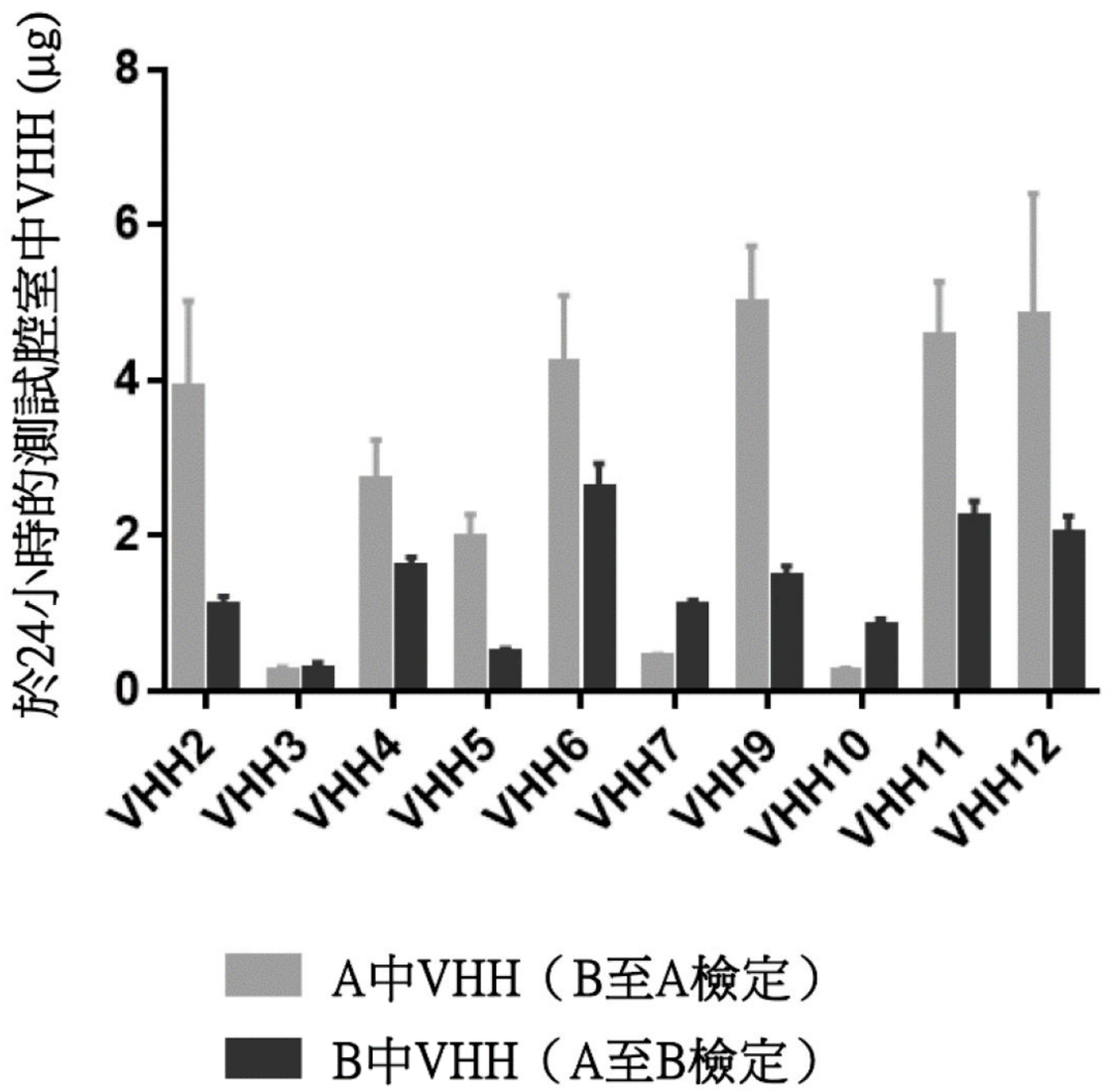

VHH2_抗Fc
VHH3_抗Fc
VHH2_抗VHH
VHH3_抗VHH
對數ECLU
8
6
4
2
0
-2
0
2
4
對數[VHH] nM

【圖36B】

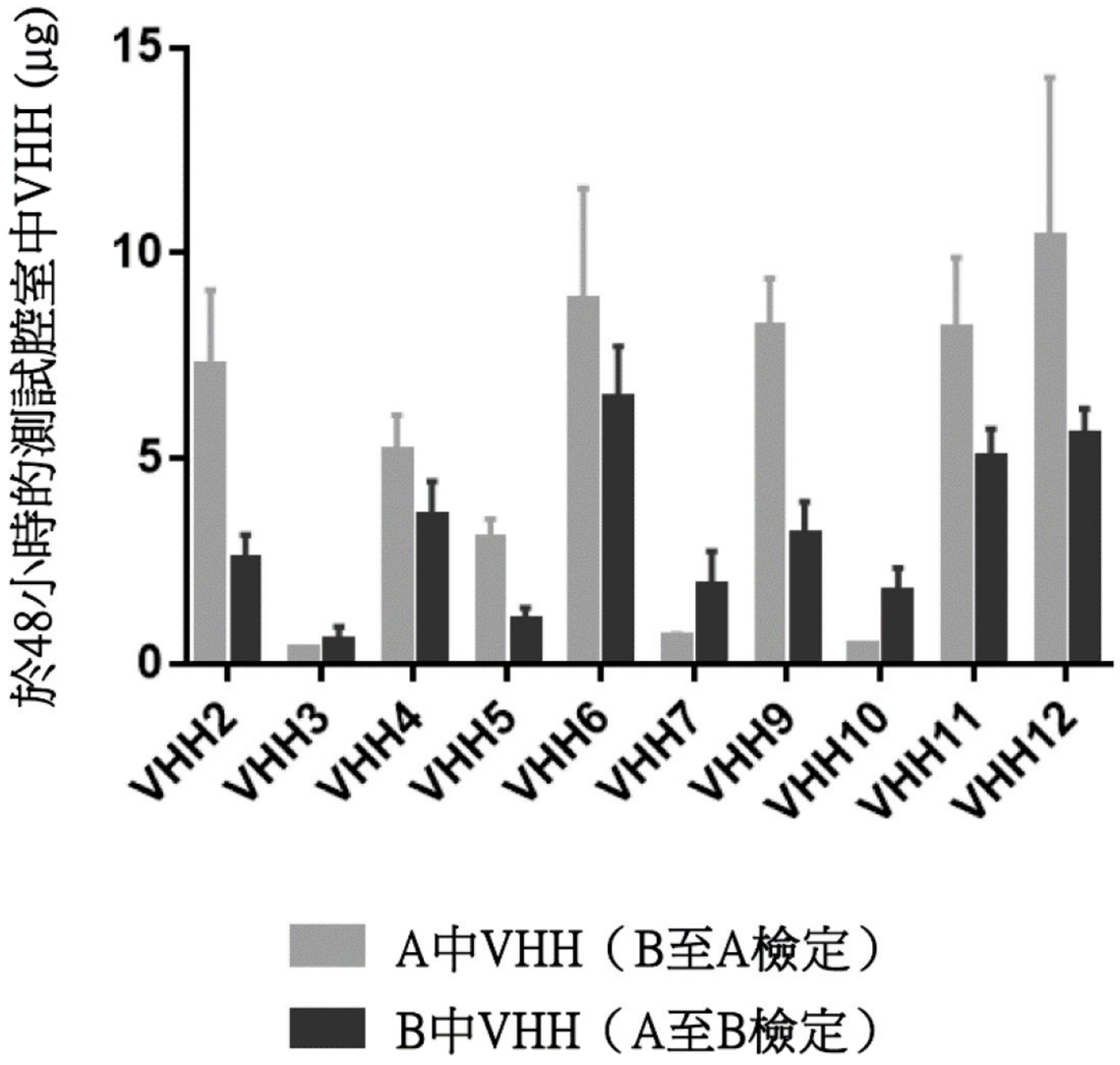

(A)
相對於對照組的頂端[VHH]增加倍數
40
30
20
10
0
24小時
48小時
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
(B)
相對於對照組的底側[VHH]增加倍數
40
30
20
10
0
24小時
48小時
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖37A-37B】

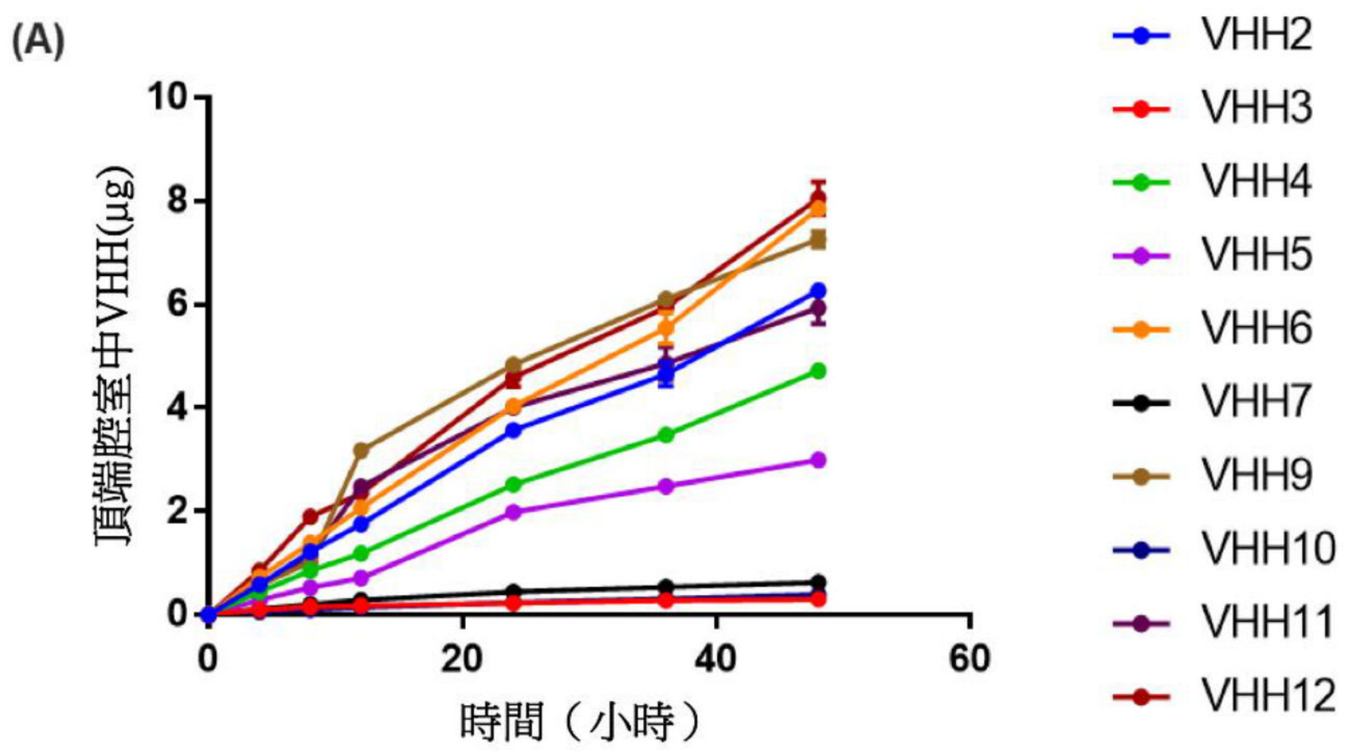
(A)

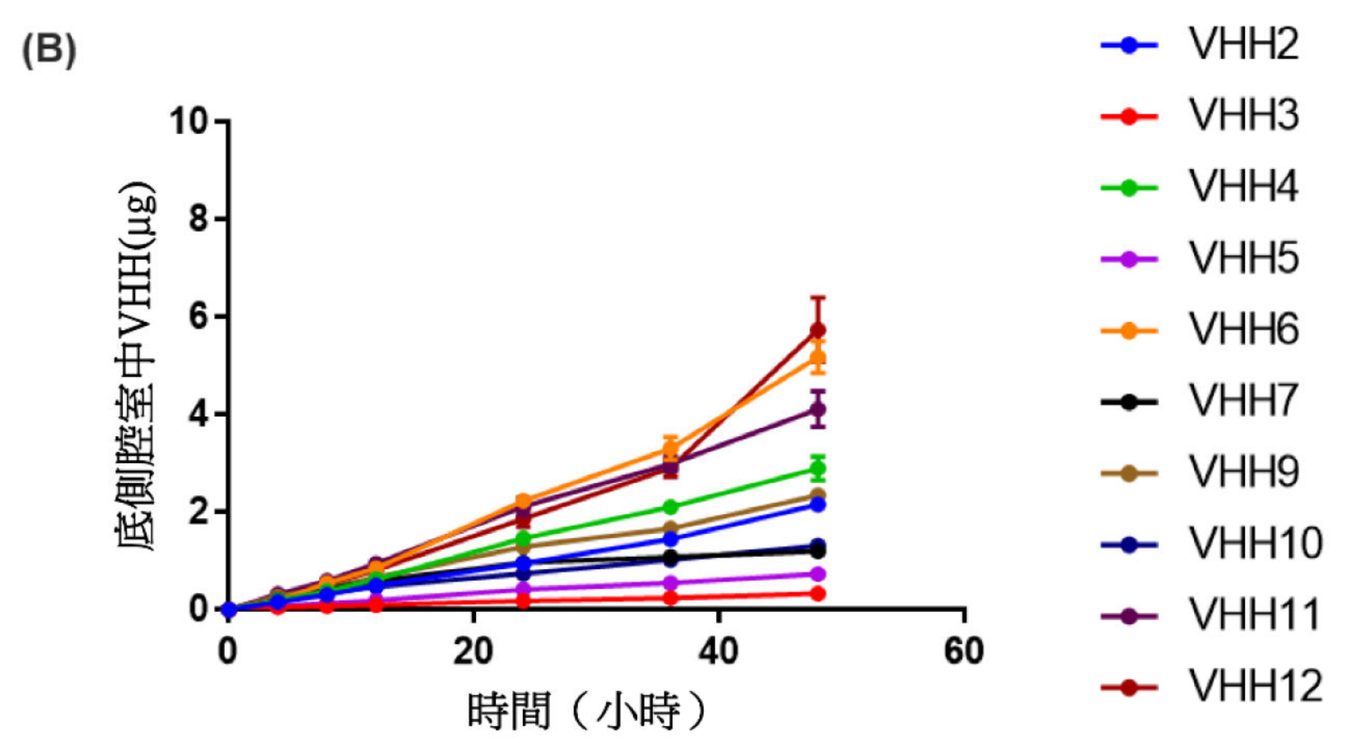

於24小時的測試腔室中VHH (μg)
8
6
4
2
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
A中VHH（B至A檢定）
B中VHH（A至B檢定）

(B)


於48小時的測試腔室中VHH (μg)
15
10
5
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
A中VHH（B至A檢定）
B中VHH（A至B檢定）

【圖38A-38B】


(A)
頂端腔室中VHH(μg)
時間（小時）
0
2
4
6
8
10
0
20
40
60
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12


(B)
底側腔室中VHH(μg)
時間（小時）
0
2
4
6
8
10
0
20
40
60
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖39A-39B】