(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115643806 A
(43)申请公布日 2023.01.24

(21)申请号 202180026897.3

(22)申请日 2021.02.01

(30)优先权数据
62/968,999 2020.01.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/016104 2021.02.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/155380 EN 2021.08.05

(71)申请人 璟尚生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·卡罗 R·约 J·盛

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

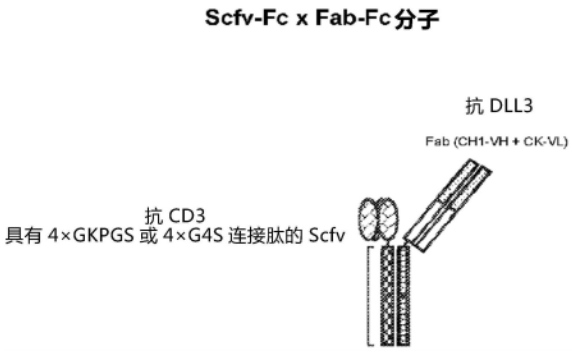
权利要求书13页 说明书138页
序列表（电子公布） 附图91页

(54)发明名称

双特异性T细胞接合器

(57)摘要

提供了一种双特异性T细胞接合器。更具体地，本发明涉及结合DLL3、MUC17或CLD18并激活CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)的双特异性分子。还提供了一种治疗疾病(例如癌症)的方法，所述方法使用抗DLL3、MUC17或CLD18的抗体(或片段)，配以激活CD3、CD28和/或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。



CN 115643806 A

1.一种双特异性分子,其包含抗DLL3抗体,所述抗DLL3抗体配有激活CD3、CD28或CD137中一种或多种的激活剂抗体。

2.一种利用如权利要求1所述的双特异性分子激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的方法。

3.一种利用如权利要求1所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

4.如权利要求3所述的方法,其中所述癌症为选自下组的至少一种:乳腺、肺、肾、膀胱、泌尿道、尿道、阴茎、外阴、阴道、宫颈、结肠、卵巢、前列腺、胰腺、胃、脑、头颈、皮肤、子宫、睾丸、食道和肝的癌症。

5.如权利要求3所述的方法,其中所述双特异性分子与一种或多种检查点调节剂共同施用。

6.如权利要求1所述的双特异性分子,其进一步包含免疫检查点激动剂或免疫检查点拮抗剂。

7.一种利用如权利要求6所述的双特异性分子激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的方法。

8.一种利用如权利要求6所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

9.如权利要求8所述的方法,其中所述癌症为选自下组的至少一种:乳腺、肺、肾、膀胱、泌尿道、尿道、阴茎、外阴、阴道、宫颈、结肠、卵巢、前列腺、胰腺、胃、脑、头颈、皮肤、子宫、睾丸、食道和肝的癌症。

10.一种结合DLL3的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,所述抗体选自下组:

(1)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:27所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:40所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(2)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(3)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(4)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的

轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(5)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(6)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(7)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(8)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(9)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(10)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(11)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(12)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含

如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(13)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(14)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(15)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(16)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(17)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(18)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(19)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(20)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、

以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(21)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(22)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(23)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(24)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(25)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(26)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:17所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(27)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:19所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:35所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(28)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID

NO:9所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3。

11.如权利要求10所述的抗体,其中所述抗体的CDR结构域具有1个、2个、3个、4个或5个突变、缺失或添加的氨基酸。

12.如权利要求10所述的抗体,其中所述抗体为人源化的。

13.一种组合物,其包含:

a)如权利要求10所述的抗体,和

b)药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体。

14.一种激活T细胞对表达DLL3细胞的毒性的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求10所述的抗体。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述抗体与抗PD1和/或抗PDL1拮抗剂共同施用。

16.一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求10所述的抗体。

17.如权利要求16所述的方法,其中所述抗体与一种或多种免疫检查点调节剂共同施用。

18.一种结合人DLL3蛋白的人源化抗体,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:1-28或29具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

19.一种结合人DLL3蛋白的人源化抗体,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:76-90或91具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

20.一种编码人源化人DLL3抗体重链的核酸序列,所述人源化人DLL3抗体重链包含与SEQ ID NO:1-28或29具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

21.一种编码人源化人DLL3抗体轻链的核酸序列,所述人源化人DLL3抗体轻链包含与SEQ ID NO:76-90或91具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

22.一种双特异性抗体,其包含:

第一靶向结构域,其具有针对DLL3的第一结合特异性;

第二靶向结构域,其具有针对分化簇受体的第二结合特异性,

其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含一个或多个抗体可变区。

23.如权利要求22所述的双特异性抗体,其中所述分化簇受体是CD3、CD28或CD137中的至少一个。

24.如权利要求22所述的双特异性抗体,其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含至少一个选自下组的抗体片段:单域抗体(sdAb)、可变片段(Fv)异源二聚体、单链Fv、Fab片段及其组合。

25.一种利用如权利要求22所述的双特异性抗体激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的

方法。

26.一种利用如权利要求22所述的双特异性抗体治疗癌症的方法。

27.如权利要求25所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

27.如权利要求26所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

28.一种结合人DLL3的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的重链可变结构域:SEQ ID No:170-186和187。

29.一种结合人DLL3的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的轻链可变结构域:SEQ ID No:188-195和196。

30.一种双特异性分子,其特征在于,包含抗MUC17抗体,所述抗MUC17抗体配有激活CD3、CD28或CD137中一种或多种的激活剂抗体。

31.一种利用如权利要求1所述的双特异性分子激活T细胞对表达MUC17的细胞毒性的方法。

32.一种利用如权利要求30所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

33.如权利要求32所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、阑尾癌和结肠癌中的至少一种。

34.如权利要求32所述的方法,其中所述双特异性分子与一种或多种检查点调节剂共同施用。

35.如权利要求30所述的双特异性分子,其进一步包含免疫检查点激动剂或免疫检查点拮抗剂。

36.一种利用如权利要求35所述的双特异性分子激活T细胞对表达MUC17的细胞毒性的方法。

37.一种利用如权利要求35所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

38.如权利要求37所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、阑尾癌和结肠癌中的至少一种。

39.一种结合MUC17的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,所述抗体选自下组:

(1)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:106所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:111所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:118所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:121所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(2)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:106所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:111所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:118所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:121所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:126所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(3)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:105所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至

少包含如SEQ ID NO:116所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:123所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(4)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:116所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:122所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(5)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:104所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:112所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:117所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:123所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(6)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(7)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(8)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(9)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(10)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(11)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的重链

CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(12)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(13)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(14)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(15)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(16)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(17)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(18)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(19)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID

NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(20)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3;

(21)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的轻链CDR3。

40.如权利要求39所述的抗体,其中所述抗体的CDR结构域具有1个、2个、3个、4个或5个突变、缺失或添加的氨基酸。

41.如权利要求39所述的抗体,其中所述抗体为人源化的。

42.一种组合物,其包含:

a)如权利要求39所述的抗体,和

b)药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体。

43.一种激活T细胞对表达MUC17细胞的毒性的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求39所述的抗体。

44.如权利要求43所述的方法,其中所述抗体与抗PD1和/或抗PDL1拮抗剂共同施用。

45.一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求39所述的抗体。

46.如权利要求45所述的方法,其中所述抗体与一种或多种免疫检查点调节剂共同施用。

47.一种结合人MUC17蛋白的人源化抗体,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:127-245或246具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

48.一种结合人MUC17蛋白的人源化抗体,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:113-125或126具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

49.一种编码人源化人MUC17抗体重链的核酸序列,所述人源化人MUC17抗体重链包含与SEQ ID NO:92-111或112具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

50.一种编码人源化人MUC17抗体轻链的核酸序列,所述人源化人MUC17抗体轻链包含与SEQ ID NO:147-168或169具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

51.一种双特异性抗体,其包含:

第一靶向结构域,其具有针对MUC17的第一结合特异性;

第二靶向结构域,其具有针对分化簇受体的第二结合特异性,

其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含一个或多个抗体可变区。

52.如权利要求51所述的双特异性抗体,其中所述分化簇受体是CD3、CD28或CD137中的至少一个。

53.如权利要求51所述的双特异性抗体,其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含至少一个选自下组的抗体片段:单域抗体(sdAb)、可变片段(Fv)异源二聚体、单链Fv、Fab片段及其组合。

54.一种利用如权利要求51所述的双特异性抗体激活T细胞对表达MUC17的细胞毒性的方法。

55.一种利用如权利要求51所述的双特异性抗体治疗癌症的方法。

56.如权利要求25所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

57.如权利要求26所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

58.一种结合人MUC17的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的重链可变结构域:SEQ ID No:92-111和112。

59.一种结合人MUC17的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的轻链可变结构域:SEQ ID No:113-125和126。

60.一种双特异性分子,其包含抗CLDN18.2抗体,所述抗CLDN18.2抗体配有激活CD3、CD28或CD137中一种或多种的激活剂抗体。

61.一种利用如权利要求60所述的双特异性分子激活T细胞对表达CLDN18.2的细胞毒性的方法。

62.一种利用如权利要求60所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

63.如权利要求62所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、阑尾癌和结肠癌中的至少一种。

64.如权利要求62所述的方法,其中所述双特异性分子与一种或多种检查点调节剂共同施用。

65.如权利要求60所述的双特异性分子,其进一步包含免疫检查点激动剂或免疫检查点拮抗剂。

66.一种利用如权利要求65所述的双特异性分子激活T细胞对表达CLDN18.2的细胞毒性的方法。

67.一种利用如权利要求65所述的双特异性分子治疗癌症的方法。

68.图权利要求8所述的方法,其中所述癌症是选自下组的至少一种:结直肠癌、胃癌、肝癌、食道癌和胰腺癌。

69.一种结合CLDN18.2的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,所述抗体选自下组:

(1)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:175所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:180所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:186所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至

少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:195所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(2)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:174所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:179所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:187所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:194所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(3)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:170所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:181所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:185所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:196所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(4)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:173所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:176所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:182所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:190所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:193所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(5)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:171所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:177所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:184所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:189所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:192所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(6)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:172所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:178所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:173所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:192所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(7)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:173所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:176所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:182所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:190所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:193所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(8)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:170所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:181所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:185所示氨基酸序列的重链CDR3，所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:196所示氨基酸序列的轻链CDR3；

(9)含有重链可变区和轻链可变区的抗体，所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:174所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:179所示氨基酸序列的重链

CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:187所示的氨基酸序列重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:194所示氨基酸序列的轻链CDR3;或

(10)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:172所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:178所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:183所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:188所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:191所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:192所示氨基酸序列的轻链CDR3。

70.如权利要求69所述的抗体,其中所述抗体的CDR结构域具有1个、2个、3个、4个或5个突变、缺失或添加的氨基酸。

71.如权利要求69所述的抗体,其中所述抗体为人源化的。

72.一种组合物,其包含:

a)如权利要求69所述的抗体,和

b)药学上可接受的稀释剂、佐剂或载体。

73.一种激活T细胞对表达CLDN18.2细胞的毒性的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求69所述的抗体。

74.如权利要求73所述的方法,其中所述抗体与抗PD1和/或抗PDL1拮抗剂共同施用。

75.一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,包括给有需要的受试者施用有效量的如权利要求69所述的抗体。

76.如权利要求75所述的方法,其中所述抗体与一种或多种免疫检查点调节剂共同施用。

77.一种结合人CLDN18.2蛋白的人源化抗体,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:170-186或187具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

78.一种结合人CLDN18.2蛋白的人源化抗体,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:188-195或196具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性。

79.一种编码人源化人CLDN18.2抗体重链的核酸序列,所述人源化人CLDN18.2抗体重链包含与SEQ ID NO:170-186或187具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

80.一种编码人源化人CLDN18.2抗体轻链的核酸序列,所述人源化人CLDN18.2抗体轻链包含与SEQ ID NO:207-212或213具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或至少100%的序列同一性的氨基酸序列。

81.一种双特异性抗体,其包含:

第一靶向结构域,其具有针对CLDN18.2的第一结合特异性;

第二靶向结构域,其具有针对分化簇受体的第二结合特异性,

其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含一个或多个抗体可变区。

82.如权利要求81所述的双特异性抗体,其中所述分化簇受体是CD3、CD28或CD137中的至少一个。

83.如权利要求81所述的双特异性抗体,其中所述第一靶向结构域和第二靶向结构域各包含至少一个选自下组的抗体片段:单域抗体(sdAb)、可变片段(Fv)异源二聚体、单链Fv、Fab片段及其组合。

84.一种利用如权利要求81所述的双特异性抗体激活T细胞对表达CLDN18.2的细胞毒性的方法。

85.一种利用如权利要求81所述的双特异性抗体治疗癌症的方法。

86.如权利要求25所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

87.如权利要求26所述的方法,其进一步包括施用一种或多种免疫检查点调节剂。

88.一种结合人CLDN18.2的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的重链可变结构域:SEQ ID No:170-186和187。

89.一种结合人CLDN18.2的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激活剂抗体,其包含选自下组的轻链可变结构域:SEQ ID No:188-195和196。

90.一种双特异性抗体,其包含:

a)抗DLL3单链可变片段区域(scFv),

b)抗CD3单链可变片段区域(scFv),和

c)抗DLL3抗原结合片段(Fab)-可结晶片段区域(Fc区域)。

91.一种治疗癌症的方法,其包括施用治疗量的如权利要求90所述的双特异性抗体。

92.一种利用如权利要求90所述的双特异性抗体激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的方法。

93.如权利要求90所述的双特异性分子,其包括SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:276和SEQ ID NO:297。

94.一种双特异性抗体,其包含:

a)抗CD3单链可变片段区域(scFv)-可结晶片段区域(Fc区域),和

b)抗DLL3抗原结合片段(Fab)-可结晶片段区域(Fc区域)。

95.一种治疗癌症的方法,其包括施用治疗量的如权利要求94所述的双特异性抗体。

96.一种利用如权利要求94所述的双特异性抗体激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的方法。

97.如权利要求90所述的双特异性分子,其包括SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:276和SEQ ID NO:303。

98.一种双特异性抗体,其包含:

a)抗CD3单链可变片段区域(scFv)-可结晶片段区域(Fc区域),和

b)抗Claudin 18.2抗原结合片段(Fab)-可结晶片段区域(Fc区域)。

95.一种治疗癌症的方法,其包括施用治疗量的如权利要求98所述的双特异性抗体。

96.一种利用如权利要求98所述的双特异性抗体激活T细胞对表达DLL3的细胞毒性的方法。

97.如权利要求90所述的双特异性分子,其包括SEQ ID NO:430、SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:418。

双特异性T细胞接合器

相关申请

[0001] 本申请要求于2020年1月31日提交的美国临时专利申请号62/968,999、于2020年2月25日提交的美国临时专利申请号62/981,048和于2020年3月17日提交的美国临时专利申请号62/991,070的优先权。上述申请的内容通过引用并入本文。

序列表参考

[0002] 本即时申请包含一份以ASCII格式电子方式提交的序列表，在此通过引用将其全部并入本文。该ASCII副本创建于2021年2月1日，命名为GB1-002US_SL.txt，大小为979,504字节。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及癌症治疗，更具体地，涉及一种用于癌症治疗的新化合物，所述新化合物包含抗DLL3、CLDN18.2和Muc17的抗体或其免疫反应片段。

背景技术

[0004] 癌症通常被定义为一组涉及异常细胞生长的疾病，其有可能侵入或扩散到身体的其他部位。2019年，美国约有180万人被诊断患有癌症。在美国每年估计有606,880人死于癌症。肺癌和支气管癌是导致最多死亡的元凶。结直肠癌和胰腺癌分别是癌症死亡的第二和第三大常见原因。

[0005] 癌症与多种因素有关，包括吸烟、肥胖、饮食不良、缺乏体力活动和过度饮酒。其他因素包括某些感染、电离辐射暴露和环境污染物。某些癌症与感染有关，如幽门螺旋杆菌、乙型肝炎、丙型肝炎、人乳头瘤病毒感染、EB病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)。

[0006] 传统癌症治疗的目的是去除癌组织并防止其扩散。这些治疗方案包括手术、化疗、放疗、激素治疗、靶向治疗和姑息护理。通常根据癌症的类型、部位和级别以及患者的健康状况和偏好进行治疗。这些选项有局限性。它们可能无效，特别是当癌症已经转移时。此外，化疗和放疗有一系列与细胞毒性相关的副作用。

[0007] 因为癌细胞比大多数正常细胞分裂更快，所以它们对化疗药物敏感。然而，化疗药物也会攻击身体中的其他细胞，尤其是快速分裂的细胞，如血细胞与口腔、胃和肠道中的细胞。因此，需要改进治疗癌症的药物和方法，使其更有针对性，副作用更少。

[0008] 治疗发展的一个有希望的领域包括使用抗体的靶向治疗。例如，抗体药物结合物的使用可用于将药物靶向肿瘤。免疫结合物是与第二分子结合的抗体，所述第二分子通常是毒素、放射性同位素或标记物。免疫结合物可在肿瘤内提供相对高浓度的药物，然而全身给药非结合(即非靶向)药物以达到相同的肿瘤浓度可能导致对正常细胞的毒性水平。

[0009] 治疗发展的另一个有希望的领域是利用免疫系统攻击和杀死肿瘤细胞。检查点抑制剂，如抗CTLA4、抗PD1和抗PDL1疗法，已经改变了癌症的治疗方式。类似地，双特异性T细胞接合器或CAR-T工程化T细胞直接激活细胞毒性T细胞，已经在许多类型的癌症中带来了前所未有的治疗方法。

[0010] δ样配体3(Delta-like ligand 3)(DLL3)是一种抑制性notch配体,在正常组织中表达水平相对较低。它在小细胞肺癌(SCLC)和其他神经内分泌肿瘤中高水平表达,从而为癌症诊断和治疗提供潜在的治疗靶点。

[0011] 粘蛋白17(Mucin 17),也称为MUC17,是由20多个成员组成的粘蛋白家族的成员之一。粘蛋白是一种大的、高度糖基化的膜结合蛋白。它们通常在粘膜区域发挥作用,以保护上皮细胞不受环境影响,并调控细胞的增殖和存活。MUC17在胰腺癌、阑尾癌和一些结肠癌中表达,因此是这些癌症的靶抗原。因此,MUC17是靶向治疗(如抗体药物结合物、T细胞接合器和CAR-T细胞)的候选靶点。

[0012] 紧密连接蛋白18(Claudin-18)(CLD18)是一种由CLDN18基因编码的人蛋白质。它属于紧密连接蛋白类,一个在上皮细胞中形成紧密细胞连接链成分的蛋白质家族。研究表明,胃肿瘤中存在大量亚型2(Isoform 2)(紧密连接蛋白18.2或CLDN18.2)。它的细胞外茎环是暴露的,可用于单克隆抗体结合。这些生物学特性导致了抗紧密连接蛋白18.2的单克隆抗体的发展,如克劳地昔单抗(claudiximab)(IMAB362)。

[0013] CD3、CD28和CD137是T细胞上的受体。T细胞可以通过CD3、CD28和CD137被抗原提呈细胞激活,所述抗原提呈细胞分别利用激活信号MHC I类和II类、CD80和CD86以及4-1BBL。CD3是T细胞受体(TCR)的一部分,是受体的信号传导成分。CD3有三个亚单位,ε、δ和γ。ε与δ和ζ都相关,它们共同负责信号传递。CD3信号传导被认为是激活T细胞所需的信号1。共受体CD28和CD137被认为是信号2。信号1和信号2都是T细胞充分激活、增殖和存活所必需的。

[0014] 本发明公开了双特异性T细胞接合器。双特异性分子可结合DLL3、MUC17和/或CLDN18.2并激活CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)。还提供了使用抗体和抗体偶联物、其药物组合物和制品治疗疾病(例如癌症)的方法。

发明概述

[0015] 本文描述和要求保护的本发明具有许多特征和实施例,包括但不限于本发明概述中阐明或描述或引用的特征和实施例。本文描述和要求保护的本发明不限于或不受本发明概述中确定的特征或实施例的限制,本发明概述仅用于说明而非限制。

[0016] 本发明的一个方面是一种抗DLL3的抗体。所述抗体可以是片段,例如抗原结合片段(Fab)或单链可变片段(Scfvs)。

[0017] 本发明的一个方面是一种激活CD3、CD28和/或CD137的激动剂抗体。

[0018] 本发明的一个方面是一种双特异性分子,其包括抗DLL3的抗体(或片段),配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0019] 本发明的一个方面是一种治疗疾病(例如癌症)的方法,其使用抗DLL3的抗体(或片段)配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0020] 本发明的一个方面是一种治疗疾病的方法,其使用本文所述的两个或多个双特异性分子相互结合。

[0021] 本发明的一个方面是一种激活T细胞对表达DLL3的细胞的细胞毒性的方法。

[0022] 本发明的一个方面是一种使用双特异性分子激活T细胞的细胞毒性的方法,所述双特异性分子包括抗DLL3的抗体(或片段),配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0023] 本发明的一个方面是一种与人DLL3蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含

重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:56-74或75具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0024] 所公开的方法可以利用任何DLL3抗体,包括例如:一种抗DLL3的抗体,其包含SEQ ID NO:1-27或29的重链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0025] 本发明的一个方面是一种与人DLL3蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:76-90或91具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0026] 所公开的方法可以利用任何DLL3抗体,包括例如:一种抗DLL3的抗体,其包含SEQ ID NO:32-54或55的轻链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0027] 本发明的一个方面是抗MUC17的抗体。所述抗体可以是片段,例如抗原结合片段(Fab)或单链可变片段(Scfv)。

[0028] 本发明的一个方面是一种激活CD3、CD28和/或CD137的激动剂抗体。

[0029] 本发明的一个方面是一种双特异性分子,其包括抗MUC17的抗体(或片段),配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0030] 本发明的一个方面是一种治疗疾病(例如癌症)的方法,其使用抗MUC17的抗体(或片段)配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0031] 本发明的一个方面是一种治疗疾病的方法,其使用本文所述的两个或多个双特异性分子相互结合。

[0032] 本发明的一个方面是一种激活T细胞对表达MUC17的细胞的细胞毒性的方法。

[0033] 本发明的一个方面是一种使用双特异性分子激活T细胞的细胞毒性的方法,所述双特异性分子包括抗MUC17的抗体(或片段),配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0034] 本发明的一个方面是一种与人MUC17蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:127-245或246具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0035] 所公开的方法可以利用任何MUC17抗体,包括例如:一种抗MUC17的抗体,其包含SEQ ID NO:92-111或112的重链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0036] 所公开的方法可以利用任何MUC17抗体,包括例如:一种抗MUC17的抗体,其包含SEQ ID NO:113-125或126的轻链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0037] 本发明的一个方面是一种与人MUC17蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与序列ID NO:147-168或169具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0038] 所公开的方法可以利用任何MUC17抗体,包括例如:一种抗MUC17的抗体,其包含SEQ ID NO:92-111或112的重链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0039] 所公开的方法可以利用任何MUC17抗体,包括例如:一种抗MUC17的抗体,其包含SEQ ID NO:113-125或126的轻链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0040] 本发明的一个方面是一种治疗疾病(例如癌症)的方法,其使用抗CLDN18.2的抗体(或片段)配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或片段)。

[0041] 本发明的一个方面是一种激活T细胞对表达CLDN18.2的细胞的细胞毒性的方法。

[0042] 本发明的一个方面是一种使用双特异性分子激活T细胞的细胞毒性的方法,所述双特异性分子包括抗CLDN18.2的抗体(或片段),配以激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体的抗体(或者片段)。

[0043] 所公开的方法可以利用任何CLDN18.2抗体,包括例如:一种抗CLDN18.2的抗体,其包含SEQ ID NO:170-186或187的重链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0044] 本发明的一个方面是一种与人CLDN18.2蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含重链可变结构域,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:197-205或206具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0045] 所公开的方法可以利用任何CLDN18.2抗体,包括例如:一种抗CLDN18的抗体,其包含SEQ ID NO:188-195或196的轻链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0046] 本发明的一个方面是一种与人CLDN18.2蛋白结合的人源化抗体,所述人源化抗体包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:207-212或213具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的序列同一性。

[0047] 所公开的方法可以利用任何CLDN18.2抗体,包括例如:一种抗CLDN18.2的抗体,其包含SEQ ID NO:170-186或187的重链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0048] 所公开的方法可以利用任何CLDN18.2抗体,包括例如:一种抗CLDN18.2的抗体,其包含SEQ ID NO:188-195或196的轻链可变区氨基酸序列的三个CDR。

[0049] 在一些实施例中,所述靶向结构域通过肽键经由肽连接子或通过共价结合物使用本领域已知的适当交联技术彼此连接。

[0050] 在一些实施例中,所述靶向结构域包含抗体可变区。在一些实施例中,所述靶向结构域为选自下组的形式:单域抗体(sdAb)、片段可变(Fv)异二聚体、单链Fv(scFv)、Fab片段、TriFab,或其组合。

[0051] 在一些实施例中,所述双特异性分子与检查点抑制剂一起施用。

[0052] 在一些实施例中,所述双特异性分子与抗PD1和/或抗PDL1拮抗剂一起施用。

[0053] 本发明各方面的其他特征和优点将从以下结合附图的更详细的描述中变得明显,这些附图以示例的方式说明了本发明的各方面的原理。

附图简要说明

[0054] 附图说明了本发明的各个方面。在这些附图中:

[0055] 图1A-1F描述了本发明双特异性分子的Scfv-Fc x Fab-Fc形式。

[0056] 图1A描述了抗CD3、抗DLL3(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0057] 图1B描述了抗CD28、抗DLL3(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0058] 图1C描述了抗DLL3、抗CD3(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0059] 图1D描述了抗DLL3、抗CD28(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0060] 图1E描述了抗CD137、抗DLL3(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0061] 图1F描述了抗DLL3、抗CD137(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0062] 图2A至2C描述了本发明双特异性分子的几种scfv-scfv-Fc x Fc形式。

[0063] 图2A描述了抗DLL3、抗CD3(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0064] 图2B描述了抗DLL3、抗CD28(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0065] 图2C描述了抗DLL3、抗CD137(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0066] 图2D至2F描述了本发明双特异性分子的几种scfv-scfv-Fc x Fab-Fc形式。

[0067] 图2D描述了抗DLL3、抗CD3、抗DLL3(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0068] 图2E描述了抗DLL3、抗CD28、抗DLL3(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0069] 图2F描述了抗DLL3、抗CD137、抗DLL3(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0070] 图3A是示出抗DLL3抗体与表达人DLL3的CHO细胞的结合的图。

[0071] 图3B是示出抗DLL3抗体与表达食蟹猴DLL3的CHO细胞的结合的图。

[0072] 图4是示出抗DLL3 scfv-Fc与表达人DLL3的CHO细胞的结合的图。

[0073] 图5是显示DLL3Fab-Fc x CD3scfv-Fc介导的人T细胞对表达huDLL3的CHO细胞的杀伤的图。

[0074] 图6是显示在表达huDLL3的CHO细胞存在的情况下,DLL3Fab-Fc x CD3scfv-Fc介导的人T细胞激活的图。

[0075] 图7是显示人T细胞对表达huDLL3的CHO细胞的DLL3scfv-CD3scfv-Fc x Fc杀伤的图。

[0076] 图8是显示在表达huDLL3的CHO细胞存在的情况下,DLL3scfv-CD3scfv-Fc x Fc介导的人T细胞激活的图。

[0077] 图9A-9C是显示DLL3Fab-Fc x DLL3scfv-CD3scfv-Fc介导的人T细胞对表达huDLL3的NCI-H82细胞的杀伤的图。

[0078] 图10A和10B是显示DLL3Fab-Fc x CD3scfv Fc和DLL3scfv-CD3scvv-Fc形式分子的抗CD3变体的图,所述抗CD3变体介导人T细胞对表达huDLL3的NCI-H82细胞的杀伤。

[0079] 图11A-11F是显示在表达huDLL3的NCI-H82细胞与DLL3scfv-CD3scfv-scFc或DLL3Fab-CD3scfv-Fc联合存在的情况下,DLL3Fab-Fc介导huPBMC的IL-2分泌的图。

[0080] 图12是使用各种CD3变体对瞬时表达的HEK293和蛋白质A纯化的双特异性分子进行HPLC尺寸排除色谱分析的图表。

[0081] 图13是显示使用3D22I变体杀伤外周血单个核细胞(PBMCs)的NC1-H82肿瘤细胞的图。

[0082] 图14是显示在NC1-H82肿瘤细胞存在的情况下,用3D22I变体刺激PBMC表达CD25的图。

[0083] 图15是显示DLL3 scfv x CD3scfv×DLL3 Fab变体3D45I比3D39I更有效地刺激PBMC杀伤NCI-H82细胞的图。

[0084] 图16是显示DLL3 scfv x CD3scfv×DLL3 Fab变体3D45I在NCI-H82细胞存在的情况下比3D39I更有效地刺激PBMC表达CD25的图。

[0085] 图17是显示CD28scfv-Fc x DLL3Fab-Fc双特异性分子联合50M的CD3-DLL3基准3DBM比单独使用3DBM更好地激活T细胞分泌IL-2的图。

[0086] 图18是显示在NCI-H82细胞存在的情况下,当与50pM基准3DBM结合时,CD28scfv-Fc(C50S)x DLL3-Fab-Fc变体28D13和28D15(其在抗CD28分子中的游离半胱氨酸被敲出)能类似于亲本分子28D10诱导PBMC分泌IL-2的图。

[0087] 图19A是显示当与50pM CD3xDLL3 T细胞接合器基准(BM)分子联合时,乌瑞芦单抗(Urelumab)增加IFNy分泌的图。

[0088] 图19B是显示当与50pM CD3xDLL3 T细胞接合器基准(BM)分子联合时,4-1BB Fab-

Fc x DLL3scfv-Fc双特异性4D3增加IFNy分泌的图。

[0089] 图20A描述了抗CD137、抗DLL3 Fab分子。

[0090] 图21A至21F描述了本发明双特异性分子的Scfv-Fc x Fab-Fc形式。图21A描述了抗CD3、抗MUC17(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0091] 图21B描述了抗CD28、抗MUC17(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0092] 图21C描述了抗MUC17、抗CD3(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0093] 图21D描述了抗MUC17、抗CD28(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0094] 图21E描述了抗CD137、抗MUC17(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0095] 图21F描述了抗MUC17、抗CD137(Scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0096] 图22A至22F描述了本发明双特异性分子的几种scfv-scfv-Fc x Fc形式。图22A描述了抗MUC17、抗CD3(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0097] 图22B描述了抗MUC17、抗CD28(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0098] 图22C描述了抗MUC17、抗CD137(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0099] 图22D描述了抗MUC17、抗CD3、抗MUC17(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0100] 图22E描述了抗MUC17、抗CD28、抗MUC17(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0101] 图22F描述了抗MUC17、抗CD137、抗MUC17(scfv-scfv-Fc x Fab-Fc)分子。

[0102] 图23是示出MUC17xCD3双特异性分子结合表达MUC17的CHOK1细胞的图。

[0103] 图24是示出MUC17xCD3双特异性分子与ASPC1肿瘤细胞结合的图。

[0104] 图25是显示MUC17xCD3双特异性分子激活人PBMC T细胞以杀伤表达MUC17的CHO细胞的图。

[0105] 图26A是显示各种形式的抗体1MU32A的MUC17xCD3双特异性分子激活PBMC T细胞以杀伤ASPC1细胞的图。

[0106] 图26B是显示在ASPC1细胞存在的情况下,各种形式的抗体1MU32A的MUC17xCD3双特异性分子增加T细胞激活标志物CD25的水平的图。

[0107] 图26C-26F描述了双特异性分子3M46C、3M64C、3M62C和3M66C。

[0108] 图27A是显示各种形式的抗体1MU11A的MUC17xCD3双特异性分子激活PBMC T细胞以杀伤ASPC1细胞的图。

[0109] 图27B是显示在ASPC1细胞存在的情况下,各种形式的抗体1MU11A的MUC17xCD3双特异性分子增加T细胞激活标志物CD25的水平的图。

[0110] 图27C-27F描述了双特异性分子3M55C、3M63C、3M61C和3M65C。

[0111] 图28A是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3与10pM的MUC17xCD3双特异性分子3M62C联合激活T细胞以分泌IL-2的图。

[0112] 图28B是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3与10pM的MUC17xCD3双特异性分子3M62C联合激活T细胞以表达CD25的图。

[0113] 图28C-28F描述了双特异性分子28M1、28M2、28M3和3M62C。

[0114] 图29A是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3与20pM的MUC17xCD3双特异性分子3M55C联合激活T细胞以分泌IL-2的图。

[0115] 图29B是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3与20pM的MUC17xCD3双特异性分子3M55C联合激活T细胞以表达CD25的图。

[0116] 图29C-29F描述了双特异性分子28M1、28M2、28M3和3M55C。

[0117] 图30A是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3单独不能激活T细胞以分泌IL-2的图。

[0118] 图30B是显示在ASPC1细胞存在的情况下,CD28xMuc17双特异性分子28M1、28M2和28M3单独不能激活T细胞以表达CD25的图。

[0119] 图31是显示多个CD3变体的生物活性的图:PBMC对表达Muc17的ASPC1细胞的杀伤。

[0120] 图32是显示Scfv形式的hu1MU11A和hu1MU32A保留Muc17结合活性的图。

[0121] 图33是显示在ASPC1细胞存在的情况下,当与2pM的3M8B7基准结合时,CD137 Fab x Muc17 scfv双特异性分子4M1增加PBMC的IFNg分泌的图。

[0122] 图34是显示在ASPC1细胞存在的情况下,当与2pM的3M8B7基准结合时,CD137 Fab x Muc17 scfv双特异性分子4M2增加PBMC的IFNg分泌的图。

[0123] 图35是显示在表达Muc17的CHO细胞存在的情况下,Muc17xCD137双特异性分子4M2与10pM或20pM的CD3双特异性3M8B7联合激活PBMC以分泌IFNg的图。

[0124] 图36是显示在表达Muc17的CHO细胞存在的情况下,Muc17xCD137双特异性分子4M7与10pM或20pM的CD3双特异性3M8B7联合激活PBMC以分泌IFNg的图。

[0125] 图37是显示在表达Muc17的CHO细胞存在的情况下,Muc17xCD137双特异性分子4M8与10pM或20pM的CD3双特异性3M8B7联合激活PBMC以分泌IFNg的图。

[0126] 图38A和38B描述了Muc17xCD137和DLL3xCD137分子。

[0127] 图39A至39E描述了本发明双特异性分子的Muc17x CD137形式。

[0128] 图40A至40D描述了本发明双特异性分子的几种scfv-scfv-Fc x Fc形式。图40A描述了抗CLDN18.2、抗CD3(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0129] 图40B描述了抗CLDN18.2、抗CD28(scfv-scfv-Fc x Fc)分子

[0130] 图40C描述了抗CD3、抗CLDN18.2(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0131] 图40D描述了抗CD28、抗CLDN18.2(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0132] 图41A至41F描述了本发明双特异性分子的几种scfv-scfv-Fc x Fc形式。图41A描述了抗CLDN18.2、抗CD3(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0133] 图41B描述了抗CLDN18.2、抗CD28(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0134] 图41C描述了抗CLDN18.2、抗CD137(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0135] 图41D描述了抗CLDN18.2、抗CD3(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0136] 图41E描述了抗CLDN18.2、抗CD28(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0137] 图41F描述了抗CLDN18.2、抗CD137(scfv-scfv-Fc x Fc)分子。

[0138] 图42是示出CLDN18.2xCD3双特异性分子与表达huCLND18.2的CHO细胞结合的图。

[0139] 图43A是显示在表达CLDN18.2的CHO细胞存在的情况下,CLDN18.2xCD3双特异性分子激活T细胞并上调CD25的图。

[0140] 图43B是显示由CLDN18.2xCD3双特异性分子刺激的huPBMC对表达huCLDN18.2的CHO细胞的杀伤的图。

[0141] 图44A是显示在表达CLDN18.2的SNU-601肿瘤细胞存在的情况下,具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子激活T细胞并上调CD25的图。

[0142] 图44B是显示由具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子刺激的huPBMC对

SNU-601肿瘤细胞的杀伤的图。

[0143] 图45A是显示在表达CLDN18.2的SNU-601肿瘤细胞存在的情况下,具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子激活T细胞并上调CD25的图。

[0144] 图45B是显示由具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子刺激的huPBMC对SNU-601肿瘤细胞的杀伤的图。

[0145] 图46A是显示在表达CLDN18.2的SNU-601肿瘤细胞存在的情况下,具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子激活T细胞并上调CD25的图。

[0146] 图46B是显示由具有CD3变体分子的CLDN18.2xCD3双特异性分子刺激的huPBMC对SNU-601肿瘤细胞的杀伤的图。

[0147] 图47是显示CD3xCLDN18.2结合到LDN18.2-CHO细胞的图。

[0148] 图48A和48B是显示在SNU-601细胞存在的情况下,所有四个CD28xCLDN18.2 T细胞接合器联合10pM的3C18C有效激活PBMC的图。

[0149] 图49A和49B是显示在SNU-601细胞存在的情况下,所有四个CD28xCLDN18.2 T细胞接合器联合10pM的3C22C有效激活PBMC的图。

[0150] 图50A和50B是显示在SNU-601细胞存在的情况下,所有四个CD28xCLDN18.2 T细胞接合器联合20pM的3C22C有效激活PBMC的图。

[0151] 图51A和51B是显示在SNU-601细胞存在的情况下,所有四个CD28xCLDN18.2 T细胞接合器联合2pM的3C27C有效激活PBMC的图。

[0152] 图52A和52B是显示四个CD28xCLDN18.2 T细胞接合器单独不能激活PBMC的图。

[0153] 图53A和53B是显示四个CD3xCLDN18.2 T细胞接合器单独激活PBMC表达CD25,但分泌IL-2的程度低得多的图。

[0154] 图54是显示CD3xCLDN18.2双特异性3C22C比3批基准3CBM更有效地刺激PBMC介导的对GSU细胞的杀伤的图。

[0155] 图55是显示在GSU细胞存在的情况下,CD3xCLDN18.2双特异性3C22C比3批基准3CBM更有效地刺激PBMC表达CD25的图。

[0156] 图56是显示3C27I在杀伤SNU-601细胞方面比3C18I、3C22I或3C26I更有效的图。

[0157] 图57是显示当与SNU-601细胞共培养时,CD28xCLDN18.2 T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4与10pM的CD3xCCLDN18.2双特异性3C18C联合激活PBMC以产生IL-2的图。

[0158] 图58是显示当与SNU-601细胞共培养时,CD28xCLDN18.2 T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4与10pM的CD3xCldn18.2双特异性3C22C联合激活PBMC以产生IL-2的图。

[0159] 图59是显示当与SNU-601共培养时,CD28xCLDN18.2 T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4与10pM的CD3xCldn18.2双特异性3C26C联合激活PBMC以产生IL-2的图。

[0160] 图60是显示当与SNU-601细胞共培养时,CD28xCLDN18.2 T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4单独不能激活PBMC以产生IL-2的图。

[0161] 图61是显示CLDN18.2xCD28双特异性分子28C7和28C10与5pM的CD3双特异性3C22I联合激活T细胞以分泌IL-2的图。

[0162] 图62是显示在表达CLDN18.2的CHO细胞而非亲代CHO细胞存在的情况下,CLDN18.2xCD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8诱导PBMC的IL-2分泌的图。

[0163] 图63是显示在SNU-601细胞存在的情况下,CD137xCLDN18.2双特异性分子4C1和

4C2与10pM的CD3双特异性3C18C联合可使PBMC的IFNγ分泌超过3C18的图。

[0164] 图64是显示在SNU-601细胞存在的情况下,CD137xCLDN18.2双特异性分子4C1和4C2与10pM的CD3双特异性3C18C联合可使PBMC的IFNγ分泌超过3C18的图。

[0165] 图65和66是显示CD137xCLDN18.2双特异性分子4C5和4C6与3C22I联合激活T细胞以分泌IFNg的图。

[0166] 图67是显示在丝裂霉素处理的表达CLDN18.2的CHO细胞存在的情况下,CD137xCLDN18.2双特异性分子4C1和4C5与80pM的3C27I联合增加CD8细胞的激活的图。

[0167] 图68A和69B描述了本发明双特异性分子的CLDN x CD137形式。

[0168] 图69A和69B描述了本发明双特异性分子的替代形式。

定义

[0169] 在本说明书中,对“一个实施例/方面”或“一些实施例/方面”的引用是指与该实施例/方面相关的所描述的特定特征、结构或特性包含在本发明的至少一个实施例/方面中。在说明书的不同地方使用短语“在一个实施例/方面中”或“在另一实施例/方面中”不一定都是指相同的实施例/方面,也不一定是与其他实施例/方面相互排斥的单独的或替代的实施例或方面。此外,还描述了一些实施例/方面而不是其他实施例/方面可能展示的各种特征。类似地,描述了各种要求,这些要求可能是一些实施例/方面的要求,但不是其他实施例/方面的要求。在某些情况下,实施例和方面可以互换使用。

[0170] 本说明书中使用的术语通常在本领域、本发明的上下文中以及在使用每个术语的特定上下文中具有其通常含义。下文或说明书的其他部分讨论了用于描述本发明的某些术语,以就本发明的描述向专业人员提供额外的指导。应当理解,同样的事情可以用不止一种方式来表达。

[0171] 因此,本文讨论的任何一个或多个术语都可以使用替代语言和同义词。无论一个术语是否在本文中阐述或讨论,其都没有任何特殊意义。提供了某些术语的同义词。列举一个或多个同义词并不排除使用其他同义词。本说明书中任何地方使用的示例(包括本文讨论的任何术语的示例)仅供说明,并不旨在进一步限制本发明或任何示例术语的范围和含义。同样,本发明不限于本说明书中给出的各种实施例。

[0172] 下文给出了本发明实施例的仪器、装置、方法及其相关结果的示例,无意进一步限制本发明的范围。请注意,为了方便读者,示例中可使用标题或副标题,这不应限制本发明的范围。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。如果发生冲突,以包括定义的本文件为准。

[0173] 适用时,本说明书和所附权利要求书中使用的术语“约”或“一般”,除非另有说明,否则表示+/-20%的裕度。此外,适用时,除非另有说明,否则本说明书和所附权利要求书中使用的术语“基本上”表示+/-10%的裕度。应当理解,并非所有上述术语的使用都是可量化的从而使得所引用的范围可被应用。

[0174] 术语“受试者”或“患者”指需要治疗的任何单一动物,更优选地哺乳动物(包括非人类动物,例如狗、猫、马、兔子、动物园动物、牛、猪、羊和非人类灵长类动物)。最优选地,本文所述的患者是人类。在一个实施例中,诊断或治疗的“对象”是原核生物或真核细胞、组织培养物、组织或动物,例如哺乳动物,包括人类。

[0175] 如本文所用,术语“包括”意在表示组合物和方法包括所列元素,但不排除其他未

列出的元素。当用于定义组合物和方法时，“基本上包括”不包括改变所述组合物和/或方法的基本性质的其他元素，但不排除其他未列出的元素。因此，基本上包括本文定义的元素的组合物不排除微量元素，例如来自任何分离和纯化方法的污染物或药学上可接受的载体(例如磷酸盐缓冲盐、防腐剂等)，但不包括其他未指明的氨基酸。“由……组成”不包括多于微量元素的其他成分和不止是用于施用本文所述组合物的实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每一个定义的实施例都在本发明及其所包含的发明的范围内。

[0176] 术语“活性剂”或“活性成分”是指一种物质、化合物或分子，其具有生物活性或以其他方式诱导对其给药的对象产生生物学或生理学效果。换句话说，“活性剂”或“活性成分”是指组合物的一个或多个组分，所述组合物的全部或部分效果归因于该组分。活性剂可以是主要活性剂，也就是说，所述组合物的全部或部分效果归因于该组合物的组分。活性剂可以是次要试剂，也就是说，所述组合物的附加部分和/或其他效果归因于该组合物的组分。

[0177] 在一个实施例中，“药物组合物”旨在包括活性剂(例如抗DLL3、抗MUC17或抗CLDN18.2抗体和抗体结合物)与载体(惰性或活性)在无菌组合物中的组合，所述无菌组合物适用于体外、体内或离体的诊断或治疗用途。在一个方面，所述药物组合物基本上不含内毒素，或者在所用剂量或浓度下对受体无毒。

[0178] 在一个实施例中，“有效量”是指(但不限于)足以实现所需治疗结果的定义成分的量。在一个实施例中，该结果可以是有效的癌症治疗。

[0179] 在一个实施例中，如本文所用，术语“治疗”、“诊治”等在本文中使用，意指(但不限于)获得所需的药理和/或生理效果。就完全或部分预防疾病或其体征或症状而言，该效果可以是预防性的，和/或就改善疾病或感染的症状而言，或就部分或完全治愈疾病和/或由疾病引起的不良反应而言，该效果可以是治疗性的。

[0180] 如本文所用，术语“重组”是指非天然存在的多肽或多核苷酸，可以通过将多核苷酸或多肽以通常不会一起出现的排列组合而产生。该术语可指通过生物宿主产生的多肽，所述生物宿主选自哺乳动物表达系统、昆虫细胞表达系统、酵母表达系统和细菌表达系统。

[0181] 术语“δ样3”或“DLL3”是指在人类中由DLL3基因编码的蛋白质。该基因突变导致常染色体隐性遗传病Jarcho-Levin综合征。DLL3在细胞内部正常表达，在正常组织中低水平表达。然而，肺肿瘤细胞过表达该基因，细胞表面DLL3水平升高。

[0182] 术语“粘蛋白17”或“MUC17”是指包括20多个成员的粘蛋白家族的成员之一。粘蛋白是一种大的、高度糖基化的膜结合蛋白。它们几乎只在肠道表达。它们的一般功能是保护上皮细胞不受环境影响，以及调控细胞的增殖和存活。MUC17在胰腺癌组织中高表达(在蛋白水平)。MUC17在胰腺癌、阑尾癌和一些结肠癌中表达。在正常胰腺、胰腺炎或其他癌症细胞系中未检测到其表达。

[0183] 术语“紧密连接蛋白18”或“CLD 18”是指在人类中由CLDN18基因编码的蛋白质。CLDN18属于紧密连接蛋白大家族，该家族在上皮细胞中形成紧密连接链。“紧密连接蛋白18.2”或“CLDN18.2”表示肿瘤中大量存在的亚型2，尤其是胃系统肿瘤。

[0184] 术语“CD”或“分化分子簇”是指有助于识别和表征白细胞的细胞表面标记物，例如CD3、CD28和CD137。CD3是T细胞受体(TCR)复合体的信号传导成分。因为CD3是T细胞激活所必需的，所以靶向CD3的药物(通常是单克隆抗体)正被研究作为治疗癌症的免疫刺激剂。

[0185] CD28是生成T细胞介导的免疫应答所需的主要共刺激分子。CD28与其配体CD80和CD86相互作用后,转导导致抗凋亡蛋白表达的激活信号,并增强包括IL-2在内的几种细胞因子的合成。CD28共刺激受体存在于所有T细胞上。靶向抗CD28的激动剂抗体在临床上已导致严重的不良事件,相比之下,靶向抗其他CD28家族成员CTLA-4、PD-1或其B7配体的抗体,它们作为检查点抑制剂以克服肿瘤免疫耐受,可用于癌症免疫治疗。

[0186] CD137是肿瘤坏死因子(TNF)受体家族的成员。它的别名为肿瘤坏死因子受体超家族成员9(TNFRSF9)、4-1BB,能诱导淋巴细胞激活。激动剂抗CD137抗体作为一种激活共刺激分子,对效应/记忆T细胞尤其重要,并促进T淋巴细胞的存活和增殖。例如,BBK-4、乌瑞芦单抗(Urelumab)和乌托鲁单抗(Utomilumab)(PF-05082566)以该受体为靶点,刺激免疫系统对癌症的更强烈攻击。

[0187] PD-1(程序性细胞死亡蛋白1或CD279)是细胞表面的一种蛋白质,其通过下调免疫系统来在调控免疫系统对人体细胞的应答中发挥作用,并通过抑制T细胞炎症活性来促进自我耐受。PD-1通过其配体PD-L1或PD-L2与相邻细胞的结合抑制TCR信号传导和TCR介导的增殖、转录激活和细胞因子产生。这可以预防自身免疫疾病,但也可以防止免疫系统杀伤癌细胞。设计用于阻断PD-1/PD-L1相互作用的治疗性抗体具有治疗癌症的潜力。

[0188] 程序性死亡配体1(PD-L1)也称为分化簇274(CD274)或B7同源物1(B7-H1),是一种由CD274基因编码的蛋白质。PD-L1与激活的T细胞、B细胞和髓细胞上的受体PD-1结合,以调控该细胞的激活或抑制。

[0189] 如本文所用,术语“抗体”是指通过一个或多个免疫球蛋白可变区特异性识别并结合抗原的多肽或多肽复合物。公认的免疫球蛋白基因包括κ、λ、α、γ、δ、ε和μ恒定区基因,以及无数免疫球蛋白可变区基因。轻链分为κ或λ。重链分为γ、μ、α、δ或ε,它们分别逐一定义了免疫球蛋白的种类IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。通常,抗体的抗原结合区在结合的特异性和亲和力方面最为关键,并由可变结构域编码。抗体可以是全抗体、抗原结合片段或其单链。

[0190] 示例性免疫球蛋白(抗体)结构单元包括四聚体。每个四聚体由两对相同的多肽链组成,每一对都有一条“轻”链(约25kD)和一条“重”链(约50-70kD)。每条链的N末端定义了约100到110个或更多个氨基酸的可变区,这些氨基酸主要负责抗原识别。术语可变轻链(VL)和可变重链(VH)分别指轻链和重链的可变结构域。

[0191] 抗体以例如完整的免疫球蛋白存在或以通过用各种肽酶消化产生的大量特征明确的片段存在。因此,例如,胃蛋白酶消化铰链区中二硫键下方的抗体以产生$F(ab)'_2$,即Fab的二聚体,其本身是轻链VL-CL,通过二硫键连接到VH--CH1。虽然各种抗体片段是根据完整抗体的消化来定义的,但技术人员理解,这些片段可以通过化学方法或使用重组DNA方法从头合成。因此,如本文所用,术语抗体还包括通过修饰全抗体产生的抗体片段,或使用重组DNA方法(例如,单链Fv)从头合成的抗体片段或使用噬菌体展示库识别的抗体片段(参见,例如,McCafferty等人,Nature 348:552-554(1990))。

[0192] 因此,在本发明的任一方面,术语抗体还包括微型抗体、scFv、双链抗体、三链抗体等。ScFv和双链抗体是小的二价生物特异性抗体片段,具有较高的亲和力和特异性。它们的高信噪比通常更好,因为更高的特异性和快速血液清除率增加了它们对特定抗原的诊断性和治疗性靶向的潜力(Sundaresan等人,J Nucl Med 44:1962-9(2003))。此外,这些抗体具有优势,因为它们可以在必要时被基因工程改造成不同类型的抗体片段,从小的单链抗体

(scFv)到具有不同亚型的完整IgG(Wu和Senter,Nat.Biotechnol.23:1137-1146(2005))。在一些实施例中,所述抗体片段是scFv-scFv或双链抗体的一部分。在一些实施例中,在任一方面,本发明提供用于本发明用途的高亲和力抗体。

[0193] 术语“激动剂抗体”指一种刺激或激活器官的抗体。抗体可以作为受体的激动剂,基本上取代正常配体的活性。当抗体以模拟生理配体结合的方式结合受体,从而导致抗体介导的激动作用时,就会发生激动剂活性。例如,格雷夫斯病(Grave's disease)中抗促甲状腺素受体的激动剂抗体刺激甲状腺释放甲状腺激素,从而导致甲状腺功能亢进。激动剂抗体在聚集时也可以通过抗体的Fc部分以反式或顺式与Fc受体结合,或通过抗原介导的聚集,从而进行刺激。后一种聚集机制要求抗原与双特异性分子的一半结合,刺激受体与双特异性分子的另一半结合。示例性刺激受体是刺激T细胞的CD3、CD28和4-1BB。

[0194] 术语“抗体片段”或“抗原结合片段”是指抗体的一部分,例如Fab'、Fab、Fv、scFv等。无论结构如何,抗体片段都与完整抗体识别的相同抗原结合。术语“抗体片段”还包括双链抗体和任何人工合成的或基因工程编辑的蛋白质,所述蛋白质包含免疫球蛋白可变区,所述免疫球蛋白可变区通过与特定抗原结合形成复合物而起到抗体的作用。

[0195] 术语“抗原结合片段”或“Fab”是指抗体上与抗原结合的区域。它包括各有一个恒定区和一个可变区的重链和轻链(即四个域:VH、CH1、VL和CL1)。可变区包含补位(抗原结合位点),所述补位包括单体氨基末端的一组互补决定区。因此,Y的每一个臂都与抗原上的一个表位结合。

[0196] 术语“Fc区”或“片段结晶区”是指抗体CH2-CH3的尾部区域,该区域与被称为Fc受体的细胞表面受体和补体系统的一些蛋白质相互作用。这种“效应子功能”允许抗体激活免疫系统,导致细胞毒性作用(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)和/或补体依赖性细胞毒性作用(CDC)。ADCC和ADCP通过Fc与免疫系统细胞表面的Fc受体的结合介导。CDC通过Fc与补体系统蛋白质(如C1q)的结合介导。

[0197] 在IgG、IgA和IgD抗体同型中,Fc区有两个相同的蛋白质片段,分别来自抗体两条重链的第二和第三个恒定区。IgM和IgE Fc区在每条多肽链中有三个重链恒定区(CH结构域2-4),而IgG由2个CH结构域2和3组成。IgG的Fc区具有高度保守的N-糖基化位点。Fc片段的糖基化对于Fc受体介导的活性至关重要。附着于该位点的N-聚糖主要是复合型核心岩藻糖基双触角结构。此外,少量这些N-聚糖还带有二等分的GlcNAc和α-2,6键唾液酸残基。

[0198] 特定的IgG亚类可作为特定用途的优选。例如,IgG1在介导ADCC和CDC方面比IgG2和IgG4更有效。因此,当效应子功能不理想时,可以优选IgG2 Fc。然而,含有IgG2 Fc的分子通常更难制造,并且可能不如含有IgG1 Fc的分子稳定。此外,通过向Fc中引入一个或多个突变,抗体的效应子功能可以增强或降低(参见,例如,Strohl,Curr.Opin.Biotech.,20:685-691,2009)。具有增强的效应子功能的示例性IgG1 Fc分子包括具有以下取代的分子:

S239D/I332E、S239D/A330S/1332E、S239D/A330L/1332E、S298A/D333A/K334A、P2471/A339D、P2471/A339Q、D280H/K290S、D280H/K290S/S298D、D280H/K290S/S298V、F243L/R292P/Y300L、F243L/R292P/Y300L/P396L、F243L/R292P/Y300L/V3051/P396L、G236A/S239D/I332E、K326A/E333A、K326W/E333S、K290E/S298G/T299A、K290N/S298G/T299A、K290E/S298G/T299A/K326E、K290N/S298G/T299A/K326E。

[0199] 岩藻糖基化是增加含IgG Fc蛋白质的效应子功能的另一种方法。从附在Fc上的双

触角复合型寡糖中去除核心岩藻糖，可大大增加ADCC效应子功能，而不会改变抗原结合或CDC效应子功能。有不同的方法可以减少或消除含Fc分子的岩藻糖基化。这些方法包括在某些哺乳动物细胞系中的重组表达，所述哺乳动物细胞系包括FUT8敲除细胞系、变体CHO系Lec13、大鼠杂交瘤细胞系YB2/0、包含抗FUT8基因的小干扰RNA的细胞系，以及共表达β-1、4-N-乙酰氨基葡萄糖转移酶III和高尔基α-甘露糖苷酶II的细胞系。或者，含有Fc的分子可以在非哺乳动物细胞中表达，例如植物细胞、酵母或原核细胞(例如大肠杆菌)。

[0200] 可能需要降低效应子功能。具有降低的效应子功能的示例性Fc分子包括具有以下取代的分子：

N297A或N297Q(IgG1)、L234A/L235A(IgG1)、V234A/G237A(IgG2)、L235A/G237A/E318A(IgG4)、H268Q/V309L/A330S/A331S(IgG2)、C220S/C226S/C229S/P238S(IgG1)、C226S/C229S/E233P/L234V/L235A(IgG1)、L234F/L235E/P331S(IgG1)、S267E/L328F(IgG1)。

[0201] 轻链和重链都分为结构和功能同源区。术语“恒定”和“可变”在功能上使用。在这方面，应理解轻链部分的可变区(VL)和重链部分的可变区(VH)决定了抗原识别和特异性。相反，轻链的恒定结构域(CL)和重链的恒定结构域(CH1、CH2和CH3)赋予重要的生物学特性，如分泌、经胎盘流动性、Fc受体结合、补体结合等。按照惯例，常规抗体中恒定区结构域的编号随着它们距离抗原结合位点或抗体的氨基末端越来越远而增加。在常规抗体中，N端部分是可变区，C端部分是恒定区；CH3和CL结构域分别组成重链和轻链的羧基末端。

[0202] 如本文所用，术语“重链恒定区”包括源自免疫球蛋白重链的氨基酸序列。一种包括重链恒定区的多肽包括选自下组的至少一个：CH1结构域、铰链(例如，上、中和/或下铰链区)结构域、CH2结构域、CH3结构域，或其变体或片段。例如，本发明中使用的抗原结合多肽可包括：一包括CH1结构域的多肽链；一包括CH1结构域、铰链结构域的至少一部分和CH2结构域的多肽链；一包括CH1结构域和CH3结构域的多肽链；一包括CH1结构域、铰链结构域的至少一部分和CH3结构域的多肽链，或一包括CH1结构域、铰链结构域的至少一部分、CH2结构域和CH3结构域的多肽链。在一些实施例中，本发明的多肽包括一包括CH3结构域的多肽链。此外，本发明中使用的抗体可缺乏CH2结构域的至少一部分(例如，CH2结构域的全部或部分)。应理解，重链恒定区可被修饰以使其氨基酸序列与天然免疫球蛋白分子不同。

[0203] 本文所公开的抗体的重链恒定区可源自不同的免疫球蛋白分子。例如，多肽的重链恒定区可包括源自IgG1分子的CH1结构域和源自IgG3分子的铰链区。在另一个示例中，重链恒定区可包括部分源自IgG1分子和部分源自IgG3分子的铰链区。在另一示例中，重链部分可包括部分源自IgG1分子和部分源自IgG4分子的嵌合铰链。

[0204] 如本文所用，术语“轻链恒定区”包括源自抗体轻链的氨基酸序列。优选地，所述轻链恒定区包括恒定κ结构域或恒定λ结构域中的至少一个。“轻链重链对”是指轻链和重链的集合，它们可以通过轻链的CL结构域和重链的CH1结构域之间的二硫键形成二聚体。

[0205] 各种免疫球蛋白类恒定区的亚单位结构和三维构型是众所周知的。如本文所用，术语“VH结构域”包括免疫球蛋白重链的氨基末端可变结构域，术语“CH1结构域”包括免疫球蛋白重链的第一个(最氨基末端)恒定区结构域。CH1结构域与VH结构域相邻，且是免疫球蛋白重链分子铰链区的氨基末端。

[0206] 如本文所用，术语“CH2结构域”包括重链分子的一部分，其使用常规编号方案(残

基244至360,Kabat编号系统;残基231-340,EU编号系统)从例如抗体的约残基244延伸到残基360。所述CH2结构域是唯一的,因为它与另一个结构域并非紧密配对。相反,两个N-连接的支链碳水化合物链位于完整的天然IgG分子的两个CH2结构域之间。CH3结构域从CH2结构域延伸到IgG分子的C末端,包括约108个残基。

[0207] 如本文所用,术语"铰链区"包括连接CH1结构域和CH2结构域的重链分子的部分。该铰链区包括约25个残基,并且是柔性的,因此允许两个N末端抗原结合区独立移动。铰链区可细分为三个不同的结构域:上、中和下铰链区。

[0208] 术语"双特异性单克隆抗体"或"BSMAb"是指能够同时结合同一靶点或不同靶点上两种不同类型表位的抗体。其优点是能够将特定的多克隆免疫细胞(例如T细胞和NK细胞)重新定向至肿瘤细胞来增强肿瘤杀伤。这些抗体可分为两种类型:携带Fc区并因此保留Fc介导的效应子功能的IgG样双特异性抗体,和依赖其抗原结合能力发挥作用的非IgG样抗体。重组技术也导致了小片段分子的产生。来自两种不同单克隆抗体的单链可变片段可以结合形成二价双特异性抗体。示例包括:双特异性T细胞接合器(BiTE)、串联单链可变片段(taFvs)、双链抗体(Dbs)、单链抗体(scDbs)和三链抗体。这些基于scFv的抗体片段由于尺寸小(范围为50至60kDa),而具有高肿瘤特异性和高肿瘤穿透性。

[0209] 术语"三特异性单克隆抗体"或"TSMAb"是指能够同时结合同一靶点或不同靶点上三种不同类型表位的抗体。

[0210] 术语"scFv"或"scFv片段抗体"是指一种小分子抗体,由VH和VL结构域组成,以VL-VH或VH-VL的构型存在,VH和VL结构域之间有一个连接区。scFv片段抗体更容易穿透血管壁和实体瘤,使得其成为靶向药物的优选载体。

[0211] 术语"scFvs"或"单链可变片段"是指可通过连接两个scFv进行基因工程改造的二价(或双价)单链可变片段(di-scFvs,bi-scFvs)。这可以通过产生具有两个VH区和两个VL区的单肽链来实现,产生串联scFv,也称为scFv-scFv分子。另一种可能性是产生带有连接肽的scFv,这些连接肽太短以致于两个可变区无法折叠在一起(约五个氨基酸),迫使scFv二聚化。这种类型称为双链抗体。

[0212] 术语"人源化抗体"是指来自非人类物种的抗体,其蛋白质序列已被修饰以增加其与人类天然产生的抗体变体的相似性。"人源化"过程通常应用于为人类用药而开发的单克隆抗体(例如作为抗癌药物开发的抗体)。当开发特定抗体的过程涉及到非人类免疫系统(例如小鼠免疫系统)的生成时,人源化可能是必要的。

[0213] 双特异性抗体可以通过化学交联或杂交瘤技术产生。或者,双特异性抗体分子可以通过重组技术产生,例如通过将2个scFv分子与一短连接子连接在一起。例如,VH1-连接子1-VL1-连接子2-VH2-连接子3-VL2。连接子1和连接子3的长度在15-30个氨基酸之间,连接子2的长度为5-10个氨基酸。连接子可由多种氨基酸组成,例如GGGGS、GKPGS、GEPGS和/或GGPGS的重复单元。2个scFv分子的二聚化可以是通过将连接子的长度从约15个氨基酸减少到约5个氨基酸来实现,所述连接子连接VH和VL结构域,通常用于产生scFv片段。这些连接子有利于VH和VL结构域的链内组装,结构为VH1-连接子1-VL2-连接子2-VH2-连接子3-VL1,连接子1和连接子3的长度为5个氨基酸。可以使用任何合适的短连接子。因此,两个片段组装成二聚体分子。进一步将连接子长度减少到0-2个氨基酸可以生成三聚体(三链抗体)或四聚体(四链抗体)分子。

[0214] “嵌合抗体”是一种抗体分子，其中(a)恒定区或其一部分被改变、替换或交换，从而使得抗原结合位点(可变区)与不同的或改变的类别、效应子功能和/或物种的恒定区相连，或所述抗原结合位点与赋予嵌合抗体新特性的完全不同的分子相连，所述分子例如酶、毒素、激素、生长因子、药物等；或(b)可变区或其一部分被具有不同的或改变的抗原特异性的可变区改变、替换或交换。

[0215] 当共表达不同结合特异性的链时，高效生产双特异性抗体制剂的挑战之一是减少同二聚体分子的形成，以利于异二聚体的形成。“异二聚体抗体”可以利用“杵-臼”或“电荷对”形式优先促进2个分子的正确结合，以形成具有2种特异性的异二聚体。这些形式特定于抗体中恒定区的重链Fc部分。对于杵-臼形式，“杵”部分是通过用较大的氨基酸代替较小的氨基酸来进行基因工程改造的。“杵”与“臼”适配，“臼”是通过用较小的氨基酸代替较大的氨基酸来进行基因工程改造的。在第一个Fc中引入T366W突变产生“杵”，在第二个Fc引入T366S、L368A和Y407V突变产生“臼”(根据Kabat EU编号系统对残基进行编号)。对于电荷对形式，通过在相反的Fc结构域中引入连接电荷残基来稳定离子相互作用，从而有利于异二聚化。例如，第一Fc结构域中的D356K、E357K和D399K，以及第二Fc结构域中的K370E、K409D和K439E突变，或其组合。例如，第一Fc链中的K392D和K409D突变，和第二Fc链中的D399K和D356K突变，第一Fc中的K409E和Fc中的D399K，第一Fc中的K409E和第二Fc中的D399R，第一Fc中的K409D和第二Fc中的D399K，第一Fc中的K409D和第二Fc中的D399R，第一Fc中的K392E和第二Fc中的D399R，第一Fc的K392E和第二Fc中的D399K，第一Fc中的K392D和第二Fc中的D399R，第一Fc中的K392D和第二Fc中的D399K，第一Fc中的K409D和K360D以及第二Fc中的D399K和E356K，第一Fc中的K409D和K370D以及第二Fc中的D399K和E357K，第一Fc中的K409D和K392D以及第二Fc中的D399K、D356K和E357K，第一Fc中的K409D和K392D以及第二Fc中的D399K，第一Fc中的K409D和K392D以及第二Fc中的D399K和D356K，第一Fc中的K409D和K392D以及第二Fc中的D399K和E357K，第一Fc中的K409D和K370D以及第二Fc中的D399K和D357K，第一Fc中的D399K和第二Fc中的K409D和K360D，和/或第一Fc中的K409D和K439D以及第二Fc中的D399K和D356K，根据Kabat EU编号系统进行编号。此外，半胱氨酸可被引入以稳定异二聚体的配对，例如第一Fc中的S234C和第二Fc中的Y349C，或者第一Fc中的Y349C和第二Fc中的S344C。

[0216] 当提及蛋白质或肽时，短语“特异性(或选择性)结合”抗体或“特异性(或选择性)免疫反应”指的是决定蛋白质存在与否的结合反应，所述结合反应通常在蛋白质和其他生物的异质群体中。因此，在指定的免疫分析条件下，指定的抗体与特定蛋白质结合，结合程度至少为背景的两倍，通常超过背景的10至100倍。在这样的条件下与抗体的特异性结合需要根据其对特定蛋白质的特异性来选择抗体。例如，可以选择多克隆抗体，以仅获得与所选抗原而不是与其他蛋白质具有特异性免疫反应的多克隆抗体。这种选择可以通过减去与其他分子发生交叉反应的抗体来实现。多种免疫分析形式可用于选择与特定蛋白具有特异性免疫反应的抗体。例如，固相ELISA免疫分析通常用于选择与蛋白质具有特异性免疫反应的抗体(有关可用于确定特异性免疫反应性的免疫分析形式和条件的描述，请参见，例如Harlow和Lane，《抗体使用，实验室手册(Using Antibodies,A Laboratory Manual)》(1998))。

[0217] “免疫应答”是指免疫系统的细胞(例如T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(NK)细

胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞和中性粒细胞)以及由任何这些细胞或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用,所述作用导致选择性靶向、结合、损伤,破坏和/或清除脊椎动物体内入侵的病原体、感染病原体的细胞或组织、癌细胞或其他异常细胞,或者所述作用在自身免疫疾病、神经退行性疾病或病理性炎症的情况下,导致选择性靶向、结合、损伤,破坏和/或清除正常人体细胞或组织。

[0218] “免疫调节剂”是指调节免疫应答的物质、试剂、信号通路或其组成部分。“调节”、“调整”或“调控”免疫应答是指免疫系统细胞或此类细胞的活性的任何变化。这种调节包括刺激或抑制免疫系统,表现为各种细胞类型数量的增加或减少,这些细胞活性的增加或降低,或免疫系统内可能发生的任何其他变化。抑制性和刺激性免疫调节剂已被鉴定,其中一些可在癌症、传染病或神经退行性微环境中具有增强功能。

[0219] 细胞毒性T细胞(也称为TC、细胞毒性T淋巴细胞、CTL、T杀伤细胞、细胞溶解性T细胞、CD8+T细胞或杀伤性T细胞)是一种T淋巴细胞(一种白细胞),可杀死癌细胞、感染细胞(尤其是病毒感染),或以其他方式受损的细胞。

[0220] 术语“免疫疗法”是指通过包括诱导、增强、抑制或以其他方式调整免疫应答的方法,对患有疾病或有风险感染或复发疾病的患者进行的治疗。受试者的“治疗”或“诊治”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、状况或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。

[0221] “增强内源性免疫应答”意味着提高受试者现有免疫应答的有效性或效力。有效性和效力的这种提高可以通过,例如,克服抑制内源性宿主免疫应答的机制或刺激增强内源性宿主免疫应答的机制来实现。

[0222] 当核酸与另一核酸序列处于功能关系时,该核酸是“可操作地连接”的。例如,如果前序列或分泌先导序列的DNA被表达为参与多肽分泌的前蛋白,则该DNA与所述多肽的DNA可操作地连接;如果启动子或增强子影响序列的转录,则该启动子或增强子与编码序列可操作地连接;或者,如果核糖体结合位点的位置便于翻译,则它与编码序列可操作性地连接。一般而言,“可操作地连接”是指被连接的DNA序列彼此靠近,并且在分泌先导序列的情况下,被连接的DNA序列是连续的且处于阅读阶段。然而,增强子不必是连续的。连接是通过在方便的限制位点进行连接反应来完成的。如果这些位点不存在,则根据常规做法使用合成寡核苷酸接头或连接子。

[0223] “保守修饰变体”适用于氨基酸和核酸序列。对于特定的核酸序列,保守修饰变体是指编码相同或基本相同氨基酸序列的核酸,或者在核酸不编码氨基酸序列的情况下,保守修饰变体是指基本相同的序列。由于遗传密码子的简并性,大量功能相同的核酸可编码任何给定的蛋白质。例如,密码子GCA、GCC、GCG和GCU都编码丙氨酸氨基酸。因此在由密码子指定的丙氨酸的每个位置,密码子可被改变为所述的任何相应密码子,而不会改变编码的多肽。这种核酸变异是“沉默变异”,是保守修饰变异的一种。本文中编码多肽的每个核酸序列还描述了核酸的每一种可能的沉默变异。技术人员将理解,核酸中的每个密码子(除了AUG(通常是甲硫氨酸的唯一密码子)和TGG(通常是色氨酸的唯一密码子))可被修饰以产生功能相同的分子。因此,编码多肽的核酸的每个沉默变异都隐含在关于表达产物的每个所述序列中,而不是关于实际探针序列的每个所述序列中。

[0224] 在两个或更多核酸或多肽序列的上下文中，术语“相同”或百分比“同一性”是指两个或多个相同的序列或子序列，或具有特定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸的两个或多个序列或子序列(即当两个或多个序列被比较和对齐以获得在比较窗口或指定区域上的最大相似性时，其在指定区域上具有约60％的同一性，优选地65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高的同一性)，所述百分比使用具有以下所述默认参数的BLAST或BLAST 2.0序列比较算法测得，或通过手动对齐和目视检查测得。这样的序列就被称为“基本相同”。这个定义也指，或者也可应用于，测试序列的互补链。该定义还包括具有删除和/或添加，以及具有替换的序列。如下文所述，优选的算法可考虑间隙等。优选地，同一性存在于长度至少约为25个氨基酸或核苷酸的区域上，或更优选地存在于长度为50-100个氨基酸或核苷酸的区域上。

[0225] 对于序列比较，通常一个序列作为参考序列，用于比较测试序列。当使用序列比较算法时，测试序列和参考序列被输入计算机，必要时指定子序列坐标，并指定序列算法程序参数。优选地，可使用默认程序参数，也可指定替代参数。然后，序列比较算法根据程序参数计算测试序列相对于参考序列的百分比序列同一性。

[0226] 本文所用的“比较窗口”包括对多个连续位点中任一的片段的引用，所述连续位点选自下组：从20到参考序列的全长，通常为约25到100，或50到约150，更通常为约100到约150，其中在两个序列最佳对齐后，一个序列可与具有相同数量连续位点的参考序列进行比较。用于比较的序列对齐方法在本领域是众所周知的。用于比较的最佳序列对齐可以通过以下方法进行：例如，通过Smith和Waterman，Adv.Appl.Math.2:482(1981)的局部同源算法，通过Needleman和Wunsch，J.Mol.Biol.48:443(1970)的同源对齐算法，通过Pearson和Lipman，Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 85:2444(1988)的相似性检索方法，通过计算机实现这些算法(威斯康星州遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA，遗传学计算机组，麦迪逊科学大道575号，威斯康星州)，或通过手动对齐和目视检查(参见，例如《分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》(Ausubel等人编辑，1995年增补版))。

[0227] 适用于确定序列同一性和序列相似性的百分比的优选算法示例是BLAST和BLAST 2.0算法，分别如Altschul等人，Nuc.Acids Res.25:3389-3402(1977)和Altschul等人，J.Mol.Biol.215:403-410(1990)中所述。使用BLAST和BLAST 2.0以及本文所述的参数，来确定本发明核酸和蛋白质的序列同一性百分比。进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获得。这个算法首先通过识别查询序列中长度为W的短词来识别高得分序列对(HSPs)，当其与数据库序列中相同长度的词对齐时，该短词匹配或满足某些正值阈值得分T。T被称为邻域词得分阈值(Altschul等人，如上)。这些最初的邻域词命中充当了启动检索以查找包含它们的较长HSP的种子。词命中沿着每个序列向两个方向延伸，直到累积对齐分数不再增加为止。对于核苷酸序列，使用参数M(一对匹配残基的奖励分数；始终>0)和N(不匹配残基的惩罚分数；始终<0)计算累积分数。对于氨基酸序列，使用评分矩阵计算累积分数。词命中在各个方向的延伸在以下情况下停止：累积对齐分数从其最大实现值下降了数量X；由于一个或多个负评分残基对齐的累积，累积分数达到零或以下；或者到达任一序列的末尾。BLAST算法参数W、T和X决定了对齐的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用字长(W)为11、期望值(E)为10、M＝5、N＝-4，且用于两条链的比较。对于氨基酸

序列,BLASTP程序默认使用字长为3,期望值(E)为10,BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915(1989))对齐值(B)为50,期望值(E)为10,M=5,N=-4,且用于两条链的比较。

[0228] “核酸”是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物及其互补链。该术语包括含有已知核苷酸类似物或经修饰主链残基或键的核酸,这些核酸可以是人工合成的、自然产生的和非自然产生的,与参考核酸具有类似的结合性质,并且以类似于参考核苷酸的方式代谢。此类类似物的示例包括但不限于:硫代磷酸酯、磷酰胺、膦酸甲酯、手性甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽核酸(PNAs)。

[0229] 除非另有说明,特定核酸序列还隐含包括其保守修饰变体(例如,简并密码子替换)和互补序列,以及明确指示的序列。具体而言,简并密码子替换可以通过生成序列来实现,其中一个或多个选定(或所有)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代(Batzer等人,Nucleic Acid Res.19:5081(1991);Ohtsuka等人,J.Biol.Chem.260:2605-2608(1985);Rossolini等人,Mol.Cell.Probes 8:91-98(1994))。术语核酸可与基因、cDNA、mRNA、寡核苷酸和多核苷酸互换使用。

[0230] 特定核酸序列也隐含包括“剪接变体”。类似地,由核酸编码的特定蛋白质隐含包括由该核酸剪接变体编码的任何蛋白质。顾名思义,“剪接变体”是基因选择性剪接的产物。转录后,初始核酸转录产物可被剪接,以便不同(替代)核酸剪接产物编码不同的多肽。剪接变体的产生机制各不相同,但都包括外显子的交替剪接。该定义还包括由同一核酸通过通读转录衍生的替代多肽。剪接反应的任何产物,包括剪接产物的重组形式,都包括在该定义中。在Leicher等人,J.Biol.Chem.273(52):35095-35101(1998)中讨论了钾通道剪接变体的示例。

[0231] 当提及核酸的部分时,术语“异源”表示该核酸包括两个或多个在性质上彼此之间没有相同关系的子序列。例如,核酸通常是重组产生的,具有来自不相关基因的两个或多个序列,这些序列被排列以产生新的功能性核酸,例如,来自一个来源的启动子和来自另一来源的编码区。类似地,异源蛋白质表示该蛋白质包含两个或多个在性质上彼此之间没有相同关系的子序列(例如,融合蛋白)。

[0232] 如本文所用,术语“预防”是指抑制或延缓疾病发生的所有行动。

[0233] 如本文所用,术语“治疗”是指减轻、改善或改良疾病症状的所有行动。在本说明书中,“治疗”是指通过施用本文所公开的抗体减轻、改善或改良癌症、神经退行性疾病或传染病的症状。

[0234] 术语“施用”是指通过某种合适的方法将一定量的预定物质引入患者体内。本文公开的组合物可以通过任何常见途径施用,只要其能够到达所需组织,所述途径例如但不限于:腹腔内、静脉内、肌肉内、皮下、皮内、口服、局部、鼻内、肺内或直肠内施用。然而,由于肽在口服施用时会被消化,因此用于口服施用的组合物的活性成分应被包被或配制成能防止在胃中的降解。

[0235] 术语“受试者”是指那些被怀疑患有或被诊断为患有癌症、神经退行性疾病或传染病的人。然而,包括但不限于使用本文所公开的药物组合物进行治疗的任何受试者。本文公开的包含抗DLL3抗体的药物组合物被施用于被怀疑患有癌症、神经退行性疾病或传染病的受试者。

[0236] 含有所需序列和控制序列的合适载体的构建采用标准的连接和限制技术,这在本领域中是众所周知的(参见Maniatis等人,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,冷泉港实验室,纽约(1982))。分离的质粒、DNA序列或合成的寡核苷酸以所需的形式被切割、裁剪和重新连接。

[0237] 对于抗体的制备,例如重组、单克隆或多克隆抗体,可以使用本领域已知的许多技术(参见,例如,Kohler和Milstein,《自然(Nature)》256:495-497(1975);Kozbor等人,《今日免疫学(Immunology Today)》4:72(1983);Cole等人,《单克隆抗体与癌症治疗(Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy)》,Alan R.Liss,Inc.,第77-96页(1985);Coligan,《免疫学实验指南(Current Protocols in Immunology)》(1991);Harlow和Lane,《抗体,实验室手册(Antibodies,A Laboratory Manual)》(1988);和Goding,《单克隆抗体:原理与实践(Monoclonal Antibodies:Principles and Practice)》(1986年第二版))。编码感兴趣抗体重链和轻链的基因可从细胞中克隆,例如,编码单克隆抗体的基因可从杂交瘤中克隆出来,并用于生产重组单克隆抗体。编码单克隆抗体重链和轻链的基因库也可从杂交瘤或浆细胞中制备。重链和轻链基因产物的随机组合可产生大量具有不同抗原特异性的抗体(参见,例如,Kuby,《免疫学(Immunology)》(1997年第3版))。单链抗体或重组抗体的生产技术(美国专利号4,946,778、美国专利号4,816,567)可用于产生本发明多肽的抗体。此外,转基因小鼠或其他生物体(如其他哺乳动物)可用于表达人源化抗体或人类抗体(参见,例如,美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016,Marks等人,《生物/技术(Bio/Technology)》10:779-783(1992);Lonberg等人,《自然(Nature)》368:856-859(1994);Morrison,《自然(Nature)》368:812-13(1994);Fishwild等人,《自然生物技术(Nature Biotechnology)》14:845-51(1996);Neuberger,《自然生物技术(Nature Biotechnology)》14:826(1996);以及Lonberg和Huszar,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。或者,噬菌体展示技术可用于识别抗体和特异性结合选定抗原的异聚Fab片段(参见,例如,McCafferty等人,《自然(Nature)》348:552-554(1990);Marks等人,《生物技术(Biotechnology)》10:779-783(1992))。抗体也可以是双特异性的,即能够识别两种不同的抗原(参见,例如,WO 93/08829,Traunecker等人,EMBO J.10:3655-3659(1991);和Suresh等人,《酶学方法(Methods in Enzymology)》121:210(1986))。抗体也可以是异缀合物,例如两个共价连接的抗体或免疫毒素(参见,例如,美国专利号4,676,980、WO 91/00360;和WO 92/200373)。

[0238] 人源化抗体的方法在本领域是众所周知的。通常,人源化的抗体具有从非人类来源引入的一个或多个氨基酸残基。这些非人类氨基酸残基通常被称为导入残基,通常取自导入可变域。人源化基本上可以按照Winter和同事的方法进行(参见,例如,Jones等人,《自然(Nature)》321:522-525(1986);Riechmann等人,《自然(Nature)》332:323-327(1988);Verhoeyen等人,《科学(Science)》239:1534-1536(1988)和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596(1992)),通过用啮齿动物CDRs或CDR序列替换人类抗体的相应序列。因此,此类人源化抗体是嵌合抗体(美国专利号4,816,567),其中基本上少于完整的人可变结构域已被非人物种的相应序列取代。实际上,人源化抗体通常是一种人类抗体,其中一些CDR残基和可能一些FR残基被啮齿动物抗体中类似位点的残基取代。

[0239] 术语“癌症”是指人类癌症和恶性肿瘤、肉瘤、腺癌等,包括:实体瘤、肾癌、乳腺癌、

肺癌、肾癌、膀胱癌、尿路癌、尿道癌、阴茎癌、外阴癌、阴道癌、宫颈癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、食道癌和肝癌。其他癌症包括：例如霍奇金病、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、小细胞肺癌、原发性脑瘤、胃癌、结肠癌、恶性胰岛细胞瘤、恶性类癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、宫颈癌、子宫内膜癌和肾上腺皮质癌。

[0240] 术语“检查点抑制剂”或“免疫检查点抑制剂”是指抑制/阻断抑制性检查点分子的药物等试剂。一些癌症可以通过刺激免疫检查点靶点来保护自身免受攻击。检查点疗法可以阻断抑制性检查点，恢复免疫系统功能。

[0241] 术语“免疫检查点调节剂”是指受体及其相关配体，它们共同提供了抑制或刺激信号通路的手段，否则会导致T细胞激活。免疫检查点调节剂包括TIGIT及其CD155配体，PVR；PD-1及其配体，PD-L1和PD-L2；CTLA-4及其配体，B7-1和B7-2；TIM-3及其配体，半乳糖凝集素-9；LAG-3及其配体，包括肝窦内皮细胞凝集素(LSECtin)和半乳糖凝集素-3；CD122及其CD122R配体；CD70、B7H3、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)和VISTA。

[0242] 术语“检查点调节剂拮抗剂”、“免疫检查点结合拮抗剂”和“免疫检查点拮抗剂”指的是一类干扰(或抑制)免疫检查点调节剂活性的试剂，因此，由于其与检查点调节剂或其配体的结合，导致阻断或抑制通过检查点调节剂受体的信号传导。通过抑制这种信号传导，可以逆转免疫抑制，从而重新建立或增强抗癌细胞的T细胞免疫。免疫检查点调节剂拮抗剂包括抗体片段、肽抑制剂、显性负肽和小分子药物，无论是单独形式还是作为融合蛋白或结合物的一部分。检查点调节剂拮抗剂的示例靶点包括PD1、PDL1、CTLA4、LAG3、TIM-3、TIGIT、VISTA。

[0243] 术语“免疫检查点结合激动剂”和“免疫检查点激动剂”是指刺激免疫检查点调节剂活性的一类试剂，因此，由于其与检查点调节剂或其配体的结合，导致刺激通过检查点调节剂受体的信号传导。通过刺激这种信号传导，可以重新建立或增强抗癌细胞的T细胞免疫。检查点调节剂激动剂的靶点包括：肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员(例如CD27、CD40、OX40(CD134))、糖皮质激素诱导的TNFR家族相关蛋白(GITR)和4-1BB(CD137)及它们的配体。检查点调节剂激动剂的其他靶点属于B7-CD28超家族，包括CD28和ICOS。

[0244] 在上述任一实施例中，一种或多种癌症治疗，例如化疗、放疗、免疫治疗、手术或激素治疗，可与本发明的抗体进一步共同施用。

[0245] 在一个实施例中，所述化疗剂是烷基化剂：氮芥、亚硝基脲、四嗪、氮杂环丙烷、顺铂及其衍生物，以及非经典烷基化剂。氮芥包括：二氯甲二乙胺、环磷酰胺、马法兰、氯丁嘧啶、异环磷酰胺和白消安。亚硝基脲包括：N-亚硝基-N-甲基脲(MNU)、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)和司莫司汀(MeCCNU)、福莫司汀和链脲佐菌素。四嗪包括：达卡巴嗪、米托唑胺和替莫唑胺。氮杂环丙烷包括：塞替派、丝裂霉素和地吖醌(AZQ)。顺铂及其衍生物包括：顺铂、卡铂和奥沙利铂。在一个实施例中，所述化疗剂是抗代谢物：抗叶酸(例如，甲氨蝶呤)、氟嘧啶(例如，氟尿嘧啶和卡培他滨)、脱氧核苷类似物和巯基嘌呤。在另一实施例中，所述化疗剂是一种抗微管剂，例如长春花生物碱(例如长春新碱和长春花碱)和紫杉烷(例如紫杉醇和多西他赛)。在另一实施例中，所述化疗试剂是拓扑异构酶抑制剂或细胞毒性抗生素，例如阿霉素、米托蒽醌、博莱霉素、放线菌素和丝裂霉素。

[0246] 患者与抗体或抗体片段的接触可以通过静脉、腹腔内、肌肉内、肿瘤内或皮内给予患者抗体。在一些实施例中，所述抗体与癌症治疗剂共同施用。

[0247] 本文中使用的术语“制剂”是指本文中公开的抗体和结合在一起的赋形剂，这些赋形剂可用于给药，并且能够结合相应的受体并启动产生所需活性的信号转导途径。所述制剂可任选地包括其他试剂。

[0248] 根据本领域的惯例，所有数值命名，例如pH、温度、时间、浓度和分子量，都包括范围值，都应理解为近似值。当在本文中使用时，术语“约”可能意味着在上下文中适当的情况下，所述量的变化(+)或(-)1％、5％或10％。应理解，尽管并非总是明确说明，但本文所述试剂仅为示例性试剂，且本领域已知其等价物。

[0249] 许多已知和有用的化合物等可在Mack出版公司(Mack Publishing Company)于宾夕法尼亚州伊斯顿市(Easton,PA)出版的《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(第13版)中找到，它是各种给药的标准参考。如本文所用，术语“制剂”是指至少一种活性成分与一种或多种其他成分(通常也称为赋形剂)的组合，所述其他成分可以是独立的活性成分或非活性成分。术语“制剂”可以指或可以不指用于施用给人或动物的药学上可接受的组合物，并且可以包括作为存储或研究用途的有用中间体的组合物。

[0250] 由于本发明方法的患者和受试者除了人类之外，还可以是兽医受试者，因此适合这些受试者的制剂也合适本发明的方法。这些受试者包括牲畜和宠物以及运动动物，如马、灰狗等。

发明详述

[0251] DLL3基因为制造有助于控制Notch通路的蛋白质提供了指示，Notch通路是胚胎发育的重要通路。DLL3通常是一种胞内蛋白，但也表达于癌细胞表面。DLL3在细胞内部正常表达，在正常组织中低水平表达。然而，肺肿瘤细胞过表达该基因，细胞表面DLL3水平升高。最近的研究报道，DLL3也表达于其他神经内分泌来源的肿瘤类型，包括：黑色素瘤、多形性胶质母细胞瘤、小细胞膀胱癌、转移性去势抵抗性前列腺癌和神经内分泌肺癌。

[0252] CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)CD3、CD28和CD137是T细胞上的受体。抗原提呈细胞可通过CD3、CD28和CD137激活T细胞。激活或激动T细胞以杀伤肿瘤细胞需要两种平行的治疗策略。

[0253] 本发明的实施例包括诊断、预测、治疗、监测和预防癌症(包括难治性癌症)的方法、使用抗DLL3抗体和抗体结合物、其药物组合物和制品的方法。更具体地，本发明涉及结合DLL3并激活CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)的双特异性分子。

[0254] 本发明的实施例还包括诊断、预测、治疗、监测和预防癌症(包括难治性癌症)的方法、使用抗MUC17抗体和抗体结合物、其药物组合物和制品的方法。更具体地，本发明涉及结合MUC17并激活CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)的双特异性分子。

[0255] 本发明的实施例还包括：诊断、预测、治疗、监测和预防癌症(包括难治性癌症)的方法、使用抗CLDN18.2抗体和抗体结合物、其药物组合物和制品的方法。更具体地，本发明涉及结合CLDN18.2并激活CD(分化簇)分子(例如CD3、CD28和CD137)的双特异性分子。

DLL3 T细胞接合器

[0256] 本发明的实施例包括双特异性单克隆抗体(BSMAbs)。第一抗体的单链可变片段(scFv)可以与第二抗体的抗原结合片段(Fab)连接。例如，抗CD3抗体的scFv部分可以与抗

DLL3抗体的Fab部分相连。它们可以与连接子连接，例如4xGKPGS和4xG4S连接子。IgG1 Fc可以通过电荷对或“杵臼”突变或电荷对突变进行异二聚化。通过引入N297A/G突变或LLP突变，可以最小化Fc效应子功能。该组合可将效应细胞(T细胞或NK细胞)带入肿瘤细胞附近，以增强抗肿瘤效果。

[0257] 图1A-1F和2A-2C描述了本发明双特异性分子的几种形式。DLL3 x CD3双特异性分子可以激活T细胞对表达DLL3的CHO细胞或NCI-H82肿瘤细胞的细胞毒性作用。细胞死亡时LDH的释放以及T细胞上CD25的上调就是例证。当与DLL3 x CD28或DLL3 x CD137双特异性分子结合时，T细胞进一步被激活、增殖并释放IFNγ和IL-2。

[0258] CD28信号传导对于抗PD1和抗PDL1抗体的活性至关重要，因此，将DLL3 x CD28双特异性分子与抗PD1及抗PDL1共同给药可增强对PD1/PDL1通路的抑制反应。CD137在活化的T细胞上高表达，仅通过单独刺激PD1/PDL1不能刺激CD137的表达。然而，DLL3 x CD137或DLL3 x CD28 x CD137刺激结合PD-1阻断可产生强大的抗肿瘤免疫。

[0259] 图1A-1F描述了本发明双特异性分子的几种Scfv-Fc x Fab-Fc形式。每一个都是Scfv-Fc片段与Fab-Fc片段相连。图1A描述了与抗DLL3 Fab(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD3 Scfy。类似地，图1B描述了与抗DLL3 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD28 Scfv。

[0260] 图1C描述了与抗CD3 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗DLL3 Scfv-Fc。类似地，图1D描述了与抗CD28 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗DLL3 Scfv。

[0261] 图1E描述了与抗DLL3 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD137 Scfv。类似地，图1F描述了与抗CD137 Fab-Fc分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗DLL3 Scfv-Fc。

[0262] 图2A-2C描述了本发明双特异性分子的Scfv-scfv-Fc x Fc形式。每一个都是Scfv-scfv-Fc片段与Fc片段连接。

[0263] 图2A描述了抗DLL3、抗CD3 Scfv-Fc x Fab-Fc分子。图2B描述了抗DLL3、抗CD28 Scfv-Fc x Fc分子。图2C描述了抗DLL3、抗CD137 Scfv-Fc x Fc分子。

[0264] 图2D-2F描述了根据本发明实施例的DLL3双特异性T细胞接合器的组合，具体地，Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

[0265] 图2D描述了抗DLL3、抗CD3、抗DLL3 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图2E描述了抗DLL3、抗CD28、抗DLL3 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图2F描述了抗DLL3、抗CD137、抗DLL3 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

具有两个CD137片段的DLL3双特异性分子

[0266] 图20A至20F描述了具有两个CD137 Fab片段的双特异性分子。

[0267] 图20A描述了抗CD137、抗DLL3 Fab分子。类似地，图20B描述了抗CD137、抗DLL3、抗CD3 Fab分子。图20C描述了抗CD137、抗DLL3、抗CD3 Fab分子的替代结构。

[0268] 图21A和21B描述了具有两个CD137 scfv片段的双特异性分子。类似地，图21A描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子。

[0269] 图21B描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子的替代结构。图21C描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子的替代结构。图21D描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子的替代结构。图21E描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子的替代结构。图21F描述了抗DLL3、抗CD3、抗CD137 scfv分子的替代结构。

[0270] 在一个实施例中，所述双特异性分子可以与拮抗剂(例如PD1、PDL1、TIGIT、LAG3、

TIM3、VISTA或CTLA4)共同给药或结合。或者,所述双特异性分子可以与双特异性拮抗剂(例如PD1 x TIGIT、LAG3 x TIGIT、PD1 x LAG3、PD1 x TIM3或VEGF x TGFBR2)共同给药或结合。所述双特异性分子也可以与激动剂(例如CD40、GITR、CD27、OX40或4-1BB)共同给药或结合。

MUC17 T细胞接合器

[0271] 本发明的实施例包括双特异性单克隆抗体(BSMAbs)。第一抗体的单链可变片段(scFv)可以与第二抗体的抗原结合片段(Fab)连接。例如,抗CD3抗体的scFv部分可以与抗MUC17抗体的Fab部分相连。它们可以与连接子连接,例如4xGKPGS和4xG4S连接子。IgG1 Fc可以通过电荷对或"杵臼"突变或电荷对突变进行异二聚化。通过引入N297A/G突变或LLP突变,可以最小化Fc效应子功能。该组合可将效应细胞(T细胞或NK细胞)带入肿瘤细胞附近,以增强抗肿瘤效果。

[0272] 图22A-22F和23A-23F描述了本发明双特异性分子的几种形式。MUC17 x CD3双特异性分子可以激活T细胞对表达MUC17的CHO细胞或ASPC1肿瘤细胞的细胞毒性作用。细胞死亡时LDH的释放以及T细胞上CD25的上调就是例证。当与MUC17 x CD28或MUC17 x CD137双特异性分子结合时,T细胞进一步被激活、增殖并释放IFNγ和IL-2。

[0273] CD28信号传导对于抗PD1和抗PDL1抗体的活性至关重要,因此,将MUC17 x CD28双特异性分子与抗PD1及抗PDL1共同给药可增强对PD1/PDL1通路的抑制反应。CD137在活化的T细胞上高表达,仅通过单独刺激PD1/PDL1不能刺激CD137的表达。然而,MUC17 x CD137或MUC17 x CD28 x CD137刺激结合PD-1阻断可产生强大的抗肿瘤免疫。

[0274] 图21A-21F描述了本发明双特异性分子的几种Scfv-Fc x Fab-Fc形式。每一个都是Scfv-Fc片段与Fab-Fc片段相连。图21A描述了与抗MUC17 Fab(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD3 Scfv。类似地,图21B描述了与抗MUC17 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD28 Scfv。

[0275] 图21C描述了与抗CD3 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗MUC17 Scfv-Fc。类似地,图21D描述了与抗CD28 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗MUC17 Scfv。

[0276] 图21E描述了与抗MUC17 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD137 Scfv。类似地,图21F描述了与抗CD137 Fab-Fc分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗MUC17 Scfv-Fc。

[0277] 图22A-22C描述了本发明双特异性分子的Scfv-scfv-Fc x Fc形式。每一个都是Scfv-scfv-Fc片段与Fc片段连接。

[0278] 图22A描述了抗MUC17、抗CD3 Scfv-scfv-Fc x-Fc分子。图23B描述了抗MUC17、抗CD28 Scfv-Fc x Fc分子。图22C描述了抗MUC17、抗CD137 Scfv-scfv-Fc x Fc分子。

[0279] 图22D-22F描述了根据本发明实施例的MUC17双特异性T细胞接合器的组合,具体地,Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

[0280] 图22D描述了抗MUC17、抗CD3、抗MUC17 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图22E描述了抗MUC17、抗CD28、抗MUC17 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图22F描述了抗MUC17、抗CD137、抗MUC17 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

Muc17 x CD137和DLL3 x CD137分子

[0281] 图38A和38B描述了Muc17 x CD137和DLL3 x CD137分子。图38A描述了抗Muc17+BBK-4Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。类似地,图38B描述了BBK-4+BBK-4+抗Muc17 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

[0282] 图39A和39B描述了双特异性Muc17 x CD137分子。图39A描述了具有融合到重链C末端的抗Muc17 scfv的乌瑞芦单抗(Urelumab)抗体的替代结构。图39B描述了具有融合到重链C末端的抗Muc17 scfv的BBK-4抗体。

[0283] 在一个实施例中,所述双特异性分子可以与拮抗剂(例如PD1、PDL1、TIGIT、LAG3、TIM3、VISTA或CTLA4)共同给药或结合。或者,所述双特异性分子可以与双特异性拮抗剂(例如PD1 x TIGIT、LAG3 x TIGIT、PD1 xLAG3、PD1 x TIM3或VEGF x TGFBR2)共同给药或结合。所述双特异性分子也可以与激动剂(例如CD40、GITR、CD27、OX40或4-1BB)共同给药或结合。

CLDN 18.2T细胞接合器

[0284] 本发明的实施例包括双特异性单克隆抗体(BSMAbs)。第一抗体的单链可变片段(scFv)可以与第二抗体的抗原结合片段(Fab)连接。例如,抗CD3抗体的scFv部分可以与抗CLDN18.2抗体的Fab部分相连。它们可以与连接子连接,例如4xGKPGS和4xG4S连接子。IgG1 Fc可以通过电荷对或"杵臼"突变或电荷对突变进行异二聚化。通过引入N297A/G突变或LLP突变,可以最小化Fc效应子功能。该组合可将效应细胞(T细胞或NK细胞)带入肿瘤细胞附近,以增强抗肿瘤效果。

[0285] 图40A-40D和41A-41F描述了本发明双特异性分子的几种形式。CLDN18.2 x CD3双特异性分子CLDN18.2 x CD28 x CD3和CLDN18.2 x CD137 x CD3可以激活T细胞对表达huCLDN18.2的CHO细胞或SNU-601肿瘤细胞的细胞毒性作用。细胞死亡时LDH的释放以及T细胞上CD25的上调就是例证。当与CLDN18.2 x CD28或CLDN18.2 x CD137双特异性分子结合时,T细胞进一步被激活、增殖并释放IFNγ和IL-2。

[0286] CD28信号传导对于抗PD1和抗PDL1抗体的活性至关重要,因此,将CLDN18.2 x CD28双特异性分子与抗PD1及抗PDL1共同给药可增强对PD1/PDL1通路的抑制反应。CD137在活化的T细胞上高表达,仅通过单独刺激PD1/PDL1不能刺激CD137的表达。然而,CLDN18.2 x CD137或CLDN18.2 x CD28 x CD137刺激结合PD-1阻断可产生强大的抗肿瘤免疫。

[0287] 图40A-40D和41A-41F描述了本发明双特异性分子的几种Scfv-Fc x Fab-Fc形式。每一个都是Scfv-Fc片段与Fab-Fc片段相连。图40A描述了与抗CLDN18.2 Fab(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD3 Scfv。类似地,图40B描述了与抗CLDN18.2 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD28 Scfv。

[0288] 图40C描述了与抗CD3 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CLDN18.2 Scfv-Fc。类似地,图40D描述了与抗CD28 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CLDN18.2 Scfv。

[0289] 图40E描述了与抗CLDN18.2 Fab分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CD137 Scfv。类似地,图40F描述了与抗CD137 Fab-Fc分子(CH1-VH+CK-VL)配对的抗CLDN18.2 Scfv-Fc。

[0290] 图41A-41C描述了本发明双特异性分子的Scfv-scfv-Fc x Fc形式。每一个都是Scfv-scfv-Fc片段与Fc片段相连。

[0291] 图41A描述了抗CLDN18.2、抗CD3 Scfv-Scfv-Fc x Fc分子。图41B描述了抗CLDN18.2、抗CD28 Scfv-Scfv-Fc x Fc分子。图41C描述了抗CLDN18.2、抗CD137 Scfv-Scfv-Fc x Fc分子。

[0292] 图41D-41F描述了根据本发明实施例的CLDN18.2双特异性T细胞接合器的组合,具体地,Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

[0293] 图41D描述了抗CLDN18.2、抗CD3、抗CLDN18.2 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图41E描述了抗CLDN18.2、抗CD28、抗CLDN18.2 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。图41F描述了抗CLDN18.2、抗CD137、抗CLDN18.2 Scfv-scfv-Fc x Fab-Fc分子。

[0294] 在一个实施例中,所述双特异性分子可以与拮抗剂(例如PD1、PDL1、TIGIT、LAG3、TIM3、VISTA或CTLA4)共同给药或结合。或者,所述双特异性分子可以与双特异性拮抗剂(例如PD1 x TIGIT、LAG3 x TIGIT、PD1 x LAG3、PD1 x TIM3或VEGF x TGFBR2)共同给药或结合。所述双特异性分子也可以与激动剂(例如CD40、GITR、CD27、OX40或4-1BB)共同给药或结合。

双特异性T细胞接合器的生产方法

[0295] 另一方面涉及生产双特异性抗体的方法,包括培养瞬时或稳定表达一个或多个构建物的细胞,所述一个或多个构建物编码双特异性抗体中的一个或多个多肽链;从培养的细胞中纯化双特异性抗体。可以采用能够产生功能性双特异性抗体的任何细胞。在优选的实施方式中,表达双特异性抗体的细胞是真核或哺乳动物来源的,优选人细胞或中国仓鼠细胞。来自不同组织细胞类型的细胞可用于表达双特异性抗体。在其它实施方式中,细胞是酵母细胞、昆虫细胞或细菌细胞。优选地,用表达双特异性抗体的载体稳定地转化产生双特异性抗体的细胞。

[0296] 可以通过任何常规方法将编码抗体重链或轻链的一个或多个表达载体引入细胞,例如通过裸DNA技术、阳离子脂质介导的转染、聚合物介导的转染、肽介导的转染、病毒介导的感染、物理或化学试剂或处理法、电穿孔等。此外,可以用一个或多个用于表达双特异性抗体的表达载体连同有助于选择表达双特性抗体的稳定转化克隆的可选择标记来转染细胞。可根据本领域已知的技术收集和/或纯化由此类细胞产生的抗体,例如通过离心、色谱等。

[0297] 哺乳动物细胞的合适选择性标记物包括二氢叶酸还原酶(DHFR)、胸苷激酶、新霉素、新霉素类似物G418、水霉素、玉米霉素、速溶菌素和嘌呤霉素。当这种选择性标记物成功转移到哺乳动物宿主细胞中时,如果置于选择性压力下,转化的哺乳动物宿主细胞可以存活。有两种广泛使用的不同类型的选择性策略。第一类策略是基于细胞的新陈代谢和使用缺乏独立于补充培养基生长能力的突变细胞系。两个实例是CHO DHFR细胞和小鼠LTK细胞。这些细胞在不添加,例如胸腺嘧啶或次黄嘌呤等营养素的情况下缺乏生长能力。由于这些细胞缺乏完整核苷酸合成途径所需的特定基因,除非在补充培养基中提供缺失的核苷酸,否则它们无法存活。补充培养基的另一种备选方案是将完整的DHFR或TK基因导入缺乏相应基因的细胞,从而改变其生长需求。未经DHFR或TK基因转化的单个细胞将无法在非补充培养基中存活。

[0298] 第二类策略是显性选择,其是在任何细胞类型中使用的选择方案,不需要使用突变细胞系。这些方案通常使用药物来阻止宿主细胞的生长。那些具有新基因的细胞会表达一种传递耐药性的蛋白,并在选择后存活下来。这种显性选择的实例使用新霉素、霉酚酸或潮霉素。这三个实例利用真核控制下的细菌基因分别传递对合适的药物G418或新霉素、xgpt(霉酚酸)或潮霉素的耐药性。其他包括新霉素类似物G418和嘌呤霉素。

[0299] 示例性的表达双特异性抗体的细胞包括人Jurkat、人胚胎肾(HEK)293、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、小鼠WEHI纤维肉瘤细胞,以及单细胞原生动物物种,如塔伦塔利什曼原虫。

此外，可以使用以c-myc或其他永生化剂永生化的原代细胞来生产稳定转化的抗体产生细胞系。

[0300] 在一些实施方式中，细胞系表达至少1mg、至少2mg、至少5mg、至少10mg、至少20mg、至少50mg、至少100mg、至少500mg、至少1g、至少2g、至少4g或至少10g的双特异性抗体/升培养物。在任何合适的培养基(如RPMI、DMEM和AIM V®)中培养和维持后，可以从表达双特异性抗体的细胞中分离出双特异性的抗体。可使用常规的蛋白纯化方法(例如，亲和纯化、色谱等)纯化双特异性抗体，包括使用A蛋白或G蛋白免疫亲和纯化。在一些实施方式中，双特异性抗体经工程改造，从而分泌到培养上清液中以便从中分离。

治疗方法

[0301] 本申请的另一方面涉及一种治疗细胞增殖性疾病的方法。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的双特异性抗体。在另一方面，治疗细胞增殖疾病的方法包括向有需要的受试者施用有效量的一种或多种表达载体，其表达本发明的双特异性抗体。

[0302] 可采用任何合适的给药途径或方式为患者提供治疗或预防有效剂量的双特异性抗体。示例性给药途径或方式包括肠外{例如，静脉注射、动脉内、肌肉内、皮下、肿瘤内)、口服、局部(鼻部、经皮、皮内或眼内)、粘膜{例如，鼻部、舌下、口腔、直肠、阴道)、吸入、淋巴管内、椎管内、颅内、腹腔内、气管内、膀胱内、鞘内、肠内、肺内、淋巴管内部、腔内、眶内、囊内和经尿道，以及经导管或支架的局部输送。

[0303] 可以在任何药学上可接受的运载体或赋形剂中配制包含本发明的双特异性抗体的药物组合物。本文所用的术语“药学上可接受的运载体”包括生理上相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药物组合物可以包括合适的固体或凝胶相运载体或赋形剂。示例性的运载体或赋形剂包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚乙二醇等聚合物。示例性的药学上可接受的运载体包括水、生理盐水、磷酸盐缓冲盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等中的一种或多种及其组合。在许多情况下，最好在组合物中包括等渗剂，例如糖、多醇，例如甘露醇、山梨醇或氯化钠。药学上可接受的运载体可进一步包含少量辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂，其可提高治疗剂的保质期或有效性。

[0304] 双特异性抗体可掺入适于肠外给药的药物组合物中。合适的缓冲液包括但不限于琥珀酸钠、柠檬酸钠、磷酸钠或磷酸钾。氯化钠可用于改变浓度为0-300mM下溶液的毒性(液体剂型最好为150mM)。冻干剂型可包括防冻剂，主要是0-10％蔗糖(最佳为0.5-1.0％)。其他合适的冷冻保护剂包括海藻糖和乳糖。冻干剂型可包括膨胀剂，主要是1-10％甘露醇(最佳为2-4％)。稳定剂可用在液体和冻干剂型中，主要是1-50mM L-蛋氨酸(最佳为5-10mM)。其他合适的填充剂包括甘氨酸、精氨酸，可作为0-0.05％>聚山梨酯-80(最佳为0.005-0.01％)加入。其他表面活性剂包括但不限于聚山梨酯20和BRIJ表面活性剂。

[0305] 治疗性双特异性抗体制剂可以冷冻干燥并作为无菌粉末储存，最好在真空下储存，然后在注射前用抑菌水(含有，例如苯甲醇防腐剂)或无菌水重建。药物组合物可配制成通过注射(例如，通过推注或连续输注)而用于肠外给药。

[0306] 药物组合物中的治疗剂可以配制为“治疗有效量”或“预防有效量”。“治疗有效量”是指在所需剂量和时间下，达到预期治疗效果的有效用量。重组载体的治疗有效量可能因治疗条件、病情严重程度和病程、给药方式、抗体或制剂是为预防还是治疗目的而给药、特

定制剂的生物利用度、双特异性抗体在个体中引发预期反应的能力、既往治疗、患者的年龄、体重和性别、患者的临床病史和对抗体的反应、所用双特异性血清的类型、主治医生的判断等而有所不同。治疗有效量也是指这样的用量，即重组载体的任何毒性或有害作用影响被治疗有益作用所抵消。“预防有效量”是指在所需剂量和时间下，达到预期预防效果的有效用量。

[0307] 优选地，双特异性抗体中的多肽结构域来自将在其中施用它们以减少对施用治疗剂的炎症反应的同一宿主。

[0308] 双特异性抗体适合一次或在一系列治疗中给予患者，并且可以在诊断后的任何时间给予患者。双特异性抗体可以作为唯一的治疗方法，或与用于治疗相关疾病的其他药物或治疗剂组合给予。

[0309] 一般而言，无论是通过一次还是多次给药，双特异性抗体的治疗有效量或预防有效量将在约1ng/kg体重/天到约100mg/kg体重/天的范围内给药。在具体的实施方式中，各双特异性抗体在以下的范围内给药：约1ng/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约100g/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约10g/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约1g/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约100ng/kg体重/天、约1ng/kg体重/天-约10ng/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约100g/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约10ng/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、10ng/kg体重/天-约100ng/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约100ng/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约100mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约100mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天、约100mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约100mg/kg体重/天-约1mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天-约1mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天-约10mg/kg体重/天-约100mg/kg体重/天。

[0310] 在其他实施方式中，双特异性抗体以每三天500g至20g或每三天25mg/kg体重的剂量给药。

[0311] 在其它实施方式中，各双特异性抗体的每次给药范围如下所示：约10ng-约100ng、约10ng-约1g、约10ng-约10g、约10ng-约100mg、约10ng-约1mg、约10ng-约10mg、约10ng-约100mg、约10ng-约1000mg per injection,about 10ng-约10,000mg、约100ng-约1mg、约100ng-约10mg、约100ng-约100mg、约100ng-约1mg、约100ng-约10mg、约100ng-约100mg、约100ng-约1000mg per injection,about 100ng-约10,000mg、约1mg-约10mg、约1mg-约100mg、约1mg-约1mg、约1mg-约10mg、约1mg-约100mg、约1mg-约1000mg per injection,about 1mg-约10,000mg、约10mg-约100mg、约10mg-约1mg、约10mg-约10mg、约10mg-约100mg、约10mg-约1000mg per injection,about 10mg-约10,000mg、约100mg-约1mg、约100mg-约10mg、约100mg-约100mg、每次注射约100mg-约1000、约100mg-约10,000mg、约1mg-

约10mg、约1mg-约100mg、每次注射约1mg-约1000mg、约1mg-约10,000mg、约10mg-约100mg、每次注射约10mg-约1000mg、约10mg-约10,000mg、每次注射约100mg-约1000、约100mg-约10,000mg和约1000mg-约10,000mg。所述双特异性抗体可以每天、每2、3、4、5、6或7天,或每1、2、3或4周给予。

[0312] 在其它具体的实施方式中,双特异性抗体的给药量可以是以下剂量:约0.0006mg/天、0.001mg/天、0.003mg/天、0.006mg/天、0.01mg/天、0.03mg/天、0.06mg/天、0.1mg/天、0.3mg/天、0.6mg/天、1mg/天、3mg/天、6mg/天、10mg/天、30mg/天、60mg/天、100mg/天、300mg/天、600mg/天、1000mg/天、2000mg/天、5000mg/天或10,000mg/天。如预期的,所述剂量取决于患者的病症、身形、年龄和状况。

[0313] 在某些实施方式中,将双特异性抗体的编码序列整合入合适的表达载体(例如,病毒或非病毒载体)以便在具有细胞增殖性疾病的患者中表达有效量的双特异性抗体。在包括给予,例如一个或多个重组AAV(rAAV)病毒的某些实施方式中,药物组合物可包含rAAV,其数量包含每kg至少10^{10}、至少10^{11}、至少10^{12}、至少10^{13}或至少10^{14}基因组拷贝(GC)或重组病毒颗粒,或其任何范围。在某些实施方式中,药物组合物包含有效量的重组病毒,例如rAAV,其数量包含每位受试者kg至少10^{10}、至少10^{11}、至少10^{12}、至少10^{13}、至少10^{14}、至少10^{15}基因组拷贝或重组病毒颗粒基因组拷贝,或其任何范围。

[0314] 可以在几种公认的适用于任何特定细胞增殖性疾病的动物模型中测试剂量。

[0315] 递送方法还可包括使用与杀伤病毒相连或不相连的聚阳离子浓缩DNA、配体连接的DNA、脂质体、真核细胞递送载体细胞、光聚合水凝胶材料沉积、使用手持基因转移粒子枪、电离辐射、核酸电荷中和或与细胞膜融合、粒子介导的基因转移等。

[0316] 在该实施方式的其它方面,本文公开的药物组合物将肿瘤体积降低,例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、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%或至少95%。在该实施方式的还有其它方面,本文公开的药物组合物将肿瘤体积降低,例如约5%-约100%、约10%-约100%、约20%-约100%、约30%-约100%、约40%-约100%、约50%-约100%、约60%-约100%、约70%-约100%、约80%-约100%、约10%-约90%、约20%-约90%、约30%-约90%、约40%-约90%、约50%-约90%、约60%-约90%、约70%-约90%、约10%-约80%、约20%-约80%、约30%-约80%、约40%-约80%、约50%-约80%,or about 60%-约80%、约10%-约70%、约20%-约70%、约30%-约70%、约40%-约70%或约50%-约70%。

[0317] 本文公开的药组合物的量足以允许对个人进行常规给药。在该实施方式的诸方面,本文公开的药组合物可以是至少5mg、至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少80mg、至少85mg、至少90mg、至少95mg或至少100mg的药物组合物。在该实施方式的其它方面,本文公开的药物组合物可以是,例如至少5mg、至少10mg、至少20mg、至少25mg、至少50mg、至少75mg、至少100mg、至少200mg、至少300mg、至少400mg、至少500mg、至少600mg、至少700mg、至少800mg、至少900mg、至少1,000mg、至少1,100mg、至少1,200mg、至少1,300mg、至少1,400mg或至少1,500mg的药物组合物。在该实施方式的还有其它方面,本文公开的药物组合物可以在以下范围,例如约5mg-约100mg、约10mg-约100mg、约50mg-约

150mg、约100mg-约250mg、约150mg-约350mg、约250mg-约500mg、约350mg-约600mg、约500mg-约750mg、约600mg-约900mg、约750mg-约1,000mg、约850mg-约1,200mg或约1,000mg-约1,500mg。在该实施方式的还有其它方面，本文公开的药物组合物可以小以下范围，例如约10mg-约250mg、约10mg-约500mg、约10mg-约750mg、约10mg-约1,000mg、约10mg-约1,500mg、约50mg-约250mg、约50mg-约500mg、约50mg-约750mg、约50mg-约1,000mg、约50mg-约1,500mg、约100mg-约250mg、约100mg-约500mg、约100mg-约750mg、约100mg-约1,000mg、约100mg-约1,500mg、约200mg-约500mg、约200mg-约750mg、约200mg-约1,000mg、约200mg-约1,500mg、约5mg-约1,500mg、约5mg-约1,000mg或约5mg-约250mg。

[0318] 本文公开的药物组合物可以包含溶剂、乳剂或其它稀释剂，其含量足以溶解本文公开的药物组合物。在该实施方式的其它方面，本文公开的药物组合物可以包含溶剂、乳剂或其它稀释剂，其含量是，例如少于约90％(v/v)、少于约80％(v/v)、少于约70％(v/v)、少于约65％(v/v)、少于约60％(v/v)、少于约55％(v/v)、少于约50％(v/v)、少于约45％(v/v)、少于约40％(v/v)、少于约35％(v/v)、少于约30％(v/v)、少于约25％(v/v)、少于约20％(v/v)、少于约15％(v/v)、少于约10％(v/v)、少于约5％(v/v)或少于约1％(v/v)。在该实施方式的其它方面，本文公开的药物组合物可以包含溶剂、乳剂或其它稀释剂，其含量范围在，例如约1％(v/v)-90％(v/v)、约1％(v/v)-70％(v/v)、约1％(v/v)-60％(v/v)、约1％(v/v)-50％(v/v)、约1％(v/v)-40％(v/v)、约1％(v/v)-30％(v/v)、约1％(v/v)-20％(v/v)、约1％(v/v)-10％(v/v)、约2％(v/v)-50％(v/v)、约2％(v/v)-40％(v/v)、约2％(v/v)-30％(v/v)、约2％(v/v)-20％(v/v)、约2％(v/v)-10％(v/v)、约4％(v/v)-50％(v/v)、约4％(v/v)-40％(v/v)、约4％(v/v)-30％(v/v)、约4％(v/v)-20％(v/v)、约4％(v/v)-10％(v/v)、约6％(v/v)-50％(v/v)、约6％(v/v)-40％(v/v)、约6％(v/v)-30％(v/v)、约6％(v/v)-20％(v/v)、约6％(v/v)-10％(v/v)、约8％(v/v)-50％(v/v)、约8％(v/v)-40％(v/v)、约8％(v/v)-30％(v/v)、约8％(v/v)-20％(v/v)、约8％(v/v)-15％(v/v)或约8％(v/v)-12％(v/v)。

[0319] 本文公开的药物组合物中本文公开的药物组合物的最终浓度可以是任何所需的浓度。在该实施方式的一方面，药物组合物中药物组合物的最终浓度可以是治疗有效量。在该实施方式的其它方面，药物组合物中药物组合物的最终浓度可以是，例如至少0.00001mg/mL、至少0.0001mg/mL、至少0.001mg/mL、至少0.01mg/mL、至少0.1mg/mL、至少1mg/mL、至少10mg/mL、至少25mg/mL、至少50mg/mL、至少100mg/mL、至少200mg/mL或至少500mg/mL。在该实施方式的其它方面，药物组合物中药物组合物的最终浓度可以是以下范围，例如约0.00001mg/mL-约3,000mg/mL、约0.0001mg/mL-约3,000mg/mL、约0.01mg/mL-约3,000mg/mL、约0.1mg/mL-约3,000mg/mL、约1mg/mL-约3,000mg/mL、约250mg/mL-约3,000mg/mL、约500mg/mL-约3,000mg/mL、约750mg/mL-约3,000mg/mL、约1,000mg/mL-约3,000mg/mL、约100mg/mL-约2,000mg/mL、约250mg/mL-约2,000mg/mL、约500mg/mL-约2,000mg/mL、约750mg/mL-约2,000mg/mL、约1,000mg/mL-约2,000mg/mL、约100mg/mL-约1,500mg/mL、约250mg/mL-约1,500mg/mL、约500mg/mL-约1,500mg/mL、约750mg/mL-约1,500mg/mL、约1,000mg/mL-约1,500mg/mL、约100mg/mL-约1,200mg/mL、约250mg/mL-约1,200mg/mL、约500mg/mL-约1,200mg/mL、约750mg/mL-约1,200mg/mL、约1,000mg/mL-约1,200mg/mL、约100mg/mL-约1,000mg/mL、约250mg/mL-约1,000mg/mL、约500mg/mL-约1,

000mg/mL、约750mg/mL-约1,000mg/mL、约100mg/mL-约750mg/mL、约250mg/mL-约750mg/mL、约500mg/mL-约750mg/mL、约100mg/mL-约500mg/mL、约250mg/mL-约500mg/mL、约0.00001mg/mL-约0.0001mg/mL、约0.00001mg/mL-约0.001mg/mL、约0.00001mg/mL-约0.01mg/mL、约0.00001mg/mL-约0.1mg/mL、约0.00001mg/mL-约1mg/mL、约0.001mg/mL-约0.01mg/mL、约0.001mg/mL-约0.1mg/mL、约0.001mg/mL-约1mg/mL、约0.001mg/mL-约10mg/mL或约0.001mg/mL-约100mg/mL。

[0320] 本说明书的诸方面部分公开了对患有癌症的个体的治疗。本文所用的术语“治疗”是指降低或消除个体中癌症的临床症状;或延迟或阻止个体中癌症的临床症状的发作。例如,术语“治疗”可以意味着将癌症的特征性症状,包括但不限于肿瘤体积降低,例如至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、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%或至少100%。与癌症相关的实际症状是众所周知的,并且可以由本领域普通技术人员通过考虑以下因素来确定,这些因素包括但不限于癌症的部位、癌症的原因、癌症的严重程度和/或受癌症影响的组织或器官。本领域技术人员将知道与特定类型癌症相关的适当症状或指标,并将知道如何确定个人是否为本文所公开的治疗方法的候选者。

[0321] 在另一方面,本文公开的药物组合物降低癌症相关疾病的症状的严重程度。在该实施方式的诸方面,本文公开的药物组合物将癌症相关疾病的症状的严重程度降低,例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、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%或至少95%。在该实施方式的其它方面,本文公开的药物组合物将癌症相关疾病的症状的严重程度降低,例如约10%-约100%、约20%-约100%、约30%-约100%、约40%-约100%、约50%-约100%、约60%-约100%、约70%-约100%、约80%-约100%、约10%-约90%、约20%-约90%、约30%-约90%、约40%-约90%、约50%-约90%、约60%-约90%、约70%-约90%、约10%-约80%、约20%-约80%、约30%-约80%、约40%-约80%、约50%-约80%、或约60%-约80%、约10%-约70%、约20%-约70%、约30%-约70%、约40%-约70%或约50%-约70%。

[0322] 在该实施方式的诸方面,治疗有效量的本文公开的药物组合物将癌症相关症状降低,例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、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%或至少100%。在该实施方式的其它方面,治疗有效量的本文公开的药物组合物将癌症相关症状降低,例如至多10%、至多15%、至多20%、至多25%、至多30%、至多35%、至多40%、至多45%、至多50%、至多55%、至多60%、至多65%、至多70%、至多75%、至多80%、至多85%、至多90%、至多95%或至多100%。在该实施方式的还有其它方面,治疗有效量的本文公开的药物组合物将癌症相关症状降低,例如约10%-约100%、约10%-约90%、约10%-约80%、约10%-约70%、约10%-约60%、约10%-约50%、约10%-约40%、约20%-约100%、约20%-约90%、约20%-约80%、约20%-约20%、约20%-约60%、约20%-约50%、约20%-约40%、约30%-约100%、约30%-约90%、约30%-约80%、约30%-约70%、约30%-约60%或约30%-约50%。

[0323] 在该实施方式的还有其它方面,治疗有效量的本文公开的药物组合物通常是在约

0.001mg/kg-约100mg/kg的范围内，并且每，例如3、5、7、10、14天给予。在该实施方式的诸方面，有效量的本文公开的药物组合物可以是，例如至少0.001mg/kg、至少0.01mg/kg、至少0.1mg/kg、至少1.0mg/kg、至少5.0mg/kg、至少10mg/kg、至少15mg/kg、至少20mg/kg、至少25mg/kg、至少30mg/kg、至少35mg/kg、至少40mg/kg、至少45mg/kg或至少50mg/kg，并且每，例如3、5、7、10、14天给予。在该实施方式的其它方面，有效量的本文公开的药物组合物可以是在以下范围，例如约0.001mg/kg-约10mg/kg、约0.001mg/kg/day-约15mg/kg、约0.001mg/kg-约20mg/kg、约0.001mg/kg-约25mg/kg、约0.001mg/kg-约30mg/kg、约0.001mg/kg-约35mg/kg、约0.001mg/kg-约40mg/kg、约0.001mg/kg-约45mg/kg、约0.001mg/kg-约50mg/kg、约0.001mg/kg-约75mg/kg或约0.001mg/kg-约100mg/kg，并且每，例如3、5、7、10、14天给予。在该实施方式的还有其它方面，有效量的本文公开的药物组合物可以是在以下范围，例如约0.01mg/kg-约10mg/kg、约0.01mg/kg-约15mg/kg、约0.01mg/kg-约20mg/kg、约0.01mg/kg-约25mg/kg、约0.01mg/kg-约30mg/kg、约0.01mg/kg-约35mg/kg、约0.01mg/kg-约40mg/kg、约0.01mg/kg-约45mg/kg、约0.01mg/kg-约50mg/kg、约0.01mg/kg-约75mg/kg或约0.01mg/kg-约100mg/kg，并且每，例如3、5、7、10、14天给予。在该实施方式的还有其它方面，有效量的本文公开的药物组合物可以是在以下范围，例如约0.1mg/kg-约10mg/kg、约0.1mg/kg-约15mg/kg、约0.1mg/kg-约20mg/kg、约0.1mg/kg-约25mg/kg、约0.1mg/kg-约30mg/kg、约0.1mg/kg-约35mg/kg、约0.1mg/kg-约40mg/kg、约0.1mg/kg-约45mg/kg、约0.1mg/kg-约50mg/kg、约0.1mg/kg-约75mg/kg或约0.1mg/kg-约100mg/kg，并且每，例如3、5、7、10、14天给予。

[0324] 剂量可以是单剂量或累积(连续剂量)，本领域技术人员不难确定。例如，癌症治疗可以包括一次性施用有效剂量的本文公开的药物组合物。或者，癌症治疗可包括在一系列时间段内多次施用有效剂量的药物组合物，例如，每天一次、每天两次、每天三次、每隔几天一次或每周一次。根据个人症状的严重程度等因素，给药时间因人而异。例如，有效剂量的本文公开的药物组合物可以在不确定的时间段内每天给予个体一次，或者直到个体不再需要治疗为止。本领域普通技术人员将认识到，可以在整个治疗过程中监测个人的状况，并且可以相应地调整所给予的本文公开的药物组合物的有效量。

[0325] 在一个实施方式中，相比于未接受相同治疗的患者，本文公开的癌症治疗剂能够将患有癌症的个体中的癌细胞数量或肿瘤体积降低，例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、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％或至少95％。在该实施方式的其它方面，相比于未接受相同治疗的患者，癌症治疗剂能够将患有癌症的个体中的癌细胞数量或肿瘤体积降低，例如约10％-约100％、约20％-约100％、约30％-约100％、约40％-约100％、约50％-约100％、约60％-约100％、约70％-约100％、约80％-约100％、约10％-约90％、约20％-约90％、约30％-约90％、约40％-约90％、约50％-约90％、约60％-约90％、约70％-约90％、约10％-约80％、约20％-约80％、约30％-约80％、约40％-约80％、约50％-约80％、或约60％-约80％、约10％-约70％、约20％-约70％、约30％-约70％、约40％-约70％或约50％-约70％。

[0326] 在进一步的实施方式中，癌症治疗剂及其衍生物具有2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小

时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1周、2周、3周、4周、、一个月、两个月、三个月、四个月或更高的半衰期。

[0327] 在一实施方式中，癌症治疗剂的给药周期是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长。在进一步的实施方式中，结束给药的时期是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长。

[0328] 在该实施方式的诸方面，治疗有效量的本文公开的癌症治疗剂将个体中癌细胞群体和/或肿瘤细胞体积降低或维持在，例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、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％或至少100％。在该实施方式的其它方面，治疗有效量的本文公开的癌症治疗剂将个体中癌细胞群体和/或肿瘤细胞体积降低或维持在，例如至多10％、至多15％、至多20％、至多25％、至多30％、至多35％、至多40％、至多45％、至多50％、至多55％、至多60％、至多65％、至多70％、至多75％、至多80％、至多85％、至多90％、至多95％或至多100％。在该实施方式的还有其它方面，治疗有效量的本文公开的癌症治疗剂将个体中癌细胞群体和/或肿瘤细胞体积降低或维持在，例如约10％-约100％、约10％-约90％、约10％-约80％、约10％-约70％、约10％-约60％、约10％-约50％、约10％-约40％、约20％-约100％、约20％-约90％、约20％-约80％、约20％-约20％、约20％-约60％、约20％-约50％、约20％-约40％、约30％-约100％、约30％-约90％、约30％-约80％、约30％-约70％、约30％-约60％或约30％-约50％。

[0329] 向个体施用药物组合物或癌症治疗剂。个体通常是人，但可以是动物，包括但不限于狗、猫、鸟、牛、马、羊、山羊、爬行动物和其他动物，无论是否驯养。通常，作为候选治疗对象的任何个体都是某种形式癌症的候选患者，无论该癌症是良性还是恶性，是实体肿瘤还是其他肿瘤，是不位于肿瘤中的癌细胞或其他形式的癌症。最常见的癌症类型包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠癌和直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肾癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、胃癌和甲状腺癌。除了披露手术的所有相关风险和益处的彻底知情同意，术前评估通常包括常规病史和体检。

[0330] 在一方面，本文公开的药物组合物降低癌症相关疾病的症状。在该实施方式的诸方面，本文公开的药物组合物将癌症相关疾病的症状降低，例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、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％或至少95％。在该实施方式的其它方面，本文公开的药物组合物将癌症相关疾病的症状降低，例如约10％-约100％、约20％-约100％、约30％-约100％、约40％-约100％、约50％-约100％、约60％-约100％、约70％-约100％、约80％-约100％、约10％-约90％、约20％-约90％、约30％-约90％、约40％-约90％、约50％-约90％、约60％-约90％、约70％-约90％、约10％-约80％、约20％-约80％、约30％-约80％、约40％-约80％、约50％-约80％、或约60％-约80％、约10％-约70％、约20％-约70％、约30％-约70％、约40％-约70％或约50％-约70％。

[0331] 在另一方面，本文公开的药物组合物降低给定时期发生的癌症相关疾病症状的频

率。在该实施方式的诸方面，本文公开的药物组合物将给定时期发生的癌症相关疾病症状的频率降低，例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、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％或至少95％。在该实施方式的其它方面，本文公开的药物组合物将给定时期发生的癌症相关疾病症状的频率降低，例如约10％-约100％、约20％-约100％、约30％-约100％、约40％-约100％、约50％-约100％、约60％-约100％、约70％-约100％、约80％-约100％、约10％-约90％、约20％-约90％、约30％-约90％、约40％-约90％、约50％-约90％、约60％-约90％、约70％-约90％、约10％-约80％、约20％-约80％、约30％-约80％、约40％-约80％、约50％-约80％、或约60％-约80％、约10％-约70％、约20％-约70％、约30％-约70％、约40％-约70％或约50％-约70％。

表1-DLL3 HC和LC配对

完整抗体名称	VH Seq ID	VL seq ID	HCDR1 Seq ID	HCDR2 Seq ID	HDCR3 Seq ID	LCDR1 Seq ID	LCDR2 Seq ID	LCDR3 SeqID
DLL3.3	72	76	7	14	27	31	40	47
DLL3.4	73	77	1	11	22	32	39	54
DLL3.26	58	78	6	16	24	33	43	49
DLL3.27	65	78	5	16	24	33	43	49
DLL3.1	71	79	2	10	22	32	46	55
DLL3.2	73	79	1	11	22	32	46	55
DLL3.8	67	80	4	12	23	36	44	48
DLL3.9	64	81	3	13	28	32	46	54
DLL3.22	57	82	6	15	25	33	43	51
DLL3.23	59	82	6	16	25	33	43	51
DLL3.24	61	82	6	18	25	33	43	51
DLL3.25	63	82	6	16	25	33	43	51
DLL3.15	56	83	6	15	24	34	43	49
DLL3.5	58	83	6	16	24	34	43	49
DLL3.16	60	83	6	18	24	34	43	49
DLL3.17	62	83	6	16	24	34	43	49
DLL3.18	57	84	6	15	25	37	42	51
DLL3.19	59	84	6	16	25	37	42	51
DLL3.20	61	84	6	18	25	37	42	51
DLL3.21	63	84	6	16	25	37	42	51
DLL3.11	56	85	7	15	24	38	42	49
DLL3.12	58	85	6	16	24	38	42	49
DLL3.13	60	85	6	18	24	38	42	49
DLL3.14	62	85	6	16	24	38	42	49
DLL3.32	70	86	5	16	25	33	43	51
DLL3.33	70	86	5	16	25	33	43	51
DLL3.10	69	87	5	16	24	34	43	49
DLL3.31	69	87	5	16	24	34	43	49
DLL3.29	68	88	5	17	26	34	43	50
DLL3.30	68	88	5	17	26	34	43	50
DLL3.36	68	88	5	17	26	34	43	50
DLL3.34	74	89	8	19	23	35	45	52
DLL3.28	66	90	9	21	29	32	39	54

表2-DLL3-CD3

形式	分子名称	Seq ID 链1	seq ID 链2	seq ID 链3
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D34C	341	239	-
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D35C	342	239	-
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D36C	346	239	-
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D36D	343	239	-
DLL3-	3D36I	347	239	-

scFvxCD3-scFv				
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D36K	348	239	-
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D37C	345	239	-
DLL3-scFvxCD3-scFv	3D44I	344	239	-
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D1	273	290	298
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D10	273	292	296
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D10B	262	292	296
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D10C	263	292	296
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D11B	262	286	310
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D11C	263	286	310
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D12B	262	288	308
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D12C	263	288	308
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D13B	262	289	306
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D34-22C	341	276	302
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D35-22C	342	276	302
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D36-22C	346	276	302
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D37-22C	345	276	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D13C	263	289	306
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D45I	347	276	297
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D14B	262	284	312
DLL3-	3D14C	263	284	312

Fab/CD3-scFv				
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D15C	263	287	309
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D16C	263	288	307
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D17C	263	289	305
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D18C	263	276	304
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D19C	263	274	304
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D1B	262	290	298
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D1C	263	290	298
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D1I	269	290	298
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D20C	263	278	304
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D21C	263	280	304
DLL3-scFvxCD3-scFv-Fc-Fc	3DBM	基准 CD3xDLL3		
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D22C	263	276	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D22D	264	276	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D22I	269	276	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D22K	271	276	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D23C	263	274	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D24C	263	278	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D25C	263	280	302
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D26C	263	277	303
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D27C	263	275	303
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D34-16C	341	288	307
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D35-16C	342	288	307
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D36-16C	346	288	307

DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D37-16C	345	288	307
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D28C	263	279	303
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D29C	263	281	303
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D30C	263	277	301
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D31C	263	275	301
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D32C	263	279	301
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D33C	263	281	301
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D38I	269	283	297
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D34-1C	341	290	298
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D35-1C	342	290	298
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D36-1C	346	290	298
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D37-1C	345	290	298
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D39I	269	276	297
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4	273	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D40I	269	285	299
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D41I	269	282	300
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D42I	269	294	313
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D43I	269	293	311
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4B	262	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4C	263	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4D	264	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4E	265	291	295

DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4F	266	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4G	267	291	295
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D34-4C	341	291	295
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D35-4C	342	291	295
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D36-4C	346	291	295
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D37-4C	345	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4H	268	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4I	269	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4J	270	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4K	271	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D4L	272	291	295
DLL3-Fab/CD3-scFv	3D7	273	292	298
DLL3-scFvxCD3-scFv/DLL3-Fab	3D34-7C	341	292	298

表3-DLL3-CD28

形式	分子名称	Seq ID 链1	Seq Id 链2	seq id 链3
CD28-Fab/DLL3-scFv	28D1	425	426	431
CD28-Fab/DLL3-scFv	28D2	425	426	434
CD28-Fab/DLL3-scFv	28D3	425	426	432

CD28-Fab/DLL3-scFv	28D4	425	426	433
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D9	427	290	298
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D10	427	291	295
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D11	427	292	298
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D12	427	292	296
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D13	428	291	295
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D14	429	291	295
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D15	430	291	295
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D16	430	292	296
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D17	430	276	302
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D18	430	290	298
CD28-scFv/DLL3-Fab	28D19	430	276	297

表4-DLL4-41BB

形式	分子名称	Seq ID 链1	seq ID 链2	seq Id 链3
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D1	437	438	431
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D2	437	438	434
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D3	437	438	432
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D4	437	438	433

4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D5	441	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D6	442	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D7	445	291	295
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D8	437	438	466
4-1BB-Fab/DLL3-scFv	4D9	437	438	467
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D10	446	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D11	447	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D12	448	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D13	444	291	295
4-1BB-scFv/DLL3-Fab	4D14	443	290	298
DLL3-scFv/4-1BB-Fab	4D15	432	439	440
DLL3scFv-41BBscFv-fc x 41BBFab-fc	4D16	468	439	440
4-1BBscFv-41BBscFv-Fc x DLL3Fab-Fc	4D17	469	291	295
41BBFab-Fc-DLL3scFv	4D18	470	472	440
41BBFab-Fc-DLL3scFv	4D19	471	473	298

表5-MUC17 VH和VL配对

抗体名称	VH Seq	VL Seq	HCDR1 Seq ID	HCDR2 Seq ID	HDCR3 Seq ID	LCDR1 Seq ID	LCDR2 Seq ID	LCDR3 SeqID

	ID	ID						
Muc17.7	146	149	92	106	111	118	121	124
Muc17.21	146	148	92	106	111	118	121	124
Muc17.22	146	150	92	106	111	118	121	124
Muc17.23	146	169	92	106	111	118	121	124
Muc17.24	146	147	92	106	111	118	121	126
Muc17.2	139	154	93	105	108	116	119	123
Muc17.1	127	166	94	103	108	116	119	122
Muc17.10	127	164	94	103	108	116	119	122
Muc17.11	127	162	94	103	108	116	119	122
muc17.12	127	165	94	103	108	116	119	122
Muc17.13	127	161	94	103	108	116	119	122
Muc17.14	127	160	94	103	108	116	119	122
Muc17.25	140	163	94	103	108	116	119	122
Muc17.26	140	160	94	103	108	116	119	122
Muc17.27	140	153	94	103	108	116	119	122
Muc17.28	140	155	94	103	108	116	119	122
Muc17.29	129	163	94	103	108	116	119	122
Muc17.30	129	160	94	103	108	116	119	122
Muc17.31	129	153	94	103	108	116	119	122
Muc17.8	127	153	94	107	108	116	119	122
Muc17.9	127	163	94	103	108	116	119	122
Muc17.3	141	156	95	104	112	117	120	123
Muc17.15	145	159	97	101	109	115	119	125
Muc17.16	145	152	97	101	109	115	119	125
Muc17.17	128	152	96	99	109	115	119	125
Muc17.18	145	151	97	101	109	114	119	125
Muc17.19	145	167	97	101	109	114	119	125
Muc17.31	136	168	98	101	109	115	119	125
Muc17.32	135	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.33	135	159	97	101	109	115	119	125
Muc17.34	135	152	97	101	109	115	119	125
Muc17.35	133	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.20	131	157	97	100	110	115	119	125
Muc17.36	134	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.37	132	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.38	137	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.39	144	152	97	99	109	115	119	125
Muc17.4	145	168	97	101	109	115	119	125
Muc17.40	144	168	97	99	109	115	119	125
Muc17.41	144	167	97	99	109	114	119	125
Muc17.42	143	152	96	101	109	115	119	125
Muc17.43	143	168	96	101	109	115	119	125
Muc17.44	143	167	96	101	109	114	119	125
Muc17.45	130	159	97	101	109	115	119	125
Muc17.46	142	167	96	99	109	114	119	125
Muc17.47	142	168	96	99	109	115	119	125
Muc17.48	136	159	97	101	109	115	119	125
Muc17.5	131	159	97	100	110	115	119	125
Muc17.49	136	152	97	101	109	115	119	125

表6-MUC17 VH x CD3

形式	分子名称	SEQ ID 链1	SEQ ID 链2	SEQ ID 链3
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M23C	263	379	387
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M24C	263	379	388
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M25C	263	372	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M26C	263	372	389
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M27C	263	377	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M28C	263	371	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M29C	263	368	382
Muc17-scFvxCD3-scFv-scfc	3M2C2	352		
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M30C	263	368	383
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M31C	263	368	385
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M32C	263	368	384
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M33C	263	368	381
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M34C	263	370	394
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M35C	263	370	391
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M36C	263	370	387
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M37C	263	369	394
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M38C	263	369	391
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M39C	263	369	387
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M40C	263	379	394
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M41C	263	379	391
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M42C	263	379	387
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M43C	263	376	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M44C	263	376	386
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M45C	263	376	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M46C	263	380	399
Muc17-Fab/CD3-	3M47C	263	380	386

scFv				
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M48C	263	380	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M49C	263	377	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M50C	263	377	386
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M51C	263	377	390
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M52C	263	369	397
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M53C	263	369	392
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M54C	263	369	396
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M55C	263	369	398
Muc17-scFv/CD3-Fab	3M55D	264	369	400
Muc17-scFv/CD3-Fab	3M55I	269	369	400
Muc17-scFv/CD3-Fab	3M55K	271	369	400
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M56C	263	374	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M57C	263	375	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M58C	263	373	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M59C	263	378	399
Muc17-Fab/CD3-scFv	3M60C	263	369	393
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M61C	350	239	
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M62C	363	239	
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M62D	362	239	
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M62I	364	239	
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M62K	365	239	
Muc17-scFvxCD3-scFv/Muc17-Fab	3M63C	350	380	399
Muc17-scFvxCD3-scFv/Muc17-Fab	3M64C	363	369	398
Muc17-scFv/CD3-Fab	3M65C	366	263	400
Muc17-scFv/CD3-Fab	3M66C	367	263	400
Muc17-scFvxCD3-scFv	3M67I	349	239	
Muc17-scFvxCD3-	3M68I	354	239	

scFv				
Muc17-scFvxCD3-scFv-scfc	3M8B7	351		
1MU32scFv – CD3scFv – Fc		361	239	
1MU8AscFv – CD3scFv – Fc		353	239	
1MU32scFv(Y32F) – CD3scFv – Fc		360	239	
1MU32scFv(M34L) – CD3scFv – Fc		357	239	
1MU32scFv(T58S) – CD3scFv – Fc		359	239	

表7-MUC17 x CD28

形式	分子名称	SeqID 链1	SeqID 链2	SeqID 链3
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M1	427	368	384
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M2	427	380	399
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M3	427	369	398
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M4	430	368	384
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M5	430	380	399
Muc17-Fab/CD28-scFv	28M6	430	369	398

表8-MUC17 x 41BB

形式	分子名称	Seq ID 链1	seq ID 链2	seq Id 链3
Muc17-scfv/4-1BB-Fab	4M1	366	437	438
Muc17-scfv/4-1BB-Fab	4M2	367	437	438
Muc17-scfv/4-1BB-Fab	4M3	474	437	438
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M4	451	369	398
4-1BB-	4M5	545	369	398

scFv/Muc17-Fab				
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M6	450	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M7	451	380	399
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M8	452	380	399
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M9	453	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M10	447	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M11	448	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M12	444	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M13	443	369	398
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M14	452	380	399
4-1BB-scFv/Muc17-Fab	4M15	453	380	399

表9-CLDN VH和HL配对

抗体名称	VH SeqID	VL SeqID	HCDR1 Seq ID	HCDR2 Seq ID	HDCR3 SeqID	LCDR1 Seq ID	LCDR2 Seq ID	LCDR3 SeqID
CLDN182.1	203	208	175	180	186	188	191	195
CLDN182.2	202	207	174	179	187	188	191	194
CLDN182.3	198	209	170	181	185	188	191	196
CLDN182.7	198	207	170	181	185	188	191	196
cldn18.2.4	201	212	173	176	182	190	191	193
CLDN18.8	201	211	173	176	182	190	191	193
CLDN182.5	204	210	171	177	184	189	191	192
CLDN182.6	206	206	172	178	183	188	191	192
CLDN182.9	206	213	172	178	183	188	191	192
CLDN182.10	200	212	173	176	182	190	191	193
CLDN182.11	200	211	173	176	182	190	191	193
CLDN182.12	197	209	170	181	185	188	191	196
CLDN182.13	197	207	170	181	185	188	191	196
CLDN182.14	199	207	174	179	187	188	191	194
CLDN182.15	205	206	172	178	183	188	191	192
CLDN182.16	205	213	172	178	183	188	191	192

表10-CLDN x CD3

形式	分子名称	SEQID 链1	SEQID 链2	SEQID 链3
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C17C	263	407	414
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C18C	263	405	418
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C19C	263	405	417
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C20C	263	404	418
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C21C	263	404	417
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C22C	263	402	415
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C23C	263	402	411
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C24C	263	401	415
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C25C	263	401	411
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C26C	263	408	416
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C27C	263	406	413
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C28C	263	403	413
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C29C	263	410	412
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C30C	263	410	419
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C31C	263	409	412
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C32C	263	409	419
Cldn-	3C18D	264	405	418

Fab/CD3-scFv				
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C18I	269	405	418
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C18K	271	405	418
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C22D	264	402	415
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C22I	269	402	415
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C22K	271	402	415
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C26D	264	408	416
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C26I	269	408	416
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C26K	271	408	416
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C27D	264	406	413
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C27I	269	406	413
Cldn-Fab/CD3-scFv	3C27K	271	406	413
CLDN-scFvxCD3-scFv-scfc	3CBM			

表11-CLDN x CD28

形式	分子名称	SeqID 链1	SeqID 链2	SeqID 链3
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C1	427	405	418
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C2	427	402	415
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C3	427	408	416
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C4	427	406	413
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C5	430	405	418
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C6	430	402	415
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C7	430	408	416
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C8	430	406	413
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C9	435	408	416
Cldn-Fab/CD28-scFv	28C10	436	408	416

表12-CLDN x 41BB

形式	分子名称	SeqID 链1	SeqID 链2	SeqID 链3
Cldn-scfv/4-1BB-Fab	4C1	475	437	438
Cldn-scfv/4-1BB-Fab	4C2	476	437	438
Cldn-scfv/4-1BB-Fab	4C3	477	437	438
Cldn-scfv/4-1BB-Fab	4C4	478	437	438
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C5	451	405	418
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C6	454	405	418
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C7	451	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C8	459	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C9	479	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C10	464	408	416

Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C11	460	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C12	463	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C13	465	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C14	461	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C15	454	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C16	457	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C17	455	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C18	458	408	416
Cldn-Fab/4-1BB-scFv	4C19	456	408	416

实施例

[0332] 将参考以下实施例进一步理解本文所描述的组合物和方法,这些实施例旨在单纯地作为示例性的。本文所描述的组合物和方法的范围不受示例性实施例的限制,其仅用作单个方面的说明。任何功能等效的方法都在本发明的保护范围之内。基于前文的描述和附图,除了本文明确描述的那些之外,本文所描述的组合物和方法的各种修改对于对本领域技术人员而言将变得显而易见。这些修改属于本发明的保护范围。

实施例1

人源化抗DLL3抗体与表达人和食蟹猴DLL3的CHO细胞结合

[0333] 为评价抗DLL3抗体的结合能力,将人连续稀释的抗DLL3抗体添加至过表达人或食蟹猴(cyno)DLL3的CHO-K1细胞(20,000个细胞/孔)中。将混合物在4℃下培养20分钟,清洗三次,并使用二抗(PE标记的F(ab')2-山羊抗人类IgG Fc;赛默(Thermo)H10104)在4℃下进行染色20分钟。以7-氨基-放线菌素D(7-AAD)溶液清洗并重悬细胞,并以10%中性缓冲福尔马林溶液固定15分钟,然后用iQue Intellicyt系统进行分析。图3A是浓度(nM)相对的平均荧光强度的图。

[0334] 在该实施例中使用了四种人源化抗体(DLL3.1、DLL3.2、DLL3.3、DLL3.4)。用表达食蟹猴DLL3的CHO细胞重复该实验。图3B也是浓度(nM)相对的平均荧光强度的图。

实施例2

抗DLL3scfv-Fc与表达huDLL3的CHO细胞结合

[0335] 重复实验以评估抗DLL3scfv-Fc抗体片段结合人DLL3的能力。图4是分子浓度(nM)相对的细胞结合平均荧光强度的图。本实施例中使用了六种抗体片段(DLL3.1 VH-VL、DLL3.2 VH-VL、DLL3.3 VH-VL、DLL3.4 VH-VL、DLL3.1 VL-VH和DLL3.4 VL-VH)。所有分子都以scfv-Fc形式结合表达DLL3的细胞。

实施例3

DLL3Fab-Fc×CD3scfv-Fc介导的人PBMC细胞对表达DLL3的CHO细胞的杀伤

[0336] 通过测量受损细胞释放出的乳酸脱氢酶(LDH)量化质膜损伤,从而评估细胞死亡或细胞毒性。收集细胞(贴壁和悬浮)并用测试培养基(例如,含10%血清的培养基)重新悬浮。将外周血单核细胞(PBMC)和靶细胞以10:1的效靶比铺于96孔板,并在一式三份的孔中在含有抗体制剂的200μl测试培养基中培养。将细胞置于培养箱(5%CO_2,90%湿度,37℃)中。然后将细胞在250×g下离心10分钟,将100μl上清液加100μl LDH测试试剂转移到光学透明96孔板的相应孔中,并在室温下孵育至多30分钟。使用微量滴定板读数器在490-500nm处测量所有样品的吸光度。

[0337] 通过乳酸脱氢酶(LDH)的释放来测定对表达DLL3的CHO细胞的细胞毒性。图5是分子浓度(nM)相对的PBMC对DLL3-CHO细胞的最大杀伤百分比的图。其显示了DLL3×CD3双特异性分子3D1C、3D4C、3D7C、3D22C和3D32C能够刺激人PBMC细胞对DLL3-CHO细胞的杀伤。

实施例4

在表达DLL3的CHO细胞的存在下,DLL3 Fab-Fc×CD3scfv-Fc介导人T细胞活化

[0338] 通过细胞表面CD25的增加来测量在表达DLL3的CHO细胞或NCI-H82肿瘤细胞和DLL3×CD3双特异性分子存在下的T细胞活化。从实施例3中描述的培养物中收集细胞,用含有BSA的PBS缓冲液洗涤一次,并用抗CD3和抗CD25抗体共染色30分钟。然后用PBS-BSA缓冲液洗涤细胞一次,并使用流式细胞仪进行分析。图6是浓度相对的CD3阳性细胞群CD25平均荧光强度(MFI)的图,显示在表达DLL3的CHO细胞存在下,DLL3×CD3双特异性分子3D1C、3D4C、3D7C、3D22C和3D32C激活T细胞。

实施例5

DLL3scfv-CD3scfv-Fc×Fc介导的人T细胞对表达DLL3的CHO细胞的杀伤

[0339] 如实施例3所述,通过乳酸脱氢酶(LDH)的释放来测定对表达DLL3的CHO细胞的细胞毒性。图7是分子浓度(nM)相对的对DLL3-CHO细胞的最大杀伤百分比的图,显示了双特异性分子3D34C、3D36C、3D35C和3D37C刺激PBMC杀伤表达DLL3的CHO细胞。

实施例6

在表达DLL3的CHO细胞的存在下,DLL3scfv-CD3scfv-Fc×Fc介导人T细胞活化

[0340] 如实施例4所述,通过细胞表面CD25的增加来测量在表达DLL3的CHO细胞和DLL3×CD3双特异性分子存在下的T细胞活化。图8是分子浓度(nM)相对的CD25 MFI的图,显示了双特异性分子3D34C、3D36C、3D35C和3D37C刺激T细胞杀伤表达DLL3的CHO细胞。

实施例7

DLL3Fab-Fc×DLL3scfv-CD3scfv-Fc介导的人T细胞对表达DLL3的NCI-H82细胞的杀伤

[0341] 如实施例3所述,通过乳酸脱氢酶(LDH)的释放来测定对表达DLL3的NCI-H82细胞

的细胞毒性。图9A-9C是分子浓度(nM)相对的PBMC对NCI-H82细胞的最大杀伤百分比的图。图9A显示了双特异性分子3D36-1C、3D36-4C、3D36-7C和3D36-10C刺激PBMC对NCI-H82细胞的激活。图9B显示了双特异性分子3D34-1C、3D34-4C、3D34-7C和3D34-10C刺激PBMC对NCI-H82细胞的激活。图9C显示了双特异性分子3D37-1C、3D37-4C、3D37-7C和3D37-10C刺激PBMC对NCI-H82细胞的激活。

实施例8

人PBMC细胞和抗CD3变体分子DLL3Fab-Fc×CD3scfv-Fc和DLL3scfv-CD3scfv-Fc对表达DLL3的NCI-H82细胞的杀伤

[0342] 如实施例3所述,通过乳酸脱氢酶(LDH)的释放来测定对表达DLL3的NCI-H82细胞的细胞毒性。图10A和10B是分子浓度(nM)相对的PBMC对NCI-H82细胞的最大杀伤百分比的图。图10A显示了3D22分子结构中的CD3变体C、D、I和K具有相似的活性。图10B显示了3D36分子结构中的CD3变体C、D、I和K具有相似的活性。

实施例9

DLL3scfv-Fc×CD28Fab-Fc联合DLL3scfv-CD3scfv-scFc;当与表达DLL3的NCI-H82细胞共培养时激活PBMC细胞表达IL-2

[0343] 将人PBMC与NCI-H82细胞共培养,并用10pM的DLL3×CD3双特异性分子和DLL3×CD28双特异性分子28D1-28D8刺激。培养48小时后,以分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50uL小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05%吐温-20(PBST)洗板,并用含1%BSA的200uL PBS封闭。洗涤后,将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC靶细胞培养物的50uL上清液共孵育120分钟。洗板,然后用0.5μg/ml浓度的50uL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后,使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对捕获的IL-2进行定量。图11A-11F是显示CD28×DLL3双特异性分子的浓度(nM)相对的IL-2分泌水平(依据IL-2ELISA在650nm处的吸光度)的图。图11A显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D1、28D2、28D3或28D4也存在的情况下,否则scDLL3-CD3-Fc(又名3DBM)双特异性分子不会刺激T细胞分泌IL-2。图11B显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D5、28D6、28D7或28D8也存在的情况下,否则scDLL3-CD3-Fc双特异性分子不会刺激T细胞分泌IL-2。图11C显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D1、28D2、28D3或28D4也存在的情况下,否则DLL3-CD3双特异性分子3D36C不会刺激T细胞分泌IL-2。图11D显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D5、28D6、28D7或28D8也存在的情况下,否则DLL3-CD3双特异性分子3D36C不会刺激T细胞分泌IL-2。图11E显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D1、28D2、28D3或28D4也存在的情况下,否则DLL3-CD3双特异性分子3D22C不会刺激T细胞分泌IL-2。图11F显示了除非在DLL3×CD28双特异性分子28D5、28D6、28D7或28D8也存在的情况下,否则DLL3-CD3双特异性分子3D22C不会刺激T细胞分泌IL-2。

实施例10

利用CD3亲和变体对HEK293瞬时表达的和蛋白A纯化的的双特异性分子进行HPLC尺寸排阻色谱分析

[0344] 图12是显示了利用CD3的亲和变体对DLL3×CD3双特异性分子进行分析的尺寸排阻数据的表格。所有变体都表现出高百分比的期望主峰的和低水平的高分子量(HMW)物质

和低分子量物质(LMW)。

实施例11

3D22I变体与PBMC对NCI-H82肿瘤细胞的杀伤

[0345] 如实施例3所述,通过乳酸脱氢酶(LDH)的释放来测定对表达DLL3的NCI-H82细胞的细胞毒性。图13是分子浓度(nM)相对的PBMC对NCI-H82细胞的最大杀伤百分比的图。双特异性分子3D22I及其变体3D38I、3D39I、33D40I和3D411具有不同的杀伤水平,其中3D38I和3D39I保留了近似的刺激PBMC杀伤NCI-H82细胞的能力。

实施例12

当在NC1-H82肿瘤细胞存在的情况下用3D22I的变体刺激时,PBMC表达CD25

[0346] 使用3D22I变体,检测在NC1-H82肿瘤细胞存在的情况下,PBMC被刺激时的CD25表达。图14是分子浓度(nM)相对的PBMC来源的CD3+T细胞CD25 MFI的图。

3D22I及其变体3D38I、3D39I、33D40I和3D41I具有不同的T细胞激活(例如CD25 MFI增加)水平,其中3D38I和3D39I保留了近似的刺激PBMC杀伤NCI-H82细胞的能力。

实施例13

DLL3 scfv×CD3scfv×DLL3 Fab变体3D45I比3D39I更能刺激PBMC对NCI-H82细胞的杀伤

[0347] 图15显示了变体3D45I能有效刺激PBMC杀伤NCI-H82细胞。类似地,图16显示了在NCI-H82细胞存在下,变体3D45I刺激CD3+T细胞表达CD25。

实施例14

CD28scfv-Fc×DLL3Fab-Fc比单用3DBM更佳地使PBMC细胞分泌IL-2

[0348] 显示了双特异性分子(CD28scfv-Fc×DLL3Fab-Fc)、28D9、28D10、28D11和28D12联合50M的CD3-DLL3基准3DBM可以激活PBMC细胞以分泌IL-2。单独使用3DBM不会刺激IL-2的分泌。图17是双特异性分子DLL3×CD28分子浓度(nM)和IL-2水平(通过ELISA测定并显示为来自IL-2ELISA的650nM处吸光度)的图表。

实施例15

在NCI-H82细胞存在的情况下,当联合50pM的基准3DBM时,被设计移除抗CD28 Scfv中游离半胱氨酸的CD28-Scfv-Fc(C50S)×DLL3-Fab-Fc变体28D13和28D15与亲本分子28D10类似地诱导PBMC分泌IL-2。

[0349] 在NCI-H82细胞存在的情况下,当联合50pM的基准3DBM时,被设计移除抗CD28 Scfv中游离半胱氨酸的双特异性分子,28D13(C50G)、28D14(C50A)和28D15(C50S)与亲本分子28D10类似地诱导PBMC分泌IL-2。图18是分子浓度(nM)相对的IL-2ELISA的650nm处的吸光度的图。

实施例16

当与50pM CD3×DLL3 T细胞接合器基准(BM)分子联合使用时,4-1BB Fab-Fc×DLL3scfv-Fc双特异性分子4D3和乌瑞芦单抗均增加IFNγ分泌

[0350] 显示了双特异性分子4D3(4-1BB Fab-Fc×DLL3scfv-Fc)与50pM CD3×DLL3 T细胞接合器基准(BM)分子联合使用时增加IFNγ的分泌。图19A是乌瑞芦单抗浓度(nM)相对的ELISA 650nm处吸光度的图,以测量培养物中随时间推移的INFγ水平。图19B显示了与乌瑞芦单抗相比,双特异性分子4D3刺激IFNγ的分泌随时间推移达到相似的水平。

实施例17

MUC17×CD3双特异性分子结合Muc17-CHOK1和ASPC1细胞

[0351] 评估了7种人源化抗体1MU11A、1MU32A、1MU36A、1MU16A、1MU37A、1MU43A和1MU47A与表达MUC17膜近端片段的CHO-K1细胞结合的能力。

[0352] 为了评价抗MUC17抗体结合表达MUC17的细胞的能力,将连续稀释的抗MUC17抗体以20,000个细胞/孔的浓度加入到表达MUC17的CHO-K1细胞中。将抗体混合物在4℃下培养20分钟,清洗三次,并使用二抗(PE标记的F(ab')2-山羊抗人类IgG Fc;赛默H10104)在4℃下进行染色20分钟。以7-氨基-放线菌素D(7-AAD)溶液清洗并重悬细胞,并以10%中性缓冲福尔马林溶液固定15分钟,然后用iQue Intellicyt系统进行分析。图23是浓度(nM)相对的结合至MUC17-CHO细胞的平均荧光强度(MFI)的图。

[0353] 用内源性地表达全长人MUC17的APSC1细胞重复实验。图24显示了与ASPC1细胞结合的抗体的浓度(nM)相对的平均荧光强度(MFI)图。

实施例18

MUC17×CD3双特异性分子3M55C、3M46C和3M32C通过人PBMC杀伤表达Muc17的CHO细胞

[0354] 实验旨在评价人外周单核(PBMCs)效应细胞在MUC17×CD3双特异性分子刺激下杀伤表达MC17的CHO靶细胞的能力。细胞毒性测定为,在时间0处将1%Triton-X(最大杀伤)添加到细胞混合物中,受损细胞释放的乳酸脱氢酶(LDH)的量占总LDH释放的百分比。对于细胞毒性测定,在96孔板中将靶细胞(MUC17-CHO或ASPC1)和效应细胞(人PBMC)悬浮在200ul含有10%血清的培养基中,效靶比为10:1。将双特异性分子的稀释液加入到培养物中,一式三份。将96孔板在37℃下培养48小时。然后将细胞在250×g下离心10分钟,将100μl上清液转移到每孔含有100μl LDH测试试剂的光学透明96孔板的相应孔中。将板在室温下孵育至多30分钟。使用微量滴定板读数器在490-500nm处测量所有样品的吸光度。

[0355] 图25是双特异性分子3M32C、3M46C、3M55C的浓度(nM)相对的PBMC对MUC17-CHO细胞的最大杀伤百分比(%最大杀伤)的图,显示了各种杀伤效力。

实施例19

PBMC与抗体1MU32A的不同形式的MUC17×CD3双特异性分子对ASPC1细胞的杀伤

[0356] 评估了源自抗MUC17抗体1MU32A的MUC17×CD3双特异性分子刺激PBMC细胞激活和杀伤ASPC1细胞的能力。测试了scfv-Fc+Fab-Fc(3M46C和3M66C)、scfv-scfv-Fc+Fab-Fc(3M64C)、和scfv-scfv-Fc(3M62C)三种形式。细胞杀伤按实施例18所述进行评估。在来自评估LDH释放的培养物剩余细胞中,对PBMC效应细胞群中CD3+T细胞的CD25表达进行评估。收集细胞,用含有1%BSA的PBS缓冲液洗涤一次,并用抗CD3和抗CD25抗体染色30分钟。然后用PBS-BSA缓冲液洗涤细胞一次,并使用流式细胞仪进行分析。

[0357] 图26A是浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图,显示了不同的分子杀伤水平。图26B是浓度(nM)相对的CD25平均荧光强度(MFI)图,显示了各种形式的分子激活T细胞的水平相似。

[0358] 图26C-26F描绘了双特异性分子的构建体。图26C描绘了3M46C的结构(抗CD3+1MU32A)。图26D描绘了3M64C的结构(抗MUC17+抗CD3+1MU11A)。图26E描绘了3M42C的结构(抗MUC17+抗CD3)。图26F描绘了3M66C的结构(抗MUC17+抗CD3)。

实施例20

PBMC与抗体1MU11A的不同形式的MUC17×CD3双特异性分子对ASPC1细胞的杀伤

[0359] 如上述实施例所述，评估了衍生自抗MUC17抗体1MU11A的MUC17×CD3双特异性分子的三种形式(scfv-Fc+Fab-Fc(3M55C和3M65C)、scfv-scfv-Fc+Fab-Fc(3M63C)、和scfv-scfv-Fc(3M61C))刺激PBMC细胞激活和杀伤ASPC1细胞的能力。

[0360] 图27A是浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图，显示了各种形式都能够刺激PBMC杀伤ASPC1细胞。图27B是分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上的CD25平均荧光强度(MFI)的图，显示了与杀伤力相比，各种分子激活T细胞的趋势相似。

[0361] 图27C-27F描绘了双特异性分子的构建体。图27C描绘了3M55C的结构(抗CD3+1MU11A)。图27D描绘了3M63C的结构(抗MUC17+抗CD3+1MU32A)。图27E描绘了3M61C的结构(抗MUC17+抗CD3)。图27F描绘了3M65C的结构(抗MUC17+抗CD3)。

实施例21

CD28×Muc17双特异性分子联合10pM MUC17×CD3双特异性分子3M62C激活T细胞表达IL-2和CD25

[0362] 将人PBMC与ASPC1细胞共培养，并用10pM的MUC17×CD3双特异性分子3M62C刺激。另外向培养物中加入MUC17×CD28双特异性分子28M1、28M2和28M3。培养48小时后，根据分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50uL浓度2μg/ml的小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05％吐温-20(PBST)洗板，并用含1％BSA的200uL PBS封闭。洗涤后，将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC:靶细胞培养物的50uL上清液共孵育120分钟。洗板，然后用0.5μg/ml浓度的50uL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后，使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对捕获的IL-2进行定量。如实施例3所述测量CD25表达水平。

[0363] 图28A显示了IL-2分泌情况，表示为分子浓度(nM)相对的IL-2ELISA的吸光度的函数。3M82C弱刺激IL-2的分泌，但当添加到CD28×Muc17双特异性分子中时，IL-2分泌显著增加。图28B显示了CD25表达情况，表示为浓度(nM)相对的CD25 MFI。类似地，CD28×Muc17和CD3×Mud 7双特异性分子的组合比单独的CD3×Mud 7双特异性分子在更大程度上激活T细胞。

[0364] 图28C-28F描绘了双特异性分子的构建体。图28C描绘了28M1的结构(抗CD28+1MU37A)。图28D描绘了28M2的结构(抗CD28+1MU32A)。图28E描绘了28M3的结构(抗CD28+1MU11A)。图28F描绘了3M62C的结构(1MU32A+抗CD3)。

实施例22

CD28×Muc17双特异性分子联合20pM MUC17×CD3(3M55C)双特异性分子激活T细胞表达IL-2和CD25

[0365] 将人PBMC与ASPC1细胞共培养，并用20pM的MUC17×CD3双特异性分子3M55C刺激。另外还向培养物中加入MUC17×CD28双特异性分子28M1、28M2和28M3。如上述实施例21所述，激活是通过IL-2分泌的增加和CD3+T细胞上细胞表面CD25的增加来测量的。

[0366] 图29A显示了IL-2分泌情况，表示为CD28×Muc17双特异性分子浓度(nM)相对IL-2ELISA的吸光度的函数。单用3M55C不会刺激IL-2的分泌，但是当CD28×Muc7双特异性分子

28M1、28M2、28M3添加到培养物中时，IL-2水平显著增加。图29B显示了依据如图所示的CD28×MUC17双特异性分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上的CD25的MFI，CD3×MUC17和CD28×Muc17双特异性分子的组合比单独的CD3×Muc17更大程度地增加CD25表达。

[0367] 图29C-29F描绘了双特异性分子的构建体。图29C描绘了28M1的结构(抗CD28+1MU37A)。图28D描绘了28M2的结构(抗CD28+1MU32A)。图28E描绘了28M3的结构(抗CD28+1MU11A)。图28F描绘了3M55C的结构(抗CD3+1MU11A)。

实施例23

单独的CD28×Muc17双特异性分子不激活PBMC细胞

[0368] 重复实验证明单独的CD28×Muc17双特异性分子不能激活PBMC细胞。如上所述，将人PBMC细胞、ASPC1细胞和MUC17×CD28双特异性分子28M1、28M2和28M3培养48小时，并按实施例5所述进行评估。图30A显示了IL-2分泌情况，表示为CD28×MUC17双特异性分子浓度(nM)相对IL-2ELISA的吸光度的函数。图30B显示了CD25表达情况，表示为CD28×MUC17双特异性分子浓度相对的CD3+T细胞上CD25的MFI。28M1、28M2和28M3在没有MUC17×CD3双特异性分子刺激CD3的情况下不会激活T细胞。

实施例24

多种CD3亲和变体的生物活性:PBMC杀伤表达Muc17的ASPC1细胞

[0369] 图31显示了浓度相对的最大杀伤百分比。双特异性构建体3M16B、3M16C、3M16D、3M16E、3M16F、3M16G、3M16I、3M16K和3M16L表现出刺激PBMC杀伤ASPC1细胞的不同能力。

实施例25

与Muc17Fab-Fc×CD3scfv-Fc相比，MUC17scfv-Fc×CD3Fab-Fc构建体的结合

[0370] 图32显示了作为scfv和Fab形式的抗Muc17双特异性分子与表达Muc17的细胞结合，表示为双特异性分子浓度相对650nm处吸光度的图。1MU11A和1MU32A以scfv形式保留了活性。

实施例26

当与2pM CD3×MUC17基准分子3M8B7联合使用且存在ASPC1细胞时，CD137 Fab×Muc17 Scfv双特异性分子4M1增加PBMC的IFNγ分泌

[0371] 图33显示了4M1的浓度相对的IFNγ分泌水平(650nm处的吸光度)，表明4M1浓度增加与2pM的CD3×Mud17分子3M8B7联合时，升高了IFNγ随时间在培养物中的分泌水平。

实施例27

当与2pM 3M8B7联合使用且存在ASPC1细胞时，CD137 Fab×Muc17 Scfv双特异性分子4M2增加PBMC的IFNγ分泌

[0372] 图34显示了4M2的浓度相对的IFNγ(650nm处的吸光度)，表明4M2浓度增加与2pM的CD3×Mud17分子3M8B7联合时，升高了IFNγ随时间在培养物中的分泌水平。

实施例28

在存在表达Muc17的CHO细胞时，Muc17×CD137双特异性分子4M2联合10pM或20pM CD3双特异性分子3M8B7激活PBMC分泌IFNg

[0373] 图35显示了4M2的浓度相对的IFNγ(650nm处的吸光度)，表明4M2浓度增加与2pM和10pM的CD3×Mud17分子3M8B7联合时，升高了IFNγ随时间在培养物中的分泌水平。单独使用4M2不会刺激IFNγ的分泌。

实施例29

在存在表达Muc17的CHO细胞时，Muc17×CD137双特异性分子4M7联合10pM或20pM CD3双特异性分子3M8B7激活PBMC分泌IFNg

[0374] 图36显示了4M7的浓度相对的IFNγ分泌水平(650nm处的吸光度)，表明4M7浓度增加与2pM和10pM的CD3×Mud17分子3M8B7联合时，升高了IFNγ随时间在培养物中的分泌水平。单独使用4M7不会刺激IFNγ的分泌。

实施例29

在存在表达Muc17的CHO细胞时，Muc17×CD137双特异性分子4M8联合10pM或20pM CD3双特异性分子3M8B7激活PBMC分泌IFNg

[0375] 图37显示了浓度相对的IFNg(650nm处的吸光度)，表明4M8浓度增加与2pM和10pM的CD3×Mud 7分子3M8B7联合时，升高了IFNγ随时间在培养物中的分泌水平。单独使用4M8不会刺激IFNγ的分泌。

实施例30

CLDN18.2×CD3双特异性分子结合表达huCLND18.2的CHO细胞

[0376] 评估了6种CD3×CLDN18.2双特异性分子形式的人源化抗体3C17C、3C18C、3C22C、3C26C、3C27C、3C29C与人CLDN18.2稳定转染的CHO-K1细胞结合的能力。

[0377] 为了评价抗CLDN18.2双特异性抗体结合表达CLDN18.2的细胞的能力，将连续稀释的抗CLDN18.2双特异性抗体以20,000个细胞/孔的浓度加入到表达CLDN18.2的CHO-K1细胞中。将双特异性分子混合物在4℃下培养20分钟，清洗三次，并使用二抗(PE标记的F(ab')2-山羊抗人类IgG Fc;赛默H10104)在4℃下进行染色20分钟。以7-氨基-放线菌素D(7-AAD)溶液清洗并重悬细胞，并以10％中性缓冲福尔马林溶液固定15分钟，然后用iQue Intellicyt系统进行分析。图42是双特异性分子浓度(nM)相对的CLDN18.2-CHO细胞结合的平均荧光强度(MFI)的图，其显示所有双特异性分子均结合人CLDN18.2。

实施例31

在表达CLDN18.2的CHO细胞存在下，通过CLDN18.2×CD3双特异性分子使T细胞活化及CD25上调

[0378] 本实验旨在评估CLDN18.2×CD3双特异性分子激活及上调T细胞上的CD25的能力。

[0379] 在96孔板中将靶细胞和效应细胞悬浮在200ul含有10％血清的培养基中，效靶比为10:1。将双特异性分子的稀释液加入到培养物中，一式三份。将96孔板在37℃下培养48小时。收集细胞，用含有1％BSA的PBS缓冲液洗涤一次，并用抗CD3和抗CD25抗体染色30分钟。然后用PBS-BSA缓冲液洗涤细胞一次，并使用流式细胞仪进行分析。图43A是双特异性分子3C18C、3C22C、3C26C和3C27C的浓度(nM)相对的CD25平均荧光强度(MFI)图，显示了所有CD3×CDLN18.2双特异性分子均可以激活T细胞以增加CD25的表达。

实施例32

PBMC联合CLDN18.2×CD3对CHO细胞的杀伤

[0380] 评估了CLDN18.2×CD3双特异性分子刺激PBMC杀伤表达CLDN18.2的CHO细胞的能力。测试的分子为3C18C、3C22C、3C26C和3C27C。细胞毒性测定为，在时间0处将1％Triton-X(最大杀伤)添加到细胞混合物中，受损细胞释放的乳酸脱氢酶(LDH)的量占总LDH释放的百分比。对于细胞毒性测定，在96孔板中将靶细胞(CLDN-CHO)和效应细胞(人PBMC)悬浮在200

μl含有10％血清的培养基中，效靶比为10:1。将双特异性分子的稀释液加入到培养物中，一式三份。将96孔板在37℃下培养48小时。然后将细胞在250×g下离心10分钟，将100μl上清液转移到每孔含有100μl LDH测试试剂的光学透明96孔板的相应孔中。将板在室温下孵育至多30分钟。使用微量滴定板读数器在490-500nm处测量所有样品的吸光度。图43B是双特异性分子的浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图，显示了所有CLDN18.2×CD3双特异性分子均可以刺激PBMC杀伤表达CLDN18.2的CHO细胞。

实施例33

在表达CLDN18.2的SNU-601细胞存在下，通过CLDN18.2×CD3双特异性分子和CD3亲和变体使T细胞活化及CD25上调

[0381] 本实验旨在评估CLDN18.2×CD3双特异性分子激活及上调T细胞的能力。在来自实施例3中评估LDH释放的培养物剩余细胞中，对PBMC效应细胞群中CD3+T细胞的CD25表达进行评估。收集细胞，用含有1％BSA的PBS缓冲液洗涤一次，并用抗CD3和抗CD25抗体染色30分钟。然后用PBS-BSA缓冲液洗涤细胞一次，并使用流式细胞仪进行分析。图44A是双特异性分子3C18C、3C18D、3C18I和3C18K的浓度(nM)相对的CD25平均荧光强度(MFI)图，显示了所有四种3D18变体表现出相似的激活T细胞以增加CD25表达的能力。

实施例34

CLDN18.2×CD3双特异性分子及CD3亲和变体刺激huPBMC杀伤SNU-601肿瘤细胞

[0382] 评估了CLDN18.2×CD3双特异性分子刺激PBMC使其活化并杀伤表达SNU-601肿瘤细胞的能力。测试的分子为3C18C、3C18D、3C18I和3C18K。

[0383] 如实施例3所述，细胞毒性测定为，在时间0处将1％Triton-X(最大杀伤)添加到细胞混合物中，受损细胞释放的乳酸脱氢酶(LDH)的量占总LDH释放的百分比。图44B是双特异性分子变体的浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图，显示了所有3D18变体均表现出类似的刺激PBMC杀伤SNU-601细胞的能力。

实施例35

在表达CLDN18.2的SNU-601细胞存在下，通过CLDN18.2×CD3双特异性分子和CD3亲和变体使T细胞活化及CD25上调

[0384] 本实验旨在评估CLDN18.2×CD3双特异性分子激活及上调T细胞上的CD25的能力。实验方法如实施例4所述。图45A显示了CD25的表达，以双特异性分子变体浓度(nM)相对的CD3+T细胞上CD25 MFI表示，显示了所有四个3D22变体均近似地具有刺激T细胞增加CD25表达的能力。

实施例36

CLDN18.2×CD3双特异性分子及CD3亲和变体刺激huPBMC杀伤SNU-601肿瘤细胞

[0385] 评估了CLDN18.2×CD3双特异性分子刺激PBMC使其活化并杀伤表达SNU-601肿瘤细胞的能力。测试的分子为3C22C、3C22D、3C22I和3C22K。

[0386] 如实施例32所述，细胞毒性测定为，在时间0处将1％Triton-X(最大杀伤)添加到细胞混合物中，受损细胞释放的乳酸脱氢酶(LDH)的量占总LDH释放的百分比。图45B是双特异性分子变体的浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图，显示了所有3D22变体均具有类似的刺激PBMC杀伤SNU-601细胞的能力。

实施例37

在表达CLDN18.2的SNU-601细胞存在下，通过CLDN18.2×CD3双特异性分子和CD3亲和变体使T细胞活化及CD25上调

[0387] 本实验旨在评估CLDN18.2×CD3双特异性分子激活及上调T细胞上的CD25的能力。测试的分子为3C26C、3C26D、3C26I和3C26K。实验方法如实施例33所述。图46A显示了CD25的表达，以双特异性分子变体浓度(nM)相对的CD25 MFI表示，显示了所有四个3D26变体均具有近似的刺激T细胞表达CD25的能力。

实施例38

CLDN18.2×CD3双特异性分子及CD3亲和变体刺激huPBMC杀伤SNU-601肿瘤细胞

[0388] 评估了CLDN18.2×CD3双特异性分子刺激PBMC使其活化并杀伤表达SNU-601肿瘤细胞的能力。测试的分子为3C26C、3C26D、3C26I和3C26K。

[0389] 如实施例32所述，细胞毒性测定为，在时间0处将1％Triton-X(最大杀伤)添加到细胞混合物中，受损细胞释放的乳酸脱氢酶(LDH)的量占总LDH释放的百分比。图46B是双特异性分子变体的浓度(nM)相对的最大杀伤百分比图，显示了所有四种3D26变体均近似地能够刺激PBMC杀伤SNU-601细胞。

实施例39

CD3×Cldn18.2结合Cldn18.2-CHO细胞

[0390] 评估了CD3×CLDN18.2双特异性分子结合表达Cldn18.2的CHO细胞的能力。测试的分子为3C17C、3C18C、3C22C、3C26C、3C27C和3C29C。

[0391] 图47是CD3cDLND18.2双特异性分子浓度(nM)相对的结合平均荧光强度(MFI)图，显示了所有六种双特异性分子均能够结合表达CLDN18.2的CHO细胞。

实施例40

CD28×CLND18.2双特异性分子联合10pM CLND18.2×CD3双特异性分子3C18C激活T细胞表达IL-2和CD25

[0392] 将人PBMC与SNU-601细胞共培养，并用10pM的CLND18.2×CD3双特异性分子3C18C刺激。另外向培养物中加入CLDN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8。培养48小时后，根据分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50μL浓度2μg/ml的小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05％吐温-20(PBST)洗板，并用含1％BSA的200μL PBS封闭。洗涤后，将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC靶细胞培养物的50μL上清液共孵育120分钟。洗板，然后用0.5μg/ml浓度的50μL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后，使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对捕获的IL-2进行定量。如实施例33所述测量CD25表达水平。图48A显示了CD25 MFI，以浓度(nM)相对于吸光度的函数表示，表明CD28×CDLN18.2双特异性分子3C18C的加入增加了T细胞活性和CD25的表达。类似地，图48B显示了分泌到培养物中的IL-2的量，显示了随着CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度增加的IL-2浓度(nM)，表明CD28×CLDN18.2双特异性分子3C18C的加入增加了IL-2的分泌。

实施例41

CD28×CLND18.2双特异性分子联合10pM CLND18.2×CD3双特异性分子3C22C激活T细胞表达IL-2和CD25

[0393] 将人PBMC与SNU-601细胞共培养，并用10pM的CLND18.2×CD3双特异性分子3C22C刺激。另外向培养物中加入CLDN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8。培养48小时后，根据分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50μL浓度2μg/ml的小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05％吐温-20(PBST)洗板，并用含1％BSA的200μL PBS封闭。洗涤后，将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC靶细胞培养物的50μL上清液共孵育120分钟。洗板，然后用0.5μg/ml浓度的50μL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后，使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对捕获的IL-2进行定量。如实施例33所述测量CD25表达水平。图49A显示了浓度(nM)表示的CD25表达量，表明CD28×CDLN18.2双特异性分子3C22C的加入刺激T细胞表达CD25。图49B显示了IL-2分泌情况，表示为CD28×CLND18.2双特异性分子浓度(nM)相对IL-2ELISA的吸光度的函数，显示了CD28×CDLN18.2双特异性分子3C22C的加入刺激PBMC分泌IL-2。

实施例42

CD28×CLND18.2双特异性分子联合20pM CLND18.2×CD3双特异性分子3C26C激活T细胞表达IL-2和CD25。

[0394] 将人PBMC与SNU-601细胞共培养，并用20pM的CLND18.2×CD3双特异性分子3C26C刺激。另外向培养物中加入CLDN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8。培养48小时后，根据分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50uL浓度2μg/ml的小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05％吐温-20(PBST)洗板，并用含1％BSA的200μL PBS封闭。洗涤后，将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC:靶细胞培养物的50uL上清液共孵育120分钟。洗板，然后用0.5μg/ml浓度的50μL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后，使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对捕获的IL-2进行定量。如实施例33所述测量CD25表达水平。图50A显示了CD25表达量，以浓度(nM)相对的CD25 MFI表示，表明CD28×CDLN18.2双特异性分子3C26C的加入增加了T细胞活化和CD25的表达。图50B显示了根据IL-2ELISA的吸光度读数确定的IL-2分泌水平相对的CD28×CLDN18.2双特异性分子的浓度(nM)，表明CD28×CLDN18.2双特异性分子3C26C的加入增加了PBMC的IL-2分泌。

实施例43

CD28×CLND18.2双特异性分子联合2pM CLND18.2×CD3双特异性分子3C27C激活T细胞表达IL-2和CD25

[0395] 将人PBMC与SNU-601细胞共培养，并用2pM的CLND18.2×CD3双特异性分子3C27C刺激。另外向培养物中加入CLDN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8。培养48小时后，根据分泌到培养基中的IL-2增加和CD3+T细胞表面CD25增加检测T细胞激活。IL-2分泌使用IL-2ELISA检测。ELISA使用50uL浓度2μg/ml的小鼠抗人IL-2捕获抗体包被过夜的高蛋白结合96孔板进行。用PBS+0.05％吐温-20(PBST)洗板，并用含1％BSA的200μL PBS封闭。洗涤后，将包被的板与来自用双特异性分子刺激的PBMC:靶细胞培养物的50uL上清液共孵育120分钟。洗板，然后用0.5μg/ml浓度的50μL生物素化的小鼠抗人IL-2检测抗体孵育60分钟。洗板并与链霉亲和素-HRP孵育20分钟。洗涤后，使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)对

捕获的IL-2进行定量。如实施例33所述测量CD25表达水平。图51A显示了CD25表达量，以CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上的CD25 MFI表示，表明CD28×CDLN18.2双特异性分子3C27C的加入增加了T细胞活化和CD25的表达。图51B显示了根据IL-2ELISA的吸光度读数确定的IL-2分泌水平相对的CD28×CLDN18.2双特异性分子的分子浓度(nM)，表明CD28×CLDN18.2双特异性分子3C27C的加入增加了PBMC的IL-2分泌。

实施例44

单独的CD28×CLDN18.2双特异性分子不激活T细胞

[0396] 重复实验证明单独的CD28×CLDN18.2双特异性分子不激活T细胞。如上所述，将人PBMC细胞、SNU-601细胞和CLDN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8培养48小时，并按实施例40所述进行评估。图52A显示了CD25表达量，以CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上的CD25 MFI表示，表明在没有CD3×CLDN18.2分子存在的情况下，CD28×CDLN18.2双特异性分子不激活T细胞。图52B显示了根据IL-2ELISA的吸光度读数确定的IL-2分泌水平相对的CD28×CLDN18.2双特异性分子的浓度(nM)，表明在没有CD3×CLDN18.2分子存在的情况下，CD28×CDLN18.2双特异性分子不激活PBMC分泌IL-2。

实施例45

单独的CD3×Cldn18.2 bite激活PBMC表达CD25，但仅分泌低水平IL-2

[0397] 图53A是四种CD3×CDLN18.2双特异性分子的CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对CD3+T细胞上平均CD25荧光强度(MFI)的图，显示了他们均能刺激T细胞对CD25的表达。图53B是CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对CD3+T细胞上平均CD25荧光强度(MFI)的图，显示了在缺少CD28×CLND18.2双特异性分子的情况下，四种CD3×CDLN18.2双特异性分子仅能刺激IL-2低水平分泌。

实施例46

CD3×Cldn18.2双特异性分子3C22C刺激PBMC介导的GSU细胞杀伤，比3种基准CD3×CDLN18.2分子3CBM更有效

[0398] 图54是CD3×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的PBMC对GSU靶细胞的最大杀伤百分比的图。

实施例47

在GSU细胞存在的情况下，CD3×Cldn18.2双特异性分子3C22C刺激PBMC表达CD25，比3种基准3CBM更有效

[0399] 图55是CD3×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上CD25的平均荧光强度(MFI)的图。

实施例48

3C27I在杀伤SNU-601细胞方面比3C18I、3C22I或3C26I更有效

[0400] 图56是CD3×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的PBMC对SNU-601靶细胞的杀伤百分比的图。

实施例49

当与SNU-601细胞共培养时，CD28scFv×Cldn18.2Fab T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4联合10pM CD3×Cldn18.2双特异性分子3C18C激活PBMC产生IL-2

[0401] 图57显示了CD28×CLND18.2双特异性分子浓度(nM)相对的IL-2ELISA在650nm处

吸光度的图，显示了CD28×CDLN18.2双特异性分子3C18C的加入使PBMC分泌的IL-2增加了。

实施例50

当与SNU-601细胞共培养时，CD28-scFv×Cldn18.2-Fab T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4联合10pM CD3×Cldn18.2双特异性分子3C22C激活PBMC产生IL-2

[0402] 图58显示了CD28×CLND18.2双特异性分子浓度(nM)相对的IL-2 ELISA在650nm处吸光度的图，显示了CD28×CDLN18.2双特异性分子3C22C的加入使PBMC分泌的IL-2增加了。

实施例51

当与SNU-601细胞共培养时，CD28-scFv×Cldn18.2-Fab T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4联合10pM CD3×Cldn18.2双特异性分子3C26C激活PBMC产生IL-2

[0403] 图59显示了CD28×CLND18.2双特异性分子浓度(nM)相对的IL-2ELISA在650nm处吸光度的图，显示了CD28×CDLN18.2双特异性分子3C26C的加入使PBMC分泌的IL-2增加了。

实施例52

当与SNU-601细胞共培养时，CD28-scFv×Cldn18.2-Fab T细胞接合器28C1、28C2、28C3和28C4单独应用不激活PBMC产生IL-2

[0404] 图60是CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的CD3+T细胞上CD25的平均荧光强度(MFI)的图。

实施例53

Cldn18.2×CD28双特异性分子28C7和28C10联合5pM CD3×CLDN18.2双特异性分子3C22I激活T细胞分泌IL-2

[0405] 图61是CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的IL-2分泌浓度(pg/mL)，由IL-2ELISA测定。

实施例54

在CLDIN18.2×CD28双特异性分子28C5、28C6、28C7和28C8联合CLND18.3×CD3双特异性分子在表达CLDN18.2的CHO细胞存在的情况下诱导PBMC分泌IL-2，但在亲本CHO细胞存在时不诱导。

[0406] 图62是CD28×CLDN18.2双特异性分子浓度(nM)相对的IL-2分泌浓度(pg/mL)，由IL-2ELISA测定。

实施例55

在SNU-601细胞存在的情况下，CD137×Cldn18.2双特异性分子4C1联合10pM CD3×CLDN18.2双特异性分子3C18C使PBMC分泌的IFNγ增加超过3C18

[0407] 图63是IFNγ相对于CD137×CLDN18.2特异性分子浓度随时间变化，相比未受刺激的情况的增加倍率图。

实施例56

在SNU-601细胞存在的情况下，CD137×Cldn18.2双特异性分子4C2联合10pM CD3×CLDN18.2双特异性分子3C18C使PBMC分泌的IFNγ增加超过3C18

[0408] 图64是IFNγ相对于CD137×CLDN18.2特异性分子浓度随时间变化，相比未受刺激的情况的增加倍率图。

实施例57

CD137×Cldn18.2双特异性分子4C6联合3C22I激活T细胞分泌IFNγ

[0409] 图65是IFNγ相对于CD137×CLDN18.2特异性分子浓度随时间变化，相比未受刺激情况的增加倍率图。

实施例58

CD137×Cldn18.2双特异性分子4C6联合3C22I激活T细胞分泌IFNγ

[0410] 图66是IFNγ相对于CD137×CLDN18.2特异性分子浓度随时间变化，相比未受刺激的情况的增加倍率图。

实施例59

在存在经丝裂霉素处理的表达CLND18.2的CHO细胞的情况下，CD137×Cldn18.2双特异性分子4C1和4C5联合80pM 3C27I增加CD8细胞的数目

[0411] 图66是相对与CD137×CDLN18.2双特异性分子浓度，CD8+细胞数目相比仅用3C27I刺激的CD8+数目的增加倍率图。

[0412] 本说明书所述的治疗方法可包括以药学有效量施用包含所述抗体的组合物的步骤。每日总剂量应由医生通过适当的医学判断确定，并施用一次或多次。针对任何特定患者的具体治疗有效量水平可根据医学领域中公知的各种因素而变化，包括所要达到的反应的种类和程度、根据是否与其它药物一起使用的具体组合物、患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食、给药时间和途径、组合物的分泌速率、治疗的时间段、与本文公开的组合物组合使用或同时使用的其它药物，以及医学领域公知的类似因素。

[0413] 在另一个方面，本说明书提供了治疗性蛋白质或药物组合物的用途，包括用于制备用于预防或治疗癌症、神经退行性疾病或传染性疾病的药物。

[0414] 在一个实施方式中，组合物的剂量可以每天、每半周、每周、每两周或每月给药。治疗期可以是一周，两周，一个月，两个月，四个月，六个月，八个月，一年或更长时间。初始剂量可以大于维持剂量。在一个实施方式中，剂量范围为每周剂量至少为0.01mg/kg、至少0.25mg/kg、至少0.3mg/kg、至少0.5mg/kg、至少0.75mg/kg、至少1mg/kg、至少2mg/kg、至少3mg/kg、至少4mg/kg、至少5mg/kg、至少6mg/kg、至少7mg/kg、至少8mg/kg、至少9mg/kg、至少10mg/kg、至少15mg/kg、至少20mg/kg、至少25mg/kg、或至少30mg/kg。在一个实施方式中，每周剂量可能至多为1.5mg/kg、至多2mg/kg、至多2.5mg/kg、至多3mg/kg、至多4mg/kg、至多5mg/kg、至多6mg/kg、至多7mg/kg、至多8mg/kg、至多9mg/kg、至多10mg/kg、至多15mg/kg、至多20mg/kg、至多25mg/kg、或至多30mg/kg。在一个特定的方面，所述每周剂量的范围可以是5mg/kg至20mg/kg。在另一个方面，所述每周剂量的范围可以是10mg/kg至15mg/kg。

[0415] 本说明书还提供了用于向受试者给药的药物组合物。本文公开的药物组合物可以进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。如本文所用，术语“药学上可接受的”是指所述组合物足以达到治疗效果并且无有害副作用，其可以根据以下因素容易地确定：疾病类型、患者的年龄、体重、健康状况、性别和药物敏感性、给药途径、给药方式、给药频率、治疗持续时间、与本文公开的组合物联合使用或同时使用的药物、以及医学上已知的其他因素。

[0416] 含有本文公开的抗体的药物组合物可以进一步包含药学上可接受的载体。用于口服给药时，所述载体可包括(但不限于)粘合剂、润滑剂、崩解剂、赋形剂、增溶剂、分散剂、稳定剂、悬浮剂、着色剂和矫味剂。用于注射制剂时，所述载体可包括缓冲剂、防腐剂、镇痛剂、增溶剂、等渗剂和稳定剂。用于局部给药的制剂时，所述载体可包括基质、赋形剂、润滑剂和

防腐剂。

[0417] 本公开的组合物可以和上述药学上可接受的载体共同配制为多种剂型。例如，用于口服给药时，所述药物组合物可被配制为片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬液、糖浆或薄膜片。用于注射制剂时，药物组合物可以配制为单剂型安瓿或多剂量容器。所述药物组合物也可配制成溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊剂和长效制剂。

[0418] 另一方面，适用于药物制剂的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、阿拉伯胶、海藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、甲基羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。此外，所述药物制剂还可以包括填充剂、抗凝血剂、润滑剂、保湿剂、矫味剂和防腐剂。

[0419] 此外，本文公开的药物组合物可具有选自下组的任意制剂：片剂、丸剂、粉末剂、颗粒剂、胶囊剂、悬浮液、内服液体、乳液、糖浆、无菌水溶液、非水溶剂、冻干制剂和栓剂。

[0420] 所述组合物可配制成适合患者身体的单一剂型，并且优选根据制药领域的典型方法配制成可用于肽药物的制剂，以便通过口服或肠胃外途径给药，例如通过皮肤、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、髓内、脑室内、经肺、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、结肠内、局部、舌下、阴道或直肠给药，但不限于此。

[0421] 所述组合物可通过与各种药学上可接受的载体混合使用，如生理盐水或有机溶剂。为了增加稳定性或吸收性，可以使用碳水化合物(如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂。

[0422] 本文公开的药物组合物的给药剂量和频率由活性成分的类型以及各种因素决定，例如待治疗的疾病、给药途径、患者的年龄、性别、体重和疾病严重程度。

[0423] 本文公开的组合物的总有效剂量可以单剂量施用于患者，或者可以根据分次治疗方案以多剂量长时间施用。在本文公开的药物组合物中，活性成分的含量可根据疾病的严重程度而变化。优选地，本文公开的肽的每日总剂量可以是每1kg患者体重约0.0001μg至500mg。然而，肽的有效剂量的确定需考虑各种因素，包括患者的年龄、体重、健康状况、性别、疾病严重程度、饮食和分泌率，以及药物组合物的给药途径和治疗频率。有鉴于此，本领域技术人员可以容易地确定适合于本文公开的药物组合物的特定用途的有效剂量。本文公开的药物组合物并不特别受限于制剂、给药途径和方式，只要显示出合适的效果即可。此外，所述药物组合物可以单独施用或与其它显示出预防或治疗功效的药物制剂联合施用或同时施用。

[0424] 在另一方面，本说明书提供了用于预防或治疗癌症、传染性疾病或神经退行性疾病的方法，其包括步骤：向受试者施用嵌合蛋白或包括该嵌合蛋白的药物组合物。

[0425] 鉴于本文提供的教导和指示，本领域技术人员将理解，本文中描述的制剂可以同样适用于许多类型的生物制药，包括那些举例说明的，以及本领域已知的其它制剂。鉴于本文提供的教导和指示，本领域技术人员还将理解，例如，可以根据与要配制的生物制药的化学和功能相容性和/或给药方式、以及其他化学的、功能的、生理的和/或本领域公知的医学因素选择一种或多种赋形剂、表面活性剂和/或可选组分的类型和/或数量。例如，与还原糖相比，当与多肽生物制药一起使用时，非还原糖表现出有利的赋形剂性质。因此，本文参考多肽生物制药进一步举例说明示例性制剂。然而，应用于多肽生物制药的适用性、化学和物

理性质、考虑因素和方法的范围可以类似地适用于多肽生物制药以外的生物制药。

[0426] 在各种实施方式中，制剂可以包括但不限于制剂中的生物活性剂(如本文所述的病毒、蛋白质、抗体、肽等)的组合。例如，本文中描述的制剂可以包括用于治疗一种或多种病症(包括但不限于疾病)的单一生物活性剂。在一个实施方式中，本文中描述的制剂还可以包括，但不限于，用于单一或多种情况的两种或多种不同的生物活性剂。制剂中的多种生物活性剂的用途可以例如针对相同或不同的适应症。类似地，在另一个实施方式中，可以在制剂中使用多种生物活性剂来治疗例如病理症状和由初级治疗引起的一种或多种副作用。在进一步的实施方式中，如本文所述的制剂还可以包括但不限于多种生物活性剂，以实现不同的医疗目的，包括例如同时治疗和监测病理状况的进展。在其他的实施方式中，多种、并行的疗法(例如本文举例说明的那些以及本领域公知的其它组合)对于患者依从性特别有用，因为单一制剂即可满足部分或全部的建议治疗和/或诊断。本领域技术人员将知晓那些可添加入广泛组合疗法的生物活性剂。类似地，在各种实施方式中，制剂可以与小分子药物和一种或多种生物活性剂与一种或多种小分子药剂的组合一起使用。因此，在各种实施方式中，提供了一种制剂，其含有1、2、3、4、5或6或更多种不同的生物活性剂，以及与一种或多种小分子药物组合的一种或多种生物活性剂。

[0427] 在各种实施方式中，制剂可以包括本领域已知的一种或多种防腐剂和/或添加剂。类似地，制剂可以进一步被配制成各种已知递送制剂中的任一种，但不限于此。例如，在一个实施方式中，制剂可以包含表面活性剂、佐剂、生物可降解聚合物、水凝胶等，这些任选组分、它们的化学和功能特性都是本领域已知的。类似地，在给药后促进生物活性剂快速、持续或延迟释放的制剂也是本领域已知的。所述的制剂可以制造为包括这些或本领域已知的其它制剂组分。

[0428] 因此，组合物可以作为单剂量给药，或者作为两个或多剂量(其可能含有或可能不含有相同量的所需分子)随时间施用，或者作为通过植入装置或导管连续输注。进一步细化合适剂量由本领域普通技术人员常规进行，并且属于其常规执行任务的范围。通过使用适当的剂量反应数据，可以确定适当的剂量。在各种实施方式中，本文中描述的制剂中的生物活性剂可以，但不限于，在延长的整个阶段内向患者施用，例如用于慢性病症的长期给药。所述组合物可以是固体、半固体或气雾剂，而药物组合物被配制成片剂、凝胶片、锭剂、口服溶解条、胶囊剂、糖浆、口服混悬剂、乳剂、颗粒剂、喷剂或微丸剂。

[0429] 在一个实施方式中，用于口服、直肠、阴道、肠胃外、肺、舌下和/或鼻内递送制剂时，片剂可以通过压制或模制制备，任选地具有一种或多种辅助成分或添加剂。在一个实施方式中，压制片剂的制备例如通过在合适的压片机中压制自由流动形式的活性成分，例如粉末或颗粒，其任选地与粘合剂(例如但不限于聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如但不限于羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)和/或表面活性剂或分散剂混合。

[0430] 在一个实施方式中，模制片剂例如但不限于通过在合适的压片机中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。在一个实施方式中，片剂可以任选地被包衣或刻痕，并且可以被配制以提供活性成分的缓释或控释，使用例如(但不限于)不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放曲线。在一个实施方式中，片剂可任选地以含包衣形式提供，不限于例如薄膜、糖衣或肠溶衣，以提供在除胃之外的肠部分中的释放。在一个

实施方式中，用于片剂和胶囊制造的工艺、设备和收费制造商是本领域公知的。

[0431] 在一个实施方式中，胶囊制剂可以使用硬胶囊或软胶囊，包括但不限于明胶胶囊或素食胶囊，例如由羟甲基丙基纤维素(HMPC)制成的那些。在一个实施方式中，一个类型的胶囊是明胶胶囊。在一个实施方式中，可以使用胶囊填充机来填充胶囊，例如但不限于可从诸如米兰达国际(Miranda International)等商业供应商处获得的那些，或使用本领域众所周知的胶囊制造技术，例如2004年的F.Podczeck和B.Jones《药用胶囊》第二版(Pharmaceutical Capules,2.sup.nd Ed.,F.Podczeck and B.Jones,2004)所描述的。在一个实施方式中，制备胶囊制剂可以(但不限于)使用收费制造中心诸如坐落于普渡研究园区(Purdue Research Park)的Chao工业制药与合约制造中心(Chao Center for Industrial Pharmacy&Contract Manufacturing)。

[0432] 用于给药的包装和器械可以通过多种考虑来确定，例如(但不限于)要给药的材料的体积、储存条件、是由熟练的医疗保健从业者给药或是患者自我依从给药、剂量制度、地缘政治环境(例如，发展中国家暴露在极端温度条件下)和其他实际考虑因素。

[0433] 注射装置包括笔式注射器、自动注射器、安全注射器、注射泵、输液泵、玻璃预填充注射器、塑料预填充注射器和无针注射器，注射器可以预先填充液体，或者可以是双腔的，例如用于与冻干材料一起使用。用于此类用途的注射器的一个例子是Lyo-Ject™，这是一种双腔预填充溶胶注射器，可从德国拉芬斯堡维特有限公司(Vetter GmbH)获得。另一个例子是LyoTip，它是一种预填充注射器，其被设计以方便地提供冻干制剂，可从美国加利福尼亚州卡马里奥的LyoTip公司提供的。注射给药可以是(但不限于)静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下注射，视情况而定。非注射途径给药可以是(但不限于)经鼻、口、眼、真皮或肺部，视情况而定。

[0434] 在某些实施方式中，试剂盒可以包括但不限于一个或多个单腔或多腔注射器(例如，液体注射器和溶胶试剂盒)，用于施用本文所述的一种或多种制剂。在各种实施方式中，该试剂盒可包含用于肠胃外、皮下、肌内或静脉给药的制剂组分，其以准备装入注射器并给药给受试者的形式在部分真空下密封在小瓶中。在这方面，组合物可以在部分真空下设置在其中。在所有这些实施方式和其它实施方式中，所述试剂盒可以包含一个或多个符合前述任何一种的小瓶，其中每个小瓶含有用于向受试者给药的单个单位剂量。

[0435] 所述试剂盒可以包含如本文配置的冻干制剂，其重构后提供相应的组合物。在各种实施方式中，试剂盒可以包含冻干制剂和用于重构冻干制剂的无菌稀释剂。

[0436] 本文还描述了用于治疗需要治疗的受试者的方法，包括向受试者施用有效量的本文所述的制剂。制剂的治疗有效量或剂量将取决于受试者的疾病或症状以及实际临床环境。

[0434] 在一个实施方式中，如本文所述的制剂可以通过任何合适的途径给药，特别是通过肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)给药。可以理解，优选途径将随着接受者的病情和年龄以及所治疗的疾病而变化。确定最有效给药手段和剂量的方法对于本领域技术人员来说是已知的，并且将随着用于治疗的组合物、治疗目的和被治疗的受试者而变化，但不限于此。根据治疗医生选择的剂量水平和模式可以进行单次或多次给药，但不限于此。合适的剂量制剂和施用这些药剂的方法在本领域是已知的。

[0438] 如本文所述的制剂可用于制造药物和通过根据常规程序给药来治疗人和其他动

物。

[0439] 本文还提供了使用氨基酸组合开发合适的病毒制剂的组合方法。这些方法对于开发稳定的液体或冻干制剂,特别是药物病毒制剂是有效的。

[0440] 根据本文描述的实施方式的组合物具有期望的性质,例如期望的溶解度、粘度、可注射性和稳定性。根据本文所述的实施方式的冻干制剂也具有期望的特性,例如期望的回收率、稳定性和重构性。

[0441] 在一个实施方式中,所述药物制剂的pH值为至少约3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75、5、5.25、5.5、5.75、6、6.25、6.5、6.75、7、7.25、7.5、7.75、8、8.25、8.5、8.75或9。

[0442] 在一个实施方式中,药物制剂的pH为约3至约9、约4至约19、约5至约9、约6至约8、约6至约7、约6至约9、约5至约6、约5至约7、约5至约8、约4至约9、约4至约8、约4至约7、约4至约6、约4至约5、约3至约8、约3至约7、约3至约6、约3至约5、约3至约4、约7至约8、约7至约9、约7至约10。

[0443] 总体而言,实施方式包括与DLL3、Muc17或Claudin 18.2结合的抗体,其配有激活CD3、CD28或CD137的激动剂抗体。所述抗体可以是下列之一:(1)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:27所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:40所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(2)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(3)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(4)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(5)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(6)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:

11所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(7)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(8)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(9)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(10)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(11)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(12)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(13)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(14)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列

的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(15)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(16)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(17)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(18)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(19)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(20)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(21)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(22)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨

基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(23)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(24)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的轻链CDR3。(25)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:16所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(26)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:17所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的轻链CDR3;或(27)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:19所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:35所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的轻链CDR3。(28)含有重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链CDR3,所述轻链可变区含有至少包含如SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的轻链CDR1、至少包含如SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的轻链CDR2、以及至少包含如SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的轻链CDR3。

[0444] 本文描述了本发明的某些实施方式,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。当然,在阅读上述描述后,对这些描述的变化对于本领域普通技术人员将变得显而易见。发明人期望技术人员可以适当采用这种变化,并且发明人意欲以不同于本文中具体描述的方式来实践本发明。因此,本发明包括在适用法律允许的情况下所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同形式。此外,除非在上下文中另有说明或以其他方式与上下文明显矛盾,否则上述所有可能变化形式的任何组合都包含在本发明中。

[0445] 本发明的可选实施方式、元素或步骤的组不应被解释为限制。每个组成员可以单独或与本文公开的其他组成员任意组合地被涉及和要求保护。出于方便和/或可专利性的

原因，预计组中的一个或多个成员可能将被包含在组中或从组中删除。当发生任何此类包含或删除时，说明书被视为包含修改后的组，从而满足在所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述要求。

[0446] 除非另有说明，否则在本说明书和权利要求书中使用的所有表示特征、项目、数量、参数、性质、术语等的数字都应理解为在所有情况下都由术语“约”修饰。如本文所用，术语“约”是指由此限定的特征、项目、数量、参数、性质或术语包含在所述特征、项目、数量、参数、性质或术语的值之上和之下正负百分之十的范围，因此，除非有相反的说明，说明书和所附权利要求书中提出的数值参数是可能变化的近似值。至少，并且不为了限定权利要求范围根据等同原则的应用，每个数字表述至少应根据所报告的有效数字的数量和应用普通的四舍五入技术来解释。尽管阐述本发明广泛范围的数值范围和数值是近似值，但具体实施例中阐述的数值范围和数值尽可能准确地报告了。然而，任何数值范围或数值都固有地包含某些误差，这些误差是在其各自的测试测量中必然会产生的。数值范围的列举仅意在以简写方式单独引用落入该范围内的每个单独数值。除非另有说明，否则数值范围的每个单独数值均如同被单独提及那样并入本说明书中。

[0447] 除非本文另有说明或根据上下文明显矛盾，否则在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求中)使用的术语“一”、“一个”、“该”和类似的指称将被解释为涵盖单数和复数。除非本文另有说明或根据上下文明显矛盾，否则在上下文中描述的所有方法都可以以任何合适的顺序执行。提供的任何和所有示例或示例性语言(例如，“例如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明，而不是对本发明另外要求保护的范围构成限制。本说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何对本发明的实践必不可少的未要求保护的元素。

[0448] 权利要求书中公开的具体内容可使用由……组成或基本上由……组成的语言进一步限制。当在权利要求中使用时，无论是提交的还是每次修改添加的，过渡术语“由……组成”排除了任何未在权利要求中指定的元素、步骤或材料。过渡术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤以及不实质影响本质和新颖性特征的材料或步骤。如此要求保护的本发明的实施方式在本文中有固有地或明确地描述及应用。

[0449] 本发明的可选实施方式、元素或步骤的组不应被解释为限制。每个组成员可以单独或与本文公开的其他组成员任意组合地被涉及和要求保护。出于方便和/或可专利性的原因，预计组中的一个或多个成员可能将被包含在组中或从组中删除。当发生任何此类包含或删除时，说明书被视为包含修改后的组，从而满足在所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述要求。

[0450] 本说明书中引用和确认的所有专利、专利公布文本和其他出版物均出于描述和公开的目的单独并明确地通过引用整体并入本文，例如，在此类出版物中描述的可能与本发明关联使用的组合物和方法。提供这些出版物仅是为了在本申请的提交日期之前对其进行公开。这方面的任何内容都不应被解释为承认发明人无权以在先发明或任何其他原因提前进行此类公开。所有关于这些文件的日期或内容的陈述都是基于申请人可获得的信息，且不构成对这些文件的日期或内容的正确性的承认。

[0451] 最后，应当理解，尽管本说明书的各个方面都通过提及具体实施方式来强调，但本领域技术人员将很容易理解，这些公开的实施方式仅说明本文所公开的主题原理。因此，应当理解，所公开的主题绝不限于本文所述的特定方法、方案和/或试剂等。因此，可以根据本

文的教导且不背离本说明书的精神对所公开的主题进行各种修改或更改或替代配置。最后，此处使用的术语仅用于描述特定实施方式的目的，并不用于限制本发明的范围，本发明的范围仅由权利要求书定义。因此，本发明不限于所示和所描述的精确内容。

表13-序列

Seq ID	序列	名称
1	DYIFSNYYIE	HCDR1; DLL3.2, DLL3.4
2	DYTFSNYYIE	HCDR1; DLL3.1
3	DYYMN	HCDR1; DLL3.9
4	DYYVN	HCDR1; DLL3.8
5	GFTFSNYGMH	HCDR1: DLL3.10, DLL3.27, DLL3.29,

		DLL3.30, DLL3.31, DLL3.32, DLL3.33, DLL3.36
6	GFTFSSYGMH	HCDR1: DLL3.5, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17, DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21, DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25, DLL3.26
7	GFTFSSYGMH	HCDR1: DLL3.3, DLL3.11
8	SAYYWN	HCDR1: DLL23.34, DLL3.35
9	SYYWS	HCDR1: DDL3.28
10	EILPGNGNTVYNEKFKD	HCDR2; DLL3.1
11	EILPGTGNTVYNEKFKD	HCDR2: DLL3.2, DLL3.4
12	IISPNDGGTNYNQKFKG	HCDR2; DLL3.8
13	VINPDNGITTYNQKFKG	HCDR2; DLL3.9
14	VINPYNDITIYNQKFQG	HCDR2: DLL3.3
15	VISGSGSSKYYADSVKG	HCDR2; DLL3.11, DLL3. 15, DLL3.18, DLL3.22
16	VISHHGSSKYYADSVKG	HCDR2: DLL3.5, DLL3.10, DLL3.12, DLL3.14, DLL3.17, DLL3.19, DLL3.21,

		DLL3.23, DLL3.25, DLL3.26, DLL3.27, DLL3.31, DLL3.32, DLL3.33
17	VISHHGSSKYYARSVKG	HCDR2: DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
18	VISYDGSSKYYADSVKG	HCDR2; DLL3.13, DLL3.16, DLL3.20, DLL3.24
19	YISDVGHNYYNPSLKN	HCDR2; DLL3.34
20	YISDVGSNNYNPSLKN	HCDR2; DLL3.35
21	YVYYSGTTNYNPSLKS	HCDR2; DLL3.28
22	WGDYALFAN	HCDR3:DLL3.1, DLL3.2, DLL3.4
23	DQVFAY	HCDR3; DLL3.8, DLL3.34, DLL3.35
24	DWFFYLFDY	HCDR3; DLL3.5, DLL3.10, DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17, DLL3.26, DLL3.27, DLL3.31
25	DWFYFIFDY	HCDR3; DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21, DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25, DLL3.32, DLL3.33

26	DWWELVFDY	HCDR3; DLL3.29, DLL3.20, DLL3.36
27	EGVLYDGYYEGAY	HCDR3; DLL3.3
28	GVWNYERSFDY	HCDR3; DLL3.9
29	SIAVTGFYFDY	HCDR3; DLL3.28
30	SASSSVSYMH	LCDR1; DLL3.35
31	KASQNVGIAVA	LCDR1; DLL3.3
32	KASQNVGTNVA	LCDR1: DLL3.1, DLL3.2, DLL3.4, DLL3.9, DLL3.28
33	KSSQSLLHSDAKTFLY	LCDR1; DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25, DLL3.26, DLL3.27, DLL3.32, DLL3.33
34	KSSQSLLHSDGKTFLY	LDCR1: DLL3.5, DLL3.10, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17, DLL3.29, DLL3.30, DLL3.32, DLL3.36
35	RASESVHSYGNSLIH	LDCR1; DLL3.34
36	RSSKSLLHSNGITYLY	LCDR1; DLL3.8
37	RSSQSLLHSDAKTFLD	LCDR1; DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21,
38	RSSQSLLHSDGKTFLD	LCDR1: DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14
39	SASYRYS	LCDR2:

		DLL3.4, DLL3.28
40	AASNRYT	LCDR2: DLL3.3
41	DTSKLAS	LCDR2; DLL3.35
42	EVSNRAS	LCDR2; DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14, DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21
43	EVSNRFS	LCDR2: DLL3.5, DLL3.10, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17, DLL3.22, DLL3.23, DLL3.14, DLL3.25, DLL3.26, DLL3.27, DLL3.29, DLL3.30, DLL3.31, DLL3.32, DLL3.33, DLL3.36
44	QMSNLAS	LCDR2; DLL3.8
45	RASNLES	LCDR2;DLL 3.34
46	SASYRYS	LCDR2; DLL3.1, DLL3.2, DLL3.9
47	QQYSTYPYT	LCDR3: DLL3.3
48	AQNLELP	LCDR3: DLL3.8
49	LQGERLPFT	LCDR3;DLL 3.5, DLL3.10, DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14, DLL3.15, DLL3.16,

		DLL3.17, DLL3.26, DLL3.27, DLL3.31
50	LQGIHLPFT	LCDR3; DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
51	LQGRELPFT	LCDR3; DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21, DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25, DLL3.32, DLL3.33
52	QQTNEDP	LCDR3; DLL3.34
53	QQWSSNPLT	LCDR3; DLL3.35
54	QQYNNYPLT	LCDR3; DLL3.4, DLL3.9, DLL3.28
55	QQYNSYPFT	LCDR3; DLL3.1, DLL3.2
56	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISGSGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.11, DLL3.15
57	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISGSGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSS	VH: DLL3.18, DLL3.22
58	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.5, DLL3.12, DLL3.26
59	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.19, DLL3.23
60	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.13, DLL3.16,
61	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.20, DLL3.24
62	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVSVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.14, DLL3.17
63	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVSVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWFYFIFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.21, DLL3.25

64	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGFTFTDYYMNWVKQSHGK SLEWIGVINPDNGITTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNGLTSE DSAVYYCARGVWNYERSFDYWGQGTTLTVSS	VH; DLL3.9
65	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRYTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.27
66	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL EWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.28
67	QVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYSFTDYYVNWVKQSHGK SLEWIGIISPNDGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMEVNSLTSE DSAVYYCARDDDLGWYFDVWGTGTTVTVSS	VH; DLL3.8
68	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRA EDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
69	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSS	VH DLL3.10, DLL3.31
70	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.32, DLL3.33
71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFSNYYIEWVRQAPGQG LEWMGEILPGNGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.1
72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.3
73	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSS	VH; DLL3.2, DLL3.4
74	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGN KLEWMGYISDVGHNYYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTPED TATYYCARDQVFAYWGQGTLVTVSA	VH DLL3.34
75	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGN KLEWMGYISDVGSNNYNPSLKNRISITRDTFKNQFFLKLNSVTTED TATYFCTRDQVFAYWGQGTLVTVS	VH DLL3.35
76	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQKPGKAPKL LIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYS TYPYTFGQGTKLEIK	VL; DLL3.3
77	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPK PLIYSTSYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQY NNYPLTFGGGTKVEIK	VL; DLL3.4
78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLHSDAKTFLYWYQQKP GKAPKLLIYEVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCLQGERLPFTFGQGTKVEIK	VL; DLL3.26, DLL3.27
79	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPK ALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY NSYPFTFGQGTKLEIK	VL; DLL3.1
80	DIVMTQAAFSNPVTVGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPG QSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVY YCAQNLELPWTFGGGTKLEIK	VL;DLL3.8
81	DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSP KALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTFSSVQSEDLAEYFCQ	VL;DLL3.9

	QYNNYPLTFGGGTKLEIK	
82	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLHSDAKTFLYWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGQGTKVEIK	VL;DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25
83	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGQGTKVEIK	VL;DLL3.5, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17
84	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDAKTFLDWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGQGTKVEIK	VL DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21
85	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGKTFLDWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGQGTKVEIK	VL; DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14
86	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDAKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGPGTKVEIK	VL DLL3.32, DLL3.33
87	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGPGTKVEIK	VL; DLL3.10, DLL3.31
88	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGIHLPFTFGPGTKVEIK	VL; DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
89	DTVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVHSYGNSLIHWYQQKPG QPPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYC QQTNEDPLTFGAGTKLELK	VL; DLL3.34
90	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YDRSPLTFGGGTKLEIK	VL; DLL3.28
91	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPLTFGAGTKLELK	VL; DLL3.35
92	GFTFSSFGMH	HCDR1; Muc17.7,Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
93	GYAFSDYWIN	HCDR1: Muc17.2
94	GYEFSSHWMN	HCDR1; Muc17.1, Muc17.8, Muc17.9, muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14,

		Muc17.25, Muc71.26, Muc17.27, Muc17.28, Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
95	GYIFSNHWMN	HCDR1: Mcu17.3
96	GYTFTSYWLN	HCDR1; Muc17.17, Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44, Muc17.46, Muc17.47
97	GYTFTSYWMN	HCDR1; Muc17.4, Muc17.5, Muc17.6, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.18, Muc17.19, Muc17.20, Muc17.32, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.45, Muc17.48, Muc17.49
98	GYTFTSYWMN	HCDR1; Mcu17.31
99	MIHPSDSESRLNQKFKD	HCDR2; Muc17.17. Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.46, Muc17.47
100	MIHPSDSETRLNQEFKD	HCDR2; Muc17.5, Muc17.20
101	MIHPSDSETRLNQKFKD	HCDR2; Muc17.4, Muc17.15, Muc17.16,

		Muc17.18, Muc17.19, Muc17.31, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44, Muc17.45, Muc17.48, Muc17.49
102	MIHPSDSETRLNQKFTD	HCDR2; Muc17.6
103	QIYPGDGDINYNEKFRG	HCDR2; Muc17.1, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14, Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28, Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
104	QIYPGDGDINYNGKFRG	HCDR2; Muc17.3
105	QVYPGDDDINYNGKFRG	HCDR2; Muc17.2
106	YISSGSSTIYYADTVKG	HCDR2; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
107	HGNYVMDY	HCDR2; Muc17.8
108	HGNYVMDY	HCDR3; Muc17.1, Muc17.2, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14,

		Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28, Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
109	QGIITSVQEFAY	HCDR3; Muc17.4, Muc17.6, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.17, Muc17.18, Muc17.19, Muc17.31, Muc17.32, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44, Muc17.45, Muc17.46, Muc17.48, Muc17.49
110	QGVITSVQEFAY	HCDR3; Muc17.5, Muc17.20
111	WGYYGSSYFAY	HCDR3; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
112	HGNYLMDY	HCDR3; Muc17.3
113	SASSSLNYIY	LCDR1; Muc17.6
114	SASSSVNYIF	LCDR1; Muc17.18, Muc17.19, Muc17.41, Muc17.44, Muc17.46
115	SASSSVNYIY	LCDR1; Muc17.4,

		Muc17.5, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.17, Muc17.31, Muc17.32, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.43, Muc17.45, Muc17.47, Muc17.48, Muc17.49
116	SASSSVSYMF	LCDR1; Muc17.1, Muc17.2, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14, Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28, Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
117	SVSSNVDYVF	LCDR1; Muc17.3
118	KASEDIYNRLA	LCDR1; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
119	RTSNLAS	LCDR2; Muc17.1, Muc17.2, Muc17.4, Muc17.5, , Muc17.6, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10,

		Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.17, Muc17.18, Muc17.19, Muc17.20,Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28, Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31, Muc17.32, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44, Muc17.45, Muc17.46, Muc17.48, Muc17.49
120	RTSNLAT	LCDR2: Muc17.3
121	GATNLET	LCDR2; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
122	QQFHDYPRT	LCDR3; Muc17.1, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14, Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28,

		Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
123	QQFHSYPRT	LCDR3; Muc17.2, Muc17.3
124	QQFWRTPPT	LCDR3; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23
125	QQYHSYPLT	LCDR3; Muc17.4, Muc17.5, Muc17.6, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.17, Muc17.18, Muc17.19, Muc17.20Muc17.31, Muc17.32, Muc17.33, Muc17.34, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.37, Muc17.38, Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41, Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44, Muc17.45, Muc17.47, Muc17.48, Muc17.49
126	CQQFWRTPPT	LCDR3; Muc17.24
127	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGKGLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.1, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14
128	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQGLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.17
129	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFSSHWMNWVRQAPGQ	VH;

	GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSS	Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31
130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWIGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDKSSSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.45
131	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQEFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARQGVITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.5, Muc17.20
132	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTRDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.37
133	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH Muc17.35
134	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.36
135	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.232, Muc17.33, Muc17.34
136	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.31, Muc17.48, Muc17.49
137	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.38
138	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFTDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH Muc17.6
139	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSDYWINWVRQAPGQ GLEWMGQVYPGDDDINYNGKFRGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYVMDYWGQGTTVTVSS	VH Muc17.2
140	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYEFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYVMDYWGQGTTVTVSS	Vh Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28
141	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYIFSNHWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGDGDINYNGKFRGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYLMDYWGQGTTVTVSS	VH; Muc17.3
142	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Mucc.17.46, Muc17.47
143	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.42, Muc17.43, Muc17.44
144	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.39, Muc17.40, Muc17.41

145	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.4, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.18, Muc17.19
146	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGYYGSSYFAYWGQGTLVTVSS	VH; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
147	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKLLIYGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFWRTPPTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.24
148	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKPLISGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDIATYYCQQFWRTPPTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.21
149	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKPLISGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFWRTPPTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.7
150	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKPLIYGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFWRTPPTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.22
151	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYIFWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.18
152	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.16, Muc17.17, Muc17.34, Muc17.39, Muc17.42, Muc17.49
153	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFHDYPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.8, Muc17.27, Muc17.31
154	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFHSYPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.2
155	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRPWIYRTSNLASGIPPRFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQFHDYPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.28
156	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSVSSNVDYVFWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFHSYPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.3
157	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRPWIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEYTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.20
158	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSLNYIYWYQQKPGQAPRLLIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.6
159	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRL	VL;

	LIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHS YPLTFGGGTKVEIK	Muc17.5, Muc17.15, Muc17.33, Muc17.45, Muc17.48
160	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRL LIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.14, Muc17.26, Muc17.30
161	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.13
162	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKR	VL; Muc17.11
163	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.9, Muc17.25, Muc17.29
164	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.10
165	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKPW IYRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.12
166	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKPW IYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.1
167	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHS YPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.19, Muc17.41, Muc17.44,Muc17.46
168	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHS YPLTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.4, Muc17.31, Muc17.32, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.387, Muc17.38, Muc17.40, Muc17.43, Muc17.47
169	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKL LIYGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDIATYYCQQFW RTPPTFGGGTKVEIK	VL; Muc17.23
170	GFTFSSFGMH	HCDR1; CLDN182.3, CLDN182.&, CLDN182.12, CLDN182.1

		3
171	GYAFNNYWMN	HCDR1; CLDN182.5
172	GYAFSSYWMN	HCDR1; CLDN182.6, CLDN182.9, CLDN182.15, CLDN182.16
173	GYTFTNFGIT	HCDR1; CLDN182.4, CLDN182.8, CLDN182.10, CLDN18.11
174	GYTFTNSGMN	HCDR1; CLDN182.2, CLDN182.14, CLDN182.17
175	GYTFTNYGMN	HCDR1; CLDN182.1
176	EIYPSSGNTFYNEKFKG	HCDR2; CLDN182.4, CLDN182.8, CLDN182.10, CLDN182.11
177	QISPGNGNSNFNGKFKG	HCDR2; CLDN182.5
178	QIYPGNGNSNFNGKFKA	HCDR2; CLDN182.6, CLDN182.9, CLDN182.15, CLDN182.16
179	WINTNTGEPTFAEEFRG	HCDR2; CLDN182.2, CLDN182.14, CLDN182.17
180	WINTNTGEPTYAEEFKG	HCDR2; CLDN182.1
181	YISSGNSAIYYADTVNG	HCDR2; CLDN182.3, CLDN182.7, CLDN182.12, CLDN182.1

		3
182	GGGPLRSRYFDY	HCDR3; CLDN182.4, CDLN182.8, CLDN182.10, CLDN182.11
183	GGRFGNAMDY	HCDR3; CLDN182.6, CLDN182.9, CLDN182.15, CLDN182.16
184	GGRYGNAMDY	HCDR3; CLDN182.5
185	LRYGNSFDY	HCDR3; CLDN182.3, CLDN182.7, CLDN182.12, CLDN182.13
186	YFYGNSFVY	HCDR3; CLDN182.1
187	YYYGNSFAY	HCDR3; CLDN182.2, CLDN182.14, CLDN182.17
188	KSSQSLLNSGNQKNYLT	LCDR1; CLDN182.1, CLDN182.2, CLDN182.3, CLDN182.6, CLDN182.7, CLDN182.9, CLDN182.12, CLDN182.13, CLDN182.14, CLDN182.15, CLDN182.16, CLDN182.17
189	KSSQSLLNSGNQRNYLT	LCDR1; CLDN182.5
190	RSSQSLFSSGNQKNYLT	LCDR1;

		CLDN182.4, CLDN182.8, CLDN182.10, CLDN182.11
191	WASTRES	LCDR2; CLDN182.1, CLDN182.2, CLDN182.3, CLDN182.4, CLND182.5, CLDN182.6, CLDN182.7, CLDN182.8, CLDN182.9, CLND182.10, CLDN182.11, CLDN182.12, CLDN182.13, CLDN182.14, CLDN182.15, CLDN182.16, CLDN182.17
192	QNAYFYPYT	LCDR3; CLDN182.5, CLDN182.6, CLND182.9, CLDN182.15, CLDN182.16
193	QNDYYYPLT	LCDR3; CLDN182.4, CLDN182.8, CLND182.10, CLDN182.11
194	QNNYFYPLT	LCDR3; CLDN182.2, CLND182.14, CLND182.17
195	QNNYNFPLT	LCDR3;

		CLDN182.1
196	QNNYYYPLT	LCDR3; CLDN182.3, CLND182.7, CLND182.12, CLND182.13
197	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVAYISSGNSAIYYADTVNGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLRYGNSFDYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.12, CLND182.13
198	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVSYISSGNSAIYYADTVNGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLRYGNSFDYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.3, CLDN182.7
199	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTFAEEFRGRVTFTLDTSASTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYYGNSFAYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.14
200	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGITWVRQAPGQG LEWIGEIYPSSGNTFYNEKFKGRVTLTADKSSSAAYMELRSLRSDD TAVYYCARGGGPLRSRYFDYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.10, CLND182.11
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGITWVRQAPGQG LEWMGEIYPSSGNTFYNEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARGGGPLRSRYFDYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.4, CLND182.8
202	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTFAEEFRGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYYGNSFAYWGQGTLVTVSS	VH; CLND182.2, CLND182.17
203	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYFYGNSFVYWGQGTLVTVSS	VH; CLDN182.1
204	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFNNYWMNWVRQAPGQ GLEWMGQISPGNGNSNFNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRYGNAMDYWGQGTTVTVSS	VH; CLND182.5
205	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGQ GLEWIGQIYPGNGNSNFNGKFKARVTLTADKSSSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRFGNAMDYWGQGTTVTVSS	VH; CLND182.15, CLND182.16
206	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGNGNSNFNGKFKARVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRFGNAMDYWGQGTTVTVSS	VH; CLDN182.6, CLDN182.9
207	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYYYPLTFGGGTKVEIK	VL; CLND182.7, CLND182.13
208	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYNFPLTFGGGTKVEIK	VL; CLND182.1
209	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV	VL; CLDN182.3,

	YYCQNNYYYPLTFGGGTKVEIK	CLND182.12
210	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQRNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIK	VL; CLND182.5
211	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFSSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGADFTLTISSLQAEDVAV YYCQNDYYYPLTFGGGTKVEIK	VL; CLDN182.8, CLND182.11
212	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFSSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNDYYYPLTFGGGTKVEIK	VL; CLND812.4, CLND182.10
213	DIVMTQSPDSLAVSLGERATMNCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIK	VL; CLND182.9, CLND182.16
214	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIK	VL; CLDN182.6, CLND182.15
215	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYFYPLTFGGGTKVEIK	VL; CLND182.2, CLND182.14, CLND182.17
216	SGGGGS	1xG4S
217	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1
218	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (N297A)
219	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (L234F/L235E/P331S)
220	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN	CH1-3 IgG1 (Y349C/K37

	TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQESLSLSPGK	0E/K409D/K 439E)
221	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
222	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (S354C/T36 6W)
223	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)
224	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQESLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ Y349C/K37 0E/K409D/K 439E)
225	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
226	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ S354C/T36 6W)

227	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)
228	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQESLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (N297A/ Y349C/K37 0E/K409D/K 439E)
229	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (N297A/ S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
230	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (N297A/ S354C/T36 6W)
231	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	CH1-3 IgG1 (N297A/ Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)
232	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1
233	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (N297A)
234	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV	Fc IgG1 (L234F/L23

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	5E/P331S)
235	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQES LSLSPGK	Fc IgG1 (Y349C/K37 0E/K409D/K 439E)
236	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
237	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (S354C/T36 6W)
238	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)
239	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQES LSLSPGK	Fc IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ Y349C/K37 0E/K409D/K 439E)
240	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
241	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ S354C/T36 6W)
242	EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (L234F/L23 5E/P331S/ Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)

243	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQES LSLSPGK	Fc IgG1 (N297A/ Y349C/K37 0E/K409D/K 439E)
244	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (N297A/ S354C/ D356K/ E357K/ D399K)
245	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (N297A/ S354C/T36 6W)
246	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	Fc IgG1 (N297A/ Y349C/ T366S/ L368A/ Y407V)
247	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	CL1
248	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKT EDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vA
249	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vB
250	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vC
251	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKINNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vD
252	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKLNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vE
253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKVNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vF
254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vG
255	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMDWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vH
256	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vI

257	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vJ
258	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFNYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vK
259	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSYFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vL
260	QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	VH; CD3vB2
261	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYY CALWYSNHWVFGGGTKLTVL	VL; CD3
262	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vB scfv-Fc
263	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vC scfv-Fc
264	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKINNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGK PGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTT SNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAL TISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vD scfv-Fc
265	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKLNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT	CD3vE scfv-Fc

	CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
266	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKVNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vF scfv-fc
267	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vG scfv-Fc
268	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMDWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vH scfv-Fc
269	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vI scfv-Fc
270	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA	CD3vJ scfv-Fc

	LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
271	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFNYWGQGTLVTVSSGKPGSG KPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT TSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vK scfv-Fc
272	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSYFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGK PGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTT SNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAAL TISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vL scfv-Fc
273	QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLE WVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPG SGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTIS GAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3vB2scfv-Fc
274	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISGSGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.11, DLL3.15
275	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISGSGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT	HC; DLL3.11, DLL3.15

	HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	
276	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC: DLL3.18, DLL3.22
277	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.5, DLL3.12, DLL3.26
278	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.19, DLL3.23
279	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.13, DLL3.16,
280	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVSVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	HC; DLL3.20, DLL3.24

	FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	
281	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVSVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDWFYFIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.14, DLL3.17
282	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGFTFTDYYMNWVKQSHGK SLEWIGVINPDNGITTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNGLTSE DSAVYYCARGVWNYERSFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	HC; DLL3.21, DLL3.25
283	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRYTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.9
284	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGL EWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.27
285	QVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYSFTDYYVNWVKQSHGK SLEWIGIISPNDGGTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMEVNSLTSE DSAVYYCARDDDLGWYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; DLL3.28
286	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK	HC; DLL3.8

	GLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRA EDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	
287	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRA EDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
288	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC DLL3.10, DLL3.31
289	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFYFIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.32, DLL3.33
290	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFSNYYIEWVRQAPGQG LEWMGEILPGNGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELK NQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.1
291	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP	HC; DLL3.3

	LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SRDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLS LSPGK	
292	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.2, DLL3.4
293	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGN KLEWMGYISDVGHNYYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTPED TATYYCARDQVFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQV SLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS DLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.34
294	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGN KLEWMGYISDVGSNNYNPSLKNRISITRDTFKNQFFLKLNSVTTED TATYFCTRDQVFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQV SLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS DLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; DLL3.35
295	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQKPGKAPKL LIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYS TYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.3
296	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPK PLIYSTSYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQY NNYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.4
297	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLHSDAKTFLYWYQQKP GKAPKLLIYEVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCLQGERLPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.26
298	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPK	LC;

	ALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY NSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	DLL3.27
299	DIVMTQAAFSNPVTVGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPG QSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVY YCAQNLELPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.1
300	DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSP KALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTFSSVQSEDLAEYFCQ QYNNYPLTFGGGTKLEIKRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC;DLL3.2
301	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLHSDAKTFLYWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC;DLL3.8
302	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC;DLL3.9
303	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDAKTFLDWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC;DLL3.22, DLL3.23, DLL3.24, DLL3.25
304	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGKTFLDWYLQKPG QSPQLLIYEVSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC;DLL3.5, DLL3.15, DLL3.16, DLL3.17
305	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDAKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC DLL3.18, DLL3.19, DLL3.20, DLL3.21
306	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDAKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGRELPFTFGPGTKVEIKSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	LC; DLL3.11, DLL3.12, DLL3.13, DLL3.14
307	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC DLL3.32, DLL3.33
308	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGERLPFTFGPGTKVEIKSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ	LC; DLL3.10, DLL3.31

	DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	
309	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGIHLPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.29, DLL3.30, DLL3.36
310	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPG QPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CLQGIHLPFTFGPGTKVEIKSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	LC; DLL3.29.1
311	DTVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVHSYGNSLIHWYQQKPG QPPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYC QQTNEDPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.34
312	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YDRSPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.28
313	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQW SSNPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; DLL3.35
314	G	连接肽
315	GS	连接肽
316	GSS	连接肽
317	GSSSG	连接肽
318	GGGGS	连接肽
319	GGGGSGGGGS	连接肽
320	GGGGSGGGGSGGGGS	连接肽
321	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	连接肽
322	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	连接肽
323	PGGGGSP	连接肽
324	PGGGGSPGGGGSPGGGGSP	连接肽
325	GEPGSGE	连接肽
326	GEPGSGEGEPGSGE	连接肽
327	GEPGSGEGEPGSGEEGEPGSGE	连接肽
328	EGEPGSGEEGEPGSGEEGEPGSGEEGEPGSGE	连接肽
329	GKPGS	连接肽
330	GKPGSGKPGS	连接肽
331	GKPGSGKPGSGKPGS	连接肽
332	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	连接肽
333	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	连接肽
334	SSSSG	连接肽
335	SSSSGSSSSG	连接肽
336	SSSSGSSSSGSSSSG	连接肽
337	SSSSGSSSSGSSSSGSSSSG	连接肽
338	GRPGSGPGSGRPGSGRPGS	连接肽

339	GRPGSGPGSGRPGSGRPGSGRGPS	连接肽
340	GKPGSGRPGSGKGPSGRPGS	连接肽
341	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFSNYYIEWVRQAPGQG LEWMGEILPGNGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGK APKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC QQYNSYPFTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYV SWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGG TNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv- CD3Scfv-Fv
342	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAP KALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQ YNSYPFTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSW FAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTN KRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHW VFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv- CD3Scfv-Fv
343	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv- CD3Scfv-Fv
344	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ	DLL3Scfv-

	CLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGCGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD3Scfv-Fv
345	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAP KPLIYSTSYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YNNYPLTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVS WFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGT NKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv-CD3Scfv-Fv
346	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv-CD3Scfv-Fv
347	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK	DLL3Scfv-CD3Scfv-Fv

	PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
348	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFNYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3Scfv-CD3Scfv-Fv
349	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGK CLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPG KAPKPWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CQQFHDYPRTFGCGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIG GTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSN HWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
350	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGK GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKP GKAPKPWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCQQFHDYPRTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYY	Muc17scfv-CD3scfv

	ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDS YVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLI GGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
351	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKC LEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRVTISLDTSKNQFSLKLNSVTAADTA VYFCARKKYSTVWSYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSSYELTQPSSVSVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQS PVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC QAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS YISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
352	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHWVRQAPGK CLEWVAGIWSEGSNKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARATYTTGWSYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKS GQSPVLVIYQDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAFHQSTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT	Muc17scfv-CD3scfv

	QKSLSLSPGK	
353	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQ KPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFG DSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
354	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQ KPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATY YADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGD SYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRG LIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALW YSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
355	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGN FGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQ AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
356	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS	Muc17scfv-CD3scfv

	EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQ KPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFG DSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
357	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGN FGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQ AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
358	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQ KPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFG DSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	Muc17scfv-CD3scfv
359	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSESRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF	Muc17scfv-CD3scfv

	ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGN FGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQ AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
360	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIFWYQQ KPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFG DSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
361	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGN FGDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQ AVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYC ALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	Muc17scfv-CD3scfv
362	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKINNYAT YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFG	Muc17scfv-CD3scfv

	DSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPR GLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
363	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNF GDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
364	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNF GDSYVSWFEYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-CD3scfv
365	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFNYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQ QKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNF GDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQA VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA	Muc17scfv-CD3scfv

	LWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
366	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGK GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPG SGKPGSIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPG KAPKPWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CQQFHDYPRTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-Fc
367	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGK PGSGKPGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQQK PGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYHSYPLTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-Fc
368	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVSYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARWGYYGSSYFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	HC; Muc17.7, Muc17.21, Muc17.22, Muc17.23, Muc17.24
369	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGK GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; Muc17.1, Muc17.8, Muc17.9, Muc17.10, Muc17.11, Muc17.12, Muc17.13, Muc17.14
370	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT	HC; Muc17.29, Muc17.30, Muc17.31

	HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	
371	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWIGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDKSSSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; Muc17.45
372	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQEFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARQGVITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.5, Muc17.20
373	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTRDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.37
374	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.35
375	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTLTVDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	HC; Muc17.36

	CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	
376	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.232, Muc17.33, Muc17.34
377	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.31, Muc17.48, Muc17.49
378	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	HC; Muc17.38
379	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYEFSSHWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARHGNYVMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC Muc17.25, Muc17.26, Muc17.27, Muc17.28
380	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGMIHPSDSETRLNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARQGIITSVQEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	HC; Muc17.4, Muc17.15, Muc17.16, Muc17.18,

	DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	Muc17.19
381	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKL LIYGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDIATYYCQQFW RTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.23
382	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKL LIYGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFW RTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.24
383	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPK PLISGATNLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDIATYYCQQF WRTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.21
384	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPK PLISGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF WRTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.7
385	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGKAPK PLIYGATNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF WRTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.22
386	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRLLI YRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSY PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.16, Muc17.17, Muc17.34, Muc17.39, Muc17.42, Muc17.49
387	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRL LIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.8, Muc17.27, Muc17.31
388	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRP WIYRTSNLASGIPPRFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQFH DYPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.28
389	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRP WIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEYTLTISSLQSEDFAVYYCQQYH SYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.20
390	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVNYIYWYQQKPGQAPRL	LC;

	LIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHS YPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	Muc17.5, Muc17.15, Muc17.33, Muc17.45, Muc17.48
391	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMFWYQQKPGQAPRL LIYRTSNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.14, Muc17.26, Muc17.30
392	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.13
393	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.11
394	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.9, Muc17.25, Muc17.29
395	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHQ YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC: Muc17.50
396	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.10
397	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKPW IYRTSNLASGVPPRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.12
398	IQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGKAPKPW IYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQFHD YPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.1
399	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVNYIYWYQQKPGKAPKLLI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHS YPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; Muc17.4, Muc17.31, Muc17.32, Muc17.35, Muc17.36, Muc17.387, Muc17.38, Muc17.40,

		Muc17.43, Muc17.47
400	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGK SPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYY CALWYSNHWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CD3
401	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVAYISSGNSAIYYADTVNGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLRYGNSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; CLDN182.12, CLND182.13
402	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVSYISSGNSAIYYADTVNGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLRYGNSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; CLDN182.3, CLDN182.7
403	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTFAEEFRGRVTFTLDTSASTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYYGNSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; CLDN182.14
404	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGITWVRQAPGQG LEWIGEIYPSSGNTFYNEKFKGRVTLTADKSSSAAYMELRSLRSDD TAVYYCARGGGPLRSRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	HC; CLDN182.10, CLND182.11
405	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGITWVRQAPGQG LEWMGEIYPSSGNTFYNEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARGGGPLRSRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	HC; CLDN182.4, CLND182.8

	CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS RDELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSL SPGK	
406	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTFAEEFRGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYYGNSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; CLND182.2, CLND182.17
407	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYFYGNSFVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELT KNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSPGK	HC; CLDN182.1
408	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFNNYWMNWVRQAPGQ GLEWMGQISPGNGNSNFNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRYGNAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	HC; CLND182.5
409	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGQ GLEWIGQIYPGNGNSNFNGKFKARVTLTADKSSSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRFGNAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	HC; CLND182.15, CLND182.16
410	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGQ GLEWMGQIYPGNGNSNFNGKFKARVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRFGNAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	HC; CLDN182.6, CLDN182.9

	DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSR DELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLS PGK	
411	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYYYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND182.7, CLND182.13
412	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLDN182.6, CLND182.15
413	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYFYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND182.2, CLND182.14, CLND182.17
414	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYNFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND182.1
415	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNNYYYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLDN182.3, CLND182.12
416	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQRNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND182.5
417	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFSSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGADFTLTISSLQAEDVAV YYCQNDYYYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLDN182.8, CLND182.11
418	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFSSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQNDYYYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND812.4, CLND182.10
419	DIVMTQSPDSLAVSLGERATMNCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CLND182.9, CLND182.16
420	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD	VH; CD28

	TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSS	
421	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGSIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSS	VH; CD28 (C50S)
422	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGAIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSS	VH; CD28 (C50A)
423	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGGIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSS	VH; CD28 (C50G)
424	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQKPGKAPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG QTYPYTFGGGTKVEIK	VL CD28
425	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; CD28
426	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQQKPGKAPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG QTYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CD28
427	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGCIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD28 Scfv-Fc
428	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGGIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD28 (C50G) Scfv-Fc
429	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGAIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP	CD28 (C50A) scfv-Fc

	GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
430	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGSIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD28 (C50S) scfv-Fc
431	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFSNYYIEWVRQAPGQG LEWMGEILPGNGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGK APKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC QQYNSYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3scfv-Fc
432	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3scfv-Fc
433	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAP KPLIYSTSYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YNNYPLTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3scfv-Fc
434	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKATDYIFSNYYIEWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGNTVYNEKFKDRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSED	DLL3scfv-Fc

	TAVYYCARWGDYALFANWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAP KALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQ YNSYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
435	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQC LEWIGSIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWYQ QKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQGQTYPYTFGCGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD28 (C50S) Scfv(CC)-Fc
436	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQG LEWIGSIYPGNVNTNYNEKFKDRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYFCTRSHYGLDWNFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNIYVWLNWY QQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQGQTYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFE GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD28 (C50S) Scfv(G4S)- Fc
437	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	HC; CD137.U
438	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS NWPPALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CD137.U
439	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ	HC; CD137.B

	DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GK	
440	DIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQKPGQSPR LLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQDGH SFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	LC; CD137.B
441	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv(CL)-Fc
442	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPPALTFGGGTKVEIKREPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv(G4S)-Fc
443	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKEPKSSDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv (6x)-Fc
444	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS NWPPALTFGGGTKVEIKGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQVQLQQ WGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKGLEWIGEI NHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEFE GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv(VLVH) Fc
445	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG	CD137.U(G

	LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPPALTFSGGTKVEIKREPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	99S) scfv-Fc
446	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSFSGYYWSWIRQPPGKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEF EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Uv1 scfv-Fc
447	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSFSGYYWSWVRQAPGK GLEWVSEINHGGYVTYNPSLESRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Uv2 scfv-Fc
448	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFSGYYWSWVRQAPGQ GLEWMGEINHGGYVTYNPSLESRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Uv3 scfv-Fc
449	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKC LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPALTFGCGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv(CC)-Fc

450	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKC LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPALTFGCGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.U scfv(CC)-Fc
451	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.B scfv-Fc
452	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYAQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.b(S6 0A) scfv-fc
453	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYNQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.B (S50N) scfv- fc
454	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGK GLEWVADIKNDGSYTNYAPSLTNRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARELTGTWGQGTMVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGK PGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSSGNQKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYYASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED VAVYYCLQYDRYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFE GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKS	CD137.39 scfv-Fc

	RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
455	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGK GLEWVADIKNDGSYTNYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARELTGTWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKP GSDIIMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPELLIYYASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCLQYDRYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.39v 1 scfv-Fc
456	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGK GLEWVADIKNDGSYTNYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARELTGTWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKP GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYYASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCLQYDRYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.39v 2 scfv-Fc
457	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGK GMEWVGDIKNDGSYTNYAPSLTNRFTISRDNARNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRELTGTWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKP GSDIIMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPELLIYYASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCLQYDRYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.39v 3 scfv-Fc
458	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMSWVRQAPGK GMEWVGDIKNDGSYTNYAPSLTNRFTISRDNARNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCTRELTGTWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKP GSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYYASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCLQYDRYPFTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.39V 4 scfv-Fc
459	QVKLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ VLEWMGEINPGNGHTSYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLHWYQQ KPGKAPKLLIKYASQSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQDSHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY	CD137.Bv1 scfv-Fc

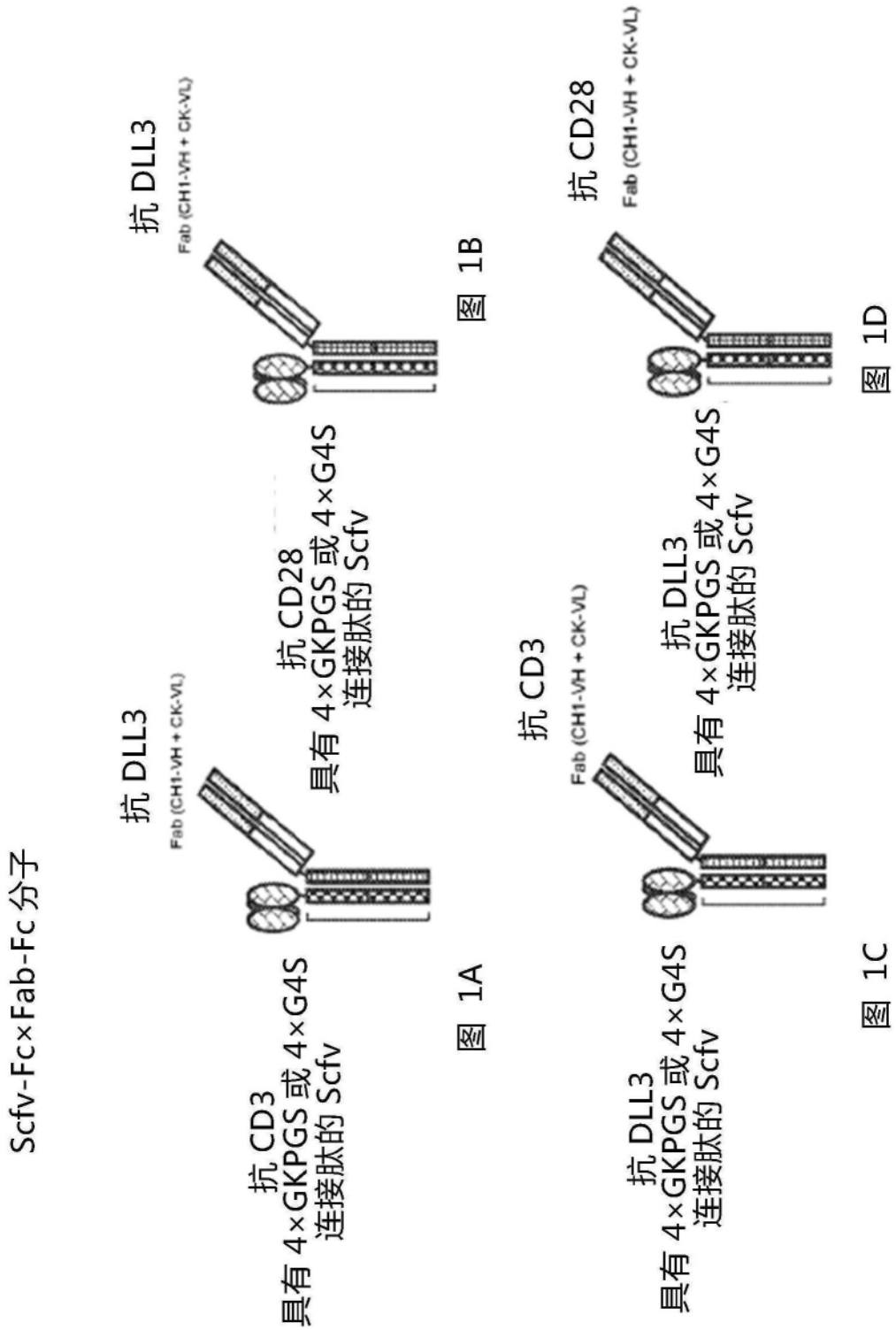
	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
460	QVKLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ VLEWMGEINPGNGHTSYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Bv2 scfv-fc
461	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMEIWVRQAPGQ GLEWIGEINPGNGHTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFKTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCRASQTISDYLHWYQQ KPDQAPKLLIKYASQSISGIPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAAT YYCQDGHSWPPTFGQGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Bv3 scfv-fc
462	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGNGHTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLHWYQQ KPGKAPKLLIKYASQSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQDSHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Bv4 scfv-fc
463	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGNGHTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.Bv5 scfv-fc
464	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPSNGHTKYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLHWYQQ KPGKAPKLLIKYASQSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQDSHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA	CD137.Bv6 scfv-fc

	LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
465	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPSNGHTKYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQ KPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3 scfv-Fc
466	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ CLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPG SGKPGSGKPGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVA WYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSTYPYTFGCGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEF EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3 scfv-Fc
467	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISHHGSSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDWFFYLFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLHSDGKTFLY WYLQKPGQSPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCLQGERLPFTFGQGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DLL3 scfv-Fc
468	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMNWVRQAPGQ GLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGIAVAWYQQK PGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQRLEWMGEINPGNGHTN YSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFTTARA FAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSPPT LSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQKPGQSPRLLIKYASQSIS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQDGHSFPPTFGGGT KVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	DLL3scFv-CD137.BscFv-fc
469	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ	CD137.Bsc

	RLEWMGEINPGNGHTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDIVMTQSPPTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQ QKPGQSPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQDGHSFPPTFGGGTKVEIKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQRLEWMGEINPGNGHT NYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFTTA RAFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSDIVMTQSP PTLSLSPGERVTLSCRASQSISDYLHWYQQKPGQSPRLLIKYASQS ISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQDGHSFPPTFGG GTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	Fv- CD137.Bsc Fv-Fc
470	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMN WVRQAPGQGLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGI AVAWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIK	CD137.BFa b-Fc- DLL3scFv
471	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRK KLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMN WVRQAPGQGLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGI AVAWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIK	CD137.UFa b-Fc- DLL3scFv
472	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQ RLEWMGEINPGNGHTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS	CD137.BFa b-Fc- DLL3scFv

	HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRK KLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMN WVRQAPGQGLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGI AVAWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIK	
473	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKG LEWIGEINHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDYGPGNYDWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVEGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP GKSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYFMN WVRQAPGQGLEWMGVINPYNDITIYNQKFQGRVTMTVDRSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAREGVLYDGYYEGAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGI AVAWYQQKPGKAPKLLIYAASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSTYPYTFGQGTKLEIK	CD137.UFab-Fc-DLL3scFv
474	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYEFSSHWMNWVRQMPGK CLEWMGQIYPGDGDINYNEKFRGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHGNYVMDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGS GKPGSIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMFWYQQKPGK APKPWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQFHDYPRTFGCGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Muc17scfv-fc
475	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGITWVRQAPGQG LEWMGEIYPSSGNTFYNEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARGGGPLRSRYFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSG KPGSGKPGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFSSGNQK NYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQNDYYYPLTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CLDN182.scfv-Fc
476	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGK GLEWVSYISSGNSAIYYADTVNGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLRYGNSFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPG SGKPGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYL TWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQNNYYYPLTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPA	CLDN182.scfv-Fc

	PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
477	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFNNYWMNWVRQAPGQ GLEWMGQISPGNGNSNFNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRYGNAMDYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGK PGSGKPGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQRN YLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQNAYFYPYTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CLDN182. scfv-Fc
478	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTNTGEPTFAEEFRGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYYGNSFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQNNYFYPLTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CLDN182. scfv-Fc
479	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPGNGHTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSFTTARAFAYWGQGTTVTVSSGKPGSGKPGSGKP GSGKPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLHWYQQ KPGKAPKLLIKYASQSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQDSHSFPPTFGGGTKVEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKKLTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD137.bV8 scfv-Fc


Scfv-Fc×Fab-Fc 分子
抗 DLL3
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 CD3
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv
图 1A
抗 DLL3
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 CD28
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv
图 1B
抗 CD3
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 DLL3
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv
图 1C
抗 CD28
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 DLL3
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv
图 1D

Scfv-Fc×Fab-Fc 分子
抗 DLL3
Fab (CH1-VH + CK-VL)
具有电荷对或杵臼突变的 IgG1
Fc 异二聚体
通过引入 N297A/G 突变或 LLP
突变最小化 Fc 效应子功能
抗 CD137
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv

图 1E

抗 CD137
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 DLL3
具有 4×GKPGS 或 4×G4S
连接肽的 Scfv

图 1F

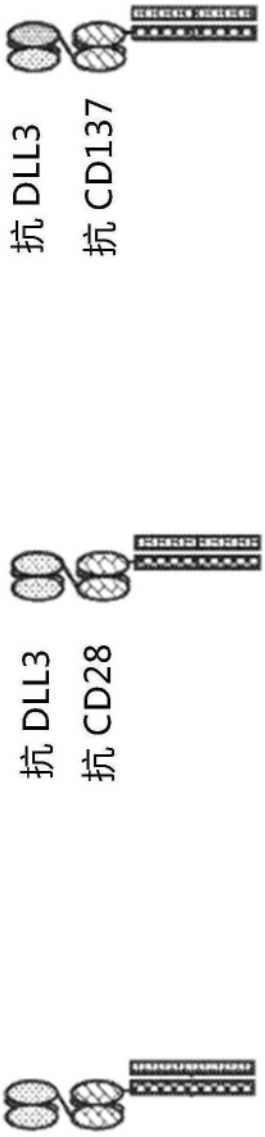


图 2A

图 2B

图 2C

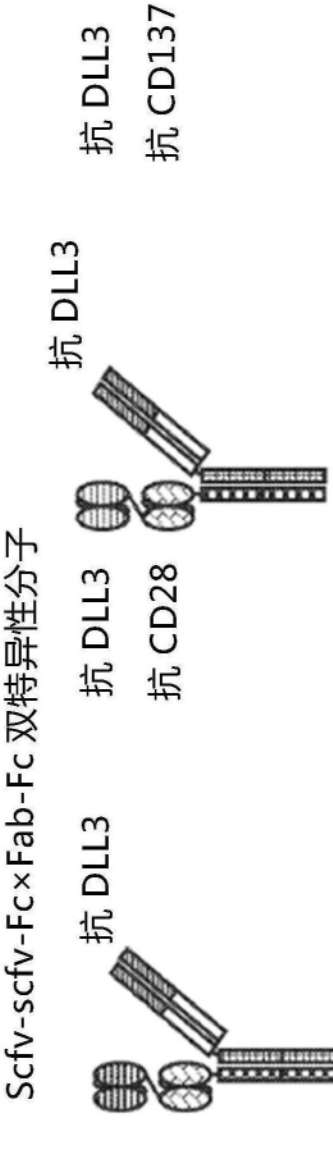


图 2D

图 2E

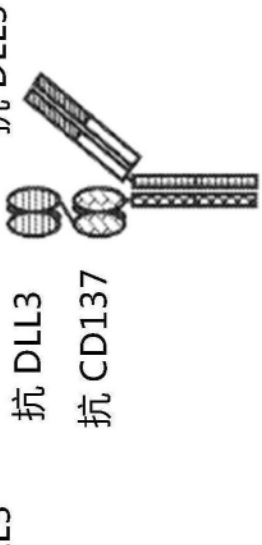


图 2F

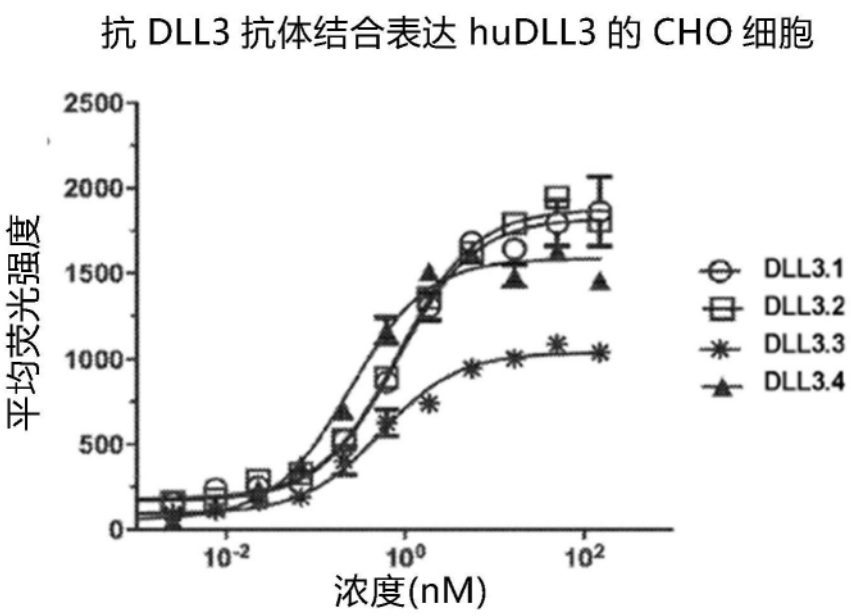

抗 DLL3 抗体结合表达 huDLL3 的 CHO 细胞
平均荧光强度
2500
2000
1500
1000
500
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)
DLL3.1
DLL3.2
DLL3.3
DLL3.4

图3A

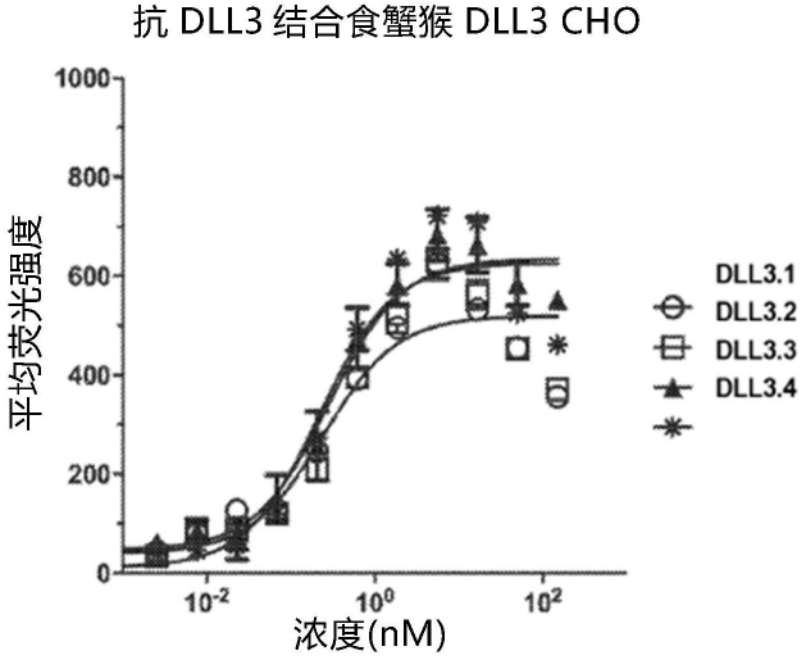

抗 DLL3 结合食蟹猴 DLL3 CHO
平均荧光强度
1000
800
600
400
200
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)
DLL3.1
DLL3.2
DLL3.3
DLL3.4

图3B

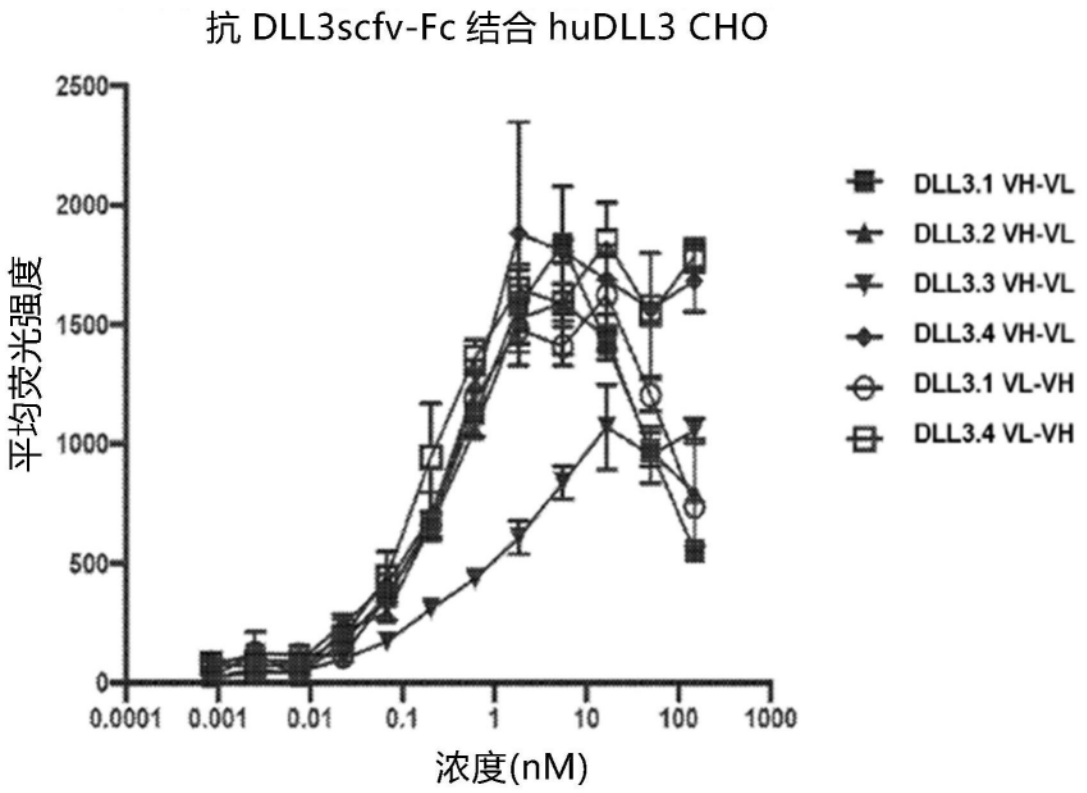

抗 DLL3scfv-Fc 结合 huDLL3 CHO
平均荧光强度
2500
2000
1500
1000
500
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
浓度(nM)
DLL3.1 VH-VL
DLL3.2 VH-VL
DLL3.3 VH-VL
DLL3.4 VH-VL
DLL3.1 VL-VH
DLL3.4 VL-VH

图4

DLL3Fab-Fc×CD3scfv-fc 介导的人 PBMC 细胞对表达 huDLL3 的 CHO 细胞的杀伤

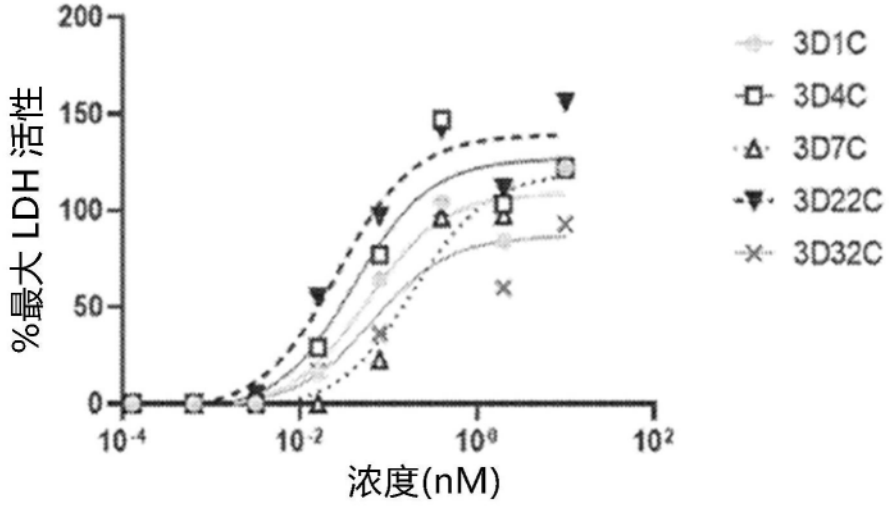


图5

在存在表达 huDLL3 的 CHO 细胞的情况下，DLL3Fab-Fc×CD3scfv-fc 介导的人 PBMC 细胞激活

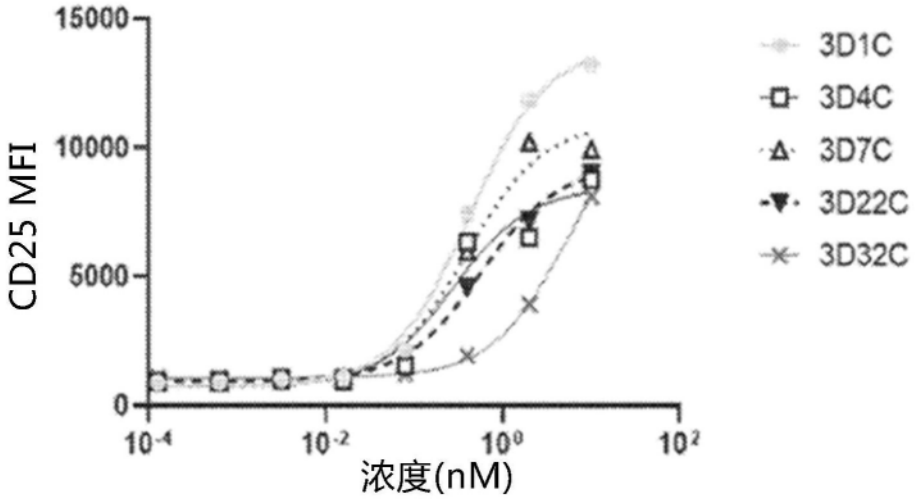


图6

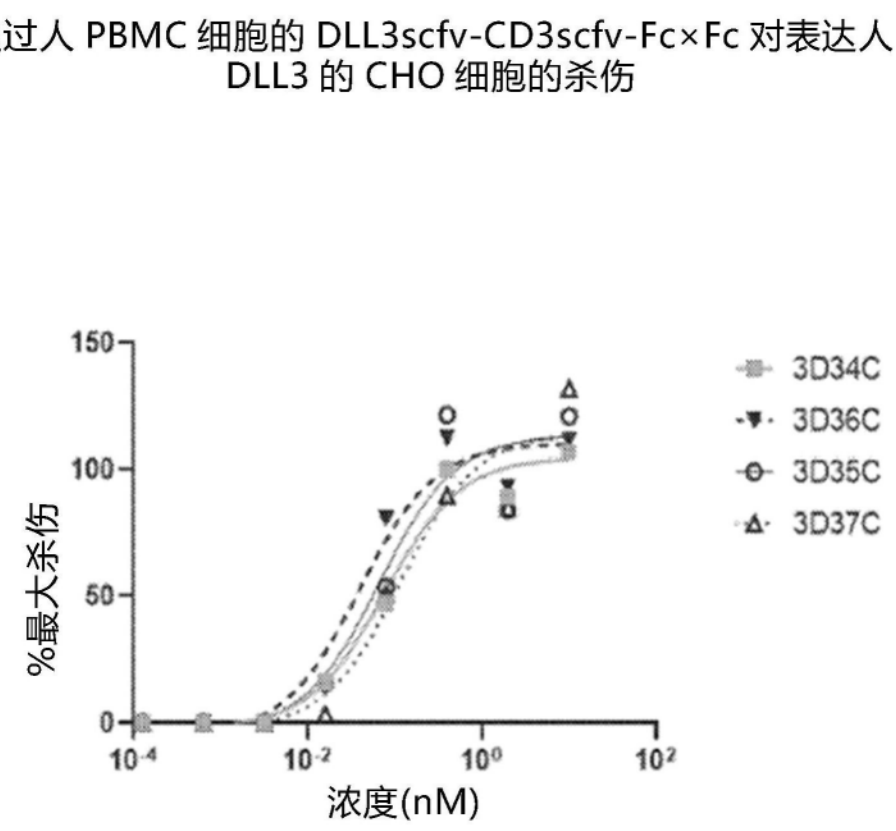

通过人 PBMC 细胞的 DLL3scfv-CD3scfv-Fc×Fc 对表达人 DLL3 的 CHO 细胞的杀伤
150
100
50
0
%最大杀伤
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D34C
3D36C
3D35C
3D37C

图7

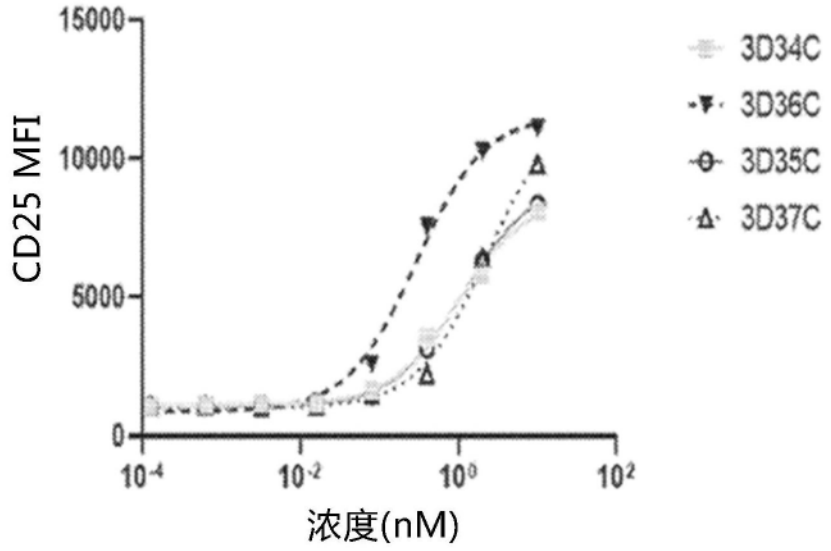

在存在表达 huDLL3 的 CHO 细胞的情况下，
DLL3scfv-CD3scfv-Fc×Fc 介导的人 PBMC 细胞激活
CD25 MFI
15000
10000
5000
0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D34C
3D36C
3D35C
3D37C

图8

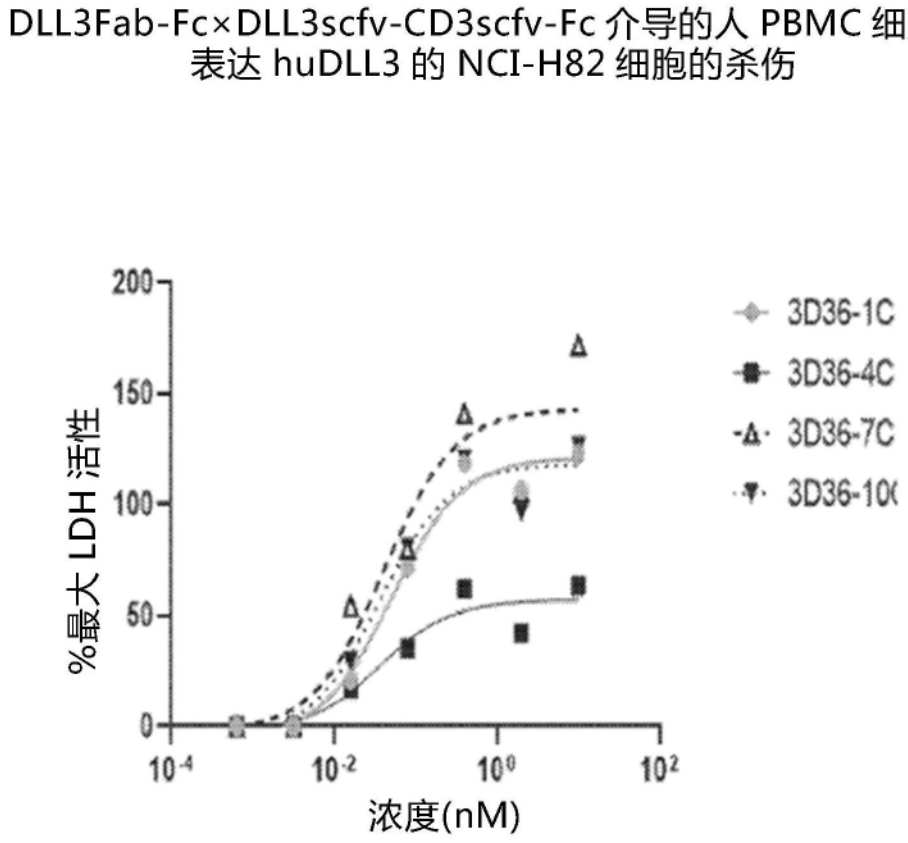

DLL3Fab-Fc×DLL3scfv-CD3scfv-Fc 介导的人 PBMC 细胞对
表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞的杀伤
%最大 LDH 活性
200
150
100
50
0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D36-1C
3D36-4C
3D36-7C
3D36-10(

图9A

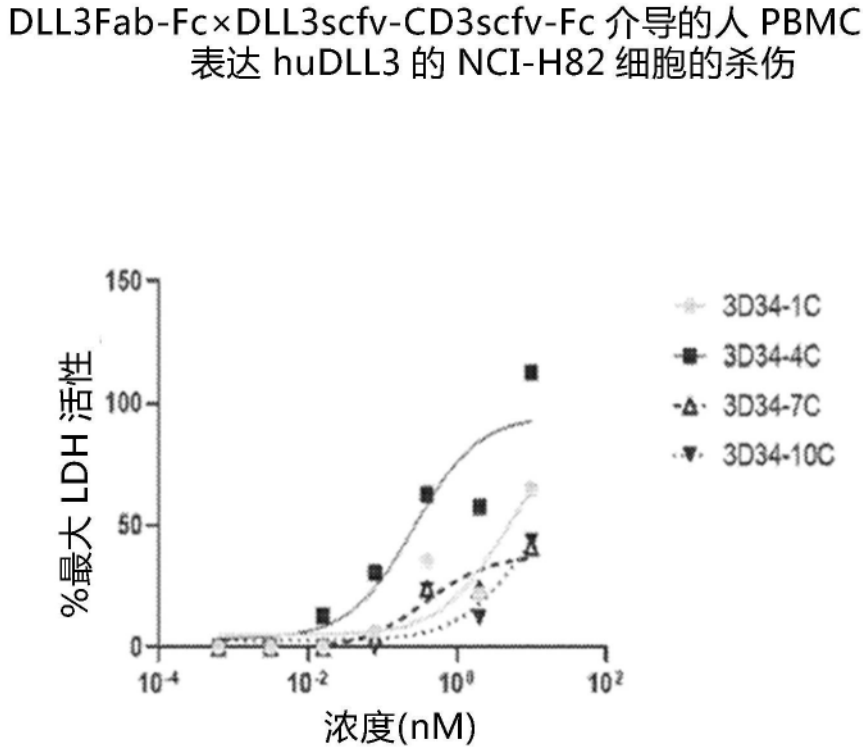

DLL3Fab-Fc×DLL3scfv-CD3scfv-Fc 介导的人 PBMC 细胞对
表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞的杀伤
%最大 LDH 活性
150
100
50
0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D34-1C
3D34-4C
3D34-7C
3D34-10C

图9B

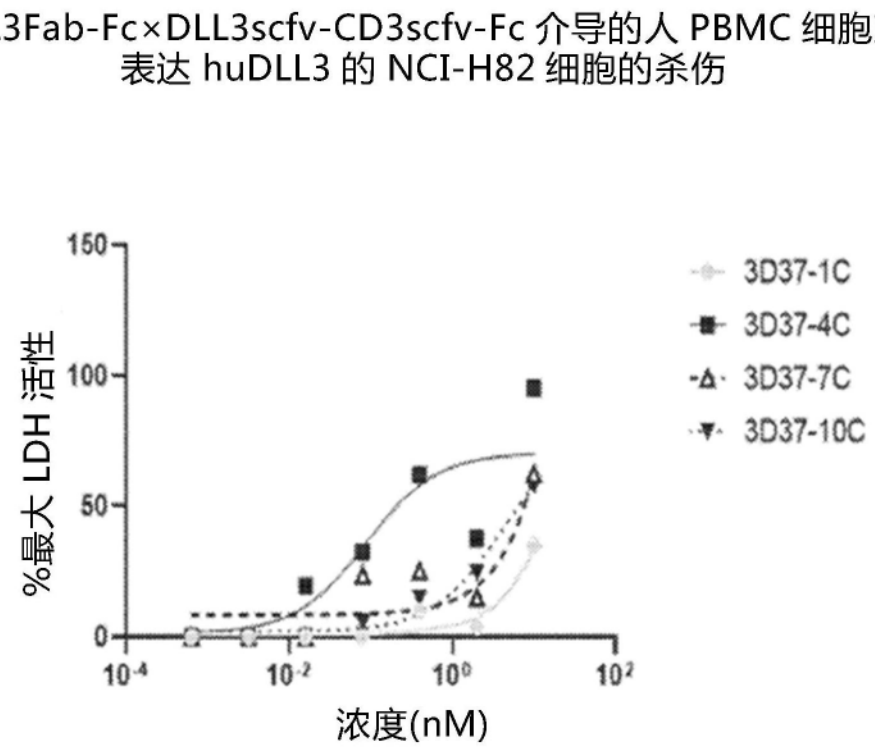

DLL3Fab-Fc×DLL3scfv-CD3scfv-Fc 介导的人 PBMC 细胞对
表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞的杀伤
%最大 LDH 活性
150
100
50
0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D37-1C
3D37-4C
3D37-7C
3D37-10C

图9C

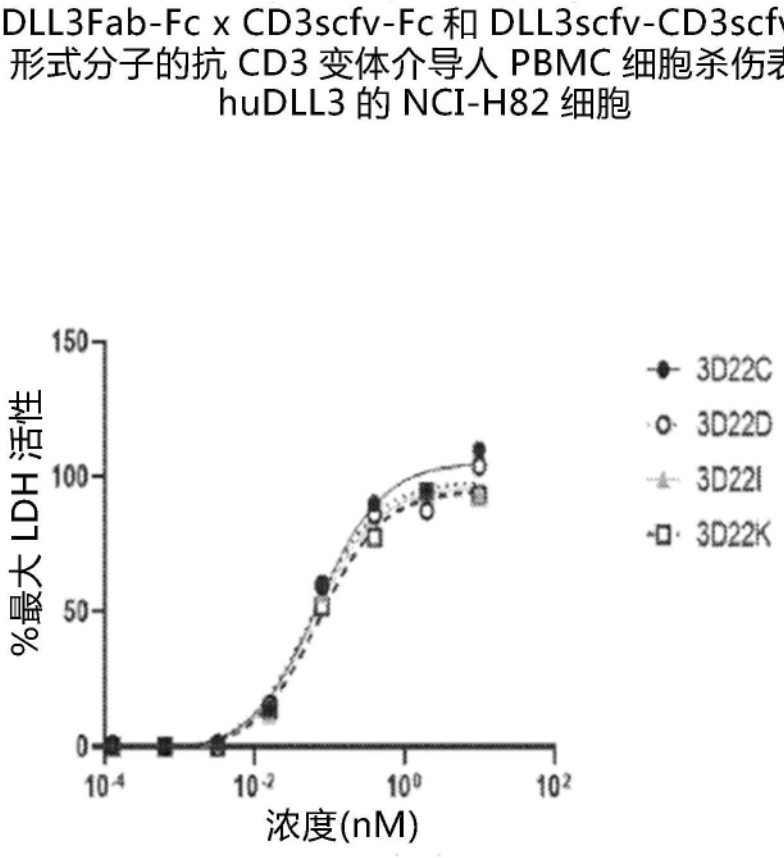

DLL3Fab-Fc x CD3scfv-Fc 和 DLL3scfv-CD3scfv-Fc
形式分子的抗 CD3 变体介导人 PBMC 细胞杀伤表达
huDLL3 的 NCI-H82 细胞
%最大 LDH 活性
150
100
50
0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D22C
3D22D
3D22I
3D22K

图10A

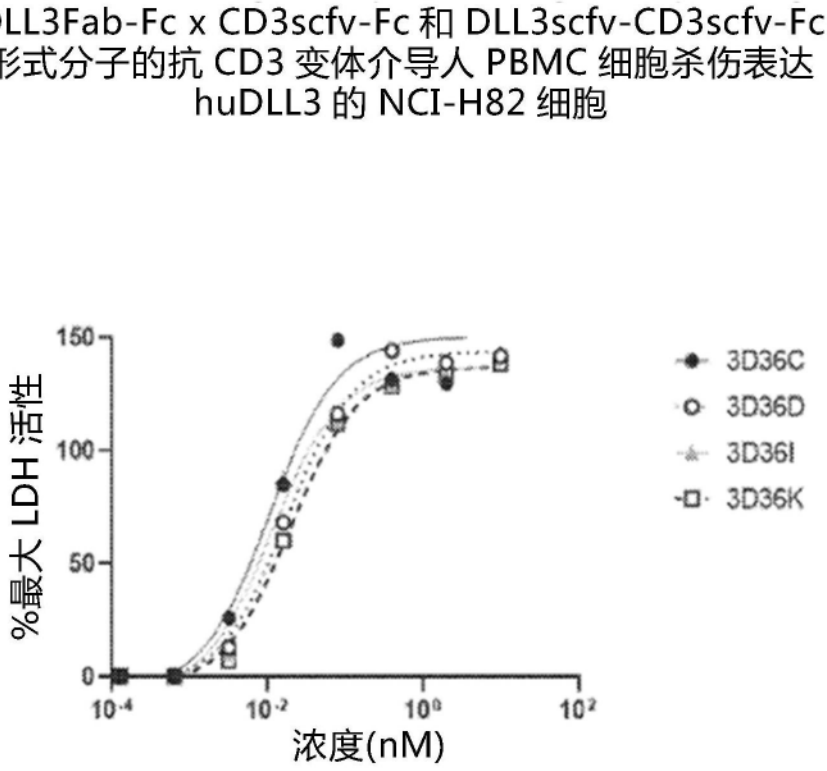

DLL3Fab-Fc x CD3scfv-Fc 和 DLL3scfv-CD3scfv-Fc
形式分子的抗 CD3 变体介导人 PBMC 细胞杀伤表达
huDLL3 的 NCI-H82 细胞
%最大 LDH 活性
150
100
50
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度(nM)
3D36C
3D36D
3D36I
3D36K

图10B

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌

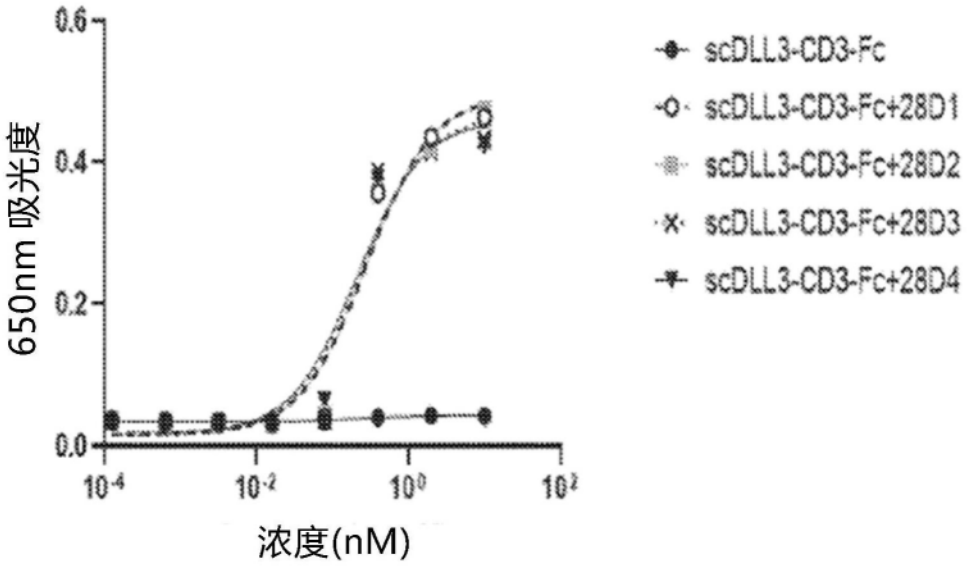


图11A

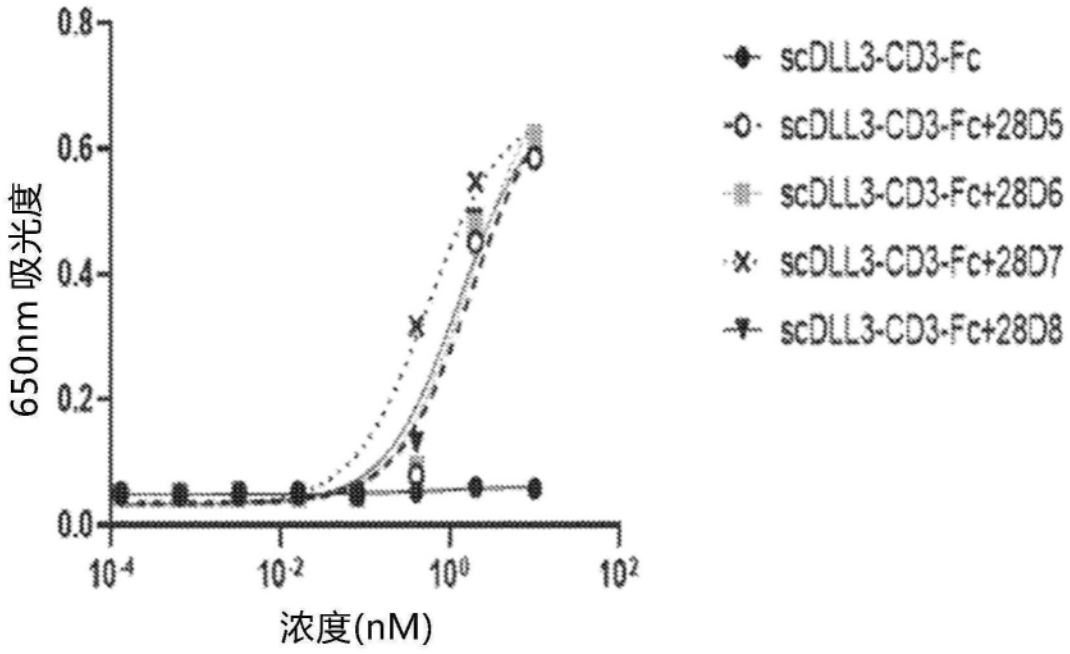

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌
650nm 吸光度
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
scDLL3-CD3-Fc
scDLL3-CD3-Fc+28D5
scDLL3-CD3-Fc+28D6
scDLL3-CD3-Fc+28D7
scDLL3-CD3-Fc+28D8

图11B

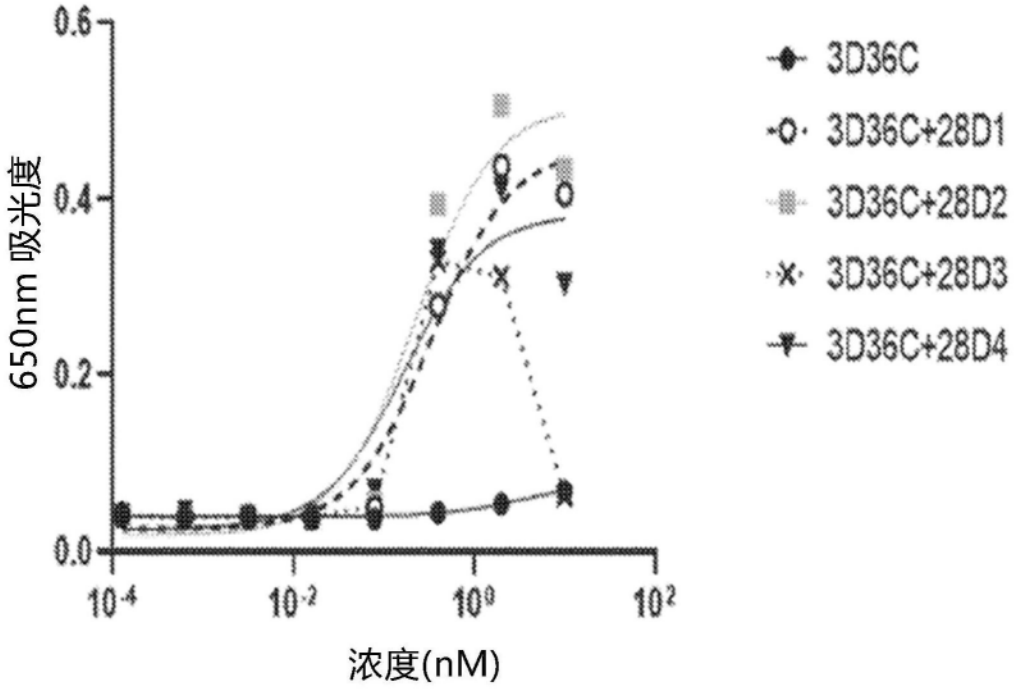

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌
650nm 吸光度
0.6
0.4
0.2
0.0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D36C
3D36C+28D1
3D36C+28D2
3D36C+28D3
3D36C+28D4

图11C

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌

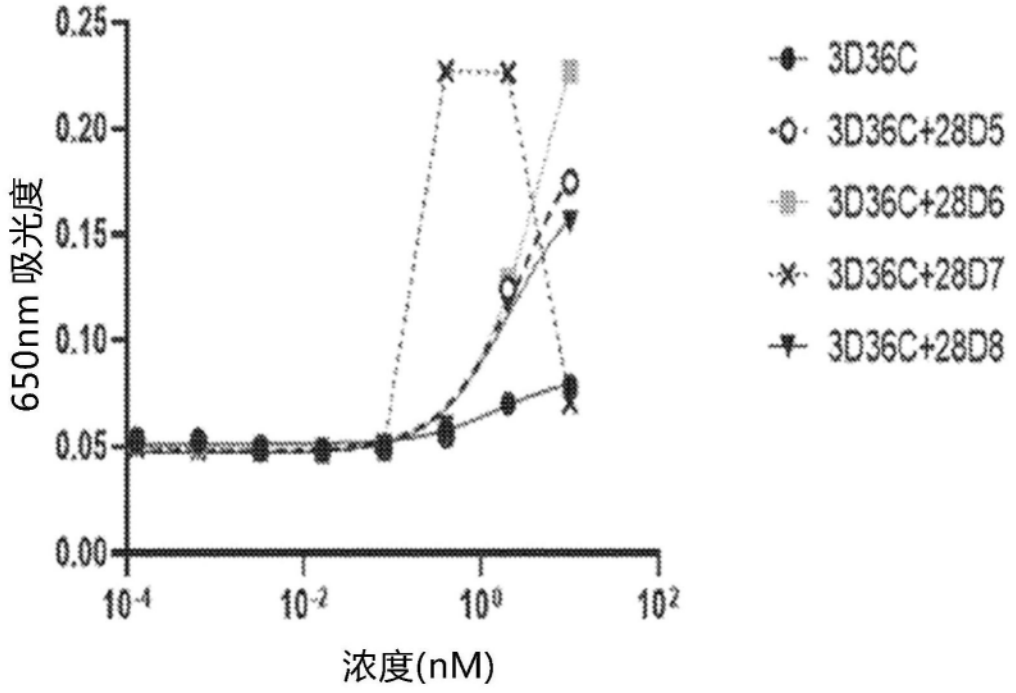


图11D

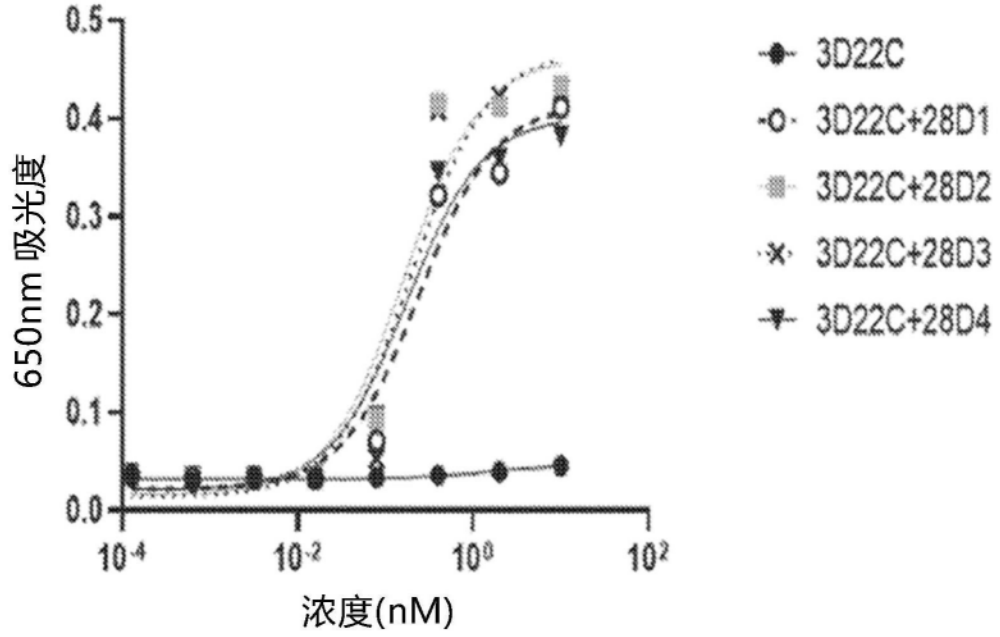

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌
650nm 吸光度
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D22C
3D22C+28D1
3D22C+28D2
3D22C+28D3
3D22C+28D4

图11E

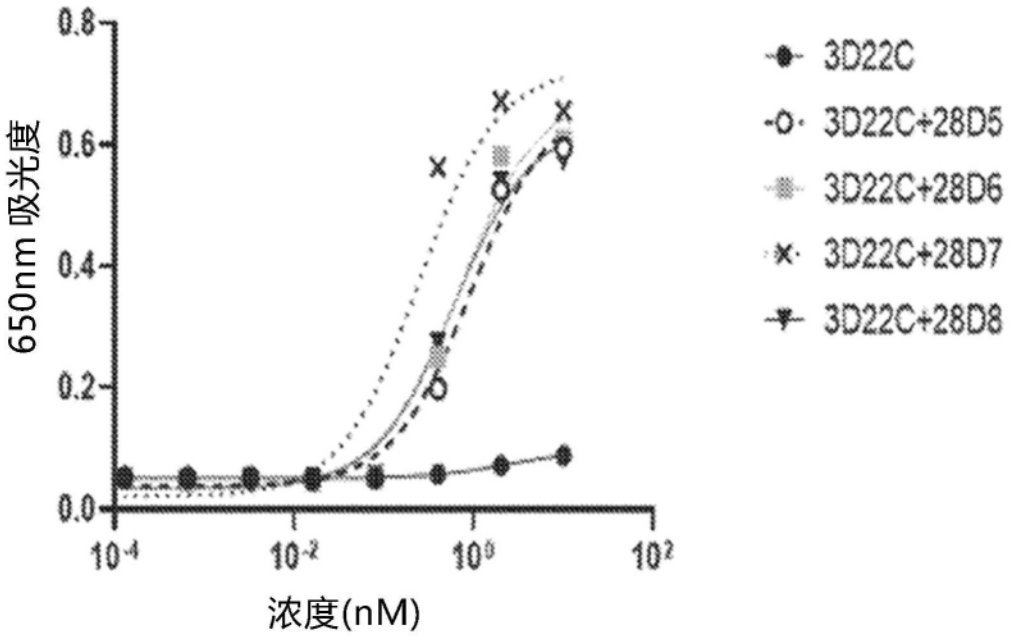

在表达 huDLL3 的 NCI-H82 细胞与 DLL3scfv-CD3scfv-scFc 或 DLL3Fab-CD3scfv-Fc 共同存在的情况下，DLL3Fab-Fc× CD28Scfv-Fc 介导的 huPBMC 的 IL-2 分泌
650nm 吸光度
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10-4
10-2
100
102
浓度(nM)
3D22C
3D22C+28D5
3D22C+28D6
3D22C+28D7
3D22C+28D8

图11F

利用各种 CD3 亲和变体对 HEK293 瞬时表达的和蛋白 A 纯化的的双特异性分子进行 HPLC 尺寸排阻色谱分析

名称	DLL3 抗体	CD3 变体	浓度(ug/ml)	%HMW	%主峰	%LMW
3D4B	D139A	Y52cA	602.7	2.1	97.7	0.2
3D4C	D139A	WT	511.4	2.5	97.0	0.6
3D4D	D139A	Y52cI	803.6	1.8	97.8	0.3
3D4E	D139A	Y52cL	351.6	2.1	97.3	0.6
3D4F	D139A	Y52cV	477.1	2	97.3	0.6
3D4G	D139A	Y52cS	288.8	2.3	97.2	0.5
3D4H	D139A	N35D	2070	2.2	97.2	0.6
3D4I	D139A	A101E	511.4	1.6	97.5	0.9
3D4J	D139A	A101D	1297.2	1.9	97.0	1.1
3D4K	D139A	A101N	449	1.8	97.4	0.8
3D4L	D139A	W100eY	267	3.3	96.1	0.6

图12

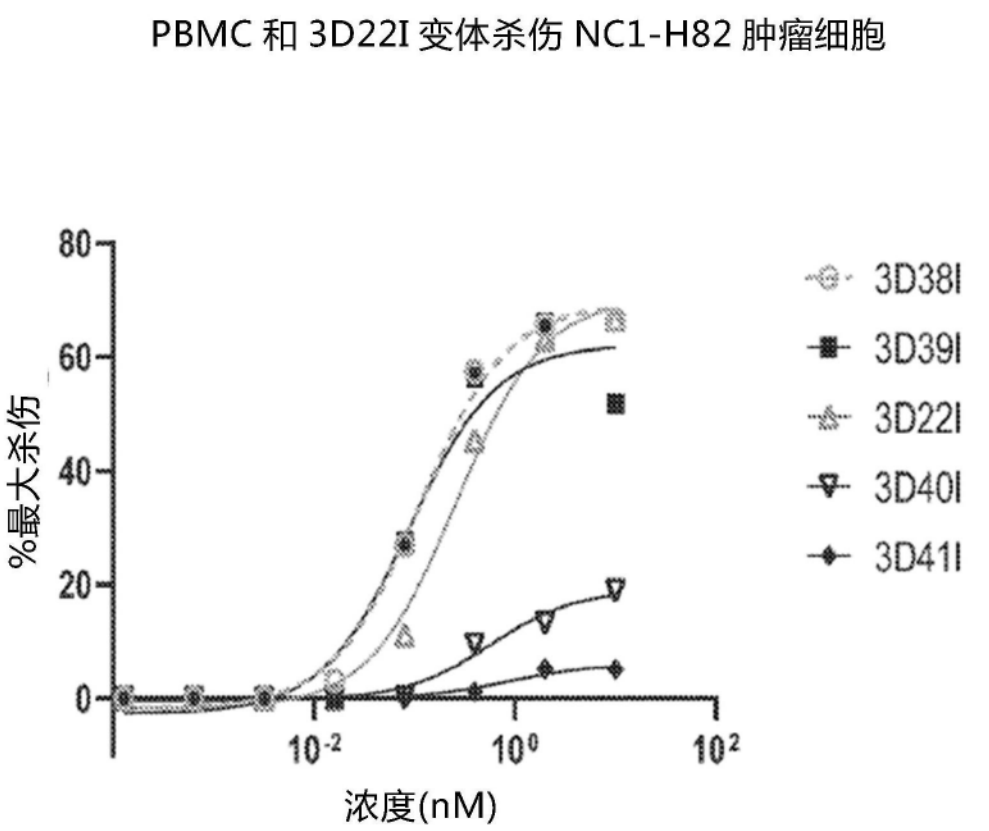

PBMC 和 3D22I 变体杀伤 NC1-H82 肿瘤细胞
%最大杀伤
80
60
40
20
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)
3D38I
3D39I
3D22I
3D40I
3D41I

图13

在 NC1-H82 肿瘤细胞存在的情况下，在用 3D22I 变体刺激时 PBMC 的 CD25 表达

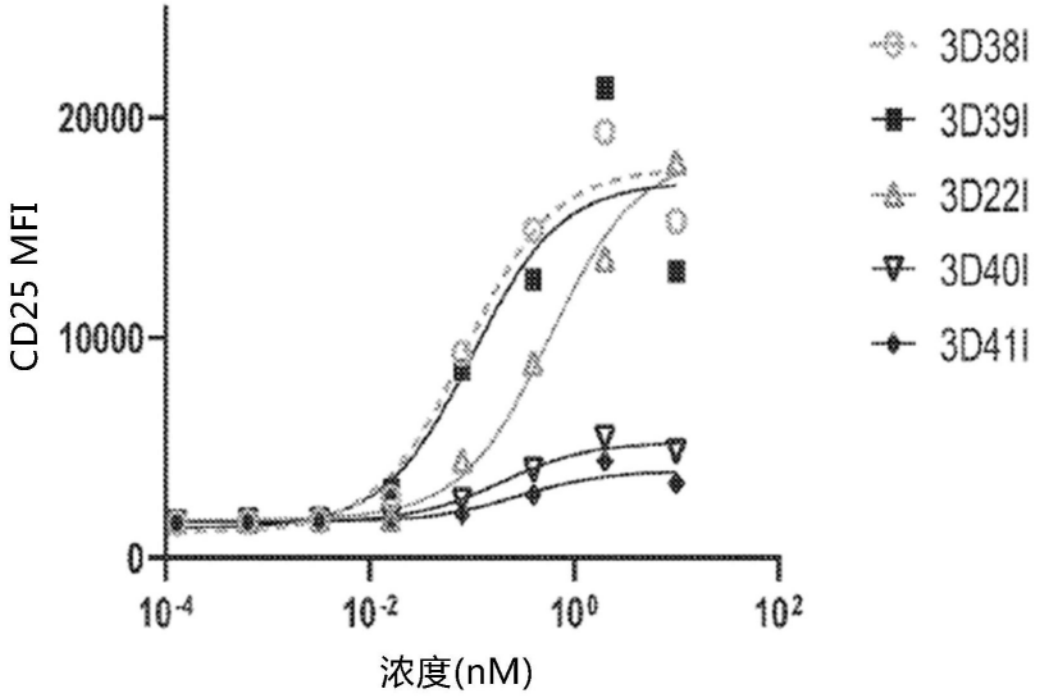


图14

DLL3 scfv x CD3scfv×DLL3 Fab 变体 3D45I 比 3D39I 更有效地刺激 PBMC 杀伤 NCI-H82 细胞

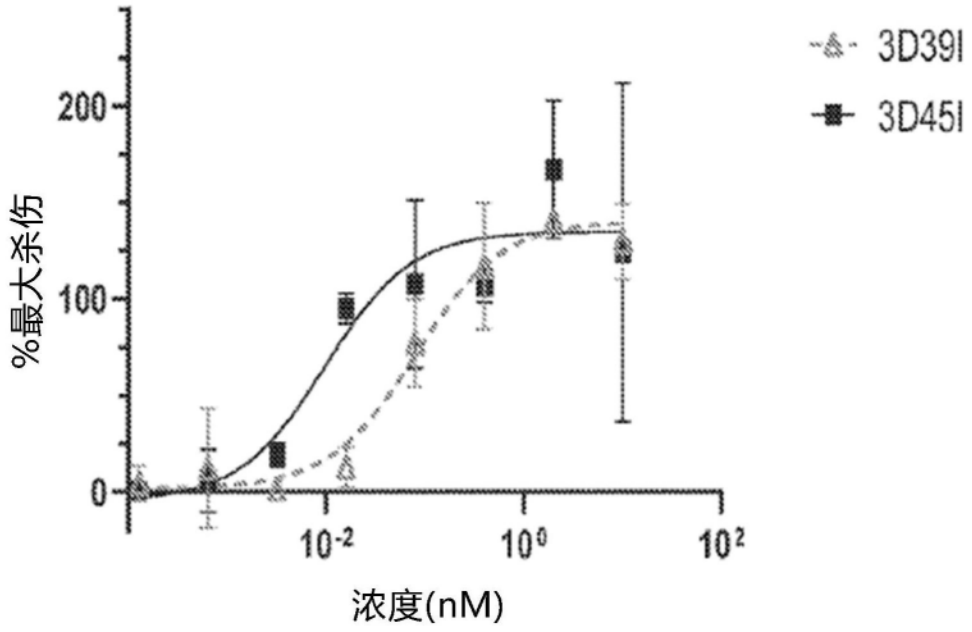


图15

在 NCI-H82 细胞存在的情况下，DLL3 scfv x CD3scfv x DLL3 Fab 变体 3D45I 比 3D39I 更有效地刺激 PBMC 表达 CD25

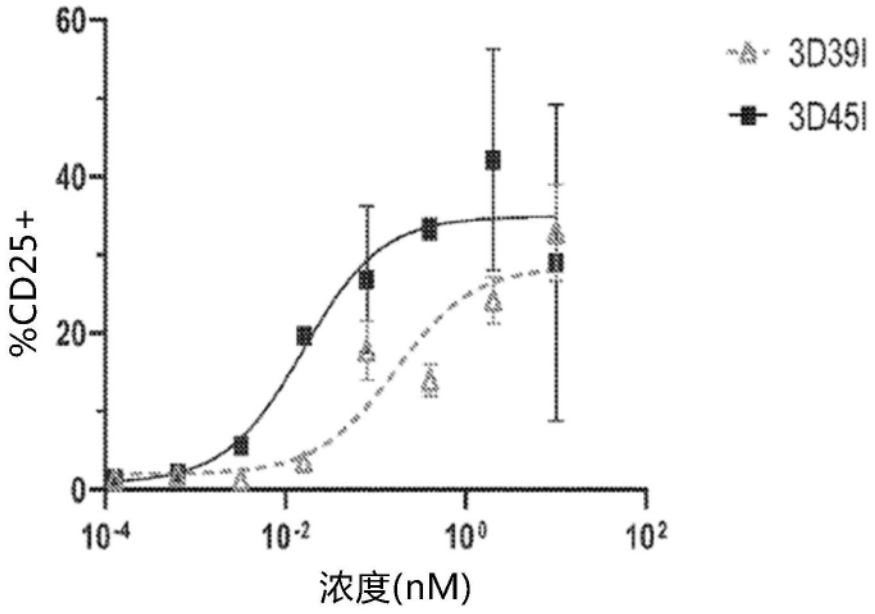


图16

相比单独使用 3DBM，CD28scfv-Fc x DLL3Fab-Fc 双特异性分子联合 50M CD3-DLL3 基准 3DBM 更好地激活 T 细胞分泌 IL-2

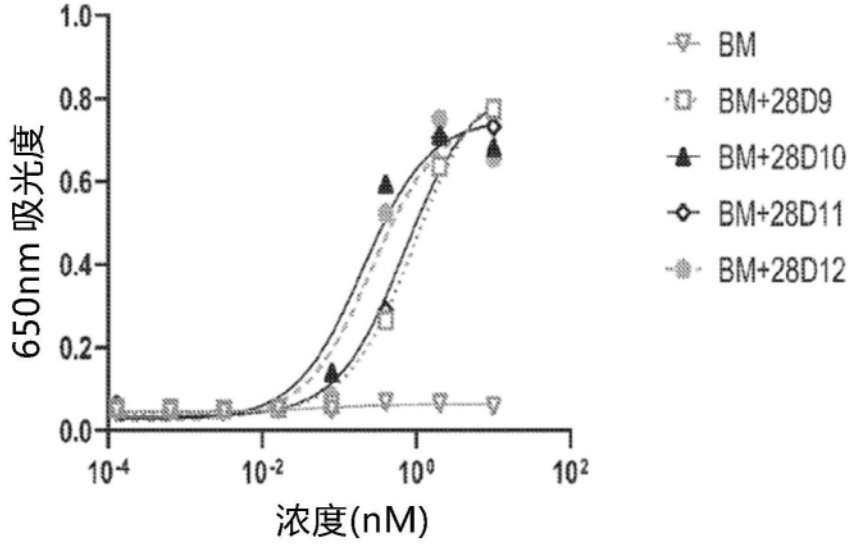


图17

在 NCI-H82 细胞存在的情况下，当联合 50pM 的基准 3DBM 时，被设计移除抗 CD28 Scfv 中游离半胱氨酸的 CD28-Scfv-Fc（C50S）×DLL3-Fab-Fc 变体 28D13 和 28D15 与亲本分子 28D10 类似地诱导 PBMC 分泌 IL-2

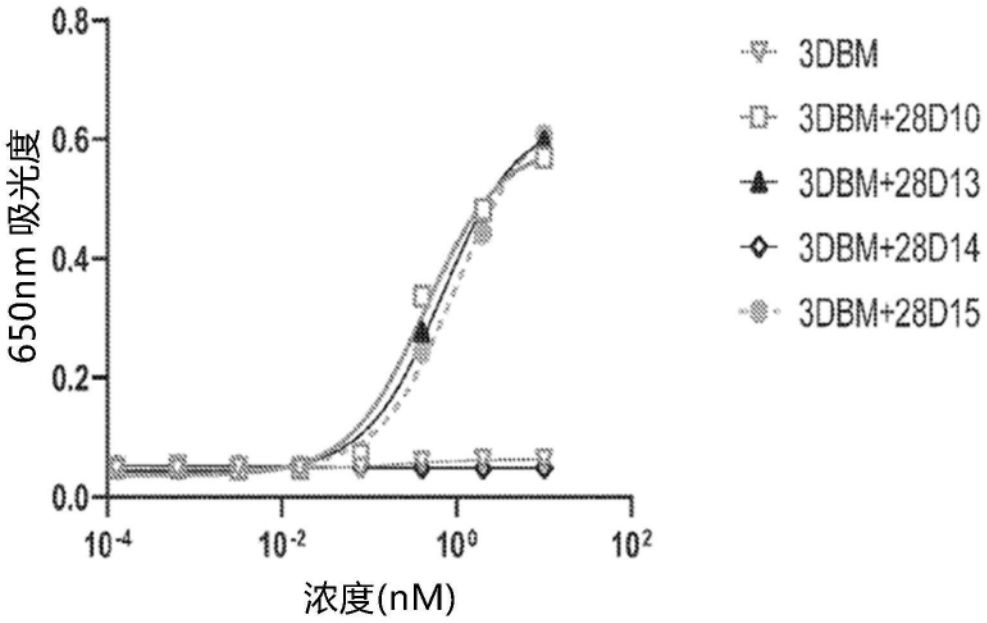


图18

当与 50pM CD3×DLL3 T 细胞接合器基准（BM）分子联合使用时，乌瑞芦单抗增加 IFNγ分泌

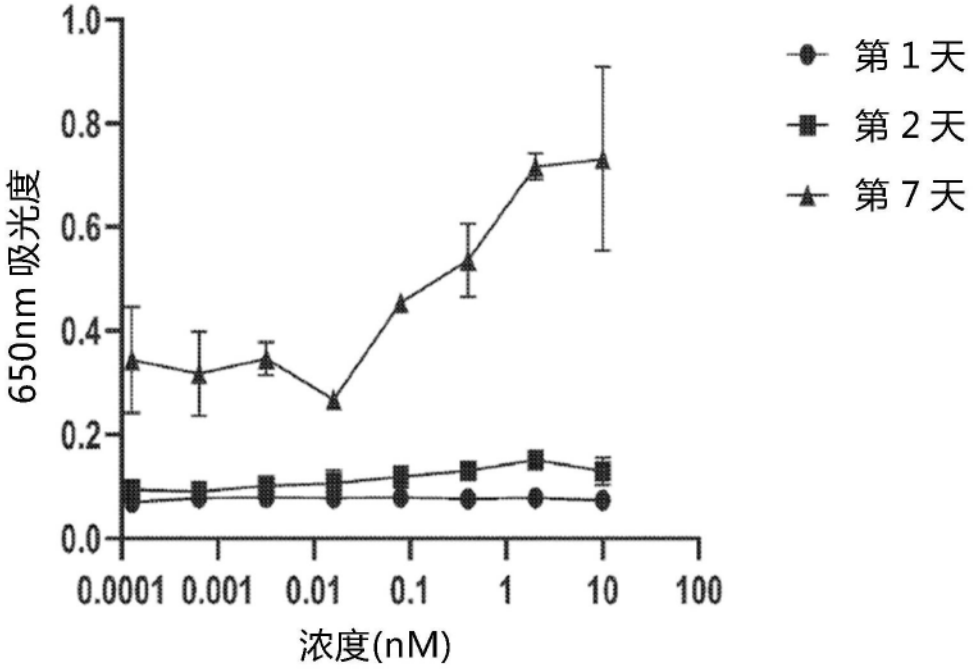


图19A

当与 50pM CD3×DLL3 T 细胞接合器基准(BM)分子联合使用时 ,4-1BB Fab-Fc×DLL3scfv-Fc 双特异性 4D3 增加 IFNγ分泌

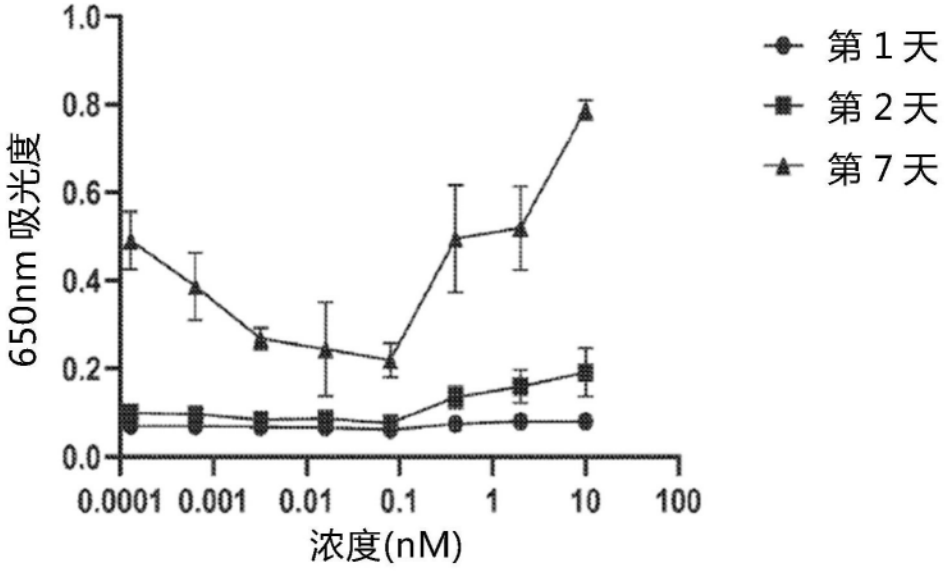


图19B

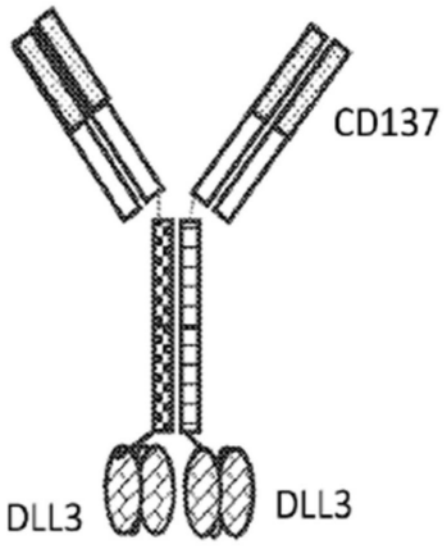


图20A

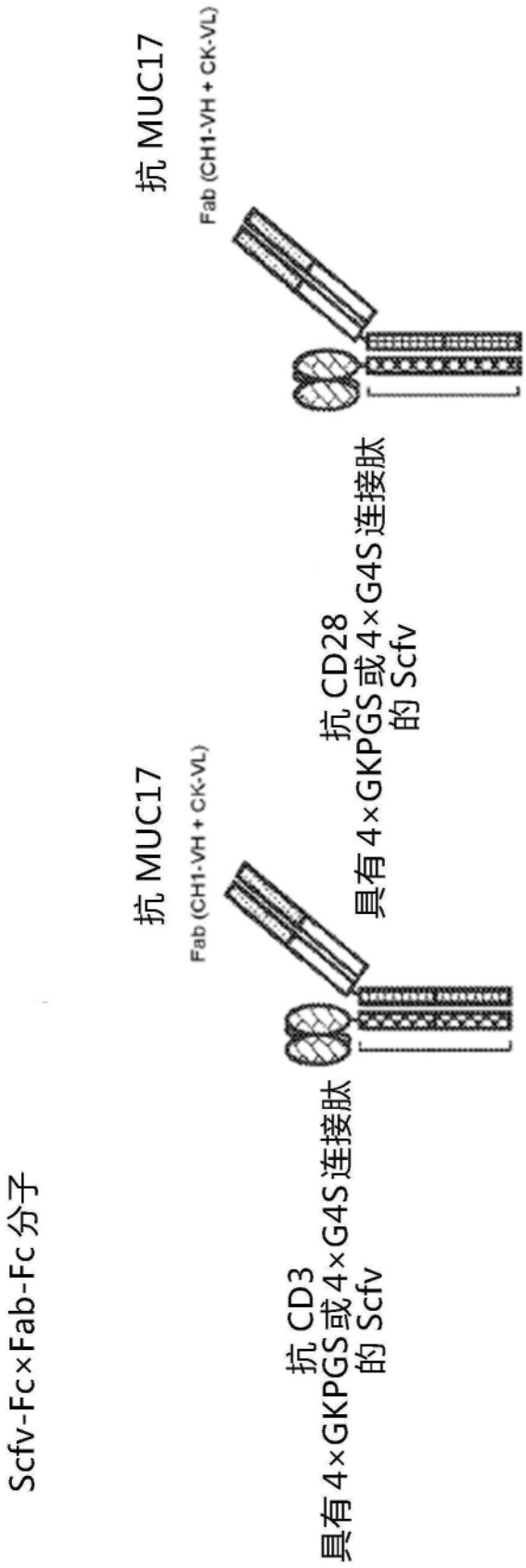
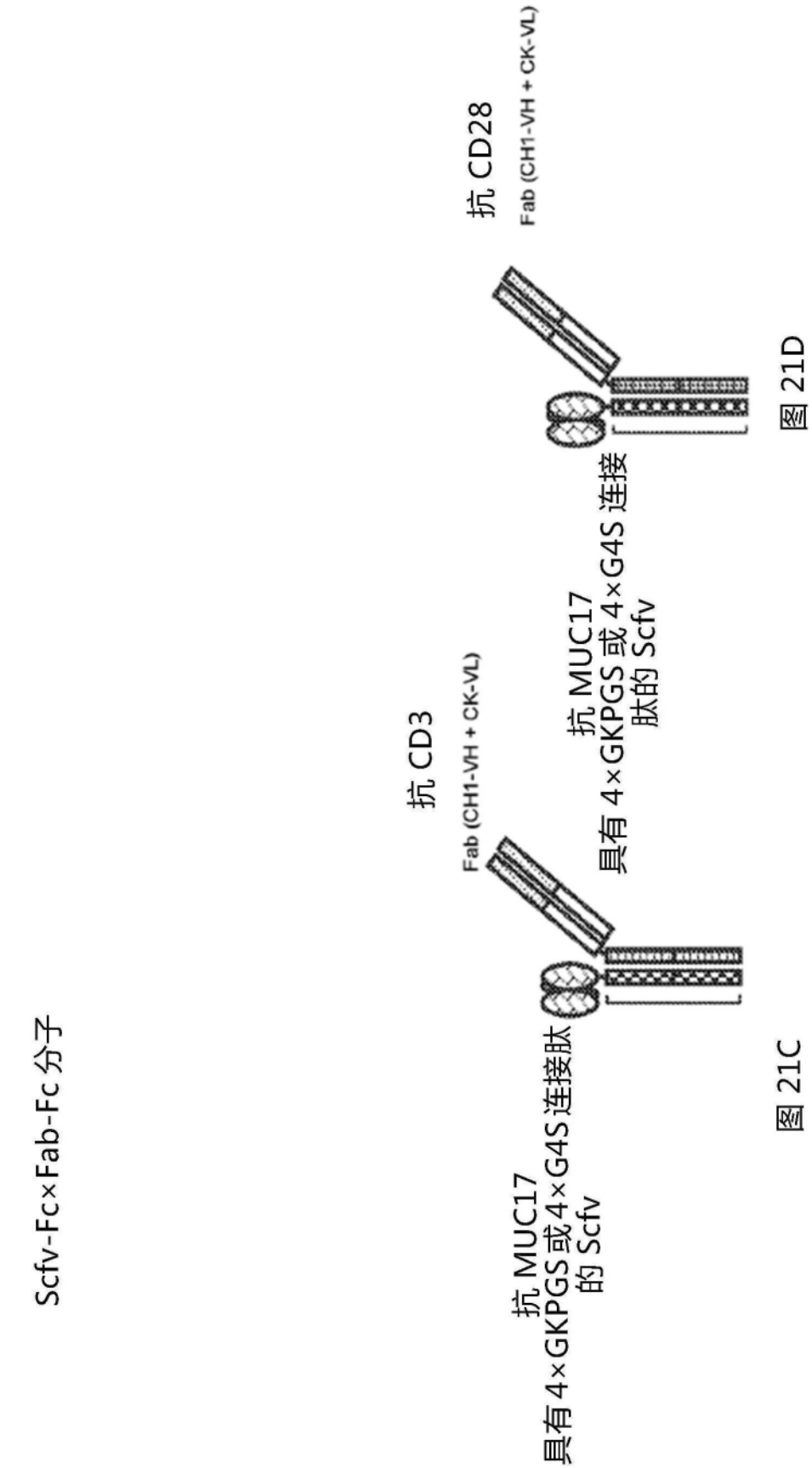

Scfv-Fc×Fab-Fc 分子
抗 CD3
具有 4×GKPGS或4×G4S连接肽
的 Scfv
抗 MUC17
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 CD28
具有 4×GKPGS或4×G4S连接肽
的 Scfv
抗 MUC17
Fab (CH1-VH + CK-VL)

图 21A

图 21B


Scfv-Fc×Fab-Fc 分子
抗 MUC17
具有 4×GKPGS 或 4×G4S 连接肽
的 Scfv
抗 CD3
Fab (CH1-VH + CK-VL)
图 21C
抗 MUC17
具有 4×GKPGS 或 4×G4S 连接
肽的 Scfv
抗 CD28
Fab (CH1-VH + CK-VL)
图 21D

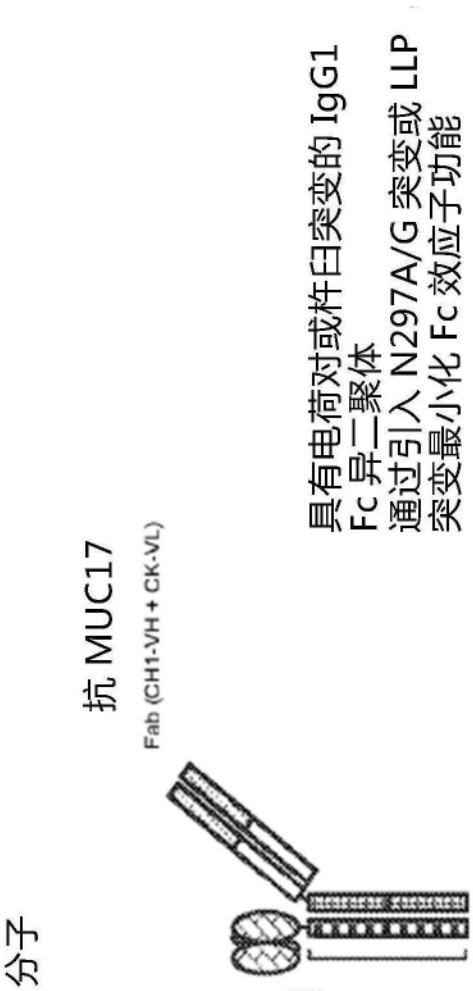

Scfv-Fc×Fab-Fc 分子
抗 MUC17
Fab (CH1-VH + CK-VL)
具有电荷对或杵臼突变的 IgG1
Fc 异二聚体
通过引入 N297A/G 突变或 LLP
突变最小化 Fc 效应子功能
抗 CD137
具有 4×GKPGS 或 4×G4S 连
接肽的 Scfv

图 21E

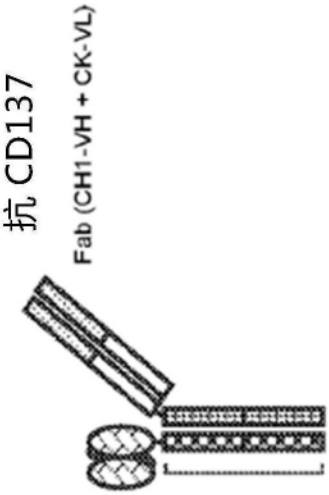

抗 CD137
Fab (CH1-VH + CK-VL)
抗 MUC17
具有 4×GKPGS 或 4×G4S 连接
肽的 Scfv

图 21F

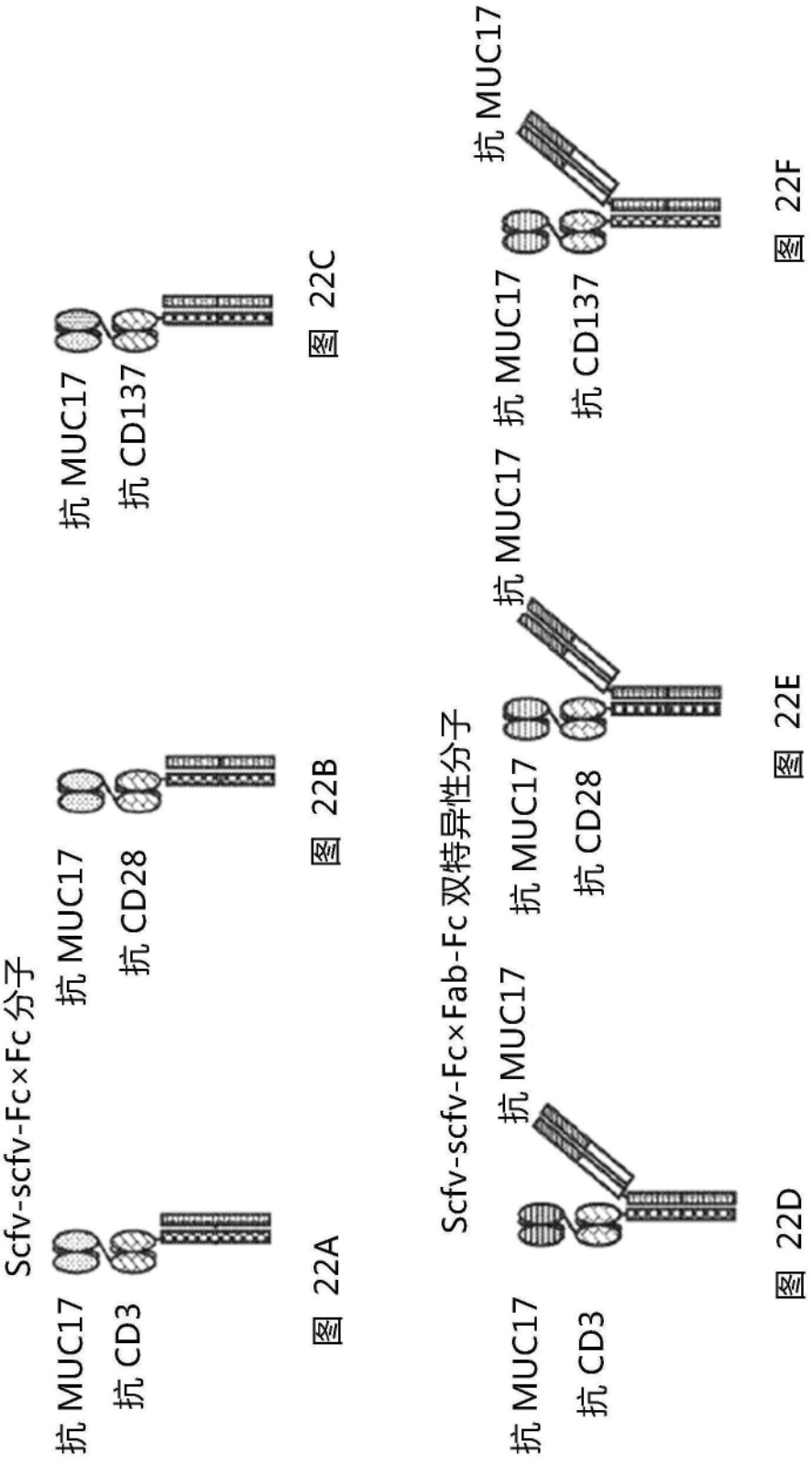


图 22A 图 22B 图 22C 图 22D 图 22E 图 22F

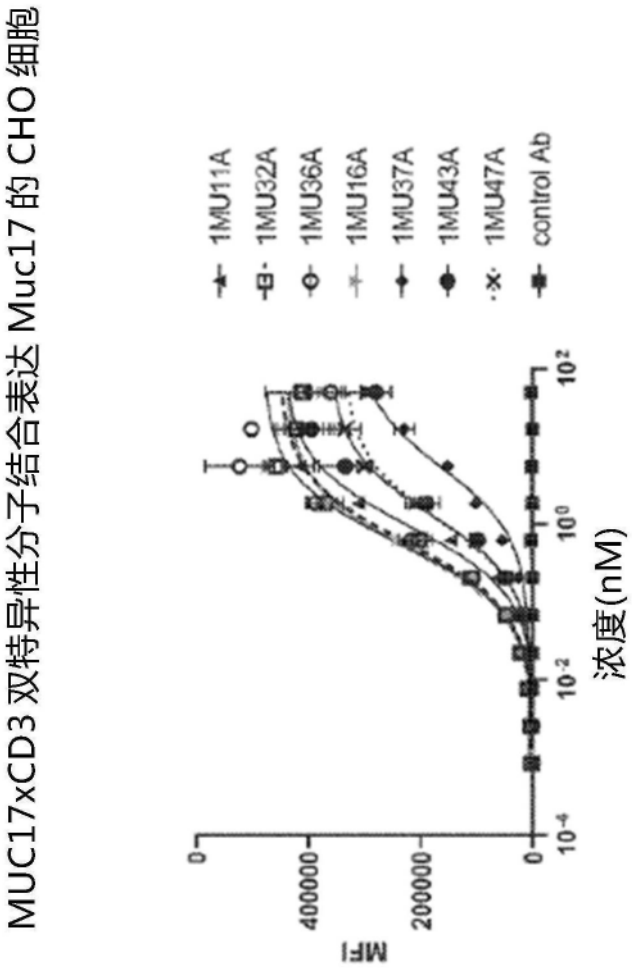

MUC17xCD3 双特异性分子结合表达 Muc17 的 CHO 细胞
1MU11A
1MU32A
1MU36A
1MU16A
1MU37A
1MU43A
1MU47A
control Ab
MFI
0
200000
400000
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度(nM)

图23

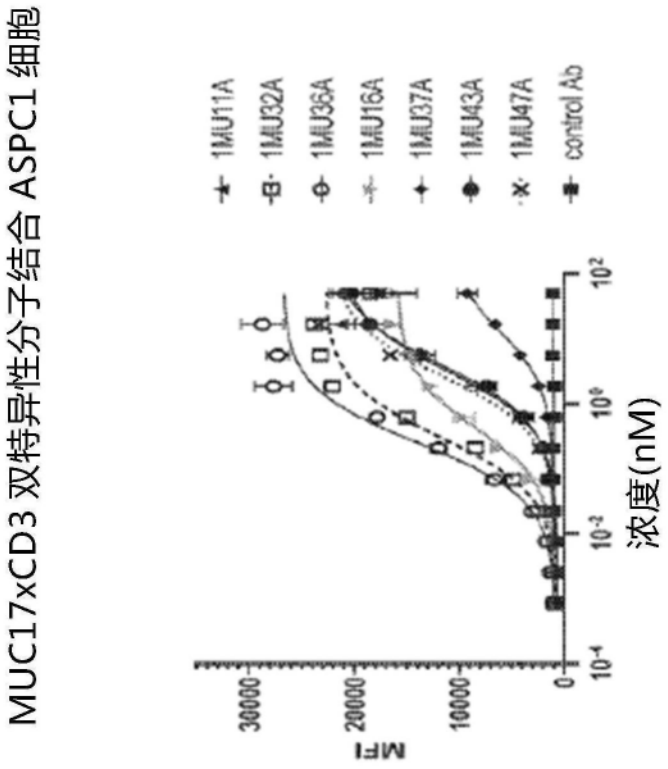

MUC17xCD3 双特异性分子结合 ASPC1 细胞
1MU11A
1MU32A
1MU36A
1MU16A
1MU37A
1MU43A
1MU47A
control Ab
MFI
30000
20000
10000
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)

图24

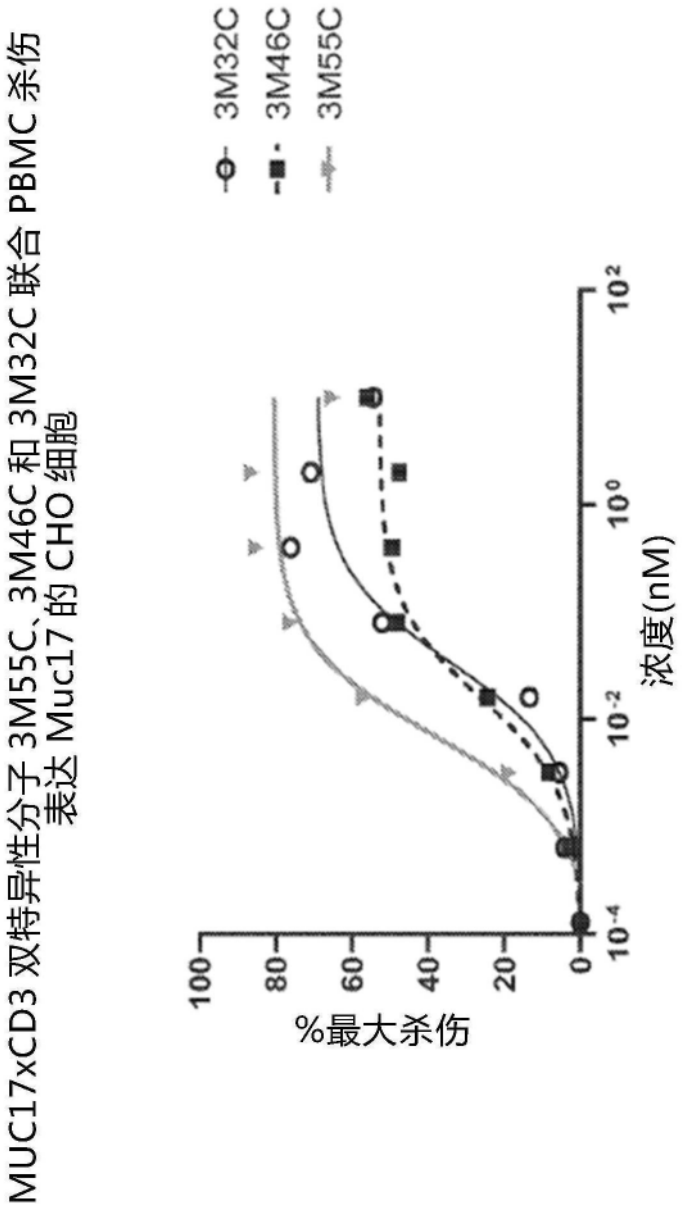

MUC17xCD3 双特异性分子 3M55C、3M46C 和 3M32C 联合 PBMC 杀伤
表达 Muc17 的 CHO 细胞
3M32C
3M46C
3M55C
%最大杀伤
浓度(nM)
100
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102

图25

各种形式的抗体 *1MU32A* 的 MUC17xCD3 双特异性分子激活 PBMC 对 ASPC1 细胞的杀伤

MUC17xCD3 双特异性分子激活 PBMC
T 细胞杀伤 ASPC1 细胞

图 26A

在 ASPC1 细胞的存在下，MUC17xCD3 5 in
双特异性分子增加 CD25 水平

图 26B

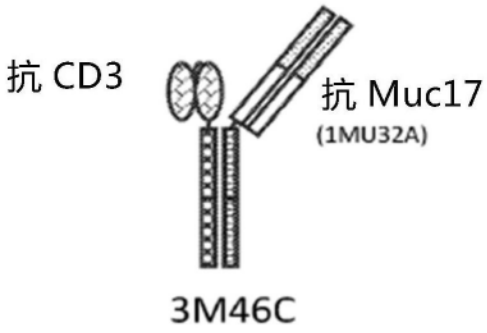


图26C

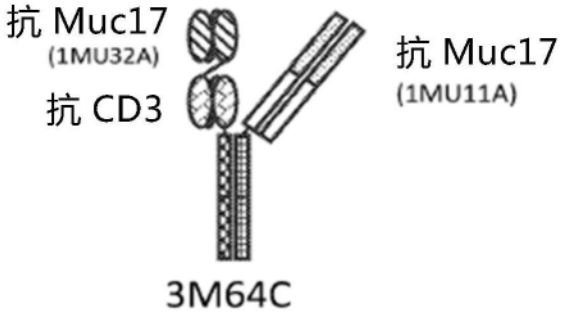


图26D

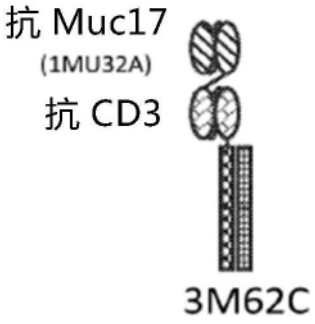


图26E

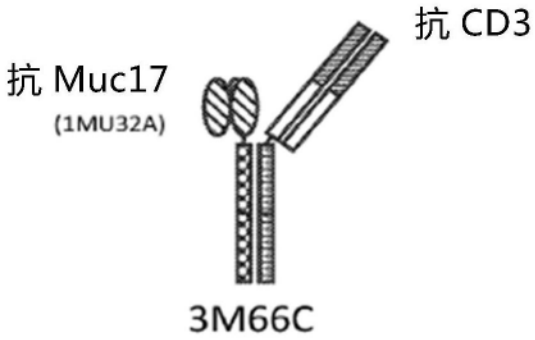


图26F

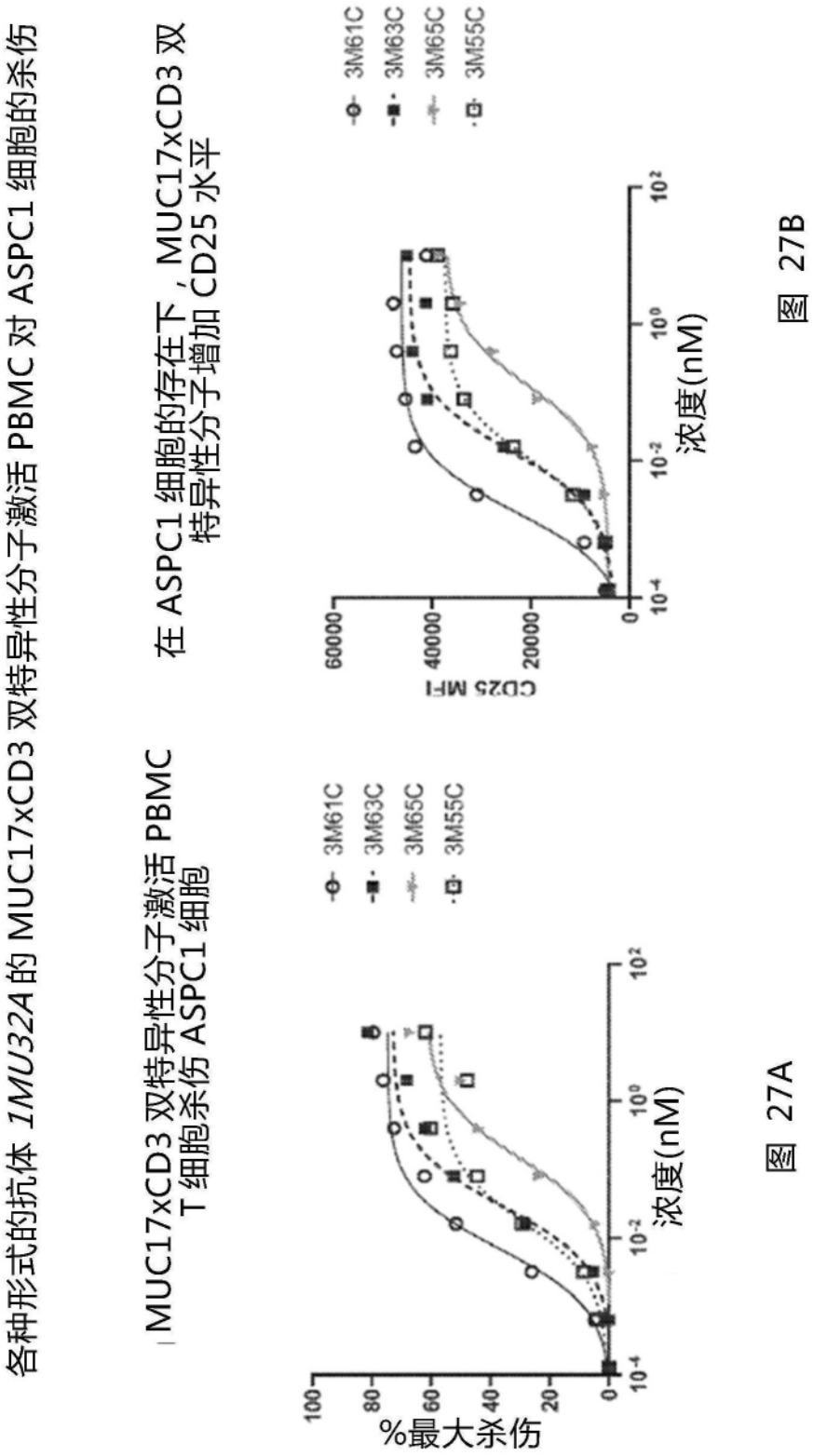

各种形式的抗体 IMU32A 的 MUC17xCD3 双特异性分子激活 PBMC 对 ASPC1 细胞的杀伤
MUC17xCD3 双特异性分子激活 PBMC
T 细胞杀伤 ASPC1 细胞
3M61C
3M63C
3M65C
3M55C
%最大杀伤
浓度(nM)
在 ASPC1 细胞的存在下，MUC17xCD3 双
特异性分子增加 CD25 水平
CD25 MFI
浓度(nM)

图 27A

图 27B

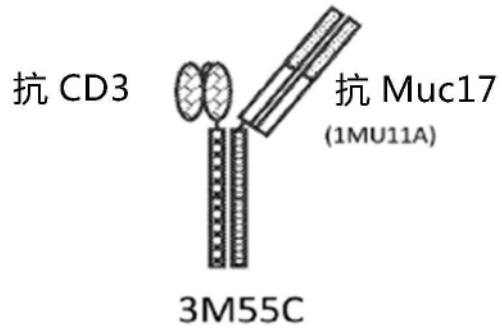


图27C

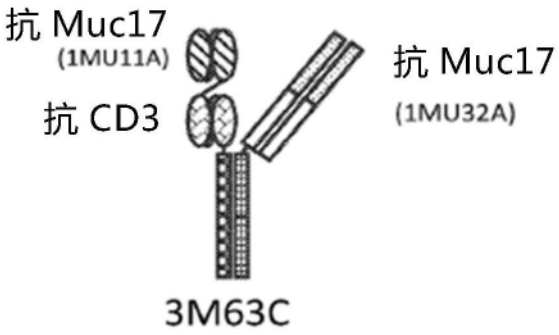


图27D

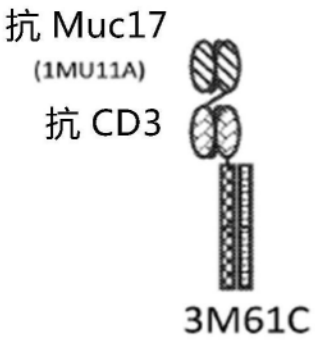


图27E

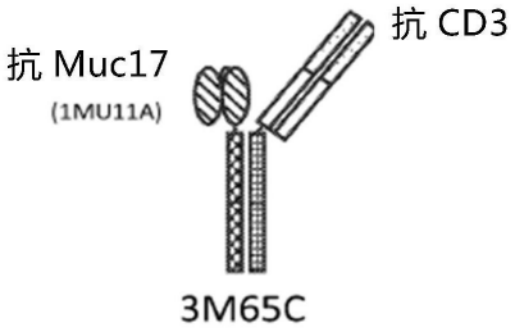


图27F

CD28xMUC17 双特异性分子联合 10pM 的 MUC17xCD3 (3M62C)双特异性分子激活 T 细胞表达 IL-2 和 CD25

在 ASPC1 细胞的存在下，CD28xMUC17 双特异性分子联合 MUC17xCD3 双特异性分子激活 T 细胞分泌 IL-2

图 28A

在 ASPC1 细胞的存在下，CD28xMUC17 双特异性分子联合 MUC17xCD3 双特异性分子激活 T 细胞表达 CD25

图 28B

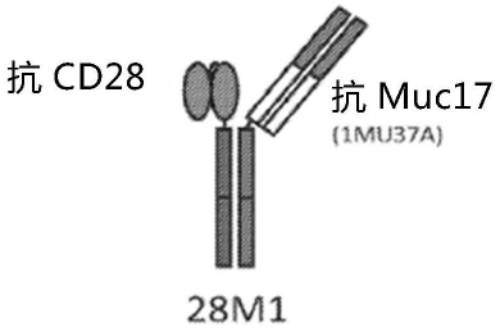


图28C

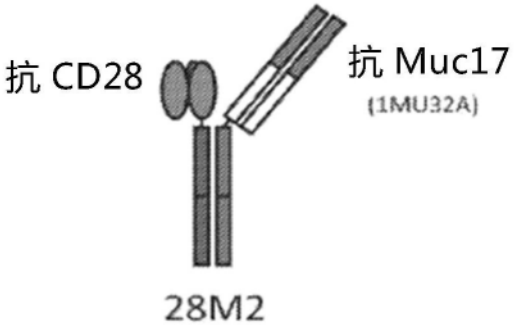


图28D

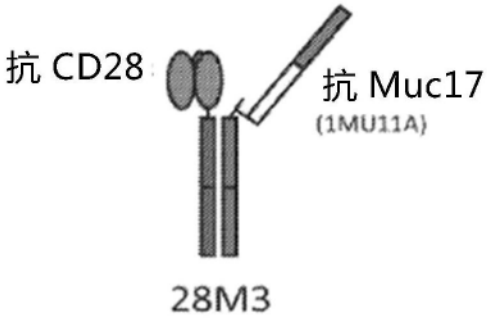


图28E

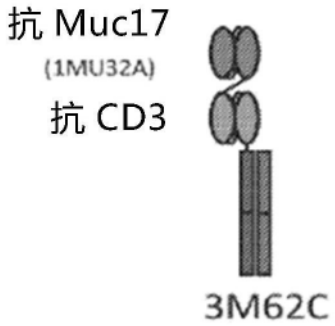


图28F

CD28xMUC17 双特异性分子联合 20pM 的 MUC17xCD3 (3M55C)双特异性分子激活 T 细胞表达 IL-2 和 CD25

图 29A

图 29B

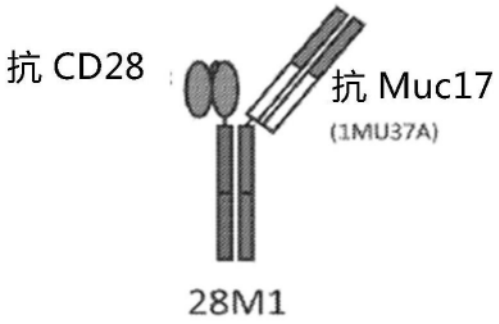


图29C

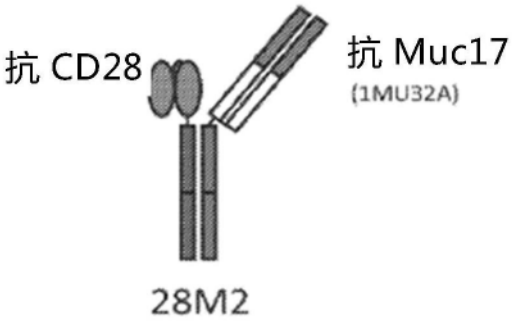


图29D

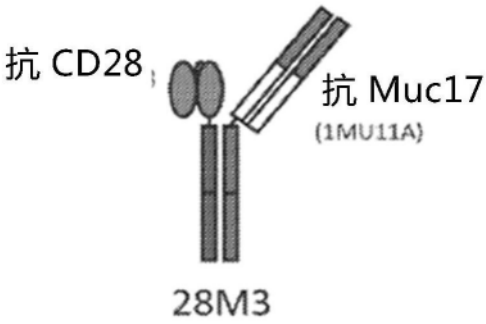


图29E

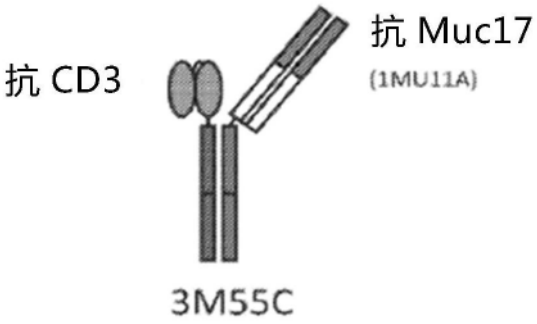


图29F

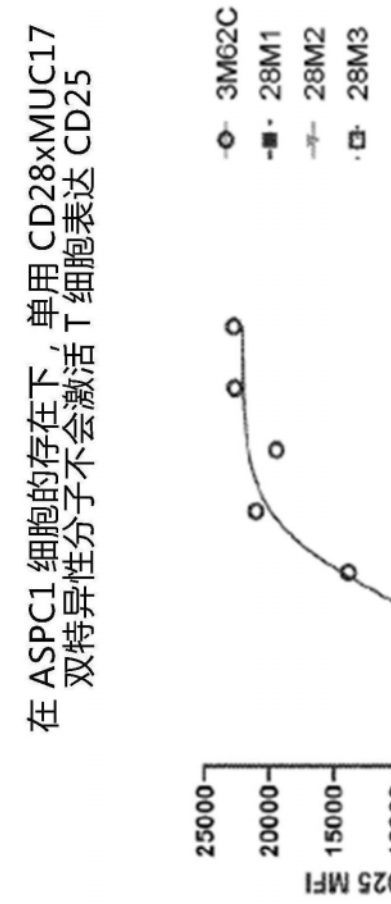

在 ASPC1 细胞的存在下，单用 CD28xMUC17
双特异性分子不会激活 T 细胞表达 CD25
3M62C
28M1
28M2
28M3
CD25 MFI
25000
20000
15000
10000
5000
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)

图 30B

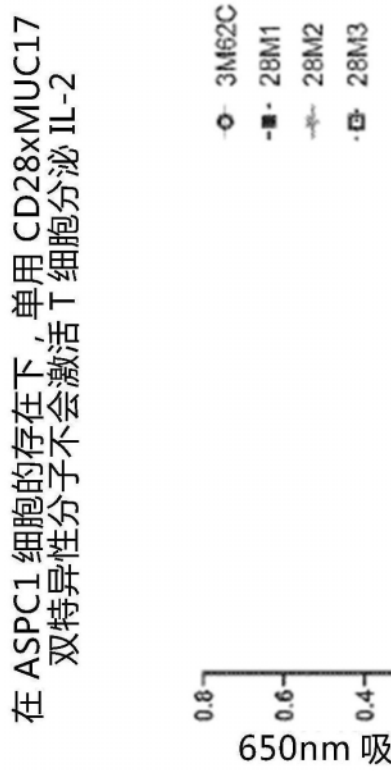

在 ASPC1 细胞的存在下，单用 CD28xMUC17
双特异性分子不会激活 T 细胞分泌 IL-2
3M62C
28M1
28M2
28M3
650nm 吸光度
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度(nM)

图 30A

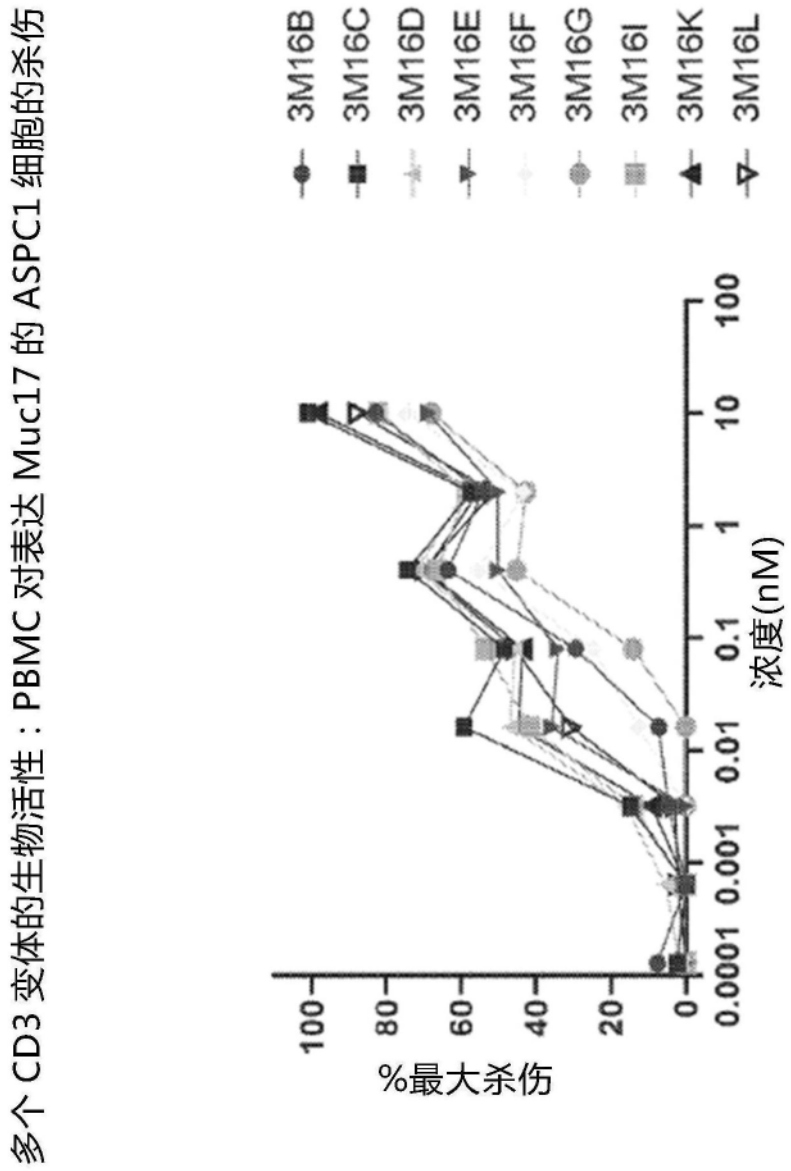

多个 CD3 变体的生物活性：PBMC 对表达 Muc17 的 ASPC1 细胞的杀伤
3M16B
3M16C
3M16D
3M16E
3M16F
3M16G
3M16I
3M16K
3M16L
%最大杀伤
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图31

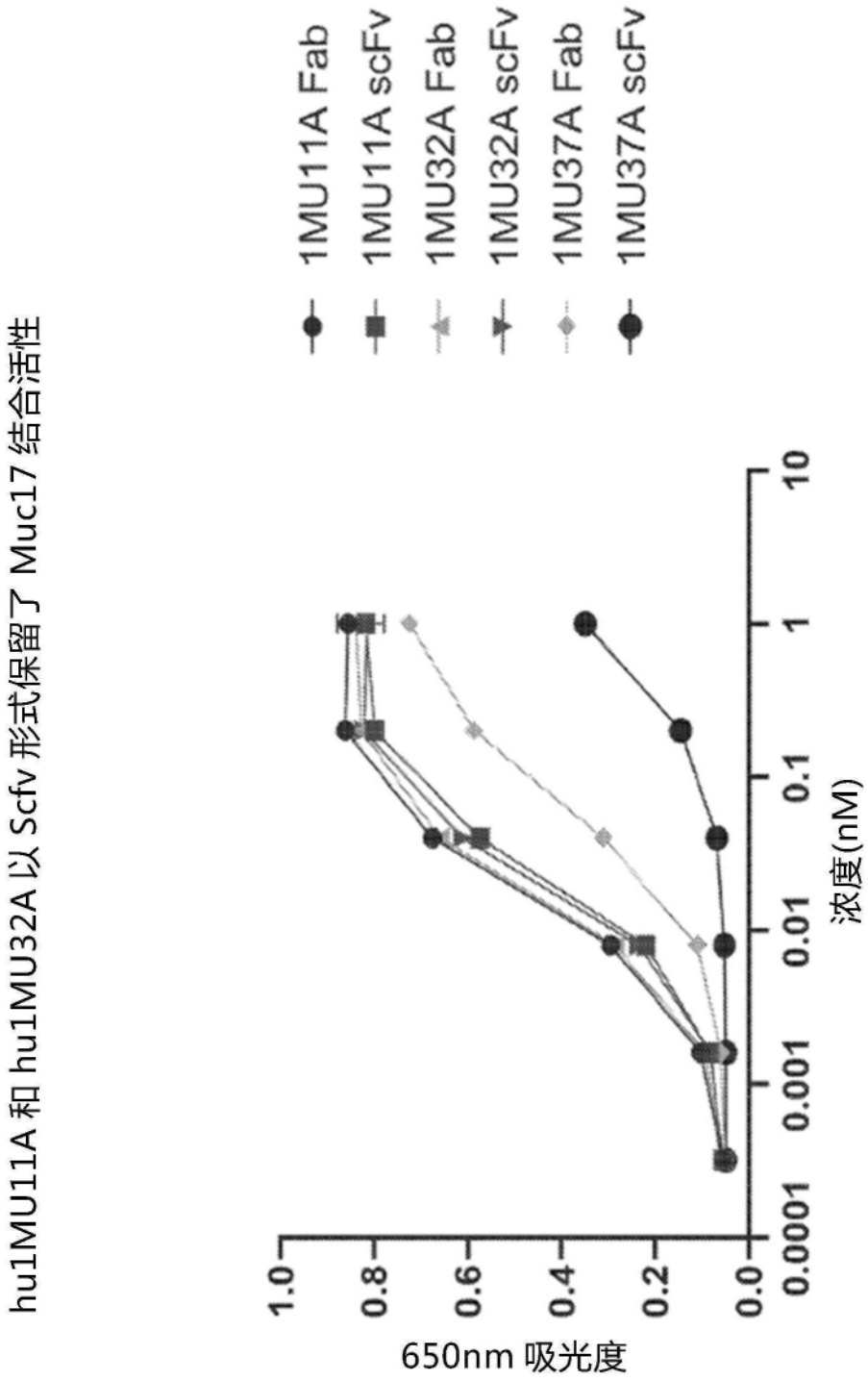

hu1MU11A 和 hu1MU32A 以 Scfv 形式保留了 Muc17 结合活性
1MU11A Fab
1MU11A scFv
1MU32A Fab
1MU32A scFv
1MU37A Fab
1MU37A scFv
650nm 吸光度
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
浓度(nM)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10

图32

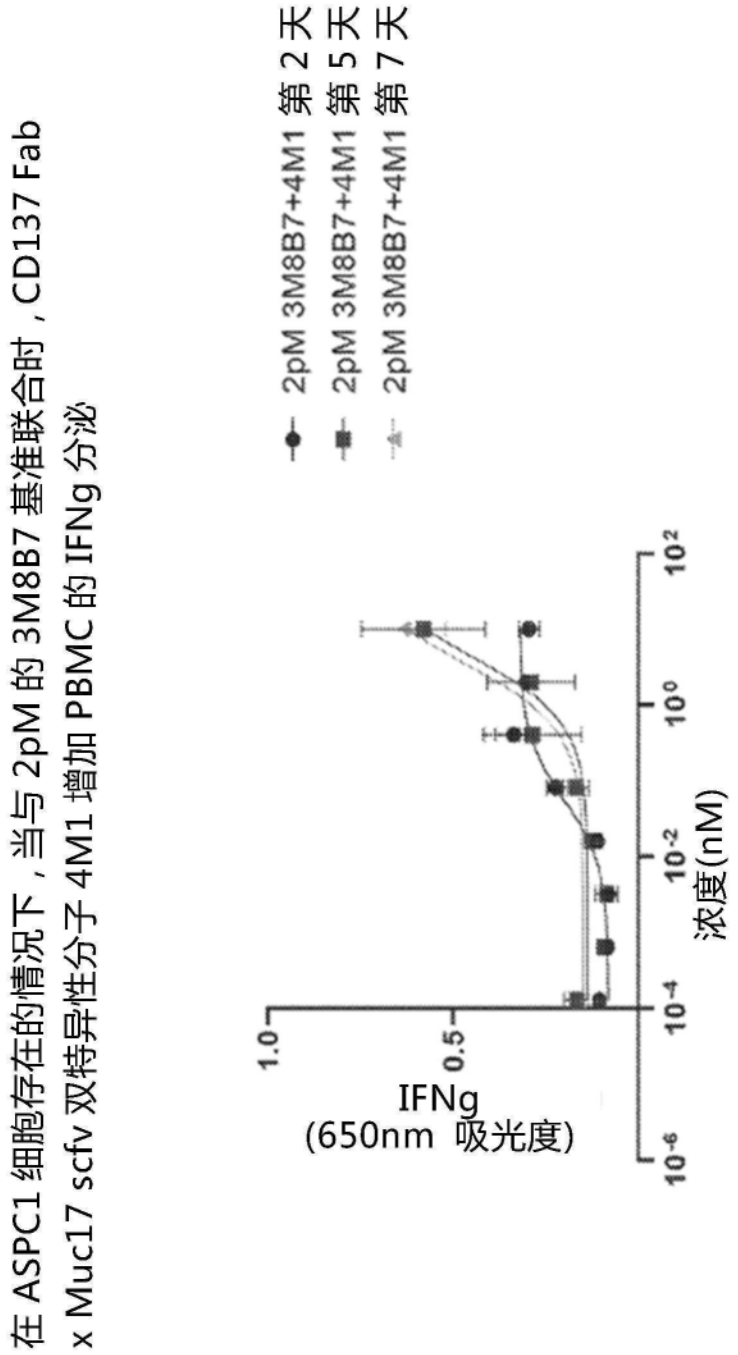

在 ASPC1 细胞存在的情况下，当与 2pM 的 3M8B7 基准联合时，CD137 Fab x Muc17 scfv 双特异性分子 4M1 增加 PBMC 的 IFNg 分泌
2pM 3M8B7+4M1 第 2 天
2pM 3M8B7+4M1 第 5 天
2pM 3M8B7+4M1 第 7 天
IFNg (650nm 吸光度)
1.0
0.5
浓度(nM)
10^2
10^0
10^-2
10^-4
10^-6

图33

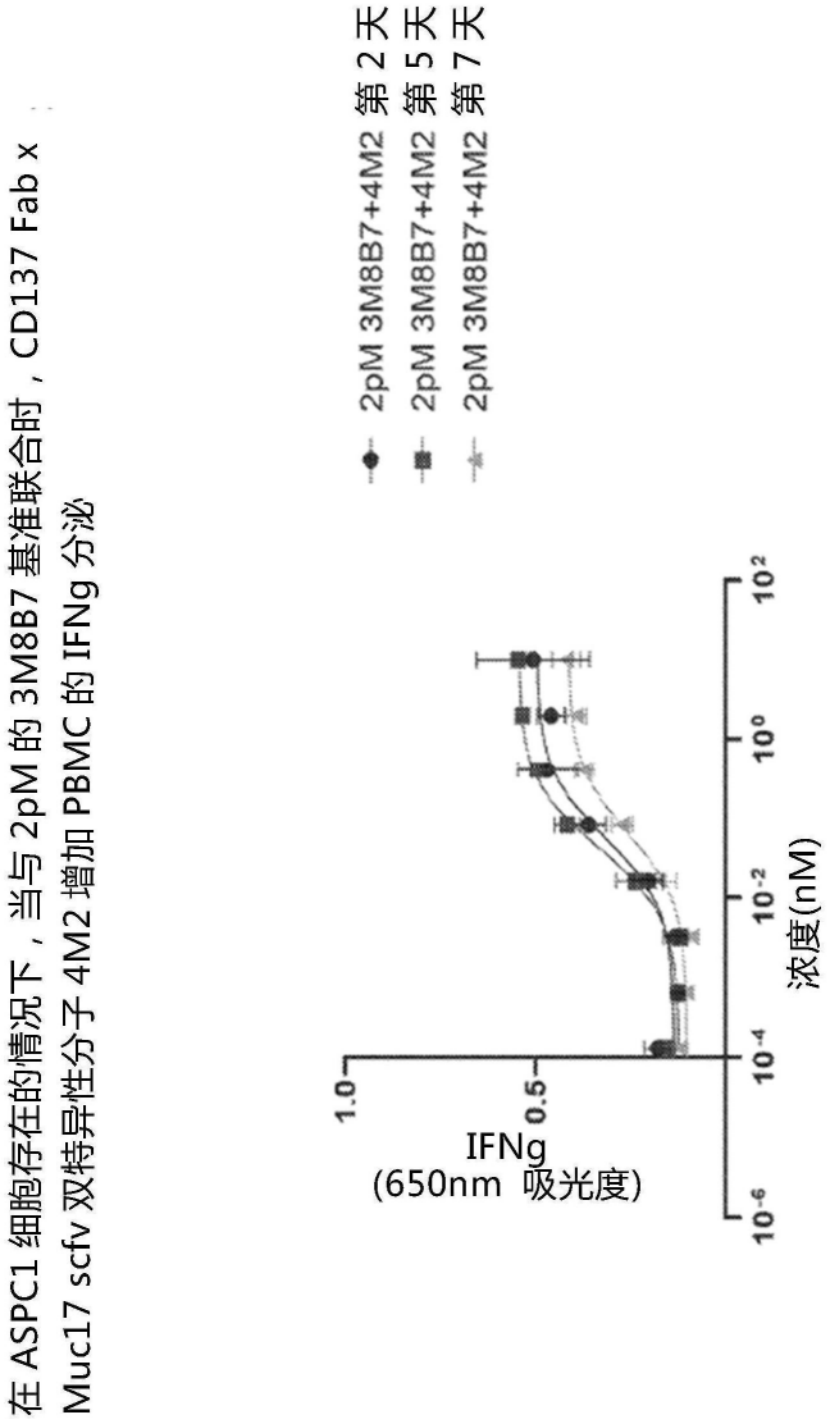

在 ASPC1 细胞存在的情况下，当与 2pM 的 3M8B7 基准联合时，CD137 Fab x Muc17 scfv 双特异性分子 4M2 增加 PBMC 的 IFNg 分泌
2pM 3M8B7+4M2 第 2 天
2pM 3M8B7+4M2 第 5 天
2pM 3M8B7+4M2 第 7 天
IFNg (650nm 吸光度)
1.0
0.5
浓度(nM)
10-6
10-4
10-2
100
102

图34

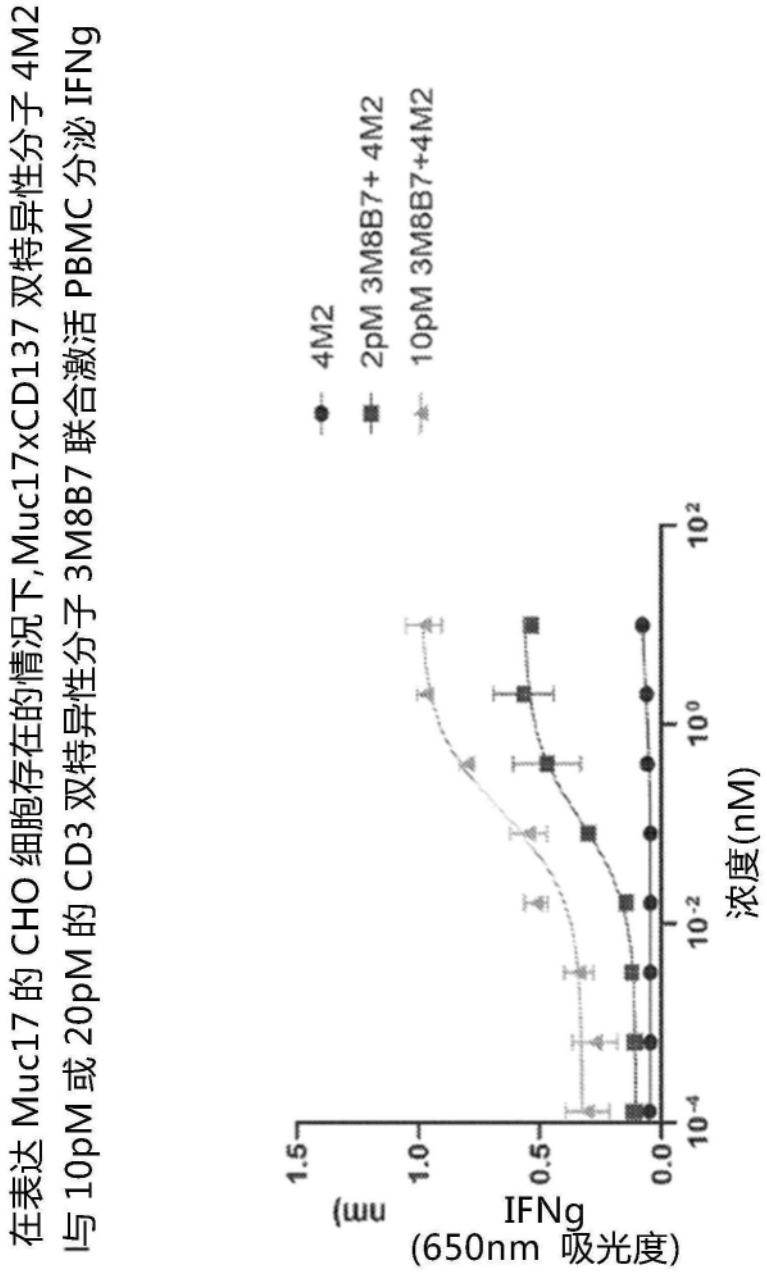

在表达 Muc17 的 CHO 细胞存在的情况下,Muc17xCD137 双特异性分子 4M2
与 10pM 或 20pM 的 CD3 双特异性分子 3M8B7 联合激活 PBMC 分泌 IFNg
4M2
2pM 3M8B7+ 4M2
10pM 3M8B7+4M2
IFNg
(650nm 吸光度)
浓度(nM)

图35

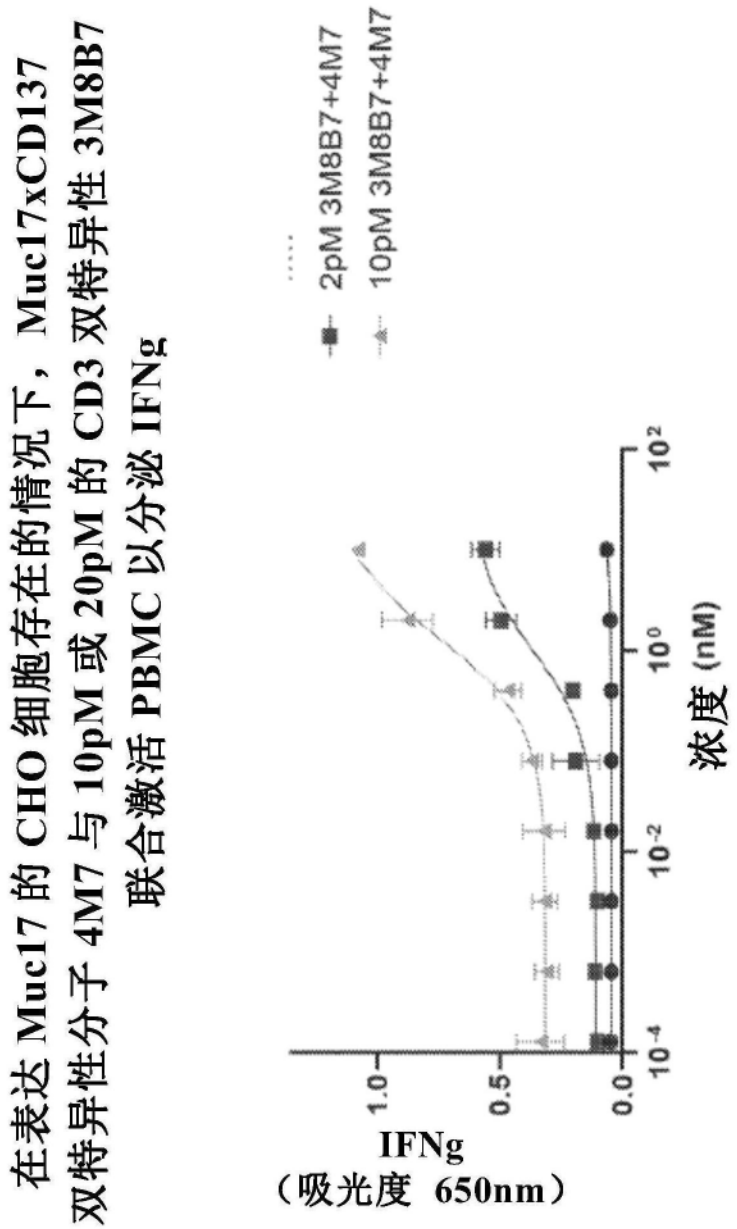

在表达 Muc17 的 CHO 细胞存在的情况下，Muc17xCD137
双特异性分子 4M7 与 10pM 或 20pM 的 CD3 双特异性 3M8B7
联合激活 PBMC 以分泌 IFNg
2pM 3M8B7+4M7
10pM 3M8B7+4M7
IFNg
（吸光度 650nm）
1.0
0.5
0.0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图36

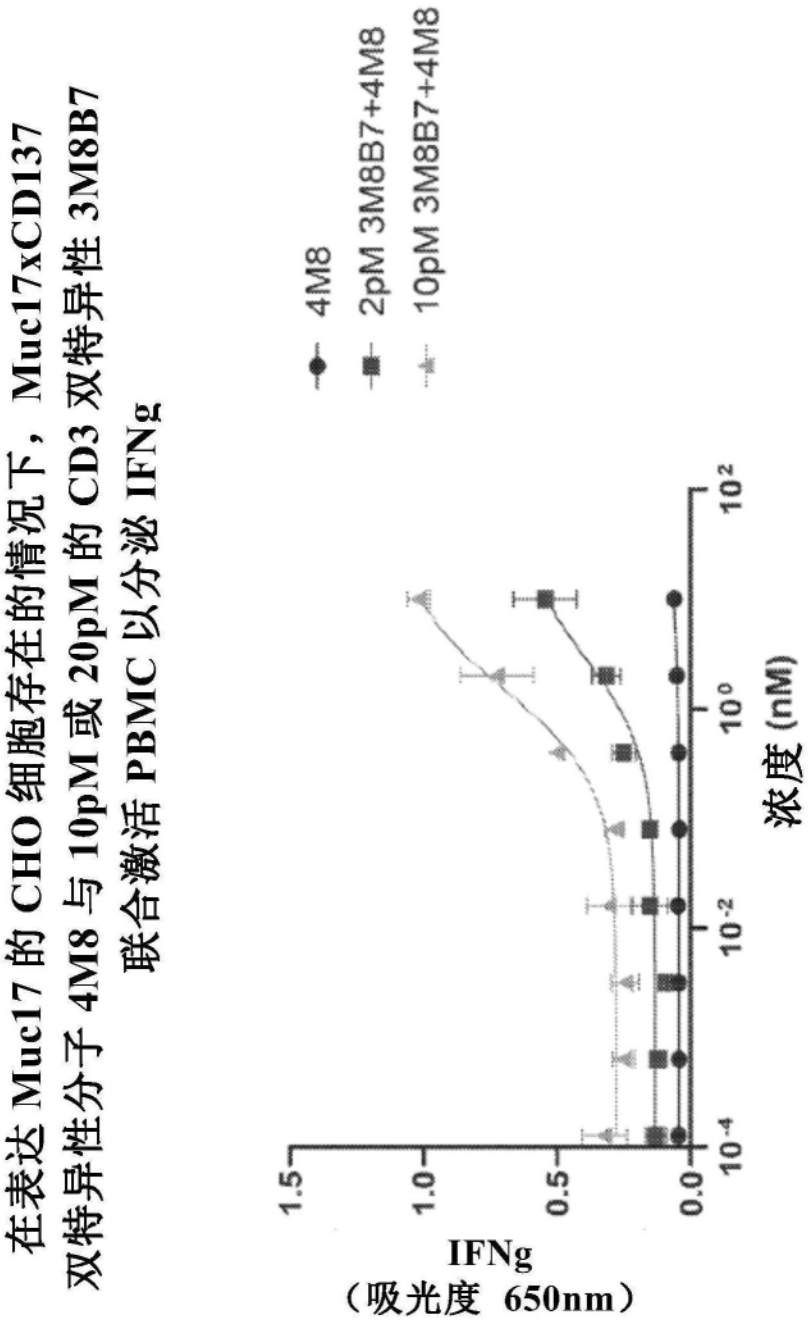

在表达 Muc17 的 CHO 细胞存在的情况下，Muc17xCD137
双特异性分子 4M8 与 10pM 或 20pM 的 CD3 双特异性 3M8B7
联合激活 PBMC 以分泌 IFNg
4M8
2pM 3M8B7+4M8
10pM 3M8B7+4M8
IFNg
（吸光度 650nm）
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-2
100
102
浓度 (nM)

图37

Muc17xCD137 和 DLL3xCD137 分子克隆

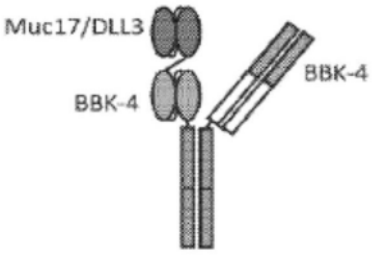


图 38A

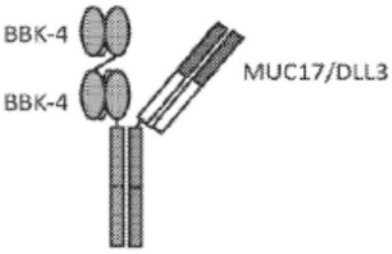


图 38B

Muc17xCD137 和 DLL3xCD137 分子克隆

图 38A

图 38B

图 39A

图 39B

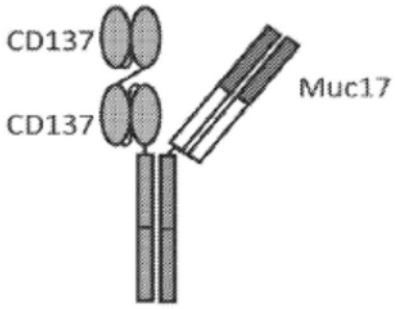


图39C

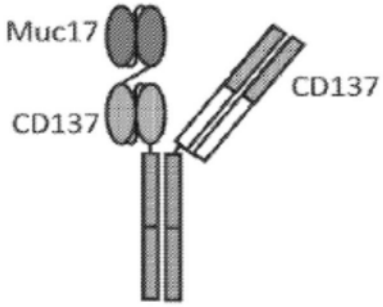


图39D

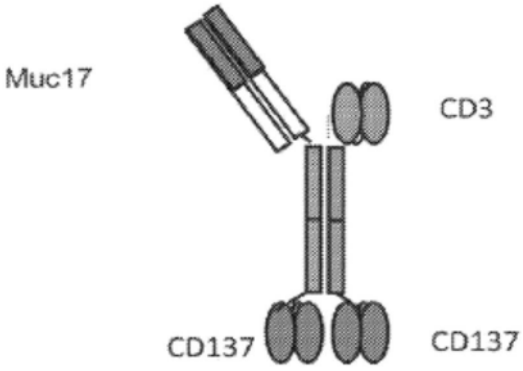
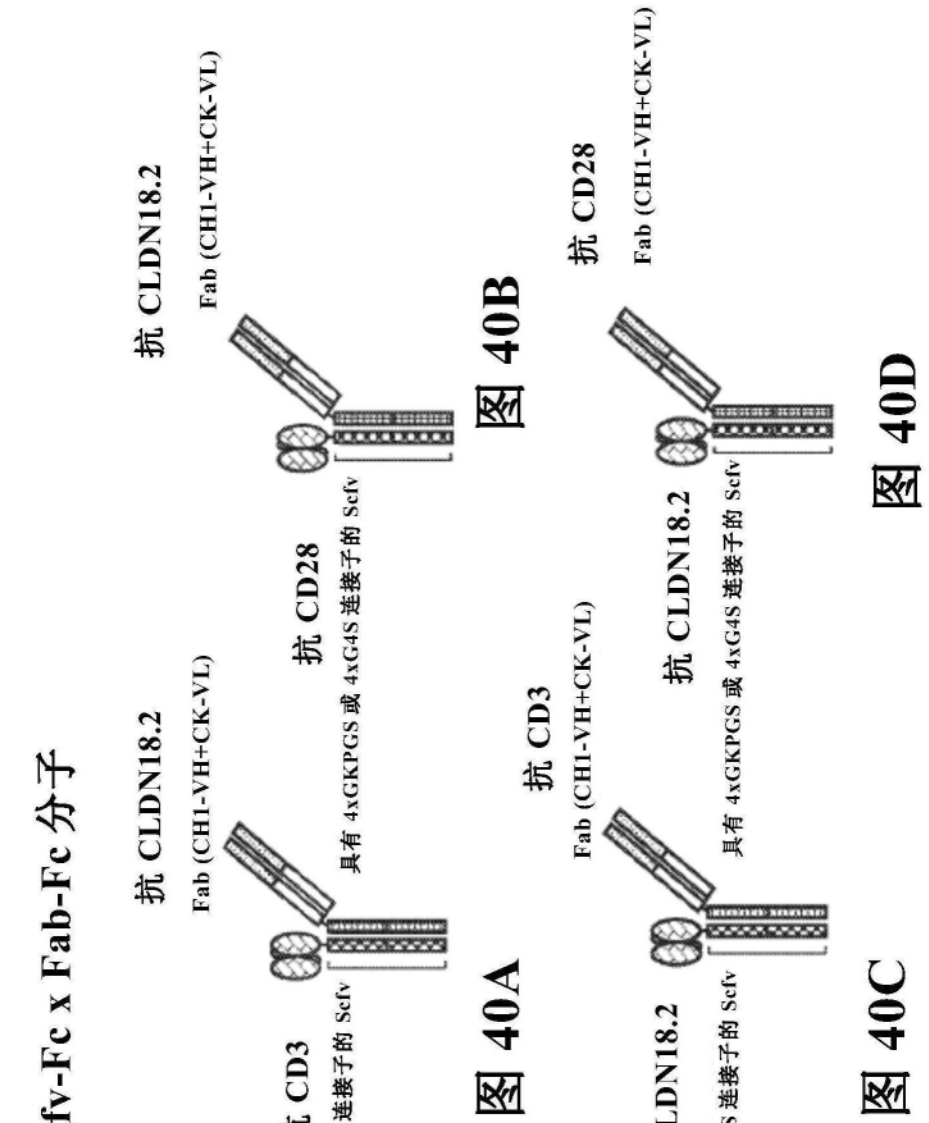


图39E


Scfv-Fc x Fab-Fc 分子
抗 CLDN18.2
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CD3
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
抗 CD28
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
图 40A
抗 CLDN18.2
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CD28
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
抗 CD3
图 40B
抗 CD3
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CLDN18.2
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
图 40C
抗 CLDN18.2
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CD28
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
图 40D


Scfv-Fc x Fab-Fc 分子
抗 CLDN18.2
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CD137
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv
IgG1 Fc 通过电荷对或杵臼突变进行异二聚化
通过引入 N297A/G 突变、引入 LLP 突变最小化 Fc 效应子功能

图 40E


抗 CD137
Fab (CH1-VH+CK-VL)
抗 CLDN18.2
具有 4xGKPGS 或 4xG4S 连接子的 Scfv

图 40F

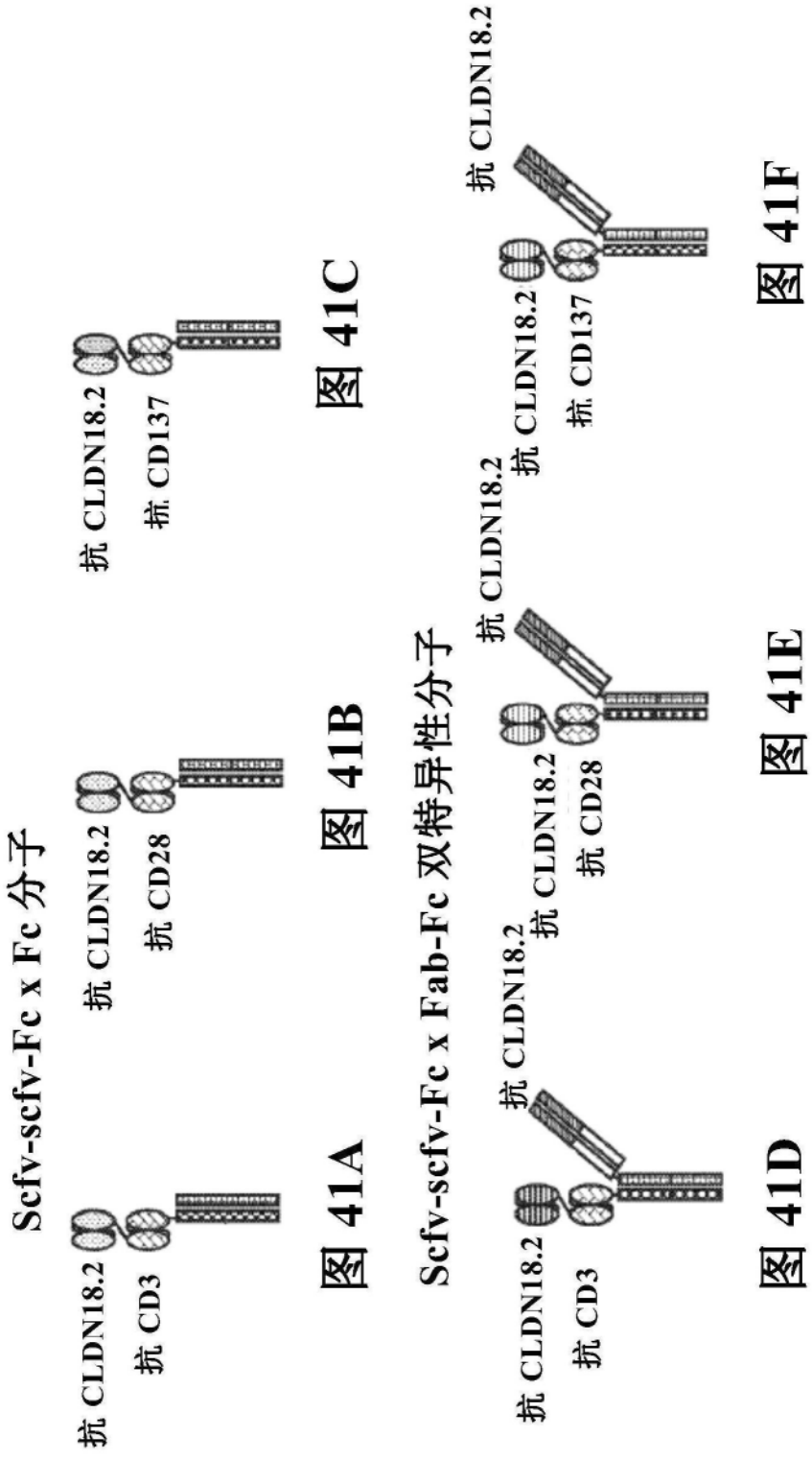


图 41A 图 41B 图 41C

图 41D 图 41E 图 41F

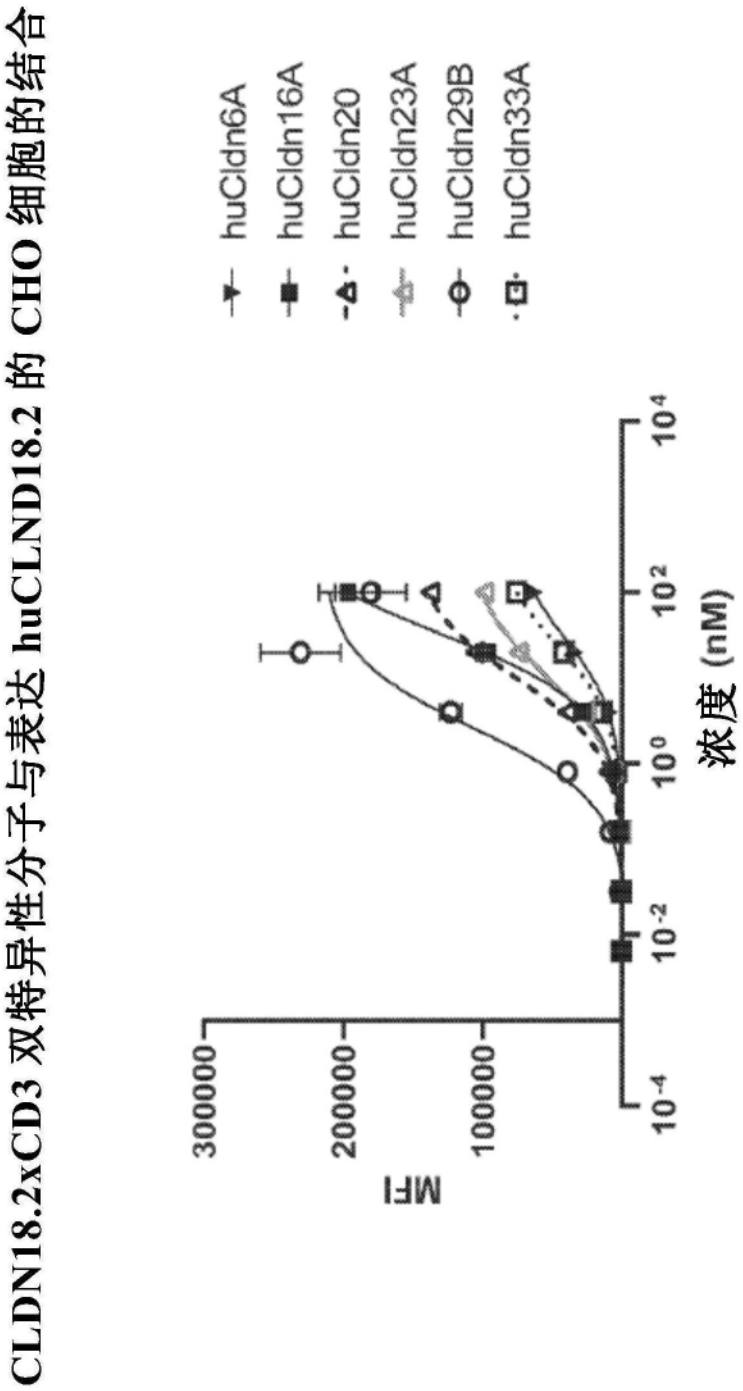

CLDN18.2xCD3 双特异性分子与表达 huCLND18.2 的 CHO 细胞的结合
huCldn6A
huCldn16A
huCldn20
huCldn23A
huCldn29B
huCldn33A
MFI
300000
200000
100000
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
浓度 (nM)

图42

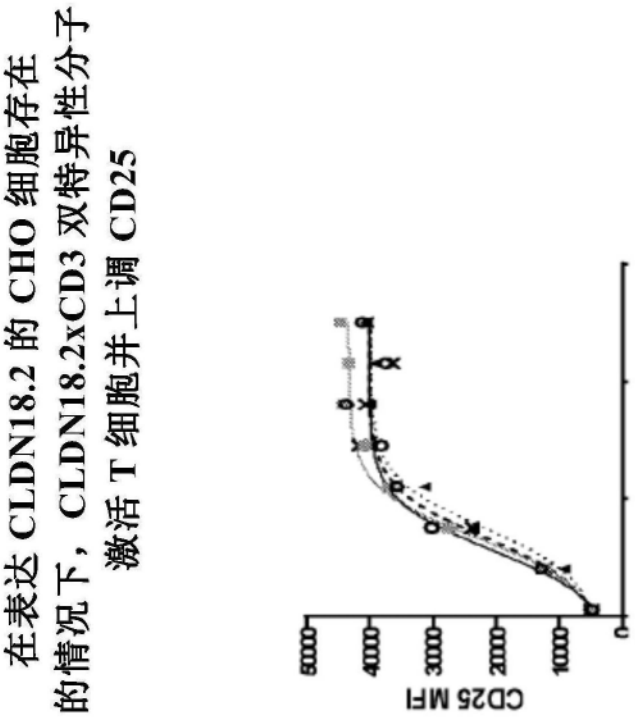

在表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞存在
的情况下，CLDN18.2xCD3 双特异性分子
激活 T 细胞并上调 CD25
CD25 MFI
60000
40000
30000
20000
10000
0

图43A

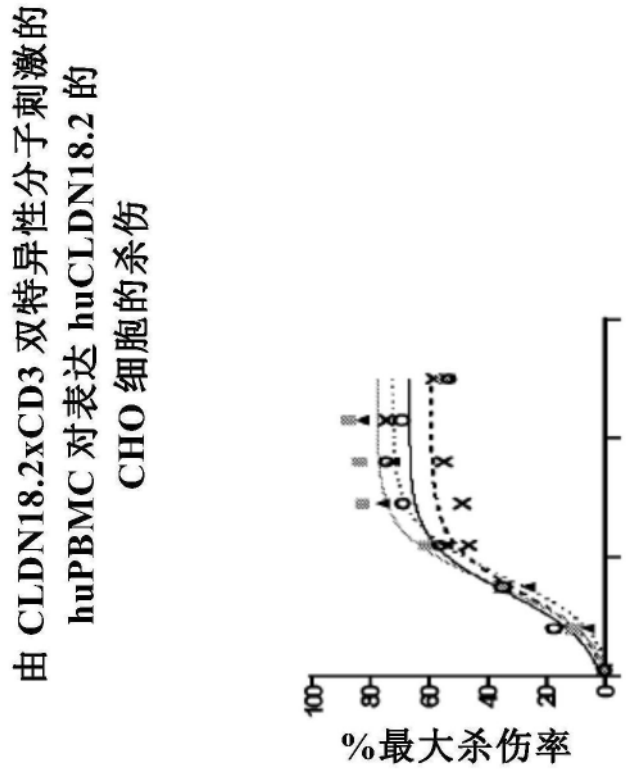

由 CLDN18.2xCD3 双特异性分子刺激的
huPBMC 对表达 huCLDN18.2 的
CHO 细胞的杀伤
%最大杀伤率
100
80
60
40
20
0

图43B

在表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞存在的情况下，具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3 双特异性分子激活 T 细胞并上调 CD25

图 44A

由具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3 双特异性分子刺激的 huPBMC 对 SNU-601 肿瘤细胞的杀伤

图 44B

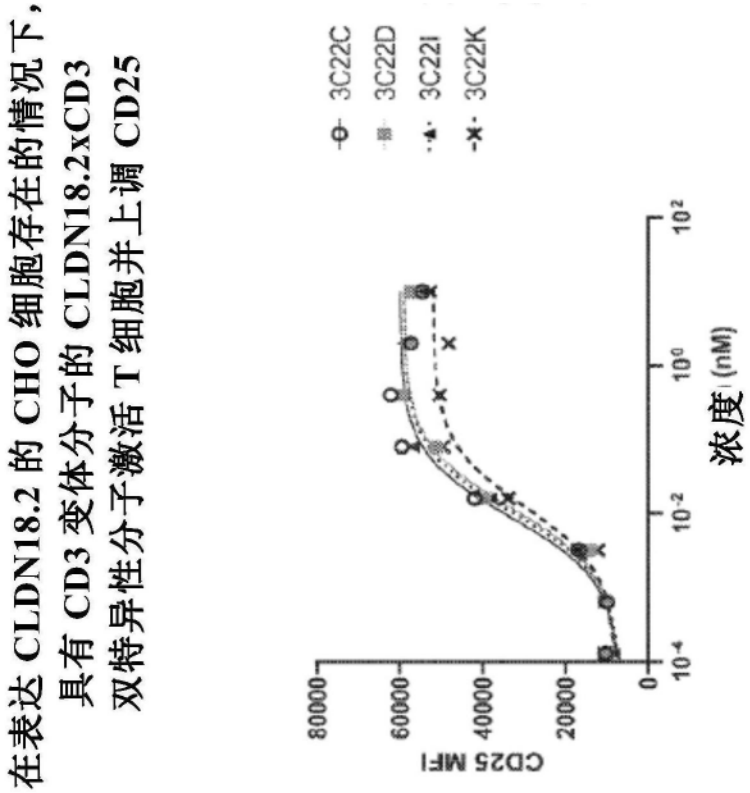

在表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞存在的情况下，
具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3
双特异性分子激活 T 细胞并上调 CD25
3C22C
3C22D
3C22I
3C22K
CD25 MFI
80000
60000
40000
20000
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度 (nM)

图45A

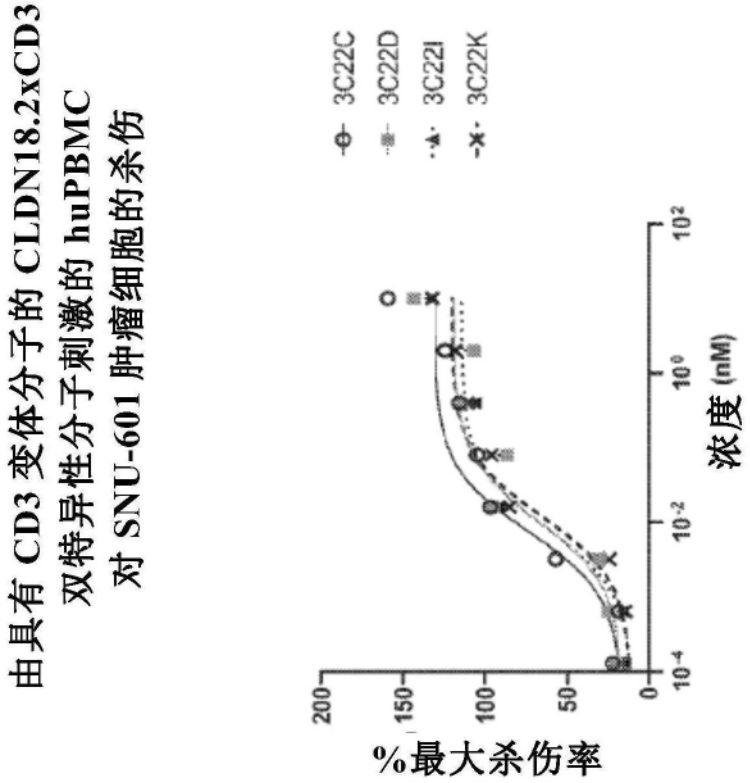

由具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3
双特异性分子刺激的 huPBMC
对 SNU-601 肿瘤细胞的杀伤
3C22C
3C22D
3C22I
3C22K
%最大杀伤率
200
150
100
50
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度 (nM)

图45B

在表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞存在的情况下，
具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3
双特异性分子激活 T 细胞并上调 CD25
CD25 MFI
80000
60000
40000
20000
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度 (nM)
3C26C
3C26D
3C26I
3C26K

图 46A

由具有 CD3 变体分子的 CLDN18.2xCD3
双特异性分子刺激的 huPBMC
对 SNU-601 肿瘤细胞的杀伤
%最大杀伤率
150
100
50
0
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
浓度 (nM)
3C26C
3C26D
3C26I
3C26K

图 46B

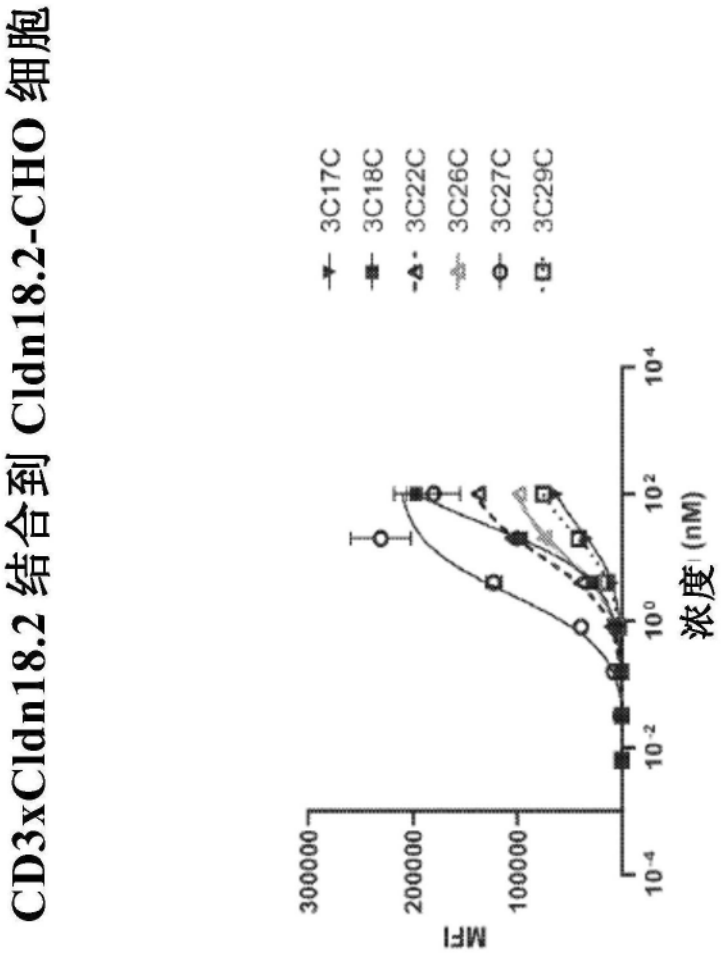

CD3xCldn18.2 结合到 Cldn18.2-CHO 细胞
3C17C
3C18C
3C22C
3C26C
3C27C
3C29C
MFI
300000
200000
100000
10-4
10-2
100
102
104
浓度 (nM)

图47

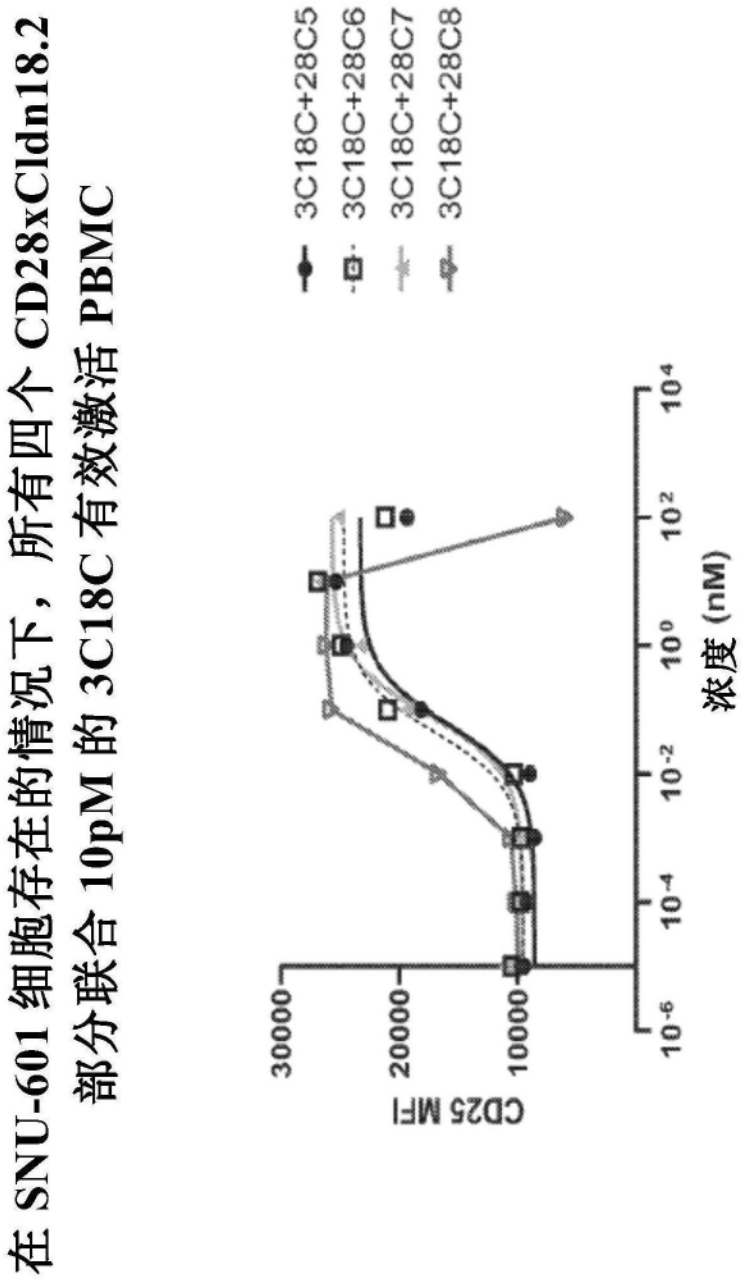

在 SNU-601 细胞存在的情况下，所有四个 CD28xCldn18.2
部分联合 10pM 的 3C18C 有效激活 PBMC
3C18C+28C5
3C18C+28C6
3C18C+28C7
3C18C+28C8
CD25 MFI
30000
20000
10000
10^-6
10^-4
10^-2
10^0
10^2
10^4
浓度 (nM)

图48A

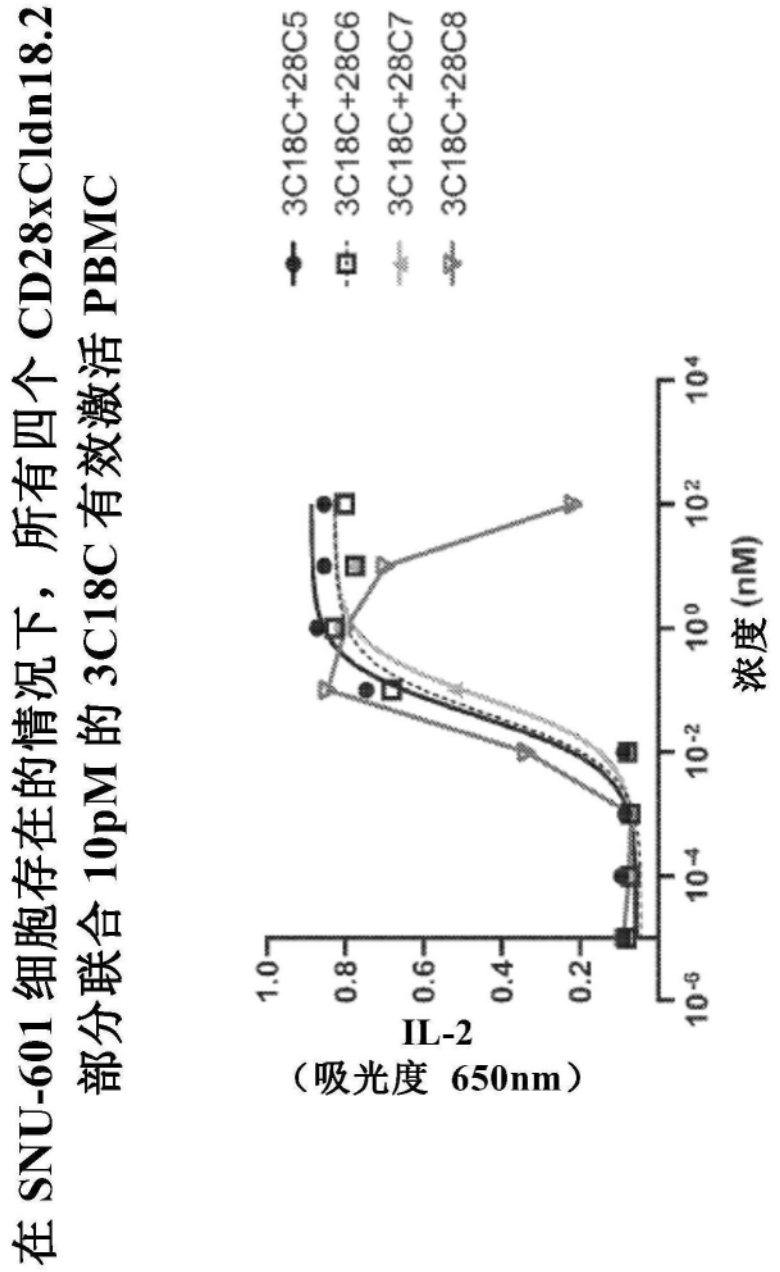

在 SNU-601 细胞存在的情况下，所有四个 CD28xCldn18.2
部分联合 10pM 的 3C18C 有效激活 PBMC
3C18C+28C5
3C18C+28C6
3C18C+28C7
3C18C+28C8
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
IL-2
（吸光度 650nm）
10-6
10-4
10-2
100
102
104
浓度 (nM)

图48B

在 SNU-601 细胞存在的情况下，所有四个 CD28xCldn18.2
部分联合 10pM 的 3C22C 有效激活 PBMC

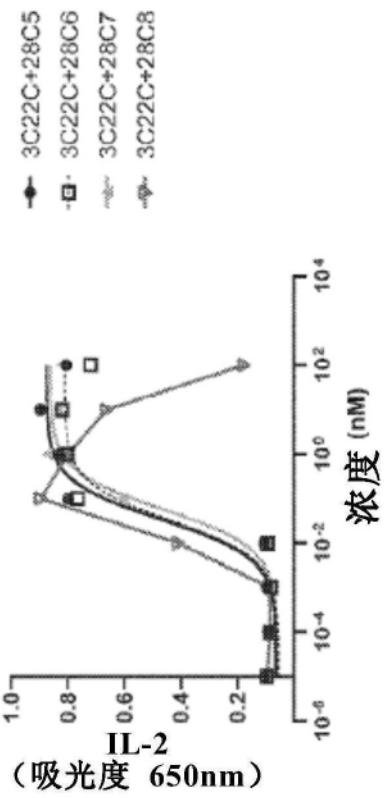


图 49B

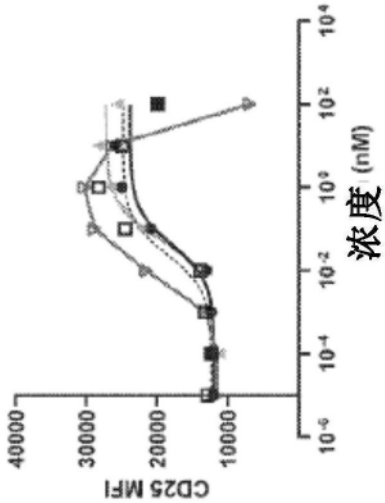


图 49A

在 SNU-601 细胞存在的情况下，所有四个 CD28xCldn18.2 部分联合 20pM 的 3C22C 有效激活 PBMC

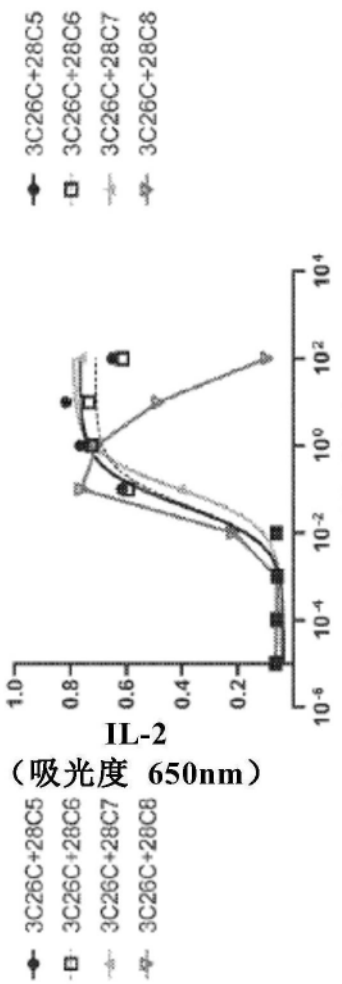


图 50B

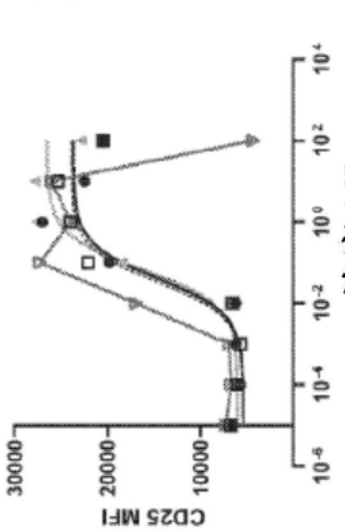


图 50A

在 SNU-601 细胞存在的情况下，所有四个 CD28xCldn18.2 部分联合 2pM 的 3C27C 有效激活 PBMC

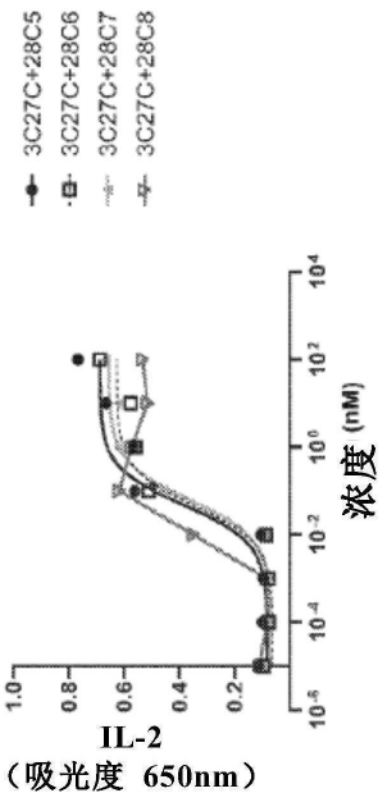


图 51B

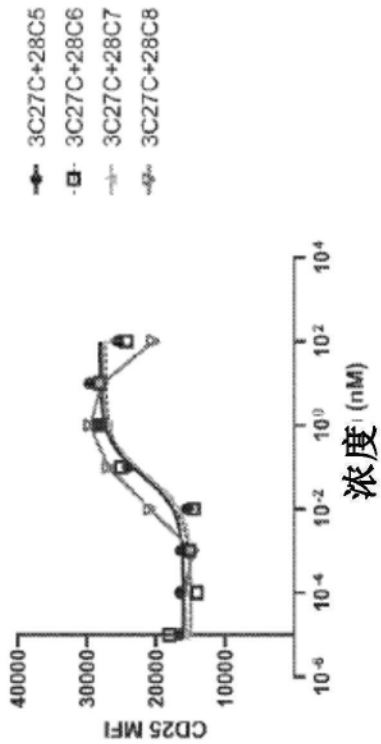


图 51A

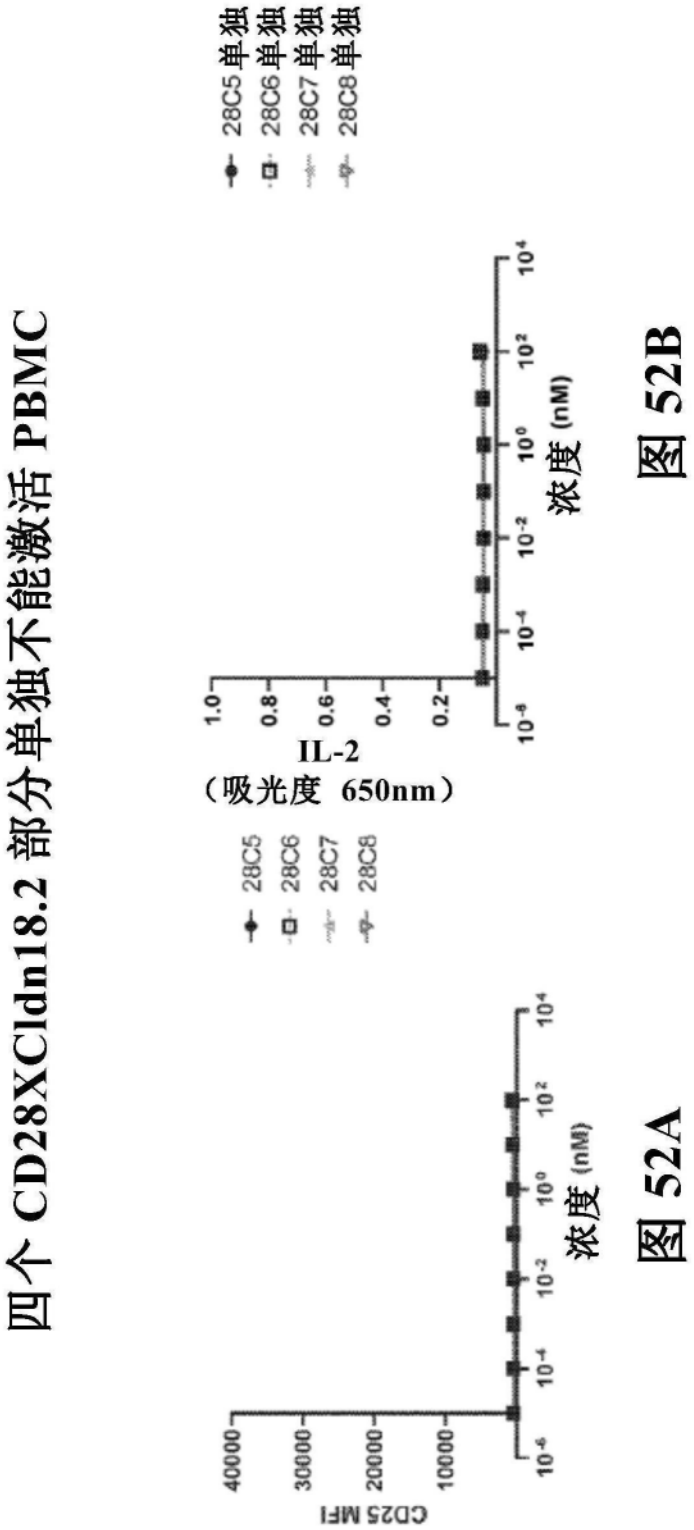

四个 CD28XCldn18.2 部分单独不能激活 PBMC
28C5 单独
28C6 单独
28C7 单独
28C8 单独
IL-2
（吸光度 650nm）
浓度 (nM)
28C5
28C6
28C7
28C8
CD25 MFI
浓度 (nM)

图 52B

图 52A

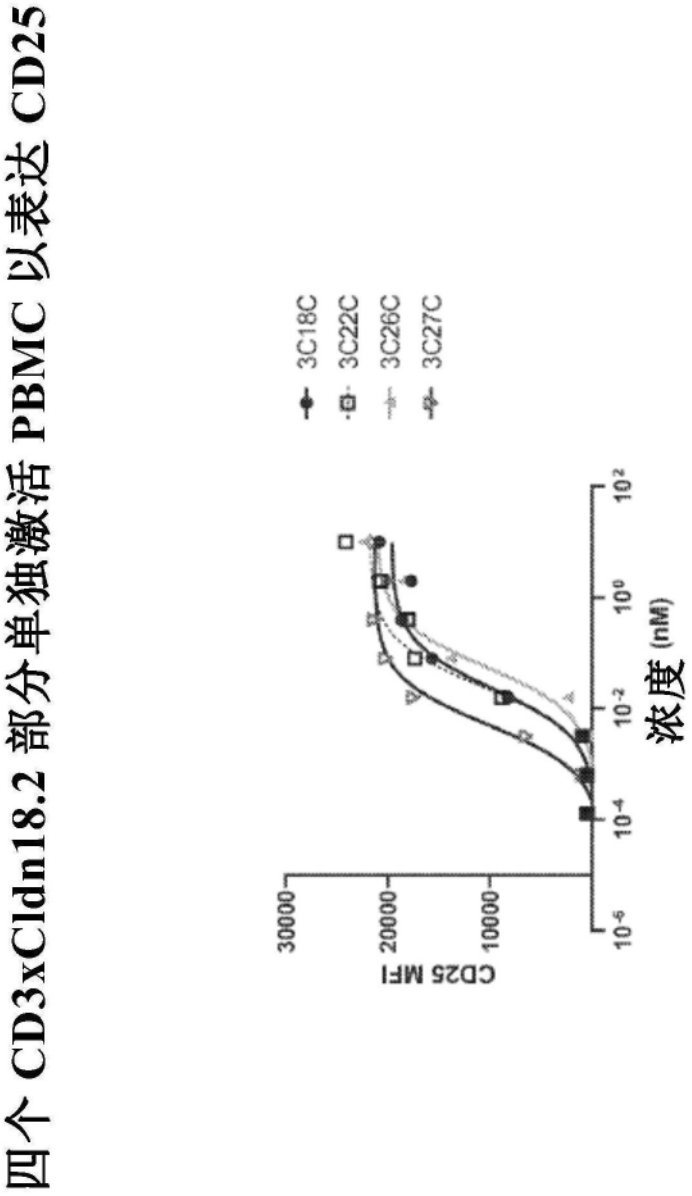

四个 CD3xCldn18.2 部分单独激活 PBMC 以表达 CD25
3C18C
3C22C
3C26C
3C27C
CD25 MFI
30000
20000
10000
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图53A

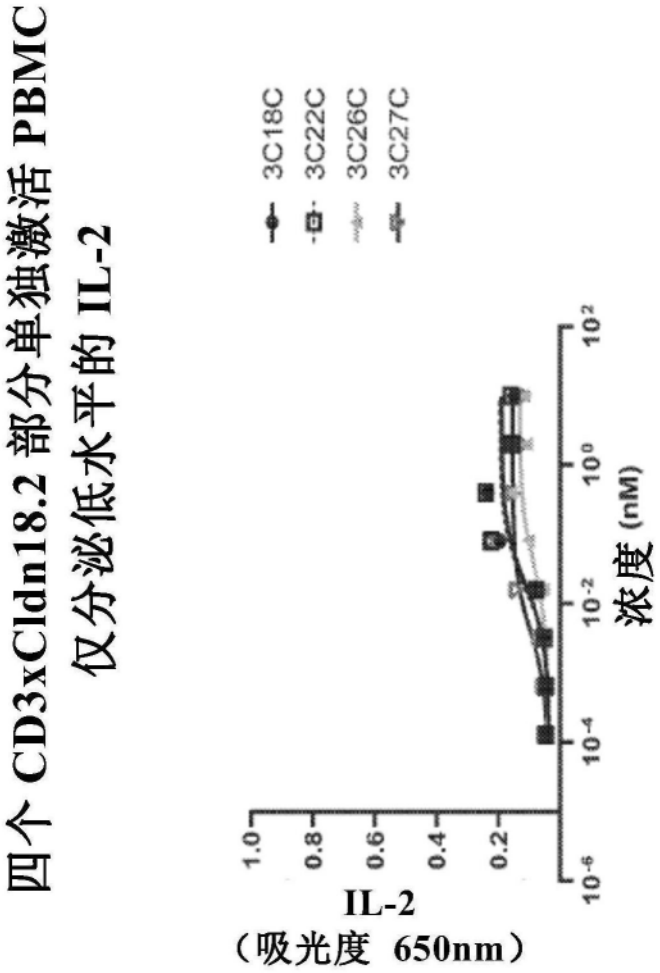

四个 CD3xCldn18.2 部分单独激活 PBMC
仅分泌低水平的 IL-2
3C18C
3C22C
3C26C
3C27C
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
IL-2
（吸光度 650nm）
10^{2}
10^{0}
10^{-2}
10^{-4}
10^{-6}
浓度 (nM)

图53B

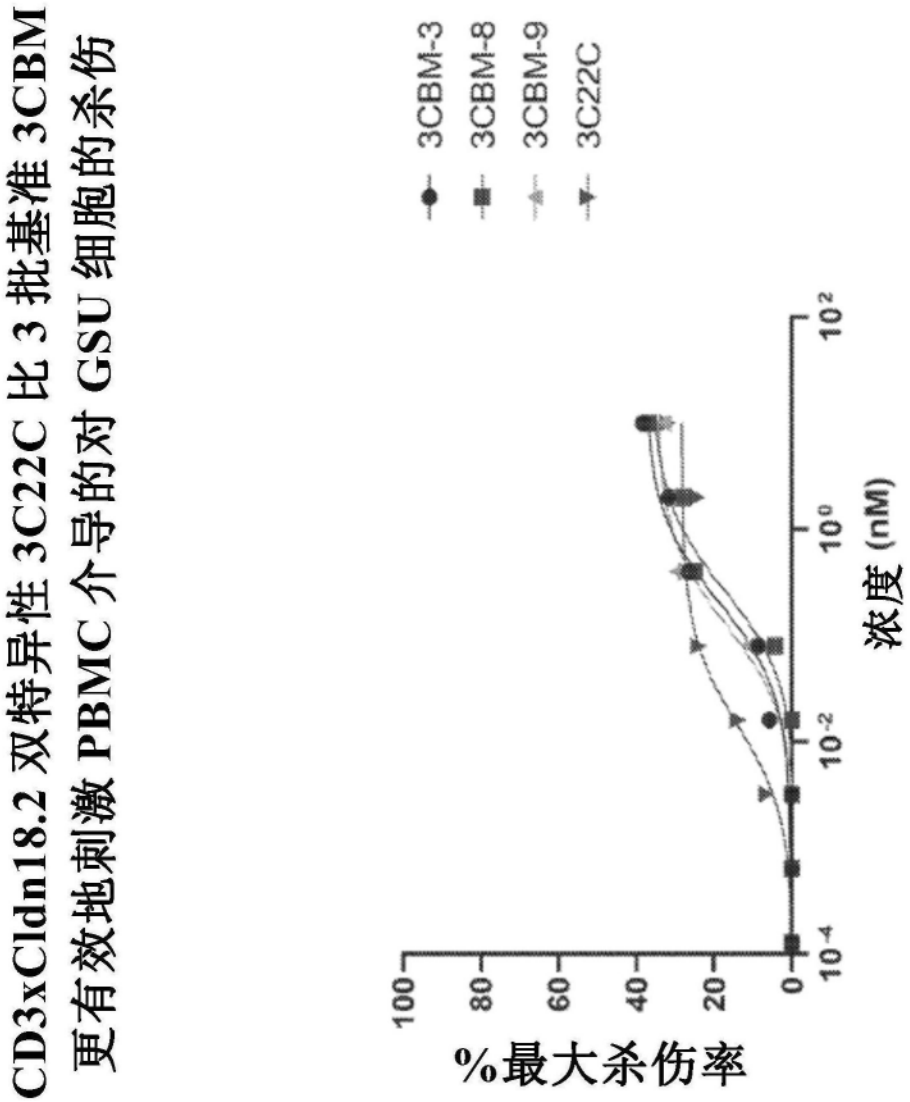

CD3xCldn18.2 双特异性 3C22C 比 3 批基准 3CBM
更有效地刺激 PBMC 介导的对 GSU 细胞的杀伤
3CBM-3
3CBM-8
3CBM-9
3C22C
%最大杀伤率
100
80
60
40
20
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图54

在 GSU 细胞存在的情况下，CD3xCldn18.2 双特异性 3C22C 比 3 批基准 3CBM 更有效地刺激 PBMC 表达 CD25

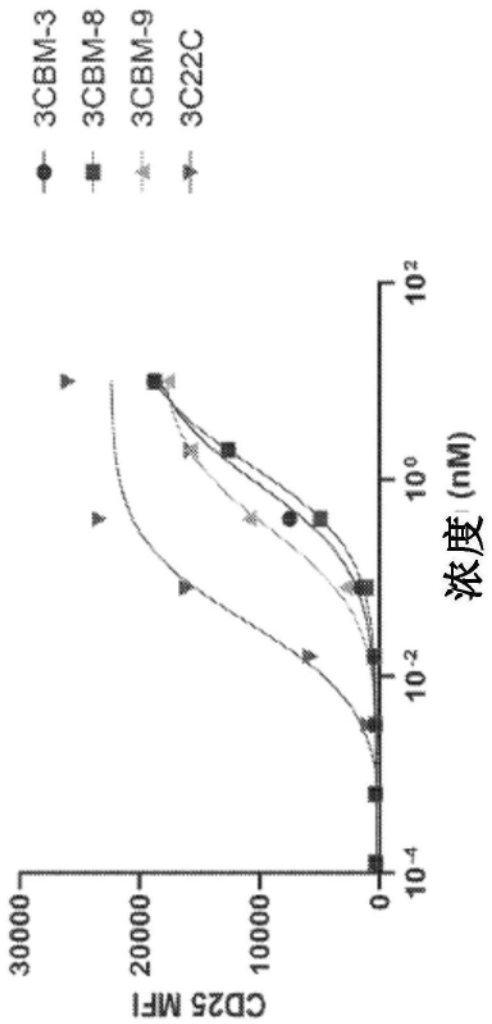


图55

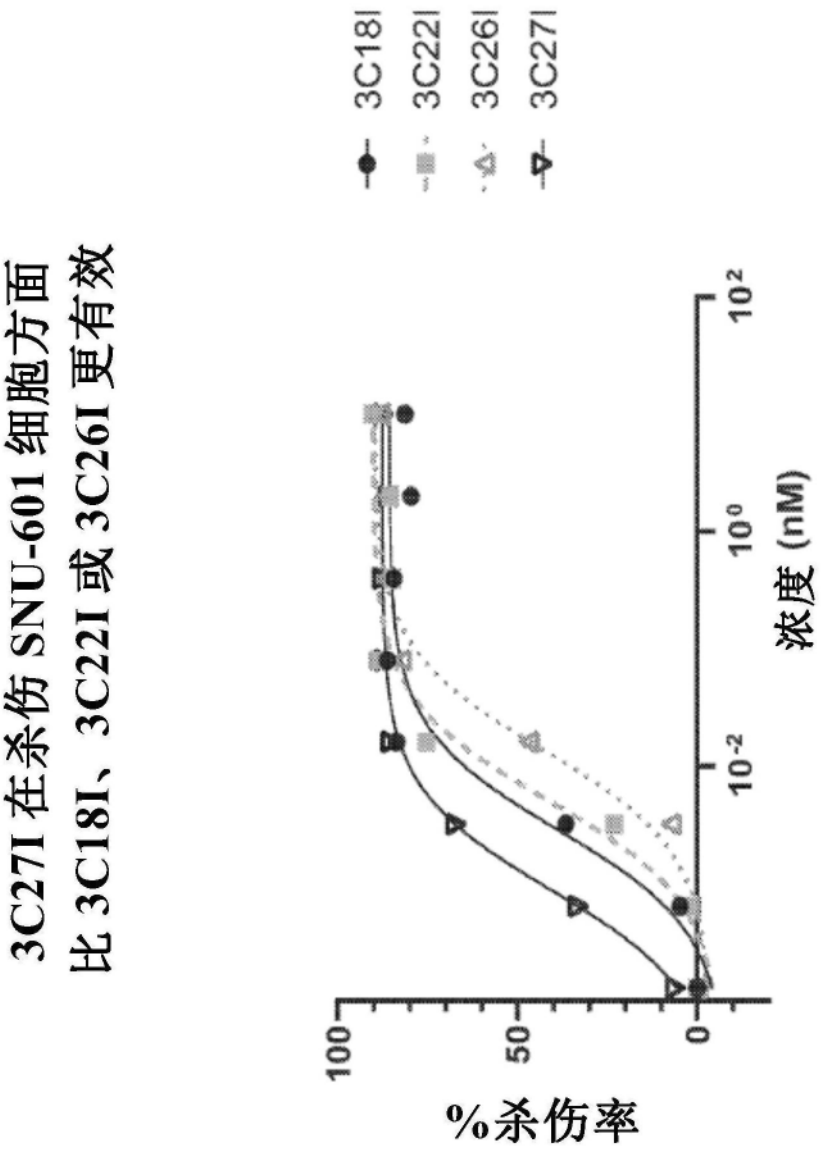

3C27I 在杀伤 SNU-601 细胞方面
比 3C18I、3C22I 或 3C26I 更有效
3C18I
3C22I
3C26I
3C27I
%杀伤率
100
50
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图56

当与 SNU-601 细胞共培养时，CD28-scFvxCldn18.2-Fab T 细胞接合器 28C1、28C2、28C3 和 28C4 与 10pM 的 CD3xCldn18.2 双特异性 3C18C 联合激活 PBMC 以产生 IL-2

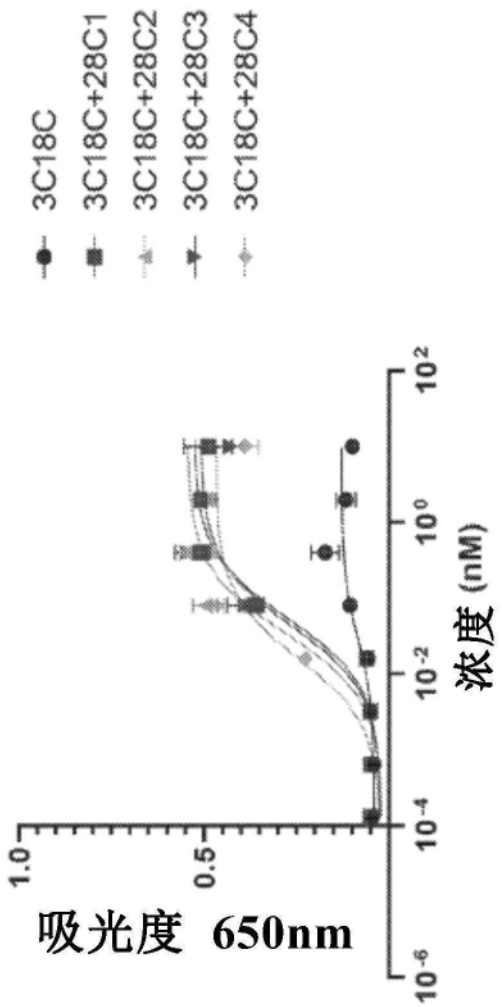


图57

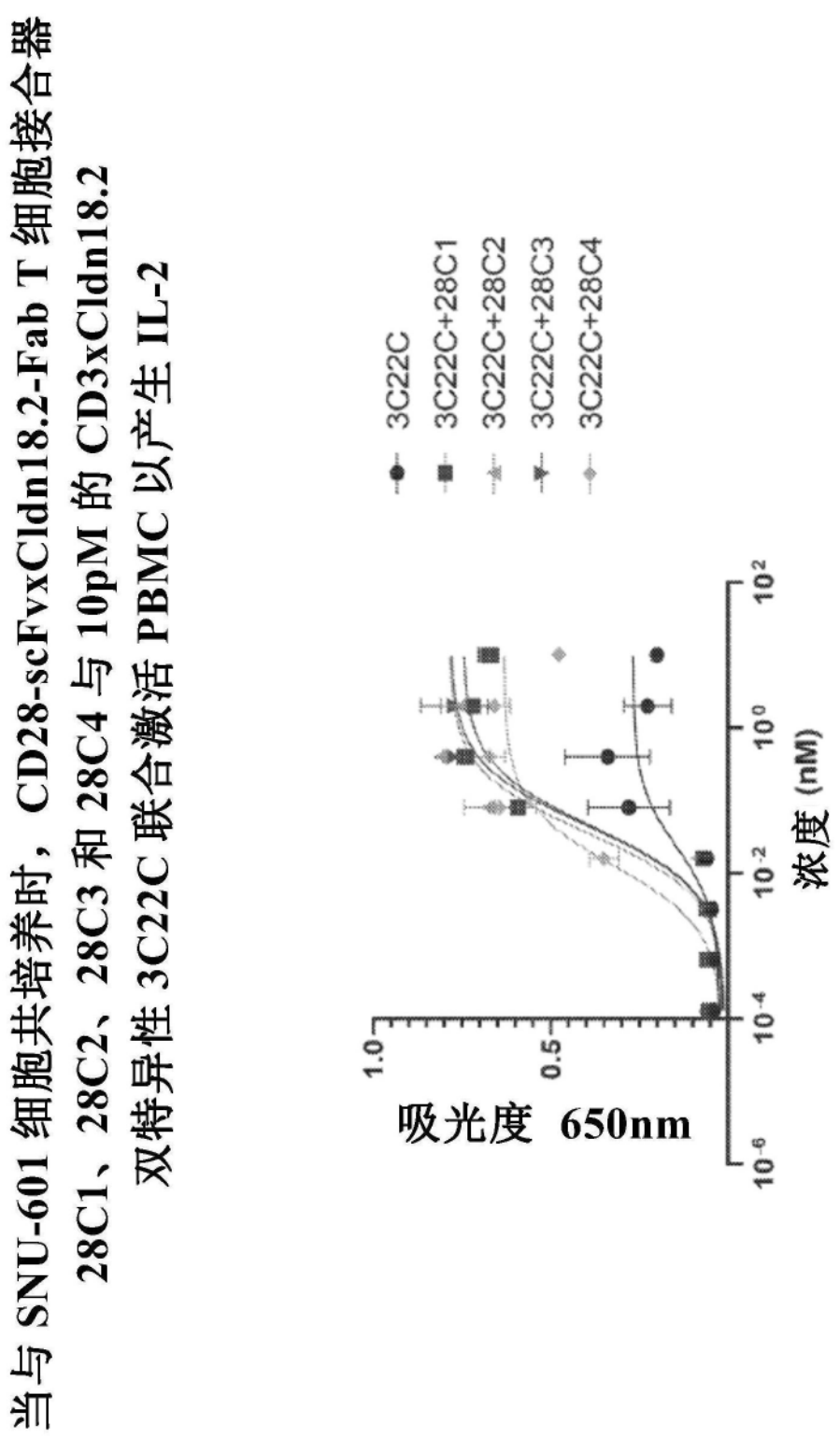

当与 SNU-601 细胞共培养时，CD28-scFvxCldn18.2-Fab T 细胞接合器
28C1、28C2、28C3 和 28C4 与 10pM 的 CD3xCldn18.2
双特异性 3C22C 联合激活 PBMC 以产生 IL-2
3C22C
3C22C+28C1
3C22C+28C2
3C22C+28C3
3C22C+28C4
吸光度 650nm
1.0
0.5
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图58

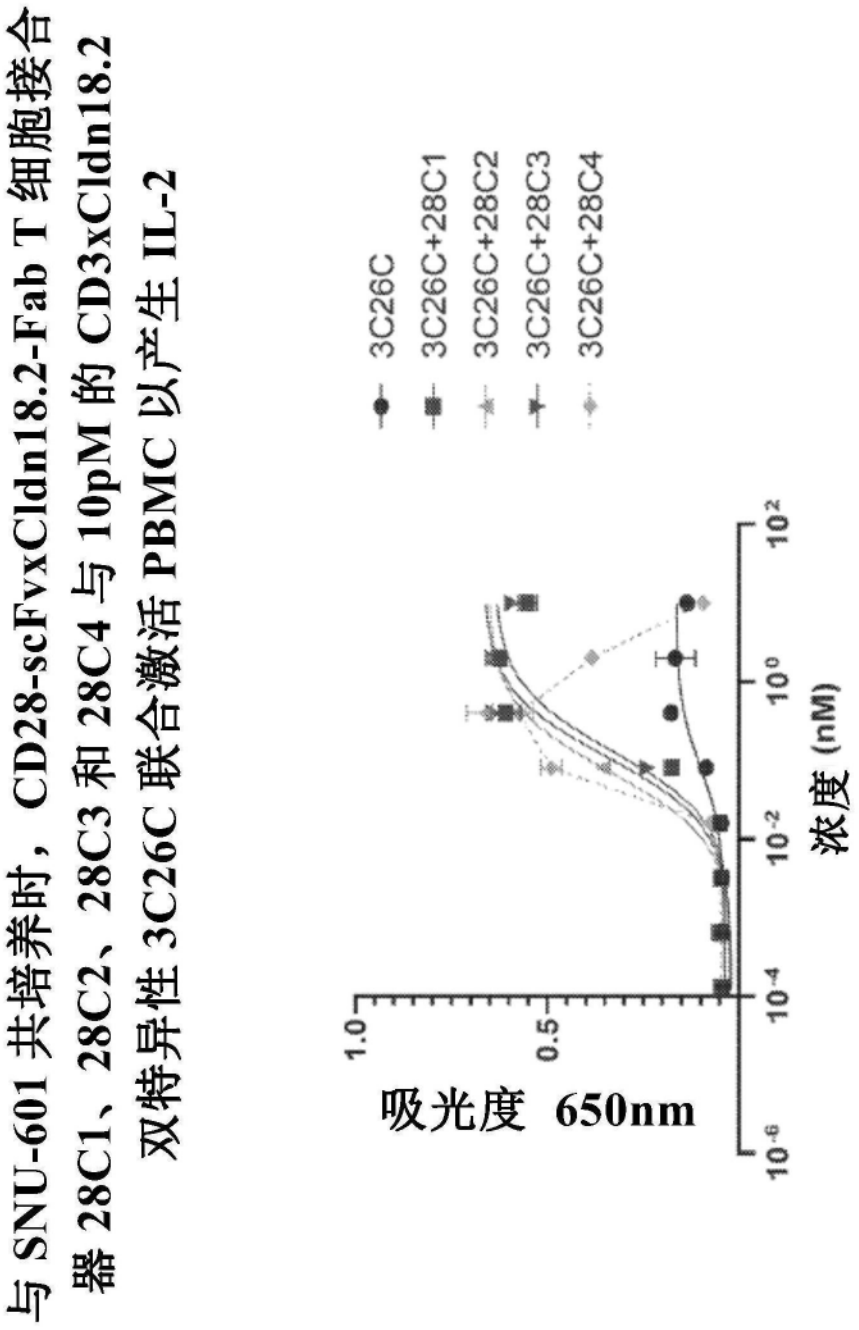

与 SNU-601 共培养时，CD28-scFvxCldn18.2-Fab T 细胞接合器 28C1、28C2、28C3 和 28C4 与 10pM 的 CD3xCldn18.2 双特异性 3C26C 联合激活 PBMC 以产生 IL-2
3C26C
3C26C+28C1
3C26C+28C2
3C26C+28C3
3C26C+28C4
吸光度 650nm
1.0
0.5
浓度 (nM)
10-6
10-4
10-2
100
102

图59

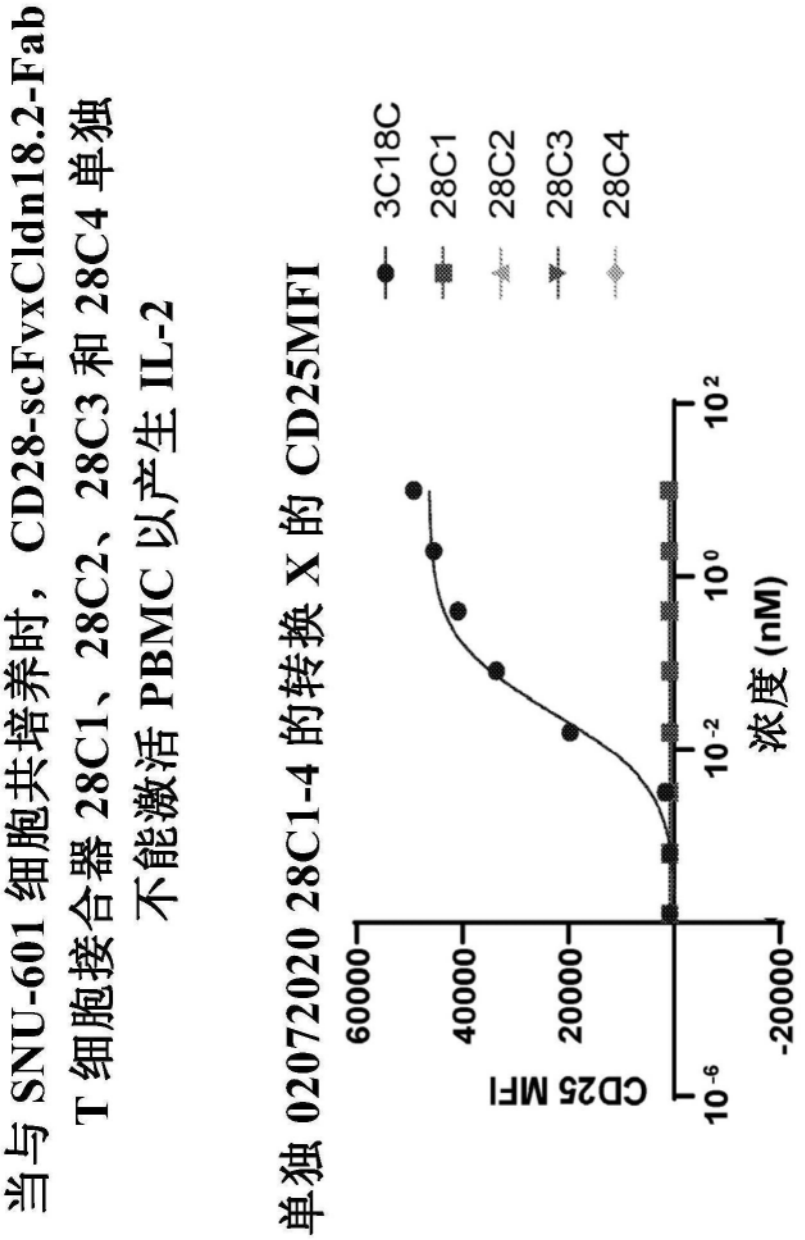

当与 SNU-601 细胞共培养时，CD28-scFvxCldn18.2-Fab
T 细胞接合器 28C1、28C2、28C3 和 28C4 单独
不能激活 PBMC 以产生 IL-2
单独 02072020 28C1-4 的转换 X 的 CD25MFI
3C18C
28C1
28C2
28C3
28C4
60000
40000
20000
-20000
CD25 MFI
10^{-6}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图60

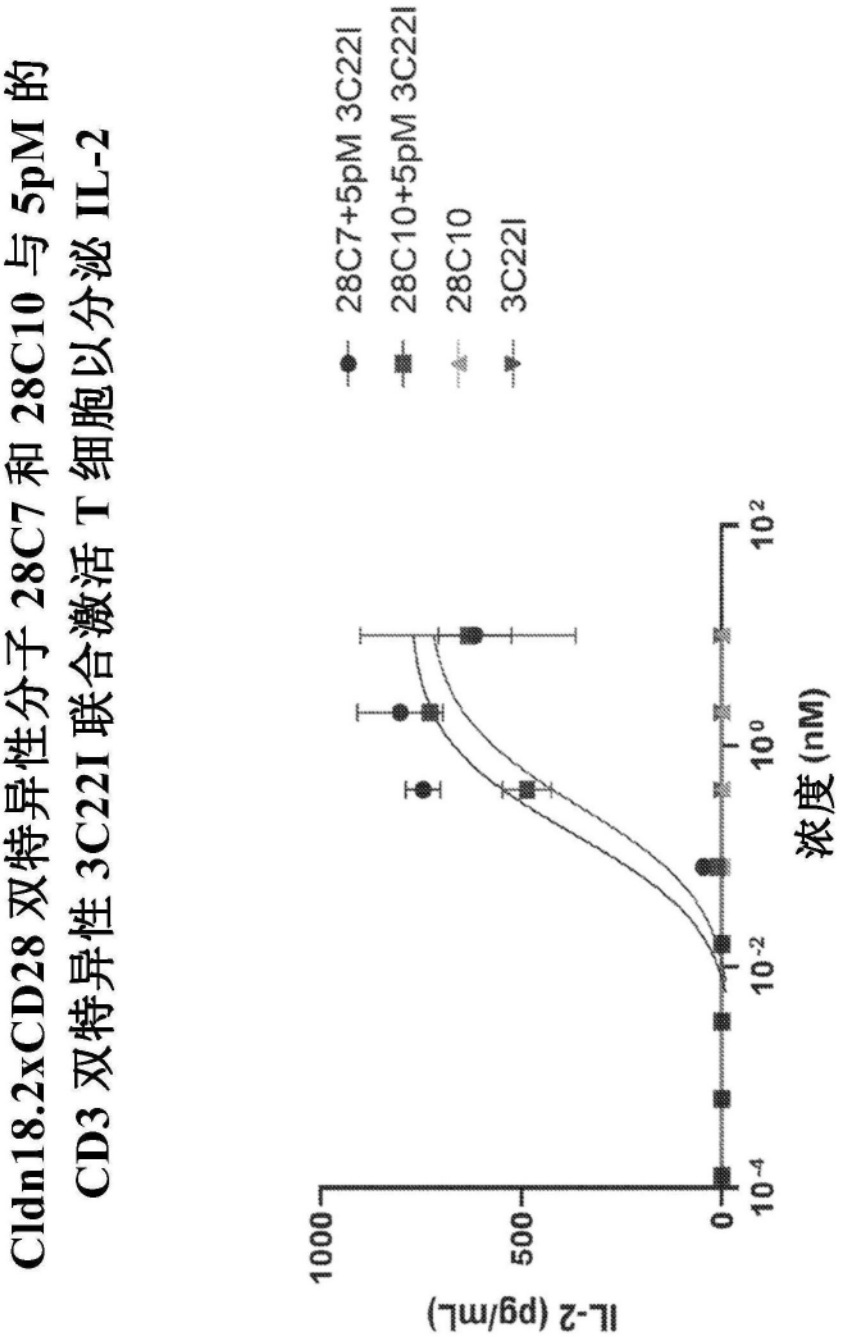

Cldn18.2xCD28 双特异性分子 28C7 和 28C10 与 5pM 的
CD3 双特异性 3C22I 联合激活 T 细胞以分泌 IL-2
28C7+5pM 3C22I
28C10+5pM 3C22I
28C10
3C22I
IL-2 (pg/mL)
1000
500
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图61

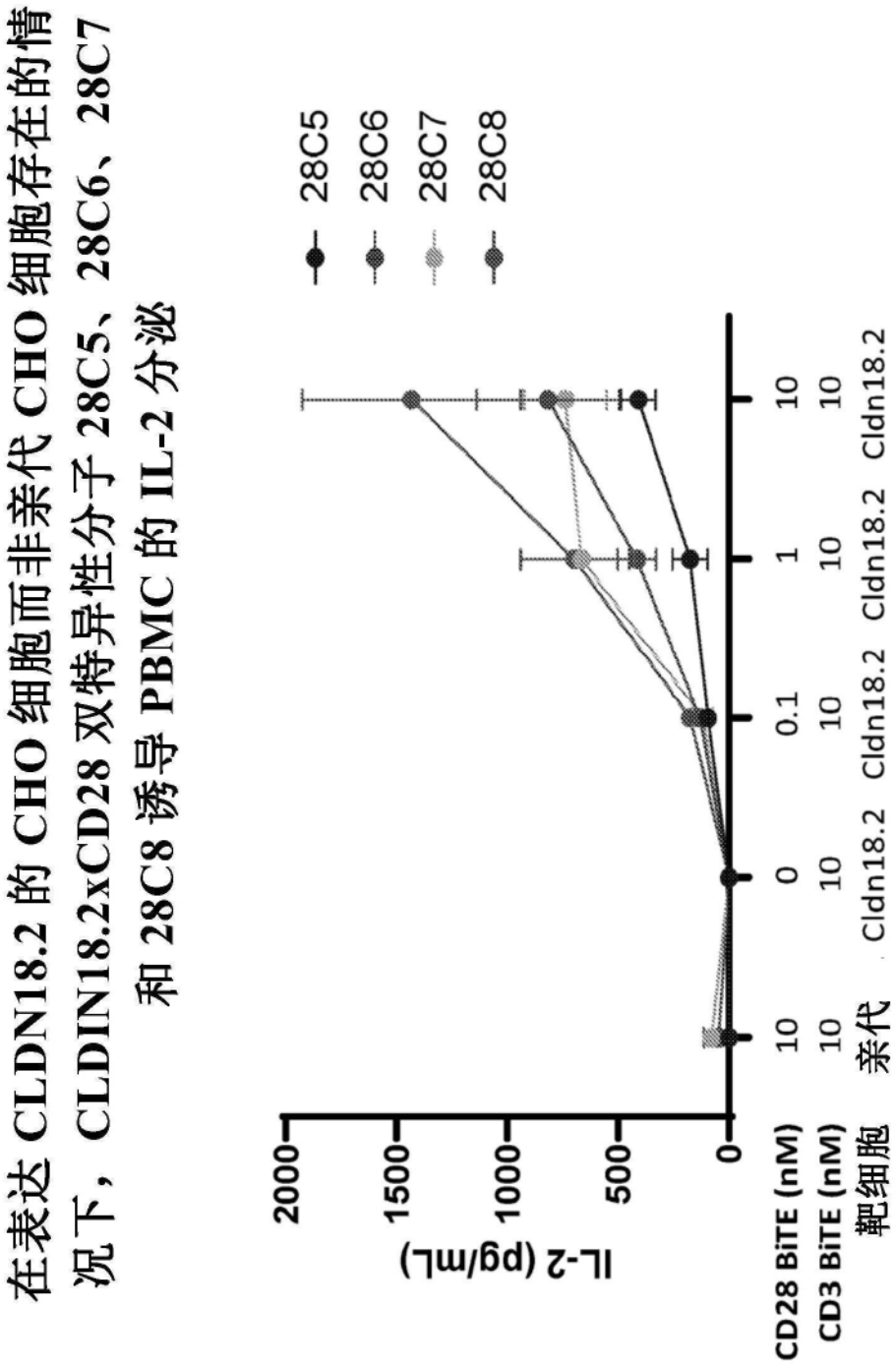

在表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞而非亲代 CHO 细胞存在的情况下，CLDIN18.2xCD28 双特异性分子 28C5、28C6、28C7 和 28C8 诱导 PBMC 的 IL-2 分泌
28C5
28C6
28C7
28C8
IL-2 (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
CD28 BiTE (nM)
CD3 BiTE (nM)
靶细胞
10
10
Cldn18.2
0
10
Cldn18.2
0.1
10
Cldn18.2
1
10
Cldn18.2
10
10
Cldn18.2
亲代

图62

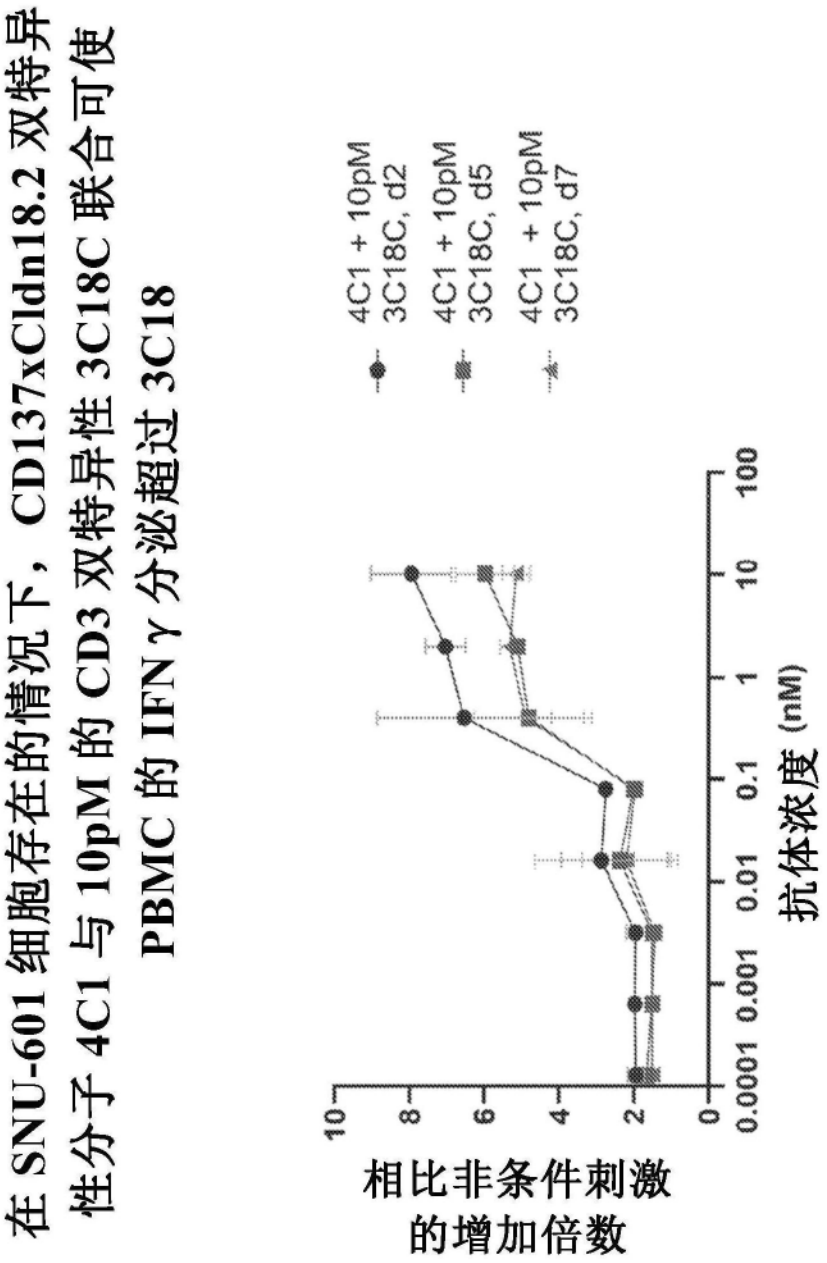

在 SNU-601 细胞存在的情况下，CD137xCldn18.2 双特异性分子 4C1 与 10pM 的 CD3 双特异性 3C18C 联合可使 PBMC 的 IFNγ 分泌超过 3C18
4C1 + 10pM 3C18C, d2
4C1 + 10pM 3C18C, d5
4C1 + 10pM 3C18C, d7
相比非条件刺激的增加倍数
抗体浓度 (nM)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
0
2
4
6
8
10

图63

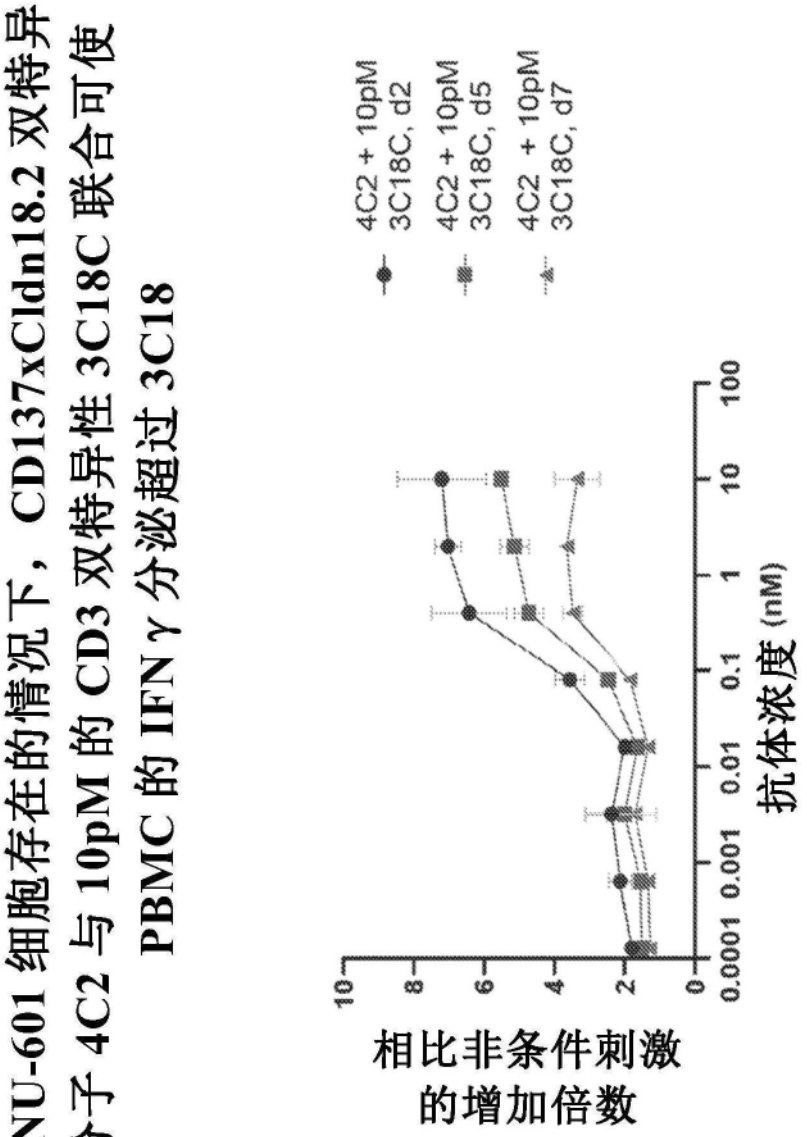

在 SNU-601 细胞存在的情况下，CD137xCldn18.2 双特异性分子 4C2 与 10pM 的 CD3 双特异性 3C18C 联合可使 PBMC 的 IFNγ 分泌超过 3C18
4C2 + 10pM 3C18C, d2
4C2 + 10pM 3C18C, d5
4C2 + 10pM 3C18C, d7
相比非条件刺激的增加倍数
0
2
4
6
8
10
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体浓度 (nM)

图64

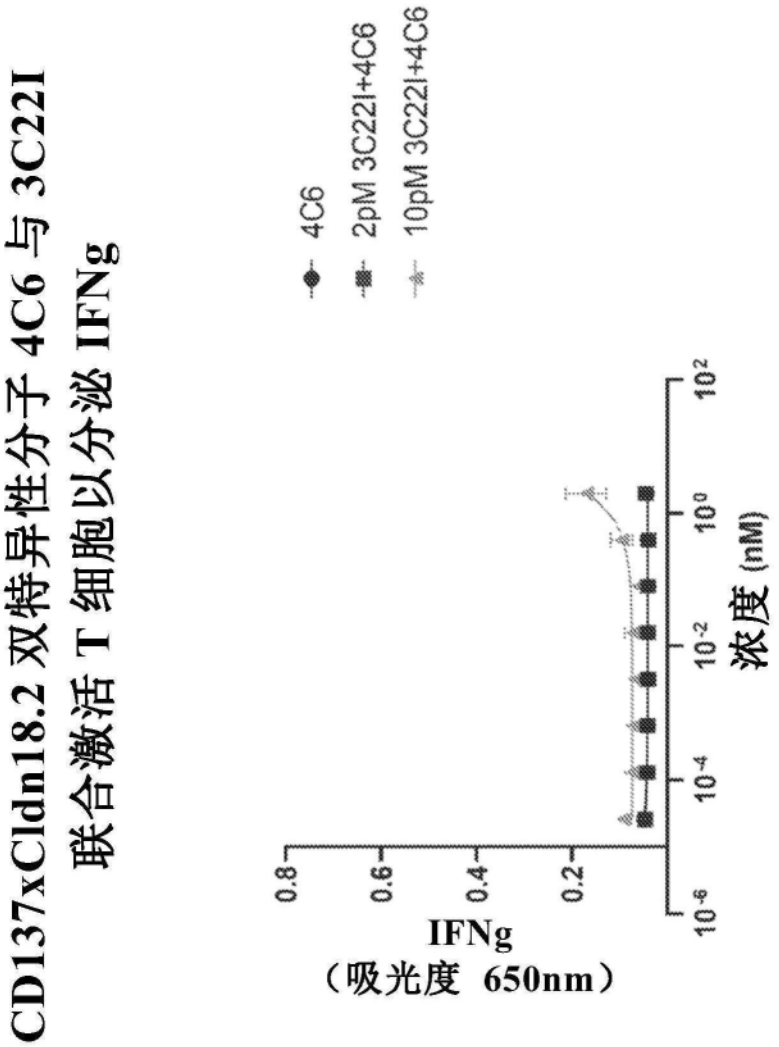

CD137xCldn18.2 双特异性分子 4C6 与 3C22I
联合激活 T 细胞以分泌 IFNg
4C6
2pM 3C22I+4C6
10pM 3C22I+4C6
0.8
0.6
0.4
0.2
IFNg
（吸光度 650nm）
10-6
10-4
10-2
100
102
浓度 (nM)

图65

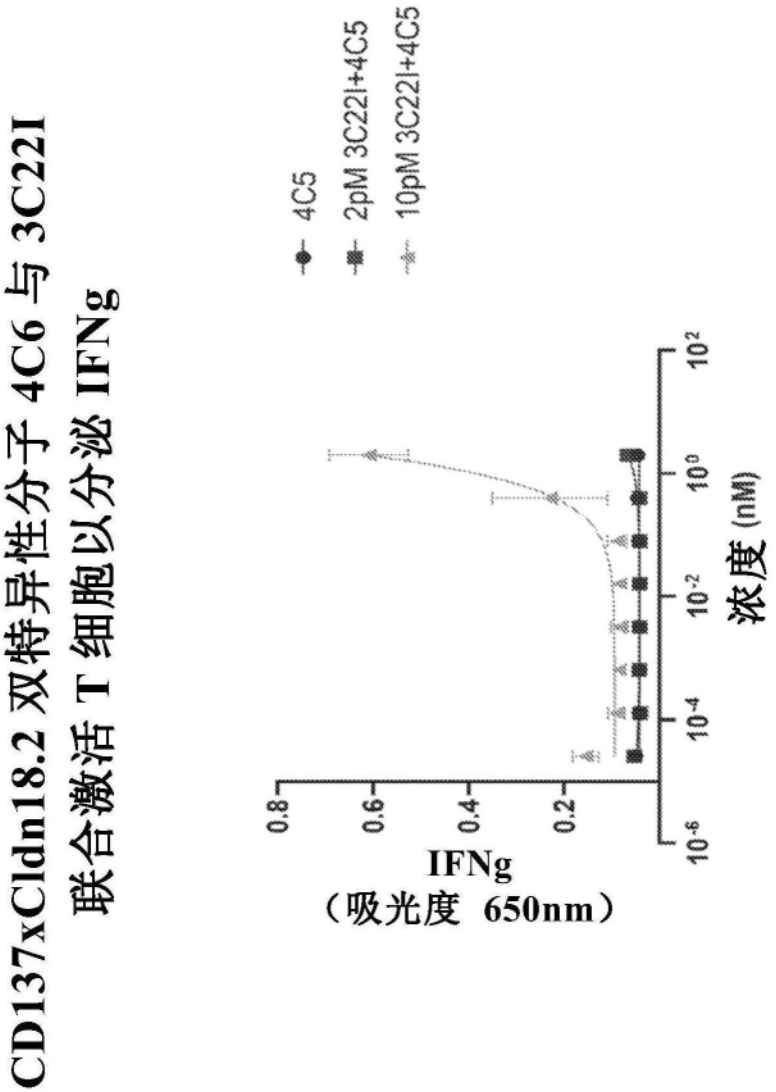

CD137xCldn18.2 双特异性分子 4C6 与 3C22I
联合激活 T 细胞以分泌 IFNg
4C5
2pM 3C22I+4C5
10pM 3C22I+4C5
0.8
0.6
0.4
0.2
IFNg
（吸光度 650nm）
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
浓度 (nM)

图66

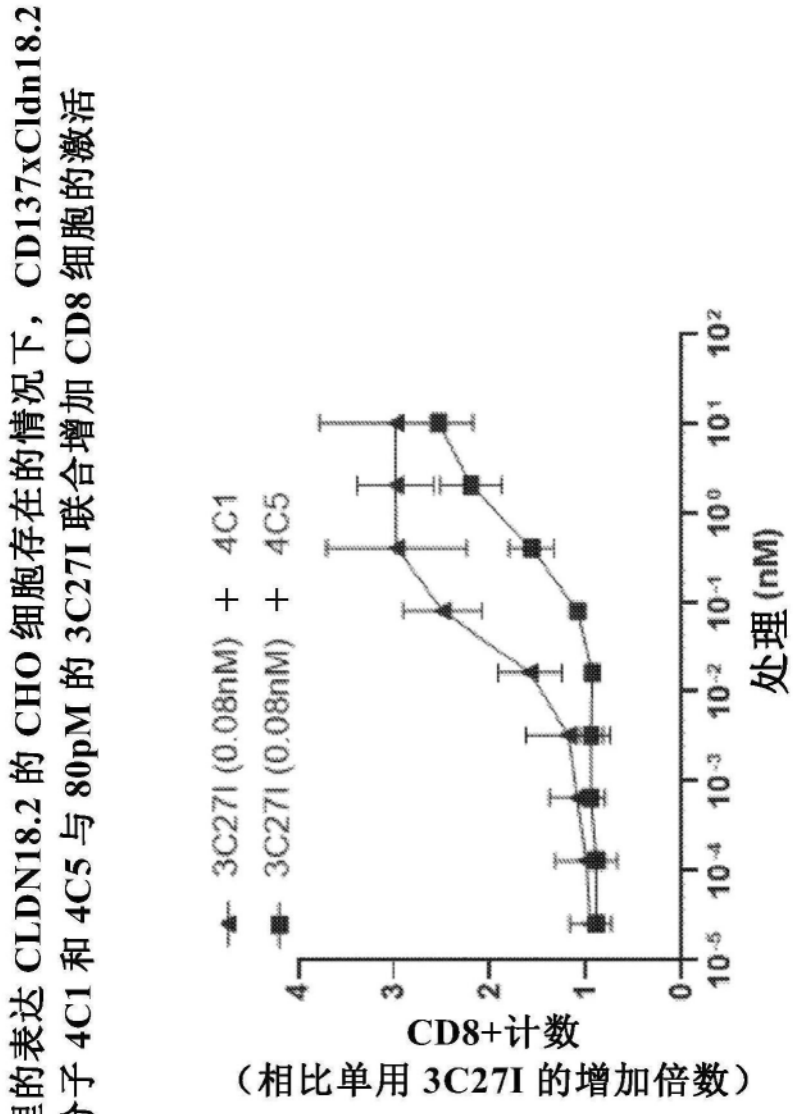

在丝裂霉素处理的表达 CLDN18.2 的 CHO 细胞存在的情况下，CD137xCldn18.2
双特异性分子 4C1 和 4C5 与 80pM 的 3C27I 联合增加 CD8 细胞的激活
3C27I (0.08nM) + 4C1
3C27I (0.08nM) + 4C5
CD8+计数
（相比单用 3C27I 的增加倍数）
处理 (nM)

图67

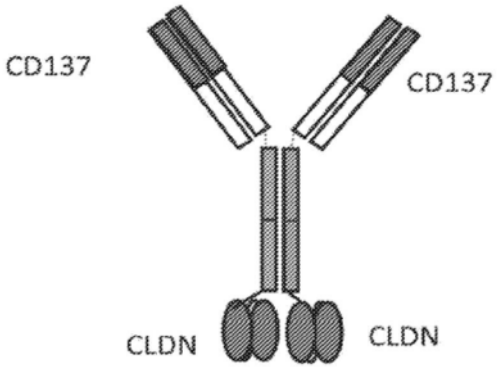


图68A

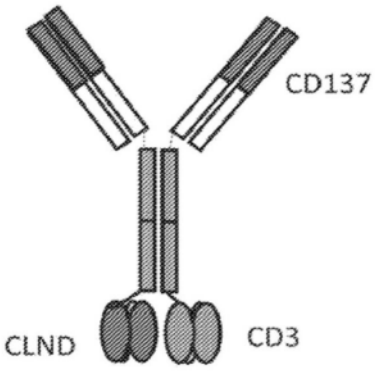


图68B

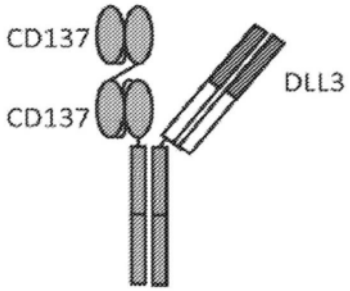


图69A

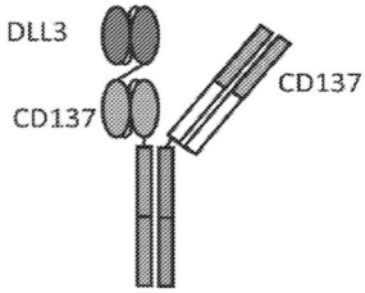


图69B