(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113853386 A
(43)申请公布日 2021.12.28

(21)申请号 202080020073.0

(22)申请日 2020.01.13

(30)优先权数据
62/791,661 2019.01.11 US
PCT/US2019/019566 2019.02.26 US
PCT/US2019/021556 2019.03.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/013410 2020.01.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/146902 EN 2020.07.16

(71)申请人 米纳瓦生物技术公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 C·巴姆达德

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)

权利要求书6页 说明书286页 附图262页

(54)发明名称

抗可变MUC1*抗体及其用途

(57)摘要

本申请公开了一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段，其中所述抗体与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)或所述肽的片段特异性结合。

CN 113853386 A

1.一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其中所述抗体与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)或所述肽的片段特异性结合。

2.如权利要求1所述的抗体或其片段,其与以下结合:N-10肽(SEQ ID NO:3)、N-19肽(SEQ ID NO:4)、N-23肽(SEQ ID NO:5)、N-26肽(SEQ ID NO:6)、N-30肽(SEQ ID NO:7)、N-10/C-5肽(SEQ ID NO:8)、N-19/C-5肽(SEQ ID NO:9)或C-5肽(SEQ ID NO:825)。

3.如权利要求1所述的抗体或其片段,其与在N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内包含构象表位SVSDV(SEQ ID NO:1751)和FPSA(SEQ ID NO:1747)的肽相互作用,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)的突变或缺失破坏所述抗体或其片段与所述N-26肽的结合。

4.如权利要求1所述的抗体或其片段,其与在N-19序列ASRYNLT ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:4)内包含构象表位ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)、SVSDV(SEQ ID NO:1751)和FPSA(SEQ ID NO:1747)的肽相互作用,其中ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)的突变或缺失破坏所述抗体或其片段与所述N-26肽的结合。

5.如权利要求1所述的抗体或其片段,其不与所述C-10肽(SEQ ID NO:825)结合。

6.如权利要求5所述的抗体或其片段,其与所述N-10肽(SEQ ID NO:3)结合,但不与所述C-10肽(SEQ ID NO:825)结合。

7.如权利要求1所述的抗体或其片段,其抑制$NME7_{AB}$与MUC1*之间的相互作用。

8.如权利要求1所述的抗体或其片段,其抑制$NME7_{AB}$与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)之间的相互作用。

9.如权利要求2所述的抗体或其片段,其抑制$NME7_{AB}$与以下之间的相互作用:N-10肽(SEQ ID NO:3)、N-19肽(SEQ ID NO:4)、N-23肽(SEQ ID NO:5)、N-26肽(SEQ ID NO:6)、N-30肽(SEQ ID NO:7)、N-10/C-5肽(SEQ ID NO:8)、N-19/C-5肽(SEQ ID NO:9)或C-5肽(SEQ ID NO:825)。

10.如权利要求1所述的抗体或其片段,其中所述抗体识别MUC1跨膜酶促切割产物。

11.如权利要求10所述的抗体或其片段,其中所述切割酶为MMP14或MMP9或所述酶的催化活性片段。

12.如权利要求1所述的抗体或其片段,其与PSMGFR(SEQ ID NO:2)或其片段结合,其中PSMGFR(SEQ ID NO:2)内氨基酸序列的存在诱导所述抗体与所述PSMGFR的结合。

13.如权利要求12所述的抗体,其中所述结合构象诱导肽的氨基酸序列存在于N-10肽(SEQ ID NO:3)中。

14.如权利要求12所述的抗体或其片段,其不与线性形式的所述结合构象诱导肽序列结合,其中所述肽的所述线性形式是变性形式。

15.如权利要求14所述的抗体或其片段,其中所述结合构象诱导肽序列在所述N-26肽序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)中,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)的突变或缺失破坏所述抗体或其片段与所述N-26肽的结合。

16.如权利要求14所述的抗体或其片段,其中所述结合构象诱导肽序列位于所述N-19序列ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:4)内,其中ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)的突变或缺失破坏所述抗体或其片段与所述N-19肽的结合。

17.一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其中结合诱导肽序列位于所述N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)内的突变或缺

失破坏所述抗体或其片段与PSMGFR的结合。

18.如权利要求17所述的抗体或其片段,其中

重链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的F或I,位置2处的T,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S;

重链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的T,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置9处的T或I,位置10处的Y,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13-17处的DSVKG;

重链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置2处的_G、L或N,位置4处的G或T,位置7处的Y,位置12处的D或E,位置14处的A,和位置15处的Y;

轻链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处的S,位置4处的K或Q,位置5处的S,位置6处的L或V,位置7处的L,位置10处的T或S,位置15处的Y,和位置16处的I、L或M;

轻链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的L或W或S,位置2处的A或T,位置3处的S,位置4处的N或T,位置5处的L或R,位置6处的E或A,和位置7处的S;并且

轻链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的Q,位置2处的H或Q,位置3处的S、Q或R,位置4处的R、S或Y,位置5处的E、L或S,位置6处的L或S,位置7处的P或S,位置8处的F或L,和位置9处的T。

19.一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其中结合构象诱导肽在N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)、SVSDV(SEQ ID NO:1751)或ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)内的突变或缺失破坏所述抗体或其片段与PSMGFR的结合。

20.如权利要求17所述的抗体或其片段,其中

其中

重链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的F或I,位置2处的T或A,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y或F,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S;

重链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的T或A,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置4处的N、S、T或G,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置7处的G、T或D,位置8处的Y、K、H或S,位置9处的T或I,位置10处的Y或F,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13处的D,位置14处的S或T,位置15处的V或L,和位置16-17处的KG;

重链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置2处的G、L或N,位置3处的G、T或Y,位置4处的G或T,位置7处的Y,位置10处的Y、A或G,位置11处的M、D或F,位置12处的D或E,和位置14-15处的AY;

轻链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处的S或R,位置8处的S、Y、I或V,位置10处的T或S,位置12处的G、S、D或Q,位置13处的V、Y、K或N,位置14处的N、S或T,位置15处的Y或F,和位置16处的I、L或M;

轻链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置2处的A、T或V,位置3处的S,位置4处的N、T或K,位置5处的L或R,位置6处的E、A、F或D,和位置7处的S;并且

轻链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列:位置1处的Q、F或W,位置2处的H或Q,位置4处的R、S、T、Y或N,位置5处的E、L、S或H,位置6处的L、S、V、D或Y,位置7处的P或S,和位置9处的T。

21.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为MNC2,其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSGYAMS;

重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG;

重链CDR3包含共有序列-LGGDNYYEYFDV--;

轻链CDR1包含共有序列RASKS--VSTSGYSYMH;

轻链CDR2包含共有序列LASNLES;并且

轻链CDR3包含共有序列QHSRELPFT。

22.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为MNE6,其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS;

重链CDR2包含共有序列TISGGGTYIYYPDSVKG;

重链CDR3包含共有序列DNYGRNYDYGMDY--;

轻链CDR1包含共有序列-------SATSSVSYIH;

轻链CDR2包含共有序列STSNLAS;并且

轻链CDR3包含共有序列QQRSSSPFT。

23.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为B2,其具有

重链CDR1包含共有序列FAFSTFAMS;

重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDTLKG;

重链CDR3包含共有序列----RYYDLYFDL--;

轻链CDR1包含共有序列RSSQNIV-HSNGNTYLE;

轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS;并且

轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

24.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为B7,其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS;

重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG;

重链CDR3包含共有序列DNYGSSYDYAMDY--;

轻链CDR1包含共有序列RSSQTIV-HSNGNTYLE;

轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS;并且

轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

25.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为B9,其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS;

重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG;

重链CDR3包含共有序列DNYGSSYDYAMDY--;

轻链CDR1包含共有序列-------SASSSVSYMH;

轻链CDR2包含共有序列TTSNLAS;并且

轻链CDR3包含共有序列QQRSSYPF-。

26.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为8C7F3,其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS;
重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDSLKG;
重链CDR3包含共有序列----RYYDHYFDY--;
轻链CDR1包含共有序列--RASESVATYGNNFMQ;
轻链CDR2包含共有序列LASTLDS;并且
轻链CDR3包含共有序列QQNNEDPPT。

27.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为H11,其具有
重链CDR1包含共有序列FAFSTFAMS;
重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDTLKG;
重链CDR3包含共有序列----RYYDLYFDL--;
轻链CDR1包含共有序列RSSQNIV-HSNGNTYLE;
轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS;并且
轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

28.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为B12,其具有
重链CDR1包含共有序列SYGVH;
重链CDR2包含共有序列VIWPGGSTNYNSTLMSRM;
重链CDR3包含共有序列DRTPRVGAWFAY;并且
轻链CDR1包含共有序列RASESVATYGNNFMQ;
轻链CDR2包含共有序列LASTLDS;并且
轻链CDR3包含共有序列QQNNEDPPT。

29.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为20A10,其具有
重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS;
重链CDR2包含共有序列-SIGRAGSTYYSDSVKG;
重链CDR3包含共有序列---GPIYNDYDEFAY;
轻链CDR1包含共有序列KSSQSVLYSSNQKNYLA;
轻链CDR2包含共有序列WASTRES;并且
轻链CDR3包含共有序列HQYLSSLT。

30.如权利要求17所述的抗体或其片段,其为3C2B1,其具有
重链CDR1包含共有序列ITFSTYTMS;
重链CDR2包含共有序列TISTGGDKTYYSDSVKG;
重链CDR3包含共有序列-GTTAMYYYAMDY;
轻链CDR1包含共有序列RASKS---ISTSDYNYIH;
轻链CDR2包含共有序列LASNLES;并且
轻链CDR3包含共有序列QHSRELPLT。

31.一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其需要存在PSMGFR(SEQ ID NO:2)的抗体结合构象诱导肽ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)。

32.如权利要求31所述的抗体或其片段,其为25E6,其具有
重链CDR1包含共有序列FTFSSYGMS;
重链CDR2包含共有序列TISNGGRHTFYPDSVKG;

重链CDR3包含共有序列QTGTEGWFAY；

轻链CDR1包含共有序列KSSQSLLDSDGKTYLN；

轻链CDR2包含共有序列LVSKLDS_；并且

轻链CDR3包含共有序列WQGTHFPQT。

33.一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段，其需要存在PSMGFR(SEQ ID NO:2)的抗体结合构象诱导肽SVSDV(SEQ ID NO:1761)。

34.如权利要求33所述的抗体，其为5C6F3，其具有

重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS；

重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDTLKG；

重链CDR3包含共有序列RYYDHYFDY；

轻链CDR1包含共有序列RSSQTIVHSNGNTYLE；

轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS；并且

轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

35.如权利要求1-34中任一项所述的抗体或其片段，其是鼠、骆驼、人或人源化的。

36.如权利要求1-34中任一项所述的抗体或其片段，其中所述抗体片段为scFv或scFv-Fc，其中其可变区可以是鼠、骆驼、人或人源化的。

37.一种嵌合抗原受体(CAR)，其包含如权利要求36所述的抗体片段。

38.一种嵌合抗原受体(CAR)，其包含如权利要求36所述的抗体片段，所述嵌合抗原受体还包含共刺激结构域或CD3-ζ信号传导结构域中的突变。

39.如权利要求38所述的CAR，其中酪氨酸在CD28或4-1BB中发生突变。

40.如权利要求38所述的CAR，其中所述CD3-ζ包含1XX突变。

41.一种免疫细胞，其包含如权利要求37所述的CAR。

42.如权利要求41所述的免疫细胞，其是T细胞、NK细胞、树突细胞或肥大细胞。

43.一种在细胞中表达的细胞组合物，其包含如权利要求37所述的CAR和具有与所述CAR不同的特异性的生物识别单元的第二实体。

44.如权利要求43所述的组合物，其中所述第二实体结合PD-1、PDL-1或其他检查点抑制剂。

45.如权利要求43所述的组合物，其中所述第二实体与NME7结合。

46.如权利要求43所述的组合物，其中所述第二实体是细胞因子。

47.如权利要求46所述的组合物，其中所述细胞因子是IL-12。

48.如权利要求46所述的组合物，其中所述细胞因子是IL-18

49.如权利要求43所述的组合物，其中所述第二实体是c-Jun

50.一种免疫细胞，其被工程化以表达编码如权利要求37所述的CAR的核酸和编码如前述权利要求中任一项所述的第二实体的核酸，其中所述第二实体从诱导型启动子表达。

51.如权利要求50所述的免疫细胞，其中所述第二实体从诱导型启动子表达，所述诱导型启动子由激活的免疫细胞的元件激活。

52.如权利要求51所述的免疫细胞，其中所述第二实体从NFAT诱导型启动子表达。

53.如权利要求52所述的免疫细胞，其中所述NFAT是NFATc1、NFATc3或NFATc2。

54.如权利要求50所述的免疫细胞，其中所述第二实体是细胞因子。

55.如权利要求51所述的免疫细胞,其中所述细胞因子是IL-7、IL-15或IL-18。

56.如权利要求50所述的免疫细胞,其中将编码所述第二实体的所述核酸插入到Foxp3启动子或增强子区域中。

57.如权利要求56所述的免疫细胞,其中所述细胞因子是IL-18。

58.如权利要求56所述的免疫细胞,其中所述细胞因子从NFAT诱导型启动子表达。

59.一种BiTE构建体,其包含如权利要求36所述的抗体片段。

60.一种抗体药物缀合物(ADC),其包含如权利要求35所述的抗体或抗体片段。

61.一种抗体或其片段,其与PSMGFR(SEQ ID NO:2)和N-10(SEQ ID NO:3)特异性结合;并且

(i)不与全长MUC1结合;

(ii)不与C-10(SEQ ID NO:825)结合;

(iii)竞争性抑制NME1或$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域或PSMGFR肽的结合;

(iv)识别由切割酶切割产生的MUC1*;

(v)识别构象表位并且不识别线性表位;或者

(vi)通过对组织的免疫组织化学具有癌症选择性。

62.如权利要求61所述的抗体或其片段,其中满足所述标准(i)-(vi)中的四个。

63.如权利要求61所述的抗体或其片段,其中满足所述标准(i)-(vi)中的五个。

64.如权利要求61所述的抗体或其片段,其中满足所述标准(i)-(vi)中的六个。

65.如权利要求61所述的抗体或其片段,其中满足至少标准(vi)。

66.如权利要求61所述的抗体或其片段,其中切割酶是MMP-9。

67.如权利要求1-66中任一项所述的抗体或其片段,其中所述癌症是乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、胃癌或食道癌。

抗可变MUC1*抗体及其用途

[0001] 发明背景

1.技术领域：

[0002] 本申请涉及人、人源化和非人抗MUC1*抗体以及它们的制备和使用方法。本申请还涉及使用用切割酶转染或转导的免疫细胞来治疗癌症。本发明还涉及使用用CAR和另一种蛋白质转染或转导的免疫细胞来治疗癌症。

2.背景技术：

[0003] 我们先前发现，切割形式的MUC1(SEQ ID NO:1)跨膜蛋白是一种生长因子受体，它推动了超过75％的所有人类癌症的生长。切割形式的MUC1，我们称之为MUC1*(发音为muk 1星号)，是一种强大的生长因子受体。MUC1的大部分细胞外结构域的切割和释放暴露了激活配体二聚NME1、NME6、NME7、$NME7_{AB}$、NME7-X1或NME8的结合位点。它是癌症药物的理想靶标，因为它在超过75％的所有癌症中异常表达，并且可能在甚至更高比例的转移性癌症中过表达(Mahanta等人(2008)A Minimal Fragment of MUC1 Mediates Growth of Cancer Cells.PLoS ONE 3(4):e2054.doi:10.1371/journal.pone.0002054;Fessler等人(2009)，“MUC1*is a determinant of trastuzumab(Herceptin)resistance in breast cancer cells,”Breast Cancer Res Treat.118(1):113-124)。在MUC1切割之后，其大部分细胞外结构域从细胞表面脱落。剩余部分具有截短的细胞外结构域，其包含大部分或全部的称为PSMGFR(SEQ ID NO:2)的一级生长因子受体序列。

[0004] 抗体越来越多地用于治疗人类疾病。在非人物种中产生的抗体在历史上被用作人类的治疗剂，诸如马抗体。最近，对抗体进行工程化或选择，使得它们大部分或全部包含人序列，以避免对外来抗体的普遍排斥。将非人抗体的识别片段工程化到人抗体中的过程通常称为‘人源化’。用于替换人抗体序列的非人序列的量决定了它们被称为嵌合的、人源化的还是完全人的。

[0005] 存在能够产生人源化或完全人抗体的替代技术。这些策略涉及筛选人抗体或抗体片段的文库以及识别与靶抗原结合的那些，而不是用抗原使动物免疫。另一种方法是将抗体的可变区工程化到抗体样分子中。另一种方法涉及使人源化动物免疫。本发明还旨在包括与发明人已确定与MUC1*的细胞外结构域结合的抗体的识别片段一起使用的这些方法。

[0006] 除了用抗体治疗患者之外，癌症免疫疗法最近已显示有效治疗血液癌症。一种癌症免疫疗法，称为CAR T(嵌合抗原受体T细胞)疗法，将T细胞工程化，使其表达具有识别肿瘤抗原的细胞外结构域、跨膜结构域和包含T细胞信号传导和共刺激组分的细胞质尾的嵌合受体(Dai H,Wang Y,Lu X,Han W.(2016)Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy.J Natl Cancer Inst.108(7):djv439)。这种受体由识别肿瘤抗原的单链抗体片段(scFv)组成，所述单链抗体片段与T细胞跨膜结构域、信号传导结构域和共刺激结构域连接。在受体与癌症相关抗原结合之后，传递信号，导致T细胞激活、增殖和癌细胞的靶向杀伤。在实践中，将T细胞从患者或供体中分离出来，并用CAR进行转导，扩增，

然后注射回到患者体内。如果来自供体,则可对免疫细胞进行突变或工程化,使得它们不在受体中诱导移植物抗宿主病。当CAR T细胞与癌细胞上的抗原结合时,CAR T细胞攻击癌细胞,然后使T细胞群体扩增。

[0007] 迄今为止,CAR T疗法在治疗血液癌症方面已经非常成功,但尚未显示对人类实体瘤的功效。因为大多数血液癌症是B细胞恶性肿瘤,所以CAR-T细胞刚好可以消除患者的所有B细胞,而不对患者造成严重伤害。在实体瘤中没有B细胞等效物。大多数肿瘤相关抗原还在正常组织上表达;它们只是在癌性组织中以更高的水平表达。因此,挑战在于开发出识别与正常组织相比,在肿瘤环境中有些不同的肿瘤相关抗原上的表位的抗体。为了进一步使正常组织的脱肿瘤/在靶杀伤的风险最小化,抗体应识别癌性组织并且与癌性组织的结合应比正常组织大至少两倍。如果癌症选择性不那么强的抗体在肿瘤部位被诱导性地表达,则它们可用于治疗。

[0008] 并入癌症选择性抗体的另一种癌症疗法为双特异性T细胞接合剂,也称为BiTE。BiTE方法试图消除CAR T相关的脱肿瘤/在靶效应的风险。与CAR T不同,BiTE是双特异性抗体,它们与常规基于抗体的疗法相比不会带来任何更大的风险。然而,与结合并阻断癌抗原的典型抗癌抗体不同,BiTE被设计成与肿瘤细胞上的抗原结合,并同时与免疫细胞(诸如T细胞)上的抗原结合。通过这种方式,BiTE将T细胞募集到肿瘤。BiTE是工程化的蛋白质,其同时与癌症相关抗原和T细胞表面蛋白(诸如CD3-ε)结合。BiTE是通过将与T细胞抗原结合的抗体(像抗CD3-ε)的scFv和与癌抗原结合的治疗性单克隆抗体的scFv遗传连接而制成的抗体(Patrick A.Baeuerle和Carsten Reinhardt(2009)Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy.Cancer Res.69(12):4941-4944)。BiTE技术的缺点是,与CAR T细胞不同,它们不在患者体内扩增,所以持久性有限。

[0009] 又一并入癌症选择性抗体的癌症疗法是抗体药物缀合物(也称为ADC)技术。在这种情况下,毒素或毒素的前体与癌症选择性抗体连接。与使用CD8阳性T细胞的自然杀伤来杀伤癌细胞的CAR T细胞不同,ADC为肿瘤带来毒性有效载荷(payload)。ADC的缺点包括有可能将毒性有效载荷递送给正常细胞,并且大多数ADC需要与细胞表面分子结合,然后细胞表面分子在结合之后内化,其中导致细胞死亡需要大约10,000个表面分子。

发明内容

[0010] 在一个方面,本发明涉及一种非人、人或人源化抗MUC1*抗体或抗体片段或抗体样蛋白,其与缺乏串联重复结构域的MUC1同工型或切割产物的细胞外结构域上的区域结合。非人、人或人源化抗MUC1*抗体或抗体片段或抗体样蛋白可特异性结合

[0011] (i)MUC1的PSMGFR区;

[0012] (ii)PSMGFR肽;

[0013] (iii)具有氨基酸序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)(SEQ ID NO:3)的肽

[0014] (iv)具有氨基酸序列

[0015] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)(SEQ ID NO:4)的肽

[0016] (v)具有氨基酸序列

[0017] NLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-23)(SEQ ID NO:5)的肽

[0018] (vi)具有氨基酸序列

[0019] ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-26)(SEQ ID NO:6)的肽

[0020] (vii)具有氨基酸序列

[0021] SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)(SEQ ID NO:7)的肽

[0022] (viii)具有氨基酸序列

[0023] QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-10/C-5)(SEQ ID NO:8)的肽

[0024] (ix)具有氨基酸序列

[0025] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-19/C-5)(SEQ ID NO:9)的肽

[0026] (x)具有氨基酸序列

[0027] FPFSAQSGA(SEQ ID NO:10)的肽

[0028] 非人、人或人源化抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM。人或人源化抗体片段或抗体样蛋白可以是scFv或scFv-Fc。

[0029] 如上文中的鼠、骆驼、人或人源化抗体、抗体片段或抗体样蛋白可包含来源于小鼠单克隆MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11抗体的重链可变区和轻链可变区，并且与小鼠单克隆MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11具有至少80％、90％或95％或98％序列同一性。CDR1和CDR2的重链可变区可以与本申请序列表中示出的特别指明的抗体重链可变区序列具有至少90％或95％或98％序列同一性，并且CDR1和CDR2的轻链可变区可以与本申请序列表部分中示出的特别指明的抗体重链可变区序列具有至少90％或95％或98％序列同一性。CDR3的重链可变区可以与本申请序列表中示出的特别指明的抗体重链可变区序列具有至少80％或85％或90％序列同一性，并且CDR3的轻链可变区可以与本申请序列表部分中示出的特别指明的抗体重链可变区序列具有至少80％或85％或90％序列同一性。

[0030] 根据上文的鼠、骆驼、人或人源化抗体、抗体片段或抗体样蛋白可在重链可变区和轻链可变区中包含互补决定区(CDR)，其与本申请序列表部分中示出的特别指明的抗体重链CDR1、CDR2或CDR3区和轻链CDR1、CDR2或CDR3区序列具有至少90％或95％或98％序列同一性。

[0031] 在另一方面，本发明涉及一种抗MUC1*细胞外结构域抗体或抗N-10抗体，其可以是上文所述抗体中的任一种，由与人源化κ轻链或人源化λ轻链配对的人源化IgG2重链或人源化IgG1重链代表的序列组成。人源化IgG2重链可以是SEQ ID NO:53，人源化IgG1重链可以是SEQ ID NO:57，人源化κ轻链可以是SEQ ID NO:108，并且人源化λ轻链可以是SEQ ID NO:112，或与其具有90％、95％或98％序列同一性的序列。

[0032] 在另一方面，本发明涉及一种抗MUC1*细胞外结构域抗体或抗N-10抗体，其由与人源化λ轻链和人源化κ轻链配对的人源化IgG1重链、人源化IgG2重链代表的人源化MN-C2的序列组成。

[0033] 在另一方面，本发明涉及一种抗MUC1*细胞外结构域抗体或抗N-10抗体，其由与人源化λ轻链或人源化κ轻链配对的人源化IgG1重链或人源化IgG2重链代表的人源化MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的序列组成。

[0034] 在另一方面，本发明涉及一种“像”MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的抗体，因为它们具有相同或非常相似的与来源于

PSMGFR肽的肽子集结合的模式，也不识别线性表位，竞争性地抑制NME1或$NME7_{AB}$与MUC1*的结合，识别由MMP9切割产生的MUC1跨膜切割产物或包含与MN-E6、MN-C2、MN-18G12、MN-20A10、MN-25E6、MN-28F9、MN-5C6F3、MN-3C2B1和MN-1E4 CDR共有序列至少80％同源的CDR序列。

[0035] 在另一方面，本发明涉及一种与缺乏串联重复结构域的MUC1(其可以是切割产物)的细胞外结构域结合的抗体。在本发明的一个方面，抗体结合具有序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)的肽。在本发明的一个方面，抗体结合具有序列ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)的肽。在本发明的一个方面，抗体结合具有序列SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)的肽。在本发明的一个方面，抗体结合具有序列FPFSAQSGA(N-36)的肽。此类抗体的实例包括但不限于单克隆抗体MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11。这些抗体的重链和轻链互补决定区序列在本申请序列表部分中示出。

[0036] 在本发明的一个方面，将这些抗体中的一种或多种施用于被诊断患有癌症或处于发展癌症的风险中的患者。抗体可以是人或人源化的。抗体可以是鼠或骆驼的。抗体可以是二价或单价的。抗体可以是所述抗体中的一种的片段，包括单链片段scFv。可以将抗体或抗体片段直接施用于患者或并入双特异性抗体、双特异性T细胞接合剂BiTE或抗体药物缀合物ADC中。可以将抗体或抗体片段并入T细胞受体TCR中。可以将抗体或抗体片段的序列并入嵌合抗原受体“CAR”或其他类似实体中，然后离体引入免疫细胞，然后施用于被诊断患有癌症或处于发展癌症的风险中的患者。免疫细胞(其可以是T细胞或自然杀伤细胞)可以来源于供体或患者。在一个方面，免疫细胞来源于干细胞，其已被引导以在体外分化成所述免疫细胞类型。在一个方面，抗体或包含抗体的序列的CAR可以从诱导型启动子表达。在一种情况下，抗体或CAR在T细胞或其他免疫细胞激活之后表达。在一种情况下，本发明的抗体或CAR从NFAT应答元件表达。在另一种情况下，靶肿瘤细胞的CAR识别激活免疫细胞，导致细胞因子(诸如IL-12或IL-18)的NFAT诱导型表达或检查点抑制剂(诸如PD1抑制剂或PDL-1抑制剂)的表达。在又一方面，靶肿瘤细胞的CAR识别激活免疫细胞，导致包含第二抗体的序列的第二CAR的NFAT诱导型表达。

[0037] 在另一方面，本发明涉及一种与根据上文的N-10肽结合的鼠、骆驼、人、人源化抗MUC1*抗体或抗体片段或抗体样蛋白，其抑制NME蛋白与MUC1*的结合。NME可以是NME1、NME6、$NME7_{AB}$、NME7-X1、NME7或NME8。

[0038] 在又一方面，本发明涉及一种单链可变片段(scFv)，其包含通过接头连接的重链和轻链可变区，还包含与MUC1*细胞外结构域结合的抗体的CDR。CDR可以来源于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11。scFv可以是具有SEQ ID NO:233、235和237(MN-E6)；SEQ ID NO:239、241和243(MN-C2)的scFv。

[0039] 在再一方面，本发明涉及一种嵌合抗原受体(CAR)，其包含scFv或与缺乏串联重复的MUC1的细胞外结构域结合的人源化可变区、接头分子、跨膜结构域和细胞质结构域。单链抗体片段可以结合

[0040] (i)MUC1的PSMGFR区；

[0041] (ii)PSMGFR肽；

[0042] (iii)具有氨基酸序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)(SEQ ID

NO:3)的肽

[0043] (iv)具有氨基酸序列

[0044] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)(SEQ ID NO:4)的肽

[0045] (v)具有氨基酸序列

[0046] NLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-23)(SEQ ID NO:5)的肽

[0047] (vi)具有氨基酸序列

[0048] ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-26)(SEQ ID NO:6)的肽

[0049] (vii)具有氨基酸序列

[0050] SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)(SEQ ID NO:7)的肽

[0051] (viii)具有氨基酸序列

[0052] QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-10/C-5)(SEQ ID NO:8)的肽

[0053] (ix)具有氨基酸序列

[0054] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-19/C-5)(SEQ ID NO:9)的肽

[0055] (x)具有氨基酸序列

[0056] FPFSAQSGA(N-36)(SEQ ID NO:10)的肽

[0057] 在如上文所述的CAR中,可以在CAR的细胞外结构域中使用上文示出和描述的可变区中任一种的部分或其组合。CAR还包含跨膜区和细胞质尾,所述细胞质尾包含发出免疫系统激活信号的序列基序。细胞外结构域可以由MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11的鼠、骆驼、人、非人或人源化单链抗体片段组成。可由其制备单链抗体片段的另外的抗体包括但不限于像MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11的单克隆抗体,因为它们具有相同或非常相似的与来源于PSMGFR肽的肽子集结合的模式,不可识别线性表位,或竞争性地抑制NME1或$NME7_{AB}$与MUC1*的结合,或识别由MMP9切割产生的MUC1跨膜切割产物或包含与MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11 CDR共有序列至少80%同源的CDR序列。

[0058] 在如上文所述的CAR中,细胞外结构域可以包含MN-E6 scFv(如SEQ ID NO:233、235或237所示)、MN-C2 scFv(SEQ ID NO:239、241或243)、或20A10 scFv(如SEQ ID NO:1574-1575所示)、25E6 scFv(如SEQ ID NO:1598-1599所示)的鼠、骆驼、人、非人或人源化单链抗体片段。

[0059] 在上文所述的CAR中的任一种中,细胞质尾可由信号传导序列基序CD3-ζ、CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICAm-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD5或CD7中的一种或多种组成。在上文所述的CAR中的任一种中,细胞质尾可包含减弱信号传导的突变。此类突变包括但不限于突变成抑制磷酸化和信号传导的酪氨酸(Salter等人,2018)。在上文所述的CAR中的任一种中,CD3-ζ的ITAM可突变成抑制或减弱信号传导(Feucht等人2019)。在上文所述的CAR中的任一种中,细胞质尾的CD3可包含ITAM中的突变,包括被称为1XX的那些突变。在上文所述的CAR中的任一种中,可将T细胞工程化成过表达c-Jun,作为抑制T细胞耗竭的方法(Lynn等人2019)。

[0060] 在上文所述的CAR中的任一种中,序列可以是CAR MN-E6 CD28/CD3z(SEQ ID NO:298);CAR MN-E6 4-1BB/CD3z(SEQ ID NO:301);CAR MN-E6 OX40/CD3z(SEQ ID NO:617);

CAR MN-E6 CD28/4-1BB/CD3z(SEQ ID NO:304);CAR MN-E6 CD28/OX40/CD3z(SEQ ID NO:619);CAR MN-C2 CD3z(SEQ ID NO:607);CAR MN-C2 CD28/CD3z SEQ ID NO:609);CAR MN-C2 4-1BB/CD3z(SEQ ID NO:611和SEQ ID NO:719);CAR MN-C2 OX40/CD3z(SEQ ID NO:613);CAR MN-C2 CD28/4-1BB/CD3z(SEQ ID NO:307);CAR MN-C2 CD28/OX40/CD3z(SEQ ID NO:615)或CAR MN-C3 4-1BB/CD3z(SEQ ID NO:601)。

[0061] 在另一方面,本发明涉及一种组合物,其包含转染到同一细胞中的至少两种具有不同细胞外结构域单元的CAR,所述细胞可以是免疫细胞,所述免疫细胞可来源于需要治疗癌症的患者。第二CAR的表达可以由第一CAR对靶标的识别来诱导和驱动。编码第二CAR的核酸可与诱导型启动子连接。第二CAR的表达可以由当免疫细胞对靶肿瘤细胞产生免疫应答时特异性发生的事件来诱导。CAR中的一种或两者的抗体片段可将细胞引导至MUC1*阳性肿瘤。第一CAR和第二CAR的抗体片段可以与当MUC1被两种不同切割酶切割时所产生的MUC1*结合。当第一CAR的抗体片段与肿瘤上的MUC1或MUC1*接合或结合时,可诱导通过诱导型启动子的第二CAR的表达。一种方式是在NFAT蛋白被表达或易位到细胞核时或之后不久诱导第二CAR的表达。例如,将来源于NFAT启动子区域的序列置于第二CAR基因的上游。以这种方式,当与NFAT蛋白的启动子结合的转录因子以足以与NFAT蛋白结合并诱导NFAT蛋白的转录的浓度存在时,它们还将与在用于第二CAR转录的序列前面的工程化的相同启动子结合。NFAT蛋白质可以是NFAT1(也称为NFATc2)、NFAT2(也称为NFATc或NFATc1)、NFAT3(也称为NFATc4)、NFAT4(也称为NFATc3)或NFAT5。在本发明的一个方面,NFAT是NFATc1、NFATc3或NFATc2。在本发明的一个方面,NFAT是NFAT2,也称为NFATc1。SEQ ID NO:646示出了NFAT2的上游转录调控区的核酸序列。第二CAR的识别单元可以是抗体片段或肽,其中识别单元可与NME7、PD-1、PDL-1或检查点抑制剂结合。

[0062] 至少两种CAR可具有一种不具有肿瘤抗原靶向识别单元的CAR和另一种具有肿瘤抗原靶向识别单元的CAR。在本发明的另一方面,细胞外结构域识别单元中的一种可与MUC1*细胞外结构域结合。在本发明的另一方面,细胞外结构域识别单元中的一种可以是抗体片段,并且另一种是肽,其可缺乏跨膜和信号传导基序;肽可以是单链抗体片段或抗体。在本发明的另一方面,识别单元中的一种可结合PD-1或PDL-1。在本发明的另一方面,一种细胞外结构域识别单元是选自由以下组成的组的抗MUC1*抗体、抗体片段或scFv:MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11。另一种识别单元可以是CAR或可以是抗NME7抗体。

[0063] 在另一方面,本发明涉及一种细胞,其包含具有与缺乏串联重复的MUC1分子的细胞外结构域结合的细胞外结构域的CAR。在另一方面,本发明涉及一种细胞,其包含具有与MUC1*转染或转导的细胞结合的细胞外结构域的CAR。包含CAR的细胞可以是免疫系统细胞,优选T细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突细胞或肥大细胞。

[0064] 在另一方面,本发明涉及一种工程化抗体样蛋白。

[0065] 在另一方面,本发明涉及一种用于治疗受试者的疾病的方法,其包括向罹患所述疾病的人施用根据上述任一权利要求所述的抗体,其中所述受试者异常表达MUC1。疾病可以是癌症,诸如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、胃癌或食道癌。

[0066] 在另一方面,本发明涉及一种抗体、抗体片段或包含来源于抗体的可变结构域片段的scFv,其与缺乏串联重复结构域的MUC1同工型或切割产物的细胞外结构域结合。在一

个优选的实施方案中，抗体或抗体片段与N-10肽结合。可变结构域片段可来源于小鼠单克隆抗体MN-E6(SEQ ID NO:13和66)，或来源于人源化MN-E6(SEQ ID NO:39和94)，或来源于MN-E6 scFv(SEQ ID NO:233、235和237)。或者，可变结构域片段可来源于小鼠单克隆抗体MN-C2(SEQ ID NO:119和169)，或来源于人源化MN-C2(SEQ ID NO:145和195)，或来源于MN-C2 scFv(SEQ ID NO:239、241和243)。或者，可变结构域可来源于单克隆抗体MN-18G12、MN-20A10、MN-25E6、MN-28F9、MN-5C6F3、MN-3C2B1或MN-1E4。这些抗体的重链和轻链互补决定区序列也在本文序列表中示出。

[0067] 在另一方面，本发明涉及一种用于治疗被诊断患有MUC1或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1或MUC1*阳性癌症的风险中的人的方法，其涉及向所述人施用有效量的上文所述的抗体、抗体片段或scFv，其中物质可以是鼠、骆驼、人或人源化的。

[0068] 在另一方面，本发明涉及一种包含至少两个不同scFv序列的多肽，其中scFv序列中的一个是与缺乏串联重复结构域的MUC1同工型或切割产物的细胞外结构域结合的序列。所述多肽可结合

[0069] (i)MUC1的PSMGFR区；

[0070] (ii)PSMGFR肽；

[0071] (iii)具有氨基酸序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)(SEQ ID NO:3)的肽

[0072] (iv)具有氨基酸序列

[0073] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)(SEQ ID NO:4)的肽

[0074] (v)具有氨基酸序列

[0075] NLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-23)(SEQ ID NO:5)的肽

[0076] (vi)具有氨基酸序列

[0077] ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-26)(SEQ ID NO:6)的肽

[0078] (vii)具有氨基酸序列

[0079] SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)(SEQ ID NO:7)的肽

[0080] (viii)具有氨基酸序列

[0081] QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-10/C-5)(SEQ ID NO:8)的肽

[0082] (ix)具有氨基酸序列

[0083] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-19/C-5)(SEQ ID NO:9)的肽

[0084] (x)具有氨基酸序列

[0085] FPFSAQSGA(N-36)(SEQ ID NO:10)的肽

[0086] 多肽可结合免疫细胞(诸如T细胞)上的受体，并且特别是T细胞上的CD3。

[0087] 在另一方面，本发明涉及一种检测异常表达MUC1*的细胞的存在的方法，其包括将细胞样品与上文所述的scFv-Fc接触以及检测scFv-Fc与细胞的结合的存在。细胞可以是癌细胞。

[0088] 在另一方面，本发明涉及一种用于测试受试者的癌症用组合物治疗的适合性的方法，所述组合物包含本发明的抗体(其可以是鼠、骆驼、人或人源化的)、或其片段、或抗体MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的可变

区的部分，所述方法包括以下步骤：将来自患者的身体样本在体外、离体或体内与抗体接触；以及确定患者表现出与正常组织或样本相比异常的MUC1*表达。这些诊断中所用的抗体可与显像剂缀合。

[0089] 在另一方面，本发明涉及一种治疗罹患疾病的受试者的方法，其包括：将来自受试者或供体的T细胞暴露于MUC1*肽，其中T细胞通过多轮成熟发展MUC1*特异性受体，产生适应T细胞；以及将所述适应T细胞扩增并施用于被诊断患有MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1*阳性癌症的风险中的供体患者。MUC1*肽选自以下组：

[0090] (i)MUC1的PSMGFR区；

[0091] (ii)PSMGFR肽；

[0092] (iii)具有氨基酸序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)的肽

[0093] (iv)具有氨基酸序列

[0094] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)的肽

[0095] (v)具有氨基酸序列

[0096] NLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-23)的肽

[0097] (vi)具有氨基酸序列

[0098] ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-26)的肽

[0099] (vii)具有氨基酸序列

[0100] SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)的肽

[0101] (viii)具有氨基酸序列

[0102] QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-10/C-5)的肽

[0103] (ix)具有氨基酸序列

[0104] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-19/C-5)的肽

[0105] (x)具有氨基酸序列

[0106] FPFSAQSGA(N-36)的肽

[0107] 在本发明的一个方面，施用于患者以用于治疗或预防MUC1或MUC1*阳性癌症的抗体是针对其与PSMGFR的N-10肽结合的能力来选择的。抗体可以作为单价抗体、作为scFv单独施用，或者可以将抗体的片段并入CAR、BiTE或ADC中。

[0108] 在本发明的一个方面，施用于患者以用于治疗或预防MUC1或MUC1*阳性癌症的抗体是针对其不能识别MUC1或MUC1*的线性表位来选择的。抗体可以作为单价抗体、作为scFv单独施用，或者可以将抗体的片段并入CAR、BiTE或ADC中。

[0109] 在本发明的一个方面，施用于患者以用于治疗或预防MUC1或MUC1*阳性癌症的抗体是针对其识别MMP9切割之后的MUC1跨膜切割产物的能力来选择的。抗体可以作为单价抗体、作为scFv单独施用，或者可以将抗体的片段并入CAR、BiTE或ADC中。

[0110] 在本发明的一个方面，施用于患者以用于治疗或预防MUC1或MUC1*阳性癌症的抗体是针对其竞争性地抑制$NME7_{AB}$或NME7-X1与缺乏串联重复的MUC1的细胞外结构域结合的能力来选择的。抗体可以作为单价抗体、作为scFv单独施用，或者可以将抗体的片段并入CAR、BiTE或ADC中。

[0111] 在另一方面，本发明涉及一种治疗患者的癌症的方法，其包括向患者施用上述任一种的免疫细胞与检查点抑制剂的组合。

[0112] 在上述方法中，可以使用以下示出的抗体或其可变区中的任一种：MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11。

[0113] 在上述方法中，可以使用以下示出的可变区中的任一种：

[0114] (i)抗MUC1*细胞外结构域抗体或抗N-10抗体，其由与人源化κ轻链或人源化λ轻链配对的人源化IgG2重链或人源化IgG1重链代表的人源化MN-E6的序列组成；

[0115] (ii)(i)的抗体，其中人源化IgG2重链是SEQ ID NO:53，人源化IgG1重链是SEQ ID NO:57，人源化κ轻链是SEQ ID NO:108，并且人源化λ轻链是SEQ ID NO:112，或与其具有90％、95％或98％序列同一性的序列；

[0116] (iii)抗MUC1*细胞外结构域抗体或抗N-10抗体，其由与人源化λ轻链和人源化κ轻链配对的人源化IgG1重链、人源化IgG2重链代表的人源化MN-C2的序列组成；

[0117] (iv)(iii)的抗体，其中人源化IgG1重链MN-C2(SEQ ID NO:159)或IgG2重链(SEQ ID NO:164)与λ轻链(SEQ ID NO:219)或κ轻链(SEQ ID NO:213)配对，或与其具有90％、95％或98％序列同一性的序列；

[0118] 在上述方法中，在CAR中，细胞外结构域可由MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的人源化单链抗体片段组成。细胞外结构域可由MN-E6 scFv(如SEQ ID NO:233、235或237所示)、MN-C2 scFv(SEQ ID NO:239、241或243)的人源化单链抗体片段组成。在CAR中，细胞质尾可由信号传导序列基序CD3-ζ、CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICAm-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD5或CD7中的一种或多种组成。

[0119] 上述方法可包括转染到同一细胞中的至少两种具有不同细胞外结构域单元的CAR。细胞外结构域识别单元中的一种可与MUC1*细胞外结构域结合。细胞外结构域识别单元中的一种可与PD-1结合。细胞外结构域识别单元中的一种可以是抗体片段，并且另一种可以是肽或抗MUC1*抗体片段。

[0120] 所述方法可包括用编码CAR的质粒和编码从诱导型启动子表达的非CAR物质的质粒转染或转导的免疫细胞。非CAR物质可从由激活的免疫细胞的元件激活的诱导型启动子表达。非CAR物质可从NFAT诱导型启动子表达。NFAT可以是NFATc1、NFATc3或NFATc2。切割酶可以是MMP2、MMP3、MMP9、MMP13、MMP14、MMP16、ADAM10、ADAM17或ADAM28，或其催化活性片段。非CAR物质可以是细胞因子。细胞因子可以是IL-7、IL-12、IL-15或IL-18。

[0121] 本发明涉及一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段，其中所述抗体与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)或所述肽的片段特异性结合。

[0122] 所述抗体与以下结合：N-10肽(SEQ ID NO:3)、N-19肽(SEQ ID NO:4)、N-23肽(SEQ ID NO:5)、N-26肽(SEQ ID NO:6)、N-30肽(SEQ ID NO:7)、N-10/C-5肽(SEQ ID NO:8)、N-19/C-5肽(SEQ ID NO:9)或C-5肽(SEQ ID NO:825)。

[0123] 所述抗体与在N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内包含构象表位SVSDV(SEQ ID NO:1751)和FPSA(SEQ ID NO:1747)的肽相互作用，其中FPFS(SEQ ID NO:1747)的突变或缺失破坏抗体或其片段与N-26肽的结合。

[0124] 所述抗体与在N-19序列ASRYNLT ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:4)内包含构象表位ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)、SVSDV(SEQ ID NO:1751)和FPSA(SEQ ID NO:1747)的肽相互作用，其中ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)的突变或缺失破坏抗体或其片段与N-26肽的结

合。

[0125] 所述抗体不与C-10肽(SEQ ID NO:825)结合。

[0126] 所述抗体与N-10肽(SEQ ID NO:3)结合,但不与C-10肽(SEQ ID NO:825)结合。

[0127] 所述抗体抑制$NME7_{AB}$与MUC1*之间的相互作用。

[0128] 所述抗体抑制$NME7_{AB}$与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)之间的相互作用。

[0129] 所述抗体抑制$NME7_{AB}$与以下之间的相互作用:N-10肽(SEQ ID NO:3)、N-19肽(SEQ ID NO:4)、N-23肽(SEQ ID NO:5)、N-26肽(SEQ ID NO:6)、N-30肽(SEQ ID NO:7)、N-10/C-5肽(SEQ ID NO:8)、N-19/C-5肽(SEQ ID NO:9)或C-5肽(SEQ ID NO:825)。

[0130] 所述抗体识别MUC1跨膜酶促切割产物。

[0131] 在上文中,切割酶为MMP14或MMP9或所述酶的催化活性片段。

[0132] 所述抗体与PSMGFR(SEQ ID NO:2)或其片段结合,其中PSMGFR(SEQ ID NO:2)内氨基酸序列的存在诱导抗体与PSMGFR的结合。

[0133] 结合构象诱导肽的氨基酸序列存在于N-10肽(SEQ ID NO:3)中。

[0134] 抗体不与线性形式的结合构象诱导肽序列结合,其中所述肽的线性形式是变性形式。

[0135] 结合构象诱导肽序列在N-26肽序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)中,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)的突变或缺失破坏抗体或其片段与N-26肽的结合。

[0136] 结合构象诱导肽序列位于N-19序列ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:4)内,其中ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)的突变或缺失破坏抗体或其片段与N-19肽的结合。

[0137] 结合诱导肽序列可位于N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内,其中FPFS(SEQ ID NO:1747)内的突变或缺失破坏抗体或其片段与PSMGFR的结合。

[0138] 抗体可具有共有序列。

[0139] 重链CDR1包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置1处的F或I,位置2处的T,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S;

[0140] 重链CDR2包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置1处的T,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置9处的T或I,位置10处的Y,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13-17处的DSVKG;

[0141] 重链CDR3包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置2处的_G、L或N,位置4处的G或T,位置7处的Y,位置12处的D或E,位置14处的A,和位置15处的Y;

[0142] 轻链CDR1包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处的S,位置4处的K或Q,位置5处的S,位置6处的L或V,位置7处的L,位置10处的T或S,位置15处的Y,和位置16处的I、L或M;

[0143] 轻链CDR2包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置1处的L或W或S,位置2处的A或T,位置3处的S,位置4处的N或T,位置5处的L或R,位置6处的E或A,和位置7处的S;并且

[0144] 轻链CDR3包含与以下序列至少90%相同的共有序列:位置1处的Q,位置2处的H或Q,位置3处的S、Q或R,位置4处的R、S或Y,位置5处的E、L或S,位置6处的L或S,位置7处的P或S,位置8处的F或L,和位置9处的T。

[0145] 抗体结合构象诱导肽在N-26序列ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:6)内,其中

FPFS(SEQ ID NO:1747)、SVSDV(SEQ ID NO:1751)或ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)内的突变或缺失破坏抗体或其片段与PSMGFR的结合。

[0146] 抗体可具有另一共有序列，

[0147] 其中

[0148] 重链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置1处的F或I，位置2处的T或A，位置3处的F，位置4处的S，位置5处的T、G或R，位置6处的Y或F，位置7处的A、G或T，位置8处的M，和位置9处的S；

[0149] 重链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置1处的T或A，位置2处的I或S，位置3处的I或S，位置4处的N、S、T或G，位置5处的G或R，位置6处的G或A，位置7处的G、T或D，位置8处的Y、K、H或S，位置9处的T或I，位置10处的Y或F，位置11处的Y，位置12处的P或S，和位置13处的D，位置14处的S或T，位置15处的V或L，和位置16-17处的KG；

[0150] 重链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置2处的G、L或N，位置3处的G、T或Y，位置4处的G或T，位置7处的Y，位置10处的Y、A或G，位置11处的M、D或F，位置12处的D或E，和位置14-15处的AY；

[0151] 轻链CDR1包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置1处的K或R，位置2处的A或S，位置3处的S或R，位置8处的S、Y、I或V，位置10处的T或S，位置12处的G、S、D或Q，位置13处的V、Y、K或N，位置14处的N、S或T，位置15处的Y或F，和位置16处的I、L或M；

[0152] 轻链CDR2包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置2处的A、T或V，位置3处的S，位置4处的N、T或K，位置5处的L或R，位置6处的E、A、F或D，和位置7处的S；并且

[0153] 轻链CDR3包含与以下序列至少90％相同的共有序列：位置1处的Q、F或W，位置2处的H或Q，位置4处的R、S、T、Y或N，位置5处的E、L、S或H，位置6处的L、S、V、D或Y，位置7处的P或S，和位置9处的T。

[0154] 上述抗体可以是MNC2，其具有

[0155] 重链CDR1包含共有序列FTFSGYAMS；

[0156] 重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG；

[0157] 重链CDR3包含共有序列-LGGDNYYEYFDV--；

[0158] 轻链CDR1包含共有序列RASKS--VSTSGYSYMH；

[0159] 轻链CDR2包含共有序列LASNLES；并且

[0160] 轻链CDR3包含共有序列QHSRELPFT。

[0161] 可以是MNE6，其具有

[0162] 重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS；

[0163] 重链CDR2包含共有序列TISGGGTYIYYPDSVKG；

[0164] 重链CDR3包含共有序列DNYGRNYDYGMDY--；

[0165] 轻链CDR1包含共有序列-------SATSSVSYIH；

[0166] 轻链CDR2包含共有序列STSNLAS；并且

[0167] 轻链CDR3包含共有序列QQRSSSPFT。

[0168] 可以是B2，其具有

[0169] 重链CDR1包含共有序列FAFSTFAMS；

[0170] 重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDTLKG；

[0171] 重链CDR3包含共有序列----RYYDLYFDL--；

[0172] 轻链CDR1包含共有序列RSSQNIV-HSNGNTYLE；

[0173] 轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS；并且

[0174] 轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

[0175] 可以是B7，其具有

[0176] 重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS；

[0177] 重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG；

[0178] 重链CDR3包含共有序列DNYGSSYDYAMDY--；

[0179] 轻链CDR1包含共有序列RSSQTIV-HSNGNTYLE；

[0180] 轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS；并且

[0181] 轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

[0182] 可以是B9，其具有

[0183] 重链CDR1包含共有序列FTFSRYGMS；

[0184] 重链CDR2包含共有序列TISSGGTYIYYPDSVKG；

[0185] 重链CDR3包含共有序列DNYGSSYDYAMDY--；

[0186] 轻链CDR1包含共有序列-------SASSSVSYMH；

[0187] 轻链CDR2包含共有序列TTSNLAS；并且

[0188] 轻链CDR3包含共有序列QQRSSYPF-。

[0189] 可以是8C7F3，其具有

[0190] 重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS；

[0191] 重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDSLKG；

[0192] 重链CDR3包含共有序列----RYYDHYFDY--；

[0193] 轻链CDR1包含共有序列--RASESVATYGNNFMQ；

[0194] 轻链CDR2包含共有序列LASTLDS；并且

[0195] 轻链CDR3包含共有序列QQNNEDPPT。

[0196] 可以是H11，其具有

[0197] 重链CDR1包含共有序列FAFSTFAMS；

[0198] 重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDTLKG；

[0199] 重链CDR3包含共有序列----RYYDLYFDL--；

[0200] 轻链CDR1包含共有序列RSSQNIV-HSNGNTYLE；

[0201] 轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS；并且

[0202] 轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

[0203] 可以是B12，其具有

[0204] 重链CDR1包含共有序列SYGVH；

[0205] 重链CDR2包含共有序列VIWPGGSTNYNSTLMSRM；

[0206] 重链CDR3包含共有序列DRTPRVGAWFAY；并且

[0207] 轻链CDR1包含共有序列RASESVATYGNNFMQ；

[0208] 轻链CDR2包含共有序列LASTLDS；并且

[0209] 轻链CDR3包含共有序列QQNNEDPPT。

[0210] 可以是20A10,其具有

[0211] 重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS;

[0212] 重链CDR2包含共有序列-SIGRAGSTYYSDSVKG;

[0213] 重链CDR3包含共有序列---GPIYNDYDEFAY;

[0214] 轻链CDR1包含共有序列KSSQSVLYSSNQKNYLA;

[0215] 轻链CDR2包含共有序列WASTRES;并且

[0216] 轻链CDR3包含共有序列HQYLSSLT。

[0217] 可以是3C2B1,其具有

[0218] 重链CDR1包含共有序列ITFSTYTMS;

[0219] 重链CDR2包含共有序列TISTGGDKTYYSDSVKG;

[0220] 重链CDR3包含共有序列-GTTAMYYYAMDY;

[0221] 轻链CDR1包含共有序列RASKS---ISTSDYNYIH;

[0222] 轻链CDR2包含共有序列LASNLES;并且

[0223] 轻链CDR3包含共有序列QHSRELPLT。

[0224] 在另一方面,本发明涉及一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其需要存在PSMGFR(SEQ ID NO:2)的抗体结合构象诱导肽ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)。所述抗体可以是25E6,其具有

[0225] 重链CDR1包含共有序列FTFSSYGMS;

[0226] 重链CDR2包含共有序列TISNGGRHTFYPDSVKG;

[0227] 重链CDR3包含共有序列QTGTEGWFAY;

[0228] 轻链CDR1包含共有序列KSSQSLLDSDGKTYLN;

[0229] 轻链CDR2包含共有序列LVSKLDS_;并且

[0230] 轻链CDR3包含共有序列WQGTHFPQT。

[0231] 在另一方面,本发明涉及一种用于诊断、治疗或预防癌症的抗体或其片段,其需要存在PSMGFR(SEQ ID NO:2)的抗体结合构象诱导肽SVSDV(SEQ ID NO:1761)。所述抗体可以是5C6F3,其具有

[0232] 重链CDR1包含共有序列FTFSTYAMS;

[0233] 重链CDR2包含共有序列AISNGGGYTYYPDSLKG;

[0234] 重链CDR3包含共有序列RYYDHYFDY;

[0235] 轻链CDR1包含共有序列RSSQTIVHSNGNTYLE;

[0236] 轻链CDR2包含共有序列KVSNRFS;并且

[0237] 轻链CDR3包含共有序列FQDSHVPLT。

[0238] 根据以上所有的抗体或其片段可以是鼠、骆驼、人或人源化的。抗体片段可以是scFv或scFv-Fc,其中其可变区可以是鼠、骆驼、人或人源化的。

[0239] 在另一方面,本发明涉及一种包含上述抗体片段的嵌合抗原受体(CAR),并且还可包含共刺激结构域或CD3-ζ信号传导结构域中的突变。酪氨酸可能在CD28或4-1BB中发生突变。CD3-ζ可能包含1XX突变。

[0240] 在另一方面,本发明涉及一种包含上述CAR的免疫细胞。免疫细胞可以是T细胞、NK细胞、树突细胞或肥大细胞。

[0241] 在另一方面，本发明涉及一种在细胞中表达的细胞组合物，其包含上述CAR和具有与CAR不同的特异性的生物识别单元的第二实体。第二实体可结合PD-1、PDL-1或其他检查点抑制剂；或NME7；或细胞因子，诸如IL-12或IL-18；或c-Jun。

[0242] 在又一方面，本发明涉及一种免疫细胞，其被工程化以表达编码上述CAR的核酸和编码如前述权利要求中任一项所述的第二实体的核酸，其中所述第二实体从诱导型启动子表达。第二实体可从由激活的免疫细胞的元件激活的诱导型启动子表达。第二实体可从NFAT诱导型启动子表达。NFAT可以是NFATc1、NFATc3或NFATc2。第二实体可以是细胞因子，诸如IL-7、IL-15或IL-18。可将编码第二实体的核酸插入到Foxp3启动子或增强子区域中，其中细胞因子为IL-18。细胞因子可从NFAT诱导型启动子表达。

[0243] 在另一方面，本发明涉及一种包含上述抗体片段的BiTE构建体。

[0244] 在又一方面，本发明涉及一种包含上述抗体或抗体片段的抗体药物缀合物(ADC)。

[0245] 本发明涉及一种抗体或其片段，其与PSMGFR(SEQ ID NO:2)和N-10(SEQ ID NO:3)特异性结合；并且

[0246] 不与全长MUC1结合；

[0247] 不与C-10(SEQ ID NO:825)结合；

[0248] 竞争性抑制NME1或$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域或PSMGFR肽的结合；

[0249] 识别由切割酶切割产生的MUC1*；

[0250] 识别构象表位并且不识别线性表位；或者

[0251] 通过对组织的免疫组织化学具有癌症选择性。

[0252] 可以满足标准(i)-(vi)中的四个。可以满足标准(i)-(vi)中的五个。可以满足标准(i)-(vi)中的六个。可以满足至少标准(vi)。切割酶可以是MMP-9。

[0253] 在上述全部中，癌症可以是乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、胃癌或食道癌。

[0254] 本发明还涉及一种诊断、治疗或预防癌症的方法，其通过将本文公开的抗体和片段施用于已被鉴定为异常表达MUC1和表达截短的MUC1诸如MUC1*的有需要的癌症患者来实现。

[0255] 通过以下对本发明的描述、所附参考附图和所附权利要求，将更全面地理解本发明的这些和其他目的。

附图说明

[0256] 专利或申请文件包含至少一张彩色附图。本专利或专利申请公布的带有彩色附图的副本将在请求和支付必要费用后由专利局提供。

[0257] 本发明将从下文给出的详细描述和附图中得到更充分的理解，所述附图仅作为说明给出，因此不是对本发明的限制，并且其中；

[0258] 图1A至图1D示出了用二价‘bv’抗MUC1*抗体、单价‘mv’或Fab、NM23-H1二聚体或NME7-AB处理的MUC1*阳性细胞的细胞生长测定图。二价抗MUC1*抗体刺激癌细胞的生长，而单价Fab抑制生长(图1A至图1B)。经典的钟形曲线表明配体诱导的二聚化刺激生长。二聚NM23-H1，又名NME1，刺激MUC1*阳性癌细胞的生长，但抑制MUC1表达的siRNA消除其作用(图1C)。NME7-AB也刺激MUC1*阳性细胞的生长(图1D)。

[0259] 图2A至图2I示出了ELISA测定的结果。将MUC1*肽PSMGFR、从N末端减去10个氨基酸

的PSMGFR(又名N-10)或从C末端减去10个氨基酸的PSMGFR(又名C-10)固定在板上,并测定以下物质的结合:NME7-AB(图2A)、MN-C2单克隆抗体(图2B)、MN-E6单克隆抗体(图2C)或二聚NME1(图2D)。这些测定表明,NME1、NME7-AB和单克隆抗体MN-C2和MN-E6全部都需要MUC1*细胞外结构域的近膜前10个氨基酸才能结合。将MUC1*肽从N末端减去10个氨基酸的PSMGFR(又名N-10)或从C末端减去10个氨基酸的PSMGFR(又名C-10)固定在板上,并测定以下物质的结合:MN-C3(图2E)和MN-C8(图2F)。图2G示出了PSMGFR肽的氨基酸序列。图2H示出了N-10肽的氨基酸序列。图2I示出了C-10肽的氨基酸序列。

[0260] 图3A至图3C示出了竞争性ELISA测定的结果。将PSMGFR MUC1*肽固定在板上,并且单独加入或在加入MN-E6抗体之后加入二聚NM23-H1(又名NME1)(图3A)。进行相同的实验,其中单独加入或在加入MN-E6之后加入NM23-H7、NME7-AB(图3B)。结果表明,MN-E6竞争性抑制MUC1*激活配体NME1和NME7的结合。在类似的实验(图3C)中,将PSMGFR或从N末端减去10个氨基酸的PSMGFR(又名N-10)固定在板上。然后加入二聚NM23-H1。然后测试抗MUC1*抗体MN-E6、MN-C2、MN-C3或MN-C8与NM23-H1竞争的能力。结果表明,虽然所有三种抗体都与PSMGFR肽结合,但MN-E6和MN-C2竞争性抑制MUC1*激活配体的结合。

[0261] 图4A至图4F示出了与MUC1*阳性癌细胞和MUC1*转染的细胞特异性结合但不与MUC1*或MUC1阴性细胞结合的抗MUC1*抗体huMN-C2scFv的FACS扫描。将ZR-75-1(又名1500)MUC1*阳性乳腺癌细胞用1.5ug/ml人源化MN-C2的1:2或1:10稀释液染色。两次洗涤之后,将细胞用二抗抗Penta-His抗体与Alexa 488(Qiagen)的缀合物的1:200(图4A)、1:50(图4B)或1:10(图4C)稀释液染色,以检测huMN-C2 scFv上的6x His标签。图4A示出了在以1:200稀释度加入二抗的情况下,huMN-C2与ZR-75-1乳腺癌细胞的结合。图4B示出了在以1:50稀释度加入二抗的情况下,huMN-C2与ZR-75-1乳腺癌细胞的结合。图4C示出了在以1:10稀释度加入二抗的情况下,huMN-C2与ZR-75-1乳腺癌细胞的结合。流式细胞术分析揭示了细胞子集的浓度依赖性偏移,表明特异性结合,这在不存在MN-C2 scFv的情况下未观察到(图4A至图4C)。图4D示出了用空载体转染的MUC1阴性HCT-116结肠癌细胞(单细胞克隆#8)的抗MUC1*抗体MN-E6染色。图4E示出了用MUC1*转染的HCT-116结肠癌细胞(单细胞克隆#10)的抗MUC1*抗体MN-E6染色。图4F示出了ZR-75-1(又名1500)MUC1*阳性乳腺癌细胞的抗MUC1*抗体MN-E6染色。如FACS扫描所示,MN-C2和MN-E6两者仅染色MUC1*阳性细胞,但不染色MUC1或MUC1*阴性细胞。

[0262] 图5示出了ELISA的图,其中表面用MUC1*PSMGFR肽或对照肽涂覆。然后根据标准方法将人源化MN-C2 scFv与表面一起孵育、洗涤和检测。ELISA示出huMN-C2 scFv与MUC1*肽结合,其中EC-50为约333nM。

[0263] 图6A至图6B示出了MUC1*抗体可变区片段人源化MN-C2scFv抑制癌细胞生长的图。hMN-C2 scFv有效抑制ZR-75-1(又名1500)MUC1*阳性乳腺癌细胞(图6A)和T47D MUC1*阳性乳腺癌细胞(图6B)的生长,其中EC-50与体外ELISA大致相同。

[0264] 图7A至图7B示出了免疫受损小鼠的肿瘤生长的图,所述小鼠已植入人类肿瘤,然后用抗MUC1*抗体MN-E6 Fab或模拟治疗进行治疗。向植入90天雌激素丸的雌性nu/nu小鼠植入600万个已与Matrigel 50/50混合的T47D人乳腺癌细胞。选择携带的肿瘤为至少150mm^3且肿瘤体积连续增加三次的小鼠用于治疗。动物每周两次皮下注射80mg/kg MN-E6 Fab,并且相同数量的符合相同选择标准的小鼠注射单独媒介物(图7A)。向雄性NOD/SCID小

鼠植入600万个已与Matrigel 50/50混合的DU-145人前列腺癌细胞。选择携带的肿瘤为至少150mm^{3}且肿瘤体积连续增加三次的小鼠用于治疗。动物每48小时皮下注射160mg/kg MN-E6 Fab,并且相同数量的符合相同选择标准的小鼠注射单独媒介物(图7B)。肿瘤由两名研究人员每周两次独立测量并记录。统计数据由独立统计学家盲法计算,得到每个的P值为0.0001。抗MUC1*Fab抑制乳腺癌生长和前列腺癌生长。治疗对体重、骨髓细胞类型或数量没有影响。

[0265] 图8示出了ELISA的图,其中表面用PSMGFR肽、从N末端减去10个氨基酸或从C末端减去10个氨基酸的PSMGFR固定。huMN-E6 scFv-Fc与PSMGFR肽和PSMGFR N-10肽结合,但不与PSMGFR C-10肽结合。亲本MN-E6抗体和人源化MN-E6需要PSMGFR的C末端10个氨基酸以用于结合。

[0266] 图9A至图9B示出了ELISA的图,其中测定板表面用PSMGFR肽、从N末端减去10个氨基酸或从C末端减去10个氨基酸的PSMGFR固定。然后测定MN-C3抗体变体与各种MUC1*肽的结合。图9A示出了纯化的小鼠单克隆MN-C3抗体;并且图9B示出了人源化MN-C3 scFv-Fc。ELISA示出了与PSMGFR肽以及与某些缺失肽的结合。

[0267] 图10A至图10J。图10A10B是乳腺癌组织阵列的照片。图10A用识别MUC1-FL(全长)的VU4H5染色;图10B用识别癌性MUC1*的小鼠单克隆抗体MN-C2染色。在自动染色(Clarient Diagnostics)之后,使用组合强度分数和分布分数的Allred评分方法对组织染色进行评分。图10C10F是颜色编码图,示出了针对每个患者组织的MUC1全长染色计算的分数。图10G10J是颜色编码图,示出了针对每个患者组织的MUC1*染色计算的分数。

[0268] 图11A至图11J。图11A11B是乳腺癌组织阵列的照片。图11A用识别MUC1-FL(全长)的VU4H5染色;图11B用识别癌性MUC1*的小鼠单克隆抗体MN-C2染色。在自动染色(Clarient Diagnostics)之后,使用组合强度分数和分布分数的Allred评分方法对组织染色进行评分。图11C至图11F是颜色编码图,示出了针对每个患者组织的MUC1全长染色计算的分数。图11G至图11J是颜色编码图,示出了针对每个患者组织的MUC1*染色计算的分数。

[0269] 图12A至图12H示出了用2.5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色,然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常乳腺和乳腺癌组织的照片。图12A是正常的乳腺组织。图12B至图12D是来自图中所示患者的乳腺癌组织。图12E至图12H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0270] 图13A至图13F示出了用2.5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色,然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常乳腺和乳腺癌组织的照片。图13A是正常的乳腺组织。图13B至图13C是来自图中所示患者的乳腺癌组织。图13D至图13F是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0271] 图14A至图14H示出了用10ug/mL MN-E6抗MUC1*抗体染色,然后用兔抗小鼠HRP二抗染色的乳腺癌组织的照片。图14A至图14D是来自患者#300的乳腺癌组织。图14E至图14H是来自转移性患者#291的乳腺癌组织。

[0272] 图15A至图15F示出了用2.5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色,然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常肺和肺癌组织的照片。图15A是正常的肺组织。图15B15C是来自图中所示患者的肺癌组织。图15D至图15F是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0273] 图16A至图16F示出了用2.5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色，然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常肺和肺癌组织的照片。图16A是正常的肺组织。图16B16C是来自图中所示患者的肺癌组织。图16D至图16F是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0274] 图17A至图17F示出了用25ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色，然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常肺和肺癌组织的照片。图17A是正常的肺组织。图17B至图17C是来自图中所示患者的肺癌组织。图17D至图17F是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0275] 图18A至图18F示出了用25ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色，然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常肺和肺癌组织的照片。图18A是正常的肺组织。图18B至图18C是来自图中所示患者的肺癌组织。图18D至图18F是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0276] 图19A至图19D示出了用5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色，然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常小肠和癌性小肠组织的照片。图19A是正常的小肠组织。图19B是来自图中所示患者的小肠癌。图19C至图19D是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0277] 图20A至图20H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的正常小肠组织的照片。图20A至图20D是正常的小肠组织。图20E至图20H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0278] 图21A至图21H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的癌性小肠组织的照片。图21A至图21D是来自图中所示患者的癌性小肠组织。图21E至图21H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0279] 图22A至图22H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的癌性小肠组织的照片。图22A至图22D是来自图中所示患者的癌性小肠组织。图22E至图22H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0280] 图23A至图23H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的正常结肠组织的照片。图23A至图23D是正常的结肠。图23E至图23H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0281] 图24A至图24H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。图24A至图24D是来自图中所示转移性患者的结肠癌组织。图24E至图24H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0282] 图25A至图25H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。图25A至图25D是来自图中所示2级患者的结肠癌组织。图25E至图25H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0283] 图26A至图26H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。图26A至图26D是来自图中所示转移性患者的结肠癌组织。图26E至图26H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0284] 图27A至图27H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。图27A至图27D是来自图中所示患者的前列

腺癌组织。图27E至图27H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0285] 图28A至图28H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。图28A至图28D是来自图中所示患者的前列腺癌组织。图28E至图28H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0286] 图29A至图29H示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色，然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。图29A至图29D是来自图中所示患者的前列腺癌组织。图29E至图29H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0287] 图30A至图30F示出了用抗MUC1*抗体huMNC2scFv染色的三阴性乳腺癌阵列的照片。示出的第一个分数是Allred分数，并且第二个是肿瘤等级。评分为零、弱、中等或强的阵列的百分比以饼图的形式绘制。图30A示出抗MUC1*抗体染色的分数的饼图。图30B示出了用抗体染色的阵列的照片。图30C至图30D示出了来自阵列的两个乳腺癌样本的放大照片。图30E至图30F示出了由框标示的样本部分的更为放大的照片。

[0288] 图31A至图31F示出了用抗MUC1*抗体huMNC2scFv染色的卵巢癌阵列的照片。示出的第一个分数是Allred分数，并且第二个是肿瘤等级。评分为零、弱、中等或强的阵列的百分比以饼图的形式绘制。图31A示出抗MUC1*抗体染色的分数的饼图。图31B示出了用抗体染色的阵列的照片。图31C至图31D示出了来自阵列的两个乳腺癌样本的放大照片。图31E至图31F示出了由框标示的样本部分的更为放大的照片。

[0289] 图32A至图32F示出了用抗MUC1*抗体huMNC2scFv染色的胰腺癌阵列的照片。示出的第一个分数是Allred分数，并且第二个是肿瘤等级。评分为零、弱、中等或强的阵列的百分比以饼图的形式绘制。图32A示出抗MUC1*抗体染色的分数的饼图。图32B示出了用抗体染色的阵列的照片。图32C至图32D示出了来自阵列的两个乳腺癌样本的放大照片。图32E至图32F示出了由框标示的样本部分的更为放大的照片。

[0290] 图33A至图33F示出了用抗MUC1*抗体huMNC2scFv染色的肺癌阵列的照片。示出的第一个分数是Allred分数，并且第二个是肿瘤等级。评分为零、弱、中等或强的阵列的百分比以饼图的形式绘制。图33A示出抗MUC1*抗体染色的分数的饼图。图33B示出了用抗体染色的阵列的照片。图33C至图33D示出了来自阵列的两个乳腺癌样本的放大照片。图33E至图33F示出了由框标示的样本部分的更为放大的照片。

[0291] 图34A至图34I示出了用抗MUC1*抗体huMNC2scFv染色的正常组织的照片。

[0292] 图35A至图35D示出了不表达MUC1、MUC1*或全长MUC1的细胞的FACS扫描，其中细胞用MNC2或VU4H5探测。图35A示出了用抗体MNC2探测的MUC1阴性HCT-116结肠癌细胞。图35B示出了已用MUC1*转染的HCT细胞，其中细胞外结构域只是PSMGFR肽的序列，其中细胞用抗体MNC2探测。图35C示出了HCT-MUC1-18细胞，其是用全长MUC1转染的HCT细胞的切割抗性单细胞克隆，本文中也称为HCT-MUC1-41TR，并且细胞用抗体MNC2探测。图35D示出了用抗体VU4H5探测的HCT-MUC1-18细胞，所述抗体是识别全长MUC1中数百个串联重复表位的抗体。如从图中可以看出的那样，MNC2识别在全长MUC1中无法接近的异位表位。

[0293] 图36A至图36D示出了HCT-116细胞的蛋白质印迹和对应的FACs分析，所述细胞是MUC1阴性结肠癌细胞系，然后用MUC1*或MUC1全长稳定转染。示出的单细胞克隆是HCT-MUC1-41TR和HCT-MUC1*。图36A示出了亲本细胞系HCT-116、HCT-MUC1-41TR和HCT-MUC1*的蛋白质印迹，其中凝胶已经用仅识别切割的MUC1的兔多克隆抗体SDIX探测。在加载有HCT-

MUC1*的泳道6中可以很容易地看到25与35kDa之间的可见条带，而在泳道4和5中仅有一条微弱的条带，表明在HCT-MUC1-41Tr细胞中仅少量的MUC1被切割。在加载到泳道2和3的亲本细胞系HCT-116中不存在切割的MUC1。图36B是用识别全长MUC1的串联重复的小鼠单克隆抗体VU4H5探测的蛋白质印迹。如可以看出的那样，仅HCT-MUC1-41TR包含全长MUC1。图36C示出了FACS扫描，其示出HCT-MUC1*对仅结合MUC1*而基本上完全不结合MUC1全长的SDIX呈95.7％阳性。图36D示出了FACS扫描，其示出HCT-MUC1-41TR细胞对全长MUC1呈95％阳性，而对切割形式MUC1*仅呈约11％阳性。

[0294] 图37A至图37C示出了蛋白质印迹和FACS分析的条形图，其评估MNC2识别已被MMP9切割后的全长MUC1的能力。图37A示出了HCT-MUC1-18细胞的蛋白质印迹，细胞是切割抗性细胞系，向其中加入切割酶MMP9。使细胞裂解物级分在凝胶上跑胶并用多克隆抗PSMGFR抗体探测。照片示出，MMP9以剂量依赖性方式将MUC1切割为MUC1*，约25kDa的物质。图37B示出了来自同一实验的条件培养基的蛋白质印迹。照片示出切割酶MMP9的加入以剂量依赖性方式增加串联重复结构域向条件培养基中的释放。图37C示出了实验的FACS分析。图示出，MMP9的加入以剂量依赖性方式增加抗MUC1*抗体MNC2对切割产物的识别，并降低对包含串联重复结构域的全长MUC1的识别。

[0295] 图38示出了蛋白质印迹的照片，其中将用全长MUC1转染的HCT细胞的切割抗性单细胞克隆HCT-MUC1-18细胞(此处标记为HCT-18)用不同量的催化活性ADAM17或MMP14处理。使全长MUC1的脱落MUC1串联重复结构域从条件培养基中免疫沉淀出来，并在凝胶上跑胶，然后用与串联重复表位结合的VU4H5进行探测。如可以看出的那样，MMP14还有效地切割MUC1全长，并将包含串联重复的细胞外结构域脱落到条件培养基中。切割酶ADAM17不切割MUC1。

[0296] 图39A至图39B示出了用抗MUC1*单克隆抗体MNC3、MNC2、MNE6或同种型对照抗体染色的人骨髓的人CD34+造血干细胞的荧光激活细胞分选(FACS)测量。FACS测定的直方图和示出数据的条形图示出，骨髓的MUC1*阳性细胞被一种抗MUC1*抗体MNC3识别，但不被MNE6或MNC2识别。所有三种抗体都与PSMGFR肽结合。这些抗体特异性的巨大差异表明MNC3识别当MUC1被与MMP9不同的酶切割时产生的MUC1*样形式。

[0297] 图40A至图40G示出了用MNC3或MNE6探测的造血干细胞的FACS分析的细节。图40A示出了总骨髓细胞的FACS散点图。图40B示出了CD34+细胞的FACS散点图。图40C示出了CD34+细胞的FACS直方图。图40D示出了用MNC3或MNE6染色的最早的造血干细胞的FACS散点图，所述造血干细胞是CD34+/CD38-。图40E示出了实验的直方图。图40F示出了与CD34+/CD38-细胞结合的MNC3相对于MNE6的直方图叠加。图40G示出了所述FACS实验的条形图。

[0298] 图41A至图42H示出了用多克隆抗PSMGFR抗体SDIX、MNE6或MNC2探测的CD34+/$CD38^{-/lo}$造血干细胞的FACS分析的细节。图41B示出了CD34+/$CD38^{-/lo}$细胞群体的FACS散点图。图41E示出了详细分析的表格。图41B示出了用抗PSMGFR多克隆抗体SDIX探测的CD34+/$CD38^{-/lo}$细胞群体的FACS散点图。图41F示出了详细分析的表格。图41C示出了用MNE6探测的CD34+/$CD38^{-/lo}$细胞群体的FACS散点图。图41G示出了详细分析的表格。图41D示出了用MNC2探测的CD34+/$CD38^{-/lo}$细胞群体的FACS散点图。图41H示出了详细分析的表格。

[0299] 图42A至图42H示出了已用抗MUC1*抗体MNC2、MNE6、MNC3或MNC8的Fab处理的DU145前列腺癌细胞或T47D乳腺癌细胞的照片。图像示出癌症特异性抗体MNC2和MNE6有效杀伤前

列腺和乳腺癌细胞，而单克隆抗体MNC3和MNC8则不能。

[0300] 图43示出了比较在不同细胞系中表达的多种切割酶的表达的PCR实验的图，其中已将值归一化为在乳腺癌细胞系T47D中表达的值。比较的细胞系是前列腺癌细胞系DU145、HCT-MUC1-41TR(其是用细胞外结构域在41个串联重复单元之后被截短并且没有被切割成MUC1*形式的MUC1转染的MUC1阴性结肠癌细胞系)、T47D乳腺癌细胞系和CD34+骨髓细胞。

[0301] 图43示出了PCR实验的图，其中测量了DU145前列腺癌细胞、HCT116+MUC1FL(也称为HCT-MUC1-18，表达全长MUC1的细胞系)、T47D乳腺癌细胞和CD34+骨髓造血干细胞中各种切割酶的表达水平。倍数表达是相对于设置为1的T47D乳腺癌细胞中每种切割酶的表达。

[0302] 图44示出了图43的PCR实验的图，但其中Y轴最大值设置为5。

[0303] 图45A至图45P示出了CAR T共培养测定的照片，在测定中CAR的靶向抗体片段是huMNC2scFv，其中CAR44具有CD8跨膜结构域，接着是41BB-3ζ，并且CAR50具有CD4跨膜结构域，接着是41BB-3ζ。靶癌细胞为:HCT-FLR，其是用MUC1*$_{45}$转染的HCT-116细胞；和HCT-MUC1-41TR，其是表达细胞外结构域在41个串联重复之后被截短并且本身不被切割为MUC1*形式的MUC1的稳定单细胞克隆HCT-116细胞系。HCT-MUC1-41TR癌细胞还与用MMP9或ADAM17转染的细胞的条件培养基一起孵育，然后与CAR T细胞共培养。表达MMP9或ADAM17的细胞的条件培养基也与作为那些切割酶的激活剂的APMA一起孵育。示出的图像是4X明场图像和其荧光图像的叠加，示出了用红色CMTMR亲脂性染料染色的癌细胞。图45A、图45E、图45I、图45M示出了与未转导的人T细胞共培养的细胞的照片。图45B、图45F、图45J、图45N示出了与用抗MUC1*CAR44以MOI 10转导的人T细胞共培养的细胞的照片。图45C、图45G、图45K、图45O示出了与用抗MUC1*CAR50以MOI 10转导的人T细胞共培养的细胞的照片。图45D、图45H、图45L、图45P示出了与用抗MUC1*CAR44以MOI 50(其增加转导效率)转导的人T细胞共培养的细胞的照片。图45B、图45C、图45D示出了CAR44和CAR50两者转导的T细胞识别在这些癌细胞中表达的MUC1*，与它们结合，诱导聚集并杀伤许多癌细胞。图45F、图45G、图45H示出了CAR44和CAR50转导的T细胞均不识别在HCT-MUC1-41TR癌细胞中表达的全长MUC1。不存在T细胞诱导的聚集，并且癌细胞的数量也没有减少。图45J、图45K、图45L示出了激活的MMP9已将全长MUC1切割成MUC1*形式，其被CAR44和CAR50两者转导的T细胞识别。存在清晰可见的CAR T细胞诱导的聚集，并且癌细胞的数量因它们被杀伤而减少。图45N、图45O、图45P示出了激活的ADAM17未切割MUC1或在MNC2不识别的位置切割MUC1。huMNC2-CAR44和huMNC2-CAR50转导的T细胞均不识别这些癌细胞。

[0304] 图46A至图46T示出了CAR T共培养测定的照片，在测定中CAR的靶向抗体片段是MNC2 scFv，其中CAR44具有CD8跨膜结构域，接着是41BB-3ζ，并且CAR50具有CD4跨膜结构域，接着是41BB-3ζ。靶癌细胞为乳腺癌T47D细胞，其还与来自用MMP2、MMP9或ADAM17转染的细胞的条件培养基一起孵育，然后与MNC2-CAR T细胞共培养。在一些情况下，表达MMP2和MMP9的细胞的条件培养基也与作为这些切割酶的APMA一起孵育。示出的图像是4X明场图像和其荧光图像的叠加，示出了用红色CMTMR亲脂性染料染色的癌细胞。如可以看出的那样，MNC2-CAR T细胞仅结合并攻击表达切割形式MUC1*的靶癌细胞。

[0305] 图47A至图47I示出了与抗MUC1*CAR T细胞共培养的癌细胞的照片，其中一些癌细胞在与CAR T细胞共培养之前与激活的MMP9预孵育。图47A至图47C中所示的癌细胞是MUC1阴性结肠癌细胞系HCT-116，其已被稳定转染成表达MUC1*。图47D至图47F中所示的癌细胞

是MUC1阳性乳腺癌细胞系T47D,其表达高水平的MUC1全长和MUC1*。图47G至图47I中所示的癌细胞是MUC1阳性乳腺癌细胞系T47D,其与激活的MMP9预孵育。图47A、图47D和图47G中所示的细胞与未转导的人T细胞共培养并且是对照。图47B、图47E和图47H中所示的细胞与用huMNC2-CAR44以MOI 10转导的人T细胞共培养,其中MOI代表感染复数,并且MOI越高,在T细胞上表达的CAR越多。图47C、图47F和图47I中所示的细胞与用huMNC2-CAR44以MOI 50转导的人T细胞共培养。如从照片中可以看出的那样,CAR44 T细胞与靶MUC1*阳性癌细胞结合,从而包围并杀伤它们。将图47I与其他照片进行比较,可以看出,当CAR的抗体靶向头部识别MUC1*时,与MMP9预孵育的细胞变得对CAR T杀伤更加敏感。它还表明,MMP9切割的MUC1被huMNC2scFv识别。

[0306] 图48示出了与未转导的T细胞(作为对照)或huMNC2-CAR44 T细胞共培养45小时的时间段的T47D乳腺癌细胞的xCelligence图。在癌细胞生长18小时后,将催化亚单元MMP9加入到一些细胞中。在25小时的时候,加入T细胞。如可以看出的那样,当T47D细胞与切割酶MMP9一起预孵育时,huMNC2-CAR44 T细胞的杀伤大大提高。在xCelligence系统中,贴壁的靶癌细胞被铺板在电极阵列板上。贴壁细胞使电极绝缘并增加阻抗。贴壁的癌细胞的数量与阻抗成正比。T细胞不贴壁,并且不会产生阻抗。因此,递增的阻抗反映了癌细胞的生长,并且递减的阻抗反映了癌细胞的杀伤。

[0307] 图49示出了与未转导的T细胞(作为对照)或huMNC2-CAR44 T细胞共培养45小时的时间段的DU145前列腺癌细胞的xCelligence图。在癌细胞生长18小时后,将催化亚单元MMP9加入到一些细胞中。在25小时的时候,加入T细胞。如可以看出的那样,huMNC2-CAR44 T细胞杀伤不受与切割酶MMP9的预孵育的影响。DU145癌细胞表达显著较低量的MUC1,其包括全长形式以及MUC1*。MUC1全长的较低密度不会在空间上阻碍T细胞接近近膜MUC1*。

[0308] 图50示出了PCR实验的条形图,所述实验测量由一组细胞系和原代细胞(包括正常细胞和癌细胞)表达的MUC1的量。

[0309] 图51A至图51B示出了ELISA测定的条形图,所述测定测量在与正常细胞或HCT-MUC1*癌细胞共培养72小时后,由huMNC2-CAR44人T细胞分泌的干扰素γ(IFN-g)的量。图51A示出了实验结果,在实验中CAR44 T细胞与靶细胞的比为1:1。图51B示出了实验结果,在实验中CAR44 T细胞与靶细胞的比为0.5:1。

[0310] 图52A至图52B示出了ELISA测定的条形图,所述测定测量在与正常细胞或HCT-MUC1*癌细胞共培养72小时后,由huMNC2-CAR44人T细胞分泌的白介素-2(IL-2)的量。图52A示出了实验结果,在实验中CAR44 T细胞与靶细胞的比率为1:1。图52B示出了实验结果,在实验中CAR44 T细胞与靶细胞的比率为0.5:1。

[0311] 图53A至图53J示出了在与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活标记物相对于死标记物的FACS分析的条形图以及正常细胞相对于癌细胞的照片。图53A.1示出了HCT-MUC1*癌细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53A.2和图53A.3示出了图53A.1中描述的实验的照片。图53B.1示出了在MCF-12A正常乳腺细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53B.2和图53B.3示出了图53B.1中描述的实验的照片。图53C.1示出了在THLE-3正常肝脏细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53C.2和图53C.3示出了图53C.1中描述的实验的照片。图53D.1示出了在T/G HA-HSMC正常心脏细胞与

huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53D.2和图53D.3示出了图53D.1中描述的实验的照片。图53E.1示出了在Hs1.Tes正常睾丸细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53E.2和图53E.3示出了图53E.1中描述的实验的照片。图53F.1示出了在HEK-293MUC1阴性细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53F.2和图53F.3示出了图53F.1中描述的实验的照片。图53G.1示出了在HRCE正常肾脏细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53G.2和图53G.3示出了图53G.1中描述的实验的照片。图53H.1示出了在CCD-18Lu正常肺细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53H.2和图53H.3示出了图53H.1中描述的实验的照片。图53I.1示出了在HBEC-5i正常脑细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53I.2和图53I.3示出了图53I.1中描述的实验的照片。图53J.1示出了在Hs.738.St/Int正常胃和肠细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后,活细胞相对于死细胞的FACS分析的条形图。图53J.2和图53J.3示出了图53J.1中描述的实验的照片。

[0312] 图54示出了乳腺癌组织阵列(CB-插入阵列编号)的照片,在阵列中对于每个患者都有来自原发肿瘤的样本加上来自所述患者的转移的样本。如从图中可以看出的那样,转移经常比原发肿瘤表达更多的MUC1*。

[0313] 图55A至图55H示出了如通过多种测定所测量的,huMNC2-CAR44 T细胞对MUC1*阳性DU145前列腺癌细胞的细胞毒性作用。图55A是与前列腺癌细胞共培养的未转导的T细胞的荧光照片,其中颗粒酶B用红色荧光团染色。图55B示出了DAPI和颗粒酶B的合并。图55C是与前列腺癌细胞共培养的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光照片,其中颗粒酶B用红色荧光团染色。图55D示出了DAPI和颗粒酶B的合并。图55E是针对与癌细胞一起孵育的未转导T细胞的荧光标记的颗粒酶B的FACS扫描。图55F是示出了与癌细胞一起孵育的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光标记的颗粒酶B的正增加的FACS扫描。图55G是平均荧光强度的图。图55H是追踪DU145癌细胞被huMNC2-CAR44 T细胞(蓝色迹线)但不被未转导的T细胞(绿色)实时杀伤的xCELLigence扫描。

[0314] 图56A至图56H示出了如通过多种测定所测量的,huMNC2-CAR44 T细胞对MUC1*阳性CAPAN-2胰腺癌细胞的细胞毒性作用。图56A是与胰腺癌细胞共培养的未转导的T细胞的荧光照片,其中颗粒酶B用红色荧光团染色。图56B示出了DAPI和颗粒酶B的合并。图56C是与胰腺癌细胞共培养的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光照片,其中颗粒酶B用红色荧光团染色。图56D示出了DAPI和颗粒酶B的合并。图56E是针对与癌细胞一起孵育的未转导T细胞的荧光标记的颗粒酶B的FACS扫描。图56F是示出了与癌细胞一起孵育的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光标记的颗粒酶B的正增加的FACS扫描。图56G是平均荧光强度的图。图56H是追踪CAPAN-2癌细胞被huMNC2-CAR44 T细胞(蓝色迹线)但不被未转导的T细胞(绿色)实时杀伤的xCELLigence扫描。

[0315] 图57A至图57C示出了追踪huMNC2-CAR44 T细胞实时杀伤MUC1*阳性癌细胞而不是MUC1*阴性细胞的xCELLigence扫描。图57A示出了huMNC2-CAR44 T细胞有效杀伤已用MUC1*稳定转染的HCT结肠癌细胞。图57B示出了huMNC2-CAR44T细胞对HCT-MUC1-41TR(其是已用MUC1全长稳定转染的MUC1阴性癌细胞)几乎没有影响。在这种细胞系中,仅约10%的细胞具

有切割为MUC1*的MUC1。图57C示出huMNC2-CAR44 T细胞对HCT-116细胞没有影响，HCT-116细胞是MUC1阴性结肠癌细胞系。

[0316] 图58A至图58F示出了IVIS仪器中的NOD/SCID/GAMMA小鼠照片，所述仪器测量在小鼠未治疗、用PBS、未转导的人T细胞或huMNC2-CAR44 T细胞治疗后肿瘤细胞的光子发射。小鼠已皮下注射荧光素酶阳性的HCT-MUC1*肿瘤细胞。在拍摄IVIS照片前十(10)分钟，将荧光素酶底物荧光素注射到小鼠的腹膜内(ip)空间中。图58A示出了仅用磷酸盐缓冲盐水PBS治疗的荷瘤小鼠。图58B示出了仅用未转导的T细胞治疗的荷瘤小鼠。图58C示出了用单剂量huMNC2-CAR44 T细胞治疗的荷瘤小鼠。图58D示出了图像的色标。图58E示出了实验的Kaplan-Meier存活曲线。图58F示出了详述处死后从小鼠血液中分离的人T细胞的分子构成的表格。

[0317] 图59A至图59C示出了IVIS仪器中的NOD/SCID/GAMMA小鼠照片，所述仪器测量在小鼠未治疗、用PBS或huMNC2-CAR44 T细胞治疗后肿瘤细胞的光子发射。小鼠已皮下注射T47D野生型乳腺癌细胞或T47D+更多MUC1*，其是混合的细胞群体，其中95％的细胞是已用甚至更多的MUC1*稳定转染的T47D细胞。T47D野生型和T47D加更多MUC1*细胞两者都呈荧光素酶阳性。在拍摄IVIS照片前十(10)分钟，将荧光素酶底物荧光素注射到小鼠的腹膜内(ip)空间中。图59A示出了仅用磷酸盐缓冲盐水PBS治疗的荷瘤小鼠。图59B示出了用两(2)个剂量huMNC2-CAR44 T细胞治疗的T47D野生型荷瘤小鼠。图T90.1C示出了用两(2)个剂量huMNC2-CAR44 T细胞治疗的T47D-MUC1*荷瘤小鼠。

[0318] 图60A至图60C示出了IVIS仪器中的NOD/SCID/GAMMA小鼠照片，所述仪器测量在小鼠未治疗、用PBS、未转导的T细胞或huMNC2-CAR44 T细胞治疗后肿瘤细胞的光子发射。小鼠已皮下注射70％T47D野生型乳腺癌细胞和30％已用甚至更多MUC1*转染的T47D细胞的混合群体。两种细胞类型都呈荧光素酶阳性。在拍摄IVIS照片前十(10)分钟，将荧光素酶底物荧光素注射到小鼠的腹膜内(ip)空间中。图60A示出了仅用磷酸盐缓冲盐水PBS治疗的荷瘤小鼠。图60B示出了仅用未转导的T细胞治疗的荷瘤小鼠。图60C示出了用两(2)个剂量huMNC2-CAR44 T细胞治疗的荷瘤小鼠。

[0319] 图61A至图61J示出了在IVIS仪器上拍摄的小鼠的荧光照片。在第0天向NSG(NOD/SCID/GAMMA)免疫受损的小鼠的侧腹皮下注射500K人BT-20细胞，所述细胞是MUC1*阳性三阴性乳腺癌细胞系。癌细胞已用荧光素酶稳定转染。使肿瘤移植。在IVIS测量后的第6天，向动物一次性注射1000万个用huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞或未转导的T细胞。将500万个T细胞注射到肿瘤内，并且将500万个注射到尾部静脉中。在IVIS拍照前10分钟，向小鼠IP注射荧光素，其在由荧光素酶切割后发出荧光，从而使肿瘤细胞发出荧光。图61A、图61D、图61G示出了用huMNC2-scFv-CAR44 T细胞治疗的小鼠的照片，所述细胞已通过在施用前24小时与附着有合成MUC1*PSMGFR肽的4μm珠子共培养24小时来预刺激：方案1。图61B、图61E、图61H示出了用huMNC2-scFv-CAR44 T细胞治疗的小鼠的照片，所述细胞已通过在施用之前24小时与MUC1*阳性癌细胞共培养24小时两次来预刺激：方案2。图61C、图61F、图61I示出了用未转导的人T细胞治疗的小鼠的照片。图61J是将以光子/秒为单位的荧光与颜色相关的色标。

[0320] 图62A至图62M示出了在IVIS仪器上拍摄的小鼠的荧光照片。在第0天向NSG(NOD/SCID/GAMMA)免疫受损的小鼠的腹膜腔内(IP)注射500K人SKOV-3细胞，所述细胞是MUC1*阳

性卵巢细胞系。癌细胞已用荧光素酶稳定转染。使肿瘤移植。在第4天，向动物的腹膜内空间中注射10M用huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞、未转导的T细胞或PBS。在第11天，再次向动物注射，除了一半细胞被注射到尾部静脉并且另一半被IP注射之外。在第3、7、10和15天通过IVIS对动物进行成像。在IVIS拍照前10分钟，向小鼠IP注射荧光素，所述荧光素由荧光素酶切割后发出荧光，从而使肿瘤细胞发出荧光。图62A、图62D、图62G和图62J示出了用huMNC2-scFv-CAR44 T细胞治疗的小鼠的照片，所述细胞已通过在施用前24小时与附着有合成MUC1*PSMGFR肽的1μm珠子共培养24小时来预刺激。图62B、图62E、图62H和图62K示出了用未转导的人T细胞治疗的小鼠的照片。图62C、图62F、图62I和图62L示出了用PBS治疗的小鼠的照片。图62A、图62B和图62C是在CAR T、T细胞或PBS施用前第3天拍摄的IVIS图像。图62D、图62E和图62F示出了第7天(治疗后仅四(4)天)动物的IVIS图像。图62G、图62H和图62I示出了第10天动物的IVIS图像。图62J、图62K和图62L示出了第15天动物的IVIS图像。图62M是将以光子/秒为单位的荧光与颜色相关的IVIS色标。

[0321] 图63示出了ELISA结合测定的图，在测定中测试了各种单克隆抗体与PSMGFR肽、N-10、C-10、N+20/C-27或N+9/C-9肽结合的能力，其中抗体的浓度为10ug/mL或1ug/mL。请注意，已证明具有癌症特异性的抗MUC1*单克隆抗体C2和E6与PSMGFR肽结合，如果10个N末端氨基酸缺失，仍然结合，但如果10或9个C末端氨基酸缺失，则不结合。

[0322] 图64A至图64B示出了ELISA结合测定的图。测试的抗体来源于用PSMGFR肽免疫的动物。第一个选择标准是确认抗体与免疫PSMGFR肽结合。图64A示出了所选抗体的ELISA的图，所述抗体被进一步测试以确定它们与PSMGFR肽、N-10、C-10、N+20/C-27或N+9/C-9肽结合的能力。除18B4外的所有抗体都能够与N-10肽结合。18B4识别N+20/C-27但不识别N-10肽，这意味着其同源表位位于GTINVHDVET序列内。除20A10和C2外，所有都示出与C-10和N+9/C-9肽的一定程度结合，表明20A10和C2两者都需要10个近膜氨基酸以用于结合。需要10个近膜氨基酸以用于结合的C2已被证明具有癌症特异性。图64B示出了各种肽的序列。对ELISA图中每种抗体的条的颜色进行颜色编码，以匹配所述抗体的推断同源序列或其部分。

[0323] 图65A至图65B示出了ELISA结合测定的图，在测定中测试了各种单克隆抗体与PSMGFR肽、N-10、C-10、N+20/C-27或N+9/C-9肽结合的能力。测试的抗体来源于用N+20/C-27肽免疫的动物。第一个选择标准是确认抗体与免疫N+20/C-27肽结合。图65A示出了ELISA结合测定的图，所述测定测试每种抗体与各种肽结合的能力。虽然这些抗体是针对N+20/C-27产生的，但除45C11外的所有肽仍与PSMGFR肽结合。45C11的结合较弱，但演绎推理表明同源表位必须位于SNIKFRPGSVV序列内。1E4能够与N+20/C-27肽、PSMGFR和N-10肽结合，这与其表位必须位于QFNQYKTE序列内的想法一致。图65B示出了各种肽的序列。对ELISA图中每种抗体的条的颜色进行颜色编码，以匹配所述抗体的推断同源序列或其部分。

[0324] 图66A至图66B示出了ELISA结合测定的图，在测定中测试各种单克隆抗体与PSMGFR肽、N-10、C-10、N+20/C-27或N+9/C-9肽结合的能力。测试的抗体来源于用N+9/C-9肽免疫的动物。第一个选择标准是确认抗体与免疫N+9/C-9肽结合。图66A示出了ELISA测定的图。除39H5外，所有都仅能与免疫肽N+9/C-9结合。39H5示出非常弱的与PSMGFR和N-10肽的结合，这与其同源表位的至少一部分必须位于QFNQYKTE序列内的想法一致。图66B示出了各种肽的序列。对ELISA图中每种抗体的条的颜色进行颜色编码，以匹配所述抗体的推断同源序列或其部分。

[0325] 图67A至图67D示出了进一步确定MUC1或MUC1*细胞外结构域内的抗体表位的ELISA测定的结果。此图中所示的抗体都是通过用PSMGFR肽使动物免疫而产生的。结合测定测试了抗体与肽N-19、N-26、N-30、N-10/C-5、N-19/C-5、PSMGFR、N-10和C-10结合的能力，所述肽全部是PSMGFR肽的子集，并且编号指回PSMGFR肽。图67A示出了各种抗体与各种肽的结合。图67B示出了已在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR肽的序列。图67C示出了PSMGFR来源的子集肽的序列。图67D示出了包含抗体识别所必需的表位中的全部或部分的序列。

[0326] 图68A至图68D示出了进一步确定MUC1或MUC1*细胞外结构域内的抗体表位的ELISA测定的结果。此图中所示的抗体都是通过用N+20/C-27肽使动物免疫而产生的。结合测定测试了抗体与肽N-19、N-26、N-30、N-10/C-5、N-19/C-5、PSMGFR、N-10和C-10结合的能力，所述肽全部是PSMGFR肽的子集，并且编号指回PSMGFR肽。图68A示出了各种抗体与各种肽的结合。图68B示出了已在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR肽的序列。图68C示出了PSMGFR来源的子集肽的序列。图68D示出了包含抗体识别所必需的表位中的全部或部分的序列。

[0327] 图69A至图69D示出了进一步确定MUC1或MUC1*细胞外结构域内的抗体表位的ELISA测定的结果。此图中所示的抗体都是通过用N+9/C-9肽使动物免疫而产生的。结合测定测试了抗体与肽N-19、N-26、N-30、N-10/C-5、N-19/C-5、PSMGFR、N-10和C-10结合的能力，所述肽全部是PSMGFR肽的子集，并且编号指回PSMGFR肽。图69A示出了各种抗体与各种肽的结合。图69B示出了已在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR肽的序列。图69C示出了PSMGFR来源的子集肽的序列。图69D示出了包含抗体识别所必需的表位中的全部或部分的序列。

[0328] 图70示出了ELISA代替测定的图。在此实验中，将多孔板用PSMGFR肽涂覆。使重组$NME7_{AB}$与表面固定的PSMGFR肽结合。加入各种抗体，然后进行洗涤步骤。通过检测$NME7_{AB}$上的标签来测量在抗体竞争后保持附着到PSMGFR涂覆的板的$NME7_{AB}$的量。作为对照，还测试了抗$NME7_{AB}$抗体从PSMGFR中代替$NME7_{AB}$的能力。

[0329] 图71A至图71H示出了蛋白质印迹的照片，在蛋白质印迹中测试了抗体与全长MUC1或MUC1*中的线性表位结合的能力。图71A至图71D示出了对抗体与MUC1阴性细胞系HCT-116或工程化细胞系HCT-MUC1-18(其是表达全长MUC1的切割抗性克隆)或HCT-MUC1*(其被工程化成仅在其细胞外结构域中表达PSMGFR序列)结合的能力的测试。图71E至图71H示出了对抗体与乳腺癌细胞系T47D或1500(又名ZR-75-1)结合的能力的测试。图71A和图71E示出了针对PSMGFR肽产生的单克隆抗体MNC2，其与PSMGFR肽的N-10变体结合，但不与C-10变体结合。图71B和图71F示出了针对PSMGFR肽产生的单克隆抗体MNE6，其与PSMGFR肽的N-10变体结合，但不与C-10变体结合。图71C和图71G示出了针对PSMGFR肽产生的多克隆抗体SDIX，并且其与PSMGFR肽结合。图71D和图71H示出了可商购获得的单克隆抗体VU4H5，其与全长MUC1的串联重复结合。如可以看出的那样，MNC2和MNE6均不与MUC1物质的线性表位结合。

[0330] 图72A至图72P示出了蛋白质印迹的照片，在蛋白质印迹中测试了抗体与全长MUC1或MUC1*中的线性表位结合的能力。所有这些抗体都是针对PSMGFR肽产生的，并且与PSMGFR肽结合。图72A至图72H示出了对抗体与MUC1阴性细胞系HCT-116或工程化细胞系HCT-MUC1-18(其是表达全长MUC1的切割抗性克隆)或HCT-MUC1*(其被工程化成仅在其细胞外结构域中表达PSMGFR序列)结合的能力的测试。图72I至图72P示出了对抗体与乳腺癌细胞系T47D或1500(又名ZR-75-1)结合的能力的测试。图72A和图72I示出了20A10。图72B和图72J示出了25E6。图72C和图72K示出了18B4。图72D和图72L示出了18G12。图72E和图72M示出了28F9。

图72F和图72N示出了3C2B1。图72G和图72O示出了5C6F3。图72H和图72P示出了5C6F3，其中印迹已暴露了较长时间段以使MUC1*特异性条带更加可见。如可以看出的那样，抗体25E6、18B4和5C6F3(在一定程度上)识别线性表位，但20A10、3C2B1、18G12和28F9不识别。

[0331] 图73A至图73J示出了蛋白质印迹的照片，在蛋白质印迹中测试了抗体与全长MUC1或MUC1*中的线性表位结合的能力。所有这些抗体都是针对PSMGFR肽的N+20/C-27变体产生的，并且与N+20/C-27肽结合。图73A至图73E示出了对抗体与MUC1阴性细胞系HCT-116或工程化细胞系HCT-MUC1-18(其是表达全长MUC1的切割抗性克隆)或HCT-MUC1*(其被工程化成仅在其细胞外结构域中表达PSMGFR序列)结合的能力的测试。图73F至图73J示出了对抗体与乳腺癌细胞系T47D或1500(又名ZR-75-1)结合的能力的测试。图73A和图73F示出了1E4。图73B和图73G示出了45C11。图73C和图73H示出了31A1。图73D和图73I示出了32C1。图73E和图73J示出了29H1。如可以看出的那样，抗体31A1和32C1识别线性表位。

[0332] 图74A至图74H示出了蛋白质印迹的照片，在蛋白质印迹中测试了抗体与全长MUC1或MUC1*中的线性表位结合的能力。所有这些抗体都是针对PSMGFR肽的N+9/C-9变体产生的，并且与N+9/C-9肽结合。图74A至图74D示出了对抗体与MUC1阴性细胞系HCT-116或工程化细胞系HCT-MUC1-18(其是表达全长MUC1的切割抗性克隆)或HCT-MUC1*(其被工程化成仅在其细胞外结构域中表达PSMGFR序列)结合的能力的测试。图74E至图74H示出了对抗体与乳腺癌细胞系T47D或1500(又名ZR-75-1)结合的能力的测试。图74A和图74E示出了8A9。图74B和图74F示出了17H6。图74C和图74G示出了3C5。图74D和图74H示出了39H5。

[0333] 图75A至图75P示出了FACS分析的图。表达全长MUC1的HCT-MUC1-18细胞与催化活性MMP9或MMP2一起孵育24小时，与本发明的抗体一起孵育，然后通过FACS分析，以查看抗体是否与MUC1的MMP9或MMP2切割形式结合。请注意，每个图的第一个条示出，在不存在切割的情况下，没有抗体与全长MUC1结合。每个条形图都标记有所述测定中使用的抗体及其同源表位的名称。图从右至左的顺序对应于抗体的同源表位距细胞表面的距离。图75A示出了抗体1E4。图75B示出了抗体28F9。图75C示出了抗体18G12。图75D示出了抗体25E6。图75E示出了抗体20A10。图75F示出了抗体3C5。图75G示出了抗体29H1。图75H示出了抗体32C1。图75I示出了抗体31A1。图75J示出了抗体18B4。图75K示出了抗体45C11。图75L示出了抗体8A9。图75M示出了抗体17H6。图75N示出了抗体39H5。图75O示出了抗体3C2B1。图75P示出了抗体5C6F3。

[0334] 图76A至图76J示出了参考抗体MNC2“C2”和VU4H5与MUC1阴性细胞系HCT-116、用MUC1*转染的HCT“HCT-MUC1*”、用MUC1全长转染的HCT的切割抗性单细胞克隆“HCT-MUC1-18”的结合以及MNC2与乳腺癌细胞系T47D或乳腺癌细胞系1500(也称为ZR-75-1)的结合的FACS分析的图。MNC2与PSMGFR序列的近膜部分内的MUC1*的细胞外结构域的异位结合位点结合。MNC2结合位点仅在包含串联重复结构域的大部分细胞外结构域被切割和释放后才可获得。VU4H5与串联重复结构域中的数百个重复表位结合。图76A至图76E示出了百分比结合，并且图76F至图76J示出了平均荧光强度或MFI。

[0335] 图77A至图77N示出了与一组癌细胞系结合的参考抗体MNC2“C2”的FACS分析图，其中所述癌细胞系除MDA-MB-231外均呈MUC1*阳性，MDA-MB-231表达非常低水平的MUC1和MUC1*，使得它经常被用作阴性对照。MNC2与PSMGFR序列的近膜部分内的MUC1*的细胞外结构域的异位结合位点结合。MNC2结合位点仅在包含串联重复结构域的大部分细胞外结构域

被切割和释放后才可获得。图77A至图77G示出了百分比结合，并且图77H至图77N示出了平均荧光强度或MFI。图77A和图77H示出了与肺癌细胞系NCI-H292结合的抗体。图77B和图77I示出了与肺癌细胞系NCI-H1975结合的抗体。图77C和图77J示出了与卵巢癌细胞系SKOV-3结合的抗体。图77D和图77K示出了与胰腺癌细胞系HPAF-II结合的抗体。图77E和图77L示出了与胰腺癌细胞系Capan-1结合的抗体。图77F和图77M示出了与前列腺癌细胞系DU145结合的抗体。图77G和图77N示出了与乳腺癌细胞系MDA-MB-231结合的抗体，所述细胞系几乎呈MUC1和MUC1*阴性。

[0336] 图78A至图78C示出了基本PSMGFR序列的颜色编码示意图，所述序列在N和C末端都是延伸或缺失的。针对此肽子集测试本发明的抗体以进一步细化每种抗体结合的表位或每种抗体结合的表位内的关键氨基酸。图78A是各种肽子集的比对示意图。图78B列出了与颜色编码序列中的每一个结合的抗体。图78C列出了每种抗体识别的癌细胞系。

[0337] 图79A至图79I示出了由每种与T47D乳腺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图79A至图79D是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图79E至图79H是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图79A和图79E示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图79B和图79F示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图79C和图79G示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图79D和图79H也示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图79I示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0338] 图80A至图80I示出了由每种与1500(也称为ZR-75-1)乳腺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图80A至图80C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图80D至图80F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图80A、图80E、图80D和图80H示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图80B和图80F示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图80C和图80G示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图80I示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0339] 图81A至图81G示出了由每种与NCI-H292肺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图81A至图81C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图81D至图81F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图81A和图81D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图81B和图81E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图81C和图81F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图81G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0340] 图82A至图82G示出了由每种与NCI-H1975肺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图82A至图82C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图82D至图82F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图82A和图82D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图82B和图82E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图82C和图82F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图82G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0341] 图83A至图83G示出了由每种与SKOV-3卵巢癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图83A至图83C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图83D至图83F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图83A和图83D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图83B和图83E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图83C和图83F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图83G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0342] 图84A至图84G示出了由每种与DU145前列腺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图84A至图84C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图84D至图84F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图84A和图84D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图84B和图84E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图84C和图84F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图84G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0343] 图85A至图85G示出了由每种与HPAF-II胰腺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图85A至图85C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图85D至图85F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图85A和图85D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图85B和图85E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图85C和图85F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图85G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0344] 图86A至图86G示出了由每种与Capan-1胰腺癌细胞结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图86A至图86C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图86D至图86F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图86A和图86D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图86B和图86E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图86C和图86F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图86G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0345] 图87A至图87G示出了由每种与MDA-MB-231乳腺癌细胞(其几乎呈MUC1阴性)结合的抗体的FACS分析得到的颜色编码图及其在N末端延伸的PSMGFR序列内的相应同源序列。图87A至图87C是示出被每种抗体识别的细胞百分比的FACS图。图87D至图87F是示出每种抗体的平均荧光强度MFI的FACS图。图87A和图87D示出了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图87B和图87E示出了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图87C和图87F示出了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体的FACS图。图87G示出了在N末端延伸20个氨基酸的PSMGFR序列。

[0346] 图88A至图88L示出了正常肝脏组织样本的照片,每个样本来自相同的供体但用本发明的不同抗体染色。图88A至图88F示出了整个组织核心。图88G至图88L示出了组织的特定区域的40X放大。组织从右到左排列,其中与PSMGFR肽的最近膜(即最C末端)部分结合的抗体在右侧,并且与MUC1细胞外结构域的最N末端部分(甚至超出PSMGFR区域)结合的抗体

在左侧。如从图中可以看出的那样，最具癌症特异性的抗体是与PSMGFR序列的更近膜的部分结合的那些抗体，而与最远侧N末端部分结合的抗体失去了癌症特异性，其中那些与PSMGFR之外的表位结合的抗体已失去所有癌症特异性。

[0347] 图89A至图89H示出了用本发明的不同抗体染色的正常心脏组织样本的照片。图89A至图89D示出了整个组织核心。图89E至图89HL示出了组织的特定区域的40X放大。图89A和图89E示出了用MNC2-scFv的染色。图89B和图89F示出了用MNE6的染色。图89C和图89G示出了用20A10的染色。图89D和图89H示出了用3C2B1的染色。这些抗体与包含序列FPFS或PFPFSAQSGA的全部或部分的表位结合。所有这些抗体都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，但不与C-10肽结合。此外，这些抗体破坏$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域的结合，如PSMGFR肽所示例。此外，当切割酶是MMP9时，这些抗体识别MUC1切割产物。如从图中可以看出的那样，这些抗体示出不与正常心脏组织结合。

[0348] 图90A至图90D示出了用本发明的不同抗体染色的正常心脏组织样本的照片。图90A至图90B示出了整个组织核心。图90C至图90D示出了组织的特定区域的40X放大。图90A和图90C示出了用MNC3的染色。图90B和图90D示出了用25E6的染色。这些抗体与包含序列ASRYNLT的全部或部分的表位结合。这些抗体全部都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，也与C-10肽结合。

[0349] 图91A至图91B示出了用本发明的抗体1E4染色的正常心脏组织样本的照片。图91A示出了整个组织核心。图91B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体1E4与包含序列QFNQYKTEA的全部或部分的表位结合。抗体1E4可以与N-10肽结合，也与C-10肽结合。如从图中可以看出的那样，1E4与正常心脏组织结合。

[0350] 图92A至图92H示出了用本发明的不同抗体染色的正常心脏组织样本的照片。图92A至图92D示出了整个组织核心。图92E至图92HL示出了组织的特定区域的40X放大。图92A和图92E示出了用18B4的染色。图92B和图92F示出了用31A1的染色。图92C和图92G示出了用32C1的染色。图92D和图92H示出了用29H1的染色。这些抗体与包含序列GTINVHDVET的全部或部分的表位结合，所述序列是PSMGFR肽的最N末端部分。这些抗体都不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，这些抗体除18B4外全部示出与正常心脏组织结合。

[0351] 图93A至图93D示出了用本发明的抗体染色的正常心脏组织样本的照片。图93A至图93B示出了整个组织核心。图93C至图93D示出了组织的特定区域的40X放大。图93A和图93C示出了用抗体8A9的染色。图93B和图93D示出了用抗体17H6的染色。两种抗体都与在PSMGFR区域之外并包含序列VQLTLAFRE的全部或部分的表位结合。如从图中可以看出的那样，两种抗体均示出与正常心脏组织的强结合。

[0352] 图94A至图94B示出了用本发明的抗体45C11染色的正常心脏组织样本的照片。图94A示出了整个组织核心。图94B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体45C11与在PSMGFR区域之外并包含序列SNIKFRPGSVV的全部或部分的表位结合。抗体45C11不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，45C11与正常心脏组织强结合。

[0353] 图95A至图95H示出了用本发明的不同抗体染色的正常肝脏组织样本的照片。图95A至图95D示出了整个组织核心。图95E至图95HL示出了组织的特定区域的40X放大。图95A和图95E示出了用MNC2-scFv的染色。图95B和图95F示出了用MNE6的染色。图95C和图95G示出了用20A10的染色。图95D和图95H示出了用3C2B1的染色。这些抗体与包含序列FPFS或

PFPFSAQSGA的全部或部分的表位结合。所有这些抗体都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，但不与C-10肽结合。此外，这些抗体破坏$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域的结合，如PSMGFR肽所示例。此外，当切割酶是MMP9时，这些抗体识别MUC1切割产物。如从图中可以看出的那样，这些抗体示出不与正常肝脏组织结合。

[0354] 图96A至图96D示出了用本发明的不同抗体染色的正常肝脏组织样本的照片。图96A至图96B示出了整个组织核心。图96C至图96D示出了组织的特定区域的40X放大。图96A和图96C示出了用MNC3的染色。图96B和图96D示出了用25E6的染色。这些抗体与包含序列ASRYNLT的全部或部分的表位结合。这些抗体全部都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，也与C-10肽结合。

[0355] 图97A至图97B示出了用本发明的抗体1E4染色的正常肝脏组织样本的照片。图97A示出了整个组织核心。图97B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体1E4与包含序列QFNQYKTEA的全部或部分的表位结合。抗体1E4可以与N-10肽结合，也与C-10肽结合。如从图中可以看出的那样，1E4与正常肝脏组织结合。

[0356] 图98A至图98H示出了用本发明的不同抗体染色的正常肝脏组织样本的照片。图98A至图98D示出了整个组织核心。图98E至图98H示出了组织的特定区域的40X放大。图98A和图98E示出了用18B4的染色。图98B和图98F示出了用31A1的染色。图98C和图98G示出了用32C1的染色。图98D和图98H示出了用29H1的染色。这些抗体与包含序列GTINVHDVET的全部或部分的表位结合，所述序列是PSMGFR肽的最N末端部分。这些抗体都不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，32C1示出与正常肝脏的一定程度的结合，并且29H1示出与正常肝脏组织的极强的结合。

[0357] 图99A至图99D示出了用本发明的抗体染色的正常肝脏组织样本的照片。图99A至图99B示出了整个组织核心。图99C至图99D示出了组织的特定区域的40X放大。图99A和图99C示出了用抗体8A9的染色。图99B和图99D示出了用抗体17H6的染色。两种抗体都与在PSMGFR区域之外并包含序列VQLTLAFRE的全部或部分的表位结合。如从图中可以看出的那样，8A9示出与正常肝脏组织的强结合。17H6是弱抗体，并且可能它在本研究中使用的浓度不够高。

[0358] 图100A至图100B示出了用本发明的抗体45C11染色的正常肝脏组织样本的照片。图100A示出了整个组织核心。图100B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体45C11与在PSMGFR区域之外并包含序列SNIKFRPGSVV的全部或部分的表位结合。抗体45C11不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，45C11与正常肝脏组织强结合。

[0359] 图101A至图101H示出了用本发明的不同抗体染色的正常肺组织样本的照片。图101A至图101D示出了整个组织核心。图101E至图101H示出了组织的特定区域的40X放大。图101A和图101E示出了用MNC2-scFv的染色。图101B和图101F示出了用MNE6的染色。图101C和图101G示出了用20A10的染色。图101D和图101H示出了用3C2B1的染色。这些抗体与包含序列FPFS或PFPFSAQSGA的全部或部分的表位结合。所有这些抗体都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，但不与C-10肽结合。此外，这些抗体破坏$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域的结合，如PSMGFR肽所示例。此外，当切割酶是MMP9时，这些抗体识别MUC1切割产物。如从图中可以看出的那样，这些抗体示出不与正常肺组织结合。

[0360] 图102A至图102D示出了用本发明的不同抗体染色的正常肺组织样本的照片。图

102A至图102B示出了整个组织核心。图102C至图102D示出了组织的特定区域的40X放大。图102A和图102C示出了用MNC3的染色。图102B和图102D示出了用25E6的染色。这些抗体与包含序列ASRYNLT的全部或部分的表位结合。这些抗体全部都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，也与C-10肽结合。

[0361] 图103A至图103B示出了用本发明的抗体1E4染色的正常肺组织样本的照片。图103A示出了整个组织核心。图103B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体1E4与包含序列QFNQYKTEA的全部或部分的表位结合。抗体1E4可以与N-10肽结合，也与C-10肽结合。

[0362] 图104A至图104H示出了用本发明的不同抗体染色的正常肺组织样本的照片。图104A至图104D示出了整个组织核心。图104E至图104H示出了组织的特定区域的40X放大。图104A和图104E示出了用18B4的染色。图104B和图104F示出了用31A1的染色。图104C和图104G示出了用32C1的染色。图104D和图104H示出了用29H1的染色。这些抗体与包含序列GTINVHDVET的全部或部分的表位结合，所述序列是PSMGFR肽的最N末端部分。这些抗体都不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，所有这些抗体都示出与正常肺组织强结合。

[0363] 图105A至图105D示出了用本发明的抗体染色的正常肺组织样本的照片。图105A至图105B示出了整个组织核心。图105C至图105D示出了组织的特定区域的40X放大。图105A和图105C示出了用抗体8A9的染色。图105B和图105D示出了用抗体17H6的染色。两种抗体都与在PSMGFR区域之外并包含序列VQLTLAFRE的全部或部分的表位结合。如从图中可以看出的那样，8A9示出与正常肺组织的强结合。17H6是弱抗体，并且可能它在本研究中使用的浓度不够高。

[0364] 图106A至图106B示出了用本发明的抗体45C11染色的正常肺组织样本的照片。图106A示出了整个组织核心。图106B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体45C11与在PSMGFR区域之外并包含序列SNIKFRPGSVV的全部或部分的表位结合。抗体45C11不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，45C11与正常肺组织结合。

[0365] 图107A至图107H示出了用本发明的不同抗体染色的正常骨髓组织样本的照片。图107A至图107D示出了整个组织核心。图107E至图107H示出了组织的特定区域的40X放大。图107A和图107E示出了用MNC2-scFv的染色。图107B和图107F示出了用MNE6的染色。图107C和图107G示出了用20A10的染色。图107D和图107H示出了用3C2B1的染色。这些抗体与包含序列FPFS或PFPFSAQSGA的全部或部分的表位结合。所有这些抗体都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，但不与C-10肽结合。此外，这些抗体破坏$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域的结合，如PSMGFR肽所示例。此外，当切割酶是MMP9时，这些抗体识别MUC1切割产物。如从图中可以看出的那样，这些抗体示出不与正常骨髓组织结合。

[0366] 图108A至图108D示出了用本发明的不同抗体染色的正常骨髓组织样本的照片。图108A至图108B示出了整个组织核心。图108C至图108D示出了组织的特定区域的40X放大。图108A和图108C示出了用MNC3的染色。图108B和图108D示出了用25E6的染色。这些抗体与包含序列ASRYNLT的全部或部分的表位结合。这些抗体全部都能够与PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，也与C-10肽结合。

[0367] 图109A至图109B示出了用本发明的抗体1E4染色的正常骨髓组织样本的照片。图109A示出了整个组织核心。图109B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体1E4与包含序列QFNQYKTEA的全部或部分的表位结合。抗体1E4可以与N-10肽结合，也与C-10肽结合。1E4与

正常骨髓结合。

[0368] 图110A至图110H示出了用本发明的不同抗体染色的正常骨髓组织样本的照片。图110A至图110D示出了整个组织核心。图110E至图110H示出了组织的特定区域的40X放大。图110A和图110E示出了用18B4的染色。图110B和图110F示出了用31A1的染色。图110C和图110G示出了用32C1的染色。图110D和图110H示出了用29H1的染色。这些抗体与包含序列GTINVHDVET的全部或部分的表位结合，所述序列是PSMGFR肽的最N末端部分。这些抗体都不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，所有这些抗体都示出与正常骨髓组织强结合。

[0369] 图111A至图111D示出了用本发明的抗体染色的正常骨髓组织样本的照片。图111A至图111B示出了整个组织核心。图111C至图111D示出了组织的特定区域的40倍放大。图111A和图111C示出了用抗体8A9的染色。图111B和图111D示出了用抗体17H6的染色。两种抗体都与在PSMGFR区域之外并包含序列VQLTLAFRE的全部或部分的表位结合。如从图中可以看出的那样，8A9示出与正常骨髓组织的强结合。17H6是弱抗体，并且可能它在本研究中使用的浓度不够高。

[0370] 图112A至图112B示出了用本发明的抗体45C11染色的正常骨髓组织样本的照片。图112A示出了整个组织核心。图112B示出了组织的特定区域的40X放大。抗体45C11与在PSMGFR区域之外并包含序列SNIKFRPGSVV的全部或部分的表位结合。抗体45C11不能与N-10肽结合。如从图中可以看出的那样，45C11与正常骨髓组织结合。

[0371] 图113A至图113C示出了用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图113A示出了组织微阵列的照片。图113B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图113C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0372] 图114A至图114X示出了来自用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图114A和图114E是肾上腺。图114B和图114F是乳腺。图114C和图114G是输卵管。图114D和图114H是肾脏。图114I和图114M是心肌。图114J和图114N是肝脏。图114K和图114O是肺。图114L和图114P是输尿管。图114Q和图114U是眼睛。图114R和图114V是大脑皮层。图114S和图114W是骨髓。图114T和图114X是骨骼肌。

[0373] 图115A至图115C示出了用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图115A示出了组织微阵列的照片。图115B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图115C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0374] 图116A至图116F示出了来自用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图116A和图116D是2级浸润性导管癌的照片。图116B和图116E是2级浸润性导管癌的照片。图116C和图116F是2级浸润性导管癌的照片。

[0375] 图117A至图117C示出了用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的胰腺癌组织阵列PA805c的照片、阵列图和描述。图117A示出了组织微阵列的照片。图117B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图117C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0376] 图118A至图118F示出了来自用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的胰腺癌组织阵列PA805c的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图118A和图118D是2级乳头状腺癌的照片。图118B和图118E是2-3级导管癌的照片。图118C和图118F是3级浸润性腺癌的照片。

[0377] 图119A至图119C示出了用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的食道癌组织阵

列BC001113的照片、阵列图和描述。图119A示出了组织微阵列的照片。图119B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图119C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0378] 图120A至图120F示出了来自用0.25ug/mL的抗PSMGFR抗体20A10染色的食道癌组织阵列BC001113的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图120A和图120D是在位置A1处的样本的照片。图120B和图120E是在位置A7处的样本的照片。图120C和图120F是在位置A8处的样本的照片。

[0379] 图121A至图121C示出了用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图121A示出了组织微阵列的照片。图121B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图121C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0380] 图122A至图122X示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图122A和图122E是肾上腺。图122B和图122F是乳腺。图122C和图122G是输卵管。图122D和图122H是肾脏。图122I和图122M是心肌。图122J和图122N是肝脏。图122K和图1220是肺。图122L和图122P是输尿管。图122Q和图122U是眼睛。图122R和图122V是大脑皮层。图122S和图122W是骨髓。图122T和图122X是骨骼肌。

[0381] 图123A至图123C示出了用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图123A示出了组织微阵列的照片。图123B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图123C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0382] 图124A至图124F示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图124A和图124D是2级腺癌的照片。图124B和图124E是2级腺癌的照片。图124C和图124F是2级腺癌的照片。

[0383] 图125A至图125C示出了用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图125A示出了组织微阵列的照片。图125B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图125C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0384] 图126A至图126F示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图126A和图126D是2级浸润性导管癌的照片。图126B和图126E是2级浸润性导管癌的照片。图126C和图126F是2级浸润性癌的照片。

[0385] 图127A至图127C示出了用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图127A示出了组织微阵列的照片。图127B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图127C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0386] 图128A至图128X示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图128A和图128E是肾上腺。图128B和图128F是乳腺。图128C和图128G是输卵管。图128D和图128H是肾脏。图128I和图128M是心肌。图128J和图128N是肝脏。图128K和图1280是肺。图128L和图128P是输尿管。图128Q和图128U是眼睛。图128R和图128V是大脑皮层。图128S和图128W是骨髓。图128T和图128X是骨骼肌。

[0387] 图129A至图129C示出了用1-20ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图129A示出了组织微阵列的照片。图129B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图129C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0388] 图130A至图130F示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图130A和图130D是2级腺癌的照片。图130B

和图130E是2级腺癌的照片。图130C和图130F是2级腺癌的照片。

[0389] 图131A至图131C示出了用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图131A示出了组织微阵列的照片。图131B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图131C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0390] 图132A至图132F示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图132A和图132D是2级浸润性导管癌的照片。图132B和图132E是2级浸润性导管癌的照片。图132C和图132F是2级浸润性癌的照片。

[0391] 图133A至图133C示出了用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图133A示出了组织微阵列的照片。图133B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图133C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0392] 图134A至图134X示出了来自用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图134A和图134E是肾上腺。图134B和图134F是乳腺。图134C和图134G是输卵管。图134D和图134H是肾脏。图134I和图134M是心肌。图134J和图134N是肝脏。图134K和图134O是肺。图134L和图134P是输尿管。图134Q和图134U是眼睛。图134R和图134V是大脑皮层。图134S和图134W是骨髓。图134T和图134X是骨骼肌。

[0393] 图135A至图135C示出了用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图135A示出了组织微阵列的照片。图135B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图135C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0394] 图136A至图136F示出了来自用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图136A和图136D是2级浸润性导管癌的照片。图136B和图136E是2级浸润性导管癌的照片。图136C和图136F是2级浸润性导管癌的照片。

[0395] 图137A至图137C示出了用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的食道癌组织阵列BC001113的照片、阵列图和描述。图137A示出了组织微阵列的照片。图137B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图137C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0396] 图138A至图138F示出了来自用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18B4染色的食道癌组织阵列BC001113的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图138A和图138D是在位置A1处的样本的照片。图138B和图138E是在位置A7处的样本的照片。图138C和图138F是在位置A8处的样本的照片。

[0397] 图139A至图139C示出了用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图139A示出了组织微阵列的照片。图139B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图139C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0398] 图140A至图140X示出了来自用10ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图140A和图140E是肾上腺。图140B和图140F是乳腺。图140C和图140G是输卵管。图140D和图140H是肾脏。图140I和图140M是心肌。图140J和图140N是肝脏。图140K和图140O是肺。图140L和图140P是输尿管。图140Q和图140U是眼睛。图140R和图140V是大脑皮层。图140S和图140W是骨髓。图140T和图140X是骨骼肌。

[0399] 图141A至图141C示出了用15ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图141A示出了组织微阵列的照片。图141B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图141C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0400] 图142A至图142F示出了来自用15ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图142A和图142D是2级浸润性导管癌的照片。图142B和图142E是2级浸润性导管癌的照片。图142C和图142F是2级浸润性导管癌的照片。

[0401] 图143A至图143C示出了用15ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图143A示出了组织微阵列的照片。图143B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图143C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0402] 图144A至图144F示出了来自用15ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图144A和图144D是2级腺癌的照片。图144B和图144E是2级腺癌的照片。图144C和图144F是具有淋巴结受累的2-3级腺癌的照片。

[0403] 图145A至图145C示出了用30ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的食道癌组织阵列BC001113的照片、阵列图和描述。图145A示出了组织微阵列的照片。图145B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图145C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0404] 图146A至图146F示出了来自用30ug/mL的抗PSMGFR抗体18G12染色的食道癌组织阵列BC001113的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图146A和图146D是在位置A1处的样本的照片。图146B和图146E是在位置A7处的样本的照片。图146C和图146F是在位置A8处的样本的照片。

[0405] 图147A至图147C示出了用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图147A示出了组织微阵列的照片。图147B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图147C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0406] 图148A至图148X示出了来自用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图148A和图148E是肾上腺。图148B和图148F是乳腺。图148C和图148G是输卵管。图148D和图148H是肾脏。图148I和图148M是心肌。图148J和图148N是肝脏。图148K和图148O是肺。图148L和图148P是输尿管。图148Q和图148U是眼睛。图148R和图148V是大脑皮层。图148S和图148W是骨髓。图148T和图148X是骨骼肌。

[0407] 图149A至图149C示出了用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图149A示出了组织微阵列的照片。图149B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图149C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0408] 图150A至图150F示出了来自用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图150A和图150D是2级浸润性导管癌的照片。图150B和图150E是2级浸润性导管癌的照片。图150C和图150F是2级浸润性导管癌的照片。

[0409] 图151A至图151C示出了用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图151A示出了组织微阵列的照片。图151B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图151C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0410] 图152A至图152F示出了来自用5.0ug/mL的抗PSMGFR抗体25E6染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图152A和图152D是2级腺癌的照片。图152B和图152E是1级腺癌的照片。图152C和图152F是1级腺癌的照片。

[0411] 图153A至图153C示出了用15.0ug/mL的抗PSMGFR抗体28F9染色的FDA正常组织阵

列1021的照片、阵列图和描述。图153A示出了组织微阵列的照片。图153B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图153C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0412] 图154A至图154X示出了来自用15.0ug/mL的抗PSMGFR抗体28F9染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图154A和图154E是肾上腺。图154B和图154F是乳腺。图154C和图154G是输卵管。图154D和图154H是肾脏。图154I和图154M是心肌。图154J和图154N是肝脏。图154K和图154O是肺。图154L和图154P是输尿管。图154Q和图154U是眼睛。图154R和图154V是大脑皮层。图154S和图154W是骨髓。图154T和图154X是骨骼肌。

[0413] 图155A至图155C示出了用15.0ug/mL的抗PSMGFR抗体28F9染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图155A示出了组织微阵列的照片。图155B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图155C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0414] 图156A至图156F示出了来自用15.0ug/mL的抗PSMGFR抗体28F9染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图156A和图156D是2级浸润性导管癌的照片。图156B和图156E是2级浸润性导管癌的照片。图156C和图156F是2级浸润性导管癌的照片。

[0415] 图157A至图157C示出了用7.5ug/mL的N+20/C-27抗体1E4染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图157A示出了组织微阵列的照片。图157B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图157C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0416] 图158A至图158X示出了来自用7.5ug/mL的N+20/C-27抗体1E4染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图158A和图158E是肾上腺。图158B和图158F是乳腺。图158C和图158G是输卵管。图158D和图158H是肾脏。图158I和图158M是心肌。图158J和图158N是肝脏。图158K和图158O是肺。图158L和图158P是输尿管。图158Q和图158U是眼睛。图158R和图158V是大脑皮层。图158S和图158W是骨髓。图158T和图158X是骨骼肌。

[0417] 图159A至图159C示出了用10.0ug/mL的N+20/C-27抗体1E4染色的乳腺癌组织阵列BR1007的照片、阵列图和描述。图159A示出了组织微阵列的照片。图159B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图159C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0418] 图160A至图160F示出了来自用10.0ug/mL的N+20/C-27抗体1E4染色的乳腺癌组织阵列BR1007的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图160A和图160D是淋巴结阳性的2级浸润性导管癌的照片。图160B和图160E是2级浸润性导管癌的照片。图160C和图160F是2级浸润性导管癌的照片。

[0419] 图161A至图161C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图161A示出了组织微阵列的照片。图161B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图161C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0420] 图162A至图162X示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图162A和图162E是肾上腺。图162B和图162F是乳腺。图162C和图162G是输卵管。图162D和图162H是肾脏。图162I和图162M是心肌。图162J和图162N是肝脏。图162K和图162O是肺。图162L和图162P是输尿管。图162Q和图162U是眼睛。图162R和图162V是大脑皮层。图162S和图162W是骨髓。图162T和图162X是骨骼肌。

[0421] 图163A至图163C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图163A示出了组织微阵列的照片。图163B示出了具有缩写组织

描述符的阵列图。图163C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0422] 图164A至图164F示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图164A和图164D是2级浸润性导管癌的照片。图164B和图164E是2级浸润性导管癌的照片。图164C和图164F是2级浸润性导管癌的照片。

[0423] 图165A至图165C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图165A示出了组织微阵列的照片。图165B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图165C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0424] 图166A至图166F示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体29H1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图166A和图166D是2级腺癌的照片。图166B和图166E是2级腺癌的照片。图166C和图166F是3级腺癌的照片。

[0425] 图167A至图167C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图167A示出了组织微阵列的照片。图167B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图167C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0426] 图168A至图168X示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图168A和图168E是肾上腺。图168B和图168F是乳腺。图168C和图168G是输卵管。图168D和图168H是肾脏。图168I和图168M是心肌。图168J和图168N是肝脏。图168K和图168O是肺。图168L和图168P是输尿管。图168Q和图168U是眼睛。图168R和图168V是大脑皮层。图168S和图168W是骨髓。图168T和图168X是骨骼肌。

[0427] 图169A至图169C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图169A示出了组织微阵列的照片。图169B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图169C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0428] 图170A至图170F示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图170A和图170D是2级浸润性导管癌的照片。图170B和图170E是2级浸润性导管癌的照片。图170C和图170F是2级浸润性导管癌的照片。

[0429] 图171A至图171C示出了用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图171A示出了组织微阵列的照片。图171B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图171C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0430] 图172A至图172F示出了来自用0.5ug/mL的N+20/C-27抗体31A1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图172A和图172D是1级腺癌的照片。图172B和图172E是2级腺癌的照片。图172C和图172F是3级腺癌的照片。

[0431] 图173A至图173C示出了用0.25ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图173A示出了组织微阵列的照片。图173B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图173C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0432] 图174A至图174X示出了来自用0.25ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图174A和图174E是肾上腺。图174B和图174F是乳腺。图174C和图174G是输卵管。图174D和图174H是肾脏。图174I和图174M是心肌。图174J和图174N是肝脏。图174K和图174O是肺。图174L和图174P是输尿管。图174Q和图174U

是眼睛。图174R和图174V是大脑皮层。图174S和图174W是骨髓。图174T和图174X是骨骼肌。

[0433] 图175A至图175C示出了用5.0ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的乳腺癌组织阵列1141的照片、阵列图和描述。图175A示出了组织微阵列的照片。图175B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图175C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0434] 图176A至图176F示出了来自用5.0ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图176A和图176D是2级浸润性导管癌的照片。图176B和图176E是2级浸润性导管癌的照片。图176C和图176F是2级浸润性导管癌的照片。

[0435] 图177A至图177C示出了用1.0ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的食道癌组织阵列ES1001的照片、阵列图和描述。图177A示出了组织微阵列的照片。图177B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图177C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0436] 图178A至图178F示出了来自用1.0ug/mL的N+20/C-27抗体32C1染色的食道癌组织阵列BC001113的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图178A和图178D是鳞状细胞癌的照片。图178B和图178E是腺癌的照片。图178C和图178F是鳞状细胞癌的照片。

[0437] 图179A至图179C示出了用12.5ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图179A示出了组织微阵列的照片。图179B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图179C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0438] 图180A至图180X示出了来自用12.5ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图180A和图180E是肾上腺。图180B和图180F是乳腺。图180C和图180G是输卵管。图180D和图180H是肾脏。图180I和图180M是心肌。图180J和图180N是肝脏。图180K和图180O是肺。图180L和图180P是输尿管。图180Q和图180U是眼睛。图180R和图180V是大脑皮层。图180S和图180W是骨髓。图180T和图180X是骨骼肌。

[0439] 图181A至图181C示出了用10.0ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的乳腺癌组织阵列BR1007的照片、阵列图和描述。图181A示出了组织微阵列的照片。图181B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图181C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0440] 图182A至图182F示出了来自用10.0ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的乳腺癌组织阵列BR1007的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图182A和图182D是淋巴结阳性的2级浸润性导管癌的照片。图182B和图182E是2级浸润性导管癌的照片。图182C和图182F是2级浸润性导管癌的照片。

[0441] 图183A至图183C示出了用12.5ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的胰腺癌组织阵列PA805c的照片、阵列图和描述。图183A示出了组织微阵列的照片。图183B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图183C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0442] 图184A至图184F示出了来自用12.5ug/mL的N+20/C-27抗体45C11染色的胰腺癌组织阵列PA805c的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图184A和图184D是2级乳头状腺癌的照片。图184B和图184E是2-3级导管癌的照片。图184C和图184F是3级浸润性腺癌的照片。

[0443] 图185A至图185C示出了用10.0ug/mL的N+9/C-9抗体3C5染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图185A示出了组织微阵列的照片。图185B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图185C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0444] 图186A至图186X示出了来自用10.0ug/mL的N+9/C-9抗体3C5染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图186A和图186E是肾上腺。图186B和图186F是乳腺。图186C和图186G是输卵管。图186D和图186H是肾脏。图186I和图186M是心肌。图186J和图186N是肝脏。图186K和图1860是肺。图186L和图186P是输尿管。图186Q和图186U是眼睛。图186R和图186V是大脑皮层。图186S和图186W是骨髓。图186T和图186X是骨骼肌。

[0445] 图187A至图187C示出了用10.0ug/mL的N+9/C-9抗体3C5染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图187A示出了组织微阵列的照片。图187B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图187C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0446] 图188A至图188F示出了来自用10.0ug/mL的N+9/C-9抗体3C5染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图188A和图188D是2级腺癌的照片。图188B和图188E是2级腺癌的照片。图188C和图188F是具有淋巴结受累的2-3级腺癌的照片。

[0447] 图189A至图189C示出了用15.0ug/mL的N+9/C-9抗体8A9染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图189A示出了组织微阵列的照片。图189B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图189C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0448] 图190A至图190X示出了来自用15.0ug/mL的N+9/C-9抗体8A9染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图190A和图190E是肾上腺。图190B和图190F是乳腺。图190C和图190G是输卵管。图190D和图190H是肾脏。图190I和图190M是心肌。图190J和图190N是肝脏。图190K和图1900是肺。图190L和图190P是输尿管。图190Q和图190U是眼睛。图190R和图190V是大脑皮层。图190S和图190W是骨髓。图190T和图190X是骨骼肌。

[0449] 图191A至图191C示出了用15.0ug/mL的N+9/C-9抗体8A9染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图191A示出了组织微阵列的照片。图191B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图191C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0450] 图192A至图192F示出了来自用15.0ug/mL的N+9/C-9抗体8A9染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图192A和图192D是2级腺癌的照片。图192B和图192E是2级腺癌的照片。图192C和图192F是2级腺癌的照片。

[0451] 图193A至图193C示出了用30.0ug/mL的N+9/C-9抗体17H6染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图193A示出了组织微阵列的照片。图193B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图193C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0452] 图194A至图194X示出了来自用30.0ug/mL的N+9/C-9抗体17H6染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图194A和图194E是肾上腺。图194B和图194F是乳腺。图194C和图194G是输卵管。图194D和图194H是肾脏。图194I和图194M是心肌。图194J和图194N是肝脏。图194K和图1940是肺。图194L和图194P是输尿管。图194Q和图194U是眼睛。图194R和图194V是大脑皮层。图194S和图194W是骨髓。图194T和图194X是骨骼肌。

[0453] 图195A至图195C示出了用30.0ug/mL的N+9/C-9抗体17H6染色的胰腺癌组织阵列PA805c的照片、阵列图和描述。图195A示出了组织微阵列的照片。图195B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图195C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0454] 图196A至图196F示出了来自用30.0ug/mL的N+9/C-9抗体17H6染色的胰腺癌组织阵列PA805c的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图196A和图196D是2级乳头状腺癌的照片。图196B和图196E是具有淋巴结受累的2-3级导管癌的照片。图196C和图196F是3级浸润

性腺癌的照片。

[0455] 图197A至图197C示出了用5.0ug/mL的N+9/C-9抗体39H5染色的FDA正常组织阵列1021的照片、阵列图和描述。图197A示出了组织微阵列的照片。图197B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图197C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0456] 图198A至图198X示出了来自用5.0ug/mL的N+9/C-9抗体39H5染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图198A和图198E是肾上腺。图198B和图198F是乳腺。图198C和图198G是输卵管。图198D和图198H是肾脏。图198I和图198M是心肌。图198J和图198N是肝脏。图198K和图1980是肺。图198L和图198P是输尿管。图198Q和图198U是眼睛。图198R和图198V是大脑皮层。图198S和图198W是骨髓。图198T和图198X是骨骼肌。

[0457] 图199A至图199C示出了用5.0ug/mL的N+9/C-9抗体39H5染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片、阵列图和描述。图199A示出了组织微阵列的照片。图199B示出了具有缩写组织描述符的阵列图。图199C详述具有非识别供体数据的组织微阵列的描述。

[0458] 图200A至图200F示出了来自用5.0ug/mL的N+9/C-9抗体39H5染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片，放大至6X和20X。图200A和图200D是2级腺癌的照片。图200B和图200E是2级腺癌的照片。图200C和图200F是2级腺癌的照片。

[0459] 图201A至图201C示出了测定通过用PSMGFR肽使动物免疫所产生的另一组抗体的结合的ELISA测定的图。图201A示出了与PSMGFR肽的结合。图201B示出了与N-10肽的结合。图201C示出了与C-10肽的结合。如可以看出的那样，没有抗体与C-10肽结合。F3、B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11全部与PSMGFR肽和N-10肽结合。

[0460] 图202A至图202C示出了用单克隆抗体1E4、单克隆抗体18B4或多克隆抗PSMGFR抗体SDIX染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片。18B4与PSMGFR肽的最N末端部分的GTINVHDVET表位结合，而1E4抗体与紧邻18B4表位且在其C末端的QFNQYKTEA表位结合。

[0461] 图203A至图203F示出了在胰腺癌阵列PA1003的位置A2处的组织样本的放大图像。图203A和图203B示出了用抗体1E4染色的样本。图203C和图203D示出了用抗体18B4染色的样本。图203E和图203F示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。

[0462] 图204A至图204D示出了在胰腺阵列PA1003的位置D4处的组织样本的放大图像。图204A和图204B示出了用抗体18B4染色的样本。图204C和图204D示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。

[0463] 图205A至图205D示出了在胰腺癌阵列PA1003的位置E1处的组织样本的放大图像。图205A和图205B示出了用抗体18B4染色的样本。图205C和图205D示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。

[0464] 图206A至图206D示出了在胰腺癌阵列PA1003的位置C3处的组织样本的放大图像。图206A和图206B示出了用抗体1E4染色的样本。图206C和图206D示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。

[0465] 图207A至图207D示出了在胰腺癌阵列PA1003的位置D1处的组织样本的放大图像。图207A和图207B示出了用抗体1E4染色的样本。图207C和图207D示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。

[0466] 图208A至图208C示出了胰腺癌阵列PA1003的照片。图208A示出了用多克隆抗体SDIX染色的样本。图208B示出了用抗体20A10染色的样本。图208C示出了用抗体29H1染色的

样本。

[0467] 图209A至图209D示出了用各种抗体染色的食道癌阵列ES1001的照片。图209A示出了用多克隆抗体SDIX染色的阵列。图209B示出了用抗体20A10染色的阵列。图209C示出了用抗体29H1染色的阵列。图209D示出了用抗体31A1染色的阵列。

[0468] 图210A至图210C示出了用各种抗体染色的胰腺癌阵列PA1003的照片。图210A示出了用多克隆抗体SDIX染色的阵列。图210B示出了用抗体20A10染色的阵列。图210C示出了用抗体29H1染色的阵列。

[0469] 图211A至图211C示出了ELISA实验的图，所述实验测量分泌到与huMNC2-CAR44 T细胞共培养的MUC1*阳性癌细胞的条件培养基中的IL-18的量，其中所述细胞还携带NFAT诱导型IL-18。图211A示出了分泌到与未转导的人T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图。图211B示出了分泌到与huMNC2-CAR44 T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图，所述细胞还携带插入到Foxp3增强子的一部分中的NFAT诱导型IL-18基因。图211C示出了分泌到与huMNC2-CAR44 T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图，所述细胞还携带插入到IL-2增强子的一部分中的NFAT诱导型IL-18基因。

[0470] 图212A至图212X示出了掺杂了不同百分比的被工程化成表达更多MUC1*的T47D细胞(绿色)的T47D乳腺癌细胞(红色)的照片。靶癌细胞已与具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞共培养，其中IL-18基因已插入Foxp3增强子/启动子或IL-2增强子/启动子中。图212A至图212C、图212I至图212K和图212Q至图212S示出了与未转导的T细胞共培养的癌细胞。图212D至图212F、图212L至图212N和图212T至图212V示出了与具有插入到Foxp3增强子/启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的hiMNC2-CAR44 T细胞共培养的癌细胞。图212G至图212H、图2120至图212P和图212W至图212X示出了与具有插入到IL-2增强子/启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的hiMNC2-CAR44 T细胞共培养的癌细胞。

[0471] 图213A至图213B示出了ELISA实验的图，在实验中测量了与MUC1*阳性癌细胞或MUC1阴性非癌性细胞共培养的具有插入到Foxp3增强子或启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的huMNC1-CAR44 T细胞的分泌到条件培养基中的IL-18的水平。图213A示出了与T47D乳腺癌细胞共培养的具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞的IL-18分泌，其中群体已掺杂了5％、10％或30％已用甚至更多MUC1*转染的T47D细胞。图213B示出了与非癌性MUC1阴性HEK293细胞共培养的具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞的IL-18分泌，其中细胞群体已掺杂了5％、10％或30％已用更多MUC1*转染的T47D细胞。

[0472] 图214A至图214X示出了T47D乳腺癌细胞(红色)或非癌性HEK293细胞(也是红色)的照片，其中两种细胞类型均掺杂了不同百分比的被工程化成表达更多MUC1*的T47D细胞(绿色)。这些靶癌细胞已与具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞共培养，其中IL-18基因已插入Foxp3增强子/启动子中。图214A至图214F示出了尚未掺杂被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214G至图214L示出了掺杂了5％被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214M至图214R示出了掺杂了10％被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214S至图214X示出了掺杂了30％被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214A-B、G-H、M-N和S-T示出了T47D乳腺癌细胞。图214C-F、I-L、O-R和U-X示出了HEK293细胞。如从图中可以看出的那样，IL-18的诱导分泌导致低MUC1*密度T47D细胞被杀

伤,但不诱导MUC1*阴性HEK293细胞的非特异性杀伤。

[0473] 图215A至图215C示出了重链CDR的共有序列,其中所述共有序列是与PSMGFR和N末端延伸的PSMGFR肽中的相同表位结合的每组抗体产生的。图215A示出了重链CDR1的共有序列。图215B示出了重链CDR2的共有序列。图215C示出了重链CDR3的共有序列。

[0474] 图216A至图216C示出了轻链CDR的共有序列,其中所述共有序列是与PSMGFR和N末端延伸的PSMGFR肽中的相同表位结合的每组抗体产生的。图216A示出了轻链CDR1的共有序列。图216B示出了轻链CDR2的共有序列。图216C示出了轻链CDR3的共有序列。

具体实施方式

[0475] 在本申请中,“一个(a)”和“一种(an)”用于指单个和多个对象。

[0476] 如本文所用,有时简而言之,多肽被表示为“转导或转染”到细胞中。在这些情况下,应理解,编码多肽序列的核酸被转导或转染到细胞中,因为多肽不可能被转导或转染到细胞中。

[0477] 如本文所用,有时当提及注射到动物中的细胞数量时或在上下文其他地方提及细胞数量时,“M”是指数百万,而“K”是指数千。

[0478] 如本文所用,使用各种单克隆抗体的可互换名称,诸如“MN-C2”,其可与“C2”、“Min-C2”和“MNC2”互换;“MN-E6”,其可与“E6”、“Min-E6”和“MNE6”互换;“MN-C3”,其可与“C3”、“Min-C3”和“MNC3”互换;和“MN-C8”,其可与“C8”、“Min-C8”和“MNC8”互换。本文提供的单克隆抗体遵循相同的惯例。

[0479] 如本文所用,置于抗体构建体之前的“h”或“hu”是人源化的简写。

[0480] 如本文所用,术语“抗体样”意指可被工程化以使得其包含抗体的部分但不是天然存在的抗体的分子。实例包括但不限于CAR(嵌合抗原受体)T细胞技术和Ylanthia®技术。CAR技术使用与T细胞的一部分融合的抗体表位,使得身体的免疫系统被引导以攻击特定的靶蛋白或细胞。Ylanthia®技术由“抗体样”文库组成,所述文库是合成人Fab的集合,然后筛选合成人Fab的与靶蛋白的肽表位的结合。然后可以将所选Fab区域工程化到支架或框架中,使得它们类似于抗体。

[0481] 如本文所用,“PSMGFR”是MUC1生长因子受体的一级序列的缩写,其由SEQ ID NO:2标识,并且因此不与六个氨基酸序列混淆。“PSMGFR肽”或“PSMGFR区”是指并入MUC1生长因子受体一级序列(SEQ ID NO:2)的肽或区域。

[0482] 如本文所用,“MUC1*”细胞外结构域主要由PSMGFR序列(GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:2))限定。因为MUC1切割的确切位点取决于剪切它的酶,并且切割酶取决于细胞类型、组织类型或细胞进化的时间而不同,所以MUC1*细胞外结构域的确切序列在N末端可能会有所不同。

[0483] 其他剪切的氨基酸序列可包括SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ ID NO:620);或

[0484] SVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ ID NO:621)。

[0485] 如本文所用,术语“PSMGFR”是MUC1生长因子受体的一级序列的首字母缩写词,如GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:2)所示出。在这方面,“N-数字”如“N-10PSMGFR”或简称为“N-10”、“N-15PSMGFR”或简称为“N-15”、或“N-20PSMGFR”或

简称为“N-20”是指PSMGFR的N末端缺失的氨基酸残基的数目。同样，“C-数字”如“C-10PSMGFR”或简称为“C-10”、“C-15PSMGFR”或简称为“C-15”、或“C-20PSMGFR”或简称为“C-20”是指PSMGFR的C末端缺失的氨基酸残基的数目。缺失和添加的混合也是可能的。例如，N+20/C-27是指以下野生型MUC1的肽片段，其中PSMGFR的N末端添加20个氨基酸并且C末端缺失27个氨基酸。

[0486] 如本文所用，“MUC1*的细胞外结构域”是指缺乏串联重复结构域的MUC1蛋白的细胞外部分。在大多数情况下，MUC1*是切割产物，其中MUC1*部分由缺乏串联重复序列的短细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质尾组成。MUC1切割的确切位置尚不清楚，可能是因为它似乎可以被多于一种酶切割。MUC1*的细胞外结构域将包括PSMGFR序列的大部分，但可能有额外的10-20个N末端氨基酸。

[0487] 如本文所用，“序列同一性”意指特定多肽或核酸与参考核酸或氨基酸序列的序列同源性，使得同源肽的功能与参考肽或核酸相同。这种同源性可能与参考肽非常接近，使得有时两个序列可能90％、95％或98％相同，但在结合或其他生物活性方面具有相同功能。

[0488] 如本文所用，“MUC1阳性”细胞是指表达MUC1、MUC1-Y或MUC1-Z或其他MUC1变体的基因的细胞。

[0489] 如本文所用，“MUC1阴性”细胞是指不表达MUC1的基因的细胞。

[0490] 如本文所用，“MUC1*阳性”细胞是指表达MUC1的基因的细胞，其中所述基因表达的蛋白是缺乏串联重复的跨膜蛋白，这可能是翻译后修饰、切割、可变剪接(alternative splicing)或用缺乏串联重复的MUC1蛋白转染或转导细胞的结果。

[0491] 如本文所用，“MUC1*阴性”细胞是指可能表达或可能不表达MUC1的基因但不表达缺乏串联重复的MUC1跨膜蛋白的细胞。

[0492] 如本文所用，“MUC1阳性”癌细胞是指过表达MUC1的基因、以异常模式表达MUC1(其中其表达不限于顶端边缘)和/或表达缺乏串联重复的MUC1的癌细胞。

[0493] 如本文所用，“MUC1阴性”癌细胞是指可能表达或可能不表达MUC1的基因但不过表达MUC1或不过表达缺乏串联重复的MUC1跨膜蛋白的癌细胞。

[0494] 如本文所用，“MUC1*阳性”癌细胞是指过表达缺乏串联重复的MUC1跨膜蛋白的癌细胞。

[0495] 如本文所用，“MUC1*阴性”癌细胞是指可能表达或可能不表达MUC1的基因但不过表达缺乏串联重复的MUC1跨膜蛋白的癌细胞。

[0496] 如本文所用，“构象表位”是指针对待结合的抗体需要以特定三维结构或构象存在的肽序列。然而，当肽序列呈三维结构或构象时，抗体结合，而当肽序列呈线性时则不结合。用于确定抗体是否与线性片段或构象表位结合的常用技术是使用抗体来探测变性蛋白质印迹。穿过变性凝胶使蛋白质和肽线性化。确定在变性蛋白质印记中不起作用但识别天然靶标(例如在完整细胞上表达的靶标)的抗体识别构象表位。如本文所用，抗体实际上可能与或可能不与“构象表位”结合，然而需要“构象表位”序列的存在来呈现三维结构，使得癌细胞上的MUC1*区域能够被对癌症治疗具有特异性的抗体结合。因此，构象表位是诱导抗体与癌细胞上的MUC1*区域结合的氨基酸序列。因此，可以使用术语“构象诱导肽序列”，其表示肽序列存在于较大肽内不是作为结合位点，而是通过形成促进抗体与较大肽结合的三维结构来诱导抗体与较大肽结合的肽序列。

[0497] 用于治疗或预防癌症的MUC1*抗体(抗PSMGFR)

[0498] 我们发现,切割形式的MUC1(SEQ ID NO:1)跨膜蛋白是一种生长因子受体,它推动了超过75%的所有人类实体瘤癌症的生长。切割形式的MUC1,我们称之为MUC1*(发音为muk 1星号),是一种强大的生长因子受体。酶促切割释放大部分MUC1细胞外结构域。它是包含截短的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质尾的剩余部分,称为MUC1*。MUC1的大部分细胞外结构域的切割和释放暴露了激活配体二聚NME1、NME6、NME8、$NME7_{AB}$、NME7-X1或NME7的结合位点。细胞生长测定表明,配体诱导的MUC1*细胞外结构域的二聚化促进生长(图1A至图1D)。用二价'bv'抗MUC1*抗体、单价'mv'或Fab、NM23-H1二聚体或NME7-AB处理MUC1*阳性细胞。二价抗MUC1*抗体刺激癌细胞的生长,而单价Fab抑制生长。经典的钟形曲线表明配体诱导的二聚化刺激生长。二聚NM23-H1,又名NME1,刺激MUC1*阳性癌细胞的生长,但抑制MUC1表达的siRNA消除其作用(图1C)。NME7-AB还刺激MUC1*阳性细胞的生长(图1D)。

[0499] MUC1*是癌症药物的完美靶标,因为它在超过75%的所有癌症中异常表达,并且可能在甚至更高比例的转移性癌症中过表达。在MUC1切割之后,其大部分细胞外结构域从细胞表面脱落。剩余部分具有截短的细胞外结构域,其至少包含一级生长因子受体序列PSMGFR(SEQ ID NO:2)。与PSMGFR序列结合的抗体,以及尤其是竞争性抑制激活配体(诸如NME蛋白,包括NME1、NME6、NME8、$NME7_{AB}$、NME7-X1和NME7)的结合的抗体,是理想的治疗剂,并且可作为独立抗体、并入双特异性抗体中的抗体片段或其可变区片段、或嵌合抗原受体(也称为CAR)用于治疗或预防MUC1阳性或MUC1*阳性癌症,在那时将它们转染或转导到免疫细胞中,然后施用于患者。

[0500] 治疗性抗MUC1*抗体可以是单克隆的、多克隆的、抗体模拟物、工程化抗体样分子、全抗体或抗体片段。抗体片段的实例包括但不限于Fab、scFv和scFv-Fc。人或人源化抗体优选用于治疗或预防癌症。在这些抗体样分子中的任一种中,可以引入突变以防止或最小化二聚体形成。单价或双特异性的抗MUC1*抗体是优选的,因为MUC1*功能被配体诱导的二聚化激活。典型的结合测定表明NME1和$NME7_{AB}$与MUC1*的PSMGFR肽部分结合(图2A、图2D)。此外,它们表明这些激活生长因子与MUC1*的近膜部分结合,因为如果缺少10个C末端氨基酸,它们便不与PSMGFR肽结合。类似地,当且只有10个C末端氨基酸存在时,抗MUC1*抗体MN-C2和MN-E6与PSMGFR肽结合(图2B、图2C)。抗体MN-C3和MN-C8与不同于MN-C2和MN-E6的表位结合,因为它们不依赖于PSMGFR肽的10个C末端氨基酸的存在(图2E、图2F)。抗体MN-C2、MN-E6或来源于它们的片段可以作为已转导到免疫细胞中的独立抗体或并入双特异性抗体、BiTE或嵌合抗原受体(也称为CAR)中来施用于患者以用于治疗或预防癌症。MNC2和MNE6以及其他竞争性抑制NME1和$NME7_{AB}$的结合的抗MUC1*抗体优选用作独立的抗体治疗剂。

[0501] 可以基于特定标准选择用作独立抗体治疗剂或用于整合到BiTE或CAR中的治疗性抗MUC1*抗体。可以使用在动物中产生单克隆抗体的典型方法产生亲本抗体。替代地,它们可以通过针对它们与MUC1*肽结合的能力筛选抗体和抗体片段文库来选择,所述MUC1*肽可以是:

[0502] (i)MUC1的PSMGFR区;

[0503] (ii)PSMGFR肽;

[0504] (iii)具有氨基酸序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-10)的肽

[0505] (iv)具有氨基酸序列

[0506] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-19)的肽

[0507] (v)具有氨基酸序列

[0508] NLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-23)的肽

[0509] (vi)具有氨基酸序列

[0510] ISDVSVSDVPFPFSAQSGA(N-26)的肽

[0511] (vii)具有氨基酸序列

[0512] SVSDVPFPFSAQSGA(N-30)的肽

[0513] (viii)具有氨基酸序列

[0514] QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-10/C-5)的肽

[0515] (ix)具有氨基酸序列

[0516] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(N-19/C-5)的肽或

[0517] (x)具有氨基酸序列

[0518] FPFSAQSGA(N-36)的肽。

[0519] 然后可以通过额外的筛选进一步对以这种方式产生或选择的所得抗体或抗体片段进行选择。例如,抗体或抗体片段基于它们与MUC1*阳性癌细胞或组织结合但不与MUC1阴性癌细胞或正常组织结合的能力而变得更优选。此外,如果抗MUC1*抗体或抗体片段与干细胞或祖细胞结合,则可以取消选择它们作为抗癌治疗剂。如果抗MUC1*抗体或抗体片段具有竞争性抑制激活配体与MUC1*的结合的能力,则它们变得更优选。图3A至图3C示出,MN-E6和MN-C2竞争性抑制激活配体NME1和NME7与MUC1*的结合。

[0520] 用于选择用于治疗被诊断患有MUC1阳性癌症、处于发展MUC1阳性癌症的风险中或怀疑患有MUC1阳性癌症的患者的抗MUC1*抗体的方法包括以下步骤中的一个或多个:选择抗体或抗体片段,其1)与PSMGFR肽结合;2)与N-10PSMGFR肽结合;3)与癌细胞结合;4)不与干细胞或祖细胞结合;并且5)竞争性抑制二聚NME1或NME7-AB与PSMGFR肽的结合。例如,图3A至图3C示出,单克隆MN-E6和MN-C2满足全部五个标准,而单克隆MN-C3和MN-C8不竞争性抑制激活配体NME1和NME7的结合(图3C)。回想到,MUC1*生长因子受体通过其细胞外结构域的配体诱导二聚化而激活。因此,理想的抗体治疗剂应不使MUC1*细胞外结构域二聚化。优选地,就这一点而言合适的抗体包括单价抗体(诸如在羊驼和骆驼中产生的那些)、Fab、scFv、单结构域抗体(sdAb)、scFv-Fc(只要Fc部分被构建为使得其不能同二聚化即可)。

[0521] FACS扫描示出,抗MUC1*抗体MN-C2和MN-E6与MUC1*阳性实体瘤癌细胞和MUC1*转染的细胞特异性结合但不与MUC1*阴性或MUC1阴性细胞结合。在一个实例中,人源化MN-C2 scFv示出与ZR-75-1(又名1500)MUC1*阳性乳腺癌细胞结合(图4A至图4C)。MN-E6示出与只有用MUC1*转染的MUC1阴性HCT-116结肠癌细胞结合。MN-E6还与MUC1*阳性癌细胞结合,诸如ZR-75-1(又名1500)MUC1*阳性乳腺癌细胞(图4D至图4F)。结合测定诸如ELISA、免疫荧光等全部证实MN-C2和MN-E6与PSMGFR肽和活MUC1阳性癌细胞结合。人源化抗MUC1*抗体是基于它们还与PSMGFR肽或MUC1阳性癌细胞结合的能力来选择的。图5示出人源化MN-C2 scFv以高亲和力与MUC1*肽PSMGFR结合,其中EC-50为约333nM。人源化MN-C2 scFv与Fab一样有效抑制MUC1*阳性癌细胞的生长,如图6A、6B中的一个实例所示。与亲本抗体一样,人源化scFv示出相同的结合模式。huMNE6-scFv与PSMGFR肽结合,与N-10肽结合,但不与C-10肽(SEQ ID NO:825)结合(图8)。鼠或人源化MNC3-scFv与PSMGFR肽结合,与N-10肽结合,并与

C-10肽结合(图9)。

[0522] MN-E6和MN-C2的Fab或来源于它们的可比的单链可变区在体外和体内有效抑制MUC1*阳性癌症的生长。在若干个实例中,抗MUC1*抗体的Fab在体内抑制人MUC1*阳性癌症的生长。在一种情况下,将免疫受损的小鼠植入人乳腺肿瘤,然后在肿瘤移植后用MN-E6 Fab进行治疗。图7A示出MN-E6 Fab有效抑制MUC1*阳性乳腺癌的生长。向植入90天雌激素丸的雌性nu/nu小鼠植入600万个已与Matrigel 50/50混合的T47D人乳腺癌细胞。选择携带的肿瘤为至少150mm^3且肿瘤体积连续增加三次的小鼠用于治疗。动物每周两次皮下注射80mg/kg MN-E6 Fab,并且相同数量的符合相同选择标准的小鼠注射单独媒介物(图7A)。

[0523] 在另一方面,MN-E6示出阻止前列腺癌的生长。图7B示出MN-E6 Fab有效抑制MUC1*阳性前列腺癌的生长。向雄性NOD/SCID小鼠植入600万个已与Matrigel 50/50混合的DU-145人前列腺癌细胞。选择携带的肿瘤为至少150mm^3且肿瘤体积连续增加三次的小鼠用于治疗。动物每48小时皮下注射160mg/kg MN-E6 Fab,并且相同数量的符合相同选择标准的小鼠注射单独媒介物(图7B)。肿瘤由两名研究人员每周两次独立测量并记录。统计数据由独立统计学家盲法计算,得到每个的P值为0.0001。抗MUC1*Fab抑制乳腺癌生长和前列腺癌生长。治疗对体重、骨髓细胞类型或数量没有影响。MN-E6 Fab有效抑制肿瘤的生长,而对照组的肿瘤继续生长直至处死。没有观察到或检测到治疗的不利影响。

[0524] MN-E6和MNC2的重组形式被构建成与Fab一样是单体的。在这种情况下,MN-E6是人源化的,并且MN-C2是人源化的。本领域技术人员已知有许多用于使抗体人源化的方法。除了人源化之外,还可以筛选人抗体文库以鉴定与PSMGFR结合的其他完全人抗体。

[0525] 人源化MN-E6可变区的单链,称为scF,被遗传工程化以使得其连接到抗体的Fc部分(SEQ ID NO:256和257)。Fc区赋予抗体片段用作治疗剂的某些益处。抗体的Fc部分募集补体,这通常意味着它可以募集免疫系统的其他方面,并由此扩大抗肿瘤应答,而不仅仅是抑制靶标。Fc部分的添加还增加抗体片段的半衰期(Czajkowsky DM,Hu J,Shao Z和Pleass RJ.(2012)Fc-fusion proteins:new developments and future perspectives.EMBO Mol Med.4(10):1015-1028)。然而,抗体的Fc部分同二聚化,这在基于抗MUC1*抗体的治疗剂的情况下不是最佳的,因为配体诱导的MUC1*受体二聚化刺激生长。因此,对于抗MUC1*抗癌治疗剂,优选抵抗二聚体形成的Fc区突变。制备使Fc突变体对二聚化具有抗性的铰链区的缺失和Fc区中的其他突变,并且其可用作治疗剂。

[0526] 人或人源化MN-E6抗体或抗体片段、Fab、MN-E6 scFv或huMN-E6 scFv-Fc_{mut}是有效的抗癌剂,其可被施用于被诊断患有MUC1或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1或MUC1*阳性癌症的风险中的人。

[0527] 人源化

[0528] 与-MUC1*的细胞外结构域结合的人源化抗体或抗体片段或完全人抗体优选用于治疗性用途。本文所述的用于使抗体人源化的技术只是本领域技术人员已知的多种方法中的几种。本发明不意在受用于使抗体人源化的技术限制。

[0529] 人源化是将治疗性抗体(通常是小鼠单克隆抗体)的非人区域替换为人区域而不改变其结合特异性和亲和力的过程。人源化的主要目标是降低治疗性单克隆抗体在施用于人时的免疫原性。三种不同类型的人源化是可能的。第一,通过用人恒定区替换抗体的非人恒定区来制备嵌合抗体。此种抗体将包含小鼠Fab区并将包含约80%-90%的人序列。第二,

通过将小鼠CDR区(负责结合特异性)移植到人抗体的可变区上,替换人CDR来制备人源化抗体(CDR移植法)。此种抗体将包含约90%-95%的人序列。第三也是最后,可以通过噬菌体展示(其中筛选人抗体文库以选择抗原特异性人抗体)或通过使表达人抗体的转基因小鼠免疫来产生完全人抗体(100%人序列)。

[0530] 用于使抗体人源化的一般技术大致如下实施。单克隆抗体在宿主动物中产生,通常在小鼠中产生。然后针对与靶标结合的亲和力和特异性筛选单克隆抗体。一旦鉴定出具有所需效果和所需特征的单克隆抗体,就对其进行测序。然后将动物产生的抗体的序列与许多人抗体的序列进行比对,以便找到具有与动物抗体最同源的序列的人抗体。采用生物化学技术将人抗体序列和动物抗体序列粘贴在一起。通常,将非人CDR移植到与非人抗体具有最高同源性的人抗体中。这个过程可以产生许多需要测试的候选人源化抗体,以鉴定出哪种或哪些抗体具有所需的亲和力和特异性。

[0531] 一旦产生了人抗体或人源化抗体,可将其进一步修饰以用作Fab片段、完全抗体或抗体样实体,诸如包含可变区的单链分子,诸如scFv或scFv-Fc。在一些情况下,需要使抗体或抗体样分子的Fc区发生突变以使得其不二聚化。

[0532] 除了将人序列引入非人物种产生的抗体中的方法之外,还可以通过用抗原的肽片段筛选人抗体文库来获得完全人抗体。通过用具有PSMGFR N-10肽的序列的肽筛选人抗体文库来产生具有像MN-E6或MN-C2的功能的完全人抗体。基于小鼠单克隆抗体MN-E6和MN-C2的序列产生人源化抗MUC1*抗体。在本发明的一个方面,用有效量的鼠或骆驼MNC2、MNE6、20A10(SEQ ID NO:1574-1581)、3C2B1(SEQ ID NO:1572-1573)、5C6F3、25E6(SEQ ID NO:1598-1601)、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11治疗被诊断患有MUC1*阳性癌症的患者。在本发明的另一方面,用有效量的人源化MN-E6或MN-C2治疗被诊断患有MUC1*阳性癌症的患者。在一个优选实施方案中,用有效量的人源化MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11治疗被诊断患有MUC1*阳性癌症的患者。在本发明的另一方面,用有效量的人源化单价MNC2、MNE6、20A10(SEQ ID NO:1574-1581)、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11治疗被诊断患有MUC1*阳性癌症的患者,其中单价意指对应的Fab片段、对应的scFv或对应的scFv-Fc融合物。在一个优选实施方案中,用有效量的MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的人源化scFv或单体人源化scFv-Fc治疗被诊断患有MUC1*阳性癌症的患者。由于MUC1*生长因子受体通过配体诱导的其细胞外结构域的二聚化来激活,并且由于抗体的Fc部分同二聚化,所以优选包含Fc部分的构建体使用突变的Fc区,以防止或最小化二聚化。

[0533] 与MUC1*受体的细胞外结构域的PSMGFR(SEQ ID NO:2)肽并且更具体地N-10肽结合的抗体是有效的抗癌治疗剂,其有效治疗或预防MUC1*阳性癌症。已表明它们抑制激活配体二聚NME1(SEQ ID NO:1781)和$NME7_{AB}$(SEQ ID NO:827)与MUC1*的细胞外结构域的结合。与PSMGFR序列结合的抗MUC1*抗体抑制MUC1*阳性癌细胞的生长,特别是在它们抑制配体诱导的受体二聚化的情况下。已证明抗MUC1*抗体的Fab阻断动物的肿瘤生长。因此,与MUC1*的细胞外结构域结合的抗体或抗体片段将有益于治疗癌症,其中癌性组织表达MUC1*。

[0534] 优选与MUC1*的PSMGFR区域结合或与合成PSMGFR肽结合的抗体。我们已经鉴定了若干种与MUC1*的细胞外结构域结合的单克隆抗体。此组中是小鼠单克隆抗体MNC2(SEQ ID

NO:118-131、144-158、163-164、168-181、194-209)、MNE6(SEQ ID NO:12-25、39-59、65-78、93-114)、20A10(SEQ ID NO:988-1019、1574-1597、1659-1666)、3C2B1(SEQ ID NO:1386-1413、1572-1573)、5C6F3(SEQ ID NO:1356-1385)、25E6(SEQ ID NO:1020-1051、1598-1617、1667-1674)、18G12(SEQ ID NO:956-987)、28F9(SEQ ID NO:1052-1083)、1E4(SEQ ID NO:1116-1227)、B12(SEQ ID NO:1414-1431、1733-1742)、B2(SEQ ID NO:1432-1459)、B7(SEQ ID NO:1460-1487)、B9 SEQ ID NO:1544-1571)、8C7F3(SEQ ID NO:1488-1515)或H11(SEQ ID NO:1516-1543),对其可变区进行测序并给出为MN-E6 SEQ ID NO:12-13和65-66以及MN-C2 SEQ ID NO:118-119和168-169。这些抗体的CDR构成了抗体的识别单元,并且是移植到人抗体中时应保留的小鼠抗体的最重要的部分。每个小鼠单克隆的CDR的序列为如下,重链序列之后是轻链:MN-E6 CDR1(SEQ ID NO:16-17和69-70)CDR2(SEQ ID NO:20-21和73-74)CDR3(SEQ ID NO:24-25和77-78),MN-C2 CDR1(SEQ ID NO:122-123和172-173)CDR2(SEQ ID NO:126-127和176-177)CDR3(SEQ ID NO:130-131和180-181)。在一些情况下,通过建模被认为对CDR的三维结构很重要的框架区的部分也从小鼠序列导入。

[0535] 单克隆抗体MN-E6和MN-C2对出现在癌细胞上时的MUC1*具有较高亲和力。单克隆抗体MN-C3和MN-C8对出现在干细胞上时的MUC1*具有较高亲和力。

[0536] 所有四种抗体都已被人源化,所述过程得到了每种抗体的若干人源化形式。来源于小鼠抗体的可变区的CDR被以生物化学方式移植到同源人抗体可变区序列中。MN-E6(SEQ ID NO:38-39和93-94)、MN-C2(SEQ ID NO:144-145和194-195)、MN-C3(SEQ ID NO:439-440和486-487)和MN-C8(SEQ ID NO:525-526和543-544)的人源化可变区通过将小鼠CDR移植到同源人抗体的可变区来产生。然后将人源化重链可变构建体融合到人IgG1重链恒定区(SEQ ID NO:58-59)或人IgG2重链恒定区(SEQ ID NO:54-55)的恒定区中,然后将其与融合到人κ链(SEQ ID NO:109-110)或人λ链(SEQ ID NO:113-114)恒定区的人源化轻链可变构建体配对。其他IgG同种型可用作恒定区,包括IgG3或IgG4。

[0537] 产生了融合到IgG2重链(SEQ ID NO:52-53)和IgG1重链(SEQ ID NO:56-57)的人源化MN-E6可变区、融合到IgG1重链(SEQ ID NO:157-158)或IgG2重链(SEQ ID NO:163-164)中的人源化MN-C2可变区(其中所述重链与λ轻链(SEQ ID NO:111-112和216-219)或κ链(SEQ ID NO:107-108和210-213)配对)以及人源化MN-C3(SEQ ID NO:455-456、453-454和500-501、502-503)和MN-C8(SEQ ID NO:541-542、539-540和579-580、581-582)抗体的实例。哪种IgG恒定区与人源化可变区融合取决于所需的效果,因为每个同种型都有其自身的特征活性。人恒定区的同种型是基于诸如是否需要抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC)的考量来选择的,但也可以取决于在基于细胞的蛋白质表达系统中产生的抗体的产量。在一个优选的实施方案中,将人源化抗MUC1*抗体或抗体片段施用于被诊断患有MUC1阳性癌症或处于发展MUC1阳性癌症的风险中的人。

[0538] 一种用于测试和选择对治疗患有癌症或处于发展癌症的风险中的人最有用的人源化抗MUC1*抗体的方法是测试它们抑制激活配体与MUC1*细胞外结构域结合的能力。二聚NME1可以与MUC1*细胞外结构域结合并使其二聚化,并且因此刺激癌细胞生长。因此,与NME1竞争结合MUC1*细胞外结构域的抗体和抗体片段是抗癌剂。$NME7_{AB}$是MUC1*的另一种激活配体。在一些情况下,优选鉴定阻断NME7或NME7-X1的$NME7_{AB}$截短或切割产物与MUC1*细胞外结构域的结合的抗体。与NME7和NME7变体竞争结合MUC1*细胞外结构域的抗体和抗体片

段作为抗癌治疗剂是有效的。这些抗体包括但不限于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11以及这些抗体的单链型式(诸如scFv)及其人源化型式。其他NME蛋白也与MUC1或MUC1*结合,包括NME6和NME8。与这些蛋白质竞争结合MUC1*的抗体也可用作治疗剂。在一个优选的实施方案中,将鼠、骆驼、人或人源化抗MUC1*抗体或抗体片段施用于被诊断患有MUC1阳性癌症或处于发展MUC1阳性癌症的风险中的人。在一个更优选的实施方案中,将来源于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的人源化序列的单链抗体片段或单体scFv-Fc融合物施用于被诊断患有MUC1阳性癌症或处于发展MUC1阳性癌症的风险中的人。

[0539] 单链可变片段scFv或其他产生单价抗体或抗体样蛋白的形式也是可用的。在一些情况下,需要防止MUC1*细胞外结构域的二聚化。已表明单链可变片段、Fab和其他单价抗体样蛋白可与MUC1*的细胞外结构域有效结合并阻断MUC1*二聚化。这些单链可变片段、Fab和其他单价抗体样分子在体外和异种移植了人MUC1阳性癌细胞的动物中有效阻断癌症生长。因此,人源化单链可变片段或单价抗MUC1*抗体或抗体样分子作为抗癌治疗剂将非常有效。因此,与MUC1*细胞外结构域或PSMGFR肽结合的此类人源化单链抗体、Fab和其他单价抗体样分子可用作抗癌治疗剂。抗MUC1*单链可变片段是通过将与MUC1*细胞外结构域结合或与PSMGFR肽结合的抗体的非人CDR移植到同源可变区人抗体的框架中来产生的。然后将所得人源化重链和轻链可变区通过合适的接头彼此连接,其中接头应该是柔性的并且长度应允许重链与轻链结合但阻止一个分子的重链与另一个分子的轻链结合。例如约10-15个残基的接头。优选地,接头包括$[(甘氨酸)_4(丝氨酸)_1]_3$(SEQ ID NO:401-402),但不限于此序列,因为其他序列也是可能的。

[0540] 在一个方面,将MN-E6(SEQ ID NO:38-39和93-94)、MN-C2(SEQ ID NO:144-145和194-195)或本发明的其他抗体的人源化可变区以生物化学方式移植到通过接头连接重链和轻链的构建体中。产生了包含来自MN-E6和MN-C2的可变区的人源化序列的人源化单链抗MUC1*抗体的实例。产生了若干人源化MN-E6单链蛋白(SEQ ID NO:232-237)。产生了若干人源化MN-C2单链蛋白(SEQ ID NO:238-243)。在一个优选的实施方案中,将人源化抗MUC1*抗体片段包括可变片段、scFv抗体片段MN-E6 scFv、MN-C2 scFv、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11scFv施用于被诊断患有MUC1阳性癌症或处于发展MUC1阳性癌症的风险中的人。

[0541] 本发明的一方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法,其中向患者施用有效量的单体MN-E6 scFv、MN-C2 scFv或MN-E6 scFv-Fc、MN-C2 scFv-Fc、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11,其中抗体可变片段部分是人的或已被人源化,并且其中抗体样蛋白的Fc部分已被突变以使得其抵抗二聚体形成。

[0542] CAR T和癌症免疫疗法技术

[0543] 在本发明的另一方面,使用若干不同的嵌合抗原受体,将抗MUC1*抗体片段的一些或全部单链部分以生物化学方式融合到免疫系统分子上,即'CAR'策略。这个想法是将抗体的识别部分(通常作为单链可变片段)与具有跨膜结构域和能够传递激活免疫系统的信号的细胞质尾的免疫系统分子融合。识别单元可以是抗体片段、单链可变片段、scFv或肽。在

一个方面,CAR的细胞外结构域的识别部分由来自MN-E6(SEQ ID NO:38-39和93-94)、MN-C2(SEQ ID NO:144-145和194-195)、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的人源化可变区的序列组成。可并入CAR、BiTE或ADC中的本发明的鼠或人源化抗体或其单链片段scFv的实例给出为:3C2B1(SEQ ID NO:1572-1573)、20A10(SEQ ID NO:1574-1581)、25E6(SEQ ID NO:1598-1601)。在另一方面,它由来自单链可变片段的序列组成。给出单链构建体的实例。产生了若干人源化MN-E6单链蛋白scFv(SEQ ID NO:232-237)。产生了若干人源化MN-C2单链蛋白scFv(SEQ ID NO:238-243)。CAR的跨膜区可以来源于CD8、CD4、抗体结构域或其他跨膜区,包括近端细胞质共刺激结构域的跨膜区,诸如CD28、4-1BB等。CAR的细胞质尾可以由一个或多个发出免疫系统激活信号的基序组成。这组细胞质信号传导基序,有时称为共刺激细胞质结构域,包括但不限于CD3-ζ、CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICAm-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD5、CD7和Fc受体γ结构域。最小CAR可能具有CD3-ζ或Fc受体γ结构域,然后在细胞质尾串联上述结构域中的一个或两个。在一个方面,细胞质尾包含CD3-ζ、CD28、4-1BB和/或OX40。

[0544] 靶向MUC1*的CAR的细胞外结构域识别单元可以包含任何非人、人源化或人抗体的可变区,其能够与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)或N-10肽的至少12个连续氨基酸结合。在一个方面,CAR的MUC1*靶向部分包含来自非人、人源化或人MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的可变区。以鼠或人源化形式并入CAR的本发明的一些抗体的实例给出为20A10(SEQ ID NO:1582-1597)和25E6(SEQ ID NO:1602-1617)。在人源化过程中,可以将抗体CDR插入多个不同的框架区中;作为证明,我们产生了三种型式的人源化20A10,它们仅在框架区有所不同。这些已并入CAR(SEQ ID NO:1675、1678、1685)中,其在转导到人T细胞中时,能够识别表达靶标MUC1*的细胞并杀伤它们。在一个方面,CAR的细胞外结构域识别单元基本上由人源化MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11单链可变片段scFv组成。CAR的跨膜区可以来源于CD8(SEQ ID NO:363-364),或者可以是CD3-ζ、CD28、41bb、OX40的跨膜结构域或其他跨膜区(SEQ ID NO:361-372),并且具有靶向MUC1*细胞外结构域的抗体片段的CAR的细胞质结构域可以由选自包含免疫系统共刺激细胞质结构域的组中的一个或多个组成。免疫系统共刺激结构域的组包括但不限于CD3-ζ、CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、ICAm-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD5、CD7和Fc受体γ结构域(SEQ ID NO:373-382)。

[0545] 可以将所述的CAR转染或转导到免疫系统的细胞中。在一个优选的实施方案中,将靶向MUC1*的CAR转染或转导到T细胞中。在一个方面,T细胞是CD3+/CD28+T细胞。在另一种情况下,它是树突细胞。在另一种情况下,它是B细胞。在另一种情况下,它是肥大细胞。在又一种情况下,它是自然杀伤NK细胞。受体细胞可以来自患者或供体。如果来自供体,它可以被工程化成去除会触发排斥的分子。可以将用本发明的CAR转染或转导的细胞离体或在体外扩增,然后施用于患者。施用途径选自包括但不限于骨髓移植、静脉注射、原位注射或移植的组。在一个优选的实施方案中,将靶向MUC1*的CAR施用于被诊断患有MUC1阳性癌症或处于发展MUC1阳性癌症的风险中的人。

[0546] 有许多可能的抗MUC1*CAR构建体,可以将其转导到T细胞或其他免疫细胞中以用于治疗或预防MUC1*阳性癌症。CAR由模块组成,并且一些模块的身份相对不重要,而其他模块的身份则至关重要。

[0547] 我们和其他人已表明,细胞内信号传导模块,诸如CD3-ζ(SEQ ID NO:373-376)、CD28(SEQ ID NO:377-378)和41BB(SEQ ID NO:379-380),单独或以组合方式刺激免疫细胞扩增、细胞因子分泌和免疫细胞介导的靶向肿瘤细胞的杀伤(PulèMA,Straathof KC,Dotti G,Heslop HE,Rooney CM和Brenner MK(2005)A chimeric T cell antigen receptor that augments cytokine release and supports clonal expansion of primary human T cells.Mol Ther.12(5):933-941;Hombach AA,Heiders J,Foppe M,Chmielewski M和Abken H.(2012)OX40costimulation by a chimeric antigen receptor abrogates CD28 and IL-2induced IL-10secretion by redirected CD4(+)T cells.Oncoimmunology.1(4):458-466;Kowolik CM,Topp MS,Gonzalez S,Pfeiffer T,Olivares S,Gonzalez N,Smith DD,Forman SJ,Jensen MC和Cooper LJ.(2006)CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells.Cancer Res.66(22):10995-11004;Loskog A,Giandomenico V,Rossig C,Pule M,Dotti G和Brenner MK.(2006)Addition of the CD28 signaling domain to chimeric T-cell receptors enhances chimeric T-cell resistance to T regulatory cells.Leukemia.20(10):1819-1828;Milone MC,Fish JD,Carpenito C,Carroll RG,Binder GK,Teachey D,Samanta M,Lakhal M,Gloss B,Danet-Desnoyers G,Campana D,Riley JL,Grupp SA和June CH.(2009)Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo.Mol Ther.17(8):1453-1464;Song DG,Ye Q,Carpenito C,Poussin M,Wang LP,Ji C,Figini M,June CH,Coukos G,Powell DJ Jr.(2011)In vivo persistence,tumor localization,and antitumor activity of CAR-engineered T cells is enhanced by costimulatory signaling through CD137(4-1BB).Cancer Res.71(13):4617-4627)。本发明的抗体,包括但不限于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的片段,也可以并入具有突变的细胞质尾(诸如突变的酪氨酸或ITAM)的CAR中。在上文所述的CAR中的任一种中,细胞质尾可包含减弱信号传导的突变。此类突变包括但不限于突变成抑制磷酸化和信号传导的酪氨酸(Salter等人,2018)。在上文所述的CAR中的任一种中,CD3-ζ的ITAM可突变成抑制或减弱信号传导(Feucht等人2019)。在上文所述的CAR中的任一种中,细胞质尾的CD3可包含ITAM中的突变,包括被称为1XX的那些突变。在以下序列中给出了并入具有CD3-ζ的ITAM中1XX突变的CAR中的本发明的抗体的实例:MNC2(SEQ ID NO:1618-1625)、MNE6(SEQ ID NO:1626-1633)、20A10(SEQ ID NO:1590-1595)、25E6(SEQ ID NO:1610-1617)。我们注意到可以将抗体的CDR插入到许多不同框架区的背景中。例如,将20A10 CDR插入到三组不同框架区(SEQ ID NO:1692、1699和1706)中,并且全部能够在转导到T细胞中时发挥作用。在上文所述的CAR中的任一种中,可将T细胞工程化成过表达c-Jun,作为抑制T细胞耗竭的方法(Lynn等人2019)。可以在用于CAR和本发明的其他组合物的基因上游使用多种启动子,包括使用CRISPR、睡美人(Sleeping Beauty)或用于定点插入基因的类似技术在细胞中插入到天然存在的启动子中,诸如TRAC基因座。其中常用的启动子是CMV启动子、或迷你CMV(SEQ ID NO:1634)、最小IL-2启动子(SEQ ID NO:1635)、或最小启动子minip(SEQ ID NO:1636)。

[0548] 可以将包含被称为MN-E6或MN-C2的单克隆抗MUC1*抗体的可变结构域的单链抗体片段工程化到一组CAR中。然后将靶向MUC1*的CAR单独或以组合的方式转导到免疫细胞中。当用呈递MUC1*肽的表面、用MUC1*转染的抗原呈递细胞或MUC1*阳性癌细胞进行攻击时，用靶向MUC1*的CAR转导的免疫细胞引发免疫应答，包括细胞因子释放、靶向细胞的杀伤和免疫细胞的扩增。

[0549] 例如，编码本文所述的CAR和激活的T细胞诱导基因的基因可以使用病毒来病毒转导到免疫细胞中，或插入到细胞启动子或增强子(诸如TRAC(T细胞受体α链)基因座)中的一个的下游区域中。可以使用病毒递送系统和病毒载体，包括但不限于逆转录病毒包括γ-逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒、杆状病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、溶瘤病毒、HF10、T-Vec等。除了病毒转导之外，可以使用诸如CRISPR技术、CRISPR-Cas9和CRISPR-CPF1、TALEN、睡美人转座子系统和SB 100X的方法将本文所述的CAR和激活的T细胞诱导基因直接拼接到受体细胞的基因组中。

[0550] 类似地，构成CAR的非靶向部分(诸如细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质结构域的近膜部分)的分子的身份对靶向MUC1*的CAR的功能不是必需的。例如，细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质结构域的近膜部分可以由CD8、CD4、CD28的部分或通用抗体结构域诸如Fc、CH2CH3或CH3组成。此外，CAR的非靶向部分可以是这些分子或其他家族成员中的一个或多个的部分的复合物。

[0551] 本发明的一方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法，其中向患者施用有效量的已用靶向MUC1*的CAR转导的免疫细胞。在本发明的另一方面，免疫细胞是从患者分离的T细胞，然后将其用CAR转导，其中CAR的靶向头部与MUC1*结合，并且在转导的T细胞扩增后，将有效量的CAR T细胞施用于患者。在本发明的在又一方面，免疫细胞是从患者分离的T细胞，然后将其用CAR转导，其中CAR的靶向头部包含MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的部分，并且在任选的转导的T细胞扩增后，将有效量的CAR T细胞施用于患者。

[0552] 抗MUC1*靶向抗体的特异性

[0553] 如这些实验所证明的，CAR的关键部分是将免疫细胞引导至肿瘤细胞的抗体片段。如我们将在下一节中示出的，MN-E6和MN-C2对于在肿瘤细胞上表达的MUC1*形式具有特异性。CAR的下一个最重要的部分是携带免疫系统共刺激结构域的细胞质尾。这些结构域的身份调节免疫应答的程度，但不影响特异性。如所示出的，CAR跨膜部分的身份是最不重要的。似乎只要跨膜部分具有一定的灵活性并且长度足以允许抗体片段到达其在肿瘤细胞上的同源受体，就足够了。包含MN-E6靶向抗体片段和细胞内共刺激结构域41BB和CD3-ζ但具有多种不同细胞外、跨膜和短细胞质尾的CAR全部都起作用，因为它们在刺激宿主T细胞扩增的同时，特异性地杀伤靶向的细胞。

[0554] 证明抗体特异性的最准确方法是测试正常人组织样本相比于癌性组织样本的抗体。MN-C2和MN-E6示出与MUC1或MUC1*阳性癌细胞特异性结合。使用若干抗MUC1或MUC1*抗体测定若干乳腺肿瘤阵列。基本上，涉及来自1,200多名不同乳腺癌患者的乳腺癌组织样本的连续切片的研究示出，很少有全长MUC1保留在乳腺癌组织上。绝大多数表达的MUC1是MUC1*，并被MN-C2染色。通过Clarient Diagnostics进行分析，并使用Allred方法对组织染

色进行评分。例如,图10示出了用VU4H5(与串联重复结合的可商购获得的抗MUC1抗体)或与MUC1*结合的MN-C2染色的乳腺癌组织阵列的连续切片。图10和图11是用识别MUC1-FL(全长)的VU4H5或识别癌性MUC1*的MN-C2染色的乳腺癌组织阵列的照片。使用组合强度分数和分布分数的Allred评分方法对组织染色进行评分。组织阵列的照片下方是展示结果的颜色编码图。如可以看出的那样,尽管如基于核酸的诊断所证明的,已发表的报告称MUC1在超过96%的所有乳腺癌中异常表达,但用VU4H5染色的阵列非常浅,并且许多组织根本没有染色。相比之下,用MN-C2染色的阵列非常暗(图中红色相对于黄色或白色)。此外,许多组织根本没有被抗全长MUC1染色,但被MN-C2染色得非常深(参见图中的绿色框)。类似地,我们用人源化MN-E6 scFv-Fc染色正常或癌性乳腺组织。抗体片段被生物素化,所以它可以通过基于链霉亲和素的二抗进行可视化。如从图12中可以看出的那样,hMN-E6 scFv-Fc不染色正常乳腺组织但染色癌性乳腺组织。此外,染色的强度和均匀性随着患者肿瘤等级和/或转移等级而增加(图12至图13)。类似地,hMN-E6 scFv-Fc不染色正常肺组织但染色肺癌组织(图14至图18),并且染色的强度和分布随着肿瘤等级或转移等级的增加而增加。图19示出了用5ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc生物素化抗MUC1*抗体染色,然后用链霉亲和素HRP二抗染色的正常小肠和癌性小肠组织的照片。A)是正常的小肠组织。B)是来自图中所示患者的小肠癌。C、D是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图20示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的正常小肠组织的照片。A-D是正常的小肠组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图21示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的癌性小肠组织的照片。A-D是来自图中所示患者的癌性小肠组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图22示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的癌性小肠组织的照片。A-D是来自图中所示患者的癌性小肠组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图23示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的正常结肠组织的照片。A-D是正常的结肠。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图24示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。A-D是来自图中所示转移性患者的结肠癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图25示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。A-D是来自图中所示2级患者的结肠癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图26示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的结肠癌组织的照片。A-D是来自图中所示转移性患者的结肠癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图27示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。A-D是来自图中所示患者的前列腺癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图28示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。A-D是来自图中所示患者的前列腺癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。图29示出了用50ug/mL人源化MN-E6-scFv-Fc抗MUC1*抗体染色,然后用山羊抗人HRP二抗染色的前列腺癌组织的照片。A-D是来自图中所示患者的前列腺癌组织。E-H是用单独二抗染色的对应系列切片的照片。

[0555] 本发明的一个方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法，其中从患者的癌症获得样本，并且测试其与结合PSMGFR SEQ ID NO:2或更具体地结合N-10肽的抗体的反应性。然后用scFv、scFv-Fc或CAR T治疗患者，所述scFv、scFv-Fc或CAR T包含来自与他们的癌症样本反应的抗体的抗体可变片段或者可以选自MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11。本发明的另一方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法，其中从患者的癌症获得样本，并测试其与MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的反应性；然后用包含与他们的癌症样本反应的抗体的部分的抗体、抗体片段、scFv、scFv-Fc-mut、BiTE或CAR T治疗患者。

[0556] 如我们先前所报道的，它是MUC1*，跨膜切割产物，而不是全长MUC1，是驱动肿瘤生长的生长因子受体。激活MUC1*的生长因子与异位位点结合，所述异位位点仅在MUC1的串联重复部分切割和释放后暴露。本发明的抗体，像激活生长因子，不能与全长MUC1结合。FACS分析清楚地表明，抗MUC1*抗体MNC2不能与HCT-116MUC1阴性细胞结合(图35A)，如果将这些细胞用MUC1*转染，则与这些细胞稳健结合(图35B)，但不会与用全长MUC1转染的HCT细胞结合(图35C)。可商购获得的抗串联重复抗体VU4H5清楚地识别全长MUC1(图35D)。

[0557] 我们发现MUC1可以被多于一种切割酶切割成MUC1*，并且切割位点影响其折叠并因此影响哪种单克隆抗体能够识别这种形式的MUC1*。不同的癌细胞或癌性组织表达不同的切割酶。我们对不同的癌细胞系测试了各种切割酶抑制剂，并且发现抑制一种癌细胞系中的MUC1切割的抑制剂不抑制另一种癌细胞系中的MUC1切割。类似地，PCR实验表明切割酶在不同细胞或细胞系中以不同水平表达。例如，骨髓的造血干细胞表达被单克隆抗体MNC3识别但不被MNE6或MNC2识别的MUC1*(图39)。DU145前列腺癌细胞和T47D乳腺癌细胞的生长被MNC2和MNE6的Fab抑制，但不被MNC3或MNC8的Fab抑制，表明癌细胞系表达被MNE6和MNC2识别但不被MNC3或MNC8识别的MUC1*(图42)。PCR实验表明，骨髓的CD34阳性细胞表达的MMP2是T47D乳腺癌细胞的约2,500倍，并且ADAM28是其约350倍，而DU145前列腺癌细胞表达的ADAM TS16是T47D乳腺癌细胞的约2,000倍，MMP14是其约400倍，并且MMP1是其约100倍(图43和图44)。相反，T47D乳腺癌细胞表达的MMP9是骨髓细胞的约80倍，并且是DU145前列腺癌细胞的约两倍。测试了各种切割酶抑制剂在不同种类的癌细胞中抑制切割的能力。

[0558] 使用靶向MUC1*的细胞外结构域的抗体、抗体片段和CAR的一般策略

[0559] 在本发明的一个方面，将第二因子(其可以是切割酶、抗体、细胞因子或第二CAR)和CAR转导到同一T细胞中。在本发明的另一方面，第二因子在诱导型启动子上，使得当CAR与靶向的癌细胞接合时其表达被激活。在一些情况下，第二因子的表达受诱导型启动子控制。在本发明的一个方面，当免疫细胞被激活时，例如当它识别或接合其靶标时，第二因子的表达被诱导。在一个实例中，T细胞用第二因子转染或转导，其表达在T细胞识别靶癌细胞时被诱导。一种方式是在NFAT蛋白表达或易位到细胞核时或之后不久诱导第二因子的表达。例如，将来源于NFAT启动子区域的序列置于第二因子基因的上游。以这种方式，当与NFAT蛋白的启动子结合的转录因子以足以与NFAT蛋白结合并诱导NFAT蛋白的转录的浓度存在时，它们还将与在用于第二因子转录的序列前面的工程化的相同启动子结合。NFAT蛋

白质可以是NFAT1(也称为NFATc2)、NFAT2(也称为NFATc或NFATc1)、NFAT3(也称为NFATc4)、NFAT4(也称为NFATc3)或NFAT5。在本发明的一个方面,NFAT是NFATc1、NFATc3或NFATc2。在本发明的一个方面,NFAT是NFAT2,也称为NFATc1。SEQ ID NO:646示出了NFAT2的上游转录调控区的核酸序列。NFAT基因的启动子序列可包括例如核酸序列SEQ ID NO:781-783或SEQ ID NO:815,但可以看出,可通过制备启动子的片段、延伸或突变并测试启动子相对于第二因子表达的强度来获得用于第二因子表达的最佳序列或最小序列。在本发明的一个方面,NFAT2的转录调控区被工程化在编码第二因子的基因的上游,所述第二因子是对于切割酶MMP9(SEQ ID NO:647)或MMP9的催化亚单位(SEQ ID NO:648)而言。在本发明的一个方面,NFAT是NFATc3并且NFATc3的启动子序列包括来自SEQ ID NO:816的核酸序列。在本发明的一个方面,NFATc3的转录调控区被工程化在编码第二因子的基因的上游,这里以MMP9为例。在本发明的另一方面,NFAT是NFATc2。SEQ ID NO:817-818示出了NFATc2的上游转录调控区的核酸序列。在本发明的一个方面,NFATc2的转录调控区被工程化在编码第二因子的基因的上游,所述第二因子可以是切割酶MMP9(SEQ ID NO:647)或MMP9的催化亚单位(SEQ ID NO:648)。

[0560] 另一种用于使第二因子的表达在T细胞或CAR T细胞被激活时被诱导的方法是将第二因子的基因置于诱导型启动子上,在诱导型启动子上NFAT蛋白本身与第二因子结合并诱导其转录。在这种情况下,NFAT应答元件(NFAT RE)可位于第二因子或第二因子的片段的基因上游。NFAT可以与其在单独或作为复合物的一部分的第二因子上游的反应元件结合。NFAT蛋白可以是NFATc1、NFATc2、NFATc3、NFATc4或NFAT5。在一个优选的实施方案中,NFAT蛋白是NFAT2,又名NFATc1,又名NFATc。将第二因子或其片段的基因克隆到NFAT应答元件(SEQ ID NO:649)(其可以是应答元件的重复(SEQ ID NO:650))和CMV最小启动子(mCMV)(SEQ ID NO:651)的下游以通过NFAT蛋白诱导第二因子的表达。NFAT应答元件可包括核酸序列NFAT共有序列(SEQ ID NO:804)。NFAT应答元件可包含例如核酸序列SEQ ID NO:805-814,但可以看出,可通过制备应答元件核酸的片段、延伸或突变并测试应答元件相对于第二因子表达的强度来获得用于第二因子表达的最佳序列或最小序列。Foxp3的增强子区域在2079至2098的120bp内还包含NFAT应答元件(SEQ ID NO:821)。NFAT应答元件可包含核酸NFAT共有序列(5'-catttttttccat-3')(SEQ ID NO:819)或(5'-tttttcca-3')(SEQ ID NO:820)或其重复,NFATc1与所述共有序列特异性结合(Xu等人,Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR.CD19-T cells and are preserved by IL-7and IL-15,Blood 2014 123:3750-3759)。NFAT应答元件也可被核酸间隔序列分开。其他NFAT反应元件可能存在并且可进一步被发现,并且本领域技术人员在被指导确定NFAT反应元件时可以通过进行分子生物学测定以考虑到至少如SEQ ID NOS:804-814(尽管仅作为实例)所示的应答元件的指导而获得它来进行。在本发明的一个方面,位于NFAT应答元件和CMV最小启动子下游的切割酶是MMP9(SEQ ID NO:652)。在本发明的另一方面,切割酶是MMP9的催化亚单位(SEQ ID NO:653)。

[0561] 由于NFAT 1-4受钙调神经磷酸酶途径调控,因此患者可能出现的潜在毒性可以通过用阻断钙调神经磷酸酶活性并抑制NFAT易位至核的免疫抑制剂(诸如FK506、环孢素、环孢素A或他克莫司)进行治疗来阻止。用诱导型启动子上的切割酶转导或转染的T细胞也可用识别癌细胞上的蛋白或分子的CAR转染或转导。在一个具体的实例中,切割酶是一种能够

切割MUC1全长的酶，并且CAR携带将其引导至癌细胞表面上的MUC1*的抗体片段。

[0562] 为了确定哪些切割酶切割癌细胞上的MUC1，我们测试了一系列MMP和ADAM酶抑制剂。这些实验指出MMP9是癌细胞中重要的切割酶。为了证实MMP9切割癌细胞上的MUC1，我们用具有41个串联重复结构域的全长MUC1的模拟物转染HCT-116MUC1阴性结肠癌细胞：HCT-MUC1-41TR。通过单细胞克隆，我们能够建立这种细胞系，其中MUC1仅最低限度地被切割为MUC1*。图36A至图36D示出了蛋白质印迹和FACS分析，其示出HCT-MUC1-41TR对全长MUC1呈95％阳性，而对切割形式MUC1*仅呈5％-10％阳性。将HCT-MUC1-41TR细胞与不同浓度的MMP9一起孵育，然后通过免疫荧光进行测定以测量MNC2单克隆抗体与所得细胞的结合。如从图37A至图37C中可以看出的那样，MNC2的结合随着加入细胞的MMP9浓度的增加而增加。这些实验示出MMP9将MUC1切割成可被MNC2识别的形式。我们进行的人癌症组织阵列研究(图30A至图30F、图31A至图31F、图32A至图32F、图33A至图33F)表明MNC2识别存在于癌性组织上但不存在于健康细胞或组织上的切割的MUC1的形式(图34A至图34I)。重要的是，MNC2不识别在骨髓的健康造血干细胞上表达的切割的MUC1的形式(图39至图41)。

[0563] 在本发明的一个方面，用使免疫细胞靶向肿瘤的CAR和切割酶转导免疫细胞。CAR和切割酶可以在同一质粒或两个不同质粒上编码。在一个方面，切割酶在诱导型启动子上。在另一方面，切割酶的表达由在免疫细胞被激活时表达的蛋白质诱导。在一种情况下，切割酶的表达由NFAT蛋白诱导。在另一方面，切割酶的表达由NFATc1诱导。在另一方面，当NFAT蛋白中的一个与插入切割酶或其催化活性片段的基因上游的NFAT应答元件结合时，切割酶的表达被诱导。在一个方面，切割酶是MMP9或MMP9的具有催化活性的片段。

[0564] 在本发明的一个方面，切割酶是MMP9(SEQ ID NO:643)。一些切割酶被天然表达为需要被激活的酶原。这可以通过生物化学手段、通过表达激活切割酶的辅酶或通过将酶工程化为激活形式来实现。本发明预期通过将切割酶与其激活剂共表达来克服此问题。在本发明的一个方面，切割酶是MMP9并且辅激活剂是MMP3。在本发明的另一方面，切割酶以已经具有活性的形式表达，例如通过表达仍具有催化功能的切割酶片段来实现。在一种情况下，切割酶是具有催化活性的MMP9片段。MMP9催化片段的一个实例给出为SEQ ID NO:645。

[0565] 必须由MMP3激活的MMP9在很大比例的实体瘤中过表达。此外，已知MNC2抗MUC1*单克隆抗体识别被MMP9切割之后的MUC1。图30至图33中示出的各种乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌和肺癌组织阵列用MNC2-scFv探测，进一步表明这些癌症中的MUC1被MMP9切割。为了观察MMP9对肿瘤的切割是否会增加T细胞对肿瘤的接近，我们使用表达全长MUC1的细胞系HCT-MUC1-41TR、高表达全长MUC1和MUC1*的乳腺癌细胞系和我们用$MUC1*_{45}$转染的MUC1阴性细胞系进行了一系列实验。我们用MMP9和激活MMP9的MMP3转染细胞。我们取出这些细胞的上清液，其含有激活的MMP9，并将其添加到各种细胞中，然后将它们与用抗MUC1*CAR(huMNC2-CAR44)转导的T细胞共培养。结果是与未与MUC1切割酶一起孵育的对照细胞相比，靶向的MUC1/MUC1*阳性癌细胞的CAR T细胞杀伤大大增加。

[0566] APMA是激活MMP的生化物质。我们使用了APMA以及我们用MMP9或ADAM17转染的细胞的条件培养基，以观察这些切割酶中的任一种是否会切割仅表达全长MUC1的HCT-MUC1-41TR细胞系上的MUC1。作为对照，我们还测试了HCT-MUC1*细胞上的酶。表达MUC1和MUC1*的细胞用红色染料CMTMR染色。将用抗MUC1*CAR、CAR44或CAR50转导的人T细胞与癌细胞共培养。未转导的T细胞用作对照(图45A至图45P)。如从图45B、图45C和图45D中可以看出的那

样,抗MUC1*CAR T细胞有效识别并聚集HCT-MUC1*癌细胞,这是T细胞激活和杀伤的标志。然而,在含有HCT-MUC1-41TR(表达全长MUC1的细胞)的孔中没有观察到CAR T细胞诱导的聚集(图45F、图45G和图45H)。然而,与激活的MMP9一起孵育的细胞示出,CAR T细胞诱导的聚集显著增加(图45J、图45K和图45L),表明MMP9将全长MUC1切割成MUC1*形式,其被MNC2单克隆抗体识别,并且更具体地被huMNC2-scFv识别。ADAM17没有明显影响。ADAM17要么不切割MUC1,要么在MNC2无法识别的位置进行切割,后者更有可能(图45N至图45P)。

[0567] 我们进行了相同的实验,这次使用T47D乳腺癌细胞,它们难以使用抗MUC1*CAR T细胞杀伤,大概是因为它们表达高水平的全长MUC1和MUC1*(图46A至图46T)。如从图46B、图46C和图46D可以看出的那样,抗MUC1*CAR44和CAR50对T47D癌细胞几乎没有影响。仅在图46D中,即在T细胞中以最高CAR表达水平的CAR44中,我们看到少量CAR T细胞诱导的聚集。然而,激活的MMP2(图46J、图46K、图46L)或激活的MMP9(图46R、图46S、图46T)的存在示出CAR T细胞识别、聚集和杀伤显著增加,表明全长MUC1的切割增加T细胞接近癌细胞。为了确保加入APMA不会通过某种其他机制诱导切割或抗MUC1*CAR T识别,我们制备了催化活性形式的MMP9并将其加入T47D细胞中,然后与MNC2-CAR44 T细胞共培养(图47A至图47I)。如从图中可以看出的那样,MNC2-CAR T细胞识别并聚集用MUC1*转染的细胞(图47B至图47C),较差地聚集表达全长MUC1和MUC1*两者的T47D乳腺癌细胞(图47E至图47F),但在加入催化活性的MMP9之后,与T47D细稳健结合并将其聚集(图47H至图47I)。此结果支持MNC2不识别全长MUC1但识别生长因子受体MUC1*的说法。请注意,在此细胞系上表达的全长MUC1可能会在空间上阻碍CAR T细胞在细胞膜附近的结合。

[0568] 在另一个实例中,将T47D MUC1阳性肿瘤细胞与100ng/mL或500ng/mL的MMP9(Enzo Life Sciences,Inc.,Farmingdale,NY)的重组催化结构域一起孵育。蛋白质印迹分析示出,MUC1/MUC1*阳性癌细胞经历了MUC1广泛切割成MUC1*。在另一个实例中,将T47D乳腺癌细胞与人重组MMP9催化结构域蛋白一起预孵育,然后与抗MUC1*CAR44 T细胞共培养。在xCelligence仪器上实时监测CAR44T细胞对T47D细胞的特异性杀伤,所述仪器测量阻抗随时间的变化。此分析使用电极阵列,癌细胞铺板在其上。贴壁癌细胞使电极绝缘并随着它们的生长导致阻抗增加。相反,T细胞不贴壁并保持悬浮,因此不会增加或减少阻抗。然而,如果T细胞或CAR T细胞杀伤电极板上的癌细胞,则癌细胞会随着死亡而成球并漂浮,从而导致阻抗降低。MMP9催化结构域的加入显著增加对T47D癌细胞的杀伤。图48示出了与未转导的T细胞(作为对照)或huMNC2-CAR44 T细胞共培养45小时的时间段的T47D乳腺癌细胞的xCelligence图。在癌细胞生长18小时后,将催化亚单元MMP9加入到一些细胞中。在25小时的时候,加入T细胞。如可以看出的那样,当T47D细胞与切割酶MMP9一起预孵育时,huMNC2-CAR44 T细胞的杀伤大大提高。在xCelligence系统中,贴壁的靶癌细胞被铺板在电极阵列板上。贴壁细胞使电极绝缘并增加阻抗。贴壁的癌细胞的数量与阻抗成正比。T细胞不贴壁,并且不会产生阻抗。因此,递增的阻抗反映了癌细胞的生长,并且递减的阻抗反映了癌细胞的杀伤。前列腺癌细胞系DU145表达MUC1和MUC1*两者,但表达水平远低于T47D细胞。在存在或不存在切割酶的情况下,DU145细胞被抗MUC1*CAR T细胞有效杀伤。

[0569] 图49示出了与未转导的T细胞(作为对照)或huMNC2-CAR44 T细胞共培养45小时的时间段的DU145前列腺癌细胞的xCelligence图。在癌细胞生长18小时后,将催化亚单元MMP9加入到一些细胞中。在25小时的时候,加入T细胞。如可以看出的那样,huMNC2-CAR44 T

细胞对低密度MUC1/MUC1*阳性癌细胞的杀伤不受与切割酶MMP9的预孵育的影响。DU145癌细胞表达显著较低量的MUC1，其包括全长形式以及MUC1*。全长MUC1的较低密度不会在空间上阻碍T细胞接近近膜MUC1*。DU145细胞代表早期癌症，其表达全长和切割的MUC1两者，但水平较低，使得不会在空间上阻碍T细胞接近。T47D细胞代表中期癌症，其表达高水平MUC1和MUC1*两者，其中MUC1全长的密度在空间上阻碍了T细胞接近肿瘤。HCT-MUC1*细胞是MUC1阴性细胞系，其已用$MUC1*_{45}$稳定转染，并且它们代表晚期癌细胞。重要的是，被MMP9切割成MUC1*的MUC1被抗MUC1*抗体MNC2识别，所述抗体是CAR的靶向头部。大体积细胞外结构域蛋白或其他妨碍要素(也称为肿瘤微环境)的存在可能会在空间上阻碍免疫细胞接近癌细胞表面上的肿瘤抗原。前述用作可以扩展以提高靶向其他肿瘤抗原的CAR T疗法的疗效的实例。在本发明的一个方面，将免疫细胞用包含靶向肿瘤抗原的抗体片段的CAR和切割酶转染或转导。在本发明的另一方面，将免疫细胞用包含靶向肿瘤抗原的抗体片段的CAR和将肿瘤抗原切割成被CAR的抗体片段识别的形式的切割酶两者转染或转导。在一个方面，将免疫细胞用包含靶向肿瘤抗原的抗体片段的CAR和将肿瘤抗原切割成被CAR的抗体片段识别的形式的切割酶两者转染或转导，其中CAR的抗体片段识别MUC1*细胞外结构域并且切割酶将MUC1切割成MUC1*。在一个方面，将免疫细胞(其可以是T细胞或NK细胞)用CAR和切割酶转染或转导，所述CAR包含来源于MNC2、MNE6、MNC3或MNC8的抗体片段，并且所述切割酶选自包含MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP16、ADAM9、ADAM10、ADAM17、ADAM 19、ADAMTS16、ADAM28或其催化活性片段的组。

[0570] 在本发明的一个方面，向被诊断患有癌症或处于发展癌症的风险中的人施用足够量的用CAR和切割酶两者转导的免疫细胞。在本发明的另一方面，向被诊断患有癌症或处于发展癌症的风险中的人施用足够量的用CAR和切割酶两者转导的免疫细胞，其中所述切割酶在免疫细胞激活时表达的蛋白质所激活的诱导型启动子上。在本发明的另一方面，向被诊断患有癌症或处于发展癌症的风险中的人施用足够量的用CAR和切割酶两者转导的免疫细胞，其中所述切割酶在被一种或多种NFAT激活的诱导型启动子上。在一种情况下，NFAT是NFATc1。在另一方面，NFAT是NFATc3。在另一方面，NFAT是NFATc2。在上述任一情况下，CAR的细胞外结构域包含抗MUC1*抗体的片段。在一个方面，抗MUC1*抗体是MNC2scFv或MNC2scFv的人源化形式。在另一方面，抗MUC1*抗体是MNE6scFv或MNE6scFv的人源化形式。在上述任一情况下，免疫细胞可以是T细胞、NK细胞、肥大细胞或树突细胞。

[0571] 本发明不旨在限于一种或两种使由激活的T细胞诱导的切割酶表达的特定方法。我们已通过构建在NFAT启动子序列的下游或NFAT应答元件的一个或多个重复的下游具有切割酶基因的质粒证明，切割酶仅在T细胞激活时特异性表达。在本发明的另一方面，通过构建质粒，然后将质粒插入到免疫细胞中来诱导切割酶的表达，在质粒中将切割酶基因插入到IL-2启动子序列的下游或IL-2应答元件的下游。在本发明的另一方面，通过构建质粒，然后将质粒插入到免疫细胞中，然后施用于患者以用于治疗或预防癌症来诱导切割酶的表达，在质粒中将切割酶基因插入到钙调神经磷酸酶启动子序列的下游或钙调神经磷酸酶应答元件的下游。还存在药物诱导型质粒，其可用于诱导切割酶的表达或用于阻止由激活的T细胞的元件诱导的表达。这些药物诱导型系统可包括四环素诱导型系统、Tet-on、Tet-off、四环素应答元件、强力霉素、他莫昔芬诱导系统、蜕皮激素诱导系统等。

[0572] 本发明不旨在限于在编码CAR或诱导型切割酶的质粒中使用的一种或两种特定启

动子。如本领域技术人员所知，许多启动子可以互换，包括SV40、PGK1、Ubc、CAG、TRE、UAS、Ac5、polyhedron、CaMKIIa、GAL1、GAL10、TEF1、GDS、ADH1、CaMV35S、Ubi、H1和U6。另一个解决由大体积细胞表面蛋白诸如MUC1-FL引起的CAR T细胞接近的空间位阻问题的方法是增加由T细胞表达的CAR的接头区的长度。在标准设计CAR中，跨膜部分与抗体片段之间的细胞外接头区的长度为约45-50个氨基酸长度。我们制备了长臂CAR，其中细胞外接头的长度从约50个氨基酸延伸到217-290个氨基酸。共培养测定表明，具有较长细胞外接头的CAR可以提高对靶癌细胞上肿瘤相关抗原的接近。

[0573] BiTE

[0574] 可通过连接两个scFv对双价(或二价)单链可变片段(di-scFv、bi-scFv)进行工程化。这可以通过产生具有两个V_H和两个V_L区的单一肽链，从而得到串联scFv来实现。另一种可能是形成具有接头肽的scFv，所述接头肽太短(约五个氨基酸)而不能使两个可变区折叠在一起，从而迫使scFv二聚化。这种类型被称为双抗体。已表明双抗体的解离常数比对应的scFv低至多40倍，这意味着它们对它们的靶标的亲和力要高得多。因此，双抗体药物的剂量可以远低于其他治疗性抗体，并且能够在体内高度特异性地靶向肿瘤。更短的接头(一个或两个氨基酸)会导致三聚体的形成，即所谓的三抗体或三体。还产生了四体。与双抗体相比，它们对它们的靶标表现出甚至更高的亲和力。

[0575] 所有这些形式都可由对两种不同抗原具有特异性的可变片段构成，在此情况下它们为双特异性抗体类型。对这些片段的最大程度的开发是双特异性串联di-scFv，称为双特异性T细胞接合剂(BiTE抗体构建体)。BiTE是由不同抗体的两个scFv组成的融合蛋白，其位于约55千道尔顿的单个肽链上。scFv中的一个可诸如通过CD3受体与T细胞结合，而另一个可通过肿瘤特异性分子诸如异常表达的MUC1*与肿瘤细胞结合。

[0576] 本发明的另一方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法，其中向所述患者施用有效量的BiTE，其中所述BiTE的一个抗体可变片段与T细胞表面抗原结合，而BiTE的另一个抗体可变片段与PSMGFR(SEQ ID NO:2)或更具体地与N-10肽结合。在一种情况下，与MUC1*结合的BiTE的抗体可变片段包含MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的部分。

[0577] 在本发明的另一方面，包括PSMGFR(SEQ ID NO:2)或大部分或全部N-10肽的MUC1*肽用于过继性T细胞方法。在这种情况下，患者的T细胞暴露于MUC1*肽，并且经过多轮成熟，T细胞发展MUC1*特异性受体。然后将适应的T细胞扩增并施用于被诊断患有MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1*阳性癌症的风险中的供体患者。

[0578] 还制备了一系列具有MNC2和人源化MNC2作为CAR的细胞外靶向头部的CAR。将这些CAR的构建体插入质粒中，然后将质粒插入慢病毒载体中。然后用携带MNC2 CAR和huMNC2 CAR的慢病毒载体转导人T细胞。产生小鼠序列或人源化的MNC2-scFv-CAR。在本发明的一个方面，CAR包含来源于CD8-短细胞内片段-4-1BB-3ζ的huMNC2-scFv-短铰链区-跨膜结构域。在另一方面，跨膜结构域来源于CD4跨膜序列。在另一方面，细胞内共刺激结构域是CD28-3ζ。在又一方面，细胞内共刺激结构域是CD28-4-1BB-3ζ。

[0579] 有多种方法用于评估T细胞是否识别靶细胞以及是否处于启动免疫应答的过程中。T细胞在识别靶细胞或外来细胞时会聚集。这可以用肉眼或在低放大率下很容易地看

到。与靶癌细胞共培养时出现CAR T细胞聚集是以下各项的量度:a)它们是否将细胞识别为靶细胞;b)它们是否被激活以攻击靶向的细胞,在这种情况下靶向的细胞是癌细胞。图45至图47示出了用mCherry稳定转染或用CMTMR染色(因此是红色的)的MUC1*阳性T47D乳腺癌细胞的照片,所述细胞与没有CAR的人T细胞或用huMNC2-scFv-CAR44或用huMNC2-scFv-CAR50转导的人T细胞共培养。CAR T细胞是透明的。如可以看出的那样,当T细胞不携带CAR时,没有T细胞诱导的癌细胞聚集。然而,在携带MUC1*靶向CAR的T细胞的情况下,存在MUC1*阳性癌细胞的显著聚集。

[0580] 在T细胞识别并聚集靶细胞后,它们过表达穿孔素和颗粒酶B。这两种分子一起激活靶向的细胞中的细胞死亡途径。据认为,穿孔素在靶细胞中形成一个洞,T细胞将颗粒酶B注入其中,然后颗粒酶B激活凋亡蛋白酶,从而导致靶细胞裂解。图55和图56示出了与靶MUC1*阳性前列腺癌和胰腺癌细胞结合并注入颗粒酶B的huMNC2-scFV-CAR44 T细胞。

[0581] T细胞是否已识别靶细胞并被激活以杀伤所述细胞的另一个量度是T细胞对细胞因子、干扰素γ(IFN-g)和白介素-2(IL-2)的上调和分泌。可以很容易地在体外测量CAR T细胞的激活,如通过IFN-g和IL-2分泌所证明的。将CAR T细胞与靶细胞共培养,并且在孵育期后,通过ELISA测定条件培养基以检测分泌的IFN-g和IL-2。为了确定CAR T细胞的癌症特异性,其中CAR的靶向头部是huMNC2或huMNE6,这些实验是用与MUC1*阳性癌细胞和正常细胞共培养的huMNC2-CAR44 T细胞和huMNE6-CAR44 T细胞进行的。表1详细列出了测试的MUC1阳性正常或原代细胞。

[0582] 表1:正常细胞系和原代细胞

[0583]

细胞系	ATCC 名称	组织	来源
Hep.G2		肝脏	
THLE-3	CRL-11233	肝脏	THLE-2 (ATCC CRL-10149 和 THLE-3 (ATCC CRL-11233)细胞系通过用 SV40 大 T 抗原感染而来源于原代正常肝脏细胞。THLE-2 和 THLE-3 细胞表达正常成人肝脏上皮细胞的表型特征。它们在注射到无胸腺裸鼠中时是非致瘤性的,具有接近二倍体的核型,并且不表达甲胎蛋白。

[0584]

细胞系	ATCC 名称	组织	来源
Lonza 原代肝细胞	HUM181141	肝脏	男性，白种人 2.0 月龄 诱导倍数 CYP1A2 (a) 14.0 诱导倍数 CYP2B6 (b) 13.0 诱导倍数 CYP3A4 (c) 44.0 基础活性 CYP1A2 2.6 基础活性 CYP2B6 0.7 基础活性 CYP3A4 14.0 附加信息: 诱导剂/标记物代谢物 (a) 0.05 mM 奥美拉唑/对乙酰氨基酚 (b) 1 mM 苯巴比妥/羟基安非他酮 (c) 0.01 mM 利福平/6-β-羟基睾酮 基础活性表示为：pmol/百万个细胞/分钟
T/G HA-VSMC	CRL-1999	主动脉平滑肌	11 个月 女性，白种人
CCD-18Lu	CCL-205	肺	这种成纤维细胞样细胞系来源于**2 个月 17 天龄的黑人女性的肺组织**。 供体患有脑缺氧、心脏异常、败血症、心内膜垫缺损和胎儿酒精综合征。 女性，黑人 2.5 个月
HBEC-5i	CRL-3245	脑内皮	来源于从死于各种原因的患者获得的人大脑皮层的小碎片。
Hs 738.St/Int	CRL-7869	胃/肠	**18 周妊娠胎儿** 男性，白种人 NBL 细胞系集合的一部分。此细胞系既不是由 ATCC 产生的，也不是由 ATCC 完全表征的。我们不保证它在传代后会保持特定的形态、纯度或任何其他特性。
MCF-12A	CRL-10782	乳腺	MCF-12A 细胞系是非致瘤性上皮细胞系，其是由从患有纤维囊性乳腺疾病的未生育患者的乳房缩小成形术中取出的组织建立的，所述疾病包含导管内增生的病灶区域。所述细胞系是通过在低 Ca++浓度的无血清培养基中长期培养而产生的。MCF-12A 来源于群体中的贴壁细胞。

[0585]

细胞系	ATCC 名称	组织	来源
Hs 1.Tes	CRL-7002	睾丸	男性，白种人 **中期妊娠** NBL 细胞系集合的一部分。此细胞系既不是由 ATCC 产生的，也不是由 ATCC 完全表征的。我们不保证它在传代后会保持特定的形态、纯度或任何其他特性。
HRCE	Lonza: 目录号 CC-2554 批次号 0000542104	肾脏	人肾脏皮质细胞(HRCE)来自近端和远端肾小管。 供体信息: 49 岁女性，第 2 代，存活率 95%，倍增时间(小时) 24 小时

[0586] 图50是测试的各种细胞系的PCR测量的图，其中测量了MUC1的mRNA水平。在这些测定中测试的癌细胞系是HCT-MUC1*和T47D乳腺癌细胞。将这些细胞与huMNC2-CAR44人T细胞共培养。huMNC2-CAR44 T细胞与癌细胞的共培养诱导CAR T细胞向周围培养基中分泌大量IFN-g和IL-2，而与MUC1阳性正常细胞的共培养不诱导细胞因子的分泌(图51和图52)。除了测试CAR T细胞的IFN-g和IL-2分泌之外，还测定了正常细胞的细胞死亡迹象，如果抗体靶向头部不是非常具有癌症特异性的，则所述细胞死亡可能由CAR T细胞诱导。与huMNC2-CAR44 T细胞共培养后，将细胞与细胞死亡标记物一起孵育，然后通过FACS进行测定。huMNC2-CAR44 T细胞在正常细胞中不诱导细胞死亡(图53A至图53J)。

[0587] 除了FACS分析之外，现在许多研究人员使用xCELLigence仪器来测量CAR T对癌细胞的杀伤。FACS不是追踪T细胞诱导的细胞杀伤的最佳方法，因为T细胞裂解靶细胞。通过FACS，难以测量死细胞，因为它们作为细胞碎片被排除在外，因此必须推断出一定量的细胞杀伤，并通过各种方法确定缺失的细胞是T细胞还是癌细胞。

[0588] xCELLigence仪器使用电极阵列，癌细胞铺板在其上。贴壁癌细胞使电极绝缘并因此随着它们的生长导致阻抗增加。相反，T细胞不贴壁并保持悬浮状态，因此不会有助于增加阻抗的电极绝缘。然而，如果T细胞或CAR T细胞杀伤电极板上的癌细胞，则癌细胞会随着死亡而起球并漂浮出来，从而导致阻抗降低。xCELLigence仪器测量阻抗随时间的变化，这与癌细胞杀伤有关。此外，电极板还具有观察窗口。当CAR T细胞有效杀伤吸附的靶癌细胞时，阻抗下降，但也可以看到板表面没有癌细胞残留。

[0589] 图55A至图55H示出了如通过各种测定所测量的huMNC2-CAR44 T细胞对MUC1*阳性DU145前列腺癌细胞的细胞毒性作用。图55A是与前列腺癌细胞共培养的未转导的T细胞的荧光照片，其中颗粒酶B被红色荧光团染色。图55C是与前列腺癌细胞共培养的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光照片，其中颗粒酶B被红色荧光团染色。图55D是DAPI和颗粒酶B的合并。图55E是与癌细胞一起孵育的未转导的T细胞的荧光标记颗粒酶B的FACS扫描。图55F是示出与癌细胞一起孵育的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光标记颗粒酶B的正增加的FACS扫描。图55G是平均荧光强度的图。图55H是追踪huMNC2-CAR44 T细胞(蓝色迹线)而不是未转导的T细胞(绿色)对DU145癌细胞的实时杀伤的xCELLigence扫描。图56A至图56H示出了如通过各种测定所测量的huMNC2-CAR44 T细胞对MUC1*阳性CAPAN-2胰腺癌细胞的细胞毒性作用。图56A

是与胰腺癌细胞共培养的未转导的T细胞的荧光照片，其中颗粒酶B被红色荧光团染色。图56B是DAPI和颗粒酶B的合并。图56C是与胰腺癌细胞共培养的huMNC2-CAR44T细胞的荧光照片，其中颗粒酶B被红色荧光团染色。图56D是DAPI和颗粒酶B的合并。图56E是与癌细胞一起孵育的未转导的T细胞的荧光标记的颗粒酶B的FACS扫描。图56F是示出与癌细胞一起孵育的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光标记的颗粒酶B的正增加的FACS扫描。图56G是平均荧光强度的图。图56H是追踪huMNC2-CAR44 T细胞(蓝色迹线)而非未转导的T细胞(绿色)对CAPAN-2癌细胞的实时杀伤的xCELLigence扫描。图57A至图57C示出了追踪huMNC2-CAR44 T细胞对MUC1*阳性癌细胞而非MUC1*阴性细胞的实时杀伤的xCELLigence扫描。图57A示出了huMNC2-CAR44 T细胞有效杀伤已用MUC1*稳定转染的HCT结肠癌细胞。图57B示出huMNC2-CAR44 T细胞对HCT-MUC1-41TR几乎没有影响，HCT-MUC1-41TR是一种已用MUC1全长稳定转染的MUC1阴性癌细胞。在这种细胞系中，仅约10％的细胞具有切割为MUC1*的MUC1。图57C示出huMNC2-CAR44 T细胞对HCT-116细胞没有影响，HCT-116细胞是MUC1阴性结肠癌细胞系。

[0590] 这些数据证明，用其中抗体片段靶向头部是MNC2的CAR转导的T细胞可有效杀伤MUC1*阳性癌细胞。这些数据明确表明转导到人T细胞中的huMNC2-scFV-CAR44可有效杀伤MUC1*阳性癌细胞。因为我们和其他人现在已经证明CAR T功能的最重要的方面是靶向抗体片段，因此用具有抗体片段MNC2-scFV或huMNC2-scFV的任何CAR转导的免疫细胞或T细胞对MUC1或MUC1*阳性肿瘤将具有类似的功效。例如，将scFv连接到跨膜部分的铰链区可以是任何柔性接头。细胞内共刺激结构域可以是CD28-3ζ、CD28-4-1BB-3ζ或免疫细胞共刺激结构域的任何组合。

[0591] 图61示出了一个实验，其中测试了珠子刺激(方案1)或癌细胞刺激(方案2)的huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞抑制动物的肿瘤生长的能力。将用荧光素酶稳定转染的人癌细胞注射到11至15周龄的雌性NOD/SCID/GAMMA(NSG)小鼠中。将500,000个BT-20乳腺癌细胞皮下注射到后胁腹。通过向动物注射荧光素，然后使用IVIS仪器对荧光癌细胞进行成像来验证肿瘤移植。植入后第5天拍摄的IVIS图像示出了肿瘤细胞的存在。在IVIS测量后的第6天，向动物一次性注射1000万个用huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞或未转导的T细胞。将500万个T细胞注射到肿瘤内，并且将500万个注射到尾部静脉中。在IVIS拍照前10分钟，向小鼠IP注射荧光素，其在由荧光素酶切割后发出荧光，从而使肿瘤细胞发出荧光。图61A、图61D、图61G示出了用huMNC2-scFv-CAR44 T细胞治疗的小鼠的照片，所述细胞已通过在施用前24小时与附着有合成MUC1*PSMGFR肽的4μm珠子共培养24小时来预刺激，“方案1”。图61B、图61E、图61H示出了用huMNC2-scFv-CAR44 T细胞治疗的小鼠的照片，所述细胞已通过在施用之前24小时与MUC1*阳性癌细胞共培养24小时两次来预刺激，“方案2”。如从图61中可以看出的那样，肽珠刺激的huMNC2-CAR44 T细胞比通过与活癌细胞孵育来预刺激的细胞更好地抑制肿瘤生长，后者可能会污染靶细胞并增加肿瘤体积。

[0592] 还测试了珠子刺激(方案1)或癌细胞刺激(方案2)的huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞抑制动物的肿瘤生长的能力。将用荧光素酶稳定转染的人癌细胞注射到11至15周龄的雌性NOD/SCID/GAMMA(NSG)小鼠中。在另一项实验中，将500,000个BT-20MUC1*阳性三阴性乳腺癌细胞皮下注射到后胁腹。通过向动物注射荧光素，然后使用IVIS仪器对荧光癌细胞进行成像来验证肿瘤移植。植入后第6天拍摄的IVIS图像示出了肿瘤细胞的存在。第6天，在IVIS成像之后，向动物施用10M huMNC2-scFv-CAR44 T细胞。5M CAR T细胞通过瘤内注射

来施用，并且另外5M通过尾部静脉注射来施用。对照组通过相同的施用途径注射相同数量的未转导的T细胞。在第6、8和12天对肿瘤负荷进行IVIS测量。如从图61A至图61J中可以看出的那样，与对照组相比，用huMNC2-CAR44 T细胞治疗的两组小鼠均示出肿瘤负荷降低。

[0593] 还测试了珠子刺激(方案1)的huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞抑制动物的卵巢癌生长的能力。将用荧光素酶稳定转染的人SKOV-3MUC1*阳性卵巢癌细胞注射到11至15周龄的雌性NOD/SCID/GAMMA(NSG)小鼠中。在一项实验中，将500,000个SKOV-3癌细胞注射到腹膜腔内以模拟人转移性卵巢癌。通过向动物注射荧光素，然后使用IVIS仪器对荧光癌细胞进行成像来验证肿瘤移植。植入后第3天拍摄的IVIS图像示出了肿瘤细胞的存在。第4天和第11天，在肿瘤植入之后，将10M huMNC2-scFv-CAR44 T细胞IP施用于动物。在第4天，IP注射CAR T细胞。在第11天，将一半的CAR T细胞注射到腹膜腔内，而将另一半注射到尾部静脉内。对照组通过相同的施用途径注射相同数量的未转导的T细胞或相同体积的PBS。在第7天、第10天和第15天进行随后的肿瘤负荷的IVIS测量。如从图62A至图62L中可以看出的那样，对照小鼠的肿瘤生长速度比huMNC2-CAR44 T细胞治疗的小鼠快得多。图62M示出了将光子/秒与颜色相关的IVIS颜色条。

[0594] 本发明的一个方面是一种用于治疗被诊断患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症、怀疑患有MUC1阳性或MUC1*阳性癌症或处于发展MUC1阳性或MUC1*阳性癌症的风险中的患者的方法，其中向所述患者施用有效量的已用靶向MUC1*的CAR转导的免疫细胞，其中CAR选自由以下组成的组：MN-E6-CD8-CD28-3z(SEQ ID NO:297-298)；MN-E6-CD4-CD28-3z(SEQ ID NO:748-749)；MN-E6-CD8-41BB-3z(SEQ ID NO:300-301)；MN-E6-CD4-41BB-3z(SEQ ID NO:750-751)；MN-E6-CD8-CD28-41BB-3z(SEQ ID NO:303-304)；MN-E6-CD4-CD28-41BB-3z(SEQ ID NO:754-755)；MN-E6scFv-Fc-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:310-311)；MN-E6scFv-IgD-Fc-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:770-771)；MN-E6scFv-FcH-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:315-316)；MN-E6scFv-IgD-FcH-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:772-773)；MN-E6scFv-Fc-4-41BB-CD3z(SEQ ID NO:318-319)；MN-E6scFv-FcH-4-41BB-CD3z(SEQ ID NO:321-322)；MN-E6scFv-IgD-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:323-324)；MN-E6scFv-IgD-4-41BB-CD3z(SEQ ID NO:327-328)；MN-E6scFv-X4-8-41BB-CD3z(SEQ ID NO:330-331)；MN-E6scFv-X4-4-41BB-CD3z(SEQ ID NO:333-334)；MN-E6scFv-8-4-41BB-CD3z(SEQ ID NO:336-337)或上述CAR中的任一种，其中MN-E6被来源于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的片段替换。本发明的另一方面是一种用于治疗被诊断患有癌症、怀疑患有癌症或处于发展癌症的风险中的患者的方法，其中向所述患者施用有效量的已用上述CAR中的一种转导的免疫细胞，其中MN-E6被包含对癌抗原具有特异性的抗体可变结构域片段的肽替换。在上述方法中的任一种中，免疫细胞可以是T细胞，并且可进一步从待治疗的患者中分离。

[0595] 其他MUC1切割位点

[0596] 已知在除了癌细胞之外的一些健康细胞上，MUC1被切割成生长因子受体形式MUC1*。例如，在健康干细胞和祖细胞上，MUC1被切割成MUC1*。大部分骨髓细胞是MUC1*阳性的。肠的部分是MUC1*阳性的。

[0597] 发明人已经发现MUC1可以在彼此相对靠近的不同位置被切割，但是切割的位置改变了细胞外结构域剩余部分的折叠。结果，可以鉴定与在第一位置切割的MUC1*结合但不与

在第二位置切割的MUC1*结合的单克隆抗体。这一发现在2013年8月14日提交的WO2014/028668中公开,其内容以引用的方式整体并入本文。我们鉴定了一组抗MUC1*单克隆抗体,它们与出现在癌细胞上的MUC1*结合,但不与出现在干细胞和祖细胞上的MUC1*结合。相反,我们鉴定了第二组单克隆抗体,它们与干细胞和祖细胞结合,但不与癌细胞结合。一种用于鉴定干细胞特异性抗体的方法如下:将来自单克隆杂交瘤的上清液分别吸附到2个多孔板上。将作为非贴壁细胞的干细胞放入一个板中,并且将贴壁的癌细胞放入相同板中。孵育期之后,将板冲洗并倒置。如果非贴壁干细胞粘在板上,则特定孔中的单克隆抗体会识别干细胞,而不会识别癌细胞。未捕获干细胞的抗体或捕获癌细胞的抗体被鉴定为癌症特异性抗体。FACS分析已证实此方法有效。

[0598] 抗体MN-E6和MN-C2是癌症特异性抗体的实例。抗体MN-C3和MN-C8是干细胞特异性抗体的实例。尽管两组抗体都能够与具有PSMGFR序列的肽结合,但FACS分析示出抗MUC1*多克隆抗体和MN-C3与MUC1*阳性骨髓细胞结合,但MN-E6不与其结合。MUC1*多克隆抗体是通过用PSMGFR肽使兔子免疫来产生的。类似地,MN-C3与肠隐窝的干细胞结合,但MN-E6不与其结合。相反,MN-E6抗体与癌性组织结合,而干细胞特异性MN-C3不与其结合。竞争ELISA实验表明,PSMGFR肽的C末端10个氨基酸是MN-E6和MN-C2结合所需要的,但不是MN-C3和MN-C8所需要的。因此,另一种用于鉴定癌症特异性的抗体的方法是用具有减去10个N末端氨基酸的PSMGFR肽的序列的肽进行免疫,或使用所述肽筛选癌症特异性的抗体或抗体片段。与具有减去N末端10个氨基酸的PSMGFR肽的序列的肽(在本文中称为N-10肽)结合但不与具有减去C末端10个氨基酸的PSMGFR肽的序列的肽(C-10肽)结合的抗体是用于治疗或预防癌症的癌症特异性抗体。

[0599] MUC1的细胞外结构域也在干细胞和一些祖细胞上被切割,其中通过二聚体形式的配体NME1或NME7激活切割的MUC1促进生长和多能性并抑制分化。切割后保留的MUC1跨膜部分称为MUC1*,并且细胞外结构域基本上由MUC1生长因子受体的一级序列(PSMGFR)序列组成。然而,切割的确切位点可能因细胞类型、组织类型或特定人表达或过表达的切割酶而不同。除了我们先前鉴定的留下MUC1*的包含大部分或全部PSMGFR(SEQ ID NO:2)的跨膜部分的切割位点之外,其他切割位点可能会得到由大部分或全部的SNIKFRPGSVVVQTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ IDNO:620);或

[0600] SVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ ID NO:621)组成的延伸的MUC1*。

[0601] 为了测试这一假设,并确定针对N末端延伸的PSMGFR的抗体是否会产生比与PSMGFR结合的抗体更具癌症特异性的抗体,我们通过用以下肽进行免疫产生了单克隆抗体:

[0602] (PSMGFR)GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:2),

[0603] (N+20/C-27)SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTE(SEQ ID NO:822),或

[0604] (N+9/C-9)VQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVP(SEQ ID NO:824)

[0605] 用相同的肽进行免疫产生的单克隆抗体也会对相同癌性组织样本表现出不同的反应性。这些结果表明,单克隆抗体识别通过用不同长度的肽进行免疫、模拟不同的切割位点或由宿主动物不同位点的切割产生的截短的MUC1细胞外结构域的不同构象。识别不同切割位点构象的抗体可能是癌症亚型特异性或患者特异性的,这取决于它们的肿瘤表达哪种切割酶。在本发明的一个方面,用识别切割的MUC1的本发明的抗体治疗被诊断患有某种类

型癌症的患者，其中所述抗体对于用已知通常由所述癌症亚型表达的特定酶的切割具有特异性。在另一方面，分析患者肿瘤以确定他或她的肿瘤表达哪种酶，然后将识别被所述酶切割的MUC1的抗体施用于患者以用于治疗他们的癌症。抗体可以呈CAR、BiTE、ADC或双特异性抗体的形式。

[0606] 我们先前报道了，介导肿瘤生长的是MUC1跨膜切割产物，称为MUC1*(muk1星号)，而不是全长MUC1(Mahanta等人2008)。MUC1*是通过配体诱导的其短细胞外结构域的二聚化来激活的生长因子受体(图1A)。MUC1*细胞外结构域的二聚化激活MAP激酶信号传导级联并刺激癌细胞的生长和存活(Fessler等人2009)。使MUC1*细胞外结构域二聚化的二价抗体刺激癌细胞生长，而不能二聚化的同一抗体的单价Fab抑制癌细胞生长。我们在体外(图1B)和体内(图7A至图7B)证明了这一点。

[0607] 然后，我们鉴定了使MUC1*生长因子受体二聚化并激活其功能的天然配体。NME1的二聚体与MUC1*细胞外结构域结合并使其二聚化，并刺激生长(图1C和Smagghe等人2013)。NME1可以关闭其生长因子特性。NME1由MUC1*阳性细胞分泌。二聚NME1与MUC1*结合以刺激生长。然而，随着细胞群体生长，越来越多的NME1从细胞中分泌出来。在高浓度下，NME1二聚体多聚化并形成六聚体，其不与MUC1*结合但可能与一些未知受体结合，因为添加NME1六聚体会关闭生长。NME1是成人形式。胚胎形式是$NME7_{AB}$(Carter等人2016)。每个$NME7_{AB}$单体都有两个MUC1*的结合位点，因此作为单体，它使MUC1*二聚化(图1D)，刺激生长并且不能自行关闭。在发育中的胚胎中，BRD4关闭NME7，并且BRD4的辅助因子JMJD6打开自我调控形式NME1。然而，在癌症中，在成年期应该被沉默的NME7再次异常表达，这使得MUC1*生长因子受体具有组成型活性。

[0608] 在体外，NME1(SEQ ID NO:4)和$NME7_{AB}$(SEQ ID NO:827)与MUC1*细胞外结构域的PSMGFR部分结合。两种生长因子都可以与PSMGFR肽(SEQ ID NO:2)结合，即使是在10个N末端氨基酸缺失(本文称为N-10(SEQ ID NO:3))的情况下。然而，在10个近膜氨基酸缺失(本文称为C-10(SEQ ID NO:825))的情况下，无论是NME1还是$NME7_{AB}$都不可以与PSMGFR肽结合(图2A至图2D)。总之，NME1和$NME7_{AB}$结合的表位包括10个近膜氨基酸PFPFSAQSGA(SEQ ID NO:1743)的全部或部分。我们测试了通过用PSMGFR肽进行免疫而在动物体内产生的各种抗体识别癌细胞但不识别健康细胞的能力。其中最具癌症选择性的是MNC2和MNE6单克隆抗MUC1*抗体。用PSMGFR肽使动物免疫所产生的另外两种单克隆抗体是MNC3和MNC8。尽管MNC2、MNE6、MNC3和MNC8全部都与PSMGFR肽结合，像NME1和$NME7_{AB}$，但MNC2和MNE6与N-10肽强烈结合，但不与C-10肽结合(图2B至图2C)。事实上，MNC2和MNE6竞争性抑制NME1和$NME7_{AB}$与PSMGFR的结合(图3A至图3C)。相反，MNC3和MNC8与C-10肽结合，与N-10肽结合较差，并且不与NME1或$NME7_{AB}$竞争结合MUC1*肽，包括PSMGFR(图2E至图2F)。MNC3和MNC8的癌症特异性远低于MNC2和MNE6。MNC3和MNC8识别干细胞和祖细胞，诸如造血干细胞，而MNC2和MNE6不识别(图39至图41)。因为造血干细胞是血细胞的祖细胞，所以如果有一种癌症治疗剂也能靶向这种重要的正常细胞类型，那将是有问题的。

[0609] 因为MUC1*是通过MUC1的酶促切割产生的，所以我们研究了哪些切割酶将MUC1切割成MUC1*，以及我们是否可以鉴定识别由第一切割酶产生的MUC1*而不识别由第二切割酶产生的MUC1*的抗体。我们发现MNC2和MNE6识别通过MMP9切割MUC1所产生的MUC1*，但不识别由其他酶诸如MMP2切割MUC1所产生的MUC1*(图37和图75)。我们注意到MMP9在癌症中过

表达并且是不良预后的预测因子(vant Veer等人2002;Dufour等人2011)并且与转移有关(Owyong等人,2019),而MMP2在骨髓中表达。一种抗体与通过由第一种酶切割而不是由第二种酶切割所产生的MUC1*结合,暗示所述抗体识别构象表位而不是线性表位。

[0610] 我们推断,最具癌症特异性的抗体是那些特征在于以下大部分或全部的某种组合的抗体:

[0611] 抗体与PSMGFR肽结合;

[0612] 抗体不与全长MUC1结合;

[0613] 抗体与N-10结合;

[0614] 抗体不与C-10结合;

[0615] 抗体竞争性抑制NME1或$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域或PSMGFR肽的结合;

[0616] 抗体识别由MMP9切割产生的MUC1*;

[0617] 抗体识别构象表位并且不识别线性表位。

[0618] MNC2和MNE6是癌症特异性的。

[0619] 我们的实验表明MNC2和MNE6两者均:a)与肿瘤细胞结合;b)单价形式在体外和体内阻断肿瘤生长;c)与正常组织的很少结合或不结合,同时与多种肿瘤组织稳健结合;d)当并入CAR T细胞中时,MNC2和MNE6引导的CAR T细胞不识别全长MUC1,并且不杀伤仅表达全长MUC1的细胞;e)MNC2和MNE6引导的CAR T细胞聚集然后杀伤表达MUC1*的肿瘤细胞;并且f)MNC2和MNE6识别被MMP9切割时的MUC1切割产物。

[0620] MNC2引导的CAR T细胞不识别MUC1*阳性的正常健康细胞。将一组正常细胞系以及原代细胞与huMNC2-CAR44 T细胞共培养。分析正常细胞群体以确定MNC2引导的CAR T细胞是否杀伤它们。分析CAR T细胞以观察与MUC1阳性正常细胞的共培养是否激活CAR T细胞的杀伤功能,如通过IL-2或干扰素γ的分泌所测量的。如图50至图52所示,MNC2引导的CAR T细胞不杀伤正常细胞,也没有细胞因子分泌,这表明T细胞激活。此外,分析了超过2,000个人组织样本。结果表明,MNC2和MNE6均未示出与正常组织的任何显著结合,但示出对多种癌性组织的稳健染色。例如,MNC2染色93%的乳腺癌样本、83%的卵巢癌样本、78%的胰腺癌样本和71%的肺癌样本。此外,患者匹配的原发肿瘤(图54)和随后的转移示出MNC2反应性MUC1*的量随着肿瘤进展和转移而增加。总之,MNC2是高度癌症特异性的抗体。

[0621] MNC2和MNE6的表征

[0622] 我们的黄金标准,癌症特异性抗体MNC2和MNE6:1)与N-10肽结合,但不与C-10肽结合;2)与$NME7_{AB}$和二聚NME1竞争PSMGFR肽C末端附近的同一结合位点,所述结合位点是MUC1*在细胞上的近膜部分;3)在蛋白质印迹分析中不起作用,表明它们识别的是构象表位而不是线性表位;4)识别在MUC1被MMP9切割时产生的MUC1*;5)在模型细胞系以及癌细胞系中不与全长MUC1结合,而仅与切割形式MUC1*结合;6)与正常组织很少结合或不结合,但稳健染色多种肿瘤组织;并且7)在它们的互补决定区CDR中共享一些共有序列。

[0623] 在鉴定具有高度癌症特异性的其他抗体(像MNC2和MNE6)的工作中,我们对新抗体进行了一组七(7)项表征实验:1)表位结合测定;2)功能测定,诸如代替激活生长因子$NME7_{AB}$或二聚NME1与MUC1*肽PSMGFR或N-10结合的能力;3)确定抗体识别线性表位还是构象表位的蛋白质印迹,在这种情况下,抗体在蛋白质印迹中不起作用;4)观察抗体是否识别依赖于MMP9切割的切割MUC1的结合测定;5)测量抗体识别MUC1*阳性细胞但不识别全长MUC1的能

力的FACS分析;和测量抗体识别MUC1/MUC1*阳性癌细胞的能力的FACS分析;6)确定真正的癌症特异性的正常组织相对于癌性组织的免疫组织化学IHC测定;和7)确定抗体的子集是否共享可以预测其癌症特异性或缺乏癌症特异性的共有序列的比对抗体序列。

[0624] 用来源于缺乏串联重复序列的MUC1的肽使动物免疫来产生单克隆抗体。这些抗体包括PSMGFR和在PSMGFR的N末端延伸的肽。免疫肽是:

[0625] PSMGFR(SEQ ID NO:2))

[0626] N+9/C-9(在N末端添加9个氨基酸并且从C末端缺失9个氨基酸)(SEQ ID NO:824)

[0627] N+20/C-27(在N末端添加20个氨基酸并且从C末端缺失27个氨基酸)(SEQ ID NO:823)

[0628] 然后对这些单克隆抗体进行测试,以确定哪些满足上述七(7)个表征标准,我们推断所述标准将鉴定出最具癌症特异性的抗体。

[0629] 表位结合测定

[0630] 进行ELISA测定以确定除了识别它们的免疫肽之外,它们是否还识别PSMGFR、N-10或C-10。此外,还测试了它们与N+20/C-27、N+9/C-9结合的能力。我们首先对我们的一组参考抗体MNC2、MNE6(我们已知它们具有癌症特异性)加上MNC3(我们已知其识别干细胞和祖细胞)进行ELISA测定(图63A至图63B)。参考抗体都不与N+20/C-27肽结合。MNC2和MNE6不能与具有27、10或9个C末端缺失的PSMGFR肽结合,然而,MNC3与C-10和N+9/C-9肽结合。

[0631] 对本发明的抗体进行这种相同的ELISA测定(图64至图66和图201)。通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体的结合模式在图64A至图64B中示出。请注意,仅20A10与MNC2和MNE6的结合谱完全匹配。25E6、28F9和18G12全部能够与N-10肽结合。18B4是针对PSMGFR肽产生的唯一抗体,这需要所述肽的10个最N末端的氨基酸。对ELISA图中每种抗体的条的颜色进行颜色编码,以匹配所述抗体的推断同源序列或其部分。此外,通过ELISA测定了另一组抗体(图201)。在这组中,B12、B2、B7、B9、8C7F3和H11与PSMGFR肽结合,与N-10肽结合,但不与C-10肽结合(图201)。通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体的结合模式在图65A至图65B中示出。虽然这些抗体是针对N+20/C-27产生的,但除45C11外的所有肽仍与PSMGFR肽结合,虽然是在PSMGFR的N末端部分。45C11的结合较弱,但演绎推理表明同源表位中的全部或一些必须位于SNIKFRPGSVV(SEQ ID NO:1744)内。

[0632] 通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体中,8A9和17H6不与PSMGFR肽结合,因此必须与9个额外的N末端氨基酸结合。抗体3C5和39H5似乎与PSMGFR肽的10个最N末端的氨基酸结合。

[0633] 为了进一步细化每种抗体结合的表位,合成了一系列来源于PSMGFR序列的较小的肽:N-30(SEQ ID NO:7)、N-26(SEQ ID NO:6)、N-19(SEQ ID NO:4)、N-10/C-5(SEQ ID NO:8)、N-19/C-5(SEQ ID NO:9)。在ELISA测定中测试所述抗体中的每一种与这组精细肽加上PSMGFR、N-10和C-10肽结合的能力(图67至图69)。

[0634] 在图67A至图67D中,测定了通过用PSMGFR肽进行免疫所产生的抗体。如从图中可以看出的那样,基本上在PSMGFR肽的中间的氨基酸ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)对于与28F9、18G12、25E6和MNC3抗体的结合是重要或必需的。包含PSMGFR肽最N末端部分的氨基酸GTINVHDVET(SEQ ID NO:1746)对于与18B4抗体的结合是重要或必需的。氨基酸FPFS(SEQ ID NO:1747)对于与20A10、MNC2和MNE6的结合是重要或必需的。我们注意到,这三种抗体识

别构象表位，但不识别线性表位。由于FPFS序列中的脯氨酸显著改变PSMGFR肽附近部分的构象，因此抗体也可能不直接与这四个氨基酸结合，但不存在脯氨酸改变了剩余肽的折叠，使得20A10、MNC2和MNE6结合的构象不再存在。

[0635] 在图68A至图68D中，测定了通过用N+20/C-27肽进行免疫所产生的抗体。如从图中可以看出的那样，包含PSMGFR肽最N末端部分的氨基酸GTINVHDVET对于与29H1、32C1和31A1抗体的结合是重要或必需的。作为PSMGFR肽N末端和PSMGFR肽之外的20个额外氨基酸的氨基酸SNIKFRPGSVVVQLTLAFRE(SEQ ID NO:1748)对于与抗体45C11的结合是重要或必需的。然而，重新参考图65，抗体45C11不能与N+9/C-9肽结合，因此我们得出结论，SNIKFRPGSVV序列内的氨基酸对于与45C11的结合是必需的。仍在PSMGFR的序列内的氨基酸QFNQYKTEA(SEQ ID NO:1749)对于与抗体1E4的结合是重要或必需的。

[0636] 在图69A至图69D中，测定了通过用N+9/C-9肽进行免疫所产生的抗体。如从图中可以看出的那样，包含PSMGFR肽最N末端部分的氨基酸GTINVHDVET对于与39H5和3C5抗体的结合是重要或必需的。如从图中可以看出的那样，作为PSMGFR肽N末端和PSMGFR肽之外的9个额外氨基酸的氨基酸VQLTLAFRE(SEQ ID NO:1750)对于与抗体17H6和8A9的结合是重要或必需的。由于17H6和8A9抗体不与此图中示出的较小肽中的任一种结合，参考图66A至图66C，这表明这两种抗体仅与在PSMGFR肽的N末端具有9个额外氨基酸的肽结合。

[0637] 下表2列出了本发明的抗体及其同源表位。

[0638]

表2		
免疫肽	抗体名称	同源序列
PSMGFR	MNC2	FPFS或PFPFSAQSGA
	MNE6	FPFS或PFPFSAQSGA
	20A10	FPFS或PFPFSAQSGA
	3C2B1	FPFS或PFPFSAQSGA
	5C6F3	SVSDV
	MNC3	ASRYNLT
	25E6	ASRYNLT
	28F9	ASRYNLT
	18G12	ASRYNLT
	18B4	GTINVHDVET
N+20/C-27		
	45C11	SNIKFRPGSVV
	29H1	GTINVHDVET
	32C1	GTINVHDVET
	31A1	GTINVHDVET
	1E4	QFNQYKTEA
N+9/C-9		
	17H6	VQLTLAFRE
	8A9	VQLTLAFRE
	39H5	GTINVHDVET

	3C5	GTINVHDVET

[0639] 代替$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域肽PSMGFR结合的能力

[0640] 我们先前报道了二聚NME1使MUC1*细胞外结构域二聚化并刺激生长。单体$NME7_{AB}$具有两个MUC1*结合位点，使得它作为单体使MUC1*二聚化并介导癌细胞生长。我们发现NME1和$NME7_{AB}$可以与MUC1*细胞外结构域结合。在体外，NME1和$NME7_{AB}$都与PSMGFR肽结合，即使是在10个N末端氨基酸缺失(本文称为N-10(SEQ ID NO:3))的情况下。然而，在10个近膜氨基酸缺失(本文称为C-10(SEQ ID NO:825))的情况下，无论是NME1还是$NME7_{AB}$都不可以与PSMGFR肽结合。总之，NME1和$NME7_{AB}$结合的表位包括10个近膜氨基酸PFPFSAQSGA(SEQ ID NO:1743)的全部或部分。我们测试了通过用PSMGFR肽进行免疫而在动物体内产生的各种抗体识别癌细胞但不识别健康细胞的能力。其中最具癌症选择性的是MNC2和MNE6单克隆抗MUC1*抗体。用PSMGFR肽使动物免疫所产生的另外两种单克隆抗体是MNC3和MNC8。尽管MNC2、MNE6、MNC3和MNC8全部都与PSMGFR肽结合，像NME1和$NME7_{AB}$，但MNC2和MNE6与N-10肽强烈结合，但不与C-10肽结合。事实上，MNC2和MNE6竞争性抑制NME1和$NME7_{AB}$与PSMGFR的结合。相反，MNC3和MNC8能够与C-10肽结合，与N-10肽结合较差，并且不与NME1或$NME7_{AB}$竞争结合MUC1*肽，包括PSMGFR(图70)。MNC3和MNC8的癌症特异性低于MNC2和MNE6。MNC3和MNC8识别干细胞和祖细胞，诸如造血干细胞，而MNC2和MNE6不识别。因为造血干细胞是血细胞的祖细胞，所以如果有一种癌症治疗剂也能靶向这种重要的正常细胞类型，那将是有问题的。

[0641] 在此实验中，测试了本发明的抗体代替$NME7_{AB}$与PSMGFR肽结合的能力。在此实验中，将多孔板用PSMGFR肽涂覆。使重组$NME7_{AB}$与表面固定的PSMGFR肽结合。洗涤步骤如下。加入各种抗体，然后进行洗涤步骤。通过检测$NME7_{AB}$上的标签来测量在抗体竞争后保持附着到PSMGFR涂覆的板的$NME7_{AB}$的量。作为对照，还测试了抗$NME7_{AB}$抗体从PSMGFR中代替$NME7_{AB}$的能力。图70示出了ELISA代替测定的图。条形图被颜色编码以指示每种抗体结合的同源表位。如从图中可以看出的那样，与PSMGFR的更C末端部分结合的抗体在破坏癌胚生长因子$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域或PSMGFR肽的结合方面最有效。根据同源表位破坏NME7AB与PSMGFR结合的效力的等级顺序如下：FPFS>ASRYNLT>QFNQYKTEA>GTINVHDVET。与PSMGFR肽之外的表位结合的抗体(诸如45C11、8A9和17H6)不与$NME7_{AB}$竞争结合。

[0642] 确定线性同源表位相对于构象同源表位的蛋白质印迹分析

[0643] 测试抗体以确定它们识别线性表位还是构象表位。当使用变性凝胶时，仅识别线性表位的抗体才在蛋白质印迹中起作用。对于比较，测试了已知抗体与HCT-116(MUC1阴性癌细胞系)、HCT-MUC1-18(其是用全长MUC1转染的HCT的切割抗性克隆)以及用MUC1*转染的HCT结合的能力，其中细胞外结构域仅包含PSMGFR序列。为了比较所测试的抗体是已知抗体仅识别构象表位的MNC2和MNE6、针对PSMGFR产生的多克隆抗体SDIX以及可商购获得的识别全长MUC1的串联重复的单克隆抗体VU4H5(图71A至图71D)。如可以看出的那样，MNC2和MNE6均不识别MUC1或MUC1*特异性线性表位。SDIX多克隆抗体识别HCT-MUC1*，但不识别全长MUC1，而VU4H5仅识别全长MUC1。还测试了这些相同的抗体在两种乳腺癌细胞系1500(又名Zr-75-1)和T47D细胞的蛋白质印迹中起作用并示出相同的结合模式的能力(图71E至图71H)。

[0644] 在蛋白质印迹中以相同方式测试了针对PSMGFR肽产生的抗体(图72A至图72P)。如

可以看出的那样，抗体25E6和18B4识别线性表位，但20A10、3C2B1、5C6F3、18G12和28F9不识别，这表明它们与构象表位结合。在蛋白质印迹中以相同方式测试针对N+20/C-27肽产生的抗体(图73A至图73J)。如可以看出的那样，抗体31A1和32C1识别线性表位。抗体1E4和45C11可识别构象表位。在蛋白质印迹中以相同方式测试针对N+9/C-9肽产生的抗体(图74A至图74H)。如可以看出的那样，这些抗体均不识别线性MUC1或MUC1*特异性表位。这些抗体可识别构象表位。然而，替代的解释是蛋白质印迹中缺乏结合意味着它们不特异性识别MUC1或MUC1切割产物，或者此测定中使用的浓度不足。

[0645] 在MMP9切割之后MUC1切割产物的识别

[0646] 我们先前证明，MNC2识别当全长MUC1被基质金属蛋白酶9(MMP9)切割时产生的MUC1*(图37)。MMP9由肿瘤组织表达，并且是乳腺癌不良预后的预测因子(vant Veer等人2002;Dufour等人2011)。MMP9也与转移有关(Owyong等人2019)。再回想到，MNC2竞争性抑制癌胚生长因子$NME7_{AB}$与MUC1*细胞外结构域的结合(图3)。因此，激活MUC1*的生长和存活功能的癌胚生长因子还识别由MMP9切割产生的MUC1*。由此可见，大多数癌症特异性抗体是识别当MUC1被MMP9切割成MUC1*时所形成的构象表位的抗体。

[0647] 测试了用PSMGFR、N+20/C-27或N+9/C-9免疫产生的抗体识别被MMP9切割后的MUC1的能力。为此，我们用全长MUC1转染MUC1阴性结肠癌细胞系HCT-116，并分离出切割抗性的单细胞克隆;这种切割抗性细胞系称为HCT-MUC1-18。向HCT-MUC1-18细胞加入催化活性MMP9或MMP2。将以一定浓度范围加入的酶与细胞一起孵育24小时。然后将所得细胞与各种抗体一起孵育并通过FACS分析以确定哪种抗体与由MMP9切割产生的MUC1切割产物结合(图75A至图75N)。请注意，每个图的第一个条示出，在不存在切割的情况下，没有抗体与全长MUC1结合。每个条形图都标记有所述测定中使用的抗体及其同源表位的名称。图从右至左的顺序对应于抗体的同源表位距细胞表面的距离。与PSMGFR肽内的更C末端表位结合的抗体(例如20A10和25E6)显示与由MMP9而不是MMP2切割后的MUC1切割产物的结合增加最多。与在MUC1的PSMGFR部分之外的SNIKFRPGSVV表位结合的抗体45C11不识别由MMP9或MMP2切割后的MUC1切割产物(图75K)。类似地，抗体8A9和17H6与也在PSMGFR序列之外的VQLTLAFRE表位结合，并且它们不与被MMP9或MMP2切割的MUC1结合。此结果与以下想法一致，即MMP9切割MUC1，使得剩余跨膜切割产物的细胞外结构域基本上包含PSMGFR肽的氨基酸。对于最大程度的癌症特异性，抗体应识别MUC1被MMP9切割时产生的MUC1切割产物的构象表位。在图75A至图75N中所示的抗体中，仅20A10识别由MMP9切割产生的MUC1切割产物并且在蛋白质印迹中也不起作用，这表明它识别构象表位，和MNC2和MNE6一样。MUC1的大量串联重复结构域的切割和释放暴露了MUC1*上的异位结合位点;除了构象表位之外，还将暴露线性表位。

[0648] 与一组癌细胞系的结合的FACS分析

[0649] 对参考抗体以及本发明的新抗体进行了荧光激活细胞分选FACS。进行了参考抗体MNC2“C2”和VU4H5与MUC1阴性细胞系HCT-116、用MUC1*转染的HCT“HCT-MUC1*”、用MUC1全长转染的HCT的切割抗性单细胞克隆“HCT-MUC1-18”的结合以及MNC2与乳腺癌细胞系T47D或乳腺癌细胞系1500(也称为ZR-75-1)的结合的FACS分析(图76A至76J)。此分析表明，MNC2与MUC1*的细胞外结构域上的异位结合位点结合，所述结合位点仅在包含串联重复结构域的大部分细胞外结构域被切割和释放后才可获得。VU4H5与全长MUC1的串联重复结构域中的数百个重复表位结合，但不与MUC1*结合。虽然我们知道癌细胞系同时表达全长MUC1和

MUC1*,但迄今为止,针对全长MUC1的抗体已被证明没有治疗价值。Stimuvax、ImMucin、IMGN242、SAR566658、PankoMab和AS1402全部是与全长MUC1结合的抗体,并且全部未能在临床试验中示出疗效。MUC1*(而不是全长MUC1)是有效的生长因子受体,其介导癌细胞的生长(Mahanta等人2008)及其对化疗剂的抗性(Fessler等人2009)。这些研究表明全长MUC1没有肿瘤促进活性。此外,IHC研究表明,随着肿瘤分期的增加,MUC1*的量随着全长MUC1的量减少而增加(图54)。事实上,对乳腺癌组织的微阵列的研究表明,近30%的乳腺癌样本没有可检测的全长MUC1,相比之下对于MUC1*,仅5%呈阴性(图10至图11)。对于靶向全长MUC1的治疗剂,需要考虑的一点是,如果表达全长MUC1的细胞被消除,那只会使肿瘤群体中的表达更强毒性的MUC1*生长因子受体的细胞富集,这会使癌症恶化。

[0650] 通过FACS分析参考抗体MNC2“C2”与一组癌细胞系结合的能力,其中癌细胞系除MDA-MB-231外均呈MUC1*阳性,MDA-MB-231表达非常低水平的MUC1和MUC1*,使得它经常被用作阴性对照(图77A至图77N)。用MNC2探测的癌细胞组包括T47D和1500乳腺癌细胞、NCI-H292和NCI-H1975肺癌细胞、SKOV-3卵巢癌细胞、HPAF-II和Capan-1胰腺癌细胞、DU145前列腺癌细胞和MDA-MB-231乳腺癌细胞(其几乎是MUC1和MUC1*阴性的)。MNC2稳健地识别多种癌细胞系。我们注意到,虽然MNC2识别HPAF-II胰腺细胞,但它同样不识别另一个胰腺细胞系Capan-1。类似地,MNC2不能很好地识别前列腺癌细胞系DU145。在IHC组织研究中,我们发现MNC2识别约57%的前列腺癌组织和78%的胰腺组织,尽管具有显著的肿瘤异质性。

[0651] 图78A至图78C示出了PSMGFR序列的颜色编码示意图,所述序列在N和C末端都是延伸或缺失的。针对此肽子集测试本发明的抗体以进一步细化每种抗体结合的表位或每种抗体结合的表位内的关键氨基酸。图78A是各种肽子集的比对示意图。图78B列出了与颜色编码序列中的每一个结合的抗体。图78C列出了每种抗体识别的癌细胞系。

[0652] 图80至图87示出了FACS分析的图,其中比较了本发明的抗体特异性识别不同类型的癌细胞的能力。测量了识别的细胞百分比以及平均荧光强度MFI。仅考虑这些FACS实验,它们表明仅识别PSMGFR肽的抗体能够识别癌细胞系。与PSMGFR序列之外的表位结合的抗体不特异性识别这些癌细胞系。

[0653] 对正常组织相对于癌性组织进行的确定真正的癌症特异性的IHC组织研究

[0654] 对组织微阵列“TMA”进行的免疫组织化学IHC组织研究是比单一癌细胞系的FACS分析更严格的对抗体的癌症特异性的测试。癌细胞系是来自单个患者的单个细胞,其已在实验室中扩增了数十年。细胞系的局限性在于它们不代表人群的典型。此外,在体外培养所述细胞系数十年后,它可能不再像原始细胞一样。此外,没有真正的正常细胞系用于比较,因为它们必须永生。组织研究提供更多信息,因为每个组织微阵列都包含来自多个供体的组织,并且细胞处于其自然环境中,无需在非生理条件下进行多年培养。此外,组织提供关于肿瘤异质性的信息以及关于正常表达模式的信息。使用本发明的每种抗体来探测正常组织微阵列,即FDA正常阵列1021。此外,所述抗体还用于探测一组癌性组织阵列。在一些情况下,在有限数量的癌性组织阵列上测试对正常组织(尤其是关键器官,诸如心脏或肺)表现出强烈染色的抗体,因为它们与正常组织的交叉反应性使它们不能考虑作为抗癌治疗剂。

[0655] 图113至图200示出了本发明的每种抗体的正常TMA相对于癌性TMA的IHC染色的照片。

[0656] 图113至图120示出了用抗体20A10探测的组织研究的照片。回想到,20A10与

PSMGFR肽结合，与N-10肽结合，但不与C-10肽结合。精细表位作图示出，与MNC2和MNE6一样，20A10的结合取决于PSMGFR肽中存在的氨基酸FPFS。20A10与MUC1*细胞外结构域的最近膜部分结合。图113示出了FDA正常组织阵列1021的概述。图114A至图114X示出了20A10对正常组织几乎没有交叉反应性。我们注意到，MNC2、MNE6和20A10全部与在末端乳腺导管管腔边缘、输卵管管腔边缘、约10％正常肾脏远端收集管管腔边缘以及输尿管管腔缘表达的MUC1*反应。由于染色严格限于导管和腺体子集的管腔边缘，因此这些抗体被认为是安全的治疗剂，因为导管和腺体内部受到保护，免受血液携带的大型实体(诸如抗体或CAR T细胞)的影响。重要的是，MNC2、MNE6和20A10均未示出关键器官诸如心脏、肺和脑的染色。形成鲜明对比的是，20A10与MNC2和MNE6一样，与癌性组织稳健结合。20A10染色了BR1141乳腺癌阵列的几乎所有样本(图115至图116)。除了乳腺癌组织的稳健染色之外，染色是膜染色，这表明20A10识别MUC1*的细胞外部分，这对于有效的基于抗体的抗癌治疗剂是关键的。20A10还示出胰腺癌组织(图117至图118)和食道癌组织(图119至图120)的稳健染色和膜染色。总之，20A10表现出很大的癌症特异性，并且作为抗癌治疗剂，提供了很大的治疗窗口，因为正常组织与癌性组织的染色在染色的位置和强度方面存在巨大差异。

[0657] 抗MUC1*抗体3C2B1是与MNC2、MNE6和20A10一样与N-10结合但不与C-10结合的抗体。更精细的表位作图示出，与这三种其他高度癌症特异性的抗体一样，3C2B1需要FPFS序列用于与MUC1*细胞外结构域肽结合。图121示出了FDA正常阵列1021的照片。图122A至图122X示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片。如可以看出的那样，3C2B1不与任何关键的正常器官结合。图123示出了用1-20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片。图124示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片。图125示出了用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的乳腺癌组织阵列1141的照片。图126A至图126F示出了来自用20ug/mL的抗PSMGFR抗体3C2B1染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的放大照片。如从图中可以看出的那样，3C2B1稳健染色乳腺癌组织。

[0658] 抗MUC1*抗体5C6F3与N-10肽结合，与C-10肽结合，但结合有所降低。其同源表位包含序列SVSDV(SEQ ID NO:1751)的全部或一些。图127示出了用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的FDA正常组织阵列1021的照片。图128示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的FDA正常组织阵列1021的特异性组织的照片。图129示出了用1-20ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的胰腺癌组织阵列PA1003的照片。图130示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的胰腺癌组织阵列PA1003的特异性组织的照片。图131示出了用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的乳腺癌组织阵列1141的照片。图132示出了来自用1ug/mL的抗PSMGFR抗体5C6F3染色的乳腺癌组织阵列1141的特异性组织的照片。如图中可以看出的那样，5C6F3是高亲和力抗体，其具有很强的癌症特异性，并且除了肾上腺(其可以是所述组织的人工制品)外，没有表现出与正常组织的结合。

[0659] 与结合MUC1*细胞外结构域的最近膜部分的20A10不同，18B4结合在GTINVHDVET序列内，所述序列是PSMGFR序列的最远端部分。与抗体MNC2、MNE6或20A10不同，18B4不能与N-10肽结合，但与C-10肽结合。图133至图134示出抗体18B4与正常组织的结合。与20A10相反，抗体18B4示出与多种正常组织(图134)(包括肺(图134K))的强结合。图135至图138示出了乳腺癌组织和食道癌组织的18B4染色。由于18B4与正常组织的强结合，此抗体的癌症特异

性较低。

[0660] 图139至图144示出了PSMGFR抗体18G12与正常组织、乳腺癌组织和食道癌组织的结合。18G12能够与N-10肽结合，但也能够与C-10肽结合。18G12与PSMGFR肽内的ASRYNLT表位结合。抗体18G12与正常肾脏的许多收集管的管腔边缘结合(图140D)、与正常心肌结合(图140I)以及与正常骨骼肌结合(图140X)。然而，存在明显的癌症特异性，因为18G12与癌性组织的结合比与少数正常组织的结合要强得多。此外，18G12染色整个癌性组织，而不仅仅是这里或那里的管腔边缘。图141至图146示出了乳腺癌组织、胰腺癌组织和食道癌性组织的18G12染色。正常组织与癌组织染色之间的对比清楚地证明了癌症特异性。

[0661] 图147至图148示出了PSMGFR抗体25E6与正常组织的结合。25E6能够与N-10肽结合，但也能够与C-10肽结合。25E6与PSMGFR肽内的ASRYNLT表位结合。与MNC2、MNE6和20A10一样，抗体25E6与末端乳腺导管管腔边缘、输卵管管腔边缘、正常肾脏远端收集管的子集管腔边缘以及输尿管管腔缘结合。与MNC2、MNE6和20A10不同，25E6与正常心肌(图148I)以及正常骨骼肌(图148X)结合，但是非常弱。然而，存在明显的癌症特异性，因为25E6与癌性组织的结合比与少数正常组织的结合要强得多。此外，25E6染色整个癌性组织，而不仅仅是这里或那里的管腔边缘。图149至图152示出了乳腺癌组织和胰腺癌性组织的25E6染色。正常组织与癌组织染色之间的对比清楚地证明了癌症特异性。

[0662] 图153至图156示出了PSMGFR抗体28F9与正常组织和乳腺癌组织的结合。28F9能够与N-10肽结合，但也能够与C-10肽结合。28F9与PSMGFR肽内的ASRYNLT表位结合。与MNC2、MNE6和20A10一样，抗体25E6与末端乳腺导管管腔边缘、输卵管管腔边缘、正常肾脏远端收集管的子集管腔边缘以及输尿管管腔缘结合。图155至图156示出了乳腺癌组织的28F9染色。

[0663] 图157至图158示出了N+20/C-27抗体1E4与正常组织的结合。1E4能够与N-10肽结合，也能够与C-10肽结合。1E4与PSMGFR序列内的QFNQYKTEA序列结合。整个正常组织微阵列的检查(图157A)示出抗体1E4与许多正常组织包括脑、小脑、所有3种肝脏样本、胰腺、甲状旁腺、脊髓和骨骼肌的结合。放大图像示出1E4也染色心脏(图158I)。乳腺癌阵列的1E4染色(图159至图160)表明存在一些癌症特异性。

[0664] 图161至图162示出N+20/C-27抗体29H1与正常组织的结合。29H1结合在GTINVHDVET序列内，所述序列是PSMGFR序列的最远端部分。与抗体MNC2、MNE6或20A10不同，29H1不能与N-10肽结合，但与C-10肽结合。对整个正常组织微阵列的检查(图157A)表明，即使浓度低至0.5ug/mL，抗体29H1也强烈染色多种正常组织，包括脑、心脏、肝脏和肺。乳腺癌阵列的29H1染色(图163至图164)和胰腺癌组织阵列的染色(图165至图166)表明不存在癌症特异性。

[0665] 抗体31A1与29H1的相似之处在于它们都是结合在GTINVHDVET(SEQ ID NO:1746)序列内的N+20/C-27抗体，所述序列是PSMGFR序列的最远端部分。与抗体MNC2、MNE6或20A10不同，31A1或29H1都不能与N-10肽结合，但与C-10肽结合。对整个正常组织微阵列的检查和放大图像(图167至图168)示出，即使浓度低至0.5ug/mL，抗体31A1也强烈染色多种正常组织，包括脑、心脏、肺、脾、骨髓和骨骼肌。使用31A1染色乳腺癌阵列(图169至图170)。使用31A1在一定浓度范围内染色胰腺癌组织阵列(图171至图172)。这些图示出31A1的癌症特异性不足。

[0666] 抗体32C1与29H1和31A1的相似之处在于它们全部是结合在GTINVHDVET序列内的N+20/C-27抗体，所述序列是PSMGFR序列的最远端部分。与抗体MNC2、MNE6或20A10不同，32C1、31A1或29H1都不能与N-10肽结合，但全部与C-10肽结合。对整个正常组织微阵列的检查和放大图像(图173至图174)示出，即使浓度低至0.25ug/mL，抗体32C1也强烈染色多种正常组织，包括脑、心脏、肺、肝脏、脾和骨髓。使用32C1探测乳腺癌阵列(图175至图176)。使用32C1在一定浓度范围内染色食道癌组织阵列(图177至图178)。综上所述，这些图示出32C1的癌症特异性不足。

[0667] 抗体45C11是与表位SNIKFRPGSVV(SEQ ID NO:1744)结合的N+20/C-27抗体，所述表位是PSMGFR序列之外的N末端的20个氨基酸。45C11不与N-10肽结合。将正常组织阵列FDA1021用12.5ug/mL 45C11染色(图179至图180)。如从图中可以看出的那样，45C11示出与许多正常组织包括脑、心脏、肺、肝脏、脾、骨骼肌和骨髓的强结合。使用45C11在一定浓度范围内染色乳腺癌组织阵列(图181至图182)。还使用45C11染色胰腺癌组织阵列(图183至图184)。综上所述，这些图示出45C11不具有癌症特异性。

[0668] 抗体3C5是与表位GTINVHDVET结合的N+9/C-9抗体。与结合此表位的其他抗体诸如32C1、29H1和31A1一样，它们与PSMGFR序列的最远端(即最N末端)部分结合。与抗体MNC2、MNE6或20A10不同，3C5、32C1、31A1或29H1都不能与N-10肽结合，但全部与C-10肽结合。对整个正常组织微阵列的检查(其中3C5以10ug/mL使用)和放大图像(图185至图186)示出抗体3C5强染色一些正常组织，包括脑、心脏、肾上腺和骨髓。还使用10ug/mL 3C5探测胰腺癌阵列(图187至图188)。综上所述，这些图示出3C5不具有癌症特异性。

[0669] 抗体8A9是与PSMGFR序列之外的表位VQLTLAFRE结合的N+9/C-9抗体。抗体8A9不能与N-10肽结合。将正常组织阵列FDA1021用8A9染色(图189至图190)。如从图中可以看出的那样，与也结合PSMGFR序列之外的N末端的表位的抗体45C11一样，抗体8A9示出与许多正常组织包括肾上腺、脑、心脏、肺、肝脏、脾、骨骼肌和骨髓的强结合。用抗体8A9染色的胰腺癌阵列示出与胰腺癌组织的子集的弱结合(图191至图192)。综上所述，这些图示出8A9不具有癌症特异性。

[0670] 抗体17H6是与PSMGFR序列之外的表位VQLTLAFRE结合的N+9/C-9抗体。使用17H6染色正常组织阵列1021。对整个正常组织微阵列的检查和放大图像(图193至图194)示出抗体17H6染色一些正常组织，包括脑、心脏、肾上腺、骨髓和骨骼肌。使用17H6探测胰腺癌阵列并示出与大多数胰腺癌组织的弱结合(图195至图196)。然而，17H6与关键器官的若干正常组织的结合表明17H6几乎没有癌症特异性。

[0671] 抗体39H5是与完整PSMGFR肽弱结合但不与子集肽中的任一种显著结合的N+9/C-9抗体。39H5可与GTINVHDVET结合，其是PSMGFR序列的最远端部分。对整个正常组织微阵列的检查和放大图像(图197至图198)示出抗体39H5染色一些正常组织，包括脑、心脏、肝脏和骨髓。使用39H5探测胰腺癌阵列(图199至图200)。尽管39H5染色很大比例的胰腺癌样本，但考虑到39H5染色的正常组织，39H5几乎没有癌症特异性。

[0672] FACS分析的总结

[0673] 使用细胞系确定抗体的癌症特异性是很困难的，因为这些细胞是几十年前从单个患者的肿瘤中获得的，然后在培养物中繁殖了几十年。即使患者的肿瘤在某一时间点是异质的，但几十年的体外培养基本上已使细胞系成为单细胞克隆。通过FACS测定本发明的抗

体以确定它们是否与MUC1或MUC1*阳性癌细胞结合但不与MUC1阴性细胞结合。这些实验的结果在图76至图87中示出。非常清楚的是,与MUC1序列的在PSMGFR序列之外和N末端的表位结合的抗体未表现出癌症特异性。现在参考平均荧光强度(MFI)的读数,看来在PSMGFR序列的最N末端具有同源表位的抗体,诸如与GTINVHDVET内的表位结合的抗体,示出的癌症特异性远低于识别更C末端的表位的抗体。例如,将不与C-10肽结合的抗体MNC2与几乎每个MUC1*阳性细胞系都强结合(图76至图77)。然而,仔细检查揭示MNC2与肺癌细胞系NCI-H1975的结合比NCI-H292强得多。类似地,MNC2与胰腺细胞系HPAF-II的结合比Capan-1或前列腺癌细胞系DU145更好。PCR测量示出切割酶的表达水平在一组癌细胞系中变化很大(图43和图44)。MUC1*细胞外结构域的折叠可能根据剪切它的切割酶而有很大不同,这可能解释了单个抗体识别的癌细胞系之间的差异。多种细胞系的抗体识别的这种变化,即使在癌症亚型内,在图中也很明显。

[0674] IHC数据的总结

[0675] 真实组织(包括正常组织和癌性组织)的IHC分析与培养的细胞系的研究相比提供更多信息,这在FACS分析中是必要的。首先测试在一定浓度范围内的每种抗体以确定最佳浓度。抗体浓度增加,直到基质也被染色,这表示非特异性背景结合。然后认为所述特定抗体的最佳浓度恰好低于抗体染色基质时的浓度。

[0676] IHC组织研究的概述在图88至图112中示出。此处,我们专注于抗体与关键器官组织的结合,因为与某些正常组织的结合可能会消除所述抗体的治疗性用途。在这些图中,根据同源表位对抗体进行分组。从组织研究明显看出,表位离细胞膜越远,它与正常组织上的正常MUC1结合得越多。例如,识别特定表位的代表性抗体与正常心脏组织的结合在图88A至图88L中示出。如图所示,与PSMGFR肽的N末端的表位(例如SNIKFRPGSVV或VQLTLAFRE内的表位)结合的抗体示出与正常心脏的结合太强,使得它们不能用于治疗剂。此外,与PSMGFR的更N末端部分结合的抗体(诸如29H1)也示出与正常心脏的结合。与正常组织结合最少且与癌性组织结合最强的抗体与FPFS或PFPFSAQSGA内的表位结合。一些与ASRYNLT部分内的表位结合的抗体也可能适合作为治疗剂。这些抗体和其他识别相同表位的抗体作为抗癌治疗剂是可取的,因为它们具有大治疗窗口,这意味着由于与正常组织的低结合和低副作用,可以向患者给药水平足以有效杀伤肿瘤细胞的抗体。还示出了本发明的抗体与其他关键组织结合或不结合的更详细照片。图89至图94示出了每种抗体与正常心脏组织结合的放大照片,在照片中已根据结合的表位对抗体进行了分类。图95至图100示出了每种抗体与正常肝脏组织结合的放大照片,在照片中已根据结合的表位对抗体进行了分类。图101至图106示出了每种抗体与正常肺组织结合的放大照片,在照片中已根据结合的表位对抗体进行了分类。图107至图112示出了每种抗体与正常骨髓结合的放大照片,在照片中已根据结合的表位对抗体进行了分类。

[0677] IHC研究的结果(图88至图200)在表3中总结。

[0678] 表3:抗体与正常组织的交叉反应性的总结

[0679]

抗体名称	心脏	脑	肺	肝脏	脾	骨髓	肾脏	骨骼肌	肾上腺
PSMGFR									
MNC2									
MNE6									
20A10									
25E6	~+							~+	
18B4			+++			+			
18G12	++						+++	+++	
28F9								~+	
3C2B1									
5C6F3			+			~+	++		++++
N+20/C-									

[0680]

27									
1E4	++	++		+++		~+		+++	
31A1	++	+++	++		+++	+++		+	
32C1	+++	+++	+++	++	+++	+++			++
29H1	+	++++	+++	++++	++				++++
45C11	++++	++++	++	++++	++	+++	+	++++	+
N+9/C-9									
8A9	++++	++++	+++	++++	+++	+++	+	++++	+++
17H6	+++	++++				+			++
3C5	+++	++++		+		+++			+++
39H5	++++	++++	+	+++	+++	+++			++++

[0681] 从表中可以清楚地看出，离抗体结合的细胞膜越远，非特异性结合就越多。虽然这些抗体是通过用PSMGFR肽、N+20/C-27肽或C+9/C-9肽免疫产生的，但是通过用延伸肽进行免疫所产生的抗体中的一些仍结合在PSMGFR序列内，参见图63至图69关于每种抗体的表位结合的详细信息。如果将抗体并入适当的治疗形式中，则一定与正常组织的结合是可以容忍的。例如，细胞疗法，诸如CAR T，由血液携带并遇到生理屏障，包括固有层和血脑屏障，血脑屏障限制细胞进入导管和腺体的管腔边缘。当局部施用时或当通过并入双特异性抗体中来增强癌症特异性时，与癌性组织结合更强烈但也示出一些与正常组织的结合的其他抗体

也可能是安全和可用的治疗剂。然而，与许多正常器官或没有物理屏障的重要器官结合的广泛抗体可能对患者是致命性的。

[0682] 与正常组织几乎不结合的最具癌症特异性的抗体是MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和25E6。理想的抗体治疗剂是不染色正常组织但稳健染色癌细胞的抗体。不幸的是，癌抗原也在正常组织上表达，因此正常组织的零染色是不可能的。目的是鉴定出以下抗体，其与肿瘤组织的结合比正常组织强得多，并且与非关键正常组织结合或者以在完整器官中生理学上不可能的方式与非关键正常组织结合。例如，CAR T细胞由血液携带，并且固有层是它们到达导管或腺体管腔边缘的屏障。类似地，血脑屏障阻止大分子(如抗体)从血液进入脑部。抗体作为治疗剂的可用性还取决于治疗剂的形式。如上所述，基于细胞的疗法具有阻止CAR T细胞进入一些正常组织的天然屏障。基于抗体药物缀合物(ADC)的疗法有时依赖于局部的癌症特异性分子来激活附着于抗体的毒素，从而使裸抗体是否与一些正常组织结合的重要性最小化。在另一个实例中，抗体和基于抗体的治疗剂可以局部施用，包括腹膜内施用，以使对肿瘤细胞的影响最大化，同时使它们对正常组织的影响最小化。在又一实例中，如果将不完全具有癌症特异性的抗体并入双特异性抗体中，则可以使其更具癌症特异性，在双特异性分子中分子的第一侧与第一癌抗原结合，并且分子的第二侧与第二抗原结合，第二抗原可以是组织特异性抗原、另一种癌症特异性抗原或甚至细胞诸如T细胞上的抗原，称为BiTE，双特异性T细胞接合剂。在又一实例中，可以将癌症特异性较低的抗体并入基于细胞的疗法中，在所述疗法中仅在细胞识别肿瘤后才诱导抗体的表达。在一个方面，CAR T细胞可以表达识别第一抗原的第一CAR，所述识别诱导第二抗体或并入第二抗体的CAR的表达。在一个方面，细胞表达由具有癌症特异性的抗体片段引导的CAR，并且第二抗体或表达第二抗体的CAR被诱导以在NFAT诱导型系统中表达。在一个方面，编码第二抗体或第二CAR的核酸位于NFAT应答元件的下游。可将NFAT诱导型基因插入Foxp3增强子或启动子中。

[0683] 图202示出了胰腺癌组织的照片，每个组织来自不同的患者。如可以看出的那样，1E4的染色模式与18B4和多克隆抗体SDIX的染色模式非常不同。18B4和SDIX抗体是通过用相同的肽(PSMGFR)使动物免疫来产生的，而1E4抗体是通过用不同的肽(N+20)进行免疫来产生的。图203至图207示出了来自此阵列的所选组织的放大图像，以突出这些抗体之间的差异。图208比较了多克隆抗体SDIX与单克隆抗体20A10的染色，这两种抗体都是通过用PSMGFR肽进行免疫来产生的。还示出了通过用N+20肽进行免疫所产生的抗体29H1的染色模式的差异。尽管抗体染色较浅，但与SDIX多克隆抗体或20A10相比，抗体29H1识别更多的胰腺癌组织样本。图209示出，食道癌更好地被与具有延伸的N末端的MUC1*肽结合的抗体(诸如抗体29H1和抗体31A1)识别。类似地，图210示出，前列腺癌更好地被与具有延伸的N末端的MUC1*肽结合的抗体(诸如抗体29H1)识别。

[0684] 下表4示出了确定各种单克隆抗体的癌症特异性的测试标准的总结。

[0685] 表4:癌症特异性测试标准

[0686]

		1	2	3	4	5	6	7
mAb 名称	**结合 PSMGFR**	**结合 N-10**	**不结合 C-10**	**代替 MUC1*中的 NME7 AB**	**不识别线性表位**	**识别由 MMP9 切割后的 MUC1**	**通过 FACS 的癌症选择性**	**通过 IHC 的癌症选择性**
SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA								
FPFS								
MNC2	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑☑☑
MNE6	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑☑☑
20A10	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑☑☑
3C2B1	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑☑☑
SVSDV								
5C6F3	☑	☑	~☒	☑	☑	☑	☑	☑☑
ASRYNLT								
25E6	☑	☑	☒	☑	☒	☑	☑	☑☑
MNC3	☑	~√	☒	☒	☑	☒	ND	☑
18G12	☑	☑	☒	☑	☑	☒	~√	☑
28F9	☑	☑	☒	☑	☑	☒	~√	☑
QFNQYKTEA								
1E4	☑	☑	☒	☑	☒	☑	~√	☑
GTINVHDVET								
18B4	☑	☒	☒	~√	☒	☑	☑	☑
29H1	☑	☒	☒	~√	☒	☑	☒	☒
31A1	☑	☒	☒	☑	☒	☑	☒	☒
32C1	☑	☒	☒	~√	☒	☑	☒	☒
39H5	☑	☒	☑	~√	☒	☒	☒	☒
3C5	☑	☒	☑	☒	☒	☒	☒	☒☒
VQLTLAFR								

[0687]

E								
8A9	☒	☒	☑	☒	☒	☒	☒	☒☒
17H6	☒	☒	☑	☒	☒	☒	☒	☒
SNIKFRPGSVV								
45C11	☒	☒	☑	☒	☑	☒	☒	☒☒☒

[0688] 总而言之，我们发现与在PSMGFR序列N末端的序列结合的抗体没有癌症特异性。此外，抗体结合的细胞膜越近，抗体的癌症特异性就越高。更重要的是，测试标准1-4或甚至1-5提供了一组快速、多重且廉价的测试，其可对几百或几千个不纯的杂交瘤克隆上清液进行，以鉴定对MUC1*的癌症特异性形式具有高度选择性的抗体。

[0689] 满足测试标准

[0690] 在一个优选的实施方案中，基于满足表4中列出的七(7)条标准中的四(4)条，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个更优选的实施方案中，基于满足表4中列出的七(7)条标准中的五(5)条，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在又一更优选的实施方案中，基于满足表4中列出的七(7)条标准中的六(6)条，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗

体。在一个更优选的实施方案中，基于满足表4中列出的全部七(7)条标准，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0691] 与N-10结合

[0692] 我们已经证明，缺乏串联重复并具有PSMGFR序列的45个氨基酸的细胞外结构域的MUC1跨膜蛋白足以充当生长因子受体并赋予细胞致癌特性(Mahanta等人2008)。与PSMGFR肽或跨膜MUC1切割产物的一部分结合的抗体可以是癌症特异性的，但也可与干细胞或祖细胞结合。与N-10肽结合的抗体对更具癌症特异性。在一个优选的实施方案中，基于抗体能够与N-10肽结合，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0693] 不与C-10结合

[0694] 我们已经证明，MUC1细胞外结构域含有异位结合位点，其仅在串联重复结构域缺失时才会暴露，这可能是由于替代剪接变体或细胞外结构域的切割和释放而发生。癌症特异性抗体MNC2和MNE6将不与全长MUC1结合，但当MUC1被切割且串联重复结构域脱落时，与剩余部分结合。在MUC1*样蛋白缺乏串联重复的情况下，例如在用缺乏串联重复的工程化MUC1转染或转导MUC1阴性细胞的情况下，特别是在细胞外结构域包含PSMGFR情况下，MNC2和MNE6将与MUC1*样蛋白结合。因此，当串联重复结构域缺失或移除时，MNC2和MNE6结合的异位位点暴露。MNC2和MNE6两者都需要MUC1*细胞外结构域的10个近膜氨基酸以用于结合；它们不与C-10肽结合。这意味着MNC2和MNE6的异位结合位点在PSMGFR的10个C末端氨基酸PFPFSAQSGA内或包含所述氨基酸的全部或部分。在一个优选的实施方案中，基于抗体不能与C-10肽结合，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个优选的实施方案中，基于抗体能够与N-10肽结合并且抗体不能与C-10肽结合，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0695] 与$NME7_{AB}$或NME7-X1竞争结合MUC1*阳性细胞、PSMGFR肽或N-10肽

[0696] 我们已经证明，癌症特异性抗体MNC2和MNE6与包含PSMGFR肽的10个C末端氨基酸PFPFSAQSGA的全部或部分的异位表位结合。我们已经表明，生长因子、二聚NME1和$NME7_{AB}$也与包含PSMGFR肽的10个C末端氨基酸的全部或部分的异位表位结合。MNC2和MNE6与二聚NME1或$NME7_{AB}$竞争结合PSMGFR肽和N-10肽。在一个优选的实施方案中，基于抗体能破坏NME1、$NME7_{AB}$或NME7-X1与PSMGFR肽、N-10肽或MUC1*阳性癌细胞表面结合，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0697] 识别构象表位而不是线性表位

[0698] 将基于癌症特异性抗体能与缺乏串联重复的MUC1结合并且不能与全长MUC1结合，选择所述癌症特异性抗体。大多数情况下，当MUC1被切割酶切割并且串联重复结构域从细胞表面释放时，产生MUC1*。串联重复结构域的切割和释放也可能暴露存在于正常组织上的MUC1*样切割产物的部分。然而，识别构象表位而不是线性表位的抗体更具选择性。识别构象表位而不是线性表位的抗体可以通过多种手段来鉴定。特别是，识别构象表位的抗体在变性蛋白质印迹试验中不起作用。在一个优选的实施方案中，基于抗体能识别构象表位，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0699] 识别由MMP9或其他肿瘤相关切割酶切割所产生的MUC1*

[0700] MUC1*截短的细胞外结构域的折叠或构象根据切割MUC1的酶而不同。切割的MUC1*或MUC1*样切割产物可用作正常健康组织上的生长因子受体。多于一种切割酶能够将MUC1切割成MUC1*样形式。由第一种酶切割可产生的构象或折叠与由第二种酶切割产生的构象

或折叠不同。可以在本申请中找到对此的支持，并在图39至图41中说明。这些图表明，虽然与PSMGFR结合的多克隆抗体识别造血干细胞上的切割的MUC1，但与PSMGFR肽结合的一些单克隆抗体可以与造血干细胞上的这种MUC1*样形式结合，而其他单克隆抗体则不能。例如，MNC3很容易地识别造血干细胞上的这种切割形式的MUC1，但MNC2和MNE6则不能。我们知道MNC2和MNE6识别由MMP9切割产生的MUC1*，但当它被MMP2切割时不识别。MNC2和MNE6是癌症特异性的，而MNC3不是，因为它识别干细胞和祖细胞。我们也知道MMP9在癌症中过表达。制备造血干细胞的骨髓表达的MMP2是MMP9的近2,500倍(图65)。MMP14是将MUC1切割成MUC1*生长因子受体形式的另一种酶(图38)。在本发明的一个方面，基于抗体能识别当MUC1被MMP14切割时产生的MUC1切割产物，来选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个优选的实施方案中，基于抗体能识别当MUC1被MMP9切割时产生的MUC1切割产物，来选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个优选的实施方案中，基于抗体能识别当MUC1被MMP9切割时产生的MUC1切割产物并且还能识别构象表位，来选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0701] 与正常细胞相比与癌细胞结合更多

[0702] 鉴定癌症特异性抗体的传统方法涉及针对一组不同的癌细胞系测试一组抗体以及通过FACS、IF、免疫沉淀或其他方法确定抗体是否与癌细胞结合。虽然这种方法是传统的，但它是连续且耗时的，并因此限制了对大量单克隆抗体克隆的分析，所述分析是找到适用于癌症治疗或诊断的理想抗体所需要的。此外，没有真正的正常细胞系，并且正常原代细胞的选择有限。上文呈现的选择标准提供了一种用于鉴定对MUC1*阳性癌症具有特异性的单克隆抗体克隆的快速、多重的方法。对于许多选择标准，可以使用杂交瘤上清液。与用于鉴定对MUC1*阳性癌症具有特异性的抗体的现有技术方法相比，这提供了巨大的优势。从使用不纯的杂交瘤上清液进行的测定中选择抗体的能力意味着可以快速地且以极低的成本对几百或几千个克隆进行大部分选择。诸如FACS分析和IHC组织研究的方法需要使用纯化的抗体，这将可以测试的克隆数量限制为数十个，甚至数百个也不可以。

[0703] 然而，基于抗体与癌细胞或癌细胞类型或工程化成表达某一抗原的细胞结合的能力来选择抗体对于抗体选择很重要。在一个优选的实施方案中，基于抗体能与MUC1*阳性癌细胞结合，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0704] 与正常组织相比与肿瘤组织结合更多

[0705] 对癌性组织相对于正常组织进行的免疫组织化学IHC组织研究是比FACS分析更严格的对抗体的癌症特异性的测试。癌细胞系是来自单个患者的单个细胞，其已在实验室中扩增了数十年并且不代表人群的典型。此外，细胞系的分析不涉及实际肿瘤的异质性。组织研究需要纯化的抗体，非常昂贵、耗时，并且需要熟练的病理学家来分析每个染色的组织样本。然而，对来自正常组织相对于癌性组织的组织进行抗体染色可以揭示哪些抗体由于其与正常组织的交叉反应性而不能用作治疗剂或诊断剂。我们用数千个人正常组织或癌性组织(涉及若干癌症亚型)对多种抗体进行的系统研究表明，与N-10结合而不与C-10结合的抗体破坏NME1或$NME7_{AB}$或NME7-X1与PSMGFR肽、N-10肽或MUC1*阳性癌细胞表面的结合，识别构象表位，并识别由MMP9切割产生的构象表位，是最具癌症特异性的。

[0706] 在一个优选的实施方案中，基于抗体与MUC1*阳性肿瘤组织结合的能力比其与正常组织结合多至少2倍，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个优选的实施方案中，基于抗体与MUC1*阳性肿瘤组织结合的能力比其与正常组织结合多至少5倍，选择用于治

疗、预防或诊断癌症的抗体。在一个优选的实施方案中，基于抗体与MUC1*阳性肿瘤组织结合的能力比其与正常组织结合多至少10倍，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体。

[0707] 与精细表位结合的抗体

[0708] 在一个优选的实施方案中，将与包含序列QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA的肽结合的抗体或其片段并入抗癌治疗剂或诊断剂中。

[0709] 在一个更优选的实施方案中，将与包含序列ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA的肽结合的抗体或其片段并入抗癌治疗剂或诊断剂中

[0710] 在又一更优选的实施方案中，将与包含序列SDVSVSDVPFPFSAQSGA的肽结合的抗体或其片段并入抗癌治疗剂或诊断剂中。

[0711] 在再一更优选的实施方案中，将与包含序列SVSDV的肽结合的抗体或其片段并入抗癌治疗剂或诊断剂中。

[0712] 在再又一更优选的实施方案中，将与包含序列PFPFSAQSGA的一些或全部的肽结合的抗体或其片段并入抗癌治疗剂或诊断剂中。

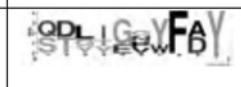
[0713] 共有序列

[0714] 根据同源表位对本发明的抗体进行分类。它们各自的重链CDR的序列在表5中示出。它们各自的轻链CDR的序列在表6中示出。每个表位特异性抗体组的CDR1、CDR2和CDR3的共有序列是计算机生成的。图215和图216示出了CDR共有序列如何随着抗体的同源表位的位置从PSMGFR的近膜部分向更远端部分的移动而变化。

[0715] 如从表5和表6中可以看出的那样，与PSMGFR肽的10个近膜(C末端)部分内的表位结合的抗体的CDR1和CDR2的序列与共有序列紧密贴合。

[0716] 表5:重链CDR

[0717]

GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA				
表位	**名称**	**CDR1**	**CDR2**	**CDR3**
FPFS	MNC2	FTFSGYAMS	TISSGGTYIYYPDSVKG	-LGGDNYYEYFDV--
FPFS	MNE6	FTFSRYGMS	TISGGGTYIYYPDSVKG	DNYGRNYDYGMDY--
FPFS	20A10	FTFSTYAMS	-SIGRAGSTYYSDSVKG	---GPIYNDYDEFAY
FPFS	3C2B1	ITFSTYTMS	TISTGGDKTYYSDSVKG	-GTTAMYYYAMDY—
共有序列				
SVSDV	5C6F3	FTFSTYAMS	AISNGGGYTYYPDSLKG	RYYDHYFDY
ASRYNLT	25E6	FTFSSYGMS	TISNGGRHTFYPDSVKG	QTGTEGWFAY
ASRYNLT	MNC3	YRFTDYAMN	VISTFSGNTNFNQKFKG	SDYYGPYFDY
ASRYNLT	18G12	YTFTGYFLY	GINPDNGGIDFNEKFRN	--LIGNY---
ASRYNLT	28F9	YTFTGYFLY	GIHPSNGDTDFNEKFKN	--LIGVY--
共有序列				
QFNQY	1E4	YAFSTYWMN	QIYPGDSDTNYN	GNHASMDY

[0718]

KTEA			GKFKG	
GTINVHDVET	18B4	FTFNDAWMD	EIRSTANIHTTYYAESVQG	-----LLYGFAY
GTINVHDVET	29H1	FTFSDAWMD	EIRSKATNHATYYAESVKG	-----LLYGFAY
GTINVHDVET	31A1	YTFTSYWMH	--YINPSTGYTEYNQKFKD	-----AYIDY--
GTINVHDVET	32C1	FTFSNYWMN	EIRLKSNNYAIHYAESVKG	VPGLDAY-----
GTINVHDVET	39H5	YTFTNYGMN	--WINTYTGEPTYVGDFKG	--GIHGYVDY--
GTINVHDVET	3C5	YTFTNYGMN	--WINTYTGKPTYADDFKG	-GGLDGYYGY—
共有序列				

[0719] 表6:轻链CDR

[0720]

GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA				
表位	名称	CDR1	CDR2	CDR3
FPFS	MNC2	RASKS--VSTSGYSYMH	LASNLES	QHSRELPFT
FPFS	MNE6	-------SATSSVSYIH	STSNLAS	QQRSSSFT
FPFS	20A10	KSSQSVLYSSNQKNYLA	WASTRES	-HQYLSSLT
FPFS	3C2B1	RASKS---ISTSDYNYIH	LASNLES	QHSRELPLT
共有序列				
SVSDV	5C6F3	RSSQTIVHSNGNTYLE	KVSNRFS	FQDSHVPLT
ASRYNLT	25E6	KSSQSLLDSDGKTYLN	LVSKLDS	WQGTHFPQT
ASRYNLT	MNC3	RSSQTIVHSNGNTYLE	KVSNRFS	FQGSHVPFT
ASRYNLT	18G12	KSSQSLLHSDGKTYLI	LVSKLDS	CQGTHFPWT
ASRYNLT	28F9	KSSQSLLHSDGKTYLI	LVSKLDS	CQGTHFPWT
共有序列				
QFNQYKTEA	1E4	RSSQSLVHSNGNTYLH	KVSNRFS	SQKTHVPWT
GTINV	18B4	RTSQSLVHSNGNT	KVSSRFS	SQNTHVP

[0721]

HDVET		YLH		YT
GTINVHDVET	29H1	RSGQSLVHSNGHTYLH	KVSNRFS	SQTTHVPWT
GTINVHDVET	31A1	RSSQSIVHSNGNTYLE	KVSNRFS	FQVSHFPWT
GTINVHDVET	32C1	RSSQSLVHSNGNTYLH	KVSNRFS	SQITHVPYT
GTINVHDVET	39H5	RSSQSIVHRNGNTYL-	KVSNRFS	FQGSHLPWT
GTINVHDVET	3C5	KSSQSLLHSKGKTYLN	LVSKLES	LQTTHFPWT
共有序列				

[0722] 鉴于MNC2的重链CDR1是FTFSGYAMS,其中氨基酸从左到右编号为1到9,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置1处的F或I,位置2处的T,位置3处F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S。

[0723] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR1至少90%相同的重链CDR1,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的F或I,位置2处的

T,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S。

[0724] 鉴于MNC2的重链CDR2是TISSGGTYIYYPDSVKG,其中氨基酸从左到右编号为1到17,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置1处的T,位置2处的I或S,位置3处I或S,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置9处的T或I,位置10处的Y,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13-17处的DSVKG。

[0725] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR2至少90%相同的重链CDR2,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的T,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置9处的T或I,位置10处的Y,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13-17处的DSVKG。

[0726] 鉴于MNC2的重链CDR3是-LGGDNYYEYFDV--,其中氨基酸从左到右编号为1到15,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置2处的G、L或N,位置4处的G或T,位置7处Y,位置12处的D或E,位置14处的A,和位置15处的Y。

[0727] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR3至少90%相同的重链CDR3,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置2处的G、L或N,位置4处的G或T,位置7处的Y,位置12处的D或E,位置14处的A,和位置15处的Y。

[0728] 鉴于MNC2的轻链CDR1是RASKS--VSTSGYSYMH,其中氨基酸从左到右编号为1到17,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处S,位置4处的K或Q,位置5处的S,位置6处的V,位置7处的L,位置10处的T或S,位置15处的Y,和位置16处的I、L或M。

[0729] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR1至少90%相同的轻链CDR1,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处的S,位置4处的K或Q,位置5处的S,位置6处的L或V,位置7处的L,位置10处的T或S,位置15处的Y,和位置16处的I、L或M。

[0730] 鉴于MNC2的轻链CDR2是LASNLES,其中氨基酸从左到右编号为1到7,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置1处的L或W或S,位置2处的A或T,位置3处S,位置4处的N或T,位置5处的L或R,位置6处的E或A,和位置7处的S。

[0731] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR2至少90%相同的轻链CDR2,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的L或W或S,位置2处的A或T,位置3处的S,位置4处的N或T,位置5处的L或R,位置6处的E或A,和位置7处的S。

[0732] 鉴于MNC2的轻链CDR3是QHSRELPFT,其中氨基酸从左到右编号为1到9,与PSMGFR的所述部分结合的其他抗体的共有序列是:位置1处的Q,位置2处的H或Q,位置3处S、Q或R,位置4处的R、S或Y,位置5处的E、L或S,位置6处的L或S,位置7处的P或S,位置8处的F或L,和位置9处的T。

[0733] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR3至少90%相同的轻链CDR3,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的Q,位置2处的H或Q,位置3处的S、Q或R,位置4处的R、S或Y,位置5处的E、L或S,位置6处的L或S,位置7处的P或S,位置8处的F或L,和位置9处的T。

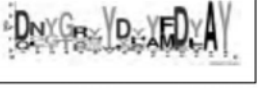
[0734] 产生另一组抗体,并测试所得克隆与PSMGFR、N-10和C-10肽结合的能力。选择与

PSMGFR和N-10肽结合但不与C-10肽结合的抗体克隆。对这些抗体进行测序。表7示出了癌症特异性抗体MNC2、MNE6、20A10、3C2B1加上新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的重链CDR的序列。表8示出了癌症特异性抗体MNC2、MNE6、20A10、3C2B1加上新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的轻链CDR的序列。生成了重链和轻链CRD的共有序列，并在表7和表8中示出。尽管抗体5C6F3和25E6在IHC组织研究中示出很强的癌症特异性，并且它们都与PSMGFR和N-10肽结合，但不与C-10肽结合，表位作图示出它们与MNC2、MNE6、20A10和3C2B1所结合的表位的稍微N末端的表位结合。为此，针对MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体生成共有序列，加上针对与N-10结合但不与C-10结合的所有抗体生成共有序列。

[0735] 如从表7和表8中可以看出的那样，与PSMGFR肽的10个近膜(C末端)氨基酸的结合所需的抗体的CDR1、CDR2和CDR3的序列与常见共有序列紧密贴合。

[0736] 表7：因为不能与C-10肽结合而共享更广泛的表位的抗体的重链CDR

[0737]

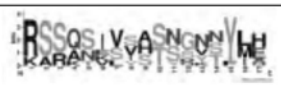
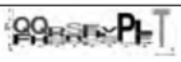
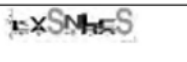
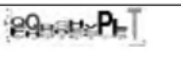
GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA				
表位	**名称**	**CDR1**	**CDR2**	**CDR3**
FPFS	MNC2	FTFSGYAMS	TISSGGTYIYYPDSVKG	-LGGDNYYEYFDV--
FPFS	MNE6	FTFSRYGMS	TISGGGTYIYYPDSVKG	DNYGRNYDYGMDY--
FPFS	20A10	FTFSTYAMS	-SIGRAGSTYYSDSVKG	---GPIYNDYDEFAY
FPFS	3C2B1	ITFSTYTMS	TISTGGDKTYYSDSVKG	-GTTAMYYYAMDY--
PFPFSAQSGA	B2	FAFSTFAMS	AISNGGGYTYYPDTLKG	----RYYDLYFDL--
PFPFSAQSGA	B7	FTFSRYGMS	TISSGGTYIYYPDSVKG	DNYGSSYDYAMDY--
PFPFSAQSGA	8C7F3	FTFSTYAMS	AISNGGGYTYYPDSLKG	----RYYDHYFDY--
PFPFSAQSGA	H11	FAFSTFAMS	AISNGGGYTYYPDTLKG	----RYYDLYFDL--
PFPFSAQSGA	B9	FTFSRYGMS	TISSGGTYIYYPDSVKG	DNYGSSYDYAMDY--
共有序列-以上所有抗体				
SVSDV	5C6F3	FTFSTYAMS	AISNGGGYTYYPDSLKG	RYYDHYFDY
ASRYNLT	25E6	FTFSSYGMS	TISNGGRHTFYPDSVKG	QTGTEGWFAY
共有序列-所有抗体				

[0738] 表8：因为不能与C-10肽结合而共享更广泛的表位的抗体的轻链CDR

[0739]

GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA				
表位	名称	CDR1	CDR2	CDR3
FPFS	MNC2	RASKS--VSTSGYSYMH	LASNLES	QHSRELPFT

[0740]

FPFS	MNE6	-------SATSSVSYIH	STSNLAS	QQRSSSFT
FPFS	20A10	KSSQSVLYSSNQKNYLA	WASTRES	-HQYLSSLT
FPFS	3C2B1	RASKS---ISTSDYNYIH	LASNLES	QHSRELPLT
PFPFSAQSGA	B2	RSSQNIV-HSNGNTYLE	KVSNRFS	FQDSHVPLT
PFPFSAQSGA	B7	RSSQTIV-HSNGNTYLE	KVSNRFS	FQDSHVPLT
PFPFSAQSGA	8C7F3	--RASESVATYGNNFMQ	LASTLDS	QQNNEDPPT
PFPFSAQSGA	H11	RSSQNIV-HSNGNTYLE	KVSNRFS	FQDSHVPLT
PFPFSAQSGA	B9	-------SASSSVSYMH	TTSNLAS	QQRSSYPF-
共有序列-以上所有抗体				
SVSDV	5C6F3	RSSQTIVHSNGNTYLE	KVSNRFS	FQDSHVPLT
ASRYNLT	25E6	KSSQSLLDSDGKTYLN	LVSKLDS	WQGTHFPQT
共有序列-所有抗体				

[0741] 鉴于MNC2的重链CDR1是FTFSGYAMS,其中氨基酸从左到右编号为1到9,MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是:位置1处的F或I,位置2处的T或A,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y或F,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S。位置2和6处的带下划线的氨基酸是单独针对癌症特异性抗体MNC2、MNE6、20A10、3C2B1生成的共有序列的仅有的另外变体。

[0742] 如从表7中可以看出的那样,将抗体5C6F3和25E6包含到共有序列的生成中不以任何方式改变描述癌症特异性抗MUC1*抗体的重链CDR1的共有序列。

[0743] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR1至少90%相同的重链CDR1,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的F或I,位置2处的T或A,位置3处的F,位置4处的S,位置5处的T、G或R,位置6处的Y或F,位置7处的A、G或T,位置8处的M,和位置9处的S。

[0744] 鉴于MNC2的重链CDR2是TISSGGTYIYYPDSVKG,其中氨基酸从左到右编号为1到17,MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是:

[0745] 位置1处的T或A,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置4处的N、S、T或G,位置5处的

G或R,位置6处的G或A,位置7处的G、T或D,位置8处的Y、K或S,位置9处的T或I,位置10处的Y,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13处的D,位置14处的S或T,位置15处的V或L,和位置16-17处的KG。带下划线的氨基酸表明这种更具包容性的共有序列与针对单独MNC2、MNE6、20A10和3C2B1生成的共有序列有何不同。在重链CDR2的17个氨基酸中,所有九种抗体的共有序列与原始癌症特异性四种抗体的共有序列仅有4个氨基酸不同。请注意,4个变体中有2个是同源变化,T对于S以及L对于V,这通常不显著影响蛋白质的结构或特异性。

[0746] 如从表7中可以看出的那样,将抗体5C6F3和25E6包含到重链CDR2的共有序列的生成中仅通过针对描述癌症特异性抗MUC1*抗体的重链CDR2添加另外两个可能的氨基酸改变了共有序列:位置8处可能的H和位置10处可能的F。我们注意到,位置10处Y到F的变化是同源变化,这通常不显著影响蛋白质的结构或特异性。

[0747] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR2至少90%相同的重链CDR2,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置1处的T或A,位置2处的I或S,位置3处的I或S,位置4处的N、S、T或G,位置5处的G或R,位置6处的G或A,位置7处的G、T或D,位置8处的Y、K、H或S,位置9处的T或I,位置10处的Y或F,位置11处的Y,位置12处的P或S,和位置13处的D,位置14处的S或T,位置15处的V或L,和位置16-17处的KG。

[0748] 鉴于MNC2的重链CDR3是LGGDNYYEYFDV,其中氨基酸从左到右编号为2到13,MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是:

[0749] 位置2处的G、L或N,位置3处的G、T或Y,位置4处的G或T,位置5处的A、D、P、R或S,位置6处的Y、M、I或S,位置7处的Y,位置8处的D、Y或N,位置9处的E、D、Y、L或H,位置10处的Y、A或G,位置11处的M、D或F,位置12处的D或E,位置13处的V、F、Y或L,和位置14-15处的AY。带下划线的氨基酸表明这种更具包容性的共有序列与针对单独MNC2、MNE6、20A10和3C2B1生成的共有序列有何不同。在重链CDR3的15个氨基酸中,所有九种抗体的共有序列与原始癌症特异性四种抗体的共有序列有7个氨基酸不同,其中7个取代中有3个在位置6处。为此,我们得出结论,可以改变位置6处的氨基酸而不改变抗体的特异性。

[0750] 对包含抗体5C6F3和25E6生成的共有序列的分析突出了哪些氨基酸在所有十一种抗体中是保守的。为此,我们优选的重链CDR3的共有序列限定了位置2、3、4、7、10、11、12、14和15处的氨基酸,其中对于11种抗体,在这些位置处有3个或更少变体。

[0751] 在一个优选的实施方案中,基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR3至少90%相同的重链CDR3,选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体:位置2处的G、L或N,位置3处的G、T或Y,位置4处的G或T,位置7处的Y、位置10处的Y、A或G,位置11处的M、D或F,位置12处的D或E,和位置14-15处的AY。

[0752] 鉴于MNC2的轻链CDR1是RASKS--VSTSGYSYMH,其中氨基酸从左到右编号为1到17,MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是:

[0753] 位置1处的K或R,位置2处的A或S,位置3处的S或R,位置4处的K、Q或A,位置5处的S、N或T,位置6处的V、I、E或K,位置7处的L、V或S,位置8处的S、Y、I或V,位置9处的A、S或H,位置10处的T或S,位置11处的N、S或Y,位置12处的G、S、D或Q,位置13处的V、Y、K或N,位置14处的N、S或T,位置15处的Y或F,和位置16处的I、L或M,和位置17处的H、A、E或Q。带下划线的氨基酸表明这种更具包容性的共有序列与针对单独MNC2、MNE6、20A10和3C2B1生成的共有序列有何不同。在轻链CDR1的17个氨基酸中,所有九种抗体的共有序列与原始癌症特异性四种

抗体共有序列有13个氨基酸不同。所述13个中的4个是同源取代，这通常不显著改变蛋白质的结构或特异性。在剩余的9个取代中，1个在位置4处，1个在位置5处，3个在位置6处，1个在位置7处，1个在位置11处，并且2个在位置17处。包括5种新抗体不改变位置1、2、3、8、9、10、12、13、14、15或16处的氨基酸，但不包括同源取代。为此，我们得出结论，限定MUC1*癌症特异性抗体的轻链CDR1的保守共有序列包含上文给出的位置1、2、3、8、10、12、13、14、15和16处的氨基酸。

[0754] 对所有抗体(包括5C6F3和25E6)生成的共有序列的分析以如下氨基酸取代进一步改变了轻链CDR1的共有序列：位置6处的L；位置9处的D；位置11处的D和位置17处的N。我们注意到，这些取代中没有一个位于对原始四种癌症特异性抗体加上五种新抗体不变的位置处。因此，我们得出结论，限定癌症特异性抗体的至少90％同一性的轻链CDR1的保守共有序列包含上文限定的位置1、2、3、8、10、12、13、14、15和16处的氨基酸。

[0755] 在一个优选的实施方案中，基于具有与CDR1至少90％相同的轻链CDR1，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体：位置1处的K或R，位置2处的A或S，位置3处的S或R，位置8处的S、Y、I或V，位置10处的T或S，位置12处的G、S、D或Q，位置13处的V、Y、K或N，位置14处的N、S或T，位置15处的Y或F，和位置16处的I、L或M。

[0756] 鉴于MNC2的轻链CDR2是LASNLES，其中氨基酸从左到右编号为1到7，MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是：位置1处的L、W、S、T或K，位置2处的A、T或V，位置3处的S，位置4处的N或T，位置5处的L或R，位置6处的E、A、F或D，和位置7处的S。带下划线的氨基酸表明这种更具包容性的共有序列与针对单独MNC2、MNE6、20A10和3C2B1生成的共有序列有何不同。

[0757] 在一个优选的实施方案中，基于具有与在指定位置包含以下氨基酸的CDR2至少90％相同的轻链CDR2，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体：位置1处的L、W、S、T或K，位置2处的A、T或V，位置3处的S，位置4处的N或T，位置5处的L或R，位置6处的E、A、F或D，和位置7处的S。在所述7个位置中，包括五种新抗体引入了5个取代，其中仅2个不是同源取代。

[0758] 对所有抗体(包括5C6F3和25E6)生成的共有序列的分析以如下氨基酸取代进一步改变了轻链CDR2的共有序列：位置4处的K，这是与N同源的取代。

[0759] 在一个优选的实施方案中，基于具有与CDR2至少90％相同的轻链CDR2，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体：位置2处的A、T或V，位置3处的S，位置4处的N、T或K，位置5处的L或R，位置6处的E、A、F或D，和位置7处的S。

[0760] 鉴于MNC2的轻链CDR3是QHSRELPFT，其中氨基酸从左到右编号为1到9，MNC2、MNE6、20A10、3C2B1和新抗体B2、B7、8C7F3、H11和B9的共有序列是：位置1处的Q或F，位置2处的H或Q，位置3处的S、Q、R、D或N，位置4处的R、S、Y或N，位置5处的E、L、S或H，位置6处的L、S、V、D或Y，位置7处的P或S，位置8处的F、L或P，和位置9处的T。带下划线的氨基酸表明这种更具包容性的共有序列与针对单独MNC2、MNE6、20A10和3C2B1生成的共有序列有何不同。

[0761] 对所有抗体(包括5C6F3和25E6)生成的共有序列的分析以如下氨基酸取代进一步改变了轻链CDR2的共有序列：位置1处的W；位置3处的G；位置4处的T；位置5处的F；位置8处的Q。

[0762] 在一个优选的实施方案中，基于具有与CDR2至少90％相同的轻链CDR3，选择用于治疗、预防或诊断癌症的抗体：位置1处的Q、F或W，位置2处的H或Q，位置4处的R、S、T、Y或N，

位置5处的E、L、S或H，位置6处的L、S、V、D或Y，位置7处的P或S，和位置9处的T。

[0763] 用于使用靶向MUC1*的细胞外结构域的抗体、抗体片段和CAR的其他一般策略

[0764] 在另一方面，本发明涉及一种组合物，其包含至少两种转染到同一免疫细胞中的不同质粒，其中第一种编码CAR，其包含与肿瘤抗原结合的抗体片段、scFv或肽，并且另一种编码不是CAR的基因，其中所述不是CAR的基因从通过激活的免疫细胞的元件激活的诱导型启动子表达。在一个方面，免疫细胞是T细胞或NK细胞。在一个方面，CAR包含与MUC1*的细胞外结构域结合的抗体片段、scFv或肽。在一个方面，CAR包含来源于MNC2、MNE6、20A10、3C2B1、5C6F3、25E6、18G12、28F9、1E4、B12、B2、B7、B9、8C7F3或H11的scFv。在一个方面，非CAR物质是切割酶。在一个方面，切割酶是MMP2、MMP3、MMP9、MMP13、MMP14、MMP16、ADAM10、ADAM17、ADAM28或其催化活性片段。在另一方面，非CAR物质是细胞因子。在一个方面，细胞因子是IL-7。在一个方面，细胞因子是IL-15。在一个方面，细胞因子是IL-12。在一个方面，细胞因子是IL-18。给出了激活的IL-18的序列(SEQ ID NO:1637-1638)。给出了嵌入Foxp3增强子区域中的NFAT诱导型IL-18的两个实例(SEQ ID NO:1639-1640)。给出了嵌入IL-2增强子区域中的NFAT诱导型IL-18的两个实例(SEQ ID NO:1641-1642)。在一种情况下，存在三(3)个NFAT应答元件，并且在另一种情况下，存在六(6)个NFAT应答元件。可以改变NFAT应答元件的数量，以便在CAR T细胞识别靶标时使所需量的IL-18被表达。并入具有诱导型IL-18的CAR中的本发明的抗体的实例示出为：具有4-1BB或CD28共刺激结构域加上诱导型IL-18(SEQ ID NO:1643-1646)，或者还具有1XX突变的CD3-ζ(SEQ ID NO:1647-1650)的CAR中的鼠或人MNC2；具有4-1BB或CD28共刺激结构域加上诱导型IL-18(SEQ ID NO:1651-1654)，或者还具有1XX突变的CD3-ζ(SEQ ID NO:1655-1658)的CAR中的鼠或人MNE6；具有4-1BB或CD28共刺激结构域加上诱导型IL-18(SEQ ID NO:1659-1662)，或者还具有1XX突变的CD3-ζ(SEQ ID NO:1663-1666)的CAR中的鼠或人20A10；具有4-1BB或CD28共刺激结构域加上诱导型IL-18(SEQ ID NO:1667-1670)，或者还具有1XX突变的CD3-ζ(SEQ ID NO:1671-1674)的CAR中的鼠或人25E6。在另一方面，细胞因子是IL-7和IL-15。在一种情况下，非CAR物质的表达由激活的免疫细胞的元件诱导。在一个方面，激活的免疫细胞的元件是NFAT。在一个方面，NFAT是NFATc1、NFATc3或NFATc2。已知细胞因子IL-7、IL-15、IL-12和IL-18促进T细胞持久性。在本发明的一个方面，将上述免疫细胞施用于患者以用于治疗或预防癌症。在本发明的一个方面，癌症是MUC1阳性癌症或MUC1*阳性癌症。

[0765] 除了制备还诱导切割酶表达的CAR T细胞之外，我们还制备了也诱导IL-18的局部和瞬时表达的CAR T细胞。许多基于T细胞的诱导型系统报告将待诱导表达的基因插入到IL-2启动子或增强子中。我们比较了IL-2启动子/增强子的诱导型表达与Foxp3增强子的一部分的诱导型表达。在这个特定的实例中，用huMNC2-CAR44和NFAT诱导型IL-18转导人T细胞，其中将I1-18基因插入到IL-2启动子或Foxp3增强子区域中。本领域已知，具有诱导型第二因子的CAR T的主要问题在于第二因子是渗漏的，这意味着第二因子的显著表达是在没有激活CAR T细胞的情况下发生的。现有诱导型系统的另一个问题是CAR T细胞被激活与第二因子被诱导之间的时间长度通常很长，使得分泌第二因子的细胞在第二因子表达时可能已经远离肿瘤。

[0766] 图211A至图211C示出了ELISA实验的图，其测量分泌到与MUC1*阳性癌细胞共培养的huMNC2-CAR44 T细胞的条件培养基中的IL-18的量，其中所述细胞还携带NFAT诱导型IL-

18。作为一种诱导不同的IL-18表达水平的方法，我们将CAR T细胞与癌细胞共培养，其中所述癌细胞掺杂了递增量的被工程化成表达甚至更多MUC1*的细胞。在这些图中，我们示出了野生型的或掺杂了5％、10％或30％的表达更多MUC1*的T47D细胞的T47D癌细胞。图211A示出了分泌到与未转导的人T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图。图211B示出了分泌到与huMNC2-CAR44 T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图，所述细胞还携带插入到Foxp3增强子的一部分中的NFAT诱导型IL-18基因。图211C示出了分泌到与huMNC2-CAR44 T细胞共培养的T47D乳腺癌细胞的上清液中的IL-18的图，所述细胞还携带插入到IL-2增强子的一部分中的NFAT诱导型IL-18基因。如从图中可以看出的那样，Foxp3系统诱导快速且稳健的IL-18表达，这比在IL-2启动子中的相同构建体的表达显著更快且更高。在此实例中，将IL-18基因插入到六(6)个NFAT应答元件的下游，然而可以通过使用较少数量的应答元件来减弱第二因子的量，或通过增加NFAT应答元件的数量来增加第二因子的量。

[0767] 已报道，IL-18增加CAR T细胞在体内的持久性。然而，我们观察到了出乎意料的结果。IL-18的分泌以剂量依赖性的方式增加CAR T细胞对低抗原密度细胞的杀伤。我们对T47D野生型细胞(红色:mCherry)和那些被转导以表达更多MUC1*的T47D(绿色:GFP)进行了区分标记。图212A至图212X示出了掺杂了不同百分比的被工程化成表达更多MUC1*的T47D细胞(绿色)的T47D乳腺癌细胞(红色)的照片。靶癌细胞已与具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞共培养，其中IL-18基因已插入Foxp3增强子/启动子或IL-2增强子/启动子中。图212A至图212C、图212I至图212K和图212Q至图212S示出了与未转导的T细胞共培养的癌细胞。图212D至图212F、图212L至图212N和图212T至图212V示出了与具有插入到Foxp3增强子/启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的hiMNC2-CAR44T细胞共培养的癌细胞。图212G至图212H、图212O至图212P和图212W至图212X示出了与具有插入到IL-2增强子/启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的hiMNC2-CAR44 T细胞共培养的癌细胞。如从图中可以看出的那样，低抗原密度T47D野生型细胞(红色)在掺入更高百分比的表达更多MUC1*并因此分泌更多IL-18的细胞时被杀伤。实验表明，这不仅仅是旁观者效应，因为从IL-2启动子表达IL-18的细胞(其IL-18的表达水平低得多)即使在掺杂了30％的表达更多MUC1*的细胞时也不杀伤低抗原密度细胞。

[0768] 然后我们证明，CAR T介导的杀伤对CAR T特异性抗原具有特异性。我们进行了类似的实验，其中对照MUC1/MUC1*阴性细胞掺杂了5％、10％或30％表达更多MUC1*的T47D细胞，并与MUC1*特异性CAR T细胞共培养。图213A至图213B示出了ELISA实验的图，在实验中测量了与MUC1*阳性癌细胞或MUC1阴性非癌性细胞共培养的具有插入到Foxp3增强子或启动子中的NFAT诱导型IL-18基因的huMNC1-CAR44 T细胞的分泌到条件培养基中的IL-18的水平。图213A示出了与T47D乳腺癌细胞共培养的具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞的IL-18分泌，其中群体已掺杂了5％、10％或30％已用甚至更多MUC1*转染的T47D细胞。图213B示出了与非癌性MUC1阴性HEK293细胞共培养的具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞的IL-18分泌，其中细胞群体已掺杂了5％、10％或30％已用更多MUC1*转染的T47D细胞。如从图中可以看出的那样，分泌到培养基中的IL-18的量可归因于群体中掺杂的MUC1*阳性细胞。实验的时程荧光照片示出，即使当掺杂了显著百分比的高抗原密度MUC1*阳性细胞时，MUC1阴性细胞也不被靶向MUC1*的CAR T细胞杀伤。图214A至图214X示出了

T47D乳腺癌细胞(红色)或非癌性HEK293细胞(也是红色)的照片,其中两种细胞类型均掺杂了不同百分比的被工程化成表达更多MUC1*的T47D细胞(绿色)。这些靶癌细胞已与具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44 T细胞共培养,其中IL-18基因已插入Foxp3增强子/启动子中。图214A至图214F示出了尚未掺杂被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214G至图214L示出了掺杂了5%被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214M至图214R示出了掺杂了10%被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214S至图214X示出了掺杂了30%被工程化成表达高MUC1*密度的T47D细胞的T47D细胞或HEK293细胞。图214A-B、G-H、M-N和S-T示出了T47D乳腺癌细胞。图214C-F、I-L、O-R和U-X示出了HEK293细胞。如从图中可以看出的那样,IL-18的诱导分泌导致低MUC1*密度T47D细胞被杀伤,但不诱导MUC1*阴性HEK293细胞的非特异性杀伤。综上所述,这些结果表明,Foxp3系统是用于诱导型表达第二因子的优越系统,并且尤其可用于CAR T系统。此外,我们已经证明了出乎意料的结果,即IL-18增加对低抗原密度细胞的杀伤,而没有不需要的杀伤附近MUC1/MUC1*阴性细胞的效应。

[0769] 在另一方面,本发明涉及一种组合物,其包含至少两种转染到同一免疫细胞中的不同质粒,其中第一种编码CAR,其包含与B细胞表面上的抗原的细胞外结构域结合的抗体片段、scFv或肽,并且另一种编码不是CAR的基因,其中所述不是CAR的基因从通过激活的免疫细胞的元件激活的诱导型启动子表达。在一个方面,免疫细胞是T细胞或NK细胞。在一个方面,CAR包含与CD19结合的抗体片段、scFv或肽。在另一方面,抗体片段、scFv或肽与B细胞或B细胞前体的表面抗原结合,或者与CD19、CD20、CD22、BCMA、CD30、CD138、CD123、CD33或LeY抗原结合。在一个方面,非CAR物质是切割酶。在另一方面,非CAR物质是细胞因子。在一个方面,细胞因子是IL-7。在一个方面,细胞因子是IL-15。在另一方面,细胞因子是IL-7和IL-15。在一种情况下,非CAR物质的表达由激活的免疫细胞的元件诱导。在一个方面,激活的免疫细胞的元件是NFAT。在一个方面,NFAT是非CAR的NFATc1、NFATc3或NFATc2,其中不是CAR的基因从诱导型启动子表达,其中表达是通过激活的免疫细胞的元件诱导的。在一个方面,将用组合物转染或转导的免疫细胞施用于患者以用于治疗或预防癌症。在一种情况下,癌症是白血病、淋巴瘤或血液癌症。

[0770] 本发明不旨在受用于插入基因或质粒的具体方法或技术限制,所述基因或质粒包含编码CAR的序列或由其编码的激活的T细胞诱导型蛋白质或肽。例如,编码本文所述的CAR和激活的T细胞诱导基因的基因可以使用病毒来病毒转导到免疫细胞中,这可能或可能不导致CAR基因整合到受体细胞的基因组中。病毒递送系统和病毒载体包括但不限于逆转录病毒包括γ-逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒、杆状病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒、溶瘤病毒、HF10、T-Vec等。除了病毒转导之外,可以使用诸如CRISPR技术、CRISPR-Cas9和CRISPR-CPF1、TALEN、睡美人转座子系统和SB 100X的方法将本文所述的CAR和激活的T细胞诱导基因直接拼接到受体细胞的基因组中。

[0771] 大体积细胞表面蛋白(诸如MUC1-FL)也可导致BiTE的空间位阻问题。BiTE是一种双头双特异性抗体,其中一个头部与T细胞结合,并且另一个头部与肿瘤相关抗原结合。通过这种方式,BiTE将T细胞和肿瘤细胞连接在一起。与T细胞结合的抗体应该是激活T细胞的抗体,诸如针对CD3或CD28的抗体。为了解决空间位阻问题,T细胞特异性抗体与肿瘤特异性抗体之间的接头被加长。

[0772] 在本发明的另一方面，抗MUC1*单链分子与切割酶或切割酶的催化活性片段融合。在本发明的一个方面，切割酶是MMP9(SEQ ID NO:643)。在本发明的另一方面，所述酶是MMP9的催化活性片段(SEQ ID NO:645)。在一些情况下，针对识别被特定切割酶切割时的MUC1*的能力，选择CAR的抗体片段。在一个实施方案中，切割酶是MMP9、MMP3、MMP14、MMP2、ADAM17、ADAM TS16和/或ADAM28。在一个实施方案中，抗体或抗体片段与具有以下序列的肽结合：(PSMGFR)GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA;PSMGFR N-10QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA;或PSMGFR N+20SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA。在另一个实施方案中，切割酶MMP9和MMP3被转导到T细胞中，T细胞也用具有作为MNC2的片段的抗体片段的CAR转导。

[0773] 在许多情况下，希望仅在免疫细胞识别实体瘤上的肿瘤相关靶标后才使切割酶被表达。通过这种方式，切割酶将不在全身自由移动，切割MUC1、MUC16或其他蛋白质，其中它们的切割实际上促进了癌症。然而，有些癌症在物理上可以直接应用化疗剂、CAR T细胞和其他抗癌剂。例如，数种类型的脑癌、前列腺癌和卵巢癌全部示出了将抗癌剂直接应用于癌症局部附近的益处。已将CAR T细胞直接注射到胶质母细胞瘤患者的脑部和/或脑脊液中。已将放射引导到前列腺区域以用于治疗前列腺癌，包括已经转移的前列腺癌。已将热化疗剂直接注射到腹膜腔内以用于治疗卵巢癌。在这些和其他情况下，当癌症在物理上可以直接应用化疗剂时，在存在或不存在另一种抗癌剂的情况下施用切割酶，所述另一种抗癌剂可能是CAR T细胞、被工程化成识别肿瘤相关抗原的免疫细胞、BiTE、ADC、生物或标准化疗剂。虽然卵巢癌可以转移到身体的任何部位，但它通常因为扩散到邻近的器官，诸如肠、肝和胃而留在腹部中。这使得卵巢癌成为通过施用切割酶与其他抗癌剂的组合来提高抗癌剂的效果的理想测试案例，所述其他抗癌剂包括铂类药物(诸如卡铂(Paraplatin)或顺铂)和/或紫杉烷(诸如紫杉醇(Taxol)或多烯紫杉醇(Taxotere))。Alkeran(美法仑)、Avastin(贝伐单抗)、卡铂、Clafen(环磷酰胺)和Cytoxan都已被批准用于治疗卵巢癌。正在测试用于治疗卵巢癌的其他治疗包括靶向MUC1、MUC16和如本文所述的MUC1*的剂。

[0774] 除了MMP9之外或代替MMP9，可以使用其他切割酶。例如，MMP14已被证明有效地将MUC1切割成MUC1*(图38)。在本发明的一个方面，MMP14在也被工程化成表达CAR的免疫细胞中表达。在一种情况下，CAR是抗MUC1*CAR。例如，它可以是MNC2-CAR44转导的T细胞。在本发明的另一方面，MMP14在肿瘤位置或通过静脉注射直接施用于患者。

[0775] 在本发明的另一方面，癌症是卵巢癌，并且MMP9或MMP14与抗癌剂一起直接注射到腹部区域中，所述抗癌剂可以是化疗剂、生物剂、抗MUC1*CAR T或抗MUC16 CAR T。

[0776] 除了局部施用切割酶之外，还设想了单独+静脉注射施用或从免疫细胞分泌，免疫细胞可以是CAR T细胞，从而可以进一步从诱导型启动子表达。

[0777] 用于进行与本发明有关的实验的方法

[0778] 1.慢病毒产生和免疫细胞的病毒转导

[0779] 使用HEK293或HEK293T细胞(ATCC)产生慢病毒。转染前一天，用聚-D-赖氨酸涂覆板(6孔板)并接种细胞，使得细胞密度在转染时达到90-95％，并在5％CO_2气氛中培养。第二天，根据制造商的说明(使用0.75ug慢病毒表达载体和2.25ug pPACKH1包装混合物)，用Lipofectamine 3000(life technologies)和Opti-MEM®I减少的血清培养基转染细胞。孵育6小时后，更换培养基并在24和48小时后收获含有慢病毒的培养基。用Lenti-X浓缩器

(Clontech)浓缩慢病毒,并使用Lenti-X p@4快速滴度试剂盒(Clontech)计算滴度。将慢病毒以单次使用等分试样的形式储存在-80C。

[0780] 用包含CAR的构建体转导免疫细胞

[0781] 将人T细胞(如果冷冻的话)解冻并在100-200单位IL-2和TexMACS培养基(20ml)中预热,然后通过离心沉淀。将细胞重悬于10ml培养基中并在37℃、5%CO_2下以1×10^6个细胞/ml在具有抗CD3/抗CD28珠(TransAct试剂盒)的完全培养基中培养。

[0782] 培养4天后,对细胞进行计数,并且将450ul细胞悬浮液以大约1×10^6个细胞/ml的密度置于24孔板的单孔中。使细胞沉降。从每个孔的顶部小心地取出150ul。向每个孔中加入适当稀释的慢病毒载体,以150ul体积连同硫酸鱼精蛋白一起在纯净的TexMACS培养基中稀释至最终浓度为10ug/ml,每个孔的最终总体积为450ul,并将其孵育24小时。取出转导的细胞,通过离心沉淀,并重悬于新鲜培养基中,调整细胞密度,不超过1.0×10^6个细胞/ml。转导的T细胞可以扩增并冷冻或直接使用。转导的T细胞通常在用IL-2和TransAct培养基激活后的第7天与第20天之间使用或冷冻。

[0783] 2.比较在存在或不存在外源切割酶的情况下的抗MUC1*CAR T细胞活性

[0784] 用huMNC2-CAR44或huMNC2-CAR50转导人T细胞(ALLCELLS)。CAR44是huMNC2-scFv-CD8-CD8(跨膜-41BB-3z)。CAR50与CAR44相同,不同之处在于CAR50具有鼠MNC2-scFv和CD4跨膜结构域。将CAR T细胞与使用CMTMR染成红色的靶细胞和非靶细胞一起孵育18小时。当T细胞识别靶细胞时,它们聚集靶细胞并开始杀伤它们。如从图45至图47中可以看出的那样,CAR T细胞有效地聚集并杀伤靶MUC1*阳性癌细胞。图45示出与被转导成表达MUC1*的HCT-116细胞"HCT-MUC1*"或用全长MUC1转导的HCT-116细胞"HCT-MUC1-41TR"共培养的huMNC2-CAR44或huMNC2-CAR50 T细胞。回想到,MNC2识别异位表位,其仅在MUC1串联重复结构域的切割和释放后显露。huMNC2-CAR44和huMNC2-CAR50T细胞均不识别表达全长MUC1的细胞(图45F至图45H)。然而,当加入MMP9和激活剂APMA时,CAR T细胞识别细胞、聚集并杀伤它们(图45J至图45L)。加入切割酶ADAM-17不影响任一CAR T细胞对全长MUC1的识别(图45N至图45P)。原因可能是ADAM-17不切割MUC1或切割产物不被MNC2识别。进行了类似的实验(图46),所述实验表明MMP2在切割MUC1时仅微弱有效,或者MMP2切割产物仅被MNC2微弱识别。图47示出了huMNC2-CAR44对HCT-MUC1*细胞、T47D野生型乳腺癌细胞与加入了可能将全长MUC1切割成MNC2可识别MUC1*的MMP9的T47D细胞的识别之间的对比。

[0785] 3.给予MUC1*阳性癌细胞"死亡之吻"的CAR T细胞的共聚焦成像。

[0786] 与MUC1*阳性DU145前列腺癌细胞共培养24小时的用huMNC2-CAR44转导的人T细胞的共聚焦图像示出,CAR T细胞将颗粒酶B插入到靶癌细胞中。图55示出了与前列腺癌细胞共培养时分泌颗粒酶B的huMNC2-CAR44 T细胞的荧光图像、示出CAR T细胞的颗粒酶B表达增加的FACS分析以及示出靶前列腺癌细胞事实上被杀伤的xCELLigence实验。

[0787] 5.通过FACS分析对CAR T细胞诱导的MUC1*阳性癌细胞的杀伤进行的分析

[0788] 我们已证明huMNC2-CAR44 T细胞对T47D MUC1*阳性乳腺癌细胞的杀伤作用,其中乳腺癌细胞已用递增量的另外的MUC1*转染。huMNC2-CAR44 T细胞的杀伤作用随着细胞上表达的靶MUC1*的量的增加而增加。

[0789] 使用人IFN-γELISA试剂盒(Biolegend)测量培养基中的IFN-γ分泌。用抗IFN-γ抗体(捕获抗体,在涂覆缓冲液中1X)涂覆板。在4℃下孵育过夜后,将板用PBS-T洗涤4次并

加入封闭溶液以封闭孔上剩余的结合位点。在室温下(以500rpm振荡)1小时后,将板用PBS-T洗涤4次,并加入条件培养基(CM)和IFN-γ标准品。在室温下振荡2小时后,将板用PBS-T洗涤4次并加入检测抗体(1x)。在室温下振荡1小时后,将板用PBS-T洗涤4次并加入亲和素-HRP(1x)。在室温下振荡30分钟后,将板用PBS-T洗涤5次(每次洗涤浸泡1分钟)并加入TMB底物溶液。20分钟后通过加入终止溶液来终止反应,并在终止的15分钟内读取450nm处的吸光度(减去570nm处的吸光度)。

[0790] 6.通过xCELLigence对CAR T细胞诱导的MUC1*阳性癌细胞的杀伤进行的分析

[0791] 除了FACS分析之外,现在许多研究人员使用xCELLigence仪器来测量CAR T对癌细胞的杀伤。xCELLigence仪器使用电极阵列,癌细胞铺板在其上。贴壁癌细胞使电极绝缘并因此随着它们的生长导致阻抗增加。相反,T细胞不贴壁并保持悬浮状态,因此不会有助于增加阻抗的电极绝缘。然而,如果T细胞或CAR T细胞杀伤电极板上的癌细胞,则癌细胞会随着死亡而起球并漂浮出来,从而导致阻抗降低。xCELLigence仪器测量阻抗随时间的变化,这与癌细胞杀伤有关。此外,电极板还具有观察窗口。当CAR T细胞有效杀伤吸附的靶癌细胞时,阻抗下降,但也可以看到板表面没有癌细胞残留。

[0792] 在大多数XCELLigence实验中,96孔电极阵列板的每个孔中铺板5,000个癌细胞。使细胞贴壁并生长24小时。然后以0.5:1、1:1、2:1、5:1、10:1并且有时20:1的效靶比(E:T)加入CAR T细胞。E:T比率假设CAR 100%转导到T细胞中,而实际转导效率为40%。

[0793] xCELLigence仪器记录阻抗随时间的变化,并且实验可以进行长达7天。

[0794] 图48、图49、图55H、图56H、图57A至图57C全部示出了在xCELLigence仪器上进行的CAR T和癌细胞实验的结果。

[0795] 7.在携带人肿瘤的小鼠中的抗MUC1*CAR T细胞疗法

[0796] 向8-12周龄的雌性NOD/SCID/GAMMA(NSG)小鼠植入500,000个人癌细胞,其中癌细胞先前已用荧光素酶稳定转染。携带荧光素酶阳性细胞的小鼠可以在即将成像前注射酶的底物荧光素,这使癌细胞发出荧光。在注射荧光素后10-15分钟内,在IVIS仪器上使活小鼠中的癌细胞成像。读数是通量或每秒的光子。使肿瘤移植直到肿瘤通过IVIS清晰可见。

[0797] 图58A至图58F示出了在IVIS仪器上拍摄的小鼠的荧光照片。在IVIS拍照前10分钟,向小鼠腹膜内(IP)注射荧光素,所述荧光素由荧光素酶切割后发出荧光,从而使肿瘤细胞发出荧光。在第0天向NSG(NOD/SCID/GAMMA)免疫受损的小鼠侧腹皮下植入500,000个已用荧光素酶稳定转染的人MUC1*阳性癌细胞。使肿瘤移植。在IVIS测量后的第7天,向动物尾部静脉注射PBS、1000万个未转导的人T细胞或8.5M huMNC2-scFv-CAR44 T细胞。如从图中可以看出的那样,由于过度的肿瘤负荷,对照小鼠必须在第20天处死(图58A至图58B)。huMNC2-CAR44 T细胞治疗的小鼠在单次CAR T细胞注射后直到第100天处死时都没有肿瘤(图58C)。图58E示出了证明由抗MUC1*抗体引导的T细胞疗法的功效的Kaplan-Meier存活曲线。图58F示出了总结在处死时从测试小鼠收集的人T细胞的特征的表格。起始Car T细胞群体是50%CD4阳性辅助T细胞和50%CD8阳性杀伤T细胞。如从表中可以看出的那样,CAR T治疗组中CD8阳性细胞的百分比增加,这表明所述组的细胞在体内扩增,这是功效的指标。我们还注意到,在治疗组中,CAR T细胞表达更高水平的PD1,其是T细胞耗竭的标记物。

[0798] 在另一个动物实验中,向NSG小鼠侧腹皮下植入500,000个肿瘤细胞,然后在第7天注射生理盐水溶液、PBS或10M huMNC2-CAR44 T细胞并在第14天再次注射(图59A至图59C)。

在这项实验中，肿瘤细胞上表达的MUC1*的量是不同的。在一种情况下，植入的肿瘤细胞是T47D野生型(图59B)。在另一种情况下，T47D细胞掺杂了95％的已转染成表达更多MUC1*的T47D细胞(图59C)。如可以看出的那样，由表达更多MUC1*的细胞组成的肿瘤被更快地消除并且没有复发。在类似的实验中，肿瘤细胞中掺杂了相对少量的表达更多MUC1*的细胞。图60A至图60C示出了植入已掺杂了30％转染成表达更多MUC1*的T47D细胞的T47D野生型乳腺癌细胞的NSG小鼠。如可以看出的那样，即使是小百分比的表达高水平MUC1*的细胞也足以触发CAR T细胞介导的对整个肿瘤的杀伤。自然发生的肿瘤是异质的，并且由高抗原表达细胞和低抗原表达细胞两者组成。此实验表明huMNC2-CAR44 T细胞将有效根除自然发生的肿瘤。

[0799] 图61A至图61J示出了在IVIS仪器上拍摄的小鼠的荧光照片。在第0天向NSG(NOD/SCID/GAMMA)免疫受损的小鼠的侧腹皮下注射500K人BT-20细胞，所述细胞是MUC1*阳性三阴性乳腺癌细胞系。癌细胞已用荧光素酶稳定转染。使肿瘤移植。在IVIS测量后的第6天，向动物一次性注射1000万个用huMNC2-scFv-CAR44转导的人T细胞或未转导的T细胞。将500万个T细胞注射到肿瘤内，并且将500万个注射到尾部静脉中。在IVIS拍照前10分钟，向小鼠IP注射荧光素。在一种情况下，首先将huMNC2-CAR44 T细胞与附着有PSMGFR肽的珠子一起孵育以预刺激T细胞，并且在图中标记为方案1。在方案2中，huMNC2-CAR44 T细胞用活肿瘤细胞预刺激，这可能会向动物循环中注射更多肿瘤细胞。

[0800] 图62A至图62M示出了在IVIS仪器上拍摄的小鼠的荧光照片。在第0天向NSG(NOD/SCID/GAMMA)免疫受损的小鼠的腹膜腔内(IP)注射500K人SKOV-3细胞，所述细胞是MUC1*阳性卵巢细胞系。癌细胞已用荧光素酶稳定转染。使肿瘤移植。在IVIS测量后的第3天，向动物IP注射10M用huMNC2-CAR44 T细胞转导的人T细胞、未转导的T细胞或PBS。在第7天再次对动物进行IVIS成像。在IVIS拍照前10分钟，向小鼠IP注射荧光素。如从图中可以看出的那样，到第15天，抗MUC1*CAR T细胞有效减少了卵巢肿瘤体积。

[0801] 9.NFAT诱导的IL-18序列和克隆

[0802] IL18在pGL4-14 3xNFAT中的克隆：

[0803] 激活的IL18(SEQ ID NO:1644)用CD8前导序列合成。将pGL4-14 3xIL2 NFAT和pGL4-14 3xFoxP3 NFAT用XhoI和HindIII限制性酶(New England Biolabs)消化。使用Gibson组装克隆试剂盒(New England Biolab)组装纯化的质粒和合成的IL18序列。所得构建体(pGL4-14 3xIL2NFAT-IL18和pGL4-14 3xFoxP3NFAT-IL18)含有NFAT应答元件(IL2或FoxP3)的3个重复，之后是一个最小启动子(mCMV:SEQ ID NO:1634)和带有CD8前导序列的IL18(SEQ ID NO:1752-1753)。

[0804] 具有IL18的MNC2 CAR在pCDNA载体中的克隆：

[0805] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从先前制备的载体扩增MNC2 CAR序列:5'-agggagacccaagctggctagttaagcttggatggccttaccagtgaccgccttgc-3'(SEQ ID NO:1754)和5'-taggccagagaaatgttctggcattatcagcgagggggcagggcctgc-3'(SEQ ID NO:1755)。

[0806] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从pGL4-14 3xNFAT-IL18扩增包含NFAT应答元件的IL18序列:5'-tgccagaacatttctctgg-3'(SEQ ID NO:1756)和5'-acagtcgaggctgatcagcgggtttaaacttatcagtcctcgttctgcacgg-3'(SEQ ID NO:1757)。使用Gibson组装克隆试剂盒(New England Biolab)组装纯化的PCR片段和消化的pCDNA 3.1V5(Thermo Fisher

scientific)以产生构建体pCDNA MNC2CAR-3xIL2NFAT-IL18和pCDNA MNC2CAR-3xFoxP3NFAT-IL18。

[0807] MNC2 CAR-NFAT-IL18在慢病毒载体中的克隆：

[0808] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从pCDNA MNC2CAR-3xIL2NFAT-IL18和pCDNA MNC2CAR-3xFoxP3NFAT-IL18扩增MNC2 CAR-NFAT-IL18序列:5'-atgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac-3'(SEQ ID NO:1758)和5'-accggagcgatcgcagatccttcgcggccgcttatcagtcctcgttctgcacggtgaac-3'(SEQ ID NO:1759)。使用Gibson组装克隆试剂盒(New England Biolab)组装纯化的PCR片段和消化的pCDH Dual Hygro(System Biosciences,CA)以产生构建体pCDH MNC2CAR-3xIL2NFAT-IL18和pCDH MNC2CAR-3xFoxP3NFAT-IL18。

[0809] 用MSCV启动子产生慢病毒载体

[0810] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从pCDH-MSCV-MCS-EF1a-GFP(System Biosciences)扩增MSCV启动子序列:5'-attgcactagttgaaagaccccacctgtagg-3'(SED ID NO:1760)和5'-aatgctctagaatacgggtatccagg-3'(SEQ ID NO:1761)。在用SpeI和XbaI限制性酶(New England Biolabs)消化后,将纯化的片段克隆到用相同的限制性酶消化的pCDH CMV MCS(System Bioscience)中以产生构建体pCDH MSCVMCS。

[0811] MNC2 CAR-NFAT-IL18在pCDH MSCV MCS中的克隆：

[0812] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从pCDNA MNC2CAR-3xIL2NFAT-IL18扩增MNC2 CAR-IL2NFAT-IL18序列:5'atagcgaattcgtaccgagggccaccatgg-3'(SEQ ID NO:1762)和5'-taggcctcccaccgtacacgcctaggtaccacgccttctgtatg-3'(SEQ ID NO:1763),使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从pCDNA MNC2CAR-3xFoxP3NFAT-IL18扩增MNC2 CAR-IL2NFAT-IL18序列:5'atagcgaattcgtaccgagggccaccatgg-3'(SEQ ID NO:1762)和5'-taggcctcccaccgtacacgcctaggtacctctgcagtaaatgg-3'(SEQ ID NO:1764)。在用EcoRI和KpnI限制性酶(New England Biolabs)消化后,将纯化的片段克隆到用相同的限制性酶消化的pCDH MSCV MCS中以产生构建体pCDH MSCV MNC2CAR-3xIL2NFAT-IL18和pCDH MSCV MNC2CAR-3xFoxP3NFAT-IL18。

[0813] 6xNFAT应答元件的克隆：

[0814] 合成了6xNFAT(IL2和FoxP3)应答元件,之后是不同的最小启动子:mCMV(SEQ ID NO:1634)、mIL2P(SEQ ID NO:1635)和miniP(SEQ ID NO:1636)。总共合成了六(6)个序列:SEQ ID NO:1768-1779。

[0815] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)扩增6xNFAT序列:5'-tgccagaacatttctctgg-3'(SEQ ID NO:1756)和5'-taaggccatggtggctagc-3'(SEQ ID NO:1765)。使用Gibson组装克隆试剂盒(New England Biolab)组装纯化的PCR片段和消化的(KpnI和XhoI)pCDNA MNC2CAR3XNFAT IL18,以产生具有6x NFAT应答元件代替3x NFAT应答元件的构建体。

[0816] 使用以下引物通过聚合酶链反应(PCR)从上文产生的pCDNA载体扩增6xNFAT序列:5'-aataagtttaaactgccagaacatttctctgg-3'(SEQ ID NO:1766)和5'-atatagcggccgcttatcagtcctcgttctgcacgg-3'(SEQ ID NO:1767)。在用PmeI和NotI限制性酶(New England Biolabs)消化后,将纯化的片段克隆到用相同的限制性酶消化的pCDH MSCV MNC2CAR中以

产生构建体pCDH MSCV MNC2CAR-6xIL2NFAT-IL18和pCDH MSCV MNC2CAR-6xFoxP3NFAT-IL18。对于每个构建体，测试了3个最小启动子。

[0817] 序列表自由文本

[0818] 关于使用除a、g、c、t以外的核苷酸符号，它们遵循WIPO标准ST.25，附录2，表1中示出的惯例，其中k代表t或g；n代表a、c、t或g；m代表a或c；r代表a或g；s代表c或g；w代表a或t并且y代表c或t。

[0819] MUC1受体

[0820] (粘蛋白1前体，Genbank登录号：P15941)

[0821] MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR

[0836] N-19/C-5

[0837] ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS(SEQ ID NO:9)

[0838] N-36

[0839] FPFSAQSGA(SEQ ID NO:10)

[0840] 小鼠E6重链可变区序列：

[0841] (DNA)

[0842] gaggtgaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattcactttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtggtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtaggaactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca(SEQ ID NO:12)

[0843] (氨基酸)

[0844] EVKVVESGGDLVKPGGSLKLSCVVSGFTFSRYGMSWVRQTPGKRLEWVATISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYHCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:13)

[0845] 小鼠E6重链可变框架区1(FWR1)序列：

[0846] (DNA)

[0847] gaggtgaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctct(SEQ ID NO:14)

[0848] (氨基酸)

[0849] EVKVVESGGDLVKPGGSLKLSCVVSGFTFS(SEQ ID NO:15)

[0850] 小鼠E6重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[0851] (DNA)

[0852] ggattcactttcagtagatatggcatgtct(SEQ ID NO:16)

[0853] (氨基酸)

[0854] RYGMS(SEQ ID NO:17)

[0855] 小鼠E6重链可变框架区2(FWR2)序列：

[0856] (DNA)

[0857] tgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:18)

[0858] (氨基酸)

[0859] WVRQTPGKRLEWVA(SEQ ID NO:19)

[0860] 小鼠E6重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[0861] (DNA)

[0862] accattagtggtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggg(SEQ ID NO:20)

[0863] (氨基酸)

[0864] TISGGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:21)

[0865] 小鼠E6重链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[0866] (DNA)

[0867] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctga

ggacacagccatgtatcactgtacaagg(SEQ ID NO:22)

[0868] (氨基酸)

[0869] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYHCTR(SEQ ID NO:23)

[0870] 小鼠E6重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[0871] (DNA)

[0872] gataactacggtaggaactacgactacggtatggactac(SEQ ID NO:24)

[0873] (氨基酸)

[0874] DNYGRNYDYGMDY(SEQ ID NO:25)

[0875] 来自IGHV3-21*03的人源化E6重链可变区序列：

[0876] (DNA)

[0877] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagc(SEQ ID NO:38)

[0878] (氨基酸)

[0879] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:39)

[0880] 人源化E6重链可变框架区1(FWR1)酸序列：

[0881] (DNA)

[0882] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagt(SEQ ID NO:40)

[0883] (氨基酸)

[0884] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:41)

[0885] 人源化E6重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[0886] (DNA)

[0887] aggtatggcatgagc(SEQ ID NO:42)

[0888] (氨基酸)

[0889] RYGMS(SEQ ID NO:43)

[0890] 人源化E6重链可变框架区2(FWR2)酸序列：

[0891] (DNA)

[0892] tgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctca(SEQ ID NO:44)

[0893] (氨基酸)

[0894] WVRQAPGKRLEWVS(SEQ ID NO:45)

[0895] 人源化E6重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[0896] (DNA)

[0897] accattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggc(SEQ ID NO:46)

[0898] (氨基酸)

[0899] TISGGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:47)

[0900] 人源化E6重链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[0901] (DNA)

[0902] cgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccaga(SEQ ID NO:48)

[0903] (氨基酸)

[0904] RFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR(SEQ ID NO:49)

[0905] 人源化E6重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[0906] (DNA)

[0907] gataactatggccgcaactatgattatggcatggattat(SEQ ID NO:50)

[0908] (氨基酸)

[0909] DNYGRNYDYGMDY(SEQ ID NO:51)

[0910] 由Genescript合成的人源化E6 IgG2重链：

[0911] (DNA)

[0912] gaattctaagcttgggccaccatggaactggggctccgctgggttttccttgttgctattttagaaggtgtccagtgtgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatagtaagtttaaactctaga(SEQ ID NO:52)

[0913] (氨基酸)

[0914] EF*AWATMELGLRWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**V*TLX(SEQ ID NO:53)

[0915] 人IgG2重链恒定区序列：

[0916] (DNA)

[0917] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagc
cgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagc
ggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcca
gcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttga
gcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttcccccca
aaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagtt
caacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgc
aaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccac
aggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggctt
ctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatg
ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtct
tctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatag
(SEQ ID NO:54)

[0918] (氨基酸)

[0919] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:55)

[0920] 人源化E6 IgG1重链序列：

[0921] (DNA)

[0922] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc
agcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtc
tcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca
acgccaagaacccactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtcccagaga
taactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgctagc
accaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcc
tggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctt
cccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacagtgccctccagcagcttgggcacc
cagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtg
acaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaa
acccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccct
gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaca

acagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaa
ggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag
gtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttct
atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgct
ggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc
tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgat
aa(SEQ ID NO:56)

[0923] (氨基酸)

[0924] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNPLYLQMNSLRAEDTAVYYCPRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK**(SEQ ID NO:57)

[0925] 人IgG1重链恒定区序列：

[0926] (DNA)

[0927] gctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagc
ggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacagtgccctcca
gcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttga
gcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga
gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg
ggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag
gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagc
cccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc
aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtc
tccgggtaaatgataa(SEQ ID NO:58)

[0928] (氨基酸)

[0929] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**(SEQ ID NO:59)

[0930] 小鼠E6轻链可变区序列：

[0931] (DNA)

[0932] caaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggaggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttctcccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttccccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaa(SEQ ID NO:65)

[0933] (氨基酸)

[0934] QIVLTQSPAIMSASPGEEVTLTCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYSTSNLASGVPVRFSGSGYGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIK(SEQ ID NO:66)

[0935] 小鼠E6轻链可变框架区1(FWR1)序列：

[0936] (DNA)

[0937] caaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggaggaggtcaccctaacctgc(SEQ ID NO:67)

[0938] (氨基酸)

[0939] QIVLTQSPAIMSASPGEEVTLTC(SEQ ID NO:68)

[0940] 小鼠E6轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[0941] (DNA)

[0942] AGTGCCACCTCAAGTGTAAGTTACATACAC(SEQ ID NO:69)

[0943] (氨基酸)

[0944] SATSSVSYIH(SEQ ID NO:70)

[0945] 小鼠E6轻链可变框架区2(FWR2)序列：

[0946] (DNA)

[0947] tggttccagcagaggccaggcacttctcccaaactctggatttat(SEQ ID NO:71)

[0948] (氨基酸)

[0949] WFQQRPGTSPKLWIY(SEQ ID NO:72)

[0950] 小鼠E6轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[0951] (DNA)

[0952] agcacatccaacctggcttct(SEQ ID NO:73)

[0953] (氨基酸)

[0954] STSNLAS(SEQ ID NO:74)

[0955] 小鼠E6轻链可变框架区3(FWR3)序列：

[0956] (DNA)

[0957] ggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgc(SEQ ID NO:75)

[0958] (氨基酸)

[0959] GVPVRFSGSGYGTSYSLTISRMEAEDAATYYC(SEQ ID NO:76)

[0960] 小鼠E6轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[0961] (DNA)

[0962] cagcaaaggagtagttccccattcacg(SEQ ID NO:77)

[0963] (氨基酸)

[0964] QQRSSSPFT(SEQ ID NO:78)

[0965] 来自IGKV3-11*02的人源化E6轻链可变区序列：

[0966] (DNA)

[0967] gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaa(SEQ ID NO:93)

[0968] (氨基酸)

[0969] EIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:94)

[0970] 人源化E6轻链可变框架区1(FWR1)酸序列：

[0971] (DNA)

[0972] gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgc(SEQ ID NO:95)

[0973] (氨基酸)

[0974] EIVLTQSPATLSLSPGERATLTC(SEQ ID NO:96)

[0975] 人源化E6轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[0976] (DNA)

[0977] agcgccaccagcagtgttagctacatccac(SEQ ID NO:97)

[0978] (氨基酸)

[0979] SATSSVSYIH(SEQ ID NO:98)

[0980] 人源化E6轻链可变框架区2(FWR2)酸序列：

[0981] (DNA)

[0982] tggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctat(SEQ ID NO:99)

[0983] (氨基酸)

[0984] WYQQRPGQSPRLLIY(SEQ ID NO:100)

[0985] 人源化E6轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[0986] (DNA)

[0987] agcacctccaacctggccagc(SEQ ID NO:101)

[0988] (氨基酸)

[0989] STSNLAS(SEQ ID NO:102)

[0990] 人源化E6轻链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[0991] (DNA)

[0992] ggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgt(SEQ ID NO:103)

[0993] (氨基酸)

[0994] GIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:104)

[0995] 人源化E6轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[0996] (DNA)

[0997] cagcagcgtagcagctccccttttcacc(SEQ ID NO:105)

[0998] (氨基酸)

[0999] QQRSSSPFT(SEQ ID NO:106)

[1000] 由Genescript合成的人源化E6κ轻链：

[1001] (DNA)

[1002] gaattctaagcttgggccaccatggaagccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccactggagaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccttcaccttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaaggacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttagtaagtttaaactctaga(SEQ ID NO:107)

[1003] (氨基酸)

[1004] EF*AWATMEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**V*TLX(SEQ ID NO:108)

[1005] 人κ轻链恒定区序列：

[1006] (DNA)

[1007] aggacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttag(SEQ ID NO:109)

[1008] (氨基酸)

[1009] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:110)

[1010] 人源化E6λ轻链序列：

[1011] (DNA)

[1012] gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggag

cttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaagg cagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccag cagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttcatagtaa(SEQ ID NO:111)

[1013] (氨基酸)

[1014] EIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGS DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS**(SEQ ID NO:112)

[1015] 人源化λ轻链恒定区序列：

[1016] (DNA)

[1017] ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaa ggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcccc gtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcc tgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagac agtggcccctacagaatgttcatagtaa(SEQ ID NO:113)

[1018] (氨基酸)

[1019] GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS**(SEQ ID NO:114)

[1020] 小鼠C2重链可变区序列：

[1021] (DNA)

[1022] gaggtccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc agcctctggattcactttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtc gcaaccattagtagtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagaca atgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagact tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacg acacccccatctgtctat(SEQ ID NO:118)

[1023] (氨基酸)

[1024] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCARLGGDNYYEYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVY(SEQ ID NO:119)

[1025] 小鼠C2重链可变框架区1(FWR1)序列：

[1026] (DNA)

[1027] gaggtccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc agcctctggattcactttcagt(SEQ ID NO:120)

[1028] (氨基酸)

[1029] EVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:121)

[1030] 小鼠C2重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1031] (DNA)

[1032] ggctatgccatgtct(SEQ ID NO:122)

[1033] (氨基酸)

[1034] GYAMS(SEQ ID NO:123)

[1035] 小鼠C2重链可变框架区2(FWR2)序列：

[1036] (DNA)

[1037] tgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:124)

[1038] (氨基酸)

[1039] WVRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:125)

[1040] 小鼠C2重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1041] (DNA)

[1042] accattagtagtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaagggg(SEQ ID NO:126)

[1043] (氨基酸)

[1044] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:127)

[1045] 小鼠C2重链可变框架区3(FWR3)序列：

[1046] (DNA)

[1047] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:128)

[1048] (氨基酸)

[1049] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCAR(SEQ ID NO:129)

[1050] 小鼠C2重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1051] (DNA)

[1052] cttgggggggataattactacgaatacttcgatgtc(SEQ ID NO:130)

[1053] (氨基酸)

[1054] LGGDNYYEYFDV(SEQ ID NO:131)

[1055] 来源于IGHV3-21*04的人源化：

[1056] 人源化C2重链可变区序列：

[1057] (DNA)

[1058] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctcc(SEQ ID NO:144)

[1059] (氨基酸)

[1060] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:145)

[1061] 人源化C2重链可变框架区1(FWR1)序列：

[1062] (DNA)

[1063] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagt(SEQ ID NO:146)

[1064] (氨基酸)

[1065] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:147)

[1066] 人源化C2重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1067] (DNA)

[1068] ggctatgccatgagc(SEQ ID NO:148)

[1069] (氨基酸)

[1070] GYAMS(SEQ ID NO:149)

[1071] 人源化C2重链可变框架区2(FWR2)序列：

[1072] (DNA)

[1073] tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaa(SEQ ID NO:150)

[1074] (氨基酸)

[1075] WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:151)

[1076] 人源化C2重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1077] (DNA)

[1078] accattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggc(SEQ ID NO:152)

[1079] (氨基酸)

[1080] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:153)

[1081] 人源化C2重链可变框架区3(FWR3)序列：

[1082] (DNA)

[1083] cgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgaga(SEQ ID NO:154)

[1084] (氨基酸)

[1085] RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:155)

[1086] 人源化C2重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1087] (DNA)

[1088] cttgggggggataattactacgaatacttcgatgtc(SEQ ID NO:156)

[1089] (氨基酸)

[1090] LGGDNYYEYFDV(SEQ ID NO:157)

[1091] 人源化C2 IgG1重链序列

[1092] (DNA)

[1093] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccgctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacagtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgaca

aaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgag
gtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggt
ctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatc
ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgga
ctccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctca
tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgataa
(SEQ ID NO:157)

[1094] (氨基酸)

[1095] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK**(SEQ ID NO:158)

[1096] 人源化C2 IgG2重链序列

[1097] (DNA)

[1098] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc
agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc
tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca
acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact
tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccgcctccacc
aagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctgg
tcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttccc
agctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccag
acctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcg
agtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccct
catgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaac
tggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtg
tggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagg
cctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccc
ccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcg
ccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctc
cttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatagtaa(SEQ ID NO:
163)

[1099] (氨基酸)

[1100] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK** (SEQ ID NO:164)

[1101] 小鼠C2轻链可变区序列：

[1102] (DNA)

[1103] gacattgtgatcacacagtctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaatctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagataaaacgggctgatgctgcaccaactgtatcc(SEQ ID NO:168)

[1104] (氨基酸)

[1105] DIVITQSTASLGVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGGGTKLEIKRADAAPTVS(SEQ ID NO:169)

[1106] 小鼠C2轻链可变框架区1(FWR1)序列：

[1107] (DNA)

[1108] gacattgtgatcacacagtctacagcttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgc (SEQ ID NO:170)

[1109] (氨基酸)

[1110] DIVITQSTASLGVSLGQRATISC(SEQ ID NO:171)

[1111] 小鼠C2轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1112] (DNA)

[1113] agggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcac(SEQ ID NO:172)

[1114] (氨基酸)

[1115] RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:173)

[1116] 小鼠C2轻链可变框架区2(FWR2)序列：

[1117] (DNA)

[1118] tggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctat(SEQ ID NO:174)

[1119] (氨基酸)

[1120] WYQQRPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:175)

[1121] 小鼠C2轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1122] (DNA)

[1123] cttgcatccaacctagaatc(SEQ ID NO:176)

[1124] (氨基酸)

[1125] LASNLES(SEQ ID NO:177)

[1126] 小鼠C2轻链可变框架区3(FWR3)序列：

[1127] (DNA)

[1128] tggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgt(SEQ ID NO:178)

[1129] (氨基酸)

[1130] GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC(SEQ ID NO:179)

[1131] 小鼠C2轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1132] (DNA)

[1133] cagcacagtagggagcttccgttcacg(SEQ ID NO:180)

[1134] (氨基酸)

[1135] QHSRELPFT(SEQ ID NO:181)

[1136] 来源于IGKV7-3*01的人源化

[1137] 人源化C2轻链可变区序列：

[1138] (DNA)

[1139] gacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagcacagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:194)

[1140] (氨基酸)

[1141] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:195)

[1142] 人源化C2轻链可变框架区1(FWR1)酸序列：

[1143] (DNA)

[1144] gacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctgc(SEQ ID NO:196)

[1145] (氨基酸)

[1146] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITC(SEQ ID NO:197)

[1147] 人源化C2轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1148] (DNA)

[1149] agagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcac(SEQ ID NO:198)

[1150] (氨基酸)

[1151] RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:199)

[1152] 人源化C2轻链可变框架区2(FWR2)酸序列：

[1153] (DNA)

[1154] tggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttac(SEQ ID NO:200)

[1155] (氨基酸)

[1156] WYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:201)

[1157] 人源化C2轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1158] (DNA)

[1159] ctggcatccaatctggagagc(SEQ ID NO:202)

[1160] (氨基酸)

[1161] LASNLES(SEQ ID NO:203)

[1162] 人源化C2轻链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[1163] (DNA)

[1164] ggggtcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgt(SEQ ID NO:204)

[1165] (氨基酸)

[1166] GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYC(SEQ ID NO:205)

[1167] 人源化C2轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1168] (DNA)

[1169] cagcacagtagggagctgcctttcaca(SEQ ID NO:206)

[1170] (氨基酸)

[1171] QHSRELPFT(SEQ ID NO:207)

[1172] 人源化C2轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1173] (DNA)

[1174] ctgcagagtaagaattttcctcccaca(SEQ ID NO:208)

[1175] (氨基酸)

[1176] LQSKNFPPT(SEQ ID NO:209)

[1177] 鼠Igκ链前导序列

[1178] (DNA)

[1179] atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggttccactggtgac(SEQ ID NO:222)

[1180] (氨基酸)

[1181] METDTLLLWVLLLWVPGSTGD(SEQ ID NO:223)

[1182] 白介素-2(IL-2)前导序列

[1183] (DNA)

[1184] atgtacaggatgcaactcctgtcttgcattgcactaagtcttgcacttgtcacaaacagt(SEQ ID NO:224)

[1185] (氨基酸)

[1186] MYRMQLLSCIALSLALVTNS(SEQ ID NO:225)

[1187] CD33前导序列

[1188] (DNA)

[1189] atgcctcttctgcttctgcttcctctgctttgggctggagctcttgct(SEQ ID NO:226)

[1190] (氨基酸)

[1191] MPLLLLLPLLWAGALA(SEQ ID NO:227)

[1192] IGHV3-21*03前导序列

[1193] (DNA)

[1194] atggaactggggctccgctgggttttccttgttgctattttagaaggtgtccagtgt(SEQ ID NO:228)

[1195] (氨基酸)

[1196] MELGLRWVFLVAILEGVQC(SEQ ID NO:229)

[1197] IGHV3-11*02前导序列

[1198] (DNA)

[1199] atggaagccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccactgga(SEQ ID NO:230)

[1200] (氨基酸)

[1201] MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG(SEQ ID NO:231)

[1202] 人源化E6单链GS3

[1203] (DNA)

[1204] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaa(SEQ ID NO:232)

[1205] (氨基酸)

[1206] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:233)

[1207] 人源化E6单链IgG1noC

[1208] (DNA)

[1209] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgataaaacccatactaaaccgccaaaaccggcgccggaactgctgggtggtcctggtaccggtgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttg

cagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaa(SEQ ID NO:234)

[1210] (氨基酸)

[1211] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSDKTHTKPPKPAPELLGGPGTGE IVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:235)

[1212] 人源化E6单链X4(接头为IgG1和IgG2修饰的铰链区)

[1213] (DNA)

[1214] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtc tcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagaga taactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcgataaa acccatactaaaccgccaaaaccggcgccggaactgctgggtggtcctggtaccggtactggtggtccgactatta aacctccgaaacctccgaaacctgctccgaacctgctgggtggtccggaaattgtgttgacacagtctccagccac cctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtac caacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggt tcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttatta ctgtcagcagcgtagcagctccccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaa(SEQ ID NO:236)

[1215] (氨基酸)

[1216] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSDKTHTKPPKPAPELLGGPGTGT GGPTIKPPKPPKPAPNLLGGPEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLAS GIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:237)

[1217] 人源化C2单链GS3

[1218] (DNA)

[1219] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggc ggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgt ctccaggacagagggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactg gtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagcc aggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaatt attactgtcagcacagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:238)

[1220] (氨基酸)

[1221] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP ASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEA NDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:239)

[1222] 人源化C2单链X4(接头为IgG1和IgG2修饰的铰链区)

[1223] (DNA)

[1224] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccgataaaacc catactaaaccgccaaaaccggcgccggaactgctgggtggtcctggtaccggtactggtggtccgactattaaac ctccgaaacctccgaaacctgctccgaacctgctgggtggtccggacattgtgctgacccagtctccagcctcctt ggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctac atgcactggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcgggg tcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatac tgcaaattattactgtcagcacagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacga act(SEQ ID NO:242)

[1225] (氨基酸)

[1226] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSDKTHTKPPKPAPELLGGPGTGTG GPTIKPPKPPKPAPNLLGGPDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:243)

[1227] 人源化C3单链GS3

[1228] (DNA)

[1229] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccgactacgccatgaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatg ggagtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggcagagtcaccatgaccacagaca catccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaag cgactactacggcccatacttcgactactggggccagggcaccaccctgaccgtgtccagcggcggtggcggatcc ggcggtggcggatccggcggtggcggatccgatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctg gacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttggagtggta cctgcagaagccaggccagtctccacagctcctgatctataaggtttccaaccggttctctggagtgccagataggt tcagtggcagcgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttggggtttatt actgcttccaaggtagccacgtgcctttcaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:244)

[1230] (氨基酸)

[1231] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMNWVRQAPGQGLEWMGVISTFSGNTNFNQKFKGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLS

LSVTPGQPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE
DVGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:245)

[1232] 人源化C3单链X4(接头为IgG1和IgG2修饰的铰链区)

[1233] (DNA)

[1234] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggttacacctttaccgactacgccatgaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatg
ggagtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggcagagtcaccatgaccacagaca
catccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaag
cgactactacggcccatacttcgactactggggccagggcaccaccctgaccgtgtccagcgataaaacccatact
aaaccgccaaaaccggcgccggaactgctgggtggtcctggtaccggtactggtggtccgactattaaacctccga
aacctccgaaacctgctccgaacctgctgggtggtccggatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgt
caccctggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttg
gagtggtacctgcagaagccaggccagtctccacagctcctgatctataaggtttccaaccggttctctggagtgc
cagataggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttgg
ggtttattactgcttccaaggtagccacgtgcctttcaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact
(SEQ ID NO:248)

[1235] (氨基酸)

[1236] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMNWVRQAPGQGLEWMGVISTFSGNTNFNQKFKGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSSDKTHTKPPKPAPELLGGPGTGTGGP
TIKPPKPPKPAPNLLGGPDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSN
RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:249)

[1237] 人源化C8单链GS3(接头是$[Gly_4Ser_1]_3$)

[1238] (DNA)

[1239] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc
agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc
tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccctgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca
acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact
gggcggcgataactattatgaatattggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggc
ggtggcggatccggcggtggcggatccgacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcg
agagggccaccatcaactgcagggccagcaagagtgttagcaccagcggctacagctacatgcactggtaccagca
gaaaccaggacagcctcctaagctgctcatttacctggtgtctaacctggaatccggggtccctgaccgattcagt
ggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgtc
aacacattcgggaactgaccaggagtgaattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:
250)

[1240] (氨基酸)

[1241] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL
AVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLVSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV
AVYYCQHIRELTRSEFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:251)

[1242] pSECTag2 E6 scFV-FC

[1243] (DNA)

[1244] atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggttccactggtgacgcggc
ccagccggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgt
gcagcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtggg
tctcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagaga
caacgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccaga
gataactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtc
tttgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacag
aggcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtg
gcagtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtca
gcagcgtagcagctccccttcaccttggcagcggcaccaaagtggaaattaaagagcccaaatcttgtgacaaaa
actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggt
caagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct
ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgta
caccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccc
agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatg
ctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ
ID NO:256)

[1245] (氨基酸)

[1246] METDTLLLWVLLLWVPGSTGDAAQPAEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPG
KRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGI
PARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**(SEQ ID NO:257)

[1247] 人IgG1 Fc序列:

[1248] (DNA)

[1249] gagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggacc
gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtg
gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct
gaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc
aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc

tgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa
ctacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagc
aggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcc
tctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ ID NO:272)

[1250] (氨基酸)

[1251] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK**(SEQ ID NO:273)

[1252] 人IgG1 CH2-CH3结构域序列：

[1253] (DNA)

[1254] ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacac
cctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc
aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc
gtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgaca
tcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg
ctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtg
atgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ ID NO:
274)

[1255] (氨基酸)

[1256] PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK**(SEQ ID NO:275)

[1257] 人IgG1 CH3结构域序列：

[1258] (DNA)

[1259] gggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt
cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggag
aacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa
gagcctctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ ID NO:276)

[1260] (氨基酸)

[1261] GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**(SEQ ID NO:277)

[1262] CAR-T E6 CD8/CD8/CD28/CD3z序列：

[1263] N-CD8ls-huMNE6scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-CD28-CD3ζ-C

[1264] (DNA)

[1265] atggccctgcccgtgaccgctttgctgctccccctggcgctgctgctgcacgccgccaggccagaggt
ccagctggttgagagtggcggtgggctggttaagcctggcggctccctgcggctgagctgcgccgcgagtggattt
actttcagccgatatgggatgagttgggtgcggcaagctcccgggaagaggctggaatgggtctcaacaatctccg
gggggggcacttacatctattaccccgactcagtcaaggggagatttaccatttcacgagacaacgctaagaatac
cctgtatttgcagatgaattctctgagagcagaggacacagctgtttactattgtacccgcgacaactatggcagg
aactacgactacggtatggactattggggacaagggacattggttacagtgagcagtggcggcgggggcagcggag
gaggaggcagcggtgggggggggcagcgagatagtgctcacgcagtcacccgcgactctcagtctctcacctgggga
acgagctaccctgacgtgctctgctacctcctcagtgtcatatattcactggtatcagcaacggcccgggcagtcc
cctagattgctcatttatagtacctctaatctggcctcaggtatccctgcacgattttctggatctggttcaggtt
ctgattacaccctcactatctctagcctggagcctgaagactttgccgtttattactgccagcagaggtctagctc
ccattcacctttgggagtgggaccaaggttgaaattaaaacgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcc
cccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaa
gaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccct
ggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggtctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaaga
ccaggccccaccaggaaacattaccagccctacgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtcccgcgttaagt
tctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacg
ggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaacccc
caggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaa
ggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctcca
tatgcaggcacttccaccacggtgataa

[1266] (SEQ ID NO:297)

[1267] (氨基酸)

[1268] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEW
VSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFS
GSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:298)

[1269] CAR-T E6 CD8/CD8/4-1BB/CD3z序列：

[1270] N-CD8ls-huMNE6scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-4-1BB-CD3ζ-C

[1271] (DNA)

[1272] atggccctgcccgtgaccgctttgctgctccccctggcgctgctgctgcacgccgccaggccagaggt
ccagctggttgagagtggcggtgggctggttaagcctggcggctccctgcggctgagctgcgccgcgagtggattt
actttcagccgatatgggatgagttgggtgcggcaagctcccgggaagaggctggaatgggtctcaacaatctccg
gggggggcacttacatctattaccccgactcagtcaaggggagatttaccatttcacgagacaacgctaagaatac
cctgtatttgcagatgaattctctgagagcagaggacacagctgtttactattgtacccgcgacaactatggcagg
aactacgactacggtatggactattggggacaagggacattggttacagtgagcagtggcggcgggggcagcggag
gaggaggcagcggtgggggggggcagcgagatagtgctcacgcagtcacccgcgactctcagtctctcacctgggga

acgagctaccctgacgtgctctgctacctcctcagtgtcatatattcactggtatcagcaacggcccgggcagtcc
cctagattgctcatttatagtacctctaatctggcctcaggtatccctgcacgattttctggatctggttcaggtt
ctgattacaccctcactatctctagcctggagcctgaagactttgccgtttattactgccagcagaggtctagctc
ccattcacctttgggagtgggaccaaggttgaaattaaaacgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcc
cccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaa
gaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccct
ggtgattaccctgtactgcaaaaggggccgcaaaaaactcctttacatttttaagcagccttttatgaggccagta
cagacgactcaagaggaagacgggtgctcatgccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactgcgcgtta
agttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtag
acgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaac
ccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggg
aaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccct
ccatatgcaggcacttccaccacggtgataa

[1273] (SEQ ID NO:300)

[1274] (氨基酸)

[1275] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEW
VSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFS
GSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG
CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE
IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**

[1276] (SEQ ID NO:301)

[1277] CAR-T E6 CD8/CD8/CD28/4-1BB/CD3z序列：

[1278] N-CD8ls-huMNE6scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-CD28-4-1BB-CD3ζ-C

[1279] (DNA)

[1280] atggccctgcccgtgaccgctttgctgctccccctggcgctgctgctgcacgccgccaggccagaggt
ccagctggttgagagtggcggtgggctggttaagcctggcggctccctgcggctgagctgcgccgcgagtggattt
actttcagccgatatgggatgagttgggtgcggcaagctcccgggaagaggctggaatgggtctcaacaatctccg
gggggggcacttacatctattaccccgactcagtcaaggggagatttaccatttcacgagacaacgctaagaatac
cctgtatttgcagatgaattctctgagagcagaggacacagctgtttactattgtacccgcgacaactatggcagg
aactacgactacggtatggactattggggacaagggacattggttacagtgagcagtggcggcgggggcagcggag
gaggaggcagcggtgggggggggcagcgagatagtgctcacgcagtcacccgcgactctcagtctctcacctgggga
acgagctaccctgacgtgctctgctacctcctcagtgtcatatattcactggtatcagcaacggcccgggcagtcc
cctagattgctcatttatagtacctctaatctggcctcaggtatccctgcacgatttctggatctggttcaggtt
ctgattacaccctcactatctctagcctggagcctgaagactttgccgtttattactgccagcagaggtctagctc
cccattcacctttgggagtgggaccaaggttgaaattaaaacgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcc
cccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaa
gaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccct

ggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggtctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaaga
ccaggccccaccaggaaacattaccagccctacgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtccaaaaggggcc
gcaaaaaactcctttacatttttaagcagcctttatgaggccagtacagacgactcaagaggaagacgggtgctc
atgccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactgcgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgct
tacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaac
ggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaaccccccaggagggactgtacaatgagttgca
gaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggc
ctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgat
aa

[1281] (SEQ ID NO:303)

[1282] (氨基酸)

[1283] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEW
VSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFS
GSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY
RSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR**(SEQ ID NO:304)

[1284] CAR-T C2 CD8/CD8/CD28/4-1BB/CD3z序列：

[1285] N-CD8ls-huMNC2scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-CD28-4-1BB-CD3ζ-C

[1286] (DNA)

[1287] atggccttgccagtgacggccctgctgctgccattggctcttctgttgcacgctgccaggcctgaagt
gcagctcgtagagagtggcgggggactggtgaagcccggtggaagcctcagactcagttgcgccgcctcaggtttc
acttttcaggttacgccatgtcctgggtaagacaggcaccggggaaaggactcgagtgggtgtctactatcagct
caggaggcacttatatatattatcctgactctgtaaaaggccgatttacgatttctcgcgacaatgcaaagaactc
cctctacctccaaatgaacagtcttagggcagaagacactgctgtatactattgtgcacgcctcggcggcgacaac
tactacgagtactttgacgtgtgggggaaagggactaccgtgacagtttcaagcggaggaggtggctcaggtggag
gcgggtcaggggggggaggaagtgatattgtgctcacacaatccccagcctccctggctgtgtctcccggccaacg
cgctacaattacatgtcgggcctccaaaagcgtgagcaccagcggctacagctacatgcactggtatcaacagaaa
ccaggacaaccccccaaactgttgatttatctcgcttcaaacttggagtccggcgtgcctgcgcgcttttcaggga
gtgggagcggcacagattttacgctgactatcaaccccgtagaagcaaacgatacagcgaattattattgtcaaca
ttcccgggaactccccttacgttcggcgggggcacaaaggtcgaaattaagagaaccacgacaaccccggccccc
agaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaacccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccg
gtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtgg
agtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggtctcggctcctgcattctgattacatg
aacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagccctacgctccgccacgcgacttcgctgcct
accggtccaaaaggggccgcaaaaaactcctttacattttaagcagcctttatgaggccagtacagacgactca
agaggaagacgggtgctcatgccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactgcgcgttaagttctcccga

tcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacgggaagagt
acgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaacccccaggaggg
actgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacga
gggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcagg
cacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:306)

[1288] (氨基酸)

[1289] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP
ASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEA
NDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQ
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID
NO:307)

[1290] CAR中的人源化E6 scFV序列：

[1291] (DNA)

[1292] gaggtccagctggttgagagtggcggtgggctggttaagcctggcggctccctgcggctgagctgcgc
cgcgagtggatttactttcagccgatatgggatgagttgggtgcggcaagctcccgggaagaggctggaatgggtc
tcaacaatctccgggggggcacttacatctattaccccgactcagtcaaggggagatttaccatttcacgagaca
acgctaagaataccctgtatttgcagatgaattctctgagagcagaggacacagctgtttactattgtacccgcga
caactatggcaggaactacgactacggtatggactattggggacaagggacattggttacagtgagcagtggcggc
gggggcagcggaggaggaggcagcggtgggggggcagcgagatagtgctcacgcagtcacccgcgactctcagtc
tctcacctggggaacgagctaccctgacgtgctctgctacctcctcagtgtcatatattcactggtatcagcaacg
gcccgggcagtcccctagattgctcatttatagtacctctaatctggcctcaggtatccctgcacgattttctgga
tctggttcaggttctgattacaccctcactatctctagcctggagcctgaagactttgccgtttattactgccagc
agaggtctagctccccattcacctttgggagtgggaccaaggttgaaattaaa(SEQ ID NO:341)

[1293] (氨基酸)

[1294] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS
PATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFA
VYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:342)

[1295] CD8前导序列：

[1296] (DNA)

[1297] atggccctgcccgtgaccgctttgctgctccccctggcgctgctgctgcacgccgccaggcca(SEQ
ID NO:343)

[1298] (氨基酸)

[1299] MALPVTALLLPLALLLHAARP(SEQ ID NO:344)

[1300] CD8铰链结构域序列：

[1301] (DNA)

[1302] acgacaaccccggccccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgat(SEQ ID NO:345)

[1303] (氨基酸)

[1304] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD(SEQ ID NO:346)

[1305] CD4铰链结构域序列：

[1306] (DNA)

[1307] tcgggacaggtcctgctggaatccaacatcaaggttctgcccacatggtccaccccggtgcagcca(SEQ ID NO:347)

[1308] (氨基酸)

[1309] SGQVLLESNIKVLPTWSTPVQP(SEQ ID NO:348)

[1310] CD28铰链结构域序列：

[1311] (DNA)

[1312] aaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccc(SEQ ID NO:349)

[1313] (氨基酸)

[1314] KHLCPSPLFPGPSKP(SEQ ID NO:350)

[1315] CD3ζ跨膜结构域序列：

[1316] (DNA)

[1317] ctctgctacctgctggatggaatcctcttcatctatggtgtcattctcactgccttgttcctg(SEQ ID NO:361)

[1318] (氨基酸)

[1319] LCYLLDGILFIYGVILTALFL(SEQ ID NO:362)

[1320] CD8跨膜结构域序列：

[1321] (DNA)

[1322] atctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgc(SEQ ID NO:363)

[1323] (氨基酸)

[1324] IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC(SEQ ID NO:364)

[1325] CD4跨膜结构域序列：

[1326] (DNA)

[1327] atggccctgattgtgctgggggggcgtcgccggcctcctgcttttcattgggctaggcatcttcttc(SEQ ID NO:365)

[1328] (氨基酸)

[1329] MALIVLGGVAGLLLFIGLGIFF(SEQ ID NO:366)

[1330] CD28跨膜结构域序列：

[1331] (DNA)

[1332] ttttgggtgctggtggtggttggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtg(SEQ ID NO:367)

[1333] (氨基酸)

[1334] FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV(SEQ ID NO:368)

[1335] 4-1BB跨膜结构域序列：

[1336] (DNA)

[1337] atcatctccttctttcttgcgctgacgtcgactgcgttgctcttcctgctgttcttcctcacgctccgtttctctgttgtt(SEQ ID NO:369)

[1338] (氨基酸)

[1339] IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVV(SEQ ID NO:370)

[1340] OX40跨膜结构域序列：

[1341] (DNA)

[1342] gttgccgccatcctgggcctgggcctggtgctggggctgctgggccccctggccatcctgctggccctgtacctgctc(SEQ ID NO:371)

[1343] (氨基酸)

[1344] VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL(SEQ ID NO:372)

[1345] CD3ζ结构域序列：

[1346] (DNA)

[1347] cgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaaccccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacgg(SEQ ID NO:373)

[1348] (氨基酸)

[1349] RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(SEQ ID NO:374)

[1350] CD3ζ结构域变体序列：

[1351] (DNA)

[1352] agagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc(SEQ ID NO:375)

[1353] (氨基酸)

[1354] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(SEQ ID NO:376)

[1355] CD28结构域序列：

[1356] (DNA)

[1357] agaagcaagcggtctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagccctacgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtcc(SEQ ID NO:377)

[1358] (氨基酸)

[1359] RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS(SEQ ID NO:378)

[1360] 4-1BB结构域序列：

[1361] (DNA)

[1362] aaaaggggccgcaaaaaactcctttacatttttaagcagccttttatgaggccagtacagacgactca
agaggaagacgggtgctcatgccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactg(SEQID NO:379)

[1363] (氨基酸)

[1364] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL(SEQ ID NO:380)

[1365] 人源化E6 scFV(VH-VL)序列：

[1366] (DNA)

[1367] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc
agcctctggattcaccttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtc
tcaaccattagtggcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca
acgccaagaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagaga
taactatggccgcaactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggt
ggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctt
tgtctccaggggaaagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagag
gcctggccagagccccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggc
agtgggtctgggagcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagc
agcgtagcagctccccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaa(SEQ ID NO:391)

[1368] (氨基酸)

[1369] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS
PATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFA
VYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIK(SEQ ID NO:392)

[1370] 人源化E6 scFV(VL-VH)序列：

[1371] (DNA)

[1372] gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctcacctg
cagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagccccaggctcctcatctat
agcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggagcgactacactctcacca
tcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctccccctttcacctttggcag
cggcaccaaagtggaaattaaaggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgaggtgcag
ctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacct
tcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtggcgg
aggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacaccctg
tatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgcaact
atgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagc(SEQ ID NO:393)

[1373] (氨基酸)

[1374] EIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGS
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA
ASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRD

NYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:394)

[1375] 人源化C2 scFV(VH-VL)序列：

[1376] (DNA)

[1377] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggc ggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgt ctccaggacagagggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactg gtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagcc aggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaatt attactgtcagcacagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:395)

[1378] (氨基酸)

[1379] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP ASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEA NDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:396)

[1380] 人源化E6 scFV(VL-VH)序列：

[1381] (DNA)

[1382] gacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctg cagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaaccaggacaacctcct aaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccg atttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagcacagtagggagctgcc tttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactggcggtggcggatccggcggtggcggatccggc ggtggcggatccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcct gtgcagcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtg ggtctcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccaga gacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcga gacttgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctcc(SEQ ID NO:397)

[1383] (氨基酸)

[1384] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSG SGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGG SLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:398)

[1385] G_4S_1接头序列：

[1386] (DNA)

[1387] ggcggtggcggatcc(SEQ ID NO:399)

[1388] (氨基酸)

[1389] GGGGS(SEQ ID NO:400)

[1390] $[G_4S_1]$x3接头序列：

[1391] (DNA)

[1392] ggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatcc(SEQ ID NO:401)

[1393] (氨基酸)

[1394] GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:402)

[1395] 8aa GS接头序列：

[1396] (DNA)

[1397] ggcggttccggcggtggatccgga(SEQ ID NO:403)

[1398] (氨基酸)

[1399] GGSGGGSG(SEQ ID NO:404)

[1400] 12aa GS接头序列：

[1401] (DNA)

[1402] ggcggttccggcggtggatccggcggtggcggatccgga(SEQ ID NO:405)

[1403] (氨基酸)

[1404] GGSGGGSGGGSG(SEQ ID NO:406)

[1405] 13aa GS接头序列：

[1406] (DNA)

[1407] ggcggtggatccggcggtggcggatccggcggtggatcc(SEQ ID NO:407)

[1408] (氨基酸)

[1409] GGGSGGGGSGGGS(SEQ ID NO:408)

[1410] 22aa GS接头序列：

[1411] (DNA)

[1412] ggcggtggaagcggcggtggcggatccggcagcggcggaagcggcggtggcggatccggcggtgga(SEQ ID NO:409)

[1413] (氨基酸)

[1414] GGGSGGGGSGSGGSGGGGSGGG(SEQ ID NO:4110)

[1415] 24aa GS接头序列：

[1416] (DNA)

[1417] ggcggttccggcggtggatccggcggtggcggatccggaggcggttccggcggtggatccggcggtggcggatccgga(SEQ ID NO:411)

[1418] (氨基酸)

[1419] GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG(SEQ ID NO:412)

[1420] 小鼠C3重链可变区序列：

[1421] (DNA)

[1422] caggtccagctgcagcagtctgggcctgagctggtgaggcctggggtctcagtgaagatttcctgcaagggttccggctacagattcactgattatgctatgaactgggtgaagcagagtcatgcaaagagtctagagtggatt

ggagttattagtactttctctggtaatacaaacttcaaccagaagtttaagggcaaggccacaatgactgtagacaaatcctccagcacagcctatatggaacttgccagattgacatctgaggattctgccatgtattactgtgcaagatcggattactacggcccatactttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca(SEQ ID NO:413)

[1423] (氨基酸)

[1424] QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKGSGYRFTDYAMNWVKQSHAKSLEWIGVISTFSGNTNFNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAMYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:414)

[1425] 小鼠C3重链可变框架区1(FWR1)序列：

[1426] (DNA)

[1427] caggtccagctgcagcagtctgggcctgagctggtgaggcctggggtctcagtgaagatttcctgcaagggttccggctacagattcact(SEQ ID NO:415)

[1428] (氨基酸)

[1429] QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKGSGYRFT(SEQ ID NO:416)

[1430] 小鼠C3重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1431] (DNA)

[1432] gattatgctatgaac(SEQ ID NO:417)

[1433] (氨基酸)

[1434] DYAMN(SEQ ID NO:418)

[1435] 小鼠C3重链可变框架区2(FWR2)序列：

[1436] (DNA)

[1437] tgggtgaagcagagtcatgcaaagagtctagagtggattgga(SEQ ID NO:419)

[1438] (氨基酸)

[1439] WVKQSHAKSLEWIG(SEQ ID NO:420)

[1440] 小鼠C3重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1441] (DNA)

[1442] gttattagtactttctctggtaatacaaacttcaaccagaagtttaagggc(SEQ ID NO:421)

[1443] (氨基酸)

[1444] VISTFSGNTNFNQKFKG(SEQ ID NO:422)

[1445] 小鼠C3重链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[1446] (DNA)

[1447] aaggccacaatgactgtagacaaatcctccagcacagcctatatggaacttgccagattgacatctgaggattctgccatgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:423)

[1448] (氨基酸)

[1449] KATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAMYYCAR(SEQ ID NO:424)

[1450] 小鼠C3重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1451] (DNA)

[1452] tcggattactacggcccatactttgactac(SEQ ID NO:425)

[1453] (氨基酸)

[1454] SDYYGPYFDY(SEQ ID NO:426)

[1455] 来自IGHV1-18*04的人源化C3重链可变区序列：

[1456] (DNA)

[1457] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttaccgactacgccatgaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatggagtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaagcgactactacggcccatacttcgactactggggccagggcaccaccctgaccgtgtccagc(SEQ ID NO:439)

[1458] (氨基酸)

[1459] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMNWVRQAPGQGLEWMGVISTFSGNTNFNQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:440)

[1460] 人源化C3重链可变框架区1(FWR1)酸序列：

[1461] (DNA)

[1462] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttacc(SEQ ID NO:441)

[1463] (氨基酸)

[1464] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT(SEQ ID NO:442)

[1465] 人源化C3重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1466] (DNA)

[1467] gactacgccatgaac(SEQ ID NO:443)

[1468] (氨基酸)

[1469] DYAMN(SEQ ID NO:444)

[1470] 人源化C3重链可变框架区2(FWR2)酸序列：

[1471] (DNA)

[1472] tgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatggga(SEQ ID NO:445)

[1473] (氨基酸)

[1474] WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO:446)

[1475] 人源化C3重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1476] (DNA)

[1477] gtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggc(SEQ ID NO:447)

[1478] (氨基酸)

[1479] VISTFSGNTNFNQKFKG(SEQ ID NO:448)

[1480] 人源化C3重链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[1481] (DNA)

[1482] agagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgaga(SEQ ID NO:449)

[1483] (氨基酸)

[1484] RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR(SEQ ID NO:450)

[1485] 人源化C3重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1486] (DNA)

[1487] agcgactactacggcccatacttcgactac(SEQ ID NO:451)

[1488] (氨基酸)

[1489] SDYYGPYFDY(SEQ ID NO:452)

[1490] 人源化C3 IgG1重链序列

[1491] (DNA)

[1492] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggttacacctttaccgactacgccatgaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatg
ggagtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggcagagtcaccatgaccacagaca
catccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaag
cgactactacggcccatacttcgactactggggccagggcaccaccctgaccgtgtccagcgctagcaccaagggc
ccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagg
actacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgt
cctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacagtgccctccagcagcttgggcacccagacctac
atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactc
acacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga
caccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag
ttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa
caaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacc
ctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcg
acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccga
cggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc
gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ ID
NO:453)

[1493] (氨基酸)QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMNWVRQAPGQGLEWMGVISTFSGNTNF
NQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK**(SEQ ID NO:454)

[1494] 人源化C3 IgG2重链序列

[1495] (DNA)

[1496] caggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggttacacctttaccgactacgccatgaactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatg
ggagtgatcagcaccttcagcggtaacacaaacttcaaccagaagttcaagggcagagtcaccatgaccacagaca
catccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaag
cgactactacggcccatacttcgactactggggccagggcaccaccctgaccgtgtccagcgcctccaccaagggc
ccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaagg
actacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgt

cctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacctac
acctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcc
caccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgat
ctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtac
gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtca
gcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctccc
agcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtgg
agtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctccttctt
cctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatagtaa(SEQ ID NO:455)

[1497] (氨基酸)

[1498] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMNWVRQAPGQGLEWMGVISTFSGNTNFNQKFKGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSDYYGPYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**
(SEQ ID NO:456)

[1499] 小鼠C3轻链可变区序列：

[1500] (DNA)

[1501] gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttg
cagatctagtcagaccattgtacatagtaatggaaacacctatttagaatggtacctgcagaaaccaggccagtct
ccaaagctcctgatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcaggga
cagatttcacactcaagatcaacagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgctttcaaggttcacatgt
tccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaa(SEQ ID NO:458)

[1502] (氨基酸)

[1503] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS
GSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK(SEQ ID NO:459)

[1504] 小鼠C3轻链可变框架区1(FWR1)序列：

[1505] (DNA)

[1506] gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgc
(SEQ ID NO:460)

[1507] (氨基酸)

[1508] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:461)

[1509] 小鼠C3轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1510] (DNA)

[1511] agatctagtcagaccattgtacatagtaatggaaacacctatttagaa(SEQ ID NO:462)

[1512] (氨基酸)

[1513] RSSQTIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:463)

[1514] 小鼠C3轻链可变框架区2(FWR2)序列：

[1515] (DNA)

[1516] tggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctac(SEQ ID NO:464)

[1517] (氨基酸)

[1518] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:465)

[1519] 小鼠C3轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1520] (DNA)

[1521] aaagtttccaaccgattttct(SEQ ID NO:466)

[1522] (氨基酸)

[1523] KVSNRFS(SEQ ID NO:467)

[1524] 小鼠C3轻链可变框架区3(FWR3)序列：

[1525] (DNA)

[1526] ggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcacactcaagatcaacagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgc(SEQ ID NO:468)

[1527] (氨基酸)

[1528] GVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:469)

[1529] 小鼠C3轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1530] (DNA)

[1531] tttcaaggttcacatgttccattcacg(SEQ ID NO:470)

[1532] (氨基酸)

[1533] FQGSHVPFT(SEQ ID NO:471)

[1534] 来自IGKV2-29*03的人源化C3轻链可变区序列：

[1535] (DNA)

[1536] gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttggagtggtacctgcagaagccaggccagtctccacagctcctgatctataaggtttccaaccggttctctggagtgccagataggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttggggtttattactgcttccaaggtagccacgtgcctttcaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:486)

[1537] (氨基酸)

[1538] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:487)

[1539] 人源化C3轻链可变框架区1(FWR1)酸序列：

[1540] (DNA)

[1541] gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctcctgc(SEQ ID NO:488)

[1542] (氨基酸)

[1543] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC(SEQ ID NO:489)

[1544] 人源化C3轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1545] (DNA)

[1546] ggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttggag(SEQ ID NO:490)

[1547] (氨基酸)

[1548] RSSQTIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:491)

[1549] 人源化C3轻链可变框架区2(FWR2)酸序列：

[1550] (DNA)

[1551] tggtacctgcagaagccaggccagtctccacagctcctgatctat(SEQ ID NO:492)

[1552] (氨基酸)

[1553] WYLQKPGQSPQLLIY(SEQ ID NO:493)

[1554] 人源化C3轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1555] (DNA)

[1556] aaggtttccaaccggttctct(SEQ ID NO:494)

[1557] (氨基酸)

[1558] KVSNRFS(SEQ ID NO:495)

[1559] 人源化C3轻链可变框架区3(FWR3)酸序列：

[1560] (DNA)

[1561] ggagtgccagataggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttggggtttattactgc(SEQ ID NO:496)

[1562] (氨基酸)

[1563] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC(SEQ ID NO:497)

[1564] 人源化C3轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1565] (DNA)

[1566] ttccaaggtagccacgtgcctttcacc(SEQ ID NO:498)

[1567] (氨基酸)

[1568] FQGSHVPFT(SEQ ID NO:499)

[1569] 人源化C3λ轻链序列

[1570] (DNA)

[1571] gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttggagtggtacctgcagaagccaggccagtctccacagctcctgatctataaggtttccaaccggttctctggagtgccagataggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttggggtttattactgcttccaaggtagccacgtgcctttcaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttcatagtaa(SEQ ID NO:500)

[1572] (氨基酸)DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKVEIKRTGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN

KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS**(SEQ ID NO:501)

[1573] 人源化C3κ轻链

[1574] (DNA)

[1575] gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctcctg caggtctagtcagaccattgtccatagtaatggaaacacctatttggagtggtacctgcagaagccaggccagtct ccacagctcctgatctataaggtttccaaccggttctctggagtgccagataggttcagtggcagcgggtcaggga cagatttcacactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttggggtttattactgcttccaaggtagccacgt gcctttcaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacggtggctgcaccatctgtcttcatcttc ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagagg ccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaa ggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttagtaa(SEQ ID NO: 502)

[1576] (氨基酸)

[1577] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKVEIKRTTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC**(SEQ ID NO:503)

[1578] 小鼠C8重链可变区序列

[1579] (DNA)

[1580] gaagtgatggtcgtggaaagcggcggtggtctggtaaagccgggggggatcccttaagctttcttgcgcc cgcatccgggttcacgttctccggctatgccatgtcctgggtccgacagactcccgaaaagcgcttggaatgggtg gccactatctcctccgggggggacgtacatctactaccccgacagtgtgaaaggaagatttacaatatctcgcgaca acgcaaaaaataccttgtatcttcaaatgagctccctgcggtcagaggacactgccatgtactattgcgcccgcct gggcggcgacaattactatgagtat(SEQ ID NO:505)

[1581] (氨基酸)

[1582] EVMVVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCARLGGDNYYEY(SEQ ID NO:506)

[1583] 小鼠C8重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1584] (DNA)

[1585] ggctatgccatgtcc(SEQ ID NO:507)

[1586] (氨基酸)

[1587] GYAMS(SEQ ID NO:508)

[1588] 小鼠C8重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1589] (DNA)

[1590] actatctcctccgggggggacgtacatctactaccccgacagtgtgaaagga(SEQ ID NO:509)

[1591] (氨基酸)

[1592] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:510)

[1593] 小鼠C8重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1594] (DNA)

[1595] ctgggcggcgacaattactatgagtat(SEQ ID NO:511)

[1596] (氨基酸)

[1597] LGGDNYYEY(SEQ ID NO:512)

[1598] 来自IGHV3-21*04的人源化C8重链可变区序列：

[1599] (DNA)

[1600] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccctgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagactgggcggcgataactattatgaatattggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctcc(SEQ ID NO:525)

[1601] (氨基酸)

[1602] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYWGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:526)

[1603] 人源化C8重链可变框架区1(FWR1)序列：

[1604] (DNA)

[1605] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagt(SEQ ID NO:527)

[1606] (氨基酸)

[1607] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:528)

[1608] 人源化C8重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1609] (DNA)

[1610] ggctatgccatgagc(SEQ ID NO:529)

[1611] (氨基酸)

[1612] GYAMS(SEQ ID NO:530)

[1613] 人源化C8重链可变框架区2(FWR2)序列：

[1614] (DNA)

[1615] tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctca(SEQ ID NO:531)

[1616] (氨基酸)

[1617] WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:532)

[1618] 人源化C8重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1619] (DNA)

[1620] accattagtagtggcggaacctacatatactaccctgactcagtgaagggc(SEQ ID NO:533)

[1621] (氨基酸)

[1622] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:534)

[1623] 人源化C8重链可变框架区3(FWR3)序列：

[1624] (DNA)

[1625] cgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccga

ggacacggccgtgtattactgtgcgaga(SEQ ID NO:535)

[1626] (氨基酸)

[1627] RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:536)

[1628] 人源化C8重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1629] (DNA)

[1630] ctgggcggcgataactattatgaatat(SEQ ID NO:537)

[1631] (氨基酸)

[1632] LGGDNYYEY(SEQ ID NO:538)

[1633] 人源化C8 IgG1重链序列

[1634] (DNA)

[1635] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc
agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc
tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccctgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca
acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact
gggcggcgataactattatgaatattggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccgctagcaccaagggccca
tcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggact
acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcct
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacagtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatc
tgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcaca
catgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacac
cctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc
aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc
gtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa
agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgaca
tcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg
ctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtg
atgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgataa(SEQ ID NO:
539)

[1636] (氨基酸)

[1637] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK**(SEQ ID NO:540)

[1638] 人源化C8 IgG2重链序列

[1639] (DNA)

[1640] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccctgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact gggcggcgataactattatgaatattggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccgcctccaccaagggccca tcggtcttcccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcct acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacctacacc tgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccac cgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc ccggaccccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcg tcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagc ccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgg gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagt gggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctccttcttcct ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatagtaa(SEQ ID NO:541)

[1641] (氨基酸)

[1642] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK** (SEQ ID NO:542)

[1643] 小鼠C8轻链可变区序列：

[1644] (DNA)

[1645] gacatcgtcattacgcagacccctgccagtcttgccgtttctctgggccagagggccactatcagtta cagggcgagtaagtctgtgagtaccagcggctatagttacatgcattggaaccagcagaaaccgggacagccacca cgcctgcttatttatctggtgtctaatcttgagtccggggtgcccgccaggttcagcggcagcggctctgggaccg acttcacactcaacattcatccagtggaagaagaggacgctgctacatactactgtcaacacattcgggaactgac caggagtgaa(SEQ ID NO:543)

[1646] (氨基酸)

[1647] DIVITQTPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPGQPPRLLIYLVSNLESGVPARFSG SGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHIRELTRSE(SEQ ID NO:544)

[1648] 小鼠C8轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1649] (DNA)

[1650] agggcgagtaagtctgtgagtaccagcggctatagttacatgcat(SEQ ID NO:545)

[1651] (氨基酸)

[1652] RASKSVSTSGYSYMH(SEQ ID NO:546)

[1653] 小鼠C8轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1654] (DNA)

[1655] ctggtgtctaatcttgagtcc(SEQ ID NO:547)

[1656] (氨基酸)

[1657] LVSNLES(SEQ ID NO:548)

[1658] 小鼠C8轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1659] (DNA)

[1660] caacacattcgggaactgaccaggagtgaa(SEQ ID NO:549)

[1661] (氨基酸)

[1662] QHIRELTRSE(SEQ ID NO:550)

[1663] 来自NCBI种系z00023的人源化C8轻链可变区序列：

[1664] (DNA)

[1665] gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcagggccagcaagagtgttagcaccagcggctacagctacatgcactggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcatttacctggtgtctaacctggaatccggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgtcaacacattcgggaactgaccaggagtgaattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:565)

[1666] (氨基酸)

[1667] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLVSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHIRELTRSEFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:566)

[1668] 人源化C8轻链可变框架区1(FWR1)序列：

[1669] (DNA)

[1670] gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgc(SEQ ID NO:567)

[1671] (氨基酸)

[1672] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(SEQ ID NO:568)

[1673] 人源化C8轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[1674] (DNA)

[1675] agggccagcaagagtgttagcaccagcggctacagctacatg(SEQ ID NO:569)

[1676] (氨基酸)

[1677] RASKSVSTSGYSYM(SEQ ID NO:570)

[1678] 人源化C8轻链可变框架区2(FWR2)序列：

[1679] (DNA)

[1680] cactggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcatttac(SEQ ID NO:571)

[1681] (氨基酸)

[1682] HWYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:572)

[1683] 人源化C8轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1684] (DNA)

[1685] ctggtgtctaacctggaatcc(SEQ ID NO:573)

[1686] (氨基酸)

[1687] LVSNLES(SEQ ID NO:574)

[1688] 人源化C8轻链可变框架区3(FWR3)序列：

[1689] (DNA)

[1690] ggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgt(SEQ ID NO:575)

[1691] (氨基酸)

[1692] GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(SEQ ID NO:576)

[1693] 人源化C8轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1694] (DNA)

[1695] caacacattcgggaactgaccaggagtgaa(SEQ ID NO:577)

[1696] (氨基酸)

[1697] QHIRELTRSE(SEQ ID NO:578)

[1698] 人源化C8λ轻链序列

[1699] (DNA)

[1700] gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcagggccagcaagagtgttagcaccagcggctacagctacatgcactggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcatttacctggtgtctaacctggaatccggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgtcaacacattcgggaactgaccaggagtgaattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttcatagtaa(SEQ ID NO:579)

[1701] (氨基酸)

[1702] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLVSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHIRELTRSEFGGGTKVEIKRTGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS**(SEQ ID NO:580)

[1703] 人源化C8κ轻链序列

[1704] (DNA)

[1705] gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcagggccagcaagagtgttagcaccagcggctacagctacatgcactggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcatttacctggtgtctaacctggaatccggggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattactgtcaacacattcgggaactgaccaggagtgaattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacggtggctgcaccatctgtcttcatcttc

ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagagg
ccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaa
ggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttagtaa(SEQ ID NO:
581)

[1706] (氨基酸)

[1707] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLVSNLESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHIRELTRSEFGGGTKVEIKRTTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC**(SEQ ID NO:582)

[1708] CAR-T E6 CD8序列：

[1709] (DNA)

[1710] gaggtccagctggttgagagtggcggtgggctggttaagcctggcggctccctgcggctgagctgcgc
cgcgagtggatttactttcagccgatatgggatgagttgggtgcggcaagctcccgggaagaggctggaatgggtc
tcaacaatctccgggggggcacttacatctattaccccgactcagtcaaggggagatttaccatttcacgagaca
acgctaagaataccctgtatttgcagatgaattctctgagagcagaggacacagctgtttactattgtacccgcga
caactatggcaggaactacgactacggtatggactattggggacaagggacattggttacagtgagcagtggcggc
gggggcagcggaggaggaggcagcggtgggggggcagcgagatagtgctcacgcagtcacccgcgactctcagtc
tctcacctggggaacgagctaccctgacgtgctctgctacctcctcagtgtcatatattcactggtatcagcaacg
gcccgggcagtcccctagattgctcatttatagtacctctaatctggcctcaggtatccctgcacgattttctgga
tctggttcaggttctgattacaccctcactatctctagcctggagcctgaagactttgccgtttattactgccagc
agaggtctagctccccattcacctttgggagtgggaccaaggttgaaattaaaacgacaaccccggcccccagacc
accaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccggtgga
gctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgc
tcctcctctccctggtgattaccctgtactgctgataa(SEQ ID NO:584)

[1711] (氨基酸)

[1712] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEWVSTISGGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS
PATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGSDYTLTISSLEPEDFA
VYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYC**(SEQ ID NO:585)

[1713] CAR-T C2 CD8 CD8序列：

[1714] N-CD8ls-huMNC2scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-C

[1715] (DNA)

[1716] gaagtgcagctcgtagagagtggcgggggactggtgaagcccggtggaagcctcagactcagttgcgc
cgcctcaggtttcacttttcaggttacgccatgtcctgggtaagacaggcaccggggaaaggactcgagtgggtg
tctactatcagctcaggaggcacttatatatattatcctgactctgtaaaaggccgatttacgatttctcgcgaca
atgcaaagaactccctctacctccaaatgaacagtcttagggcagaagacactgctgtatactattgtgcacgcct
cggcggcgacaactactacgagtactttgacgtgtgggggaaagggactaccgtgacagtttcaagcggaggaggt

ggctcaggtggaggcgggtcagggggggaggaagtgatattgtgctcacacaatccccagcctccctggctgtgt
ctcccggccaacgcgctacaattacatgtcgggcctccaaaagcgtgagcaccagcggctacagctacatgcactg
gtatcaacagaaaccaggacaaccccccaaactgttgatttatctcgcttcaaacttggagtccggcgtgcctgcg
cgcttttcagggagtgggagcggcacagattttacgctgactatcaaccccgtagaagcaaacgatacagcgaatt
attattgtcaacattcccgggaactccccttacgttcggcgggggcacaaaggtcgaaattaagagaaccacgac
aaccccggcccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgt
aggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcg
caggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgctgataa(SEQ ID NO:586)

[1717] (氨基酸)

[1718] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF
TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP
ASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEA
NDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC**(SEQ ID NO:587)

[1719] CD8/4-1BB序列

[1720] N-CD8跨膜-4-1BB-C

[1721] (DNA)

[1722] acgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag
accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt
tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcaaaaggggccgca
aaaaactcctttacatttttaagcagcctttatgaggccagtacagacgactcaagaggaagacgggtgctcatg
ccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactgtgataa(SEQ ID NO:588)

[1723] (氨基酸)

[1724] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL**(SEQ ID NO:589)

[1725] CD8/CD28序列

[1726] N-CD8跨膜-CD28-C

[1727] (DNA)

[1728] acgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag
accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt
tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggt
ctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagccccta
cgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtcctgataa(SEQ ID NO:590)

[1729] (氨基酸)

[1730] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS**(SEQ ID NO:591)

[1731] CD8/CD3z序列：

[1732] N-CD8跨膜-CD3ζ-C

[1733] (DNA)

[1734] acgacaaccccggccccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgccgcgttaagttct cccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacggga agagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaaccccca gagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaagggggaaagga gacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatat gcaggcacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:592)

[1735] (氨基酸)

[1736] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:593)

[1737] CD8/CD28/CD3z序列：

[1738] N-CD8跨膜-CD28-CD3ζ-C

[1739] (DNA)

[1740] acgacaaccccggccccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggt ctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagccccta cgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtcccgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaag cagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagag gccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaaccccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaaga taagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttat cagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:594)

[1741] (氨基酸)

[1742] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR**(SEQ ID NO:595)

[1743] CD8/4-1BB/CD3z序列：

[1744] N-CD8跨膜-4-1BB-CD3ζ-C

[1745] (DNA)

[1746] acgacaaccccggccccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcaaaaggggccgca aaaaactcctttacatttttaagcagccttttatgaggccagtacagacgactcaagaggaagacgggtgctcatg ccgctttcctgaggaggaggaaggagggtgcgaactgcgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttac aagcagggccagaaccaactgtacaacgagctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacgga

gaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaacccccaggagggactgtacaatgagttgcagaa
agataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctt
tatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgataa
(SEQ ID NO:596)

[1747] (氨基酸)

[1748] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
PPR**(SEQ ID NO:597)

[1749] CD8/CD28/4-1BB/CD3z序列：

[1750] N-CD8跨膜-CD28-4-1BB-CD3ζ-C

[1751] (DNA)

[1752] acgacaaccccggcccccagaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgag
accagaagcctgtaggcctgccgccggtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatt
tgggccccgctcgcaggcacatgtggagtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggt
ctcggctcctgcattctgattacatgaacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagcccta
cgctccgccacgcgacttcgctgcctaccggtccaaaaggggccgcaaaaaactccttttacatttttaagcagcct
tttatgaggccagtacagacgactcaagaggaagacgggtgctcatgccgctttcctgaggaggaggaaggagggt
gcgaactgcgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacga
gctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaag
cctcgcaggaaaaacccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgaga
tcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaaga
tacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:598)

[1753] (氨基酸)

[1754] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE
EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:599)

[1755] CAR-T C2 CD8/CD8/CD28/CD3z序列：

[1756] N-CD8ls-huMNC2scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-CD28-CD3ζ-C

[1757] (DNA)

[1758] atggccttgccagtgacggccctgctgctgccattggctcttctgttgcacgctgccaggcctgaagt
gcagctcgtagagagtggcgggggactggtgaagcccggtggaagcctcagactcagttgcgccgcctcaggtttc
acttttcaggttacgccatgtcctgggtaagacaggcaccggggaaaggactcgagtgggtgtctactatcagct
caggaggcacttatatatattatcctgactctgtaaaaggccgatttacgatttctcgcgacaatgcaaagaactc
cctctacctccaaatgaacagtcttagggcagaagacactgctgtatactattgtgcacgcctcggcggcgacaac
tactacgagtactttgacgtgtgggggaaagggactaccgtgacagtttcaagcggaggaggtggctcaggtggag
gcgggtcaggggggggaggaagtgatattgtgctcacacaatccccagcctccctggctgtgtctcccggccaacg
cgctacaattacatgtcgggcctccaaaagcgtgagcaccagcggctacagctacatgcactggtatcaacagaaa

ccaggacaaccccccaaactgttgatttatctcgcttcaaacttggagtccggcgtgcctgcgcgcttttcaggga
gtgggagcggcacagattttacgctgactatcaaccccgtagaagcaaacgatacagcgaattattattgtcaaca
ttcccgggaactccccttacgttcggcgggggcacaaaggtcgaaattaagagaaccacgacaaccccggccccc
agaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccg
gtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtgg
agtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcagaagcaagcggtctcggctcctgcattctgattacatg
aacatgaccccaagaagaccaggccccaccaggaaacattaccagccctacgctccgccacgcgacttcgctgcct
accggtcccgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaacga
gctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaag
cctcgcaggaaaaaccccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgaga
tcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaaga
tacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:608)

[1759] (氨基酸)

[1760] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEW
VSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP
RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:609)

[1761] CAR-T C2 CD8/CD8/4-1BB/CD3z序列#13：

[1762] N-CD8ls-huMNC2scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-4-1BB-CD3ζ-C

[1763] (DNA)

[1764] atggccttgccagtgacggccctgctgctgccattggctcttctgttgcacgctgccaggcctgaagt
gcagctcgtagagagtggcgggggactggtgaagcccggtggaagcctcagactcagttgcgccgcctcaggtttc
acttttcaggttacgccatgtcctgggtaagacaggcaccggggaaaggactcgagtgggtgtctactatcagct
caggaggcacttatatatattatcctgactctgtaaaaggccgatttacgatttctcgcgacaatgcaaagaactc
cctctacctccaaatgaacagtcttagggcagaagacactgctgtatactattgtgcacgcctcggcggcgacaac
tactacgagtactttgacgtgtgggggaaagggactaccgtgacagtttcaagcggaggaggtggctcaggtggag
gcgggtcaggggggggaggaagtgatattgtgctcacacaatccccagcctccctggctgtgtctcccggccaacg
cgctacaattacatgtcgggcctccaaaagcgtgagcaccagcggctacagctacatgcactggtatcaacagaaa
ccaggacaaccccccaaactgttgatttatctcgcttcaaacttggagtccggcgtgcctgcgcgcttttcaggga
gtgggagcggcacagattttacgctgactatcaaccccgtagaagcaaacgatacagcgaattattattgtcaaca
ttcccgggaactccccttacgttcggcgggggcacaaaggtcgaaattaagagaaccacgacaaccccggccccc
agaccaccaacgccagcccccaccatcgccagccaaccccctgtctctgagaccagaagcctgtaggcctgccgccg
gtggagctgtgcacacaagaggactggatttcgcctgtgatatctacatttgggccccgctcgcaggcacatgtgg
agtgctcctcctctccctggtgattaccctgtactgcaaaaggggccgcaaaaaactcctttacatttttaagcag
ccttttatgaggccagtacagacgactcaagaggaagacgggtgctcatgccgctttcctgaggaggaggaaggag
ggtgcgaactgcgcgttaagttctcccgatcagccgacgcgcctgcttacaagcagggccagaaccaactgtacaa

cgagctgaatctcggtagacgggaagagtacgacgtgttggacaaacggagaggccgcgacccagaaatgggcggcaagcctcgcaggaaaaacccccaggagggactgtacaatgagttgcagaaagataagatggcagaagcttatagcgagatcggaatgaaggggaaaggagacgagggaaaggacacgacggcctttatcagggcctgtccacagcaacaaaagatacgtatgacgccctccatatgcaggcacttccaccacggtgataa(SEQ ID NO:610)

[1765] (氨基酸)

[1766] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:611)

[1767] MUC1截短的细胞外结构域序列

[1768] (氨基酸)

[1769] SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ ID NO:620)

[1770] MUC1截短的细胞外结构域序列

[1771] (氨基酸)

[1772] SVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRY(SEQ ID NO:621)

[1773] MUC1截短的细胞外结构域序列

[1774] (氨基酸)

[1775] VQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY(SEQ ID NO:622)

[1776] MUC1截短的细胞外结构域序列

[1777] (氨基酸)

[1778] SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTIN(SEQ ID NO:623)

[1779] 引物

[1780] attctaagcttgggccaccatggaactg(SEQ ID NO:624)tctagagtttaaacttactatttaccggagacagggagag(SEQ ID NO:625)

[1781] agtatggcccagccggccgaggtgcagctggtggagtctgg(SEQ ID NO:626)

[1782] tagaaggcacagtcgaggctgatcag(SEQ ID NO:627)

[1783] attctaagcttgggccaccatggaagc(SEQ ID NO:628)

[1784] tctagagtttaaacttactaacactctcccctgttgaagc(SEQ ID NO:629)

[1785] agtatggcccagccggccgaaattgtgttgacacagtctccag(SEQ ID NO:630)

[1786] tagaaggcacagtcgaggctgatcag(SEQ ID NO:631)

[1787] actgtcatatggaggtgcagctggtggagtctg(SEQ ID NO:632)actgtctcgagtttaatttccactttggtgccgctgc(SEQ ID NO:633)

[1788] actgtcatatggaggtgcagctggtggagtctg(SEQ ID NO:634)actgtaccggttttaatttccactttggtgccgctgc(SEQ ID NO:635)

[1789] cttcttcctcaggagcaagctcaccgtgg(SEQ ID NO:636)

[1790] gagccgtcggagtccagc(SEQ ID NO:637)

[1791] gcacctgaactcctgggg(SEQ ID NO:638)

[1792] tttaatttccactttggtgccg(SEQ ID NO:639)

[1793] cgcggctagcttaagcttggtaccgagggcca(SEQ ID NO:640)

[1794] cgcggcggccgcctgatcagcgggtttaaacttatc(SEQ ID NO:641)

[1795] MMP9

[1796] (DNA)

[1797] atgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctgcccccagaca
gcgccagtccacccttgtgctcttccctggagacctgagaaccaatctcaccgacaggcagctggcagaggaatac
ctgtaccgctatggttacactcgggtggcagagatgcgtggagagtcgaaatctctggggcctgcgctgctgcttc
tccagaagcaactgtccctgcccgagaccggtgagctggatagcgccacgctgaaggccatgcgaaccccacggtg
cggggtcccagacctgggcagattccaaaccctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattgg
atccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcg
cggtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagca
cggagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcaggga
gacgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcag
atggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccga
cggcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactc
tacacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcct
gcaccacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcgg
cttctgcccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcact
ttcctgggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcga
actttgacagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagtt
cggccacgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgagggg
ccccccttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgagccacggcctc
caaccaccaccacaccgcagcccacggctcccccgacggtctgccccaccggacccccccactgtccacccctcaga
gcgccccacagctggccccacaggtccccccctcagctggccccacaggtccccccactgctggcccttctacggcc
actactgtgcctttgagtccggtggacgatgcctgcaacgtgaacatcttcgacgccatcgcggagattgggaacc
agctgtatttgttcaaggatgggaagtactggcgattctctgagggcaggggagccggccgcagggccccttcct
tatcgccgacaagtggcccgcgctgccccgcaagctggactcggtctttgaggagcggctctccaagaagcttttc
ttcttctctgggcgccaggtgtgggtgtacacaggcgcgtcggtgctgggcccgaggcgtctggacaagctgggcc
tgggagccgacgtggcccaggtgaccggggccctccggagtggcaggggaagatgctgctgttcagcgggcggcg
cctctggaggttcgacgtgaaggcgcagatggtggatccccggagcgccagcgaggtggaccggatgttccccggg
gtgcctttggacacgcacgacgtcttccagtaccgagagaaagcctatttctgccaggaccgcttctactggcgcg
tgagttcccggagtgagttgaaccaggtggaccaagtgggctacgtgacctatgacatcctgcagtgccctgagga
cgattacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:642)

[1798] (氨基酸)

[1799] MSLWQPLVLVLLVLGCCFAAPRQRQSTLVLFPGDLRTNLTDRQLAEEYLYRYGYTRVAEMRGESKSLG
PALLLLQKQLSLPETGELDSATLKAMRTPRCGVPDLGRFQTFEGDLKWHHHNITYWIQNYSEDLPRAVIDDAFARA
FALWSAVTPLTFTRVYSRDADIVIQFGVAEHGDGYPFDGKDGLLAHAFPPGPGIQGDAHFDDDELWSLGKGVVVPT

RFGNADGAACHFPFIFEGRSYSACTTDGRSDGLPWCSTTANYDTDDRFGFCPSERLYTQDGNADGKPCQFPFIFQG
QSYSACTTDGRSDGYRWCATTANYDRDKLFGFCPTRADSTVMGGNSAGELCVFPFTFLGKEYSTCTSEGRGDGRLW
CATTSNFDSDKKWGFCPDQGYSLFLVAAHEFGHALGLDHSSVPEALMYPMYRFTEGPPLHKDDVNGIRHLYGPRPE
PEPRPPTTTTPQPTAPPTVCPTGPPTVHPSERPTAGPTGPPSAGPTGPPTAGPSTATTVPLSPVDDACNVNIFDAI
AEIGNQLYLFKDGKYWRFSEGRGSRPQGPFLIADKWPALPRKLDSVFEERLSKKLFFFSGRQVWVYTGASVLGPRR
LDKLGLGADVAQVTGALRSGRGKMLLFSGRRLWRFDVKAQMVDPRSASEVDRMFPGVPLDTHDVFQYREKAYFCQD
RFYWRVSSRSELNQVDQVGYVTYDILQCPEDDYKDDDDK**(SEQ ID NO:643)

[1800] MMP9催化结构域

[1801] (DNA)

[1802] atgttccaaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggatccaaaacta
ctcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccg
ctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggt
atcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggagacgcccattt
cgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcc
tgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccct
ggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactctacacccagga
cggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggac
ggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccga
cccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcactttcctgggtaa
ggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagc
gacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgc
tgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgca
taaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgattacaaggatgacgacgataag
tgataa(SEQ ID NO:644)

[1803] (氨基酸)

[1804] MFQTFEGDLKWHHHNITYWIQNYSEDLPRAVIDDAFARAFALWSAVTPLTFTRVYSRDADIVIQFGVA
EHGDGYPFDGKDGLLAHAFPPGPGIQGDAHFDDDELWSLGKGVVVPTRFGNADGAACHFPFIFEGRSYSACTTDGR
SDGLPWCSTTANYDTDDRFGFCPSERLYTQDGNADGKPCQFPFIFQGQSYSACTTDGRSDGYRWCATTANYDRDKL
FGFCPTRADSTVMGGNSAGELCVFPFTFLGKEYSTCTSEGRGDGRLWCATTSNFDSDKKWGFCPDQGYSLFLVAAH
EFGHALGLDHSSVPEALMYPMYRFTEGPPLHKDDVNGIRHLYGPRPEPDYKDDDDK**(SEQ ID NO:645)

[1805] NFATc1启动子(NFATc1P)

[1806] (DNA)

[1807] aggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggggagcagagccgggggcccgcggtggccgca
gaggccgggccgggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctgggccgccgcctccggaactccctgcgcctg
gcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaacagacccgggattccgtcacccgggcgggg
ggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctgcatggggtgaaaaaattatttattgaagga
ggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaagagccggccgccccgccccggccccggct
cctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgaggaccgcggctggggtcgaggggctcagtct
cccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggattccctcctcccggcgagtctccgcccgccc

cgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaactctccccgccaaatcctggccccaggcct
ggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggaggggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccc
cctgacccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcccggcgcccggtgctc
tggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagacccctggaaatggcctcgacgcc
gcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgcggtggaaaagccggg
gttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggacgggctctggccgcgc
accttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggggggcacccacggggca
cagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagcctttgggtttagtttaaat
cacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaaccccccccatccaag
ccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggagacgtaagagaggaaag
tgtgagtggccgggggggcctcccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgccccctccgggcggctag
ggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacagagccgtctaggtcgagcagatatttaca
gaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagcgggatgggaatttcc
tttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgattttacataatgacttc
agcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgcccctttccagcagggccgggc
tccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccccgccagccccagcgc
ccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgcgcccctccccgtgcg
ccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgggcgcccccctccc
cgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcc
cctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtccccggggccccgcgcg
ggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccggcggggaggcgggggga
ggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactcagagg(SEQ ID NO:
646)

[1808] NFATc1P-MMP9

[1809] (DNA)

[1810] aggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggggagcagagccgggggcccgcggtggccgca
gaggccgggccggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctgggccgccgcctccggaactccctgcgcctg
gcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaacagacccgggattccgtcacccgggcgggg
ggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctgcatggggtgaaaaaattatttattgaagga
ggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaagagccggccgccccgccccggccccggct
cctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgaggaccgcggctggggtcgaggggctcagtct
cccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggattccctcctcccggcgagtctccgcccgccc
cgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaactctccccgccaaatcctggccccaggcct
ggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggaggggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccc
cctgacccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcccggcgcccggtgctc
tggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagacccctggaaatggcctcgacgcc
gcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgcggtggaaaagccggg
gttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggacgggctctggccgcgc
accttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggggggcacccacggggca

cagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagcctttgggtttagtttaaat
cacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaaccccccccatccaag
ccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggagacgtaagagaggaaag
tgtgagtggccgggggggcctcccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgccccctccgggcggctag
ggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacagagccgtctaggtcgagcagatatttaca
gaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagcgggatgggaatttcc
tttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgatttacataatgacttc
agcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgcccctttccagcagggccgggc
tccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccccgccagccccagcgc
ccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgcgcccctccccgtgcg
ccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgggcgcccccctccc
cgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcc
cctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtccccggggccccgcgcg
ggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccggcggggaggcgggggga
ggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactcagaggtctagagcca
ccatgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctgcccccagacagcgcca
gtccacccttgtgctcttccctggagacctgagaaccaatctcaccgacaggcagctggcagaggaatacctgtac
cgctatggttacactcgggtggcagagatgcgtggagagtcgaaatctctggggcctgcgctgctgcttctccaga
agcaactgtccctgcccgagaccggtgagctggatagcgccacgctgaaggccatgcgaaccccacggtgcggggt
cccagacctgggcagattccaaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggatccaa
aactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcggtga
cgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacggaga
cgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggagacgcc
catttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagatggcg
cggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacggctt
gccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactctacacc
caggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgcacca
cggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggcttctg
cccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcactttcctg
ggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcgaactttg
acagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagttcggcca
cgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgaggggccccct
ttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgagccacggcctccaacca
ccaccacaccgcagcccacggctcccccgacggtctgccccaccggacccccactgtccacccctcagagcgccc
cacagctggccccacaggtccccccctcagctggccccacaggtccccccactgctggcccttctacggccactact
gtgcctttgagtccggtggacgatgcctgcaacgtgaacatcttcgacgccatcgcggagattgggaaccagctgt
atttgttcaaggatgggaagtactggcgattctctgagggcaggggagccggccgcagggccccttccttatcgc
cgacaagtggcccgcgctgccccgcaagctggactcggtctttgaggagcggctctccaagaagcttttcttcttc
tctgggcgccaggtgtgggtgtacacaggcgcgtcggtgctgggcccgaggcgtctggacaagctgggcctgggag

ccgacgtggcccaggtgaccggggccctccggagtggcaggggaagatgctgctgttcagcgggcggcgcctctg
gaggttcgacgtgaaggcgcagatggtggatccccggagcgccagcgaggtggaccggatgttccccggggtgcct
ttggacacgcacgacgtcttccagtaccgagagaaagcctatttctgccaggaccgcttctactggcgcgtgagtt
cccggagtgagttgaaccaggtggaccaagtgggctacgtgacctatgacatcctgcagtgccctgaggacgatta
caaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:647)

[1811] NFATc1P-MMP9cat

[1812] (DNA)

[1813] aggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggggagcagagccgggggcccgcggtggccgca
gaggccgggccggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctgggccgccgcctccggaactccctgcgcctg
gcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaacagacccgggattccgtcacccgggcgggg
ggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctgcatggggtgaaaaaattatttattgaagga
ggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaagagccggccgcccccgccccggccccggct
cctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgaggaccgcggctggggtcgaggggctcagtct
cccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggattccctcctcccggcgagtctccgcccgccc
cgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaactctccccgccaaatcctggccccaggcct
ggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggaggggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccc
cctgacccccgaccccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcccggcgcccggtgctc
tggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggccccccgcaggtagagacccctggaaatggcctcgacgcc
gcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgcggtggaaaagccggg
gttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggacgggctctggccgcgc
accttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggggggcacccacggggca
cagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagcctttgggtttagtttaaat
cacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaaccccccccatccaag
ccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggagacgtaagagaggaaag
tgtgagtggccgggggggcctcccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgccccctccgggcggctag
ggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacagagccgtctaggtcgagcagatatttaca
gaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagcgggatgggaatttcc
tttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgattttacataatgacttc
agcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgcccctttccagcagggccgggc
tccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccccgccagccccagcgc
ccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgcgcccctccccgtgcg
cccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgggcgcccccctccc
cgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcc
cctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtccccggggccccgcgcg
ggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccggcggggaggcggggga
ggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactcagaggtctagagcca
ccatgttccaaaccctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggatccaaaactactcgga
agacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccgctcacc
ttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggtatccct

tcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggagacgcccatttcgacga
tgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcctgccac
ttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccctggtgca
gtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactctacacccaggacggcaa
tgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggacggtcgc
tccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccgacccgag
ctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcactttcctgggtaaggagta
ctcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagcgacaag
aagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgctgggct
tagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgcataagga
cgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgattacaaggatgacgacgataagtgataa
(SEQ ID NO:648)

[1814] NFAT应答元件

[1815] (DNA)

[1816] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgt(SEQ ID NO:649)

[1817] NFAT应答元件重复

[1818] (DNA)

[1819] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaa
aactgtttcatacagaaggcgt(SEQ ID NO:650)

[1820] CMV最小启动子

[1821] (DNA)

[1822] aggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctggtttagtgaaccgtcagatc(SEQ ID
NO:651)

[1823] NFATREmCMV-MMP9

[1824] (DNA)

[1825] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaa
aactgtttcatacagaaggcgtagatctagactcaggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctgg
tttagtgaaccgtcagatctctagagccaccatgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggc
tgctgctttgctgcccccagacagcgccagtccacccttgtgctcttccctggagacctgagaaccaatctcaccg
acaggcagctggcagaggaatacctgtaccgctatggttacactcgggtggcagagatgcgtggagagtcgaaatc
tctggggcctgcgctgctgcttctccagaagcaactgtccctgcccgagaccggtgagctggatagcgccacgctg
aaggccatgcgaaccccacggtgcggggtcccagacctgggcagattccaaacctttgagggcgacctcaagtggc
accaccacaacatcacctattggatccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgc
ccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtc
atccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttc
ctcctggccccggcattcagggagacgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggt
tccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcc
tgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttg
gcttctgccccagcgagagactctacacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatctt

ccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaac
tacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcggggg
agctgtgcgtcttccccttcactttcctgggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcg
cctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttg
ttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtacc
ctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcg
ccctgaacctgagccacggcctccaaccaccaccacaccgcagcccacggctcccccgacggtctgccccaccgga
ccccccactgtccacccctcagagcgccccacagctggccccacaggtccccccctcagctggccccacaggtcccc
ccactgctggcccttctacggccactactgtgcctttgagtccggtggacgatgcctgcaacgtgaacatcttcga
cgccatcgcggagattgggaaccagctgtatttgttcaaggatgggaagtactggcgattctctgagggcaggggg
agccggccgcagggccccttccttatcgccgacaagtggcccgcgctgccccgcaagctggactcggtctttgagg
agcggctctccaagaagcttttcttcttctctgggcgccaggtgtgggtgtacacaggcgcgtcggtgctgggccc
gaggcgtctggacaagctgggcctgggagccgacgtggcccaggtgaccggggccctccggagtggcaggggaag
atgctgctgttcagcgggcggcgcctctggaggttcgacgtgaaggcgcagatggtggatccccggagcgccagcg
aggtggaccggatgttccccggggtgcctttggacacgcacgacgtcttccagtaccgagagaaagcctatttctg
ccaggaccgcttctactggcgcgtgagttcccggagtgagttgaaccaggtggaccaagtgggctacgtgacctat
gacatcctgcagtgccctgaggacgattacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:652)

[1826] NFATREmCMV-MMP9cat

[1827] (DNA)

[1828] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaa
aactgtttcatacagaaggcgtagatctagactcaggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctgg
tttagtgaaccgtcagatctctagagccaccatgttccaaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaac
atcacctattggatccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcg
cactgtggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttgg
tgtcgcggagcacggagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggcccc
ggcattcagggagacgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggt
ttggaaacgcagatggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccga
cggtcgctccgacggcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgcccc
agcgagagactctacacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaat
cctactccgcctgcaccacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccggga
caagctcttcggcttctgcccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtc
ttcccttcactttcctgggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcg
ctaccacctcgaactttgacagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggc
ggcgcatgagttcggccacgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgc
ttcactgaggggccccccttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctg
attacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:653)

[1829] C2 scFv

[1830] (DNA)

[1831] gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgc

agcctctggattcaccttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtc tcaaccattagtagtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagaca acgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagact tgggggggataattactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggc ggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgt ctccaggacagagggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactg gtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagcc aggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaatt attactgtcagcacagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaact(SEQ ID NO:654)

[1832] (氨基酸)

[1833] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISSGGTYIYYPDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP ASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEA NDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRT(SEQ ID NO:655)

[1834] CD8跨膜结构域

[1835] (DNA)

[1836] atctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccttta ctgc(SEQ ID NO:656)

[1837] (氨基酸)

[1838] IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC(SEQ ID NO:657)

[1839] 4-1BB结构域

[1840] (DNA)

[1841] aaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactca agaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactg(SEQ ID NO:658)

[1842] (氨基酸)

[1843] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL(SEQ ID NO:659)

[1844] CD3ζ结构域

[1845] (DNA)

[1846] agagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaagga cacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc(SEQ ID NO:660)

[1847] (氨基酸)

[1848] RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(SEQ ID NO:661)

[1849] CAR-T C2 CD8/CD8/4-1BB/CD3z#44

[1850] N-CD8ls-huMNC2scFv-CD8ecd片段-CD8跨膜-4-1BB-CD3ζ-C

[1851] (DNA)

[1852] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta
gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg
gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaa
ccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggag
gatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataa
cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggga
aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtg
agattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaa
ggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:718)

[1853] (氨基酸)

[1854] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEW
VSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:719)

[1855] NFATc1P2-MMP9

[1856] (DNA)

[1857] caggcctggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggaggggcgtgggggcgcgg
cctcgctggagtccccctgacccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcc
cggcgcccggtgctctggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagaccccctgga
aatggcctcgacgccgcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgc
ggtggaaaagccggggttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggac
gggctctggccgcgcaccttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggg
ggcacccacggggcacagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagccttt
gggtttagtttaaatcacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaa

ccccccccatccaaagccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggag
acgtaagagaggaaagtgtgagtggccgggggcctccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgcc
ccctccgggcggctagggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacaggccgtctaggtc
gagcagatatttacagaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagc
gggatgggaatttcctttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgatt
ttacataatgacttcagcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgccccttttt
ccagcagggccgggctccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccc
cgccagccccagcgcccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgc
gcccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccctcccc
gggcgcccccctccccgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcgc
cccgcctcttgcgcccctgccccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtcc
ccggggccccgcgcgggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccgg
cggggaggcgggggaggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactc
agaggctccgaactcgccggcggagtcgccgcgccagatcccagcagcagggcgcggaagcttctctcgacattcg
tttctagagccaccatgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctgcccc
cagacagcgccagtccacccttgtgctcttccctggagacctgagaaccaatctcaccgacaggcagctggcagag
gaatacctgtaccgctatggttacactcgggtggcagagatgcgtggagagtcgaaatctctggggcctgcgctgc
tgcttctccagaagcaactgtccctgcccgagaccggtgagctggatagcgccacgctgaaggccatgcgaacccc
acggtgcggggtcccagacctgggcagattccaaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacc
tattggatccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgt
ggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgc
ggagcacggagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcatt
cagggagacgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaa
acgcagatggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcg
ctccgacggcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgag
agactctacacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctact
ccgcctgcaccacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagct
cttcggcttctgcccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttcccc
ttcactttcctgggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctacca
cctcgaactttgacagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgca
tgagttcggccacgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcact
gaggggcccccttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgagccac
ggcctccaaccaccaccacaccgcagcccacggctcccccgacggtctgccccaccggaccccccactgtccaccc
ctcagagcgccccacagctggccccacaggtccccccctcagctggccccacaggtccccccactgctggcccttct
acggccactactgtgcctttgagtccggtggacgatgcctgcaacgtgaacatcttcgacgccatcgcggagattg
ggaaccagctgtatttgttcaaggatgggaagtactggcgattctctgagggcaggggagccggccgcagggccc
cttccttatcgccgacaagtggcccgcgctgccccgcaagctggactcggtctttgaggagcggctctccaagaag
cttttcttcttctctgggcgccaggtgtgggtgtacacaggcgcgtcggtgctgggcccgaggcgtctggacaagc
tgggcctgggagccgacgtggcccaggtgaccggggccctccggagtggcaggggaagatgctgctgttcagcgg

gcggcgcctctggaggttcgacgtgaaggcgcagatggtggatccccggagcgccagcgaggtggaccggatgttc
cccggggtgcctttggacacgcacgacgtcttccagtaccgagagaaagcctatttctgccaggaccgcttctact
ggcgcgtgagttcccggagtgagttgaaccaggtggaccaagtgggctacgtgacctatgacatcctgcagtgccc
tgaggacgattacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:774)

[1858] NFATc1P2-MMP9cat

[1859] (DNA)

[1860] caggcctggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggaggggcgtgggggcgcgg
cctcgctggagtccccctgaccccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcc
cggcgcccggtgctctggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagacccctgga
aatggcctcgacgccgcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgc
ggtggaaaagccggggttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggac
gggctctggccgcgcaccttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggg
ggcacccacggggcacagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagccttt
gggtttagtttaaatcacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaa
ccccccccatccaaagccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggag
acgtaagagaggaaagtgtgagtggccgggggggcctccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgcc
ccctccgggcggctagggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacaggccgtctaggtc
gagcagatatttacagaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagc
gggatgggaatttcctttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgatt
ttacataatgacttcagcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgccccttttt
ccagcagggccgggctccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccc
cgccagccccagcgcccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgc
gcccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctcccc
gggcgcccccctccccgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcgc
cccgcctcttgcgcccctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtcc
ccggggccccgcgcgggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccgg
cggggaggcgggggaggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactc
agaggctccgaactcgccggcggagtcgccgcgccagatcccagcagcagggcgcggaagcttctctcgacattcg
tttctagagccaccatgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctttcca
aacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggatccaaaactactcggaagacttgccg
cgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcgcg
tgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggtatcccttcgacgggaa
ggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggagacgcccatttcgacgatgacgagttg
tggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcctgccacttccccttca
tcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccctggtgcagtaccacggc
caactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactctacacccaggacggcaatgctgatggg
aaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggacggtcgctccgacggct
accgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccgacccgagctgactcgac
ggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcactttcctgggtaaggagtactcgacctgt

accagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagcgacaagaagtggggct
tctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgctgggcttagatcattc
ctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgcataaggacgacgtgaat
ggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgattacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:
775)

[1861] NFAT应答元件2

[1862] (DNA)

[1863] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgtt(SEQ ID NO:776)

[1864] NFAT应答元件2重复

[1865] (DNA)

[1866] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaaga
ggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgtt(SEQ ID NO:777)

[1867] CMV最小启动子2

[1868] (DNA)

[1869] taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagac
gccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagc(SEQ ID NO:778)

[1870] NFATRE2mCMV2-MMP9

[1871] (DNA)

[1872] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaaga
ggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttactagttaggcgtgta
cggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttg
acctccatagaagacaccgggaccgatccagcctctcgacattcgtttctagagccaccatgagcctctggcagcc
cctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctgcccccagacagcgccagtccacccttgtgctcttc
cctggagacctgagaaccaatctcaccgacaggcagctggcagaggaatacctgtaccgctatggttacactcggg
tggcagagatgcgtggagagtcgaaatctctggggcctgcgctgctgcttctccagaagcaactgtccctgcccga
gaccggtgagctggatagcgccacgctgaaggccatgcgaaccccacggtgcggggtcccagacctgggcagattc
caaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggatccaaaactactcggaagacttgc
cgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcg
cgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggtatcccttcgacggg
aaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggagacgcccatttcgacgatgacgagt
tgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcctgccacttcccctt
catcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccctggtgcagtaccacg
gccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactctacacccaggacggcaatgctgatg
ggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggacggtcgctccgacgg
ctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccgacccgagctgactcg
acggtgatgggggcaactcggcgggggagctgtgcgtcttccccttcactttcctgggtaaggagtactcgacct
gtaccagcgagggccgcggagatgggcgcctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagcgacaagaagtgggg
cttctgcccggaccaaggatacagtttgttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgctgggcttagatcat
tcctcagtgccggaggcgctcatgtaccctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgcataaggacgacgtga

atggcatccggcacctctatggtcctcgccctgaacctgagccacggcctccaaccaccaccacaccgcagcccac
ggctcccccgacggtctgccccaccggaccccccactgtccacccctcagagcgccccacagctggccccacaggt
ccccccctcagctggccccacaggtcccccccactgctggcccttctacggccactactgtgcctttgagtccggtgg
acgatgcctgcaacgtgaacatcttcgacgccatcgcggagattgggaaccagctgtatttgttcaaggatgggaa
gtactggcgattctctgagggcaggggagccggccgcagggccccttccttatcgccgacaagtggcccgcgctg
ccccgcaagctggactcggtctttgaggagcggctctccaagaagcttttcttcttctctgggcgccaggtgtggg
tgtacacaggcgcgtcggtgctgggcccgaggcgtctggacaagctgggcctgggagccgacgtggcccaggtgac
cggggccctccggagtggcaggggaagatgctgctgttcagcgggcggcgcctctggaggttcgacgtgaaggcg
cagatggtggatccccggagcgccagcgaggtggaccggatgttccccggggtgcctttggacacgcacgacgtct
tccagtaccgagagaaagcctatttctgccaggaccgcttctactggcgcgtgagttcccggagtgagttgaacca
ggtggaccaagtgggctacgtgacctatgacatcctgcagtgccctgaggacgattacaaggatgacgacgataag
tgataa(SEQ ID NO:779)

[1873] NFATRE2mCMV2-MMP9cat

[1874] (DNA)

[1875] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaaga
ggaaaatttgtttcatacagaaggcgttaagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttactagttaggcgtgta
cggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttg
acctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagctctcgacattcgtttctagagccaccatgagcctctg
gcagcccctggtcctggtgctcctggtgctgggctgctgctttgctttccaaacctttgagggcgacctcaagtgg
caccaccacaacatcacctattggatccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttg
cccgcgccttcgcactgtggagcgcggtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgt
catccagtttggtgtcgcggagcacggagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgccttt
cctcctggccccggcattcagggagacgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtgg
ttccaactcggtttggaaacgcagatggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgc
ctgcaccaccgacggtcgctccgacggcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggttt
ggcttctgccccagcgagagactctacacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatct
tccaaggccaatcctactccgcctgcaccacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaa
ctacgaccgggacaagctcttcggcttctgcccgacccgagctgactcgacggtgatgggggcaactcggcgggg
gagctgtgcgtcttcccttcactttcctgggtaaggagtactcgacctgtaccagcgagggccgcggagatgggc
gcctctggtgcgctaccacctcgaactttgacagcgacaagaagtggggcttctgcccggaccaaggatacagttt
gttcctcgtggcggcgcatgagttcggccacgcgctgggcttagatcattcctcagtgccggaggcgctcatgtac
cctatgtaccgcttcactgaggggccccccttgcataaggacgacgtgaatggcatccggcacctctatggtcctc
gccctgaacctgattacaaggatgacgacgataagtgataa(SEQ ID NO:780)

[1876] NFATc1启动子片段(P1)

[1877] (DNA)

[1878] aggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggggagcagagccgggggcccgcggtggccgca
gaggccgggccgggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctgggccgccgcctccggaactccctgcgcctg
gcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaacagacccgggattccgtcacccgggcgggg
ggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctgcatggggtgaaaaaattatttattgaagga

ggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaggaagagccggccgccccgccccggccccggct
cctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgaggaccgcggctggggtcgaggggctcagtct
cccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggattccctcctcccggcgagtctccgcccgccc
cgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaactctccccgccaaatcctggccccaggcct
ggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggaggggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccc
cctgacccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcccggcgcccggtgctc
tggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagaccctggaaatggcctcgacgcc
gcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgcggtggaaaagccggg
gttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggacgggctctggccgcgc
accttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggggcacccacggggca
cagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagcctttgggtttagtttaaat
cacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaacccccccccatccaag
ccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggagacgtaagagaggaaag
tgtgagtggccgggggcctcccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgccccctccgggcggctag
ggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacagagccgtctaggtcgagcagatatttaca
gaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagcgggatgggaatttcc
tttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgattttacataatgacttc
agcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccgcccctttccagcagggccgggc
tccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccccgccagccccagcgc
ccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgcgcccctccccgtgcg
ccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgggcgcccccctccc
cgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcc
cctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtccccggggccccgcgcg
ggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccggcggggaggcgggggga
ggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactcagaggctccgaactc
gccggcggagtcgccgcgccagatcccagcagcagggcgcgg(SEQ ID NO:781)

[1879] NFATc1启动子片段(P2)

[1880] (DNA)

[1881] aggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggggagcagagccgggggcccgcggtggccgca
gaggccgggccgggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctgggccgccgcctccggaactccctgcgcctg
gcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaacagacccgggattccgtcacccgggcgggg
ggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctgcatggggtgaaaaaattatttattgaagga
ggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaagagccggccgccccgccccggccccggct
cctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgaggaccgcggctggggtcgaggggctcagtct
cccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggattccctcctcccggcgagtctccgcccgccc
cgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaactctccccgccaaatcctggccccaggcct
ggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggaggggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccc
cctgacccccgaccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcccggcgcccggtgctc
tggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagaccctggaaatggcctcgacgcc

gcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgcggtggaaaagccggg
gttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggacgggctctggccgcgc
accttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggggcacccacggggca
cagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagcctttgggtttagtttaaat
cacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaaccccccccatccaag
ccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggagacgtaagagaggaaag
tgtgagtggccgggggggcctcccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgccccctccgggcggctag
ggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacagagccgtctaggtcgagcagatatttaca
gaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagcgggatgggaatttcc
tttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgattttacataatgacttc
agcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccccgcccctttccagcagggccgggc
tccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttccccgccagccccagcgc
ccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgcgcccctccccgtgcg
cccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgggcgcccccctccc
cgggcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcc
cctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtccccggggccccgcgcg
ggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccggcggggaggcgggggga
ggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactcagagg(SEQ ID NO:
782)

[1882] NFATc1启动子片段(P3)

[1883] (DNA)

[1884] caggcctggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggaggggcgtgggggcgcgg
cctcgctggagtccccctgacccccgacccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcggcccctcctcccctcc
cggcgcccggtgctctggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcaggtagagacccctgga
aatggcctcgacgccgcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctccaggccgaggcctgc
ggtggaaaagccggggttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcgggacgcgggacggac
gggctctggccgcgcaccttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggaggaggcgcttgtgggg
ggcacccacggggcacagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagacacgagtttagccttt
gggtttagtttaaatcacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccagacactttaacctccaa
ccccccccatccaaagccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccgaagagacgcagggag
acgtaagagaggaaagtgtgagtggccgggggggcctcccccccgtcagaagtcgcgcagtcgcgcccataaaacgcc
ccctccgggcggctagggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgccacaggccgtctaggtc
gagcagatatttacagaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatctgttagtaatttagc
gggatgggaatttcctttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgggggaagcctgcgatt
ttacataatgacttcagcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccgcccccccgcccctttt
ccagcagggccgggctccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgttcgcccccgtttcccc
cgccagccccagcgcccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgcccccatcccctccccgtgc
gcccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccccctcccc
gggcgcccccctccccgggcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcgc

cccgcctcttgcgcccctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcgctcggcgactcgtcc
ccggggccccgcgcgggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgggagccgccgggccgg
cggggaggcgggggaggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgcgtcagagcgagactc
agaggctccgaactcgccggcggagtcgccgcgccagatcccagcagcagggcgcgg(SEQ ID NO:783)

[1885] pNFAT-MMP9cat-1gBLOCK序列

[1886] (DNA)

[1887] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgttactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataag
cagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgg
gaccgatccagcctctcgacattcgtttctagagccaccatgagcctctggcagcccctggtcctggtgctcctgg
tgctgggctgctgctttgctttccaaacctttgagggcgacctcaagtggcaccaccacaacatcacctattggat
ccaaaactactcggaagacttgccgcgggcggtgattgacgacgcctttgcccgcgccttcgcactgtggagcgcg
gtgacgccgctcaccttcactcgcgtgtacagccgggacgcagacatcgtcatccagtttggtgtcgcggagcacg
gagacgggtatcccttcgacgggaaggacgggctcctggcacacgcctttcctcctggccccggcattcagggaga
cgcccatttcgacgatgacgagttgtggtccctgggcaagggcgtcgtggttccaactcggtttggaaacgcagat
ggcgcggcctgccacttccccttcatcttcgagggccgctcctactctgcctgcaccaccgacggtcgctccgacg
gcttgccctggtgcagtaccacggccaactacgacaccgacgaccggtttggcttctgccccagcgagagactcta
cacccaggacggcaatgctgatgggaaaccctgccagtttccattcatcttccaaggccaatcctactccgcctgc
accacggacggtcgctccgacggctaccgctggtgcgccaccaccgccaactacgaccgggacaagctcttcggct
tctgcccgacccgagctgactcg(SEQ ID NO:784)

[1888] NFAT共有序列：

[1889] (A/T)GGAAA(A/N)(A/T/C)N(SEQ ID NO:804)

[1890] 当前NFAT RE(来自System Biosciences序列来自小鼠IL2启动子

[1891] (DNA)

[1892] aagaggaaaatttgtttcatacagaaggcgtt(SEQ ID NO:805)

[1893] 小鼠IL2启动子(绿色突出使用的NFAT RE,黄色突出的是起始密码子)

[1894] (DNA)

[1895] aactagagacatataaaataacaccaacatccttagatacaacccttcctgagaatttattggacatc
atactctttttaaaaagcataataaacatcaagacacttacacaaaatatgttaaattaaatttaaaacaacaacg
acaaaatagtacctcaagctcaacaagcattttaggtgtccttagcttactatttctctggctaactgtatgaagc
catctatcaccctgtgtgcaattagctcattgtgtagataagaaggtaaaaccatcttgaaacaggaaaccaatat
ccttcctgtctaatcaacaaatctaaaagatttattcttttcatctatctcctcttgcgtttgtccaccacaacag
gctgcttacaggttcaggatggttttgacaaagagaacattttcatgagttacttttgtgtctccaccccaaagag
gaaaatttgtttcatacagaaggcgttcattgtatgaattaaaactgccacctaagtgtgggctaacccgaccaag
agggatttcacctaaatccattcagtcagtgtatgggggtttaaagaaattccagagagtcatcagaagaggaaaa
acaaaaggtaatgctttctgccacacaggtagactctttgaaaatatgtgtaatatgtaaaacatcgtgacacccc
catattatttttccagcattaacagtataaattgcctcccatgctgaagagctgcctatcacccttgctaatcact
cctcacagtgacctcaagtcctgcaggcatgtacagcatgcagctcgcatcctgtgtcac(SEQ ID NO:806)

[1896] NFAT RE(来自PRomega.序列来自人IL2启动子

[1897] (DNA)

[1898] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgt(SEQ ID NO:807)

[1899] 来自ET-1启动子的可能的NFAT RE

[1900] (DNA)

[1901] tccagggaaaatcggagtagaacaagagggatg(SEQ ID NO:808)来自ET-1启动子的可能的NFAT RE

[1902] (DNA)

[1903] actgttggaaaacgtaaacacgttattaaacggt(SEQ ID NO:809)

[1904] 来自人CD3γ的可能的NFAT RE

[1905] (DNA)

[1906] tccttaacggaaaaacaaaa(SEQ ID NO:810)

[1907] 来自人CD3γ的可能的NFAT RE

[1908] (DNA)

[1909] aaaggaaaaagtatatgttc(SEQ ID NO:811)

[1910] 来自人IL3启动子的可能的NFAT RE

[1911] (DNA)

[1912] atgccatggaaagggtg(SEQ ID NO:812)

[1913] 来自人GPC6的可能的NFAT RE

[1914] (DNA)

[1915] aaggggaaatgttgagtctaga(SEQ ID NO:813)

[1916] 来自人生长激素释放激素的可能的NFAT RE

[1917] (DNA)

[1918] AACTTGGAAAAGCATAG(SEQ ID NO:814)

[1919] NFATc1启动子大

[1920] (DNA)

[1921] ttatgccgtctagaggagacatactttctactcaaagctacacacatagactacaacgatgggaaaag
acgacacaccaacagcgacttcaggaaagctggagtggctgctaatgttagacaaaataggctttttaaaaaaggt
tttattaaagaggaatgtttcgtaatgataaaagcactaatctgtgagaaagatacaacaatgataaacatacgtg
cagctaataagagagctccaaaatctatgaagcaaaaactcacagaatgaggggagaagcagttctacaacagaga
atggggacttcgatactccactttcaataatggatacaacaaccaggcagataacaaggcaacagaaggcctgaac
aacagtataaaccaattagacctaccagatatctatagctagcacactccacccaacgacagcagaatacacattc
ttctcaagcgcacaagtaacatcctccaggatgggccatgttctaggccatcaaacaaactcaggtggtttgaggc
cagaggcctctcttttaaccaccacactagggccttcggaggaggcaagcagagagttgtcaaagaggccctcagg
actgggtgcagtggctcatgactgtaatcccagcactttagaaggctgaggcacaaggatcttttgagctcaggag
ttcaagaaatgagcacttatccactgggcgcggtggctcacgccagtaatccagcactttgggaggcttaggcggg
cggatcaagaggtcagaagctcaagaccagcctgaccaacatggtgaaaccccgtctctactaaaagtacaaaaat
tagccgggcgtggtggcgcacacctgtaatcccagctacttgggaggctgaggcaggagaatcacttgaacccggg
aggtggaggttgcagtgagtggagatcacaccattgcaccccagcctgggcaacagagcgagactccgtctcaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaagaaagaaagaaaaagaaaaaaaaaagtgagcatgtattttgccagagtctggagattaga
attaaattagcaaaccagaattatagaaaaagctatttacttttaagtaaacagctgagatttttttttttaagtc

agtgtgaatgaagctcacagccatggttggagctgagaaagaaggatttccctttagttatgcacctgtgtcagca
ccttctgactttccttctaaagtctggggtgttcctgaggatccgtaagtttggggttcagggtttctacagcatg
ctgttacttgtgaaacatctctttaaccatgtcccagagttgcccaggagtttaagaccagcctgagcaacatagc
aagacctcatctcaacaacaacaaaaattagaaataaattagccaggtgtggtgacatgtgcctgtagtcccagct
actcagaaggctgaggcatgaggatcacttgggcccaggaagttggggctgcagggagccctgttcatgccgctgc
actccagcctgcaagacagagcagaaaaaaagaatcaggatcctgggcagagggaggagaggggaccggggtccag
caagcacttggggattgactgaatggcgttggggagagatgactccaaagtcctggagtgggtgagaatgactgcg
agtggcttttaggtggggaggttcctgcctggccactccgggaggggacgtggggctgaagggtatcaggtgccgt
gctgagcagtttggccttgatcctaatgccctggacacacgtctagggtaggaaagttgactgatccattggtgat
ctgagtttttagacatggtggtagtccatgaggtgggtgttcatgctaagagtttagacagggaaacctatgaagc
ccttagcaaccctccagggaaggggcgtggttaaagagatgtttcataagtaacagcatggtatagaaactctgaa
ccccaaatgtatgggtcctcaggaacaccccagactttagaaggaaagtcagaaggtgctgacacgggtgtataac
taaagggaaatccttctttctcagctccaaccatggctgtgaggttcattcacactgacttaaaaaaaaaaatctc
agtttacttaaaagtaaatagctttttctataattctggtttgctaatttaatcctagtctccagaccctggctaa
ataaatgcccatttctccagatggtctcaagagtctctggacatcgtgggggcccttccctgttggttggaaggtg
cctcaggaagaaggggtggattctgagttgagtcaaaacctcaaagacccctgatgggaaaagctctcaagtgac
caccgctgtgggccagaatgcaaaactgcaggaacagaacattcgcaggaacagaacacagtcgtattaagtgatt
ttcccgagcaggaagtggcatctggcctgcggttcagtaggggaggaaagggtgggcgcacctgcccctggctgg
cgcacctgccaggtagccccacgcggcaccgcgtgtgccgagcgcccctgaggatggaaagccccacgcggggcag
gtggcacccaccctccgaagacgggacgggatggagcgttgagcttcggggcagctccggcccggcccgcgctgga
gacgcccgcatctgccaggatggcgtctcatagccctggtgctcacacatgacgccaggaagccccagcaacagtg
accgcccaggctctagaaaatattggacggggtggatgaacacccaagtgcgctccaggagaagggatttggcacc
ccaaggggcttttaaaacggtaagcttctaggggtgtctttgcccccaataatccatagaaacaacagtcatctaa
aaatagtcttgttttctgtcctaagctccttttaactttgttagtcatcaccaatcctaaaataaaacccgtgtaa
cgtctcccctagtagcggctataaacaaacctacgaggaggcaggaggaagaggaaaggggcgcagggcgctcggg
gagcagagccgggggcccgcggtggccgcagaggccgggccgggggcgcagaggccgggcgagctggccgcgctctg
ggccgccgcctccggaactccctgcgcctggcgcgcggccaccgtggtcccggcaacggcattaaacagagggaaa
cagacccgggattccgtcacccgggcgggggataaggacggctttgagagcagacaggaaaagggagcttttctg
catggggtgaaaaaattatttattgaaggaggaggaggcggcagcggaggaaggggaggggcgggaggaggaggaa
gagccggccgccccgccccggccccggctcctcaggagccaagggcagcctcgccaggtcggtcccgggctcgag
gaccgcggctggggtcgaggggctcagtctcccacgtgaccggctgggcgcgccccgccagacccggcctcgggat
tccctcctcccggcgagtctccgcccgccccgtcctggaggtggggagaaggagggcggggcgggggggacggaaa
ctctccccgccaaatcctggccccaggcctggggacactcgcggcgggaagatttggaggggaggggaggggggagg
ggcgtgggggcgcggcctcgctggagtccccctgacccccgacccccgcccaccggcctgggcgtcctcccgcgg
cccctcctcccctcccggcgcccggtgctctggggcgcgtgccacgcctggctcggcgccgtaggggcccccgcag
gtagagacccctggaaatggcctcgacgccgcaggagcgaggcggccaccaccccgctaatccgggcacgtctctc
caggccgaggcctgcggtggaaaagccggggttccatttgtgctgagtcggggcggccgaatggagccaggcctcg
ggacgcgggacggacgggctctggccgcgcaccttcgcgggctctgcagcgcccgaccgcctcccccggcagggag
gaggcgcttgtgggggcacccacggggcacagtgatccctgggggtctgcggacctcctgggccccgcagcagac

acgagtttagcctttgggtttagtttaaatcacataagggtgtcgtgcaatcgatttatggtttctacacaccaga
cactttaacctccaacccccccccatccaaagccaacaagaaaatgcggtgccgtgttggcagctgagctgcgcccg
aagagacgcagggagacgtaagagaggaaagtgtgagtggccgggggcctccccccgtcagaagtcgcgcagtcg
cgcccataaaacgccccctccgggcggctagggcaggtgagcgcgtccccgggcctccccacgccggcccctgcca
caggccgtctaggtcgagcagatatttacagaataaaaatgacaataactcgacgtcccgggacggccacgcaatc
tgttagtaatttagcgggatgggaatttcctttctagggcctgccagtgaagcgcttttccaaatttccacagcgg
gggaagcctgcgattttacataatgacttcagcatgccgggctttctcgacacccctccccggcccccggcccccg
ccccccgccccttttccagcagggccgggctccctccggacacccgcgtggactcaggcgtcccgtctggcccgtt
cgccccgtttcccccgccagccccagcgcccccctgcccggcccccggattccccgttcccgcccctacgccccc
atcccctccccgtgcgcccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccctccccgtgcgcccccctccccgt
gcgcccccctccccgggcgcccccctccccgggcgcccccctccccgtgcgcccccccctccccgtgcgccccc
cctccccgtgcgcgccccgcctcttgcgcccctgcccccaggcgagcggctgccgcggcgcggggaggggcgggcg
ctcggcgactcgtccccggggccccgcgcgggcccgggcagcaggggcgtgatgtcacggcagggaggggcgcgg
gagccgccgggccggcggggaggcgggggaggtgttttccagctttaaaaaggcaggaggcagagcgcggccctgc
gtcagagcgagactcagaggctccgaactcgccggcggagtcgccgcgccagatcccagcagcagggcgcgggcac
cggggcgcgggcagggctcggagccaccgcgcaggtcctagggccgcggccgggccccgccacgcgcgcacacgcc
cctcgatg(SEQ ID NO:815)

[1922] NFATc3启动子序列

[1923] (DNA)

[1924] gcagccaggcagggtgggcgcgcgtagggggcggggccgggcgcgcggcagggcgcgagagcgcaccc
gcggcggcggtggcggcgactgtgggggggcggcggggaacattggctaagccgacagtggaggcttaggcaccgg
tggcgggcggctgcggttcctggtgctgctcggcgcgcggccagctttcggaacggaacgctcggcgtcgcgggcc
ccgcccggaaagtttgccgtggagtcgcgacctcttggcccgcgcggcccggcatgaagcggcgttgaggagctgc
tgccgccgcttgccgctgccgccgccgcctgaggaggagctgcagcaccctgggccacgccg(SEQ ID NO:
816)

[1925] NFATc2启动子序列1

[1926] (DNA)

[1927] cagagagaggctgcgttcagactggggcactgccatcccctccgcatcatggggtctgtggaccaagg
taactgactctcgatcccttccagcctttccgctcgctcctcccggccctttcctgctgctcccgtcccgggcag
cactttcagctcccggcagaggtcggtgcgggaggcctggggaccccgctcgccctcggcgcacaggtagcggggc
ccgcggaggggcgcccgcgccccggccagggaagggacacttgggaaggcgactttggacaactttacgcgggggc
agggaagtgtcccaggccgggattccctaggccagtctgtcgggaggattttcctctccacgggacaccgggaggg
attctcgctactaaccgctggctgtttaaccgtttcagcactcggctttgacagcaa(SEQ ID NO:817)

[1928] NFATc2启动子序列2

[1929] (DNA)

[1930] catcatggggtctgtggaccaaggtaactgactctcgatcccttccagcctttccgctcgctc(SEQ
ID NO:818)

[1931] NFATc1应答元件共有

[1932] (DNA)

[1933] cattttttccat(SEQ ID NO:819)

[1934] NFATc1应答元件共有

[1935] (DNA)

[1936] tttttcca(SEQ ID NO:820)

[1937] Foxp3增强子区域内包含的NFAT应答元件

[1938] (DNA)

[1939] acttgaaaatgagataaatgttcacctatgttggcttctagtctcttttatggcttcatt ttttccatttactatagaggttaagagtgtgggtactggagccagactgtctgggacaa(SEQ ID NO:821)

[1940] N+20

[1941] SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA(SEQ ID NO:822)

[1942] N+20/C-27

[1943] SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTE(SEQ ID NO:823)

[1944] N+9/C-9

[1945] VQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVS DVP(SEQ ID NO:824)

[1946] C-10

[1947] GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV(SEQ ID NO:825)

[1948] NME7-AB

[1949] (DNA)

[1950] atggaaaaaacgctggccctgattaaaccggatgcaatctccaaagctggcgaaattatcgaaattatcaacaaagcgggtttcaccatcacgaaactgaaaatgatgatgctgagccgtaaagaagccctggattttcatgtcgaccaccagtctcgcccgtttttcaatgaactgattcaattcatcaccacgggtccgattatcgcaatggaaattctgcgtgatgacgctatctgcgaatggaaacgcctgctgggcccggcaaactcaggtgttgcgcgtaccgatgccagtgaatccattcgcgctctgtttggcaccgatggtatccgtaatgcagcacatggtccggactcattcgcatcggcagctcgtgaaatggaactgtttttcccgagctctggcggttgcggtccggcaaacaccgccaaatttaccaattgtacgtgctgtattgtcaaaccgcacgcagtgtcagaaggcctgctgggtaaaattctgatggcaatccgtgatgctggctttgaaatctcggccatgcagatgttcaacatggaccgcgttaacgtcgaagaattctacgaagtttacaaaggcgtggttaccgaatatcacgatatggttacggaaatgtactccggtccgtgcgtcgcgatggaaattcagcaaaacaatgccaccaaaacgtttcgtgaattctgtggtccggcagatccggaaatcgcacgtcatctgcgtccgggtaccctgcgcgcaatttttggtaaaacgaaaatccagaacgctgtgcactgtaccgatctgccggaagacggtctgctggaagttcaatacttttcaaaattctggataatctcgagcaccaccaccaccaccactga(SEQ ID NO:826)

[1951] NME7AB

[1952] (氨基酸)

[1953] MEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDSFASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYFFKILDNLEHHHHHH(SEQ ID NO:827)

[1954] 人NME7 x1

[1955] (DNA)

[1956] atgatgatgctttcaaggaaagaagcattggattttcatgtagatcaccagtcaagacccttttttcaatgagctgatccagtttattacaactggtcctattattgccatggagattttaagagatgatgctatatgtgaatggaaaagactgctgggacctgcaaactctggagtggcacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttggaacagatggcataagaaatgcagcgcatggccctgattcttttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttttccttcaagtggaggttgtgggccggcaaacactgctaaatttactaattgtacctgttgcattgttaaaccccatgctgtcagtgaaggactgttgggaaagatcctgatggctatccgagatgcaggttttgaaatctcagctatgcagatgttcaatatggatcgggttaatgttgaggaattctatgaagtttataaaggagtagtgaccgaatatcatgacatggtgacagaaatgtattctggcccttgtgtagcaatggagattcaacagaataatgctacaaagacatttcgagaatttgtggacctgctgatcctgaaattgcccggcatttacgccctggaactctcagagcaatctttggtaaaactaagatccagaatgctgttcactgtactgatctgccagaggatggcctattagaggttcaatacttcttcaagatcttggataatctcgagcaccaccaccaccaccactga(SEQ ID NO:828)

[1957] (氨基酸)

[1958] MMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDSFASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYFFKILDNLEHHHHHH*(SEQ ID NO:829)

[1959] 小鼠抗体17H6重链:DNA序列

[1960] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[1961] ATGAAGTTGTGGCTGAACTGGATTTTCCTTGTAACACTTTTAAATGGTATCCAGTGTGAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTCACCTTCACTGATTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGCCTCCAAGAAAGGCACTTGAGTGGTTGGGTTTTATTAGAAACAAAGCTAATGGTTACACAGCAGAGTACAGTGCGTCTGTGAAGGGTCGGTTCACCATCTCCAGAGATGTTTCCCAAAACCTCCTCTATCTTCAAATGAACATCCTGAGAGCTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAAAAGATTACTACGGTAGTAACCCTGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:830)

[1962] 小鼠抗体17H6重链:氨基酸序列

[1963] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[1964] MKLWLNWIFLVTLLNGIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMSWVRQPPRKALEWLGFIRNKANGYTAEYSASVKGRFTISRDVSQNLLYLQMNILRAEDSATYYCAKDYYGSNPAWFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:831)

[1965] 小鼠17H6重链可变框架1(FW1)序列:

[1966] (DNA)

[1967] GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTCACCTTCACT(SEQ ID NO:832)

[1968] (氨基酸)

[1969] EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFT(SEQ ID NO:833)

[1970] 小鼠17H6重链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[1971] (DNA)

[1972] GATTACTACATGAGC(SEQ ID NO:834)

[1973] (氨基酸)

[1974] DYYMS(SEQ ID NO:835)

[1975] 小鼠17H6重链可变框架2(FW2)序列：

[1976] (DNA)

[1977] GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTCACCTTCACT(SEQ ID NO:836)

[1978] (氨基酸)

[1979] WVRQPPRKALEWLG(SEQ ID NO:837)

[1980] 小鼠17H6重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[1981] (DNA)

[1982] TTTATTAGAAACAAAGCTAATGGTTACACAGCAGAGTACAGTGCGTCTGTGAAGGGT(SEQ ID NO:838)

[1983] (氨基酸)

[1984] FIRNKANGYTAEYSASVKG(SEQ ID NO:839)

[1985] 小鼠17H6重链可变框架3(FW3)序列：

[1986] (DNA)

[1987] CGGTTCACCATCTCCAGAGATGTTTCCCAAAACCTCCTCTATCTTCAAATGAACATCCTGAGAGCTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAAAA(SEQ ID NO:840)

[1988] (氨基酸)

[1989] RFTISRDVSQNLLYLQMNILRAEDSATYYCAK(SEQ ID NO:841)

[1990] 小鼠17H6重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[1991] (DNA)

[1992] GATTACTACGGTAGTAACCCTGCCTGGTTTGCTTAC(SEQ ID NO:842)

[1993] (氨基酸)

[1994] DYYGSNPAWFAY(SEQ ID NO:1)

[1995] 小鼠17H6重链可变框架4(FW4)序列：

[1996] (DNA)

[1997] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:843)

[1998] (氨基酸)

[1999] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1)

[2000] 小鼠抗体17H6轻链:DNA序列

[2001] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2002] ATGAAGTTGCCTGTGAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAACAGTGATATTTTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAGTGGAAACACCTTTTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCTGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGATAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCACATGTTCCTTTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:844)

[2003] 小鼠抗体17H6轻链:氨基酸序列

[2004] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2005] MKLPVRLLVLMFWIPASNSDILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSSGNTFLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK(SEQ ID NO:845)

[2006] 小鼠17H6轻链可变框架1(FW1)序列：

[2007] (DNA)

[2008] GATATTTTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:846)

[2009] (氨基酸)

[2010] DILMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:847)

[2011] 小鼠17H6轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2012] (DNA)

[2013] AGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAGTGGAAACACCTTTTTAGAA(SEQ ID NO:848)

[2014] (氨基酸)

[2015] RSSQSIVHSSGNTFLE(SEQ ID NO:849)

[2016] 小鼠17H6轻链可变框架2(FW2)序列：

[2017] (DNA)

[2018] TGGTACCTGCAGAAACCTGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:850)

[2019] (氨基酸)

[2020] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:851)

[2021] 小鼠17H6轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2022] (DNA)

[2023] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:852)

[2024] (氨基酸)

[2025] KVSNRFS(SEQ ID NO:853)

[2026] 小鼠17H6轻链可变框架3(FW3)序列：

[2027] (DNA)

[2028] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGATAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGC(SEQ ID NO:854)

[2029] (氨基酸)

[2030] GVPDRFSGSGSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:855)

[2031] 小鼠17H6轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2032] (DNA)

[2033] TTTCAAGGTTCACATGTTCCTTTCACG(SEQ ID NO:856)

[2034] (氨基酸)

[2035] FQGSHVPFT(SEQ ID NO:857)

[2036] 小鼠17H6轻链可变框架4(FW4)序列：

[2037] (DNA)

[2038] TTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:858)

[2039] (氨基酸)

[2040] FGSGTKLEIK(SEQ ID NO:859)

[2041] 小鼠抗体39H5重链:DNA序列

[2042] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2043] ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTGCCCAAGCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGTTGGTGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTTTGTGTTAGAGGTATCCACGGCTACGTGGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:860)

[2044] 小鼠抗体39H5重链:氨基酸序列

[2045] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2046] MAWVWTLLFLMAAAQSAQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYVGDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCVRGIHGYVDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:861)

[2047] 小鼠抗体39H5重链可变框架1(FW1)序列:

[2048] (DNA)

[2049] CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTCACA(SEQ ID NO:862)

[2050] (氨基酸)

[2051] QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT(SEQ ID NO:863)小鼠抗体39H5重链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2052] (DNA)

[2053] AACTATGGAATGAAC(SEQ ID NO:864)

[2054] (氨基酸)

[2055] NYGMN(SEQ ID NO:865)

[2056] 小鼠抗体39H5重链可变框架2(FW2)序列:

[2057] (DNA)

[2058] TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGC(SEQ ID NO:866)

[2059] (氨基酸)

[2060] WVKQAPGKGLKWMG(SEQ ID NO:867)

[2061] 小鼠抗体39H5重链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2062] (DNA)

[2063] TGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGTTGGTGACTTCAAGGGA(SEQ ID NO:868)

[2064] (氨基酸)

[2065] WINTYTGEPTYVGDFKG(SEQ ID NO:869)

[2066] 小鼠抗体39H5重链可变框架3(FW3)序列:

[2067] (DNA)

[2068] CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGA

GGACACGGCTACATATTTTTGTGTTAGA(SEQ ID NO:870)

[2069] (氨基酸)

[2070] RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCVR(SEQ ID NO:871)

[2071] 小鼠抗体39H5重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2072] (DNA)

[2073] GGTATCCACGGCTACGTGGACTAC(SEQ ID NO:872)

[2074] (氨基酸)

[2075] GIHGYVDY(SEQ ID NO:873)

[2076] 小鼠抗体39H5重链可变框架4(FW4)序列：

[2077] (DNA)

[2078] TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:874)

[2079] (氨基酸)

[2080] WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:875)

[2081] 小鼠抗体39H5轻链:DNA序列

[2082] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2083] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTTTGAT GACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATT GTACATAGAAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACA AAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCACATCTTCCGTGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:876)

[2084] 小鼠抗体39H5轻链:氨基酸序列

[2085] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2086] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHRNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHLPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 877)

[2087] 小鼠抗体39H5轻链可变框架1(FW1)序列：

[2088] (DNA)

[2089] GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC (SEQ ID NO:878)

[2090] (氨基酸)

[2091] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:879)

[2092] 小鼠抗体39H5轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2093] (DNA)

[2094] AGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGAAATGGAAACACCTATTTAGAA(SEQ ID NO:880)

[2095] (氨基酸)

[2096] RSSQSIVHRNGNTYLE(SEQ ID NO:881)

[2097] 小鼠抗体39H5轻链可变框架2(FW2)序列：

[2098] (DNA)

[2099] TGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:882)

[2100] (氨基酸)

[2101] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:883)

[2102] 小鼠抗体39H5轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2103] (DNA)

[2104] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:884)

[2105] (氨基酸)

[2106] KVSNRFS(SEQ ID NO:885)

[2107] 小鼠抗体39H5轻链可变框架3(FW3)序列：

[2108] (DNA)

[2109] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGC(SEQ ID NO:886)

[2110] (氨基酸)

[2111] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:887)

[2112] 小鼠抗体39H5轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2113] (DNA)

[2114] TTTCAAGGTTCACATCTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:888)

[2115] (氨基酸)

[2116] FQGSHLPWT(SEQ ID NO:889)

[2117] 小鼠抗体39H5轻链可变框架4(FW4)序列：

[2118] (DNA)

[2119] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:890)

[2120] (氨基酸)

[2121] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:891)

[2122] 抗体3C5重链:DNA序列

[2123] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2124] ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTGTTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTGCCCAAGCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAAAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGAGGGGGACTAGATGGTTACTACGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:892)抗体3C5重链:氨基酸序列

[2125] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2126] MAWVWTLLFLMAAAQSAQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARGGLDGYYGYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:893)

[2127] 小鼠抗体3C5重链可变框架1(FW1)序列：

[2128] (DNA)

[2129] CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAA

GGCTTCTGGGTATACCTTCACA(SEQ ID NO:894)

[2130] (氨基酸)

[2131] QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT(SEQ ID NO:895)

[2132] 小鼠抗体3C5重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2133] (DNA)

[2134] AACTATGGAATGAAC(SEQ ID NO:896)

[2135] (氨基酸)

[2136] NYGMN(SEQ ID NO:897)

[2137] 小鼠抗体3C5重链可变框架2(FW2)序列：

[2138] (DNA)

[2139] TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGC(SEQ ID NO:898)

[2140] (氨基酸)

[2141] WVKQAPGKGLKWMG(SEQ ID NO:899)

[2142] 小鼠抗体3C5重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2143] (DNA)

[2144] TGGATAAACACCTACACTGGAAAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA(SEQ ID NO:900)

[2145] (氨基酸)

[2146] WINTYTGKPTYADDFKG(SEQ ID NO:901)

[2147] 小鼠抗体3C5重链可变框架3(FW3)序列：

[2148] (DNA)

[2149] CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGA(SEQ ID NO:902)

[2150] (氨基酸)

[2151] RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAR(SEQ ID NO:903)

[2152] 小鼠抗体3C5重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2153] (DNA)

[2154] GGGGGACTAGATGGTTACTACGGCTAC(SEQ ID NO:904)

[2155] (氨基酸)

[2156] GGLDGYYGY(SEQ ID NO:905)

[2157] 小鼠抗体3C5重链可变框架4(FW4)序列：

[2158] (DNA)

[2159] TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:906)

[2160] (氨基酸)

[2161] WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:907)

[2162] 抗体3C5轻链:DNA序列(393bp)

[2163] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2164] ATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGCTAGTGCTCTCGATTCAGGAAACCAACGGTGATGTTGTGATGGCTCAGACCCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAATCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTAAAGGAAAGACATATTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTAATCTATC

TGGTGTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAACTACACATTTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:908)

[2165] 抗体3C5轻链:氨基酸序列(131aa)

[2166] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2167] MSPAQFLFLLVLSIQETNGDVVMAQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSKGKTYLNWLLQRPGQSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQTTHFPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:909)

[2168] 小鼠抗体3C5轻链可变框架1(FW1)序列:

[2169] (DNA)

[2170] GATGTTGTGATGGCTCAGACCCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:910)

[2171] (氨基酸)

[2172] DVVMAQTPLTLSVTIGQPASISC(SEQ ID NO:911)

[2173] 小鼠抗体39H5轻链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2174] (DNA)

[2175] AAATCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTAAAGGAAAGACATATTTGAAT(SEQ ID NO:912)

[2176] (氨基酸)

[2177] KSSQSLLHSKGKTYLN(SEQ ID NO:913)

[2178] 小鼠抗体3C5轻链可变框架2(FW2)序列:

[2179] (DNA)

[2180] TGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTAATCTAT(SEQ ID NO:914)

[2181] (氨基酸)

[2182] WLLQRPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:915)

[2183] 小鼠抗体3C5轻链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2184] (DNA)

[2185] CTGGTGTCTAAACTGGAATCT(SEQ ID NO:916)

[2186] (氨基酸)

[2187] LVSKLES(SEQ ID NO:917)

[2188] 小鼠抗体3C5轻链可变框架3(FW3)序列:

[2189] (DNA)

[2190] GGAGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGAGTTTATTACTGC(SEQ ID NO:918)

[2191] (氨基酸)

[2192] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:919)

[2193] 小鼠抗体3C5轻链可变互补决定区3(CDR3)序列:

[2194] (DNA)

[2195] TTGCAAACTACACATTTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:920)

[2196] (氨基酸)

[2197] LQTTHFPWT(SEQ ID NO:921)

[2198] 小鼠抗体3C5轻链可变框架4(FW4)序列：

[2199] (DNA)

[2200] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:922)

[2201] (氨基酸)

[2202] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:923)

[2203] 小鼠抗体8A9重链:DNA序列(420bp)

[2204] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2205] ATGAAGTTGTGGCTGAACTGGATTTTCCTTGTAACACTTTTAAATGGTATCCAGTGTGAGGTGGAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTCACCTTCACTGATCACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGAAAGGCACTTGAGTGGTTGGGATTTATTAGAAACAAAGCTAATGGTTACACAACAGAGTACAGTGCATCTGTGAAGGGTCGGTTCACCATCTCCAGAGATAATTCCCAAAGCATCCTCTATCTTCAAATGAAAACCCTGAGAACTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAAGACCTTCTGACTGGGACTCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:924)

[2206] 小鼠抗体8A9重链:氨基酸序列(140aa)

[2207] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2208] MKLWLNWIFLVTLLNGIQCEVELVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDHYMSWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMKTLRTEDSATYYCARPSDWDSWFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:925)

[2209] 小鼠抗体8A9重链可变框架1(FW1)序列：

[2210] (DNA)

[2211] GAGGTGGAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAACTTCTGGGTTCACCTTCACT(SEQ ID NO:926)

[2212] (氨基酸)

[2213] EVELVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFT(SEQ ID NO:927)小鼠抗体8A9重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2214] (DNA)

[2215] GATCACTACATGAGC(SEQ ID NO:928)

[2216] (氨基酸)

[2217] DHYMS(SEQ ID NO:929)

[2218] 小鼠抗体8A9重链可变框架2(FW2)序列：

[2219] (DNA)

[2220] TGGGTCCGCCAGCCTCCAGGAAAGGCACTTGAGTGGTTGGGA(SEQ ID NO:930)

[2221] (氨基酸)

[2222] WVRQPPGKALEWLG(SEQ ID NO:931)

[2223] 小鼠抗体8A9重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2224] (DNA)

[2225] TTTATTAGAAACAAAGCTAATGGTTACACAACAGAGTACAGTGCATCTGTGAAGGGT(SEQ ID NO:932)

[2226] (氨基酸)

[2227] FIRNKANGYTTEYSASVKG(SEQ ID NO:933)

[2228] 小鼠抗体8A9重链可变框架3(FW3)序列：

[2229] (DNA)

[2230] CGGTTCACCATCTCCAGAGATAATTCCCAAAGCATCCTCTATCTTCAAATGAAAACCCTGAGAACTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAAGA(SEQ ID NO:934)

[2231] (氨基酸)

[2232] RFTISRDNSQSILYLQMKTLRTEDSATYYCAR(SEQ ID NO:935)

[2233] 小鼠抗体8A9重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2234] (DNA)

[2235] CCTTCTGACTGGGACTCCTGGTTTGCTTAC(SEQ ID NO:936)

[2236] (氨基酸)

[2237] PSDWDSWFAY(SEQ ID NO:937)

[2238] 小鼠抗体8A9重链可变框架4(FW4)序列：

[2239] (DNA)

[2240] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:938)

[2241] (氨基酸)

[2242] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:939)

[2243] 小鼠抗体8A9轻链:DNA序列(393bp)

[2244] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2245] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGTGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGCAACACCTATTTAGATTGGTACTTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAGAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGACTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGGCGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:940)

[2246] 小鼠抗体8A9轻链:氨基酸序列(131aa)

[2247] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2248] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYYCFQGSHVPWAFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:941)

[2249] 小鼠抗体8A9轻链可变框架1(FW1)序列：

[2250] (DNA)

[2251] GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGTGATCAAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:942)

[2252] (氨基酸)

[2253] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:943)

[2254] 小鼠抗体8A9轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2255] (DNA)

[2256] AGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGCAACACCTATTTAGAT(SEQ ID NO:944)

[2257] (氨基酸)

[2258] RSSQSIVHSNGNTYLD(SEQ ID NO:945)

[2259] 小鼠抗体8A9轻链可变框架2(FW2)序列：

[2260] (DNA)

[2261] TGGTACTTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:946)

[2262] (氨基酸)

[2263] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:947)

[2264] 小鼠抗体8A9轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2265] (DNA)

[2266] AGAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:948)

[2267] (氨基酸)

[2268] RVSNRFS(SEQ ID NO:949)

[2269] 小鼠抗体8A9轻链可变框架3(FW3)序列：

[2270] (DNA)

[2271] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGACTTTATTACTGT(SEQ ID NO:950)

[2272] (氨基酸)

[2273] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYYC(SEQ ID NO:951)

[2274] 小鼠抗体8A9轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2275] (DNA)

[2276] TTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGGCG(SEQ ID NO:952)

[2277] (氨基酸)

[2278] FQGSHVPWA(SEQ ID NO:953)

[2279] 小鼠抗体8A9轻链可变框架4(FW4)序列：

[2280] (DNA)

[2281] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:954)

[2282] (氨基酸)

[2283] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:955)

[2284] 小鼠抗体18G12重链:DNA序列(399bp)

[2285] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2286] ATGGGATGGAGCTATATCATCCTCTTTTTGGTCGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCGGCTACTTTTTGTACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGGGGGATTAATCCTGACAATGGTGGTATTGACTTCAATGAGAAGTTCAGGAACAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTACATTACTAATAGGGAACTATTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:956)

[2287] 小鼠抗体18G12重链:氨基酸序列(133aa)

[2288] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2289] MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTGYFLYWVKQRPGQGLEWIG GINPDNGGIDFNEKFRNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTLLIGNYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO: 957)

[2290] 小鼠抗体18G12重链可变框架1(FW1)序列：

[2291] (DNA)

[2292] CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAA GGCTTCTGGCTACACCTTCACC(SEQ ID NO:958)

[2293] (氨基酸)

[2294] QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT(SEQ ID NO:959)

[2295] 小鼠抗体39H5重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2296] (DNA)

[2297] GGCTACTTTTTGTAC(SEQ ID NO:960)

[2298] (氨基酸)

[2299] GYFLY(SEQ ID NO:961)

[2300] 小鼠抗体18G12重链可变框架2(FW2)序列：

[2301] (DNA)

[2302] TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGG(SEQ ID NO:962)

[2303] (氨基酸)

[2304] WVKQRPGQGLEWIG(SEQ ID NO:963)

[2305] 小鼠抗体18G12重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2306] (DNA)

[2307] GGGATTAATCCTGACAATGGTGGTATTGACTTCAATGAGAAGTTCAGGAAC(SEQ ID NO:964)

[2308] (氨基酸)

[2309] GINPDNGGIDFNEKFRN(SEQ ID NO:965)

[2310] 小鼠抗体18G12重链可变框架3(FW3)序列：

[2311] (DNA)

[2312] AAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGA GGACTCTGCGGTCTATTATTGTACATTA(SEQ ID NO:966)

[2313] (氨基酸)

[2314] KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTL(SEQ ID NO:967)

[2315] 小鼠抗体18G12重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2316] (DNA)

[2317] CTAATAGGGAACTAT(SEQ ID NO:968)

[2318] (氨基酸)

[2319] LIGNY(SEQ ID NO:969)

[2320] 小鼠抗体18G12重链可变框架4(FW4)序列：

[2321] (DNA)

[2322] TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:970)

[2323] (氨基酸)

[2324] WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:971)

[2325] 小鼠抗体18G12轻链:DNA序列(393bp)

[2326] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2327] ATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGTTAGTGCTCTGGATTCGGGAAACCAATGGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTAACCATTGGACAGCCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATATTTGATTTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTTTTGCTGTCAAGGTACACATTTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCATGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:972)

[2328] 小鼠抗体18G12轻链:氨基酸序列(131aa)

[2329] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2330] MSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLIWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCCQGTHFPWTFGGGTMLEIK(SEQ ID NO:973)

[2331] 小鼠抗体18G12轻链可变框架1(FW1)序列:

[2332] (DNA)

[2333] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTAACCATTGGACAGCCAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:974)

[2334] (氨基酸)

[2335] DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC(SEQ ID NO:975)

[2336] 小鼠抗体18G12轻链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2337] (DNA)

[2338] AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATATTTGATT(SEQ ID NO:976)

[2339] (氨基酸)

[2340] KSSQSLLHSDGKTYLI(SEQ ID NO:977)

[2341] 小鼠抗体18G12轻链可变框架2(FW2)序列:

[2342] (DNA)

[2343] TGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTAT(SEQ ID NO:978)

[2344] (氨基酸)

[2345] WLLQRPGQSPKRLIY(SEQ ID NO:979)

[2346] 小鼠抗体18G12轻链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2347] (DNA)

[2348] CTGGTGTCTAAACTGGACTCT(SEQ ID NO:980)

[2349] (氨基酸)

[2350] LVSKLDS(SEQ ID NO:981)

[2351] 小鼠抗体18G12轻链可变框架3(FW3)序列:

[2352] (DNA)

[2353] GGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTTTTGC(SEQ ID NO:982)

[2354] (氨基酸)

[2355] GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:983)

[2356] 小鼠抗体18G12轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2357] (DNA)

[2358] TGTCAAGGTACACATTTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:984)

[2359] (氨基酸)

[2360] CQGTHFPWT(SEQ ID NO:985)

[2361] 小鼠抗体18G12轻链可变框架4(FW4)序列：

[2362] (DNA)

[2363] TTCGGTGGAGGCACCATGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:986)

[2364] (氨基酸)

[2365] FGGGTMLEIK(SEQ ID NO:987)

[2366] 小鼠抗体20A10重链:DNA序列(417bp)

[2367] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2368] ATGAACTTCGGGTTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTACCTATGCCATGTCTTGGATTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCATCCATTGGTCGTGCTGGTTCCACCTACTATTCAGACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGATAATGTCCGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCTAGAGGCCCGATCTACAATGATTACGACGAGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:988)小鼠抗体20A10重链：氨基酸序列(139aa)

[2369] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2370] MNFGFSLIFLVLVLKGVQCEVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEWVASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:989)

[2371] 小鼠抗体20A10重链可变框架1(FW1)序列：

[2372] (DNA)

[2373] GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGT(SEQ ID NO:990)

[2374] (氨基酸)

[2375] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:991)

[2376] 小鼠抗体20A10重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2377] (DNA)

[2378] ACCTATGCCATGTCT(SEQ ID NO:992)

[2379] (氨基酸)

[2380] TYAMS(SEQ ID NO:993)

[2381] 小鼠抗体20A10重链可变框架2(FW2)序列：

[2382] (DNA)

[2383] TGGATTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCA(SEQ ID NO:994)

[2384] (氨基酸)

[2385] WIRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:995)

[2386] 小鼠抗体20A10重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2387] (DNA)

[2388] TCCATTGGTCGTGCTGGTTCCACCTACTATTCAGACAGTGTGAAGGGC(SEQ ID NO:996)

[2389] (氨基酸)

[2390] SIGRAGSTYYSDSVKG(SEQ ID NO:997)

[2391] 小鼠抗体20A10重链可变框架3(FW3)序列：

[2392] (DNA)

[2393] CGATTCACCATCTCCAGAGATAATGTCCGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCTAGA(SEQ ID NO:998)

[2394] (氨基酸)

[2395] RFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCAR(SEQ ID NO:999)

[2396] 小鼠抗体20A10重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2397] (DNA)

[2398] GGCCCGATCTACAATGATTACGACGAGTTTGCTTAC(SEQ ID NO:1000)

[2399] (氨基酸)

[2400] GPIYNDYDEFAY(SEQ ID NO:1001)

[2401] 小鼠抗体20A10重链可变框架4(FW4)序列：

[2402] (DNA)

[2403] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1002)

[2404] (氨基酸)

[2405] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1003)

[2406] 小鼠抗体20A10轻链:DNA序列(396bp)

[2407] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2408] ATGGAATCACAGACTCAGGTCTTCCTCTCCCTGCTGCTCTGGGTATCTGGTACCTGTGGGAACATTATGATGACACAGTCGCCATCATCTCTGGCTGTGTCTGCAGGAGAAAAGGTCACTATGAGCTGTAAGTCCAGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACTATTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGTGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAGCAGTGTACAAGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTCCTCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA(SEQ ID NO:1004)

[2409] 小鼠抗体20A10轻链:氨基酸序列(132aa)

[2410] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2411] MESQTQVFLSLLLWVSGTCGNIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELK(SEQ ID NO:1005)

[2412] 小鼠抗体20A10轻链可变框架1(FW1)序列：

[2413] (DNA)

[2414] AACATTATGATGACACAGTCGCCATCATCTCTGGCTGTGTCTGCAGGAGAAAAGGTCACTATGAGCTGT

(SEQ ID NO:1006)

[2415] (氨基酸)

[2416] NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSC(SEQ ID NO:1007)

[2417] 小鼠抗体20A10轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2418] (DNA)

[2419] AAGTCCAGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACTATTTGGCC(SEQ ID NO:1008)

[2420] (氨基酸)

[2421] KSSQSVLYSSNQKNYLA(SEQ ID NO:1009)

[2422] 小鼠抗体20A10轻链可变框架2(FW2)序列：

[2423] (DNA)

[2424] TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTAC(SEQ ID NO:1010)

[2425] (氨基酸)

[2426] WYQQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1011)

[2427] 小鼠抗体20A10轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2428] (DNA)

[2429] TGGGCATCCACTAGGGAATCT(SEQ ID NO:1012)

[2430] (氨基酸)

[2431] WASTRES(SEQ ID NO:1013)

[2432] 小鼠抗体20A10轻链可变框架3(FW3)序列：

[2433] (DNA)

[2434] GGTGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAGCAGTGTACAAGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGT(SEQ ID NO:1014)

[2435] (氨基酸)

[2436] GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC(SEQ ID NO:1015)

[2437] 小鼠抗体20A10轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2438] (DNA)

[2439] CATCAATACCTCTCCTCGCTCACG(SEQ ID NO:1016)

[2440] (氨基酸)

[2441] HQYLSSLT(SEQ ID NO:1017)

[2442] 小鼠抗体20A10轻链可变框架4(FW4)序列：

[2443] (DNA)

[2444] TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA(SEQ ID NO:1018)

[2445] (氨基酸)

[2446] FGAGTKLELK(SEQ ID NO:1019)

[2447] 小鼠抗体25E6重链:DNA序列(414bp)

[2448] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2449] ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGTTTCACTTTCAGTAGTTATGGAATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTAATGGTG

GTAGACACACCTTCTATCCAGACAGTGTGAAGGGGCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTTGAGGACACAGCCATGTATTTATGTGTAAGACAGACTGGGACGGAGGGCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1020)小鼠抗体25E6重链:氨基酸序列(138aa)

[2450] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2451] MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEWVATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1021)

[2452] 小鼠抗体25E6重链可变框架1(FW1)序列:

[2453] (DNA)

[2454] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGTTTCACTTTCAGT(SEQ ID NO:1022)

[2455] (氨基酸)

[2456] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1023)

[2457] 小鼠抗体25E6重链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2458] (DNA)

[2459] AGTTATGGAATGTCT(SEQ ID NO:1024)

[2460] (氨基酸)

[2461] SYGMS(SEQ ID NO:1025)

[2462] 小鼠抗体25E6重链可变框架2(FW2)序列:

[2463] (DNA)

[2464] TGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCA(SEQ ID NO:1026)

[2465] (氨基酸)

[2466] WVRQTPDKRLEWVA(SEQ ID NO:1027)

[2467] 小鼠抗体25E6重链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2468] (DNA)

[2469] ACCATTAGTAATGGTGGTAGACACACCTTCTATCCAGACAGTGTGAAGGGG(SEQ ID NO:1028)

[2470] (氨基酸)

[2471] TISNGGRHTFYPDSVKG(SEQ ID NO:1029)

[2472] 小鼠抗体25E6重链可变框架3(FW3)序列:

[2473] (DNA)

[2474] CGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTTATGTGTAAGA(SEQ ID NO:1030)

[2475] (氨基酸)

[2476] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVR(SEQ ID NO:1031)

[2477] 小鼠抗体25E6重链可变互补决定区3(CDR3)序列:

[2478] (DNA)

[2479] CAGACTGGGACGGAGGGCTGGTTTGCTTAC(SEQ ID NO:1032)

[2480] (氨基酸)

[2481] QTGTEGWFAY(SEQ ID NO:1033)

[2482] 小鼠抗体25E6重链可变框架4(FW4)序列：

[2483] (DNA)

[2484] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1034)

[2485] (氨基酸)

[2486] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1035)

[2487] 小鼠抗体25E6轻链:DNA序列(393bp)

[2488] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2489] ATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGTTAGTGCTCTGGATTCGGGAAACCAACGGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCTCAGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1036)

[2490] 小鼠抗体25E6轻链:氨基酸序列(131aa)

[2491] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2492] MSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1037)

[2493] 小鼠抗体25E6轻链可变框架1(FW1)序列：

[2494] (DNA)

[2495] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:1038)

[2496] (氨基酸)

[2497] DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC(SEQ ID NO:1039)

[2498] 小鼠抗体25E6轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2499] (DNA)

[2500] AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAAT(SEQ ID NO:1040)

[2501] (氨基酸)

[2502] KSSQSLLDSDGKTYLN(SEQ ID NO:1041)

[2503] 小鼠抗体25E6轻链可变框架2(FW2)序列：

[2504] (DNA)

[2505] TGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTAT(SEQ ID NO:1042)

[2506] (氨基酸)

[2507] WLLQRPGQSPKRLIY(SEQ ID NO:1043)

[2508] 小鼠抗体25E6轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2509] (DNA)

[2510] CTGGTGTCTAAACTGGACTCT(SEQ ID NO:1044)

[2511] (氨基酸)

[2512] LVSKLDS(SEQ ID NO:1045)

[2513] 小鼠抗体25E6轻链可变框架3(FW3)序列：

[2514] (DNA)

[2515] GGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGC(SEQ ID NO:1046)

[2516] (氨基酸)

[2517] GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1047)

[2518] 小鼠抗体25E6轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2519] (DNA)

[2520] TGGCAAGGTACACATTTTCCTCAGACG(SEQ ID NO:1048)

[2521] (氨基酸)

[2522] WQGTHFPQT(SEQ ID NO:1049)

[2523] 小鼠抗体25E6轻链可变框架4(FW4)序列：

[2524] (DNA)

[2525] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1050)

[2526] (氨基酸)

[2527] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1051)

[2528] 小鼠抗体28F9重链:DNA序列(399bp)

[2529] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2530] ATGGGATGGAGCTATATCATCCTCTTTTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGCAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCGGCTACTTTTTGTACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGGGGAATTCATCCTAGCAATGGTGATACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTGACTGTAGACATATCCTCCAGCACTGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTACATTACTAATAGGGGTCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1052)

[2531] 小鼠抗体28F9重链:氨基酸序列(133aa)

[2532] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2533] MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTGYFLYWVKQRPGHGLEWIGGIHPSNGDTDFNEKFKNKATLTVDISSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTLLIGVYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:1053)

[2534] 小鼠抗体28F9重链可变框架1(FW1)序列：

[2535] (DNA)

[2536] CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGCAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACC(SEQ ID NO:1054)

[2537] (氨基酸)

[2538] QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFT(SEQ ID NO:1055)

[2539] 小鼠抗体28F9重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2540] (DNA)

[2541] GGCTACTTTTTGTAC(SEQ ID NO:1056)

[2542] (氨基酸)

[2543] GYFLY(SEQ ID NO:1057)

[2544] 小鼠抗体28F9重链可变框架2(FW2)序列：

[2545] (DNA)

[2546] TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGG(SEQ ID NO:1058)

[2547] (氨基酸)

[2548] WVKQRPGHGLEWIG(SEQ ID NO:1059)

[2549] 小鼠抗体28F9重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2550] (DNA)

[2551] GGAATTCATCCTAGCAATGGTGATACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGAAC(SEQ ID NO:1060)

[2552] (氨基酸)

[2553] GIHPSNGDTDFNEKFKN(SEQ ID NO:1061)

[2554] 小鼠抗体28F9重链可变框架3(FW3)序列：

[2555] (DNA)

[2556] AAGGCCACACTGACTGTAGACATATCCTCCAGCACTGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTACATTA(SEQ ID NO:1062)

[2557] (氨基酸)

[2558] KATLTVDISSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTL(SEQ ID NO:1063)

[2559] 小鼠抗体28F9重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2560] (DNA)

[2561] CTAATAGGGGTCTAC(SEQ ID NO:1064)

[2562] (氨基酸)

[2563] LIGVY(SEQ ID NO:1065)

[2564] 小鼠抗体28F9重链可变框架4(FW4)序列：

[2565] (DNA)

[2566] TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1066)

[2567] (氨基酸)

[2568] WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:1067)

[2569] 小鼠抗体28F9轻链:DNA序列(393bp)

[2570] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2571] ATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGTTAGTGCTCTGGATTCGGGAAACCAACGGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATATTTGATTTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACCGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTTTTGCTGTCAAGGTACACATTTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCATGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1068)

[2572] 小鼠抗体28F9轻链:氨基酸序列(131aa)

[2573] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2574] MSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLIWLLQRPGQSP

KRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCCQGTHFPWTFGGGTMLEIK(SEQ ID NO:1069)

[2575] 小鼠抗体28F9轻链可变框架1(FW1)序列：

[2576] (DNA)

[2577] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:1070)

[2578] (氨基酸)

[2579] DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC(SEQ ID NO:1071)

[2580] 小鼠抗体28F9轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2581] (DNA)

[2582] AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATATTTGATT(SEQ ID NO:1072)

[2583] (氨基酸)

[2584] KSSQSLLHSDGKTYLI(SEQ ID NO:1073)

[2585] 小鼠抗体28F9轻链可变框架2(FW2)序列：

[2586] (DNA)

[2587] TGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTAT(SEQ ID NO:1074)

[2588] (氨基酸)

[2589] WLLQRPGQSPKRLIY(SEQ ID NO:1075)

[2590] 小鼠抗体28F9轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2591] (DNA)

[2592] CTGGTGTCTAAACTGGACTCT(SEQ ID NO:1076)

[2593] (氨基酸)

[2594] LVSKLDS(SEQ ID NO:1077)

[2595] 小鼠抗体28F9轻链可变框架3(FW3)序列：

[2596] (DNA)

[2597] GGAGTCCCTGACAGGTTCACCGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTTTTGC(SEQ ID NO:1078)

[2598] (氨基酸)

[2599] GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:1079)

[2600] 小鼠抗体28F9轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2601] (DNA)

[2602] TGTCAAGGTACACATTTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:1080)

[2603] (氨基酸)

[2604] CQGTHFPWT(SEQ ID NO:1081)

[2605] 小鼠抗体28F9轻链可变框架4(FW4)序列：

[2606] (DNA)

[2607] TTCGGTGGAGGCACCATGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1082)

[2608] (氨基酸)

[2609] FGGGTMLEIK(SEQ ID NO:1083)

[2610] 小鼠抗体18B4重链:DNA序列(411bp)

[2611] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2612] ATGTACTTGGGACTGAACTATGTATTCATAGTTTTTCTCTTAAATGGTGTCCAGAGTGAAGTGAAACTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGGGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAATGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGAAGCACAGCTAATATTCATACAACATACTATGCTGAGTCTGTCCAAGGGAGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTGAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTATTGTACCCCATTACTCTACGGATTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1084)

[2613] 小鼠抗体18B4重链:氨基酸序列(137aa)

[2614] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2615] MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFNDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSTANIHTTYYAESVQGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPLLYGFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1085)

[2616] 小鼠抗体18B4重链可变框架1(FW1)序列:

[2617] (DNA)

[2618] GAAGTGAAACTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGGGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAAT(SEQ ID NO:1086)

[2619] (氨基酸)

[2620] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFN(SEQ ID NO:1087)

[2621] 小鼠抗体18B4重链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2622] (DNA)

[2623] GACGCCTGGATGGAC(SEQ ID NO:1088)

[2624] (氨基酸)

[2625] DAWMD(SEQ ID NO:1089)

[2626] 小鼠抗体18B4重链可变框架2(FW2)序列:

[2627] (DNA)

[2628] TGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCT(SEQ ID NO:1090)

[2629] (氨基酸)

[2630] WVRQSPEKGLEWVA(SEQ ID NO:1091)

[2631] 小鼠抗体18B4重链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2632] (DNA)

[2633] GAAATTAGAAGCACAGCTAATATTCATACAACATACTATGCTGAGTCTGTCCAAGGG(SEQ ID NO:1092)

[2634] (氨基酸)

[2635] EIRSTANIHTTYYAESVQG(SEQ ID NO:1093)

[2636] 小鼠抗体18B4重链可变框架3(FW3)序列:

[2637] (DNA)

[2638] AGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTGAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTATTGTACCCCA(SEQ ID NO:1094)

[2639] (氨基酸)

[2640] RFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTP(SEQ ID NO:1095)

[2641] 小鼠抗体18B4重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2642] (DNA)

[2643] TTACTCTACGGATTTGCTTAC(SEQ ID NO:1096)

[2644] (氨基酸)

[2645] LLYGFAY(SEQ ID NO:1097)

[2646] 小鼠抗体18B4重链可变框架4(FW4)序列：

[2647] (DNA)

[2648] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1098)

[2649] (氨基酸)

[2650] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1099)

[2651] 小鼠抗体18B4轻链:DNA序列(393bp)

[2652] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2653] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTGTGATGACCCAAAGTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGAACTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGCACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAGCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAATACACATGTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:1100)

[2654] 小鼠抗体18B4轻链:氨基酸序列(131aa)

[2655] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2656] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRTSQSLVHSNGNTYLHWHLQKPGQSPKVLIYKVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHVPYTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1101)

[2657] 小鼠抗体18B4轻链可变框架1(FW1)序列：

[2658] (DNA)

[2659] GATGTTGTGATGACCCAAAGTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:1102)

[2660] (氨基酸)

[2661] DVVMTQSPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1103)

[2662] 小鼠抗体18B4轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2663] (DNA)

[2664] AGAACTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAT(SEQ ID NO:1104)

[2665] (氨基酸)

[2666] RTSQSLVHSNGNTYLH(SEQ ID NO:1105)

[2667] 小鼠抗体18B4轻链可变框架2(FW2)序列：

[2668] (DNA)

[2669] TGGCACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGGTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:1106)

[2670] (氨基酸)

[2671] WHLQKPGQSPKVLIY(SEQ ID NO:1107)

[2672] 小鼠抗体18B4轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2673] (DNA)

[2674] AAAGTTTCCAGCCGATTTTCT(SEQ ID NO:1108)

[2675] (氨基酸)

[2676] KVSSRFS(SEQ ID NO:1109)

[2677] 小鼠抗体18B4轻链可变框架3(FW3)序列：

[2678] (DNA)

[2679] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGC(SEQ ID NO:1110)

[2680] (氨基酸)

[2681] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:1111)

[2682] 小鼠抗体18B4轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2683] (DNA)

[2684] TCTCAAAATACACATGTTCCGTACACG(SEQ ID NO:1112)

[2685] (氨基酸)

[2686] SQNTHVPYT(SEQ ID NO:1113)

[2687] 小鼠抗体18B4轻链可变框架4(FW4)序列：

[2688] (DNA)

[2689] TTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:1114)

[2690] (氨基酸)

[2691] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1115)

[2692] 小鼠抗体IE4重链:DNA序列(408bp)

[2693] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2694] ATGGAATGGCCTTGTATCTTTCTCTTCCTCCTGTCAGTAACTGAAGGTGTCCACTCCCAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCCTGTAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAGTACCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTATCCTGGAGATAGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGCCACACTGACTGCAGACAAGTCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTCTTTTTCTGTGCAAGAGGTAACCACGCCTCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1116)

[2695] 小鼠抗体IE4重链:氨基酸序列(136aa)

[2696] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2697] MEWPCIFLFLLSVTEGVHSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSTYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDSDTNYNGKFKGKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVFFCARGNHASMDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1117)

[2698] 小鼠抗体IE4重链可变框架1(FW1)序列：

[2699] (DNA)

[2700] CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCCTGTAA

GGCTTCTGGCTATGCATTCAGT(SEQ ID NO:1118)

[2701] (氨基酸)

[2702] QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFS(SEQ ID NO:1119)

[2703] 小鼠抗体IE4重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2704] (DNA)

[2705] ACCTACTGGATGAAC(SEQ ID NO:1200)

[2706] (氨基酸)

[2707] TYWMN(SEQ ID NO:1201)

[2708] 小鼠抗体IE4重链可变框架2(FW2)序列：

[2709] (DNA)

[2710] TGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGA(SEQ ID NO:1202)

[2711] (氨基酸)

[2712] WVKQRPGQGLEWIG(SEQ ID NO:1203)

[2713] 小鼠抗体IE4重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2714] (DNA)

[2715] CAGATTTATCCTGGAGATAGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGT(SEQ ID NO:1204)

[2716] (氨基酸)

[2717] QIYPGDSDTNYNGKFKG(SEQ ID NO:1205)

[2718] 小鼠抗体IE4重链可变框架3(FW3)序列：

[2719] (DNA)

[2720] AAAGCCACACTGACTGCAGACAAGTCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTCTTTTTCTGTGCAAGA(SEQ ID NO:1206)

[2721] (氨基酸)

[2722] KATLTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVFFCAR(SEQ ID NO:1207)

[2723] 小鼠抗体IE4重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2724] (DNA)

[2725] GGTAACCACGCCTCTATGGACTAC(SEQ ID NO:1208)

[2726] (氨基酸)

[2727] GNHASMDY(SEQ ID NO:1209)

[2728] 小鼠抗体IE4重链可变框架4(FW4)序列：

[2729] (DNA)

[2730] TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1210)

[2731] (氨基酸)

[2732] WGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1211)

[2733] 小鼠抗体IE4轻链:DNA序列(393bp)

[2734] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2735] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACA

AAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAAAACACATGTTCCGTGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1212)

[2736] 小鼠抗体IE4轻链:氨基酸序列(131aa)

[2737] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2738] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQKTHVPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 1213)

[2739] 小鼠抗体IE4轻链可变框架1(FW1)序列:

[2740] (DNA)

[2741] GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC (SEQ ID NO:1214)

[2742] (氨基酸)

[2743] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1215)

[2744] 小鼠抗体IE4轻链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2745] (DNA)

[2746] AGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAT(SEQ ID NO:1216)

[2747] (氨基酸)

[2748] RSSQSLVHSNGNTYLH(SEQ ID NO:1217)

[2749] 小鼠抗体IE4轻链可变框架2(FW2)序列:

[2750] (DNA)

[2751] TGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:1218)

[2752] (氨基酸)

[2753] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1219)

[2754] 小鼠抗体IE4轻链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2755] (DNA)

[2756] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:1220)

[2757] (氨基酸)

[2758] KVSNRFS(SEQ ID NO:1221)

[2759] 小鼠抗体IE4轻链可变框架3(FW3)序列:

[2760] (DNA)

[2761] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGA GGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGC(SEQ ID NO:1222)

[2762] (氨基酸)

[2763] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:1223)

[2764] 小鼠抗体IE4轻链可变互补决定区3(CDR3)序列:

[2765] (DNA)

[2766] TCTCAAAAAACACATGTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:1224)

[2767] (氨基酸)

[2768] SQKTHVPWT(SEQ ID NO:1225)

[2769] 小鼠抗体IE4轻链可变框架4(FW4)序列：

[2770] (DNA)

[2771] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1226)

[2772] (氨基酸)

[2773] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1227)

[2774] 小鼠抗体29H1重链:DNA序列(411bp)

[2775] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2776] ATGTACTTGGGACTGAACTATGTATTCATAGTTTTTCTCTTAAATGGTGTCCAGAGTGAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAATGGGTTGCTGAAATTAGAAGCAAAGCTACTAATCATGCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTACTGTACCCCCCTACTTTACGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1228)

[2777] 小鼠抗体29H1重链:氨基酸序列(137aa)

[2778] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2779] MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSKATNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPLLYGFAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1229)

[2780] 小鼠抗体29H1重链可变框架1(FW1)序列：

[2781] (DNA)

[2782] GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAGT(SEQ ID NO:1230)

[2783] (氨基酸)

[2784] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1231)

[2785] 小鼠抗体29H1重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2786] (DNA)

[2787] GACGCCTGGATGGAC(SEQ ID NO:1232)

[2788] (氨基酸)

[2789] DAWMD(SEQ ID NO:1233)

[2790] 小鼠抗体29H1重链可变框架2(FW2)序列：

[2791] (DNA)

[2792] TGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAATGGGTTGCT(SEQ ID NO:1234)

[2793] (氨基酸)

[2794] WVRQSPEKGLEWVA(SEQ ID NO:1235)

[2795] 小鼠抗体29H1重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2796] (DNA)

[2797] GAAATTAGAAGCAAAGCTACTAATCATGCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGG(SEQ ID NO:1236)

[2798] (氨基酸)

[2799] EIRSKATNHATYYAESVKG(SEQ ID NO:1237)

[2800] 小鼠抗体29H1重链可变框架3(FW3)序列：

[2801] (DNA)

[2802] AGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTACTGTACCCCC(SEQ ID NO:1238)

[2803] (氨基酸)

[2804] RFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTP(SEQ ID NO:1239)

[2805] 小鼠抗体29H1重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2806] (DNA)

[2807] CTACTTTACGGGTTTGCTTAC(SEQ ID NO:1240)

[2808] (氨基酸)

[2809] LLYGFAY(SEQ ID NO:1241)

[2810] 小鼠抗体29H1重链可变框架4(FW4)序列：

[2811] (DNA)

[2812] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1242)

[2813] (氨基酸)

[2814] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1243)

[2815] 小鼠抗体29H1轻链:DNA序列(393bp)

[2816] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2817] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTGGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGACACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAGGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAAGGGCAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAACTACACATGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1244)

[2818] 小鼠抗体29H1轻链:氨基酸序列(131aa)

[2819] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2820] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSGQSLVHSNGHTYLHWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRADFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTHVPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1245)

[2821] 小鼠抗体29H1轻链可变框架1(FW1)序列：

[2822] (DNA)

[2823] GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC(SEQ ID NO:1246)

[2824] (氨基酸)

[2825] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1247)

[2826] 小鼠抗体29H1轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2827] (DNA)

[2828] AGATCTGGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGACACACCTATTTACAT(SEQ ID NO:1248)

[2829] (氨基酸)

[2830] RSGQSLVHSNGHTYLH(SEQ ID NO:1249)

[2831] 小鼠抗体29H1轻链可变框架2(FW2)序列：

[2832] (DNA)

[2833] TGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAGGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:1250)

[2834] (氨基酸)

[2835] WYLQKPGQSPRLLIY(SEQ ID NO:1251)

[2836] 小鼠抗体29H1轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2837] (DNA)

[2838] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:1252)

[2839] (氨基酸)

[2840] KVSNRFS(SEQ ID NO:1253)

[2841] 小鼠抗体29H1轻链可变框架3(FW3)序列：

[2842] (DNA)

[2843] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAAGGGCAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGC(SEQ ID NO:1254)

[2844] (氨基酸)

[2845] GVPDRFSGSGSRADFTLKISRVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:1255)

[2846] 小鼠抗体29H1轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2847] (DNA)

[2848] TCTCAAACTACACATGTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:1256)

[2849] (氨基酸)

[2850] SQTTHVPWT(SEQ ID NO:1257)

[2851] 小鼠抗体29H1轻链可变框架4(FW4)序列：

[2852] (DNA)

[2853] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1258)

[2854] (氨基酸)

[2855] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1259)

[2856] 小鼠抗体31A1重链:DNA序列(399bp)

[2857] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2858] ATGGAAAGGCACTGGATCTTTCTCTTCCTGTTTTCAGTAACTGCAGGTGTCCACTCCCAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCACTGGTTATACTGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGCCTACATTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1260)

[2859] 小鼠抗体31A1重链:氨基酸序列(133aa)

[2860] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2861] MERHWIFLFLFSVTAGVHSQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAYIDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:1261)

[2862] 小鼠抗体31A1重链可变框架1(FW1)序列：

[2863] (DNA)

[2864] CAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACT(SEQ ID NO:1262)

[2865] (氨基酸)

[2866] QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFT(SEQ ID NO:1263)

[2867] 小鼠抗体31A1重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2868] (DNA)

[2869] AGCTACTGGATGCAC(SEQ ID NO:1264)

[2870] (氨基酸)

[2871] SYWMH(SEQ ID NO:1265)

[2872] 小鼠抗体31A1重链可变框架2(FW2)序列：

[2873] (DNA)

[2874] TGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGA(SEQ ID NO:1266)

[2875] (氨基酸)

[2876] WVKQRPGQGLEWIG(SEQ ID NO:1267)

[2877] 小鼠抗体31A1重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2878] (DNA)

[2879] TACATTAATCCTAGCACTGGTTATACTGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGAC(SEQ ID NO:1268)

[2880] (氨基酸)

[2881] YINPSTGYTEYNQKFKD(SEQ ID NO:1269)

[2882] 小鼠抗体31A1重链可变框架3(FW3)序列：

[2883] (DNA)

[2884] AAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGA(SEQ ID NO:1270)

[2885] (氨基酸)

[2886] KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR(SEQ ID NO:1271)

[2887] 小鼠抗体31A1重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2888] (DNA)

[2889] GCCTACATTGACTAC(SEQ ID NO:1272)

[2890] (氨基酸)

[2891] AYIDY(SEQ ID NO:1273)

[2892] 小鼠抗体31A1重链可变框架4(FW4)序列：

[2893] (DNA)

[2894] TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1274)

[2895] (氨基酸)

[2896] WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:1275)

[2897] 小鼠抗体31A1轻链:DNA序列(393bp)

[2898] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2899] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCTTCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGTTTCACATTTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1276)

[2900] 小鼠抗体31A1轻链:氨基酸序列(131aa)

[2901] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2902] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASFSCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQVSHFPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1277)

[2903] 小鼠抗体31A1轻链可变框架1(FW1)序列:

[2904] (DNA)

[2905] GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCTTCTCTTGC(SEQ ID NO:1278)

[2906] (氨基酸)

[2907] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASFSC(SEQ ID NO:1279)

[2908] 小鼠抗体31A1轻链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[2909] (DNA)

[2910] AGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGAAATGGAAACACCTATTTAGAA(SEQ ID NO:1280)

[2911] (氨基酸)

[2912] RSSQSIVHRNGNTYLE(SEQ ID NO:1281)

[2913] 小鼠抗体31A1轻链可变框架2(FW2)序列:

[2914] (DNA)

[2915] TGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:1282)

[2916] (氨基酸)

[2917] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1283)

[2918] 小鼠抗体31A1轻链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[2919] (DNA)

[2920] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:1284)

[2921] (氨基酸)

[2922] KVSNRFS(SEQ ID NO:1285)

[2923] 小鼠抗体31A1轻链可变框架3(FW3)序列:

[2924] (DNA)

[2925] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGC(SEQ ID NO:1286)

[2926] (氨基酸)

[2927] GVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1287)

[2928] 小鼠抗体31A1轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2929] (DNA)

[2930] TTTCAAGTTTCACATTTTCCGTGGACG(SEQ ID NO:1288)

[2931] (氨基酸)

[2932] FQVSHFPWT(SEQ ID NO:1289)

[2933] 小鼠抗体31A1轻链可变框架4(FW4)序列：

[2934] (DNA)

[2935] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1290)

[2936] (氨基酸)

[2937] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1291)

[2938] 小鼠抗体32C1重链:DNA序列(411bp)

[2939] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2940] ATGTACTTGGGACTGAACTGTGTATTCATAGTTTTTCTCTTAAAAGGTGTCCAGAGTGAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAATCTGGAGGATCCATGAAACTCTCCTGTGTTGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAATTACTGGATGAACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGATTGAAATCTAATAATTATGCAATACATTATGCGGAGTCTGTGAAGGGGAGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAACTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTACTGTACCAGGGTCCCGGGACTGGATGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1292)

[2941] 小鼠抗体32C1重链:氨基酸序列(137aa)

[2942] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2943] MYLGLNCVFIVFLLKGVQSEVKLEESGGGLVQSGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRLKSNNYAIHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTRVPGLDAYWGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1293)

[2944] 小鼠抗体32C1重链可变框架1(FW1)序列：

[2945] (DNA)

[2946] GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAATCTGGAGGATCCATGAAACTCTCCTGTGTTGCCTCTGGATTCACTTTCAGT(SEQ ID NO:1294)

[2947] (氨基酸)

[2948] EVKLEESGGGLVQSGGSMKLSCVASGFTFS(SEQ ID NO:1295)

[2949] 小鼠抗体32C1重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2950] (DNA)

[2951] AATTACTGGATGAAC(SEQ ID NO:1296)

[2952] (氨基酸)

[2953] NYWMN(SEQ ID NO:1297)

[2954] 小鼠抗体32C1重链可变框架2(FW2)序列：

[2955] (DNA)

[2956] TGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCT(SEQ ID NO:1298)

[2957] (氨基酸)

[2958] WVRQSPEKGLEWVA(SEQ ID NO:1299)

[2959] 小鼠抗体32C1重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[2960] (DNA)

[2961] GAAATTAGATTGAAATCTAATAATTATGCAATACATTATGCGGAGTCTGTGAAGGGG(SEQ ID NO:1300)

[2962] (氨基酸)

[2963] EIRLKSNNYAIHYAESVKG(SEQ ID NO:1301)

[2964] 小鼠抗体32C1重链可变框架3(FW3)序列：

[2965] (DNA)

[2966] AGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAACTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTACTGTACCAGG(SEQ ID NO:1302)

[2967] (氨基酸)

[2968] RFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCTR(SEQ ID NO:1303)

[2969] 小鼠抗体32C1重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[2970] (DNA)

[2971] GTCCCGGGACTGGATGCTTAC(SEQ ID NO:1304)

[2972] (氨基酸)

[2973] VPGLDAY(SEQ ID NO:1305)

[2974] 小鼠抗体32C1重链可变框架4(FW4)序列：

[2975] (DNA)

[2976] TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA(SEQ ID NO:1306)

[2977] (氨基酸)

[2978] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1307)

[2979] 小鼠抗体32C1轻链:DNA序列(393bp)

[2980] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2981] ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGTGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAATTACACATGTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAATCTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:1308)

[2982] 小鼠抗体32C1轻链:氨基酸序列(131aa)

[2983] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[2984] MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDLGVYFCSQITHVPYTFGGGTNLEIK(SEQ ID NO:1309)

[2985] 小鼠抗体32C1轻链可变框架1(FW1)序列：

[2986] (DNA)

[2987] GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC (SEQ ID NO:1310)

[2988] (氨基酸)

[2989] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1311)

[2990] 小鼠抗体32C1轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[2991] (DNA)

[2992] AGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACAT(SEQ ID NO:1312)

[2993] (氨基酸)

[2994] RSSQSLVHSNGNTYLH(SEQ ID NO:1313)

[2995] 小鼠抗体32C1轻链可变框架2(FW2)序列：

[2996] (DNA)

[2997] TGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTAC(SEQ ID NO:1314)

[2998] (氨基酸)

[2999] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1315)

[3000] 小鼠抗体32C1轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3001] (DNA)

[3002] AAAGTTTCCAACCGATTTTCT(SEQ ID NO:1316)

[3003] (氨基酸)

[3004] KVSNRFS(SEQ ID NO:1317)

[3005] 小鼠抗体32C1轻链可变框架3(FW3)序列：

[3006] (DNA)

[3007] GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGTGTGGA GGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGC(SEQ ID NO:1318)

[3008] (氨基酸)

[3009] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDLGVYFC(SEQ ID NO:1319)

[3010] 小鼠抗体32C1轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3011] (DNA)

[3012] TCTCAAATTACACATGTTCCGTACACG(SEQ ID NO:1320)

[3013] (氨基酸)

[3014] SQITHVPYT(SEQ ID NO:1321)

[3015] 小鼠抗体32C1轻链可变框架4(FW4)序列：

[3016] (DNA)

[3017] TTCGGAGGGGGGACCAATCTGGAAATAAAA(SEQ ID NO:1322)

[3018] (氨基酸)

[3019] FGGGTNLEIK(SEQ ID NO:1323)

[3020] 小鼠抗体45C11重链:DNA序列(423bp)

[3021] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[3022] ATGAAATGCAGCTGGGTTATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCAGAGGTTCAGCT GCAGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATT

AAAGACACCTTTATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTAATACTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCTAAACCGTATGGTAACTACGGCTATTACTATGCTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1324)

[3023] 小鼠抗体45C11重链:氨基酸序列(141aa)

[3024] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[3025] MKCSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDTFMHWVKQRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKPYGNYGYYYALDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1325)

[3026] 小鼠抗体45C11重链可变框架1(FW1)序列:

[3027] (DNA)

[3028] GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAA(SEQ ID NO:1326)

[3029] (氨基酸)

[3030] EVQLQQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIK(SEQ ID NO:1327)

[3031] 小鼠抗体45C11重链可变互补决定区1(CDR1)序列:

[3032] (DNA)

[3033] GACACCTTTATGCAC(SEQ ID NO:1328)

[3034] (氨基酸)

[3035] DTFMH(SEQ ID NO:1329)

[3036] 小鼠抗体45C11重链可变框架2(FW2)序列:

[3037] (DNA)

[3038] TGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGA(SEQ ID NO:1330)

[3039] (氨基酸)

[3040] WVKQRPEQGLEWIG(SEQ ID NO:1331)

[3041] 小鼠抗体45C11重链可变互补决定区2(CDR2)序列:

[3042] (DNA)

[3043] AGGATTGATCCTGCGAATGGTAATACTAAATATGACCCGAAATTCCAGGGC(SEQ ID NO:1332)

[3044] (氨基酸)

[3045] RIDPANGNTKYDPKFQG(SEQ ID NO:1333)

[3046] 小鼠抗体45C11重链可变框架3(FW3)序列:

[3047] (DNA)

[3048] AAGGCCACTATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCTAAA(SEQ ID NO:1334)

[3049] (氨基酸)

[3050] KATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAK(SEQ ID NO:1335)

[3051] 小鼠抗体45C11重链可变互补决定区3(CDR3)序列:

[3052] (DNA)

[3053] CCGTATGGTAACTACGGCTATTACTATGCTTTGGACTAC(SEQ ID NO:1336)

[3054] (氨基酸)

[3055] PYGNYGYYYALDY(SEQ ID NO:1337)

[3056] 小鼠抗体45C11重链可变框架4(FW4)序列：

[3057] (DNA)

[3058] TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:1338)

[3059] (氨基酸)

[3060] WGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1339)

[3061] 小鼠抗体45C11轻链:DNA序列(381bp)

[3062] 信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[3063] ATGAGGTTCCAGGTTCAGGTTCTGGGGCTCCTTCTGCTCTGGATATCAGGTGCCCAGTGTGATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGAAACCATTACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGCATTAGCAAATATTTAGCCTGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCTACTCTGGATCCACTTTGCAATCTGGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAACAGCATAATGAATTCCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1340)

[3064] 小鼠抗体45C11轻链:氨基酸序列(127aa)

[3065] 信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[3066] MRFQVQVLGLLLLWISGAQCDVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEFPWTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1341)

[3067] 小鼠抗体45C11轻链可变框架1(FW1)序列：

[3068] (DNA)

[3069] GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGAAACCATTACTATTAATTGC(SEQ ID NO:1342)

[3070] (氨基酸)

[3071] DVQITQSPSYLAASPGETITINC(SEQ ID NO:1343)

[3072] 小鼠抗体45C11轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3073] (DNA)

[3074] AGGGCAAGTAAGAGCATTAGCAAATATTTAGCC(SEQ ID NO:1344)

[3075] (氨基酸)

[3076] RASKSISKYLA(SEQ ID NO:1345)

[3077] 小鼠抗体45C11轻链可变框架2(FW2)序列：

[3078] (DNA)

[3079] TGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCTAC(SEQ ID NO:1346)

[3080] (氨基酸)

[3081] WYQEKPGKTNKLLIY(SEQ ID NO:1347)

[3082] 小鼠抗体45C11轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3083] (DNA)

[3084] TCTGGATCCACTTTGCAATCT(SEQ ID NO:1348)

[3085] (氨基酸)

[3086] SGSTLQS(SEQ ID NO:1349)

[3087] 小鼠抗体45C11轻链可变框架3(FW3)序列：

[3088] (DNA)

[3089] GGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGT(SEQ ID NO:1350)

[3090] (氨基酸)

[3091] GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYC(SEQ ID NO:1351)

[3092] 小鼠抗体45C11轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3093] (DNA)

[3094] CAACAGCATAATGAATTCCCGTGGACG(SEQ ID NO:1352)

[3095] (氨基酸)

[3096] QQHNEFPWT(SEQ ID NO:1353)

[3097] 小鼠抗体45C11轻链可变框架4(FW4)序列：

[3098] (DNA)

[3099] TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:1354)

[3100] (氨基酸)

[3101] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1355)

[3102] 5C6F3

[3103] 小鼠5C6F3重链可变框架1(FW1)序列：

[3104] (DNA)

[3105] Gaagtgatgctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagt(SEQ ID NO:1356)

[3106] (氨基酸)

[3107] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1357)

[3108] 小鼠5C6F3重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3109] (DNA)

[3110] acctatgccatgtct(SEQ ID NO:1358)

[3111] (氨基酸)

[3112] TYAMS(SEQ ID NO:1359)

[3113] 小鼠5C6F3重链可变框架2(FW2)序列：

[3114] (DNA)

[3115] tgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1360)

[3116] (氨基酸)

[3117] WVRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:1361)

[3118] 小鼠5C6F3重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3119] (DNA)

[3120] gccattagtaatggtggtggttacacctactatccagacagtctgaagggg(SEQ ID NO:1362)

[3121] (氨基酸)

[3122] AISNGGGYTYYPDSLKG(SEQ ID NO:1363)

[3123] 小鼠5C6F3重链可变框架3(FW3)序列：

[3124] (DNA)

[3125] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccacgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:1364)

[3126] (氨基酸)

[3127] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTATYYCAR(SEQ ID NO:1365)

[3128] 小鼠5C6F3重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3129] (DNA)

[3130] cgttactatgatcactactttgactac(SEQ ID NO:1366)

[3131] (氨基酸)

[3132] RYYDHYFDY(SEQ ID NO:1367)

[3133] 小鼠5C6F3重链可变框架4(FW4)序列：

[3134] (DNA)

[3135] tggggccaaggcaccgctctcacggtctcctca(SEQ ID NO:1368)

[3136] (氨基酸)

[3137] WGQGTALTVSS(SEQ ID NO:1369)

[3138] 小鼠5C6F3轻链可变框架1(FR1)序列：

[3139] (DNA)

[3140] gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgc(SEQ ID NO:1370)

[3141] (氨基酸)

[3142] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1371)

[3143] 小鼠5C6F3轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3144] (DNA)

[3145] agatctagtcagaccattgtacatagtaatggaaacacctatttagaa(SEQ ID NO:1372)

[3146] (氨基酸)

[3147] RSSQTIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1373)

[3148] 小鼠5C6F3轻链可变框架2(FR2)序列：

[3149] (DNA)

[3150] tggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctac(SEQ ID NO:1374)

[3151] (氨基酸)

[3152] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1375)

[3153] 小鼠5C6F3轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3154] (DNA)

[3155] aaagtttccaaccgattttct(SEQ ID NO:1376)

[3156] (氨基酸)

[3157] KVSNRFS(SEQ ID NO:1377)

[3158] 小鼠5C6F3轻链可变框架3(FR3)序列：

[3159] (DNA)

[3160] ggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcacactcaagatcagcagggtggaggctgaggatctgggagtttattactgc(SEQ ID NO:1378)

[3161] (氨基酸)

[3162] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1379)

[3163] 小鼠5C6F3轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3164] (DNA)

[3165] tttcaagattcacatgttcctctcacg(SEQ ID NO:1380)

[3166] (氨基酸)

[3167] FQDSHVPLT(SEQ ID NO:1381)

[3168] 小鼠5C6F3轻链可变框架4(FR4)序列：

[3169] (DNA)

[3170] ttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa(SEQ ID NO:1382)

[3171] (氨基酸)

[3172] FGAGTKLELK(SEQ ID NO:1383)

[3173] mu5C6F3 scFv序列

[3174] (DNA)

[3175] gaagtgatgctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagtacctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcagccattagtaatggtggtggttacacctactatccagacagtctgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccacgtattactgtgcaagacgttactatgatcactactttgactactggggccaaggcaccgctctcacggtctcctcaggtggcggaggatctggcggaggtggaagcggcggaggcggatccgatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgcagatctagtcagaccattgtacatagtaatggaaacacctatttagaatggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcacactcaagatcagcagggtggaggctgaggatctgggagtttattactgctttcaagattcacatgttcctctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa(SEQ ID NO:1384)

[3176] (氨基酸)

[3177] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWVRQTPEKRLEWVAAISNGGGYTYYPDSLKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTATYYCARRYYDHYFDYWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQDSHVPLTFGAGTKLELK(SEQ ID NO:1385)

[3178] 3C2B1

[3179] 小鼠3C2B1重链可变框架1(CDR1)序列：

[3180] (DNA)

[3181] gaagtgatgctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggaatcactttcagt(SEQ ID NO:1386)

[3182] (氨基酸)

[3183] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGITFS(SEQ ID NO:1387)

[3184] 小鼠3C2B1重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3185] (DNA)

[3186] acctataccatgtcg(SEQ ID NO:1388)

[3187] (氨基酸)

[3188] TYTMS(SEQ ID NO:1389)

[3189] 小鼠3C2B1重链可变框架2(CDR2)序列：

[3190] (DNA)

[3191] tgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1390)

[3192] (氨基酸)

[3193] WVRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:1391)

[3194] 小鼠3C2B1重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3195] (DNA)

[3196] accattagtactggtggtgataaaacctactattcagacagtgtgaagggt(SEQ ID NO:1392)

[3197] (氨基酸)

[3198] TISTGGDKTYYSDSVKG(SEQ ID NO:1393)

[3199] 小鼠3C2B1重链可变框架3(CDR3)序列：

[3200] (DNA)

[3201] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaacctgtacctccaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccttgtattactgtgcaagg(SEQ ID NO:1394)

[3202] (氨基酸)

[3203] RFTISRDNAKNNLYLQMSSLRSEDTALYYCAR(SEQ ID NO:1395)

[3204] 小鼠3C2B1重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3205] (DNA)

[3206] ggaaccacggctatgtattactatgctatggactac(SEQ ID NO:1396)

[3207] (氨基酸)

[3208] GTTAMYYYAMDY(SEQ ID NO:1397)

[3209] 小鼠3C2B1重链可变框架4(CDR4)序列：

[3210] (DNA)

[3211] tggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca(SEQ ID NO:1398)

[3212] (氨基酸)

[3213] WGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1399)

[3214] 小鼠3C2B1轻链可变框架1(FW1)序列：

[3215] (DNA)

[3216] gacattgtgctgacacagtctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcatgc(SEQ ID NO:1400)

[3217] (氨基酸)

[3218] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC(SEQ ID NO:1401)

[3219] 小鼠3C2B1轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3220] (DNA)

[3221] agggccagcaaaagtatcagtacatctgactataattatattcac(SEQ ID NO:1402)

[3222] (氨基酸)

[3223] RASKSISTSDYNYIH(SEQ ID NO:1403)

[3224] 小鼠3C2B1轻链可变框架2(FW2)序列：

[3225] (DNA)

[3226] tggtaccaacagaaaccaggacagccacccaaactcctcatctat(SEQ ID NO:1404)

[3227] (氨基酸)

[3228] WYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:1405)

[3229] 小鼠3C2B1轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3230] (DNA)

[3231] CTTGCATCCAACCTAGAATCT(SEQ ID NO:1406)

[3232] (氨基酸)

[3233] LASNLES(SEQ ID NO:1407)

[3234] 小鼠3C2B1轻链可变框架3(FW3)序列：

[3235] (DNA)

[3236] gggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaagaagatgctgcaacctattactgt(SEQ ID NO:1408)

[3237] (氨基酸)

[3238] GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC(SEQ ID NO:1409)

[3239] 小鼠3C2B1轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3240] (DNA)

[3241] cagcacagtagggagcttcctctcacg(SEQ ID NO:1410)

[3242] (氨基酸)

[3243] QHSRELPLT(SEQ ID NO:1411)

[3244] 小鼠3C2B1轻链可变框架4(FW4)序列：

[3245] (DNA)

[3246] ttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa(SEQ ID NO:1412)

[3247] (氨基酸)

[3248] FGAGTKLELK(SEQ ID NO:1413)

[3249] 小鼠B12重链可变框架1(FW1)序列：

[3250] (DNA)

[3251] Caggcgcagctgaaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccatcacttgcactgtctctgggttttcattaacc(SEQ ID NO:1414)

[3252] (氨基酸)

[3253] QAQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLT(SEQ ID NO:1415)

[3254] 小鼠B12重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3255] (DNA)

[3256] agctatggtgtacac(SEQ ID NO:1416)

[3257] (氨基酸)

[3258] SYGVH(SEQ ID NO:1417)

[3259] 小鼠B12重链可变框架2(FW2)序列：

[3260] (DNA)

[3261] tgggttcgccagcctccaggaaagggtctggagtggctggga(SEQ ID NO:1418)

[3262] (氨基酸)

[3263] WVRQPPGKGLEWLG(SEQ ID NO:1419)

[3264] 小鼠B12重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3265] (DNA)

[3266] gtaatatggcctggtggaagcacaaattataattcgactctcatgtccagaatg(SEQ ID NO:1420)

[3267] (氨基酸)

[3268] VIWPGGSTNYNSTLMSRM(SEQ ID NO:1421)

[3269] 小鼠B12重链可变框架3(FW3)序列：

[3270] (DNA)

[3271] cggatcatcaaagacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaattgatgacacagccatgtactactgtgccaga(SEQ ID NO:1422)

[3272] (氨基酸)

[3273] RIIKDNSKSQVFLKMNSLQIDDTAMYYCAR(SEQ ID NO:1423)

[3274] 小鼠B12重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3275] (DNA)

[3276] gatcggacacctcgggtgggggcctggtttgcttac(SEQ ID NO:1424)

[3277] (氨基酸)

[3278] DRTPRVGAWFAY(SEQ ID NO:1425)

[3279] 小鼠B12重链可变框架4(FW4)序列：

[3280] (DNA)

[3281] tggggccaagggactctggtcactgtctctgcag(SEQ ID NO:1426)

[3282] (氨基酸)

[3283] WGQGTLVTVSA(SEQ ID NO:1427)

[3284] 小鼠B12轻链可变框架1(FR1)序列：

[3285] (DNA)

[3286] atcattgtgctgacccaatctccagcttctttggctgtgtctctagggcagagggccaccatatcctgc(SEQ ID NO:1428)

[3287] (氨基酸)

[3288] IIVLTQSPASLAVSLGQRATISC(SEQ ID NO:1429)

[3289] 小鼠B12轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3290] (DNA)

[3291] agagccagtgagagtgttgctacttatggcaataattttatgcag(SEQ ID NO:1430)

[3292] (氨基酸)

[3293] RASESVATYGNNFMQ(SEQ ID NO:1431)

[3294] 小鼠B2重链可变框架1(FW1)序列：

[3295] (DNA)

[3296] gaagtggtgctggtggagtctgggggaggcttagtggagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagcctctggattcgctttcagt(SEQ ID NO:1432)

[3297] (氨基酸)

[3298] EVVLVESGGGLVEPGGSLKLSCVASGFAFS(SEQ ID NO:1433)

[3299] 小鼠B2重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3300] (DNA)

[3301] acctttgccatgtct(SEQ ID NO:1434)

[3302] (氨基酸)

[3303] TFAMS(SEQ ID NO:1435)

[3304] 小鼠B2重链可变框架2(FW2)序列：

[3305] (DNA)

[3306] tggattcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1436)

[3307] (氨基酸)

[3308] WIRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:1437)

[3309] 小鼠B2重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3310] (DNA)

[3311] gccattagtaatggtggtggttacacctactatccagacactctgaagggg(SEQ ID NO:1438)

[3312] (氨基酸)

[3313] AISNGGGYTYYPDTLKG(SEQ ID NO:1439)

[3314] 小鼠B2重链可变框架3(FW3)序列：

[3315] (DNA)

[3316] cgattctccatctccagagacaatgccaagaataccctgtacctgcaaatgagtagtctgaggtctgaggacacggccgtgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:1440)

[3317] (氨基酸)

[3318] RFSISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:1441)

[3319] 小鼠B2重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3320] (DNA)

[3321] cgctactatgatctctactttgactta(SEQ ID NO:1442)

[3322] (氨基酸)

[3323] RYYDLYFDL(SEQ ID NO:1443)

[3324] 小鼠B2重链可变框架4(FW4)序列：

[3325] (DNA)

[3326] Tggggccgaggcacctctctcatagtctcctca(SEQ ID NO:1444)

[3327] (氨基酸)

[3328] WGRGTSLIVSS(SEQ ID NO:1445)

[3329] 小鼠B2轻链可变框架1(FR1)序列：

[3330] (DNA)

[3331] gatattctgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatttcttgc

(SEQ ID NO:1446)

[3332] (氨基酸)

[3333] DILMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1447)

[3334] 小鼠B2轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3335] (DNA)

[3336] agatctagtcagaacattgtacatagtaatggaaacacctatttagaa(SEQ ID NO:1448)

[3337] (氨基酸)

[3338] RSSQNIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1449)

[3339] 小鼠B2轻链可变框架2(FR2)序列：

[3340] (DNA)

[3341] tggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctac(SEQ ID NO:1450)

[3342] (氨基酸)

[3343] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1451)

[3344] 小鼠B2轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3345] (DNA)

[3346] aaagtttccaaccgattttct(SEQ ID NO:1452)

[3347] (氨基酸)

[3348] KVSNRFS(SEQ ID NO:1453)

[3349] 小鼠B2轻链可变框架3(FR3)序列：

[3350] (DNA)

[3351] ggggtccccgacaggttcagtggtagtgggtcagggacagatttcacactcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgc(SEQ ID NO:1454)

[3352] (氨基酸)

[3353] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1455)

[3354] 小鼠B2轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3355] (DNA)

[3356] tttcaagattcacatgttcctctcacg(SEQ ID NO:1456)

[3357] (氨基酸)

[3358] FQDSHVPLT(SEQ ID NO:1457)

[3359] 小鼠B2轻链可变框架4(FR4)序列：

[3360] (DNA)

[3361] ttcggtgctgggaccaggctggagctgaaa(SEQ ID NO:1458)

[3362] (氨基酸)

[3363] FGAGTRLELK(SEQ ID NO:1459)

[3364] 小鼠B7重链可变框架1(FW1)序列：

[3365] (DNA)

[3366] gaggtgcaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagt(SEQ ID NO:1460)

[3367] (氨基酸)

[3368] EVQVVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1461)

[3369] 小鼠B7重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3370] (DNA)

[3371] agatatggcatgtct(SEQ ID NO:1462)

[3372] (氨基酸)

[3373] RYGMS(SEQ ID NO:1463)

[3374] 小鼠B7重链可变框架2(FW2)序列：

[3375] (DNA)

[3376] tgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1464)

[3377] (氨基酸)

[3378] WVRQTPDKRLEWVA(SEQ ID NO:1465)

[3379] 小鼠B7重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3380] (DNA)

[3381] accattagtagtggtggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggg(SEQ ID NO:1466)

[3382] (氨基酸)

[3383] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:1467)

[3384] 小鼠B7重链可变框架3(FW3)序列：

[3385] (DNA)

[3386] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtattactgtgcaagg(SEQ ID NO:1468)

[3387] (氨基酸)

[3388] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR(SEQ ID NO:1469)

[3389] 小鼠B7重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3390] (DNA)

[3391] gataactacggtagtagctacgactatgctatggactac(SEQ ID NO:1470)

[3392] (氨基酸)

[3393] DNYGSSYDYAMDY(SEQ ID NO:1471)

[3394] 小鼠B7重链可变框架4(FW4)序列：

[3395] (DNA)

[3396] tggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca(SEQ ID NO:1472)

[3397] (氨基酸)

[3398] WGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1473)

[3399] 小鼠B7轻链可变框架1(FR1)序列：

[3400] (DNA)

[3401] gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgc(SEQ ID NO:1474)

[3402] (氨基酸)

[3403] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1475)

[3404] 小鼠B7轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3405] (DNA)

[3406] agatctagtcagaccattgtacatagtaatggaaacacctatttagaa(SEQ ID NO:1476)

[3407] (氨基酸)

[3408] RSSQTIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1477)

[3409] 小鼠B7轻链可变框架2(FR2)序列：

[3410] (DNA)

[3411] tggtacctgcaaaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctac(SEQ ID NO:1478)

[3412] (氨基酸)

[3413] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1479)

[3414] 小鼠B7轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3415] (DNA)

[3416] aaagtttccaaccgattttct(SEQ ID NO:1480)

[3417] (氨基酸)

[3418] KVSNRFS(SEQ ID NO:1481)

[3419] 小鼠B7轻链可变框架3(FR3)序列：

[3420] (DNA)

[3421] ggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcacactcaagatcagcagggtggaggctgaggatctgggagtttattactgc(SEQ ID NO:1482)

[3422] (氨基酸)

[3423] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1483)

[3424] 小鼠B7轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3425] (DNA)

[3426] tttcaagattcacatgttcctctcacg(SEQ ID NO:1484)

[3427] (氨基酸)

[3428] FQDSHVPLT(SEQ ID NO:1485)

[3429] 小鼠B7轻链可变框架4(FR4)序列：

[3430] (DNA)

[3431] ttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa(SEQ ID NO:1486)

[3432] (氨基酸)

[3433] FGAGTKLELK(SEQ ID NO:1487)

[3434] 小鼠8C7F3重链可变框架1(FW1)序列：

[3435] (DNA)

[3436] gaagtgatgctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagt(SEQ ID NO:1488)

[3437] (氨基酸)

[3438] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1489)

[3439] 小鼠8C7F3重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3440] (DNA)

[3441] acctatgccatgtct(SEQ ID NO:1490)

[3442] (氨基酸)

[3443] TYAMS(SEQ ID NO:1491)

[3444] 小鼠8C7F3重链可变框架2(FW2)序列：

[3445] (DNA)

[3446] tgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1492)

[3447] (氨基酸)

[3448] WVRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:1493)

[3449] 小鼠8C7F3重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3450] (DNA)

[3451] gccattagtaatggtggtggttacacctactatccagacagtctgaagggg(SEQ ID NO:1494)

[3452] (氨基酸)

[3453] AISNGGGYTYYPDSLKG(SEQ ID NO:1495)

[3454] 小鼠8C7F3重链可变框架3(FW3)序列：

[3455] (DNA)

[3456] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccacgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:1496)

[3457] (氨基酸)

[3458] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTATYYCAR(SEQ ID NO:1497)

[3459] 小鼠8C7F3重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3460] (DNA)

[3461] cgttactatgatcactactttgactac(SEQ ID NO:1498)

[3462] (氨基酸)

[3463] RYYDHYFDY(SEQ ID NO:1499)

[3464] 小鼠8C7F3重链可变框架4(FW4)序列：

[3465] (DNA)

[3466] tggggccaaggcaccgctctcacggtctcctca(SEQ ID NO:1500)

[3467] (氨基酸)

[3468] WGQGTALTVSS(SEQ ID NO:1501)

[3469] 小鼠8C7F3轻链可变框架1(FR1)序列：

[3470] (DNA)

[3471] atcattgtgctgacccaatctccagcttctttggctgtgtctctagggcagagggccaccatatcctgc(SEQ ID NO:1502)

[3472] (氨基酸)

[3473] IIVLTQSPASLAVSLGQRATISC(SEQ ID NO:1503)

[3474] 小鼠8C7F3轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3475] (DNA)

[3476] agagccagtgagagtgttgctacttatggcaataattttatgcag(SEQ ID NO:1504)

[3477] (氨基酸)

[3478] RASESVATYGNNFMQ(SEQ ID NO:1505)

[3479] 小鼠8C7F3轻链可变框架2(FR2)序列：

[3480] (DNA)

[3481] tggtatcagcagaaaccaggacagccacccaaactcctcatctat(SEQ ID NO:1506)

[3482] (氨基酸)

[3483] WYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:1507)

[3484] 小鼠8C7F3轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3485] (DNA)

[3486] cttgcatccaccctagattct(SEQ ID NO:1508)

[3487] (氨基酸)

[3488] LASTLDS(SEQ ID NO:1509)

[3489] 小鼠8C7F3轻链可变框架3(FR3)序列：

[3490] (DNA)

[3491] ggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctaggacagacttcaccctcaccattgatcctgtggaggctgatgatgctgcaacctattactgt(SEQ ID NO:1510)

[3492] (氨基酸)

[3493] GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYC(SEQ ID NO:1511)

[3494] 小鼠8C7F3轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3495] (DNA)

[3496] cagcaaaataatgaggatcctccgacg(SEQ ID NO:1512)

[3497] (氨基酸)

[3498] QQNNEDPPT(SEQ ID NO:1513)

[3499] 小鼠8C7F3轻链可变框架4(FR4)序列：

[3500] (DNA)

[3501] ttcggtggaggcaccaagctggaaatcaag(SEQ ID NO:1514)

[3502] (氨基酸)

[3503] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1515)

[3504] 小鼠H11重链可变框架1(FW1)序列：

[3505] (DNA)

[3506] gaagtggtgctggtggagtctgggggaggcttagtggagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagcctctggattcgcttttagt(SEQ ID NO:1516)

[3507] (氨基酸)

[3508] EVVLVESGGGLVEPGGSLKLSCVASGFAFS(SEQ ID NO:1517)

[3509] 小鼠H11重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3510] (DNA)

[3511] acctttgccatgtct(SEQ ID NO:1518)

[3512] (氨基酸)

[3513] TFAMS(SEQ ID NO:1519)

[3514] 小鼠H11重链可变框架2(FW2)序列：

[3515] (DNA)

[3516] tggattcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1520)

[3517] (氨基酸)

[3518] WIRQTPEKRLEWVA(SEQ ID NO:1521)

[3519] 小鼠H11重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3520] (DNA)

[3521] gccattagtaatggtggtggttacacttactatccagacactctgaagggg(SEQ ID NO:1522)

[3522] (氨基酸)

[3523] AISNGGGYTYYPDTLKG(SEQ ID NO:1523)

[3524] 小鼠H11重链可变框架3(FW3)序列：

[3525] (DNA)

[3526] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaataccctgtacctgcaaatgagtagtctgaggtctgaggacacggccgtgtattactgtgcaaga(SEQ ID NO:1524)

[3527] (氨基酸)

[3528] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:1525)

[3529] 小鼠H11重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3530] (DNA)

[3531] cgctactatgatctctactttgactta(SEQ ID NO:1526)

[3532] (氨基酸)

[3533] RYYDLYFDL(SEQ ID NO:1527)

[3534] 小鼠H11重链可变框架4(FW4)序列：

[3535] (DNA)

[3536] tggggccaaggcacctctctcatagtctcctca(SEQ ID NO:1528)

[3537] (氨基酸)

[3538] WGQGTSLIVSS(SEQ ID NO:1529)

[3539] 小鼠H11轻链可变框架1(FR1)序列：

[3540] (DNA)

[3541] gatattctgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatttcttgc(SEQ ID NO:1530)

[3542] (氨基酸)

[3543] DILMTQTPLSLPVSLGDQASISC(SEQ ID NO:1531)

[3544] 小鼠H11轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3545] (DNA)

[3546] agatctagtcagaacattgtacatagtaatggaaacacctatttagaa(SEQ ID NO:1532)

[3547] (氨基酸)

[3548] RSSQNIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1533)

[3549] 小鼠H11轻链可变框架2(FR2)序列：

[3550] (DNA)

[3551] tggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcctgatctac(SEQ ID NO:1534)

[3552] (氨基酸)

[3553] WYLQKPGQSPKLLIY(SEQ ID NO:1535)

[3554] 小鼠H11轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3555] (DNA)

[3556] aaagtttccaaccgattttct(SEQ ID NO:1536)

[3557] (氨基酸)

[3558] KVSNRFS(SEQ ID NO:1537)

[3559] 小鼠H11轻链可变框架3(FR3)序列：

[3560] (DNA)

[3561] ggggtccccgacaggttcagtggtagtgggtcagggacagatttcacactcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgc(SEQ ID NO:1538)

[3562] (氨基酸)

[3563] GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC(SEQ ID NO:1539)

[3564] 小鼠H11轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3565] (DNA)

[3566] tttcaagattcacatgttcctctcacg(SEQ ID NO:1540)

[3567] (氨基酸)

[3568] FQDSHVPLT(SEQ ID NO:1541)

[3569] 小鼠H11轻链可变框架4(FR4)序列：

[3570] (DNA)

[3571] ttcggtgctgggaccaggctggagctgaaa(SEQ ID NO:1542)

[3572] (氨基酸)

[3573] FGAGTRLELK(SEQ ID NO:1543)

[3574] 小鼠B9重链可变框架1(FW1)序列：

[3575] (DNA)

[3576] gaggtgcaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattcactttcagt(SEQ ID NO:1544)

[3577] (氨基酸)

[3578] EVQVVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:1545)

[3579] 小鼠B9重链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3580] (DNA)

[3581] agatatggcatgtct(SEQ ID NO:1546)

[3582] (氨基酸)

[3583] RYGMS(SEQ ID NO:1547)

[3584] 小鼠B9重链可变框架2(FW2)序列：

[3585] (DNA)

[3586] tgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgca(SEQ ID NO:1548)

[3587] (氨基酸)

[3588] WVRQTPDKRLEWVA(SEQ ID NO:1549)

[3589] 小鼠B9重链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3590] (DNA)

[3591] accattagtagtggtggtacttacatctactatccagacagtgtgaagggg(SEQ ID NO:1550)

[3592] (氨基酸)

[3593] TISSGGTYIYYPDSVKG(SEQ ID NO:1551)

[3594] 小鼠B9重链可变框架3(FW3)序列：

[3595] (DNA)

[3596] cgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtattactgtgca(SEQ ID NO:1552)

[3597] (氨基酸)

[3598] RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR(SEQ ID NO:1553)

[3599] 小鼠B9重链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3600] (DNA)

[3601] agggataactacggtagtagctacgactatgctatggactac(SEQ ID NO:1554)

[3602] (氨基酸)

[3603] DNYGSSYDYAMDY(SEQ ID NO:1555)

[3604] 小鼠B9重链可变框架4(FW4)序列：

[3605] (DNA)

[3606] tggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctct(SEQ ID NO:1556)

[3607] (氨基酸)

[3608] WGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:1557)

[3609] 小鼠B9轻链可变框架1(FR1)序列：

[3610] (DNA)

[3611] caaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggaggaggtcaccctaacctgc(SEQ ID NO:1558)

[3612] (氨基酸)

[3613] QIVLTQSPAIMSASPGEEVTLTC(SEQ ID NO:1559)

[3614] 小鼠B9轻链可变互补决定区1(CDR1)序列：

[3615] (DNA)

[3616] agtgccagctcaagtgtaagttacatgcac(SEQ ID NO:1560)

[3617] (氨基酸)

[3618] SASSSVSYMH(SEQ ID NO:1561)

[3619] 小鼠B9轻链可变框架2(FR2)序列：

[3620] (DNA)

[3621] tggttccagcagaggccaggcacttctcccaaactctggatttat(SEQ ID NO:1562)

[3622] (氨基酸)

[3623] WFQQRPGTSPKLWIY(SEQ ID NO:1563)

[3624] 小鼠B9轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[3625] (DNA)

[3626] accacatccaacctggcttct(SEQ ID NO:1564)

[3627] (氨基酸)

[3628] TTSNLAS(SEQ ID NO:1565)

[3629] 小鼠B9轻链可变框架3(FR3)序列：

[3630] (DNA)

[3631] ggagtccctgctcgcttcagtggcagtggatctgggacctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgc(SEQ ID NO:1566)

[3632] (氨基酸)

[3633] GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC(SEQ ID NO:1567)

[3634] 小鼠B9轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[3635] (DNA)

[3636] cagcaaaggagtagttacccattc(SEQ ID NO:1568)

[3637] (氨基酸)

[3638] QQRSSYPF(SEQ ID NO:1569)

[3639] 小鼠B9轻链可变框架4(FR4)序列：

[3640] (DNA)

[3641] acgttcggctcggggacaaagttggaaataaaa(SEQ ID NO:1570)

[3642] (氨基酸)

[3643] TFGSGTKLEIK(SEQ ID NO:1571)

[3644] mu3C2B1 scFv序列

[3645] (DNA)

[3646] Gaagtgatgctggtggagtctgggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggaatcactttcagtacctataccatgtcgtgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtactggtggtgataaaacctactattcagacagtgtgaagggtcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaacctgtacctccaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccttgtattactgtgcaaggggaaccacggctatgtattactatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggtggcggaggatctggcggaggtggaagcggcggaggcggatccgacattgtgctgacacagtctcctgcttccttagctgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtatcagtacatctgactataattatattcactggtaccaacagaaaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaatctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaagaagatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttcctctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa(SEQ ID NO:1572)

[3647] (氨基酸)

[3648] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGITFSTYTMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGDKTYYSDSVKGRFTISRDNAKNNLYLQMSSLRSEDTALYYCARGTTAMYYYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSISTSDYNYIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLELK(SEQ ID NO:1573)

[3649] mu20A10 scFv全序列

[3650] (DNA)

[3651] gaagtgatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgc

cgccagcggcttcacctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggtt gccagcatcggcagagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacg tgcggaacatcctgtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacc catctacaacgactacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggagga tctggcggaggtggaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagccccagcagcctggctgtgtctg ctggcgagaaagtgaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggc ctggtatcagcagaagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgccc gatagattcacaggcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccg tgtactattgccaccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaag(SEQ ID NO: 1574)

[3652] (氨基酸)

[3653] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEWVASIGRAGSTYYSDSVKGRFT ISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSNIMMTQSPS SLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQ AEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELK(SEQ ID NO:1575)

[3654] hu20A10M scFV

[3655] (DNA

[3656] gaggtgcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgc cgccagcggcttcacctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggtt gcctctatcggcagagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacg ccaagaacagcctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacc catctacaacgactacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcgga agcggaggcggtggctccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacacagagcccttctagcctggccgtgtctc tgggagagagagccacaatcagctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggc ctggtatcagcagaagcccggacagtctcccaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgccc gatagattcacaggctctggcagcggcaccgacttcaccctgacaattagcagtctgcaggccgaggacgtggccg tgtactactgtcaccagtacctgagcagcctgacctttggcggcggaacaaaggtggaaatcaag(SEQ ID NO: 1576)

[3657] (氨基酸)

[3658] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVASIGRAGSTYYSDSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPS SLAVSLGERATISCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:1577)

[3659] hu20A10C2 scFV

[3660] (DNA)

[3661] gaggtgcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgc cgccagcggcttcacctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggtt gcctctatcggcagagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacg ccaagaacagcctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacc

catctacaacgactacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcgga
agcggaggcggtggctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctc
caggacagagggccaccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggc
ctggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtccca
gccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaa
attattactgtcaccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacga(SEQ ID
NO:1578)

[3662] (氨基酸)

[3663] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVASIGRAGSTYYSDSVKGRFT
ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPA
SLAVSPGQRATITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVE
ANDTANYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:1579)

[3664] hu20A10N scFV

[3665] (DNA)

[3666] caggtgcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgcc
cgccagcggcttcacctttagcacatacgccatgagctggatcagacaggcccctggcaaaggcctggaatgggtg
gcgtctattggcagagccggcagcacctactacagcgactctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacg
ccaagaacagcctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacc
catctacaacgactacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtttctagcggcggtggcgga
agcggaggcggtggctccggtggcggaggcagcgaaattgtgctgacacagagccccgccacactgtcactttctc
caggcgaaagagccacactgagctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggc
ctggtatcagcagaagcccggccaagctcctcggctgctgatctattgggccagcacaagagagagcggcatccct
gccagattttctggcagcggctctggcaccgatttcaccctgaccataagcagcctggaacctgaggacttcgccg
tgtattactgccaccagtacctgagcagcctgacctttggcggaggcaccaaggtggaaatcaagcgg(SEQ ID
NO:1580)

[3667] (氨基酸)

[3668] QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWIRQAPGKGLEWVASIGRAGSTYYSDSVKGRFT
ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TLSLSPGERATLSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE
PEDFAVYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:1581)

[3669] mu20A10-CAR T-8-4-1BB-3z

[3670] (DNA)

[3671] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt

gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtg
aactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattg
ggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacac
ctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1582)

[3672] (氨基酸)

[3673] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSAGGG
GSGGGGSGGGGSNIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE
EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1583)

[3674] hu20A10-CAR T-8-4-1BB-3z

[3675] (DNA)

[3676] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaaccccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaacca
tttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggat
gtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga

gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaagga
cacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1584)

[3677] (氨基酸)

[3678] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE
EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1585)

[3679] mu20A10-CAR T-8-28-3z

[3680] (DNA)

[3681] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg
actcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgct
ccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1586)

[3682] (氨基酸)

[3683] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSAGGG
GSGGGGSGGGGSNIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR

PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD
FAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1587)

[3684] hu20A10-CAR T-8-28-3z

[3685] (DNA)

[3686] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaacccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac
atgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatc
gctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattg
gatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacac
ctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1588)

[3687] (氨基酸)

[3688] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPR
DFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1589)

[3689] mu20A10-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3690] (DNA)

[3691] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct

gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtg
aactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattg
ggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacac
cttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1590)

[3692] (DNA)

[3693] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSAGGG
GSGGGGSGGGGSNIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE
EEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAE
AFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1591)

[3694] hu20A10-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3695] (DNA)

[3696] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaaccccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt

ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaacca
tttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggat
gtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga
gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaagga
caccttcgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1592)

[3697] (氨基酸)

[3698] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE
EEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMA
EAFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1593)

[3699] mu20A10-CAR T-8-28-3z-1XX

[3700] (DNA)

[3701] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg
actcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgct
ccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1594)

[3702] (氨基酸)

[3703] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWIRQTPEKRLEW

VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSAGGG
GSGGGGSGGGGSNIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGV
PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSLTFGAGTKLELKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD
FAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEA
FSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1595)

[3704] hu20A10-CAR T-8-28-3z-1XX

[3705] (DNA)

[3706] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaacccctgcccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac
atgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatc
gctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattg
gatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacac
cttcgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1596)

[3707] (氨基酸)

[3708] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEW
VASIGRAGSTYYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPIYNDYDEFAYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCHQYLSSLTFGGGTKVEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPR
DFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAE
AFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1597)

[3709] 25E6

[3710] mu25E6 scFv全序列

[3711] (DNA)

[3712] gaggtgcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttcactttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtaatggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggagggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaagcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctccatctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggccaggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtggatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaaggtacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa(SEQ ID NO:1598)

[3713] (氨基酸)

[3714] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEWVATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1599)

[3715] hu25E6全序列

[3716] (DNA)

[3717] gaggtgcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttcacattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagcaacggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagagggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggctccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccagcatctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagcccggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctggcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcagggcacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaag(SEQ ID NO:1600)

[3718] (氨基酸)

[3719] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSTISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:1601)

[3720] mu25E6-CAR T-8-4-1BB-3z

[3721] (DNA)

[3722] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggtgcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttcactttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta

atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1602)

[3723] (氨基酸)

[3724] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEW
VATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSAGGGG
SGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPD
RFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1603)

[3725] hu25E6-CAR T-8-4-1BB-3z

[3726] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct

cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1604)

[3727] (氨基酸)

[3728] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW
VSTISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1605)

[3729] mu25E6-CAR T-8-28-3z

[3730] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacga
cgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1606)

[3731] (氨基酸)

[3732] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEW
VATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSAGGGG

SGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPD
RFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1607)

[3733] hu25E6-CAR T-8-28-3z

[3734] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacga
cgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1608)

[3735] (氨基酸)

[3736] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW
VSTISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1609)

[3737] mu25E6-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3738] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac

cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1610)

[3739] (氨基酸)

[3740] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEW
VATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSAGGGG
SGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPD
RFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEA
FSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1611)

[3741] hu25E6-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3742] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg

agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1612)

[3743] (氨基酸)

[3744] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW
VSTISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
EGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEA
FSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1613)

[3745] mu25E6-CAR T-8-28-3z-1XX atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgct ggccttg
ctgctccacgccgccaggccggaggtgcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctga
aactctcctgtgcagcctctggtttcactttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagag
gctggagtgggtcgcaaccattagtaatggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcacc
atctccagagacaatgccaagaacaccctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatt
tatgtgtaagacagactgggacggagggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcagg
tggcggaggatctggcggaggtggaagcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttg
tcggttaccattggacaaccagcctccatctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacat
atttgaattggttgttacagaggccaggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctgg
agtccctgacaggttcactggcagtggatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggat
ttgggagtttattattgctggcaaggtacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaa
caacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggc
ttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgccc
ttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcc
tgcacagtgactacatgaacatgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccacc
acgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccag
aaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacc
ctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggc
ggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctc
agtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:
1614)

[3746] (氨基酸)

[3747] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYGMSWVRQTPDKRLEW
VATISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYLCVRQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSAGGGG
SGGGGSGGGGSDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPD

RFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPQTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAF
SEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1615)

[3748] hu25E6-CAR T-8-28-3z-1XX

[3749] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcga
cgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1616)

[3750] (氨基酸)

[3751] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW
VSTISNGGRHTFYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQTGTEGWFAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDF
AAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAF
SEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1617)

[3752] MNC2-1XX

[3753] muMNC2-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3754] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac

cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat
ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactc
aagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcag
gagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggag
tacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaag
gcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggag
gggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttcacatgcag
gccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1618)

[3755] (氨基酸)

[3756] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKRLEW
VATISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCARLGGDNYYEYFDVWGAGTTVTVSSAK
TTPPSVYGGGGSGGGGSGGGGSDIVITQSTASLGVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPGQPPKLLIYL
ASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGGGTKLEIKRADAAPTVSTTTPAPRPPT
PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
KNPQEGLFNELQKDKMAEAFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:
1619)

[3757] huMNC2-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3758] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta
gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg

gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaa
ccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggag
gatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataa
cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggga
aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtg
agattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaa
ggacaccttcgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1620)

[3759] (氨基酸)

[3760] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEW
VSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKM
AEAFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1621)

[3761] muMNC2-CAR T-8-28-3z-1XX

[3762] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat
ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaagacctgggccta
ccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggag
cgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtac
gatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcc
tgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggagggg
caaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttcacatgcaggcc
ctgccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1622)

[3763] (氨基酸)

[3764] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMSWVRQTPEKRLEW VATISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCARLGGDNYYEYFDVWGAGTTVTVSSAK TTPPSVYGGGGSGGGGSGGGGSDIVITQSTASLGVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQRPGQPPKLLIYL ASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGGGTKLEIKRADAAPTVSTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTP RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLFNELQKDKMAEAFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO: 1623)

[3765] huMNC2-CAR T-8-28-3z-1XX

[3766] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg ggtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatg aacatgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcct atcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgaga ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttccagggtctcagtacagccaccaagga caccttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1624)

[3767] (氨基酸)

[3768] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEW VSTISSGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGDNYYEYFDVWGKGTTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVP ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSRELPFTFGGGTKVEIKRTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMA EAFSEIGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1625)

[3769] MNE6-1XX

[3770] muMNE6-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3771] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc
actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
ccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1626)

[3772] (氨基酸)

[3773] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKVVESGGDLVKPGGSLKLSCVVSGFTFSRYGMSWVRQTPGKRLEW
VATISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYHCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTSVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEEVTLTCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYSTSNLASGVPVRFS
GSGYGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG
CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSE
IGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1627)

[3774] huMNE6-CAR T-8-4-1BB-3z-1XX

[3775] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc
aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc
cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc

ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1628)

[3776] (氨基酸)

[3777] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEW
VSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFS
GSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG
CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSE
IGMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1629)

[3778] muMNE6-CAR T-8-4-28-3z-1XX

[3779] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc
actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
cccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga
cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttca
catgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1630)

[3780] (氨基酸)

[3781] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVKVVESGGDLVKPGGSLKLSCVVSGFTFSRYGMSWVRQTPGKRLEW
VATISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYHCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTSVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEEVTLTCSATSSVSYIHWFQQRPGTSPKLWIYSTSNLASGVPVRFS
GSGYGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSSPFTFGSGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSEI
GMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1631)

[3782] huMNE6-CAR T-8-4-28-3z-1XX

[3783] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc
aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc
cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc
ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga
cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttca
catgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1632)

[3784] (氨基酸)

[3785] MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKRLEW
VSTISGGGTYIYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDNYGRNYDYGMDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLTCSATSSVSYIHWYQQRPGQSPRLLIYSTSNLASGIPARFS
GSGSGSDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSSPFTFGSGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLFNELQKDKMAEAFSEI
GMKGERRRGKGHDGLFQGLSTATKDTFDALHMQALPPR**(SEQ ID NO:1633)

[3786] 最小CMV启动子(mCMV)

[3787] (DNA)

[3788] taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccag(SEQ ID NO:1634)

[3789] 最小IL2启动子(mIL2P)

[3790] cattttgacacccccataatatttttccagaattaacagtataaattgcatctcttgttcaagagttccctatcactctctttaatcactactcacagtaacctcaactcctgc(SEQ ID NO:1635)

[3791] 最小启动子,miniP

[3792] (DNA)

[3793] Agagggtatataatggaagctcgacttccag(SEQ ID NO:1636)

[3794] 激活的IL-18

[3795] (DNA)

[3796] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1637)

[3797] (氨基酸)

[3798] MALPVTALLLPLALLLHAARPYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCR

[3799] DNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDI

[3800] IFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED**(SEQ ID NO:1638)

[3801] Foxp3-NFATc1-X3-IL-18

[3802] (DNA)

[3803] ggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1639)

[3804] Foxp3-NFATc1-X6-IL-18

[3805] (DNA)

[3806] gcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttcc

atttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcattt
tttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtc
agatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacc
caatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggcc
gtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggc
aacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagca
tgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctg
cgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattc
ttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcct
gcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcac
cgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1640)

[3807] IL-2-NFATc1-X3-IL-18

[3808] (DNA)

[3809] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaa
aactgtttcatacagaaggcgtactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaa
ccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgag
agacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgcc
aggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatc
agggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcat
cagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctg
agctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatca
tattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcct
ggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatg
ttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1641)

[3810] IL-2-NFATc1-X6-IL-18

[3811] (DNA)

[3812] ggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaa
aactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacaga
aggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcaga
gctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggacc
gatccagctcgagagacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgct
gctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtg
ctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcgga
ccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaa
gatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacacc
aagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacg
agggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcga
ccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1642)

[3813] 具有诱导型IL-18+/-CD3-ζ的ITAM中的1XX突变的最佳抗体MNC2

[3814] muMNC2-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3815] (DNA)

[3816] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat
ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactc
aagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcag
gagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggag
tacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaag
gcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggag
gggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcag
gccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttt
ttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagt
taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatcca
cgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggcctta
ccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagca
agctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacat
gaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctaga
ggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttca
aagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggcca
cgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttc
aagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa
(SEQ ID NO:1643)

[3817] huMNC2-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3818] (DNA)

[3819] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta

gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg
gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaa
ccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggag
gatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataa
cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggga
aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtg
agattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaa
ggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctgg
cctaactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggctt
catttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaa
ccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgag
agacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgcc
aggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatc
agggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcat
cagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctg
agctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatca
tattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcct
ggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatg
ttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1644)

[3820] muMNC2-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3821] (DNA)

[3822] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat

ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaagacctgggccta
ccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggag
cgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtac
gatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcc
tgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggagggg
caaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggcc
ctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttttc
catttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagttag
gcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgc
tgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggccttacca
gtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagc
tgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgac
cgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggc
atggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaag
agatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacga
caacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaag
ctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ
ID NO:1645)

[3823] huMNC2-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3824] (DNA)

[3825] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta
gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg
gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatg

aacatgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcct
atcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga
gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaagga
cacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcct
aactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcat
tttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagaga
cccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccagg
ccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagg
gcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcag
catgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagc
tgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatat
tcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggc
ctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttc
accgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1646)

[3826] muMNC2-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3827] (DNA)

[3828] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat
ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactc
aagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcag
gagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggag
tacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaag
gcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggag
gggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttcacatgcag

gccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttt
ttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagt
taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatcca
cgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggcctta
ccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagca
agctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacat
gaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctaga
ggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttca
aagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggcca
cgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttc
aagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa
(SEQ ID NO:1647)

[3829] huMNC2-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3830] (DNA)

[3831] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta
gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg
gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaa
ccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggag
gatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataa
cgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggga
aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtg
agattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaa
ggacaccttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctgg
cctaactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggctt
catttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaa
ccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgag
agacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgcc
aggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatc

agggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcat
cagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctg
agctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatca
tattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcct
ggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatg
ttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1648)

[3832] muMNC2-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3833] (DNA)

[3834] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
ccagctggaggagtcaggggaggcttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggattc
actttcagtggctatgccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
gtggtggtacttatatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaggtctgaggacacggccatgtattactgtgcaagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctccgccaaaacgacacccccatctg
tctatggcggtggcggatccggcggtggcggatccggcggtggcggatccgacattgtgatcacacagtctacagc
ttccttaggtgtatctctggggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctat
agttatatgcactggtaccaacagagaccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcatccaacctagaat
ctggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggagga
ggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgttcacgttcggaggggggaccaagctggagata
aaacgggctgatgctgcaccaactgtatccacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcccctacaattg
ccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacaccagaggactgga
tttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacc
ctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaagacctgggccta
ccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggag
cgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtac
gatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcc
tgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggagggg
caaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttcacatgcaggcc
ctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttttc
catttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaactagttag
gcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgc
tgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggccttacca
gtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagc
tgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgac
cgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggc
atggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaag
agatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacga
caacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaag
ctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataa(SEQ

ID NO:1649)

[3835] huMNC2-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3836] (DNA)

[3837] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtggctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaccattagta
gtggcggaacctacatatactaccccgactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactc
actgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagacttgggggggataat
tactacgaatacttcgatgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctccggcggtggcggatccggcggtg
gcggatccggcggtggcggatccgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagag
ggccaccatcacctgcagagccagtaagagtgtcagtaccagcggatactcctacatgcactggtatcagcagaaa
ccaggacaacctcctaaactcctgatttacctggcatccaatctggagagcggggtcccagccaggttcagcggca
gtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtcagca
cagtagggagctgcctttcacattcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactacaacaacccctgccccc
agacctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctg
gcggagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtgg
ggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatg
aacatgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcct
atcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga
gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaagga
caccttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcct
aactggccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcat
tttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagaga
cccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccagg
ccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagg
gcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcag
catgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagc
tgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatat
tcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggc
ctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttc
accgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1650)

[3838] MNE6

[3839] muMNE6-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3840] (DNA)

[3841] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc

actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
cccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccg
gcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactg
cagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggag
acgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccac
catggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaag
ctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgt
tcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacag
ccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatc
atcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcg
tgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcg
ggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgag
gactgataa(SEQ ID NO:1651)

[3842] huMNE6-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3843] (DNA)

[3844] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc
aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc

cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc
ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaaccccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccg
gcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactg
cagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggag
acgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccac
catggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaag
ctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgt
tcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacag
ccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatc
atcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcg
tgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcg
ggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgag
gactgataa(SEQ ID NO:1652)

[3845] muMNE6-8-4-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3846] (DNA)

[3847] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc
actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
cccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga

cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttca
catgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggct
tcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcag
aactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg
ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccat
ggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctg
gaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcg
aggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagcca
gcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatc
agcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgc
ccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcggga
cctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggac
tgataa(SEQ ID NO:1653)

[3848] huMNE6-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3849] (DNA)

[3850] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc
aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc
cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc
ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga
cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttca
catgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggct

tcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcag
aactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg
ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccat
ggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctg
gaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcg
aggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagcca
gcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatc
agcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgc
ccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcggga
cctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggac
tgataa(SEQ ID NO:1654)

[3851] muMNE6-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3852] (DNA)

[3853] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc
actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
cccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccg
gcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactg
cagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggag
acgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccac
catggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaag
ctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgt
tcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacag

ccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatc
atcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcg
tgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcg
ggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgag
gactgataa(SEQ ID NO:1655)

[3854] huMNE6-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3855] (DNA)

[3856] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc
aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc
cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc
ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagta
caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga
agttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacg
aagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcg
agcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgccct
tcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccg
gcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactg
cagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggag
acgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccac
catggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaag
ctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgt
tcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacag
ccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatc
atcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcg
tgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcg
ggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgag
gactgataa(SEQ ID NO:1656)

[3857] muMNE6-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3858] (DNA)

[3859] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gaaggtggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgtagtctctggattc
actttcagtagatatggcatgtcttgggttcgccagactccaggcaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtg
gtggcggtacttacatctactatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatcactgtacaagggataactacggtagg
aactacgactacggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcaggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatcccaaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccagggga
ggaggtcaccctaacctgcagtgccacctcaagtgtaagttacatacactggttccagcagaggccaggcacttct
cccaaactctggatttatagcacatccaacctggcttctggagtccctgttcgcttcagtggcagtggatatggga
cctcttactctctcacaatcagccgaatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcaaaggagtagttc
cccattcacgttcggctcggggacaaagttggaaataaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga
cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgccccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttca
catgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggct
tcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcag
aactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg
ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccat
ggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctg
gaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcg
aggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagcca
gcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatc
agcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgc
ccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcggga
cctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggac
tgataa(SEQ ID NO:1657)

[3860] huMNE6-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3861] (DNA)

[3862] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggaggcctggtcaagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
accttcagtaggtatggcatgagctgggtccgccaggctccagggaagaggctggagtgggtctcaaccattagtg
gcggaggcacctacatatactacccagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtaccagagataactatggccgc

aactatgattatggcatggattattggggccagggcaccctggtgaccgtgagcagcggcggtggcggatccggcg
gtggcggatccggcggtggcggatccgaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccagggga
aagagccaccctcacctgcagcgccaccagcagtgttagctacatccactggtaccaacagaggcctggccagagc
cccaggctcctcatctatagcacctccaacctggccagcggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctggga
gcgactacactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcagctc
ccctttcacctttggcagcggcaccaaagtggaaattaaaacaacaacccctgcccccagacctcctaccccagcc
cctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcacacca
gaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcact
ggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactcctagaaga
cctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagt
tcagcaggagcgcagacgccccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaag
agaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccct
caggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcgacgcccttca
catgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccggtaccggct
tcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcag
aactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg
ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccat
ggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctg
gaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcg
aggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagcca
gcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatc
agcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgc
ccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcggga
cctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggac
tgataa(SEQ ID NO:1658)

[3863] 20A10

[3864] mu20A10-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3865] (DNA)

[3866] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca

ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtg
aactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattg
ggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacac
ctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac
tggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttt
ttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtca
gatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagaccc
aatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccg
tacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggca
acagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcat
gtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgc
gagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattct
tccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctg
cgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcacc
gtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1659)

[3867] hu20A10-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3868] (DNA)

[3869] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaaccccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaacca
tttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggat
gtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga

gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaagga
cacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcct
aactggccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcat
tttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagaga
cccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccagg
ccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagg
gcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcag
catgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagc
tgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatat
tcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggc
ctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttc
accgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1660)

[3870] mu20A10-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3871] (DNA)

[3872] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccctttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg
actcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgct
ccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat

cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac
ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1661)

[3873] hu20A10-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3874] (DNA)

[3875] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaacaccctgcccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac
atgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatc
gctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattg
gatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacac
ctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac
tggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttt
ttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtca
gatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagaccc
aatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccg
tacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggca
acagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcat
gtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgc
gagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattct

tccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctg
cgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcacc
gtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1662)

[3876] mu20A10-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3877] (DNA)

[3878] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt
gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtg
aactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattg
gatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacac
cttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac
tggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttt
ttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtca
gatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagaccc
aatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccg
tacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggca
acagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcat
gtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgc
gagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattct
tccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctg
cgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcacc
gtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1663)

[3879] hu20A10-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3880] (DNA)

[3881] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt

gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaacccctgcccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaacca
tttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggat
gtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga
gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaagga
caccttcgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcct
aactggccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcat
tttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccg
tcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagaga
cccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccagg
ccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagg
gcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcag
catgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagc
tgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatat
tcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggc
ctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttc
accgtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1664)

[3882] mu20A10-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3883] (DNA)

[3884] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaagt
gatgctggtggaatctggcggcggactggttaagcctggcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctggatccggcagacccctgagaagagactggaatgggttgccagcatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgtgcggaacatcct
gtacctgcagatgagcagcctgcggagcgaggataccgccatgtactactgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggttacagtttctgctggtggcggaggatctggcggaggtg
gaagcggcggaggcggatccaatatcatgatgacacagagcccgagcagcctggctgtgtctgctggcgagaaagt

gaccatgtcctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagtctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattcacag
gcagcggcagcggaaccgacttcaccctgacaatcagctctgtgcaggccgaagatctggccgtgtactattgcca
ccagtacctgtccagcctgacctttggcgccggaacaaagctggaactgaagacaacaacccctgcccccagacct
cctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggag
ccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtcct
tctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatg
actcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgct
ccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac
ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1665)

[3885] hu20A10-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3886] (DNA)

[3887] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc
caccatcacctgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttactgggccagcaccagagaaagcggggtcccagccaggttcagcg
gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtca
ccagtacctgagcagcctgaccttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaacaacaaccccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt

ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaac
atgactcctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatc
gctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagct
caatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccg
agaaggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattg
ggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacac
cttcgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac
tggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttt
ttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtca
gatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagaccc
aatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccg
tacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggca
acagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcat
gtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgc
gagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattct
tccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctg
cgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcacc
gtgcagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1666)

[3888] 25E6

[3889] mu25E6-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3890] (DNA)

[3891] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga

tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac
ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1667)

[3892] hu25E6-8-4-1BB-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3893] (DNA)

[3894] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttccatttactgcagaggcttcatttttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac

ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1668)

[3895] mu25E6-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3896] (DNA)

[3897] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacga
cgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccg
gtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccat
ttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgc
ctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgct
agccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttc
ggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagac
ccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaa
ggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaac
aagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagc
ggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaa
agagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcag

aacgaggactgataa(SEQ ID NO:1669)

[3898] hu25E6-8-28-3z-Foxp3-NFAT-IL-18

[3899] (DNA)

[3900] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacga
cgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccg
gtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccat
ttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgc
ctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgct
agccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttc
ggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagac
ccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaa
ggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaac
aagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagc
ggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaa
agagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcag
aacgaggactgataa(SEQ ID NO:1670)

[3901] mu25E6-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3902] (DNA)

[3903] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta

atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac
ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1671)

[3904] hu25E6-8-4-1BB-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3905] (DNA)

[3906] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagaccctctgtctctgagcgtgaccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg

gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatg
agaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaa
tctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgaga
aggaagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattggga
tgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacacctt
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactgg
ccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttc
catttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagat
cgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaat
gctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtac
ttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaaca
gacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgta
caaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgag
aacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttcc
agcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcga
gaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtg
cagaacgaggactgataa(SEQ ID NO:1672)

[3907] mu25E6-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3908] (DNA)

[3909] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggagtctgggggagacttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgcagcctctggtttc
actttcagtagttatggaatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagtgggtcgcaaccattagta
atggtggtagacacaccttctatccagacagtgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaatgccaagaacac
cctgtatctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtatttatgtgtaagacagactgggacggag
ggctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgcaggtggcggaggatctggcggaggtggaa
gcggcggaggcggatccgatgttgtgatgacccagactccactcactttgtcggttaccattggacaaccagcctc
catctcttgcaagtcaagtcagagcctcttagatagtgatggaaagacatatttgaattggttgttacagaggcca
ggccagtctccaaagcgcctaatctatctggtgtctaaactggactctggagtccctgacaggttcactggcagtg
gatcagggacagatttcacactgaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattattgctggcaagg
tacacattttcctcagacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaaacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca

gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcga
cgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccg
gtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatt
ttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgc
ctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgct
agccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttc
ggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagac
ccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaa
ggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaac
aagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagc
ggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaa
agagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcag
aacgaggactgataa(SEQ ID NO:1673)

[3910] hu25E6-8-28-3z1XX-Foxp3-NFAT-IL-18

[3911] (DNA)

[3912] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggtggaatctggcggaggactggtcaagcctggaggcagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttc
acattcagcagctacggcatgagctgggtgcggcaggcccctggcaagggcctggaatgggtcagcaccatcagca
acggcggaagacacaccttctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctcaagagataacgccaagaacag
cctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgcgccagacagaccggcacagag
ggctggttcgcctactggggccagggcaccctggtgaccgtgtccagcggcggtggcggaagcggaggcggtggct
ccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacccagacccctctgtctctgagcgtgacccctggccagcctgccag
catctcttgtaaaagcagccagagcctgctggacagcgacggcaagacctacctgaactggtacctgcagaagccc
ggccaaagccctcagctgctgatctacctggtgtccaagctggatagcggtgttcctgatagattcagcggatctg
gcagcggcaccgacttcaccctgaagatcagcagagtggaagccgaggacgtgggcgtgtactactgctggcaggg
cacacacttcccccagacattcggccagggcaccaaggtggaaatcaagacaacaacccctgcccccagacctcct
accccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcggagccg
tgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggtccttct
cctgtcactggttatcacccttactgcaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgact
cctagaagacctgggcctaccagaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcca
gagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatct
aggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgttcaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccttcagtgagattgggatga
aaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggccttttccagggtctcagtacagccaccaaggacaccttcga
cgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaactggccg
gtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccat

ttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgc
ctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgct
agccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttc
ggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagac
ccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaa
ggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaac
aagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagc
ggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaa
agagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcag
aacgaggactgataa(SEQ ID NO:1674)

[3913]

构建体名称：	pCDH MSCV h20A10-0 CAR 41BB
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化20A10-0(64-807)
铰链区：	人CD8α(808-942)
跨膜结构域：	人CD8α(943-1014)
共刺激结构域：	人41BB(1015-1140)和CD3ζ(1141-1476)

[3914] atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccggaggt
gcagctggttgaatctggcggcggacttgtgaagcctggcggatctctgagactgagctgtgccgccagcggcttc
acctttagcacatacgccatgagctgggtccgacaggcccctggaaaaggccttgaatgggttgcctctatcggca
gagccggcagcacctactacagcgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaacgccaagaacagcct
gtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactattgtgccagaggacccatctacaacgac
tacgacgagttcgcctattggggccagggcacactggtcacagtcagctctggcggtggcggaagcggaggcggtg
gctccggtggcggaggcagcgacatcgtgatgacacagagccctgatagcctggccgtgtctctgggagagagagc
caccatcaactgcaagagcagccagagcgtgctgtactccagcaaccagaagaactacctggcctggtatcagcag
aagcccggccagcctcctaagctgctgatctactgggccagcaccagagaaagcggcgtgcccgatagattttctg
gcagcggctctggcaccgacttcaccctgacaattagctccctgcaggccgaggatgtggccgtgtactactgtca
ccagtacctgagcagcctgacctttggcggcggaacaaaggtggaaatcaagcgaacaacaaccccctgccccaga
cctcctaccccagcccctacaattgccagccagcctctgagcctgaggcccgaggcttgtagacctgctgctggcg
gagccgtgcacaccagaggactggatttcgcctgcgacatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggggt
ccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaacca
tttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggat
gtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacga
gctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaag
ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga
ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaagga
cacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctgataa(SEQ ID NO:1675)

[3915] CD8前导序列

[3916] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1676)

[3917] h20A10-0 scFV

[3918] GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTTGCCTCTATCGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcGACATCGTGATGACACAGAGCCCTGATAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTGTACTACTGTCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAGcga(SEQ ID NO:1677)

[3919] CD8铰链区

[3920] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1678)

[3921] CD8跨膜结构域

[3922] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1675)

[3923] 41BB

[3924] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG(SEQ ID NO:1676)

[3925] CD3

[3926] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1677)

[3927]

构建体名称：	pCDH MSCV h20A10-N CAR 41BB
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化20A10-N(64-807)
铰链区：	人CD8α(808-942)
跨膜结构域：	人CD8α(943-1014)
共刺激结构域：	人41BB(1015-1140)和CD3ζ(1141-1476)

[3928] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGCAGGT

GCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC
ACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGATCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGgcgTCTATTGGCA
GAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCT
GTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGAC
TACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTTCTAGCGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTG
GCtccGGTGGCGGAGGCagcGAAATTGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACACTGTCACTTTCTCCAGGCGAAAGAGC
CACACTGAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAG
AAGCCCGGCCAAGCTCCTCGGCTGCTGATCTATTGGGCCAGCACAAGAGAGAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCTG
GCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCA
CCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAACAACCCCTGCCCCCAGA
CCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCG
GAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGT
CCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCA
TTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGAT
GTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGA
GCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAG
CCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA
TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGA
CACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1678)

[3929] CD8前导序列

[3930] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1679)

[3931] h20A10-N scFV

[3932] CAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGC
CGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGATCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTG
gcgTCTATTGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACG
CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACC
CATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTTCTAGCGGCGGTGGCGGA
agcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcGAAATTGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACACTGTCACTTTCTC
CAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGC
CTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCTCCTCGGCTGCTGATCTATTGGGCCAGCACAAGAGAGAGCGGCATCCCT
GCCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCG
TGTATTACTGCCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGG(SEQ ID NO:1680)

[3933] CD8铰链区

[3934] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAG
GCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1681)

[3935] CD8跨膜结构域

[3936] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1682)

[3937] 41BB

[3938] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG(SEQ ID NO:1683)

[3939] CD3

[3940] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1684)

[3941]

构建体名称:	pCDH MSCV h20A10-C2 CAR 41BB
构建体骨架:	pCDH CMV MCS (SBI)
启动子	MSCV
前导序列:	人 CD8α (1-63)
scFv 名称:	人源化 20A10-C2 (64-807)

[3942]

铰链区:	人 CD8α (808-942)
跨膜结构域:	人 CD8α (943-1014)
共刺激结构域:	人 41BB (1015-1140)和 CD3ζ (1141-1476)

[3943] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTTGCCTCTATCGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctgcAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCggggtcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1685)

[3944] CD8前导序列

[3945] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1686)

[3946] h20A10-C2 scFV

[3947] GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTTGCCTCTATCGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggccaccatcacctgcAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCggggtcccagccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA(SEQ ID NO:1687)

[3948] CD8铰链区

[3949] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1688)

[3950] CD8跨膜区

[3951] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1689)

[3952] 41BB

[3953] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG(SEQ ID NO:1690)

[3954] CD3

[3955] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1691)

[3956]

构建体名称:	**pCDH MSCV h20A10-O CAR CD28 1XX**
构建体骨架:	**pCDH CMV MCS (SBI)**
启动子	**MSCV**

[3957]

前导序列:	**人 CD8α (1-63)**
scFv 名称:	**人源化 20A10-O (64-807)**
铰链区:	**人 CD8α (808-942)**
跨膜结构域:	**人 CD8α (943-1014)**
共刺激结构域:	**人 CD28 (1015-1137)和 CD3ζ 1XX (1138-1473)**

[3958] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGAGGT GCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTTGCCTCTATCGGCA GAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGAC TACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTG GCtccGGTGGCGGAGGCagcGACATCGTGATGACACAGAGCCCTGATAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGC CACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTG GCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTGTACTACTGTCA CCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAGcgaACAACAACCCCTGCCCCCAGA CCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCG GAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGT CCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAAC ATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATC GCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCT CAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCG AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTG GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACAC CTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1692)

[3959] CD8前导序列

[3960] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1693)

[3961] h20A10-0 scFV

[3962] GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTT GCCTCTATCGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACG CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACC CATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGA agcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcGACATCGTGATGACACAGAGCCCTGATAGCCTGGCCGTGTCTC TGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGC CTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCGGCGTGCCC GATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCG TGTACTACTGTCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAGcga(SEQ ID NO:1694)

[3963] CD8铰链区

[3964] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAG GCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1695)

[3965] CD8跨膜区

[3966] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1696)

[3967] CD28

[3968] AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(SEQ ID NO:1697)

[3969] CD3 1XX

[3970] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1698)

[3971]

构建体名称：	pCDH MSCV h20A10-N CAR CD28 1XX
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化20A10-N(64-807)
铰链区：	人CD8α(808-942)
跨膜结构域：	人CD8α(943-1014)
共刺激结构域：	人CD28(1015-1137)和CD3ζ1XX(1138-1473)

[3972] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGCAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGATCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGgcgTCTATTGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTTCTAGCGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcGAAATTGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACACTGTCACTTTCTCCAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCTCCTCGGCTGCTGATCTATTGGGCCAGCACAAGAGAGAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACAC

CTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1699)

[3973] CD8前导序列

[3974] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1700)

[3975] h20A10-N scFV

[3976] CAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGATCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGgcgTCTATTGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTTTCTAGCGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcGAAATTGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACACTGTCACTTTCTCCAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCTCCTCGGCTGCTGATCTATTGGGCCAGCACAAGAGAGAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTATTACTGCCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGG(SEQ ID NO:1701)

[3977] CD8铰链区

[3978] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1702)

[3979] CD8跨膜结构域

[3980] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1703)

[3981] CD28

[3982] AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(SEQ ID NO:1704)

[3983] CD3 1XX

[3984] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1705)

[3985]

构建体名称：	pCDH MSCV h20A10-C2 CAR CD28 1XX
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化20A10-C2(64-807)
铰链区：	人CD8α(808-942)
跨膜结构域：	人CD8α(943-1014)

共刺激结构域：	人CD28(1015-1137)和CD3ζ1XX(1138-1473)

[3986] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGAGGT GCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTTGCCTCTATCGGCA GAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACCCATCTACAACGAC TACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGAagcGGAGGCGGTG GCtccGGTGGCGGAGGCagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctccaggacagagggc caccatcacctgcAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCtggtatcagcag aaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCggggtcccagccaggttcagcg gcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaaattattactgtCA CCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACAACAACCCCTGCCCCCAGA CCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCG GAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGT CCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAAC ATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATC GCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCT CAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCG AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTG GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACAC CTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1706)

[3987] CD8前导序列

[3988] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1707)

[3989] h20A10-C2 scFV

[3990] GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGCGGACTTGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCACATACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGGTT GCCTCTATCGGCAGAGCCGGCAGCACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACG CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGACC CATCTACAACGACTACGACGAGTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCAGCTCTGGCGGTGGCGGA agcGGAGGCGGTGGCtccGGTGGCGGAGGCagcgacattgtgctgacccagtctccagcctccttggccgtgtctc caggacagagggccaccatcacctgcAAGAGCAGCCAGAGCGTGCTGTACTCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGC CtggtatcagcagaaaccaggacaacctcctaaactcctgatttacTGGGCCAGCACCAGAGAAAGCggggtccca gccaggttcagcggcagtgggtctgggaccgatttcaccctcacaattaatcctgtggaagctaatgatactgcaa attattactgtCACCAGTACCTGAGCAGCCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA(SEQ ID NO:1708)

[3991] CD8铰链区

[3992] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAG GCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID

NO:1709)

[3993] CD8跨膜区

[3994] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1710)

[3995] CD28

[3996] AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(SEQ ID NO:1711)

[3997] CD3 1XX

[3998] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1712)

[3999]

构建体名称：	pCDH MSCV hC2 CAR 41BB 6xNFATFoxP3 IL18
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化C2(64-8010)
铰链区：	人CD8α(811-945)
跨膜结构域：	人CD8α(946-1017)
共刺激结构域：	人41BB(1018-1143)和CD3ζ(1144-1479)
NFAT应答元件：	人FoxP3 NFAT(6x)应答元件(1530-1691)
最小启动子：	mCMV(1698-1815)
前导序列：	人CD8α(1841-1903)
细胞因子：	人IL18(1904-2374)

[4000] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTAGTAGTGGCGGAACCTACATATACTACCCCGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTTGGGGGGGATAATTACTACGAATACTTCGATGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGGCGGTGGCGGATCCGGCGGTGGCGGATCCGGCGGTGGCGGATCCGACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCTTGGCCGTGTCTCCAGGACAGAGGGCCACCATCACCTGCAGAGCCAGTAAGAGTGTCAGTACCAGCGGATACTCCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAACCTCCTAAACTCCTGATTTACCTGGCATCCAATCTGGAGAGCGGGGTCCCAGCCAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACCCTCACAATTAATCCTGTGGAAGCTAATGATACTGCAAATTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTGCCTTTCACATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAA

CCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAG
GATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAA
CGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGA
AAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTG
AGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAAGTTTAAACTGCCAGAACATTTCTCTGG
CCTAACTGGCCGGTACCGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTT
CATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGA
GGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttta
gtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcC
TCGAGAGACCCAATGCTAGCCACCATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACG
CCGCCAGGCCGTACTTCGGCAAGCTGGAAAGCAAGCTGAGCGTGATCCGGAACCTGAACGACCAGGTGCTGTTCAT
CGATCAGGGCAACAGACCCCTGTTCGAGGACATGACCGACAGCGACTGCAGAGACAACGCCCCTCGGACCATCTTC
ATCATCAGCATGTACAAGGACAGCCAGCCTAGAGGCATGGCCGTGACCATCTCTGTGAAGTGCGAGAAGATCAGCA
CCCTGAGCTGCGAGAACAAGATCATCAGCTTCAAAGAGATGAACCCGCCGGACAACATCAAGGACACCAAGAGCGA
CATCATATTCTTCCAGCGGAGCGTGCCCGGCCACGACAACAAGATGCAGTTTGAGAGCAGCAGCTACGAGGGCTAC
TTCCTGGCCTGCGAGAAAGAGCGGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAAGAGGACGAACTGGGCGACCGCAGCA
TCATGTTCACCGTGCAGAACGAGGACTGAtaa(SEQ ID NO:1713)

[4001] CD8前导序列

[4002] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1714)

[4003] C2 scFV

[4004] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC
AGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
TCAACCATTAGTAGTGGCGGAACCTACATATACTACCCCGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA
ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACT
TGGGGGGGATAATTACTACGAATACTTCGATGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGGCGGTGGC
GGATCCGGCGGTGGCGGATCCGGCGGTGGCGGATCCGACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCTTGGCCGTGT
CTCCAGGACAGAGGGCCACCATCACCTGCAGAGCCAGTAAGAGTGTCAGTACCAGCGGATACTCCTACATGCACTG
GTATCAGCAGAAACCAGGACAACCTCCTAAACTCCTGATTTACCTGGCATCCAATCTGGAGAGCGGGGTCCCAGCC
AGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACCCTCACAATTAATCCTGTGGAAGCTAATGATACTGCAAATT
ATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTGCCTTTCACATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACT(SEQ ID NO:1715)

[4005] CD8铰链区

[4006] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAG
GCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID NO:1716)

[4007] CD8跨膜区

[4008] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTA

CTGC(SEQ ID NO:1717)

[4009] 41BB

[4010] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG(SEQ ID NO:1718)

[4011] CD3

[4012] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC(SEQ ID NO:1719)

[4013] 质粒

[4014] TGATAAGTTTAAACTGCCAGAACATTTCTCTGGCCTAACTGGCCGGTACC(SEQ ID NO:1720)

[4015] 6xNFAT FoxP3

[4016] GGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAGGCTTCATTTTTTCCATTTACTGCAGAactagt(SEQ ID NO:1721)

[4017] mCMV

[4018] Taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagc(SEQ ID NO:1722)

[4019] 质粒

[4020] CTCGAGAGACCCAATGCTAGCCACC(SEQ ID NO:1723)

[4021] CD8前导序列

[4022] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1724)

[4023] IL18

[4024] TACTTCGGCAAGCTGGAAAGCAAGCTGAGCGTGATCCGGAACCTGAACGACCAGGTGCTGTTCATCGATCAGGGCAACAGACCCCTGTTCGAGGACATGACCGACAGCGACTGCAGAGACAACGCCCCTCGGACCATCTTCATCATCAGCATGTACAAGGACAGCCAGCCTAGAGGCATGGCCGTGACCATCTCTGTGAAGTGCGAGAAGATCAGCACCCTGAGCTGCGAGAACAAGATCATCAGCTTCAAAGAGATGAACCCGCCGGACAACATCAAGGACACCAAGAGCGACATCATATTCTTCCAGCGGAGCGTGCCCGGCCACGACAACAAGATGCAGTTTGAGAGCAGCAGCTACGAGGGCTACTTCCTGGCCTGCGAGAAAGAGCGGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAAGAGGACGAACTGGGCGACCGCAGCATCATGTTCACCGTGCAGAACGAGGACTGAtaa(SEQ ID NO:1725)

[4025]

构建体名称：	pCDH MSCV hC2 CAR CD28 1XX
构建体骨架：	pCDH CMV MCS(SBI)
启动子	MSCV
前导序列：	人CD8α(1-63)
scFv名称：	人源化C2(64-8010)
铰链区：	人CD8α(811-945)
跨膜结构域：	人CD8α(946-1017)

共刺激结构域：	人CD28(1018-1140)和CD3ζ1XX(1141-1476)

[4026] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGAGGT GCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTC ACCTTCAGTGGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTAGTA GTGGCGGAACCTACATATACTACCCCGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC ACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTTGGGGGGGATAAT TACTACGAATACTTCGATGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGGCGGTGGCGGATCCGGCGGTG GCGGATCCGGCGGTGGCGGATCCGACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCTTGGCCGTGTCTCCAGGACAGAG GGCCACCATCACCTGCAGAGCCAGTAAGAGTGTCAGTACCAGCGGATACTCCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAA CCAGGACAACCTCCTAAACTCCTGATTTACCTGGCATCCAATCTGGAGAGCGGGGTCCCAGCCAGGTTCAGCGGCA GTGGGTCTGGGACCGATTTCACCCTCACAATTAATCCTGTGGAAGCTAATGATACTGCAAATTATTACTGTCAGCA CAGTAGGGAGCTGCCTTTCACATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTACAACAACCCCTGCCCCC AGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAGGCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTG GCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGG GGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATG AACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCT ATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGA GCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAG CCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGA TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGA CACCTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1726)

[4027] CD8前导序列

[4028] ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG(SEQ ID NO:1727)

[4029] C2 scFV

[4030] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC TCAACCATTAGTAGTGGCGGAACCTACATATACTACCCCGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACT TGGGGGGGATAATTACTACGAATACTTCGATGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGGCGGTGGC GGATCCGGCGGTGGCGGATCCGGCGGTGGCGGATCCGACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCTTGGCCGTGT CTCCAGGACAGAGGGCCACCATCACCTGCAGAGCCAGTAAGAGTGTCAGTACCAGCGGATACTCCTACATGCACTG GTATCAGCAGAAACCAGGACAACCTCCTAAACTCCTGATTTACCTGGCATCCAATCTGGAGAGCGGGGTCCCAGCC AGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACCGATTTCACCCTCACAATTAATCCTGTGGAAGCTAATGATACTGCAAATT ATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTGCCTTTCACATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACT(SEQ ID NO:1728)

[4031] CD8铰链区

[4032] ACAACAACCCCTGCCCCCAGACCTCCTACCCCAGCCCCTACAATTGCCAGCCAGCCTCTGAGCCTGAG GCCCGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCACACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAC(SEQ ID

NO:1729)

[4033] CD8跨膜区

[4034] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC(SEQ ID NO:1730)

[4035] CD28

[4036] AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCTAGAAGACCTGGGCCTACCAGAAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC(SEQ ID NO:1731)

[4037] CD3 1XX

[4038] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTtCAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTtCAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTtCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTtCGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTGATAA(SEQ ID NO:1732)

[4039] 小鼠B12轻链可变框架2(FR2)序列：

[4040] (DNA)

[4041] tggtatcagcagaaaccaggacagccacccaaactcctcatctat(SEQ ID NO:1733)

[4042] (氨基酸)

[4043] WYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:1734)

[4044] 小鼠B12轻链可变互补决定区2(CDR2)序列：

[4045] (DNA)

[4046] cttgcatccaccctagattct(SEQ ID NO:1735)

[4047] (氨基酸)

[4048] LASTLDS(SEQ ID NO:1736)

[4049] 小鼠B12轻链可变框架3(FR3)序列：

[4050] (DNA)

[4051] ggggtccctgccaggttcagtggcagtgggtctaggacagacttcaccctcaccattgatcctgtggaggctgatgatgctgcaacctattactgt(SEQ ID NO:1737)

[4052] (氨基酸)

[4053] GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYC(SEQ ID NO:1738)

[4054] 小鼠B12轻链可变互补决定区3(CDR3)序列：

[4055] (DNA)

[4056] cagcaaaataatgaggatcctccgacg(SEQ ID NO:1739)

[4057] (氨基酸)

[4058] QQNNEDPPT(SEQ ID NO:1740)

[4059] 小鼠B12轻链可变框架4(FR4)序列：

[4060] (DNA)

[4061] ttcggtggaggcaccaagctggaaatcaagg(SEQ ID NO:1741)

[4062] (氨基酸)

[4063] FGGGTKLEIK(SEQ ID NO:1742)

[4064] NME1和$NME7_{AB}$结合的表位,10个近膜氨基酸的部分

[4065] PFPFSAQSGA(SEQ ID NO:1743)

[4066] SNIKFRPGSVV(SEQ ID NO:1744)

[4067] ASRYNLT(SEQ ID NO:1745)

[4068] PSMGFR的片段

[4069] GTINVHDVET(SEQ ID NO:1746)

[4070] PSMGFR的片段

[4071] FPFS(SEQ ID NO:1747)

[4072] PSMGFR的片段

[4073] SNIKFRPGSVVVQLTLAFRE(SEQ ID NO:1748)

[4074] PSMGFR的片段

[4075] QFNQYKTEA(SEQ ID NO:1749)

[4076] PSMGFR的片段

[4077] VQLTLAFRE(SEQ ID NO:1750)

[4078] PSMGFR的片段

[4079] SVSDV(SEQ ID NO:1751)

[4080] IL18序列

[4081] (DNA)

[4082] Atagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgtacttcggcaagctggaaagcaagctgagcgtgatccggaacctgaacgaccaggtgctgttcatcgatcagggcaacagacccctgttcgaggacatgaccgacagcgactgcagagacaacgcccctcggaccatcttcatcatcagcatgtacaaggacagccagcctagaggcatggccgtgaccatctctgtgaagtgcgagaagatcagcaccctgagctgcgagaacaagatcatcagcttcaaagagatgaacccgccggacaacatcaaggacaccaagagcgacatcatattcttccagcggagcgtgcccggccacgacaacaagatgcagtttgagagcagcagctacgagggctacttcctggcctgcgagaaagagcgggacctgttcaagctgatcctgaagaaagaggacgaactgggcgaccgcagcatcatgttcaccgtgcagaacgaggactgataaaagcttggcaatccggtactgttggtaaagccacca(SEQ ID NO:1752)

[4083] (氨基酸)

[4084] IEDTGTDPASRDPMLATMALPVTALLLPLALLLHAARPYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED**KLGNPVLLVKPP(SEQ ID NO:1753)

[4085] 引物

[4086] 5'-agggagacccaagctggctagttaagcttggatggccttaccagtgaccgccttgc-3'(SEQ ID NO:1754)

[4087] 引物

[4088] 5'-taggccagagaaatgttctggcattatcagcgaggggcagggcctgc-3'(SEQ ID NO:1755)。

[4089] 5'-tgccagaacatttctctgg-3'(SEQ ID NO:1756)

[4090] 5’-acagtcgaggctgatcagcgggtttaaacttatcagtcctcgttctgcacgg-3’(SEQ ID NO:1757)

[4091] 5’-atgcaggccctgccccctcgctgataagtttaaactgccagaacatttctctggcctaac-3’(SEQ ID NO:1758)

[4092] 5’-accggagcgatcgcagatccttcgcggccgcttatcagtcctcgttctgcacggtgaac-3’(SEQ ID NO:1759)

[4093] 5’-attgcactagttgaaagaccccacctgtagg-3’(SED ID NO:1760)

[4094] 5’-aatgctctagaatacgggtatccagg-3’(SEQ ID NO:1761)

[4095] 5’atagcgaattcgtaccgagggccaccatgg-3’(SEQ ID NO:1762)

[4096] 5’-taggcctcccaccgtacacgcctaggtaccacgccttctgtatg-3’(SEQ ID NO:1763)

[4097] 5’-taggcctcccaccgtacacgcctaggtacctctgcagtaaatgg-3’(SEQ ID NO:1764)

[4098] 5’-taaggccatggtggctagc-3’(SEQ ID NO:1765)

[4099] 5’-aataagtttaaactgccagaacatttctctgg-3’(SEQ ID NO:1766)

[4100] 5’-atatagcggccgcttatcagtcctcgttctgcacgg-3’(SEQ ID NO:1767)

[4101] 6x FoxP3NFAT mCMV

[4102] (DNA)

[4103] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1768)

[4104] (氨基酸)

[4105] RTFLWPNWPVPASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAELVRRVRWEAYISRARLVNRQIAWRRHPRCFDLHRRHRDRSSLERPNASHHG(SEQ ID NO:1769)

[4106] 6x FoxP3NFAT mIL2P

[4107] (DNA)

[4108] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagtcattttgacacccccataatatttttccagaattaacagtataaattgcatctcttgttcaagagttccctatcactctctttaatcactactcacagtaacctcaactcctgcctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1770)

[4109] (氨基酸)

[4110] RTFLWPNWPVPASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAELVILTPP*YFSRINSINCISCSRVPYHSL*SLLTVTSTPASRDPMLATMX(SEQ ID NO:1771)

[4111] 6x FoxP3NFAT miniP

[4112] (DNA)

[4113] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaggcttcatttttccatttactgcagaactagtagagggtatataatggaagc

tcgacttccagctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1772)

[4114] (氨基酸)

[4115] RTFLWPNWPVPASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAEASFFPFTAELVEGI*WKLDFQLERPNASHHG(SEQ ID NO:1773)

[4116] 6x IL2NFAT mCMV

[4117] (DNA)

[4118] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtactagttaggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1774)

[4119] (氨基酸)

[4120] RTFLWPNWPVPEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVLVRRVRWEAYISRARLVNRQIAWRRHPRCFDLHRRHRDRSSLERPNASHHG(SEQ ID NO:1775)

[4121] 6x IL2NFAT mIL2P

[4122] (DNA)

[4123] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtactagtcattttgacacccccataatatttttccagaattaacagtataaattgcatctcttgttcaagagttccctatcactctctttaatcactactcacagtaacctcaactcctgcctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1776)

[4124] (氨基酸)

[4125] RTFLWPNWPVPEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVLVILTPP*YFSRINSINCISCSRVPYHSL*SLLTVTSTPASRDPMLATMX(SEQ ID NO:1777)

[4126] 6x IL2NFAT miniP

[4127] (DNA)

[4128] Agaacatttctctggcctaactggccggtaccggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtggaggaaaaactgtttcatacagaaggcgtactagtagagggtatataatggaagctcgacttccagctcgagagacccaatgctagccaccatgg(SEQ ID NO:1778)

[4129] (氨基酸)

[4130] RTFLWPNWPVPEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVEEKLFHTEGVLVEGI*WKLDFQLERPNASHHG(SEQ ID NO:1779)

[4131] 人NME1

[4132] (DNA)

[4133] atggccaactgtgagcgtaccttcattgcgatcaaaccagatggggtccagcggggtcttgtgggagagattatcaagcgttttgagcagaaaggattccgccttgttggtctgaaattcatgcaagcttccgaagatcttctc

aaggaacactacgttgacctgaaggaccgtccattctttgccggcctggtgaaatacatgcactcagggccggtag
ttgccatggtctgggaggggctgaatgtggtgaagacgggccgagtcatgctcggggagaccaaccctgcagactc
caagcctgggaccatccgtggagacttctgcatacaagttggcaggaacattatacatggcagtgattctgtggag
agtgcagagaaggagatcggcttgtggtttcaccctgaggaactggtagattacacgagctgtgctcagaactgga
tctatgaatga(SEQ ID NO:1780)

[4134] (氨基酸)

[4135] MANCERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFEQKGFRLVGLKFMQASEDLLKEHYVDLKDRPFFAGLVKYM
HSGPVVAMVWEGLNVVKTGRVMLGETNPADSKPGTIRGDFCIQVGRNIIHGSDSVESAEKEIGLWFHPEELVDYTS
CAQNWIYE-(SEQ ID NO:1781)

[4136] 人NME7

[4137] (DNA)

[4138] atgaatcatagtgaaagattcgttttcattgcagagtggtatgatccaaatgcttcacttcttcgacg
ttatgagcttttatttacccaggggatggatctgttgaaatgcatgatgtaaagaatcatcgcacctttttaaag
cggaccaaatatgataacctgcacttggaagatttatttataggcaacaaagtgaatgtcttttctcgacaactgg
tattaattgactatggggatcaatatacagctcgccagctgggcagtaggaaagaaaaaacgctagccctaattaa
accagatgcaatatcaaaggctggagaaataattgaaataataaacaaagctggatttactataaccaaactcaaa
atgatgatgctttcaaggaaagaagcattggattttcatgtagatcaccagtcaagacccttttcaatgagctga
tccagtttattacaactggtcctattattgccatggagatttaagagatgatgctatatgtgaatggaaaagact
gctgggacctgcaaactctggagtggcacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttggaacagatggc
ataagaaatgcagcgcatggccctgattcttttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttccttcaagtg
gaggttgtgggccggcaaacactgctaaatttactaattgtacctgttgcattgttaaaccccatgctgtcagtga
aggactgttgggaaagatcctgatggctatccgagatgcaggttttgaaatctcagctatgcagatgttcaatatg
gatcgggttaatgttgaggaattctatgaagtttataaaggagtagtgaccgaatatcatgacatggtgacagaaa
tgtattctggcccttgtgtagcaatggagattcaacagaataatgctacaaagacatttcgagaattttgtggacc
tgctgatcctgaaattgcccggcatttacgccctggaactctcagagcaatctttggtaaaactaagatccagaat
gctgttcactgtactgatctgccagaggatggcctattagaggttcaatacttcttcaagatcttggataattag
(SEQ ID NO:1782)

[4139] (氨基酸)MNHSERFVFIAEWYDPNASLLRRYELLFYPGDGSVEMHDVKNHRTFLKRTKYDNLHLEDL
FIGNKVNVFSRQLVLIDYGDQYTARQLGSRKEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDF
HVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDSFA
SAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVY
KGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGL
LEVQYFFKILDN-(SEQ ID NO:1783)

[4140] 本领域技术人员将认识到或者仅仅使用常规实验能够确定本文具体描述的本发明的具体实施方案的许多等效方案。

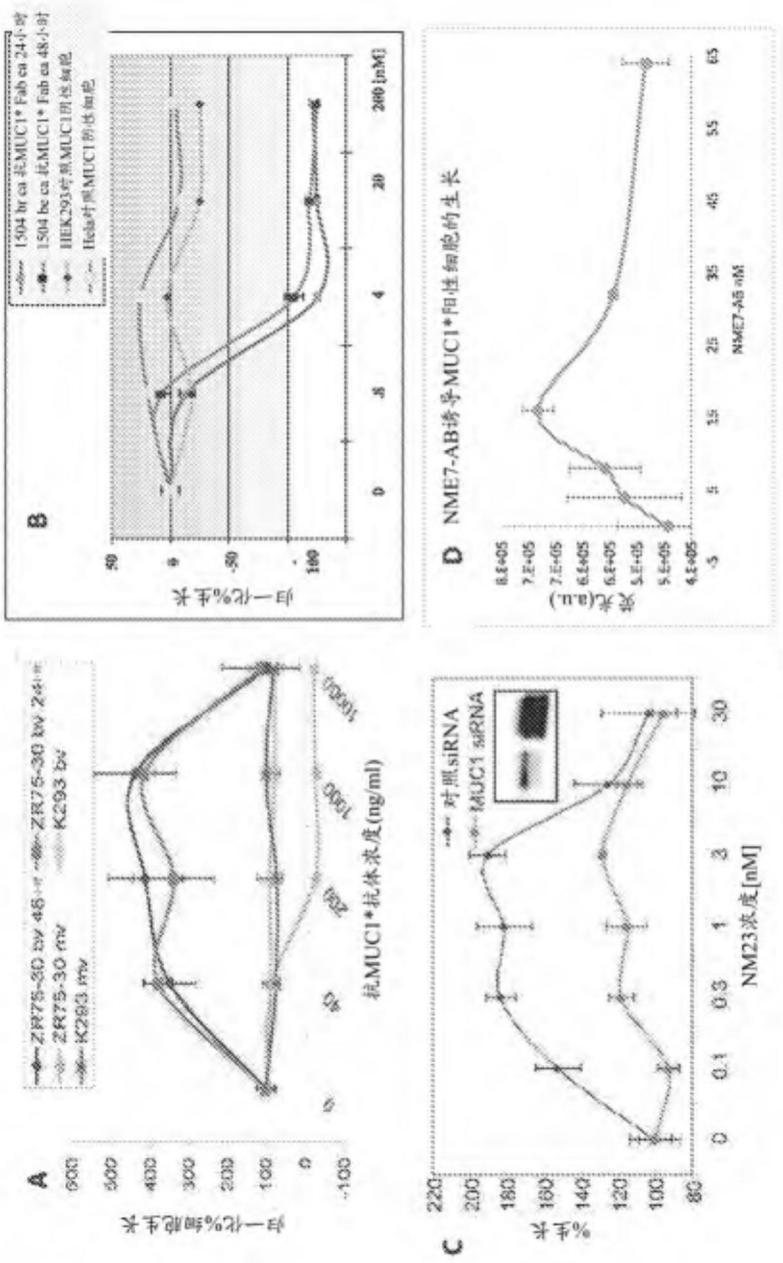

B
D NME7-AB诱导MUC1*阳性细胞的生长
NME7-AB nM
C
NM23浓度[nM]
A
抗MUC1*抗体浓度(ng/ml)

图1

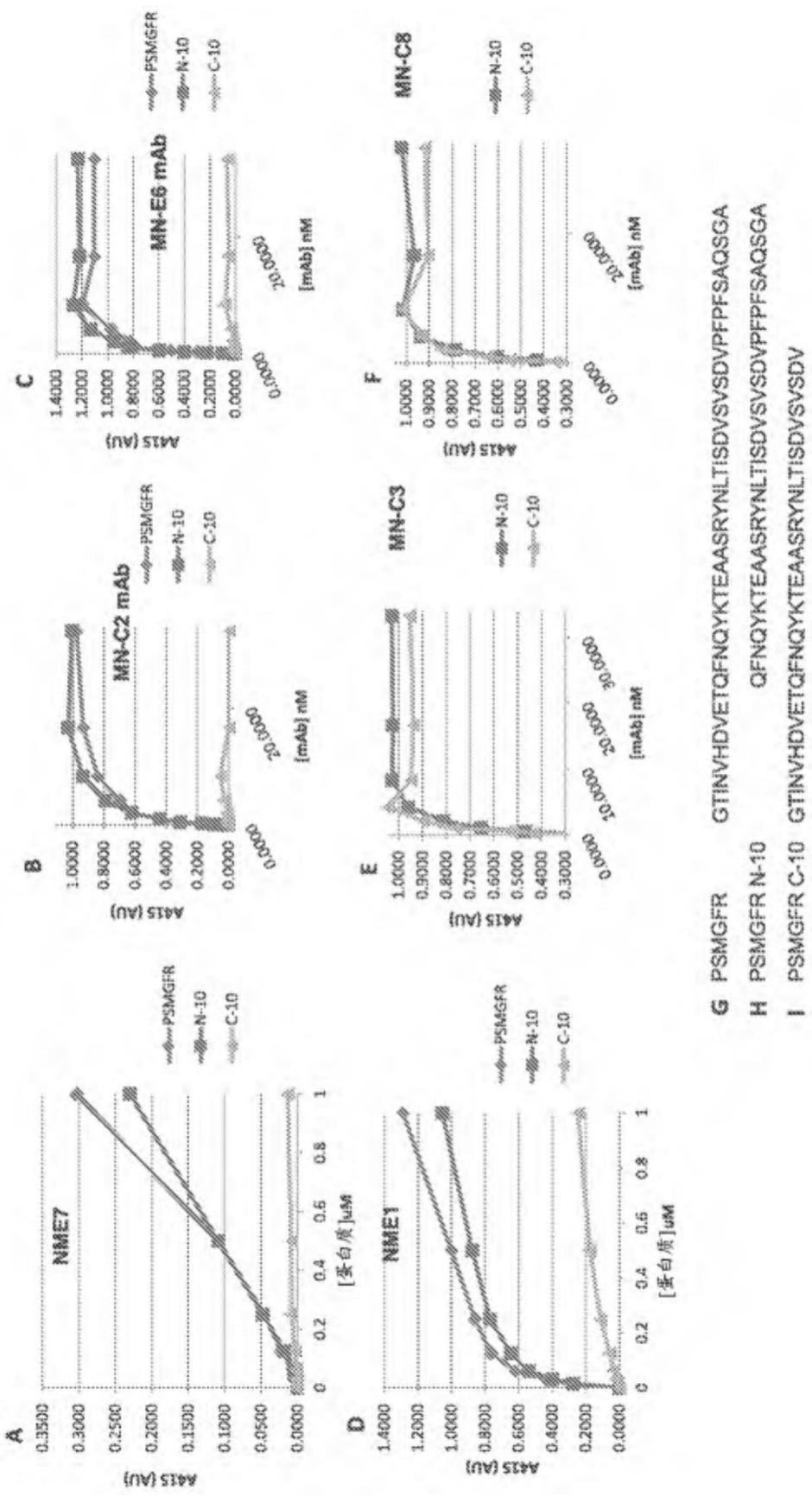

A
NME7
B
MN-C2 mAb
C
MN-E6 mAb
D
NME1
E
MN-C3
F
MN-C8
PSMGFR
N-10
C-10
A415 (AU)
[蛋白质]uM
[mAb] nM
G PSMGFR GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
H PSMGFR N-10 QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
I PSMGFR C-10 GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV

图2

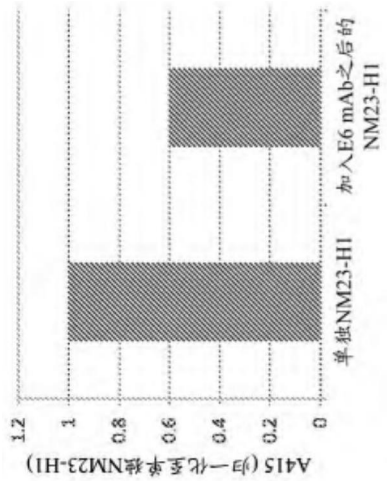

A415 (归一化至单独NM23-H1)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
单独NM23-H1
加入E6 mAb之后的NM23-H1

图3A

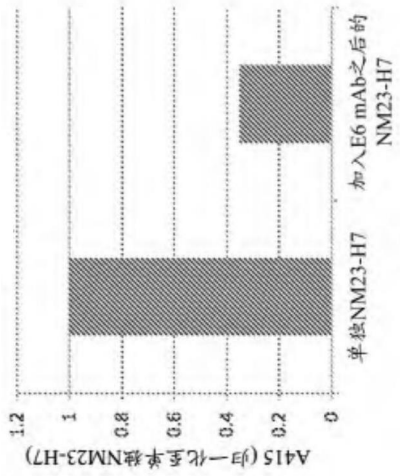

A415 (归一化至单独NM23-H7)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
单独NM23-H7
加入E6 mAb之后的NM23-H7

图3B

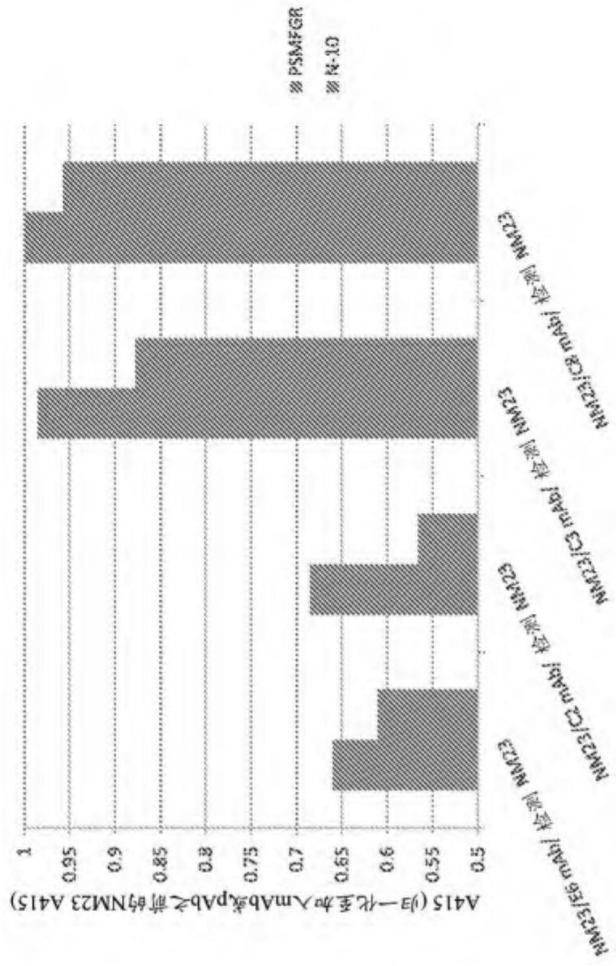

PSMFGR
N-1D
1
0.95
0.9
0.85
0.8
0.75
0.7
0.65
0.6
0.55
0.5
A415 (归一化表达)
NM23/6F6 mAb
NM23/3C10 mAb
NM23/3F8 mAb
NM23/2H2 mAb

图3C

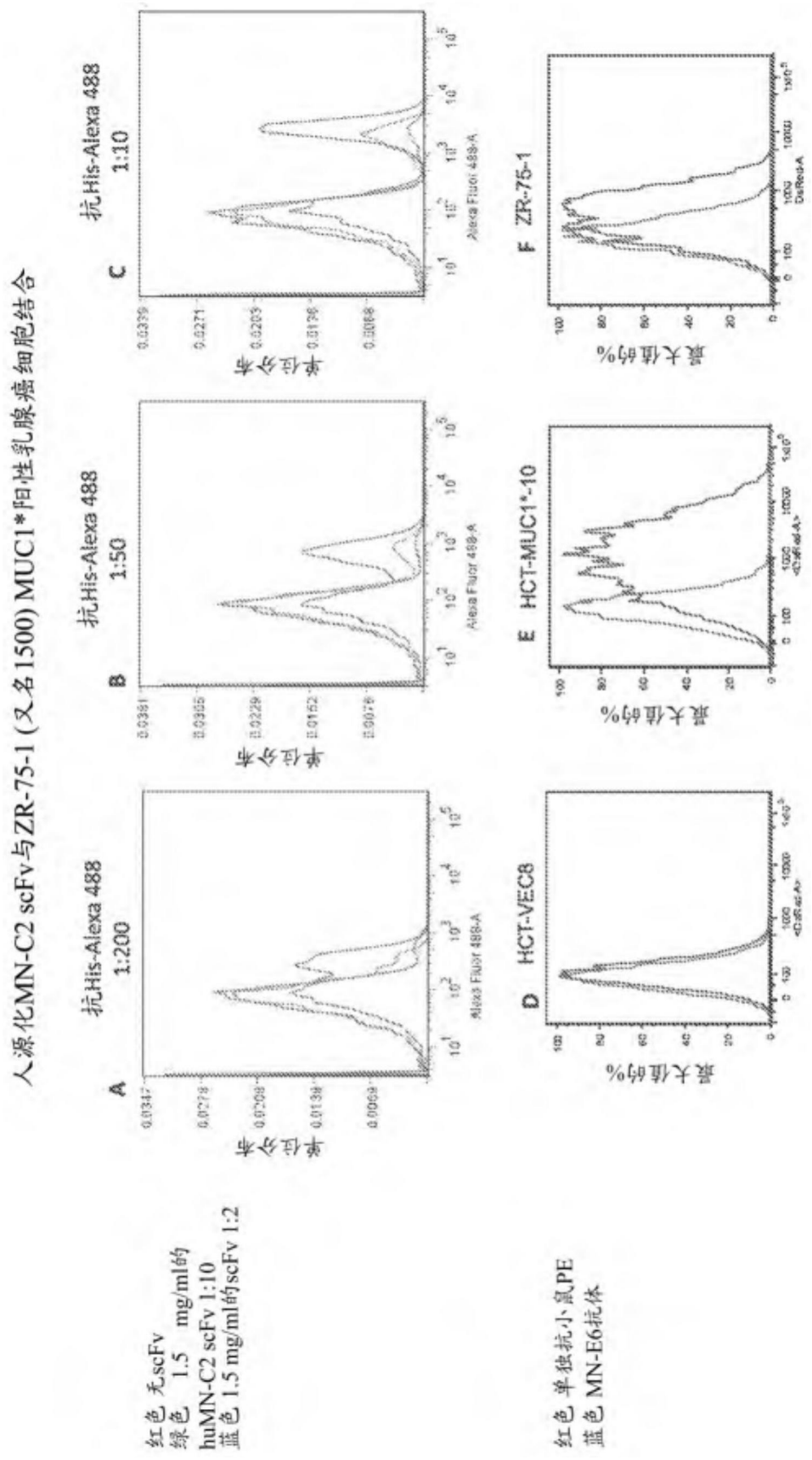

人源化MN-C2 scFv与ZR-75-1 (又名1500) MUC1*阳性乳腺癌细胞结合
A
抗His-Alexa 488
1:200
B
抗His-Alexa 488
1:50
C
抗His-Alexa 488
1:10
单位分布
Alexa Fluor 488-A
D HCT-VEC8
E HCT-MUC1*-10
F ZR-75-1
最大值的%
红色 无scFv
绿色 1.5 mg/ml的huMN-C2 scFv 1:10
蓝色 1.5 mg/ml的scFv 1:2
红色 单独抗小鼠PE
蓝色 MN-E6抗体

图4

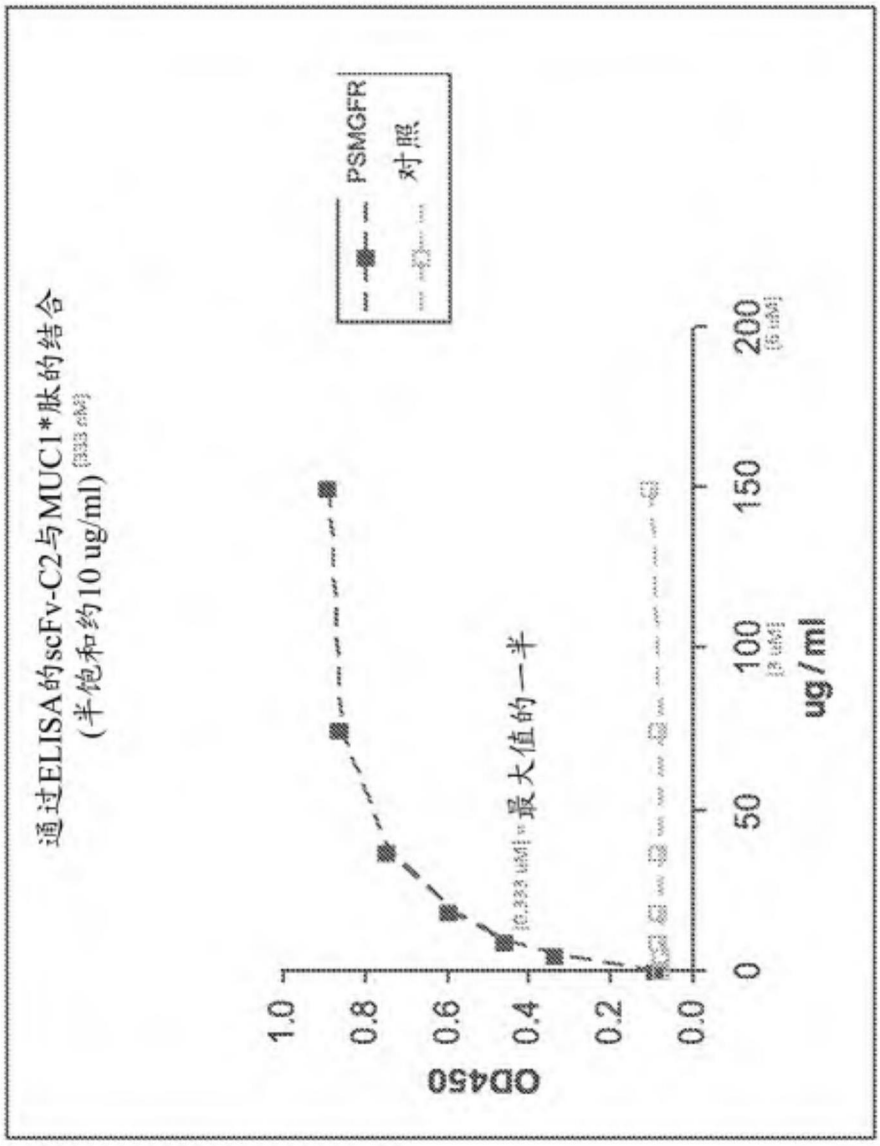

通过ELISA的scFv-C2与MUC1*肽的结合
(半饱和约10 ug/ml)
PSMGFR
对照
OD450
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
50
100
150
200
ug/ml
最大值的一半

图5

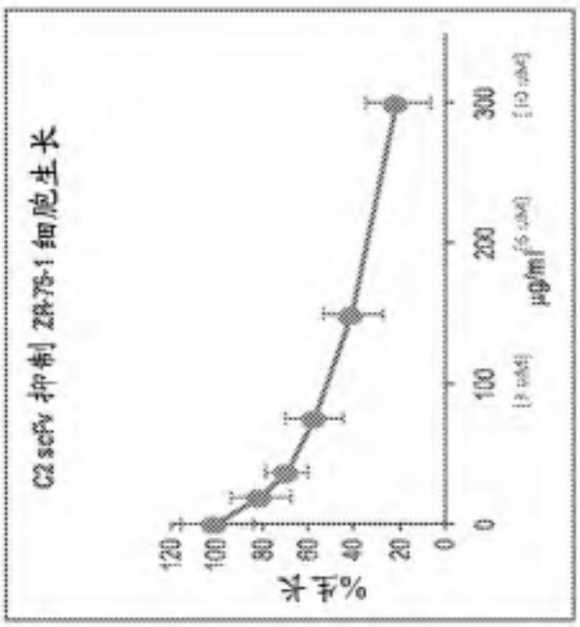

C2 scFv 抑制 ZR-75-1 细胞生长
%生长
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300

图6A

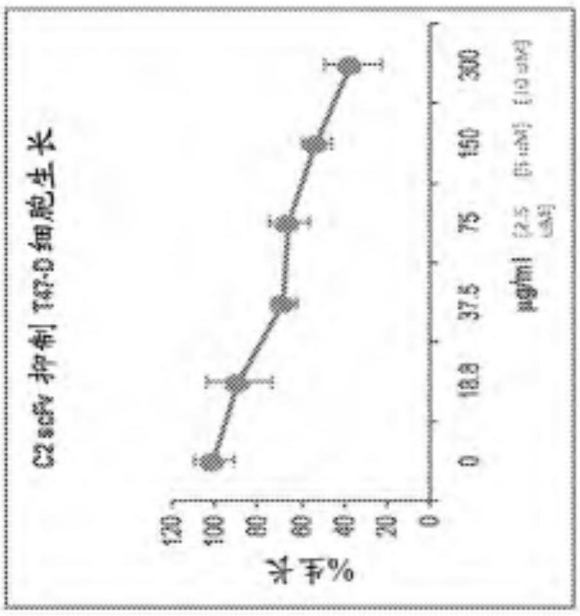

C2 scFv 抑制 T47-D 细胞生长
%生长
120
100
80
60
40
20
0
0
18.8
37.5
75
150
300

图6B

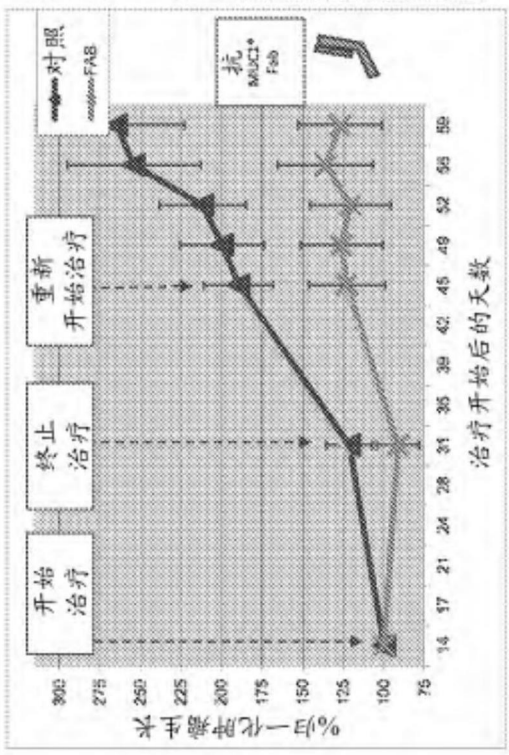

开始治疗
终止治疗
重新开始治疗
对照
FAB
抗MUC1*Fab
%original肿瘤生长
治疗开始后的天数

图 7A

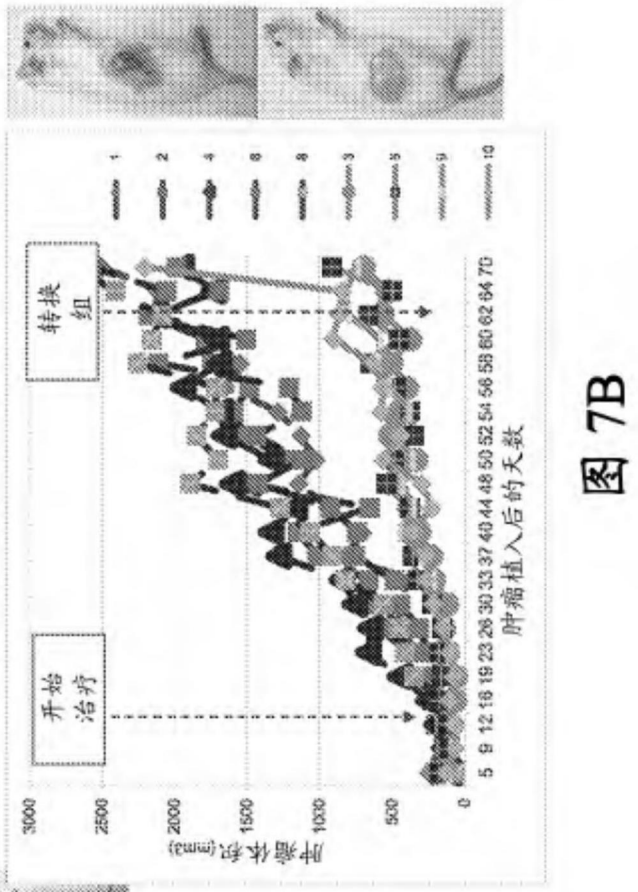

开始治疗
转换组
肿瘤体积(mm³)
肿瘤植入后的天数

图 7B

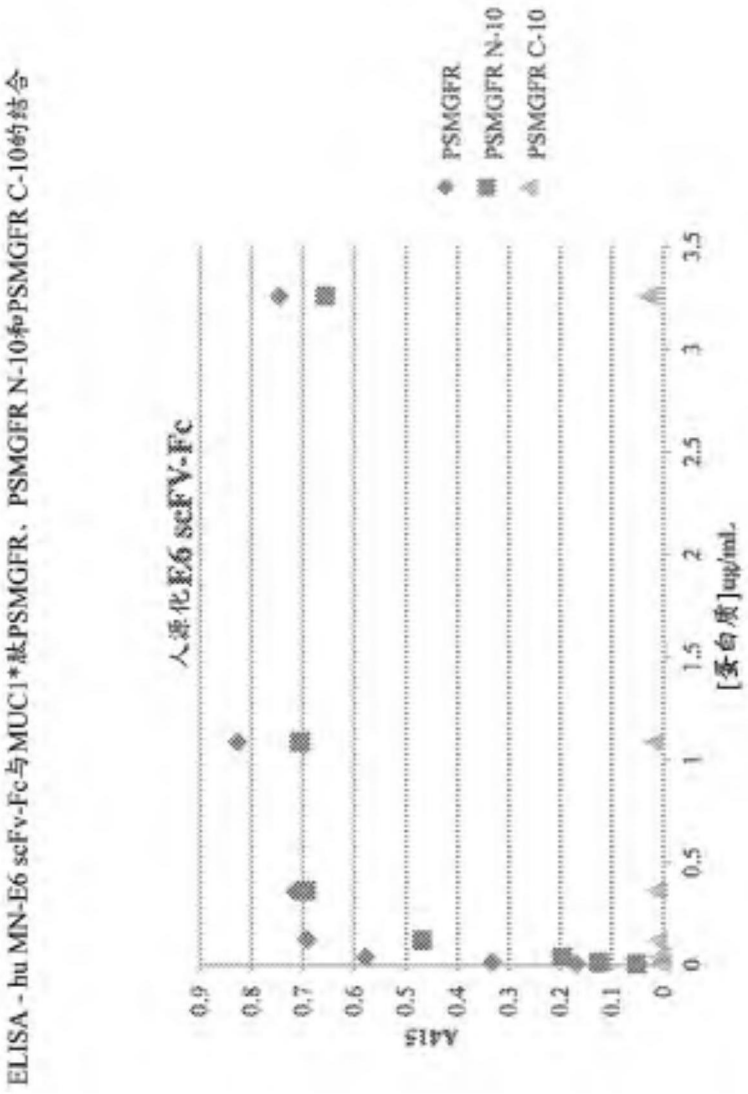

ELISA - hu MN-E6 scFv-Fc与MUC1*肽PSMGFR、PSMGFR N-10和PSMGFR C-10的结合
人源化E6 scFV-Fc
PSMGFR
PSMGFR N-10
PSMGFR C-10
A415
[蛋白质]ug/mL
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5

图8


ELISA-小鼠单克隆MN-C3、人源化MN-C3和人源化MN-C3 scFv-Fc与MUC1*肽PSMGFR、PSMGFR N-10和PSMGFR C-10的结合
小鼠C3 IgG
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
0.0000 0.5000 1.0000 1.5000 2.0000 2.5000
PSMGFR
PSMGFR N-10
PSMGFR C-10

图 9A

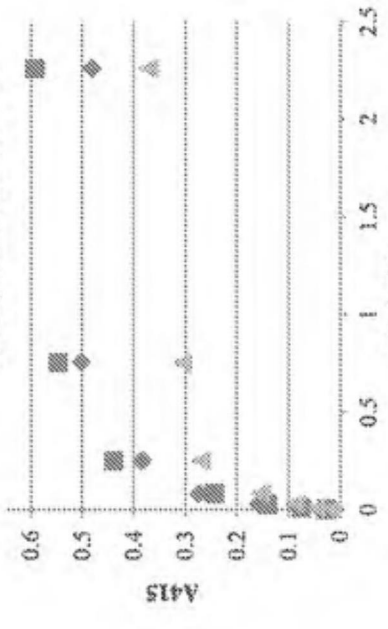

纯化的人源化 C3 scFV-Fc
A415
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 0.5 1 1.5 2 2.5
[蛋白质]ug/mL
PSMGFR
PSMGFR N-10
PSMGFR C-10

图 9B

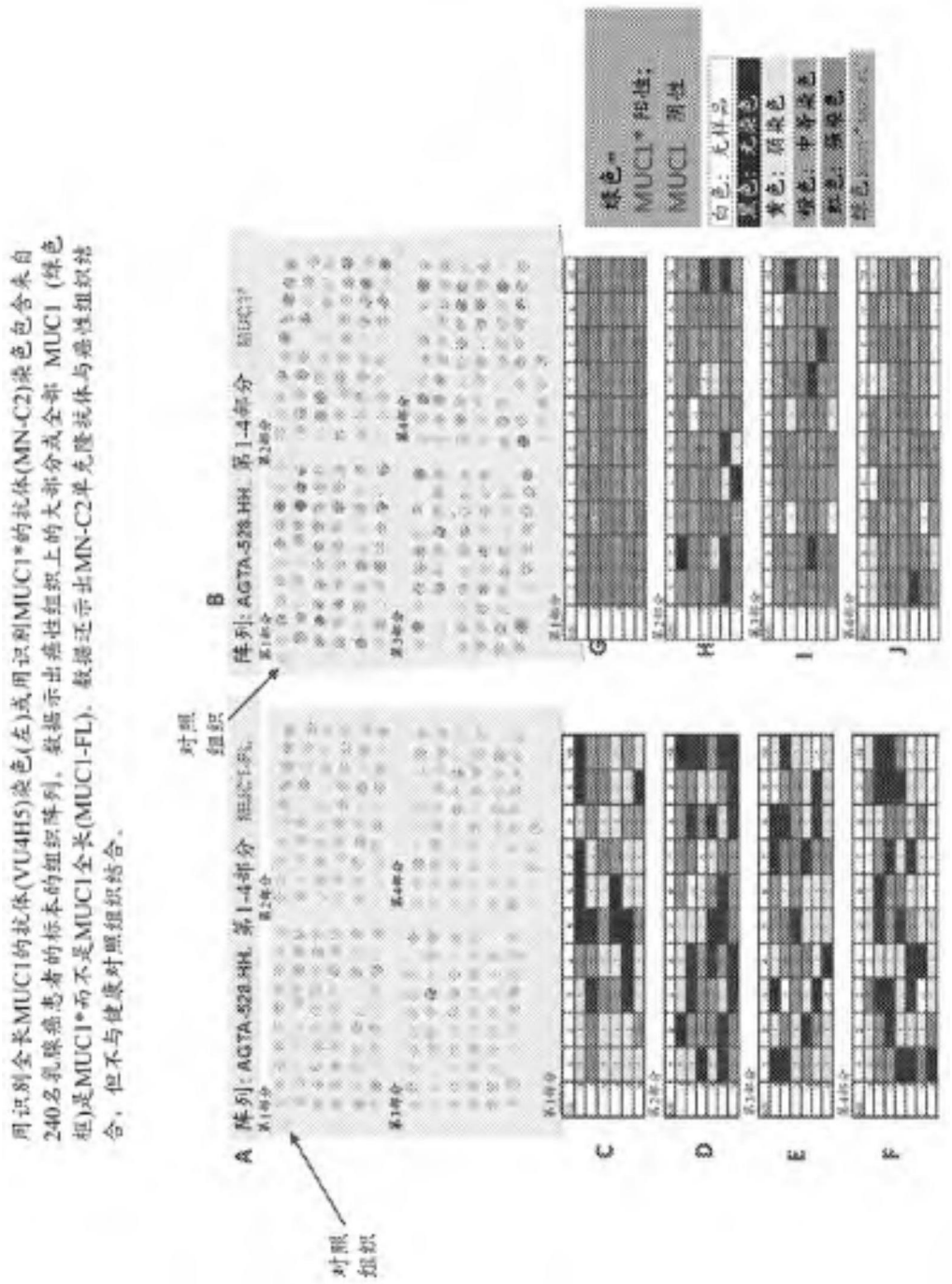

用识别全长MUC1的抗体(VU4H5)染色(左)或用识别MUC1*的抗体(MN-C2)染色色含来自240名乳腺癌患者的标本的组织阵列。数据示出癌性组织上的大部分或全部 MUC1 (绿色组)或MUC1*而不是MUC1全长(MUC1-FL)。数据还示出MN-C2单克隆抗体与癌性组织结合，但不与健康对照组织结合。
对照组织
A 阵列: AGTA-528-HM, 第1-4部分
对照组织
B 阵列: AGTA-528-HM, 第1-4部分
C
D
E
F
G
H
I
J
绿色= MUC1* 阳性; MUC1 阴性
白色: 无样品
黄色: 阴性色
橙色: 中等染色
红色: 强烈色

图10

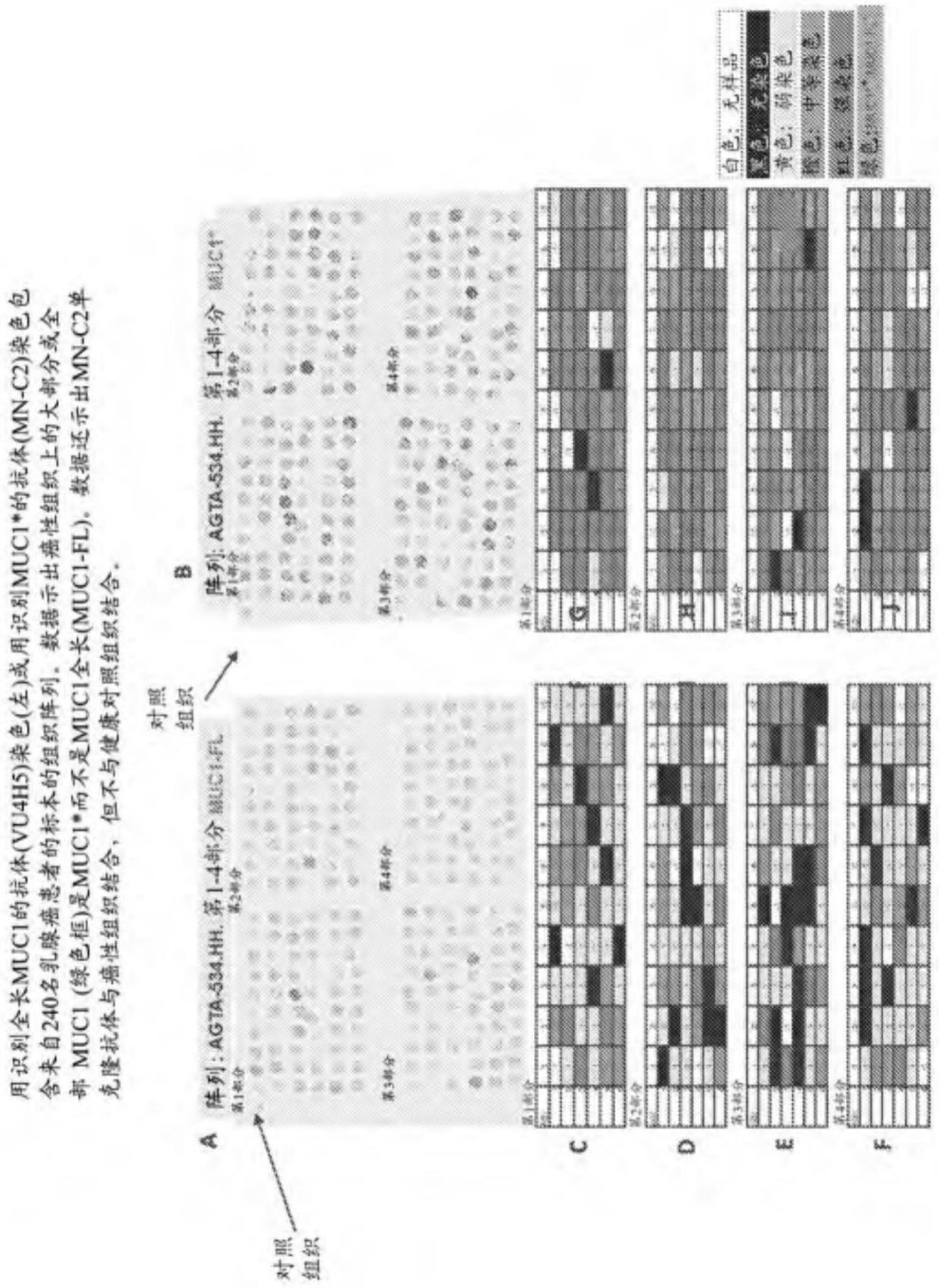

用识别全长MUC1的抗体(VU4H5)染色(左)或用识别MUC1*的抗体(MN-C2)染色包含来自240名乳腺癌患者的标本的组织阵列。数据示出癌性组织上的大部分或全部 MUC1 (绿色框)是MUC1*而不是MUC1全长(MUC1-FL)。数据还示出MN-C2单克隆抗体与癌性组织结合，但不与健康对照组织结合。
对照组织
阵列: AGTA-534.HH. 第1-4部分 MUC1-FL
对照组织
阵列: AGTA-534.HH. 第1-4部分 MUC1*
白色: 无样品
黑色: 无染色
黄色: 弱染色
橙色: 中等染色
红色: 强染色
绿色:

图11

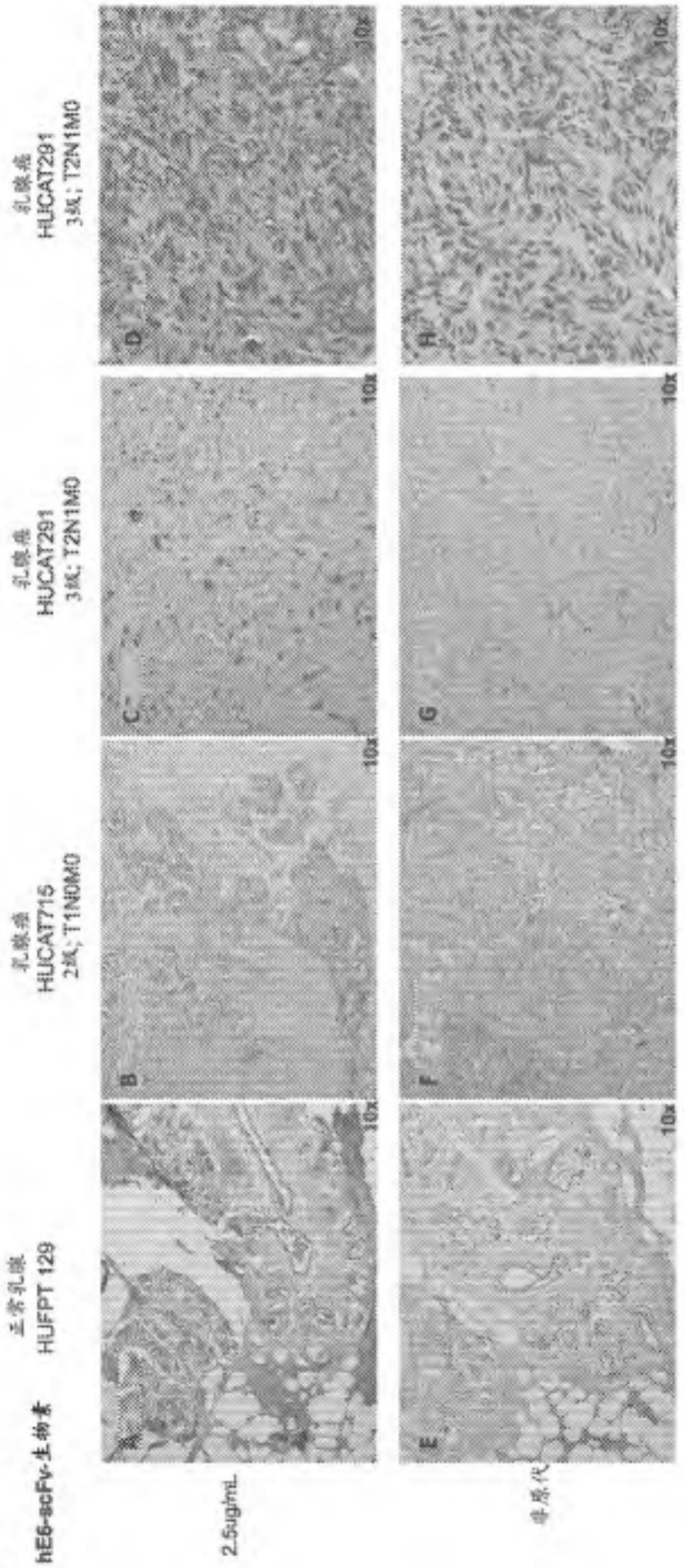

hE6-scFv-生物素
正常乳腺
HUFPT 129
乳腺癌
HUCAT715
2#; T1N0M0
乳腺癌
HUCAT291
3#; T2N1M0
乳腺癌
HUCAT291
3#; T2N1M0
2.5ug/mL
非感染
A
B
C
D
E
F
G
H
10x

图12

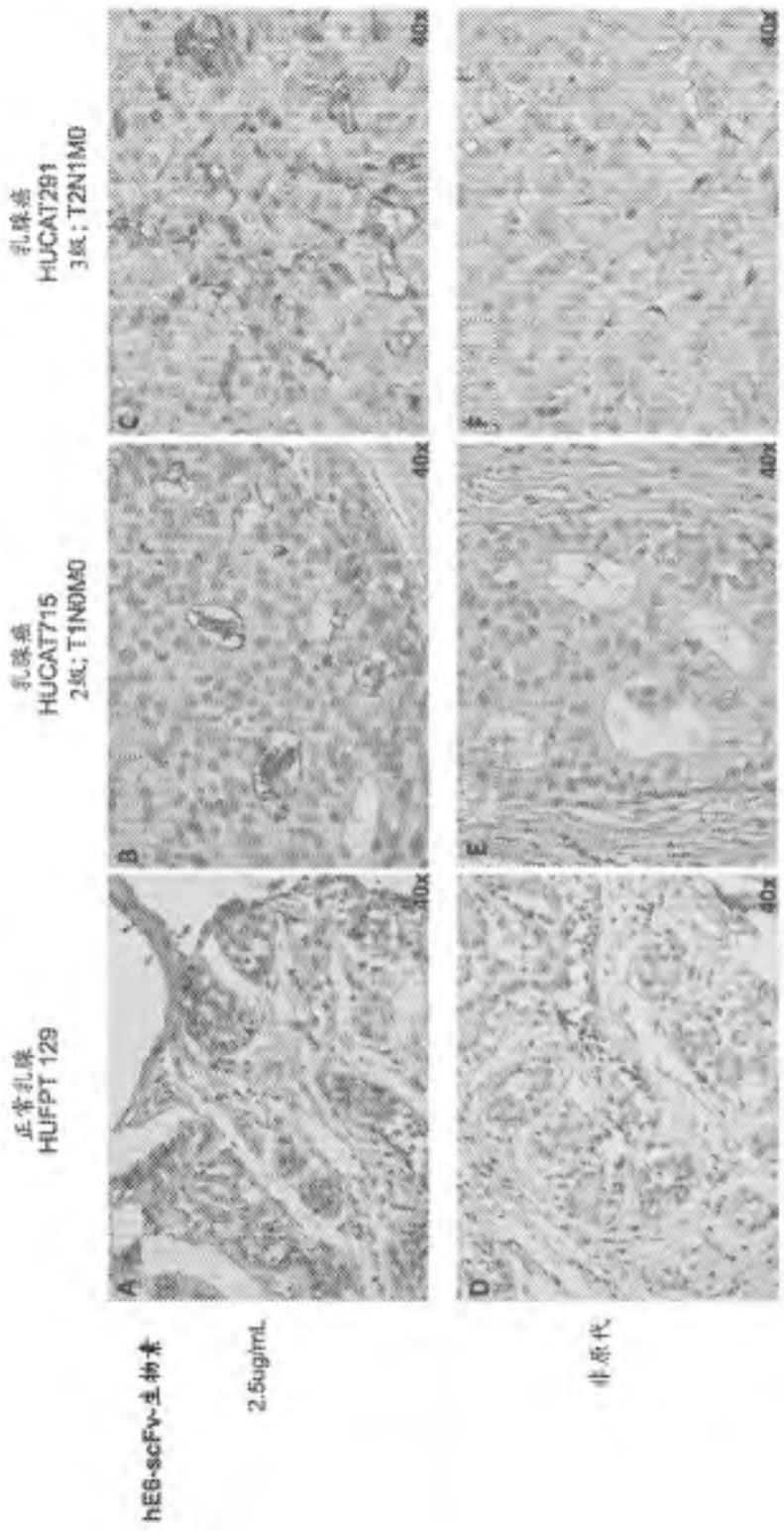

正常乳腺
HUFPT 129
乳腺癌
HUCAT715
2级；T1N0M0
乳腺癌
HUCAT291
3级；T2N1M0
A
B
C
D
E
F
40x
hE6-scFv-生物素
2.5ug/mL
非原代

图13

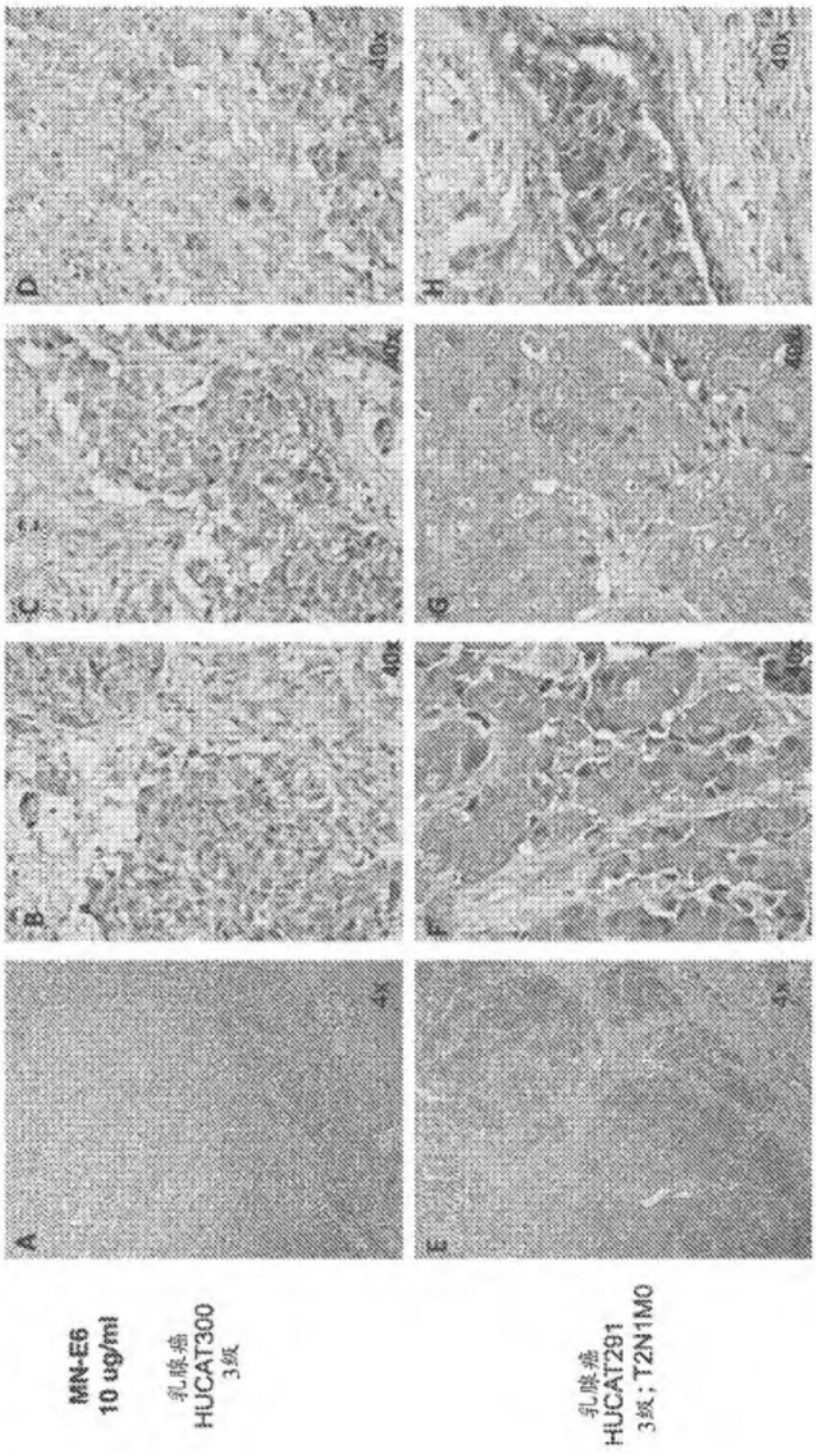

A
4x
B
40x
C
40x
D
40x
E
4x
F
40x
G
40x
H
40x
MN-E6
10 ug/ml
乳腺癌
HUCAT300
3级
乳腺癌
HUCAT291
3级；T2N1M0

图14

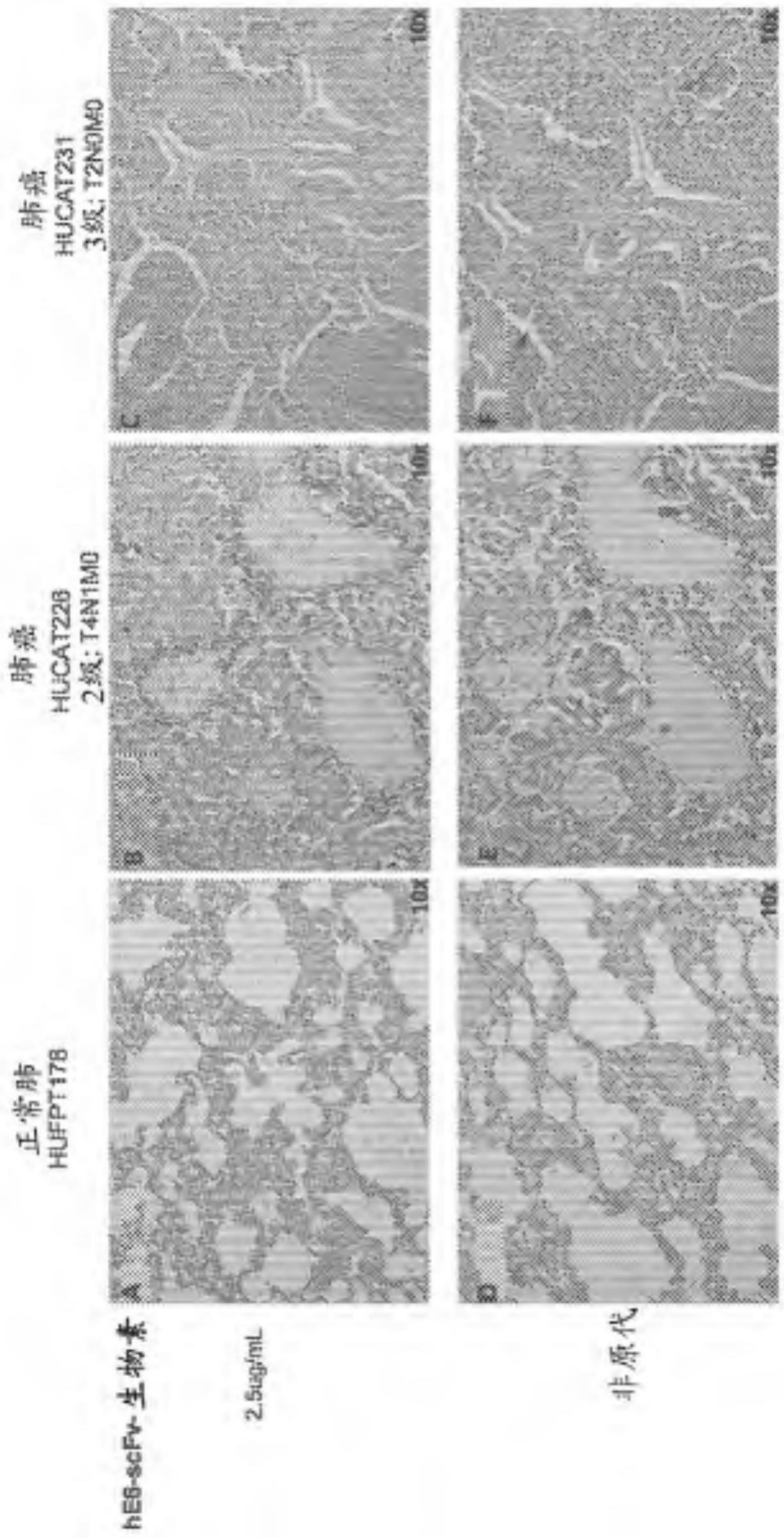

正常肺
HUFPT178
肺癌
HUCAT228
2级; T4N1M0
肺癌
HUCAT231
3级; T2N0M0
hE6-scFv-生物素
2.5ug/mL
非原代
A
B
C
D
E
F
10x

图15

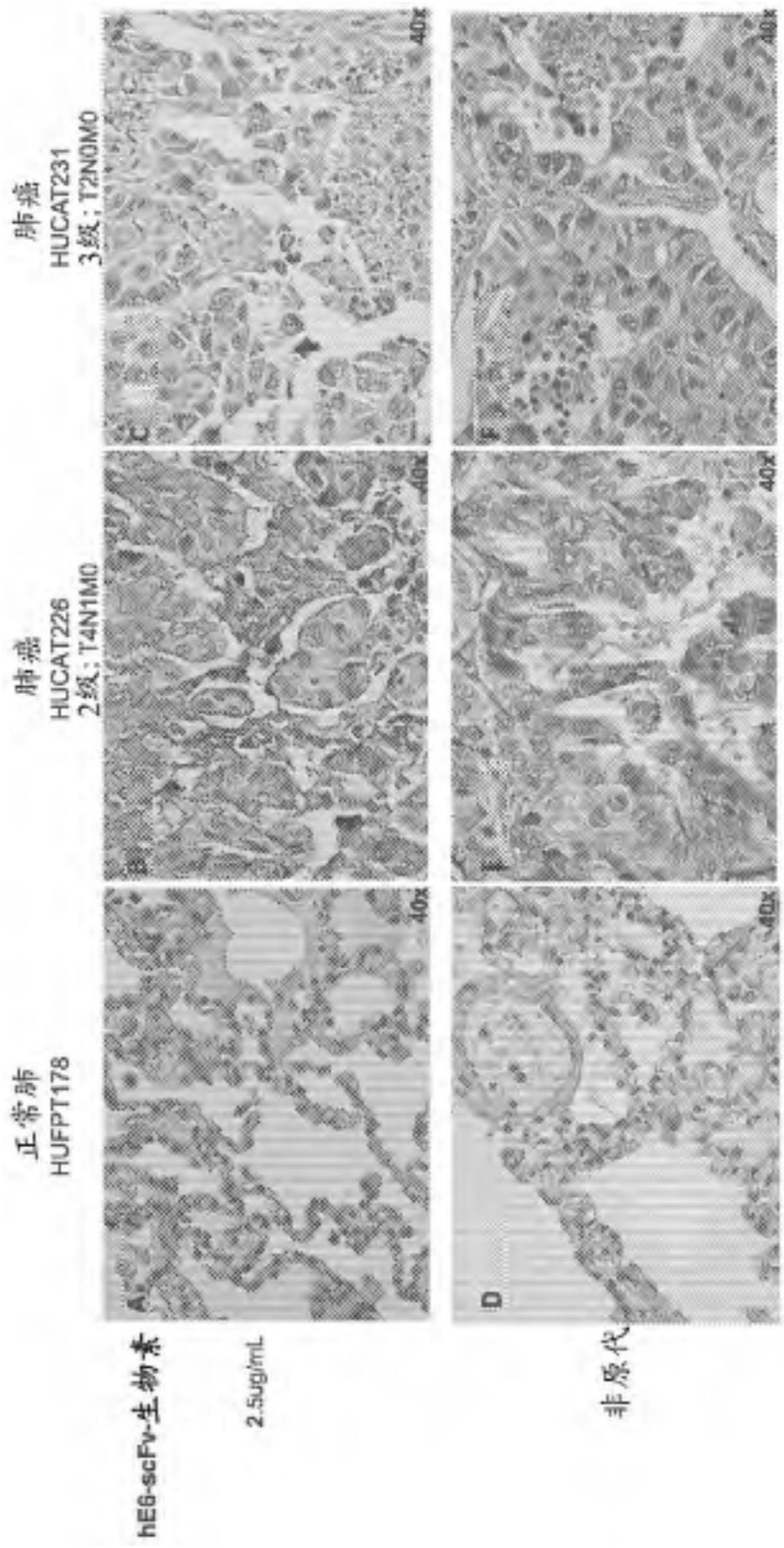

正常肺
HUFPT178
肺癌
HUCAT226
2级；T4N1M0
肺癌
HUCAT231
3级；T2N0M0
hE6-scFv-生物素
2.5ug/mL
非原代
A
B
C
D
E
F
40x

图16

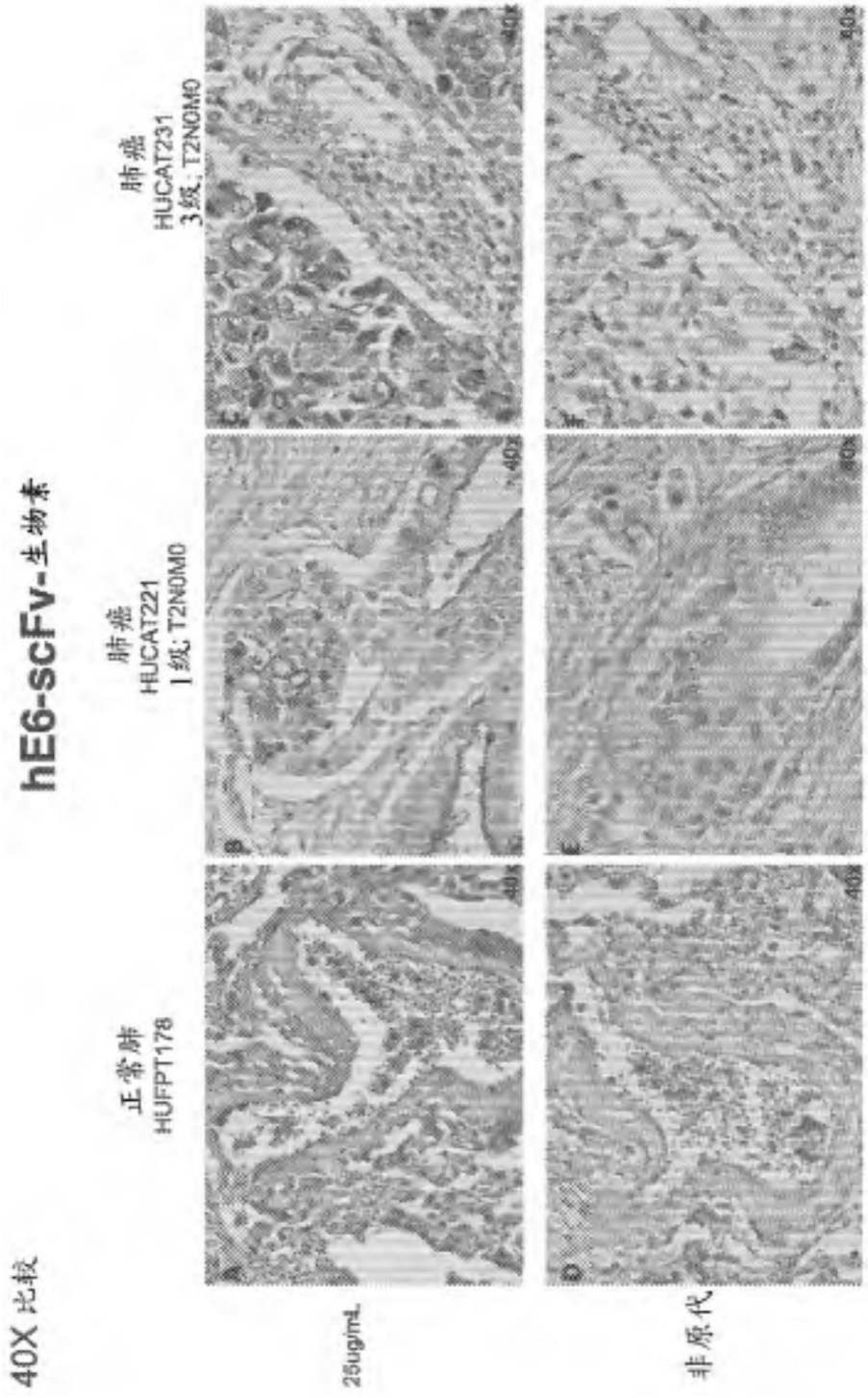

40X 比较
hE6-scFv-生物素
正常肺
HUFPT178
肺癌
HUCAT221
I级; T2N0M0
肺癌
HUCAT231
3级; T2N0M0
25ug/mL
非原代
A
B
C
D
E
F
40x

图17

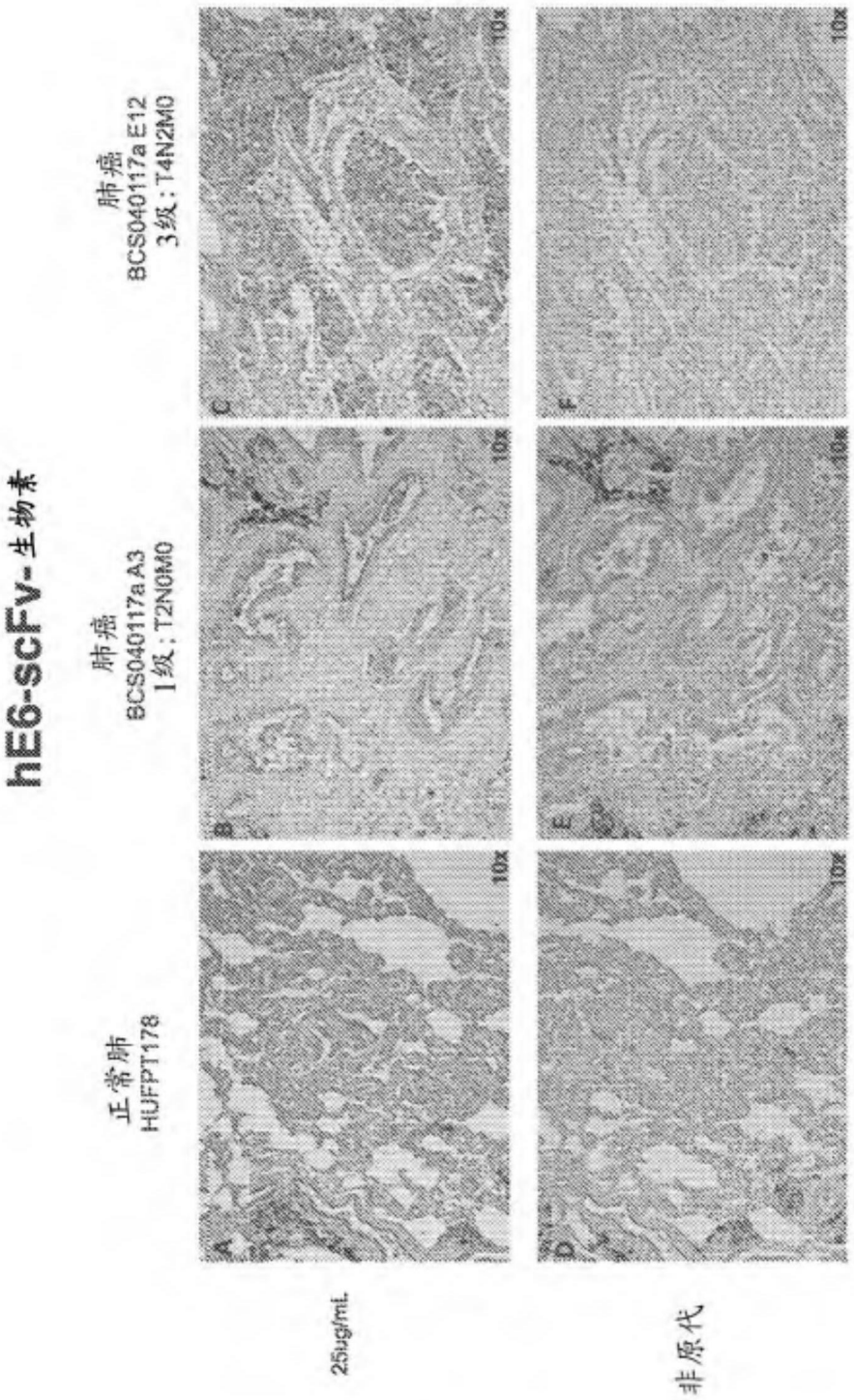

hE6-scFv-生物素
正常肺
HUFPT178
肺癌
BCS040117a A3
1级：T2N0M0
肺癌
BCS040117a E12
3级：T4N2M0
25μg/mL
非原代
A
B
C
D
E
F
10x

图18

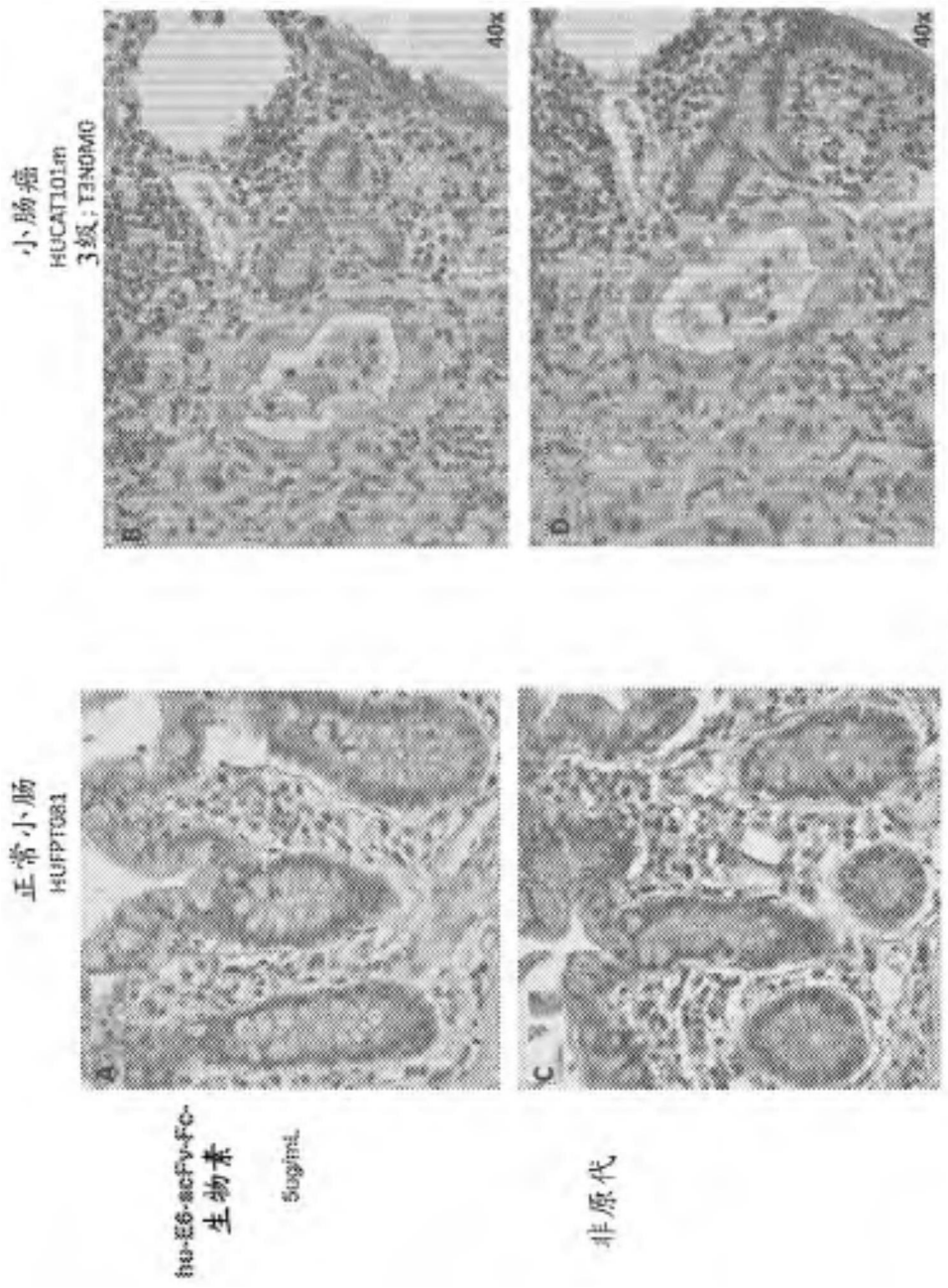

小肠癌
HUCAT101m
3级；T3N0M0
40x
40x
正常小肠
HUFPT081
hu-E6-scFv-Fc-
生物素
5ug/mL
非原代

图19

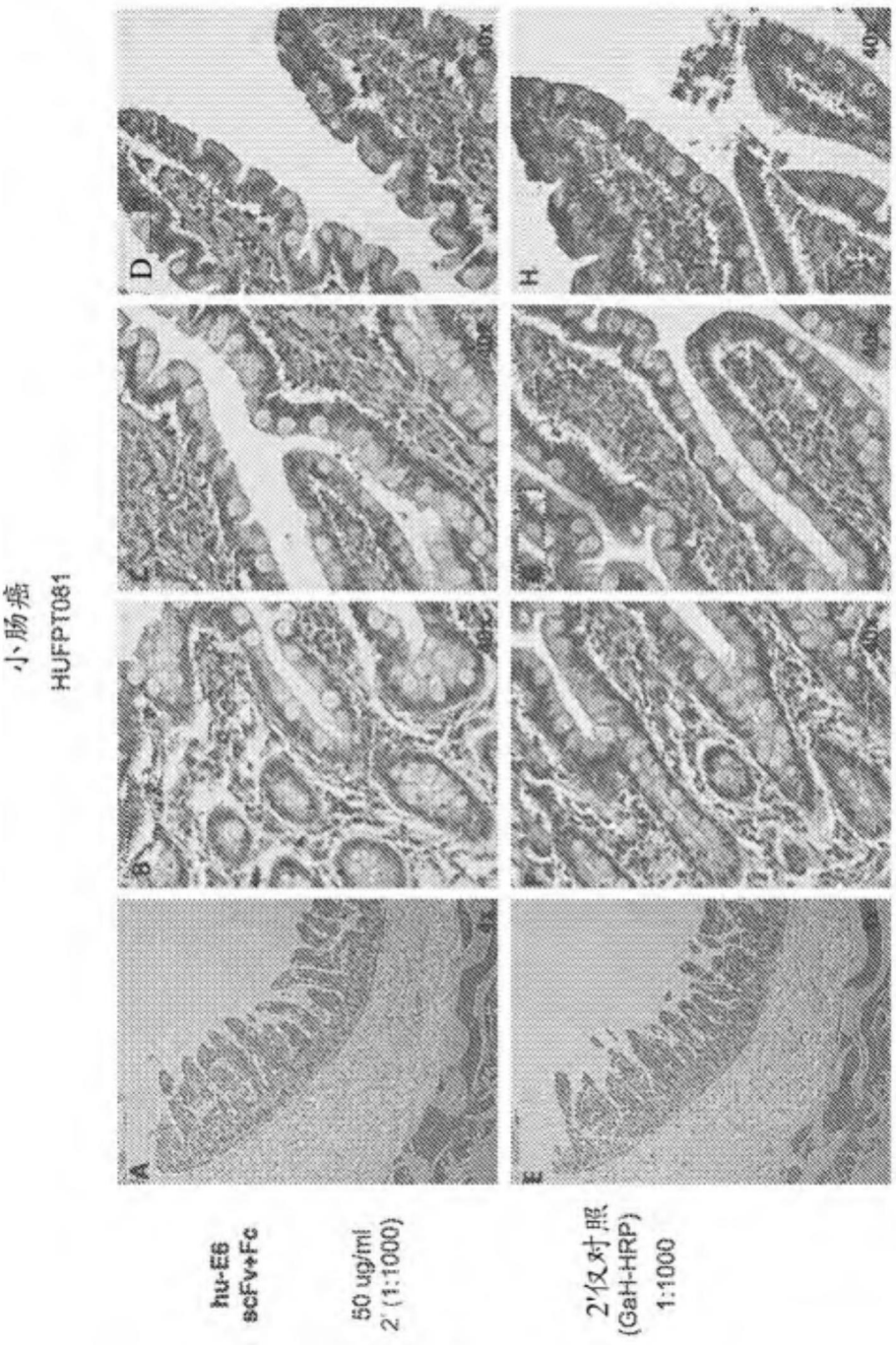

小肠癌
HUFPT081
A
B
C
D
E
F
G
H
hu-E6
scFv+Fc
50 ug/ml
2° (1:1000)
2°仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图20

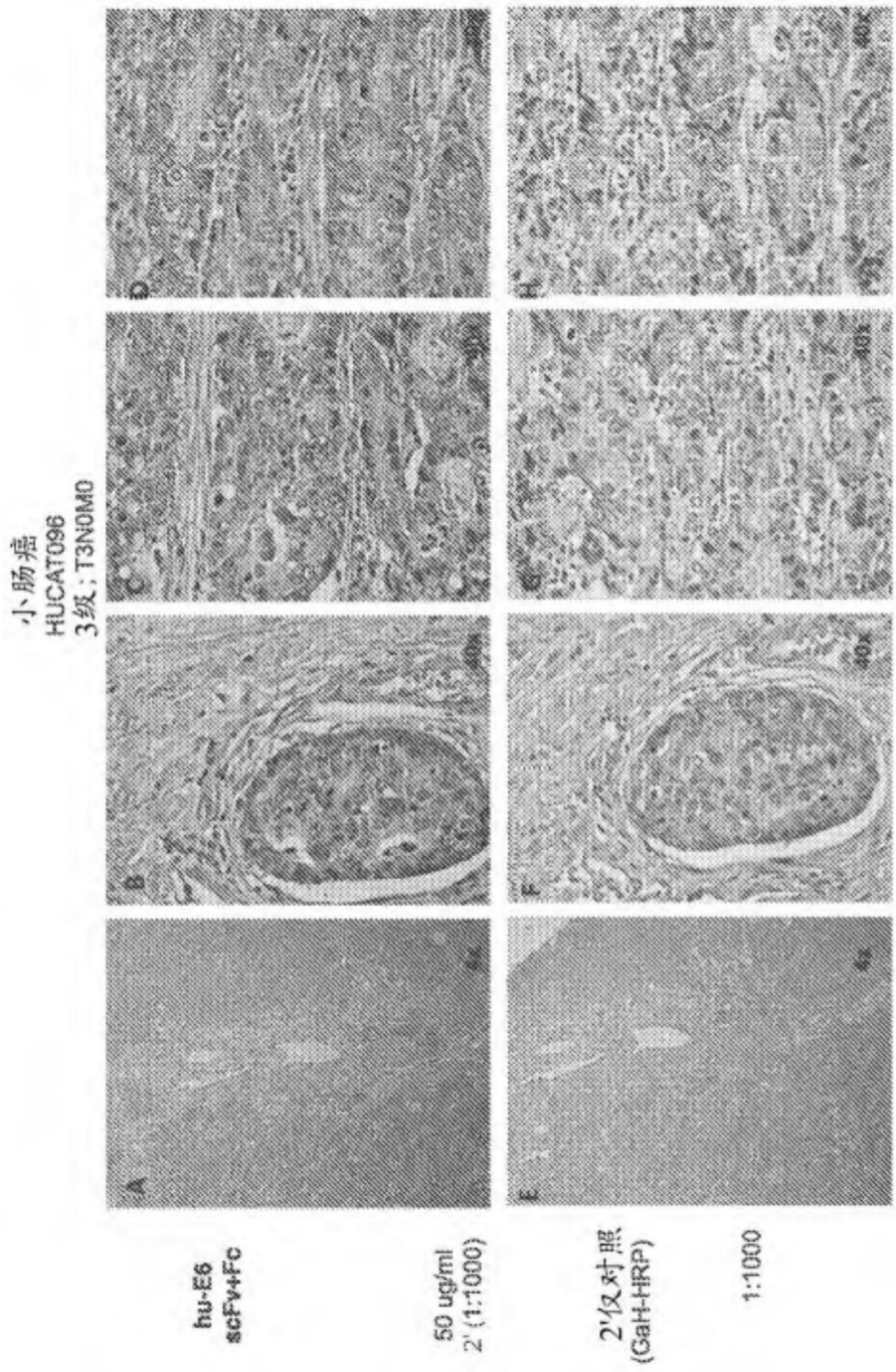

小肠癌
HUCAT096
3级；T3N0M0
A
B
C
D
E
F
G
H
40x
4x
hu-E6
scFv4Fc
50 ug/ml
2'(1:1000)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图21

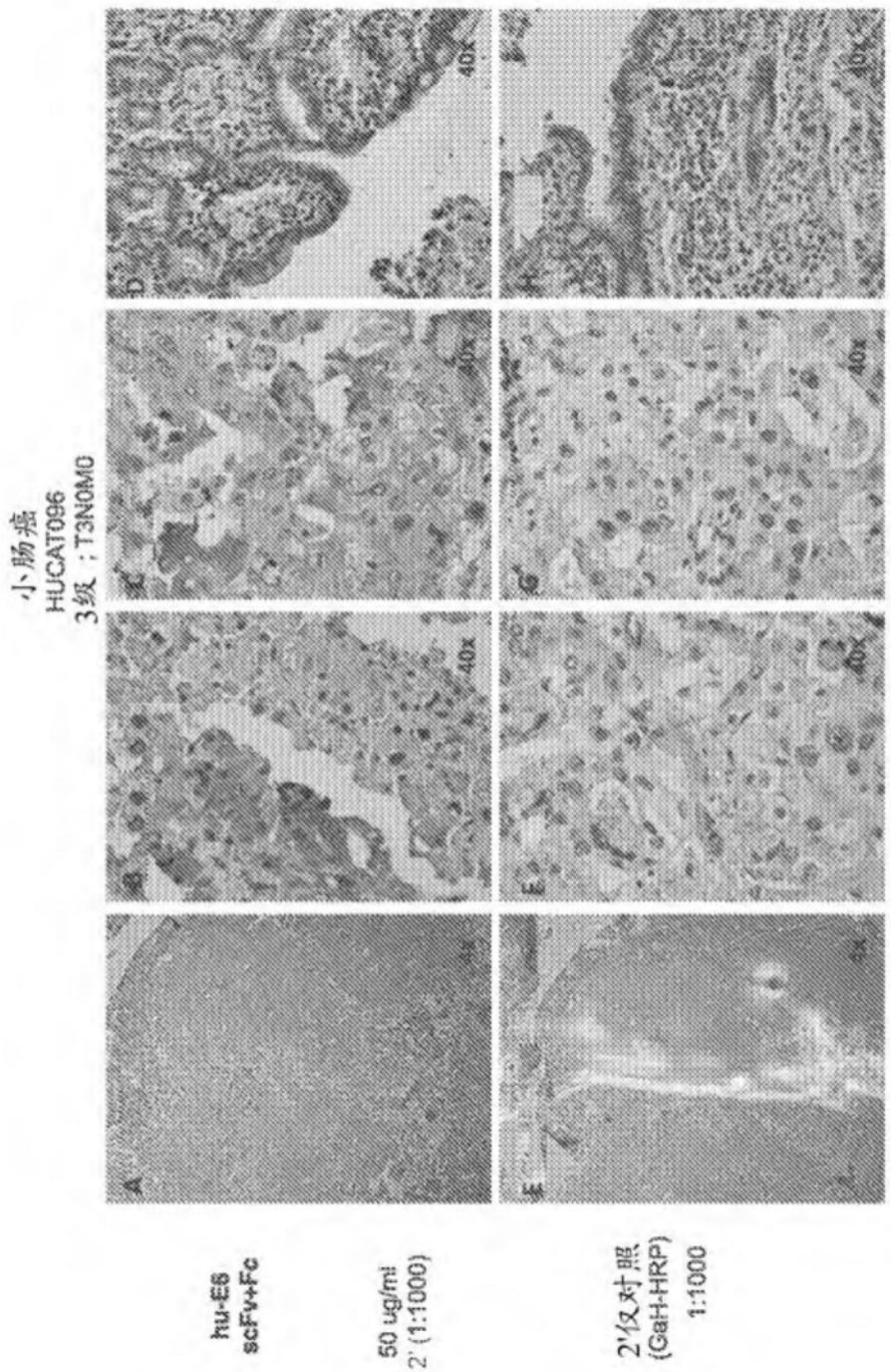

小肠癌
HUCAT096
3级；T3N0M0
A
B
C
D
E
F
G
H
5x
40x
hu-E6
scFv+Fc
50 ug/ml
2°(1:1000)
2°仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图22

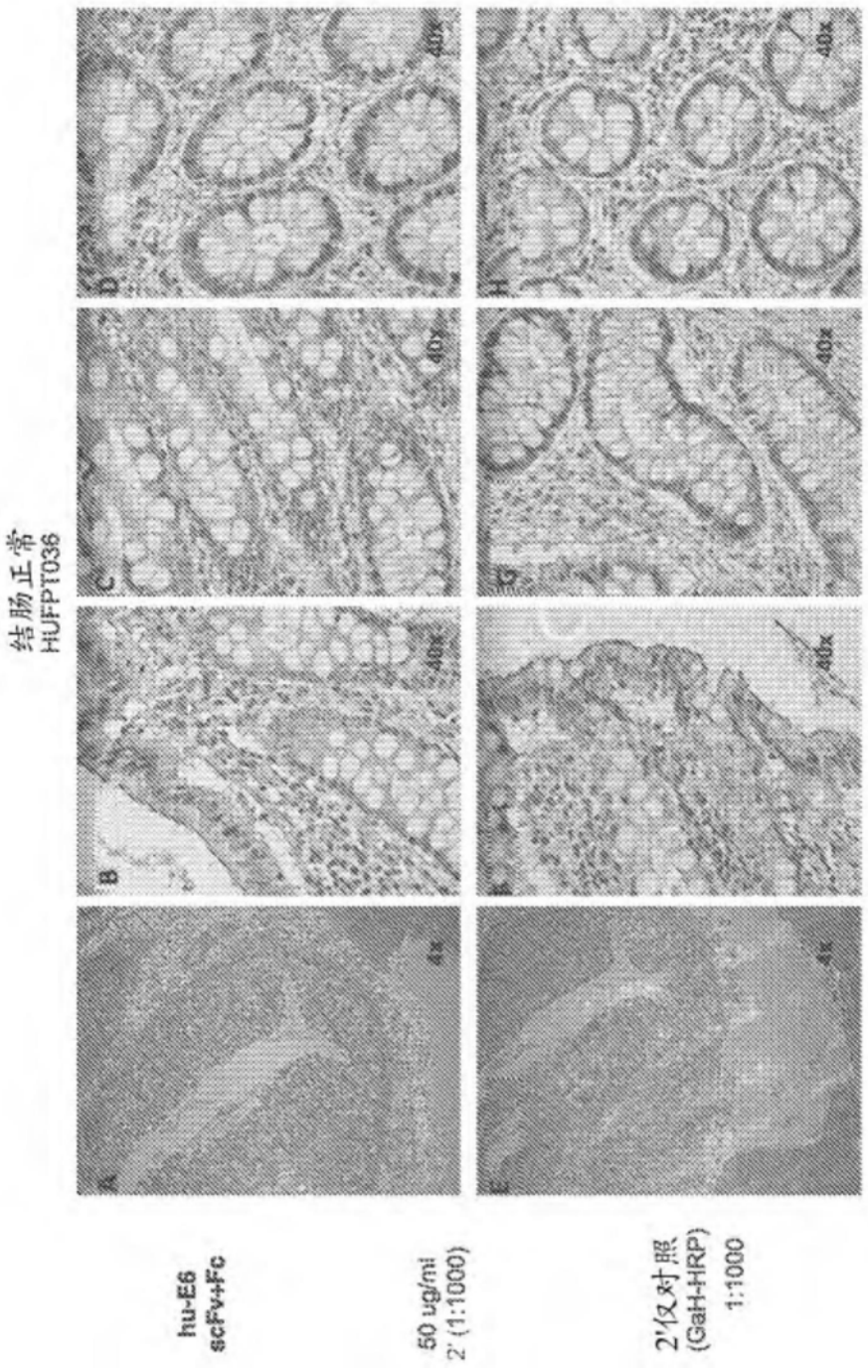

结肠正常
HUFPT036
A
B
C
D
E
F
G
H
4x
40x
hu-E6
scFv-Fc
50 ug/ml
2' (1:1000)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图23

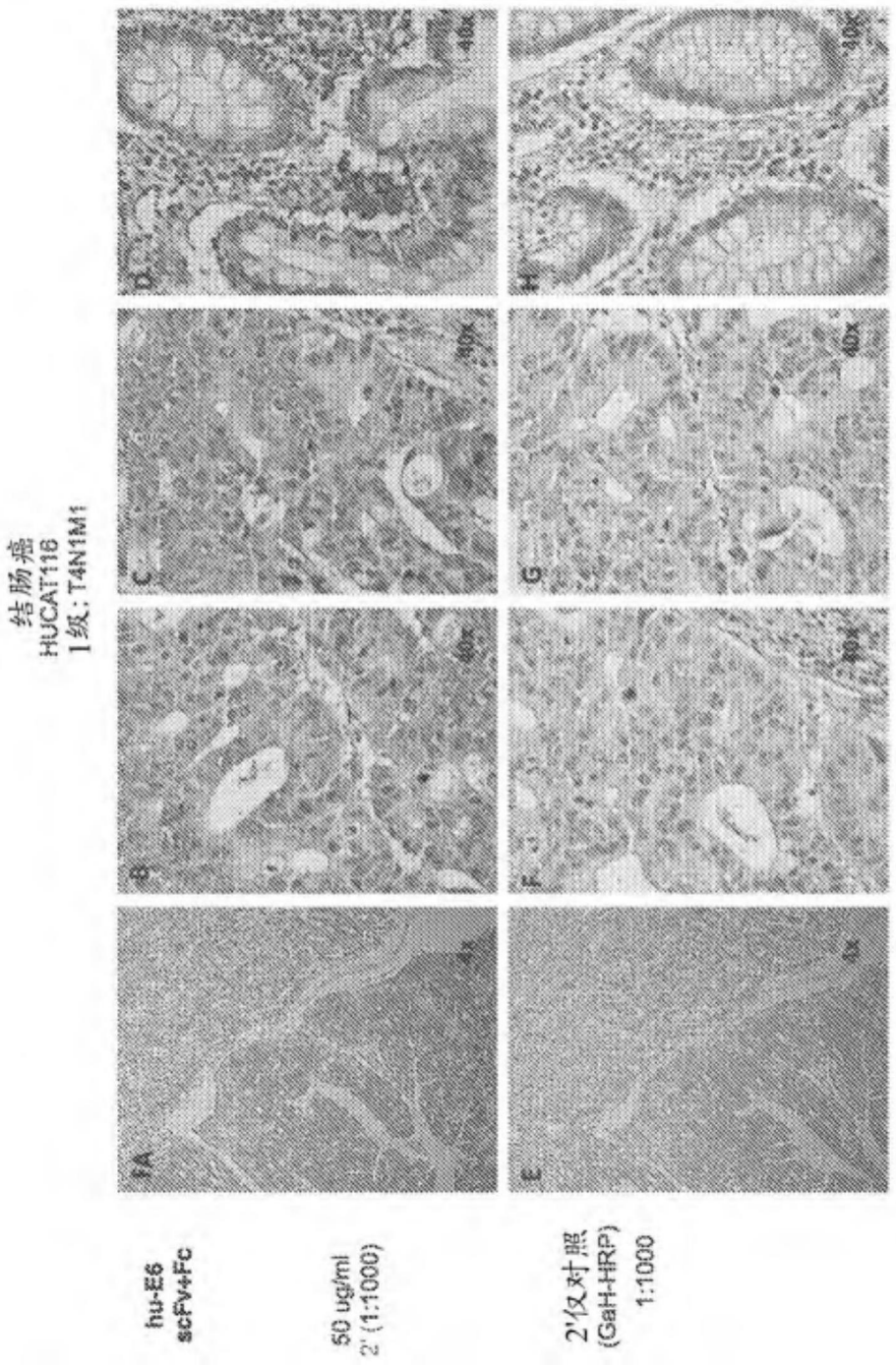

结肠癌
HUCAT116
1级; T4N1M1
hu-E6
scFv+Fc
50 ug/ml
2' (1:1000)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:1000
A
B
C
D
E
F
G
H
4x
40x

图24

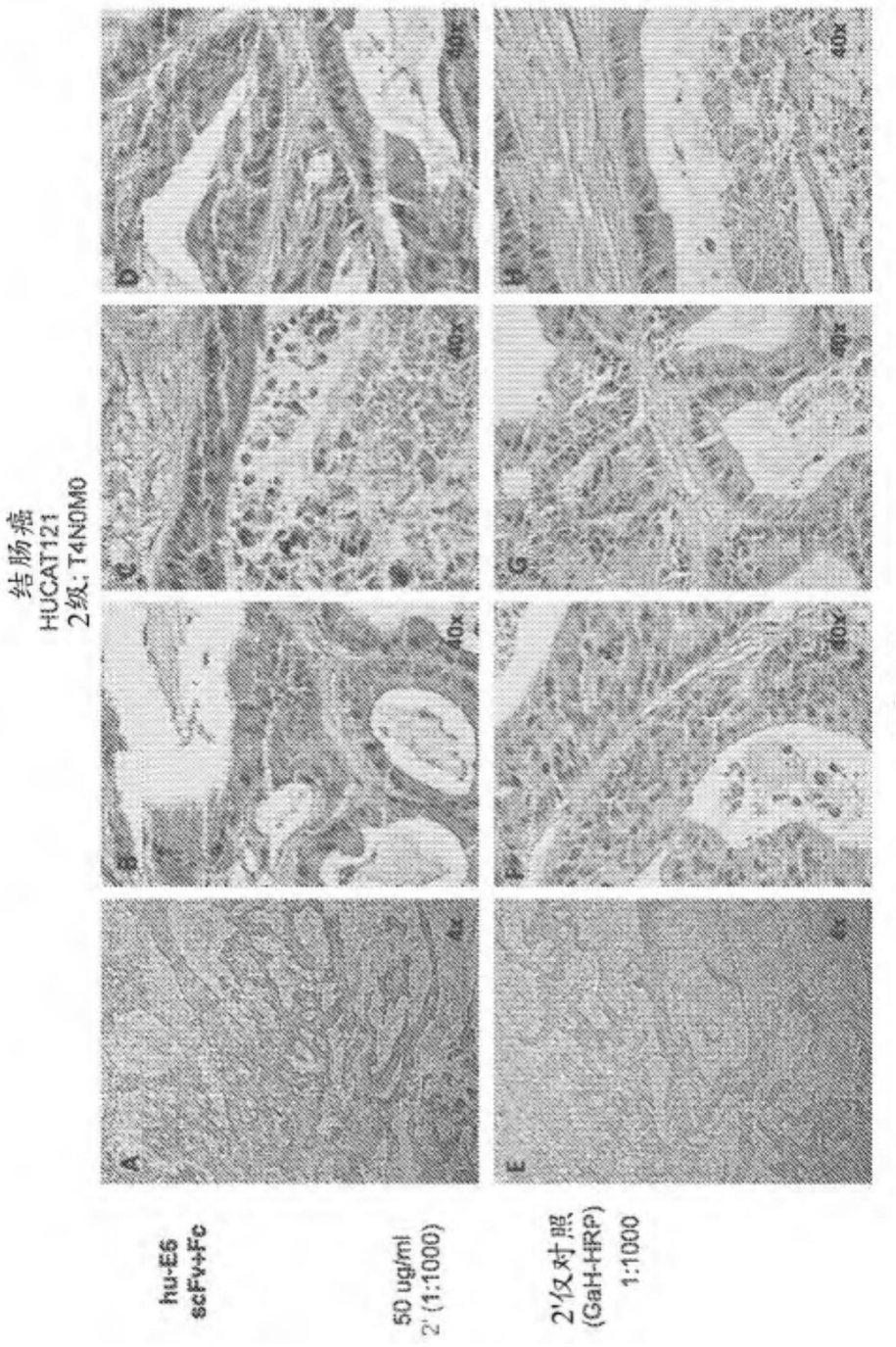

结肠癌
HUCAT121
2级; T4N0M0
A
B
C
D
E
F
G
H
4x
40x
hu-E6
scFv+Fc
50 ug/ml
2' (1:1000)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图25

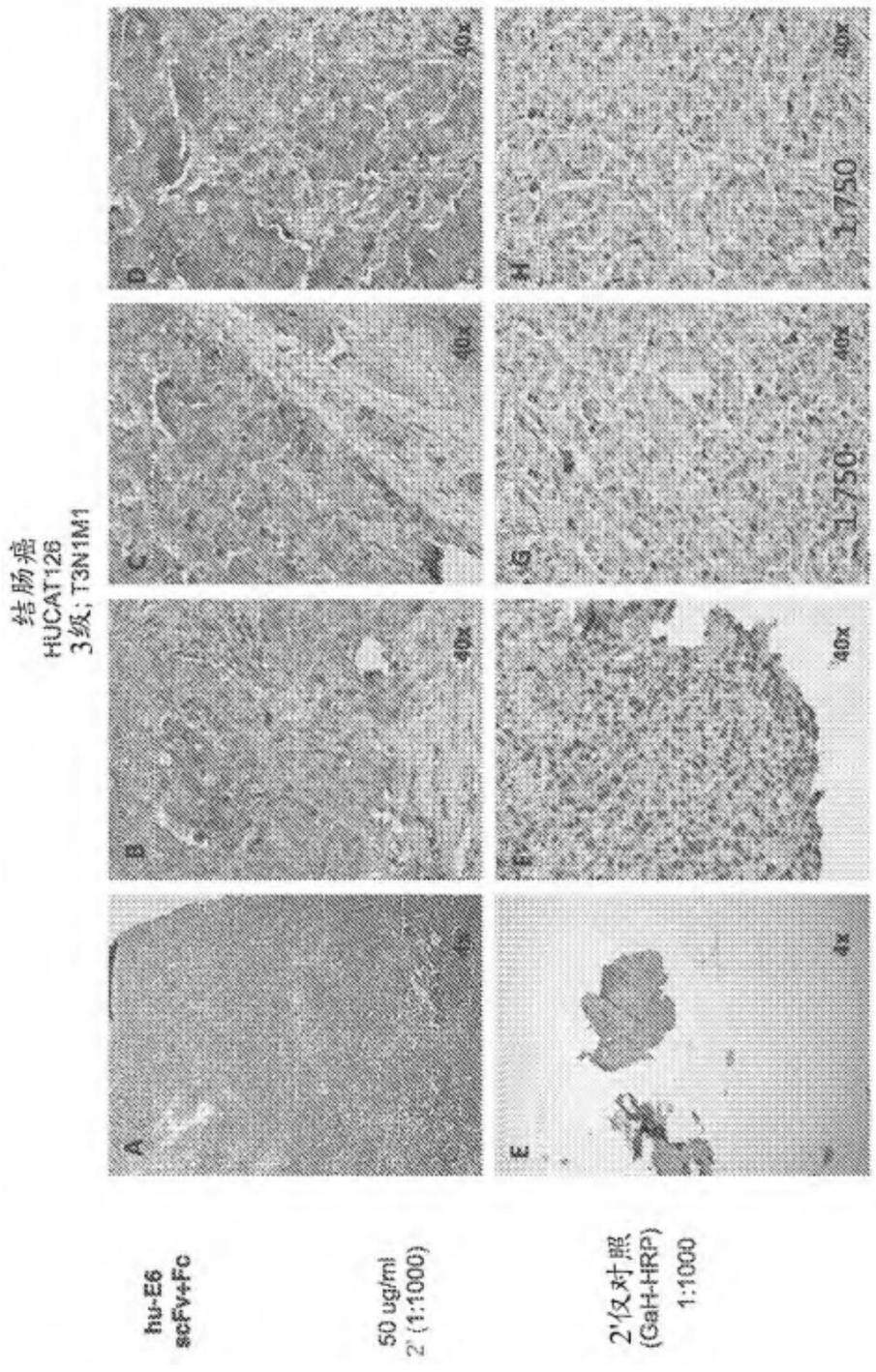

结肠癌
HUCAT126
3级; T3N1M1
A
B
C
D
E
F
G
H
40x
4x
1750
hu-E6
scFv-Fc
50 ug/ml
2' (1:1000)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:1000

图26

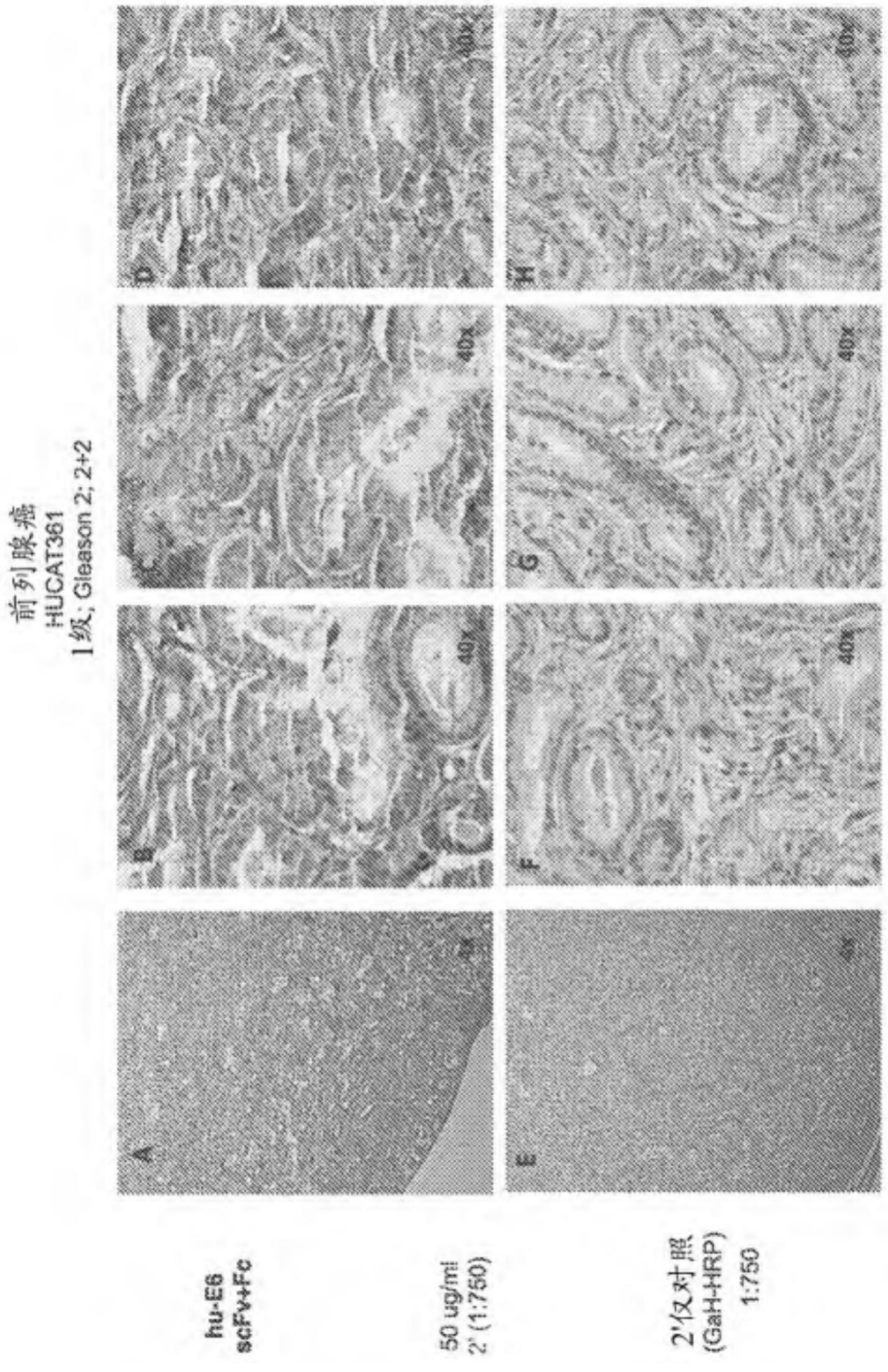

前列腺癌
HUCAT361
1级; Gleason 2; 2+2
hu-E6
scFv+Fc
50 ug/ml
2' (1:750)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:750
A
B
C
D
E
F
G
H
4x
40x

图27

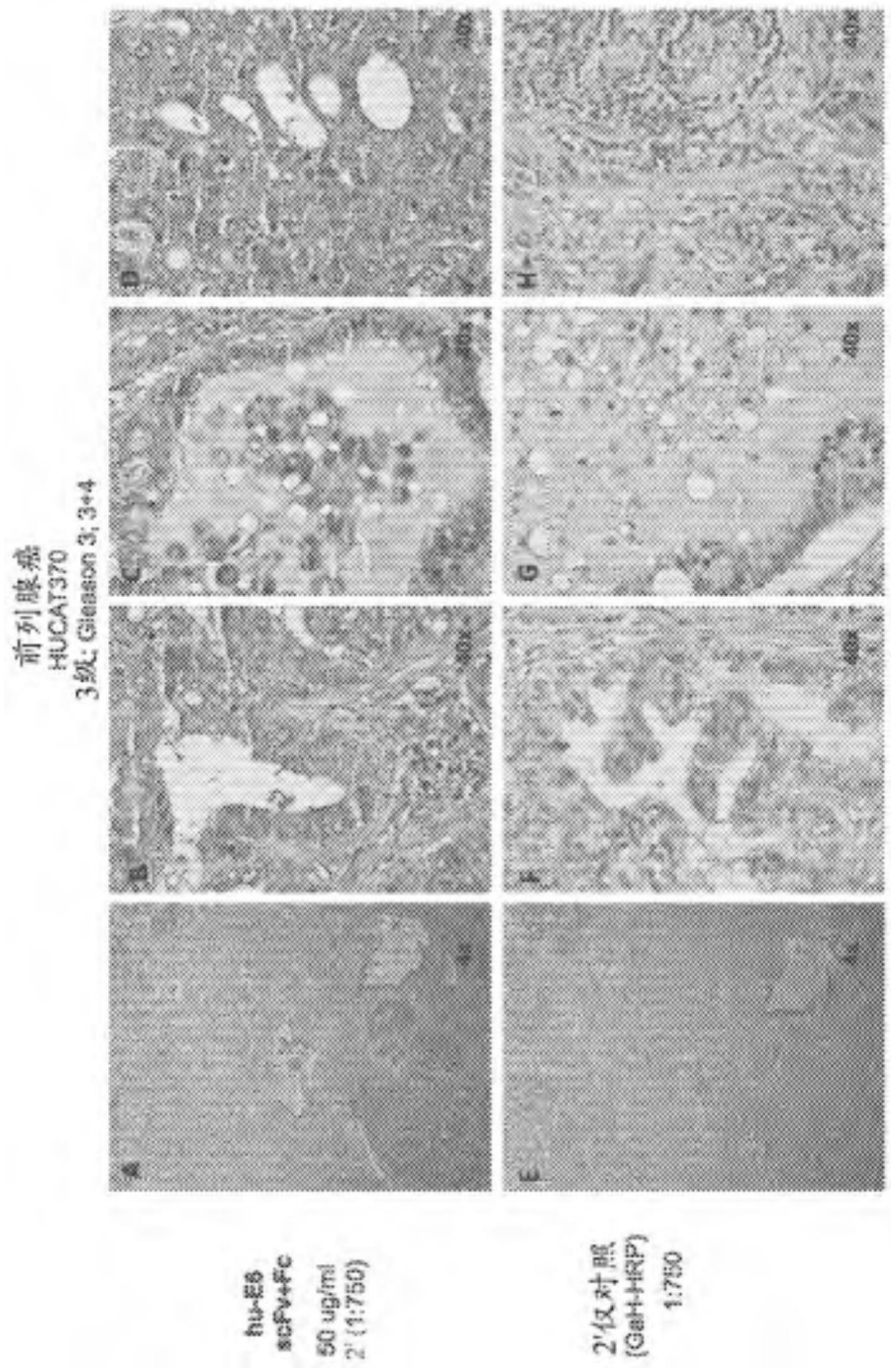

前列腺癌
HUCAT370
3级; Gleason 3; 3+4
hu-E6 scFv+Fc
50 ug/ml
2' (1:750)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:750
A
B
C
D
E
F
G
H
40x

图28

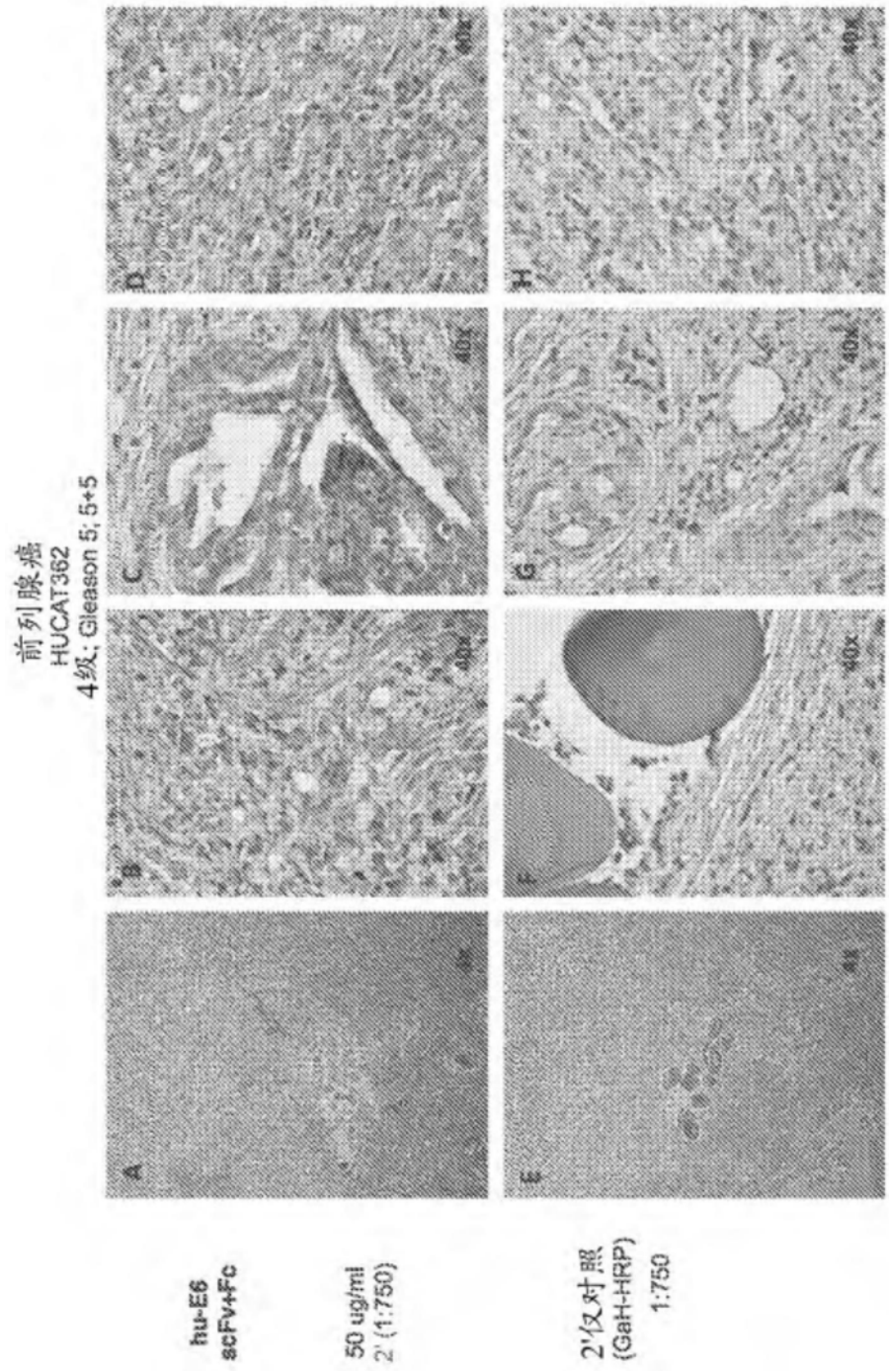

前列腺癌
HUCAT362
4级; Gleason 5; 5+5
A
B
C
D
E
F
G
H
40x
hu-E6
scFv-Fc
50 ug/ml
2'(1:750)
2'仅对照
(GaH-HRP)
1:750

图29

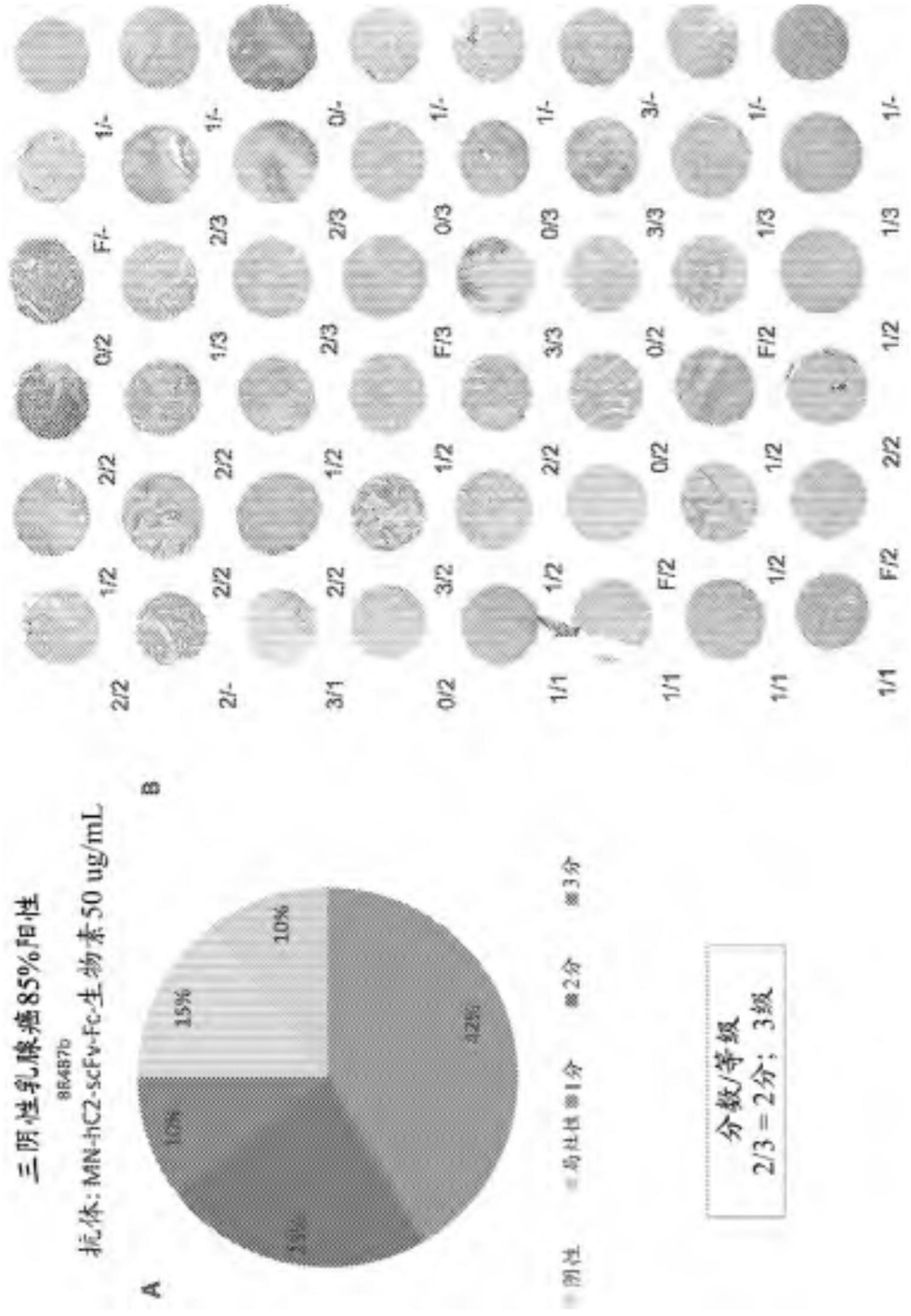

三阴性乳腺癌85%阳性
8E4B7b
抗体: MN-hC2-scFv-Fc-生物素50 ug/mL
A
B
15%
10%
12%
阴性
1分
2分
3分
分数/等级
2/3 = 2分; 3级

图30

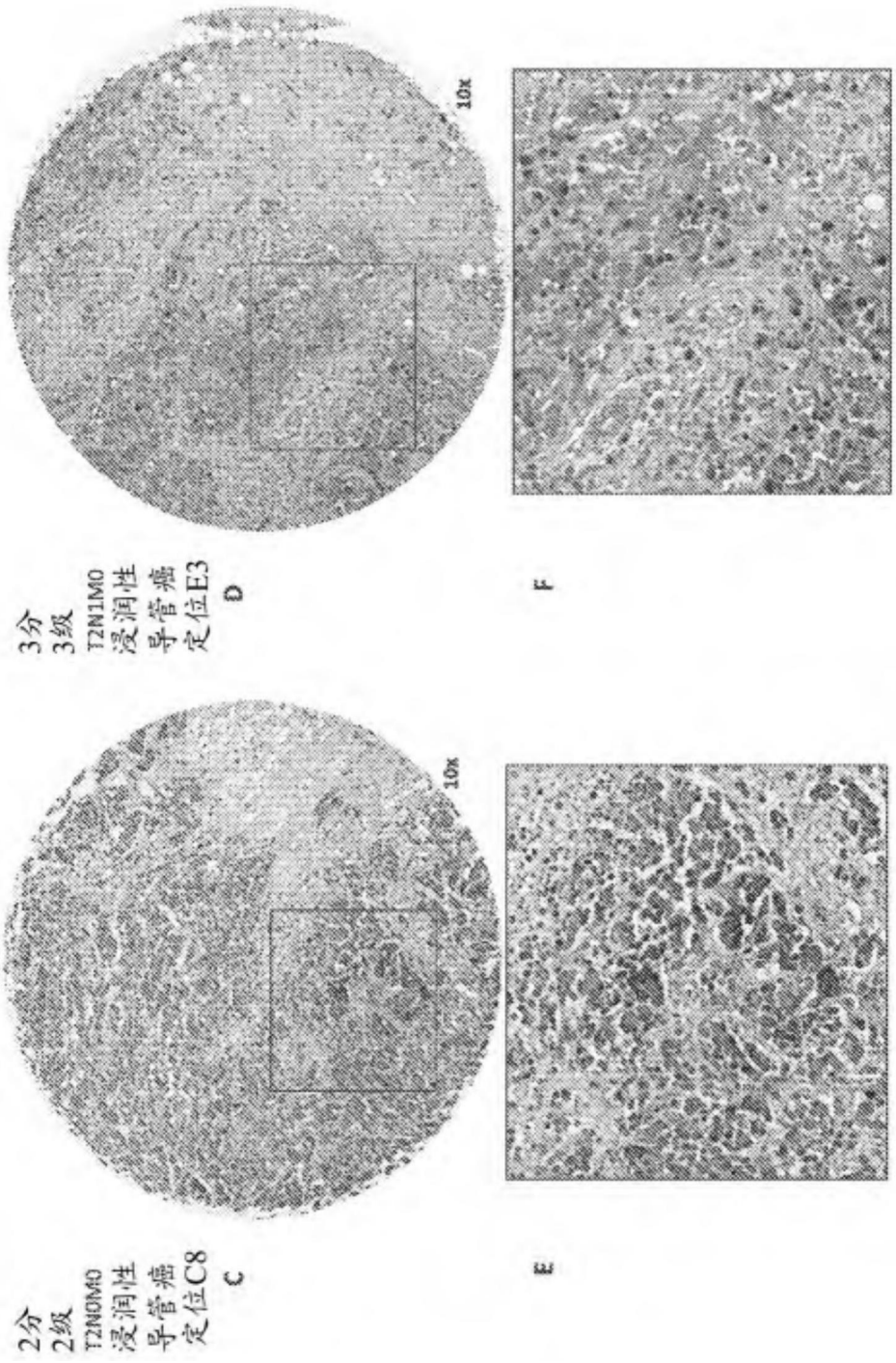

10x
3分
3级
T2N1M0
浸润性
导管癌
定位E3
D
F
10x
2分
2级
T2N0M0
浸润性
导管癌
定位C8
C
E

图30

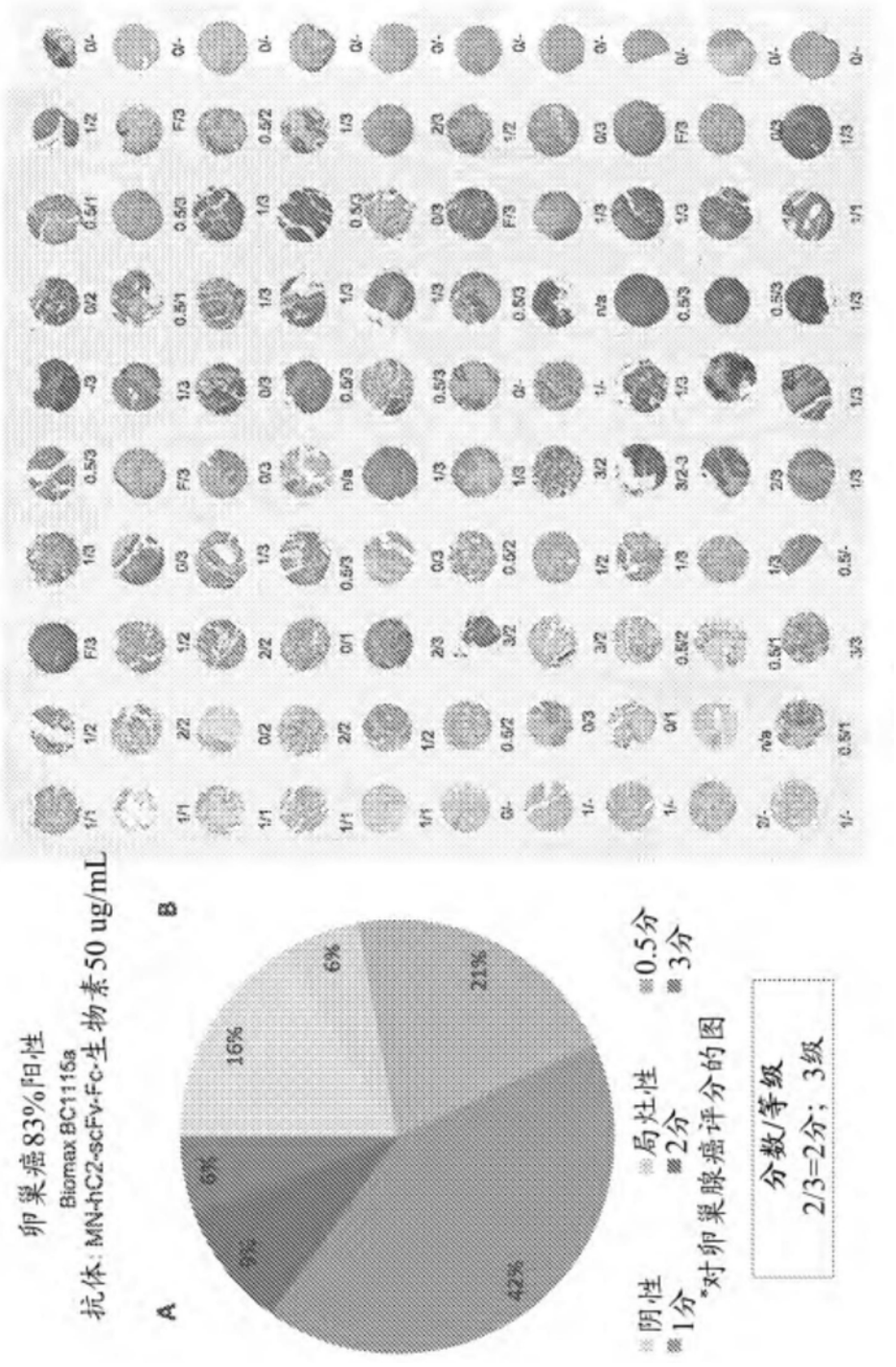

卵巢癌83%阳性
Biomax BC11115a
抗体: MN-hC2-scFv-Fc-生物素50 ug/mL
A
B
6%
16%
6%
21%
6%
5%
42%
阴性
局灶性
0.5分
1分
2分
3分
*对卵巢腺癌评分的图
分数/等级
2/3=2分; 3级

图31

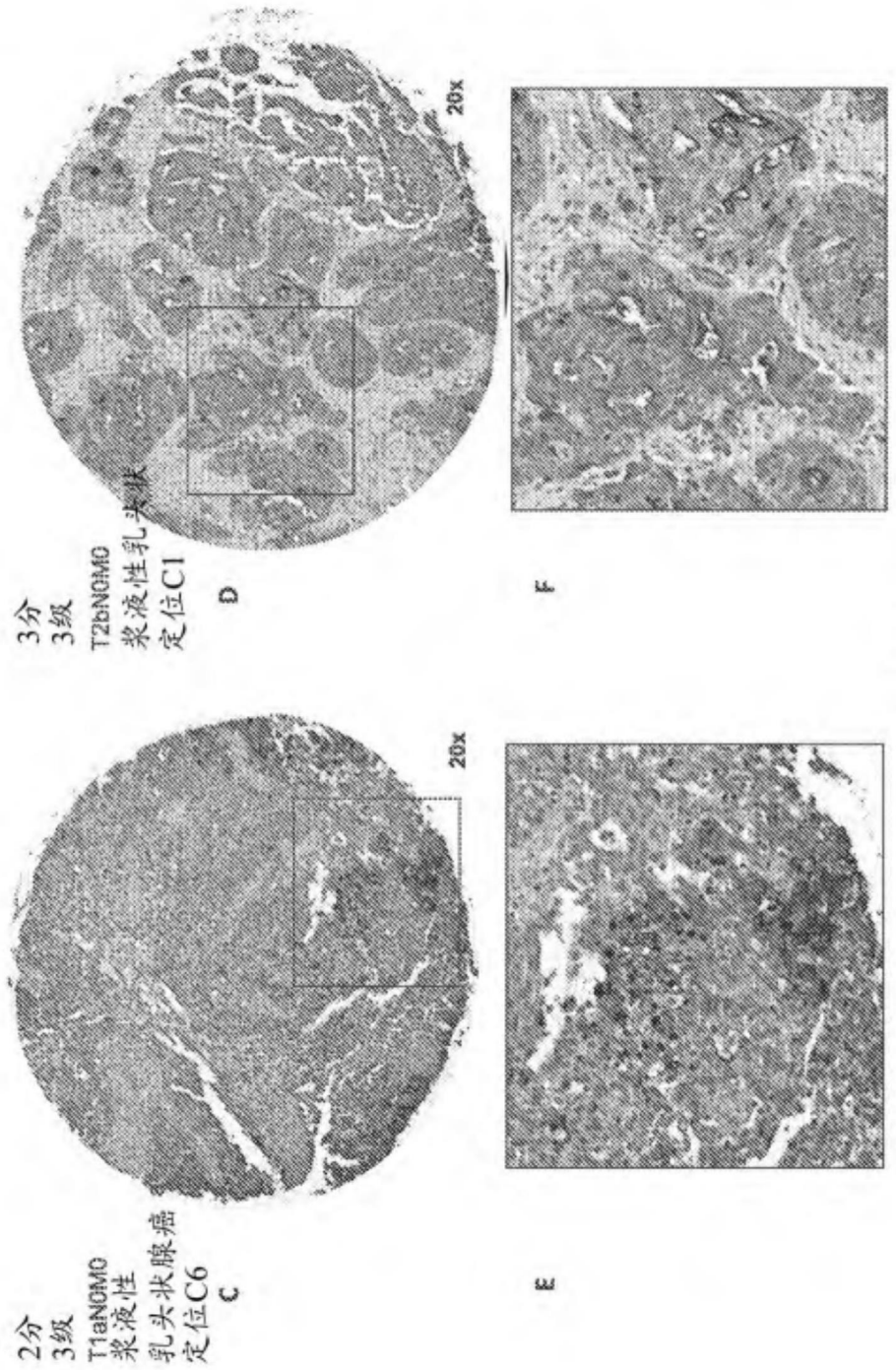

3分
3级
T2bN0M0
浆液性乳头状
定位C1
D
20x
F
2分
3级
T1aN0M0
浆液性
乳头状腺癌
定位C6
C
20x
E

图31

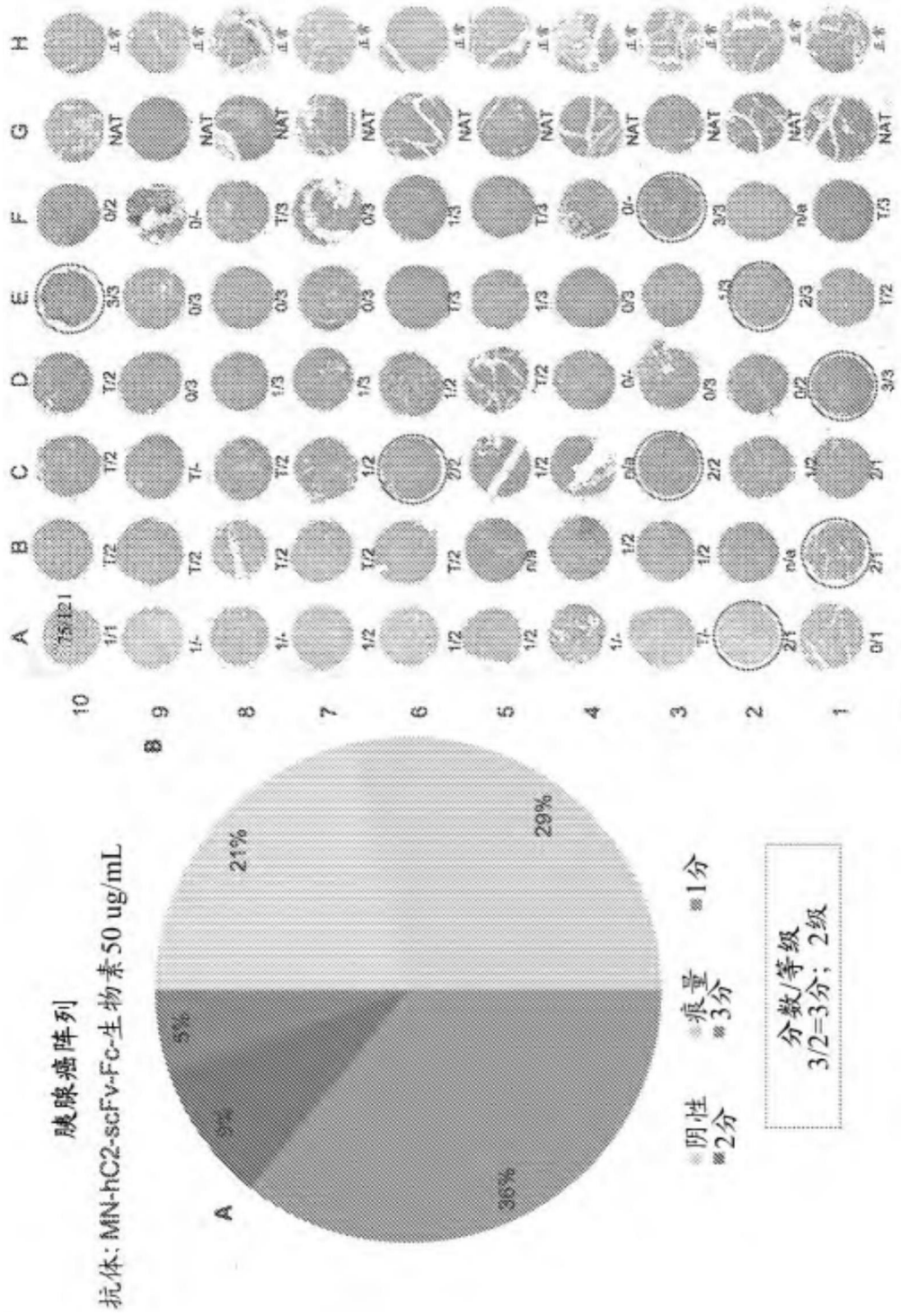

胰腺癌阵列
抗体: MN-hC2-scFv-Fc-生物素50 ug/mL
A
B
21%
29%
5%
5%
36%
阴性
痕量
1分
2分
3分
分数/等级
3/2=3分; 2级

图32

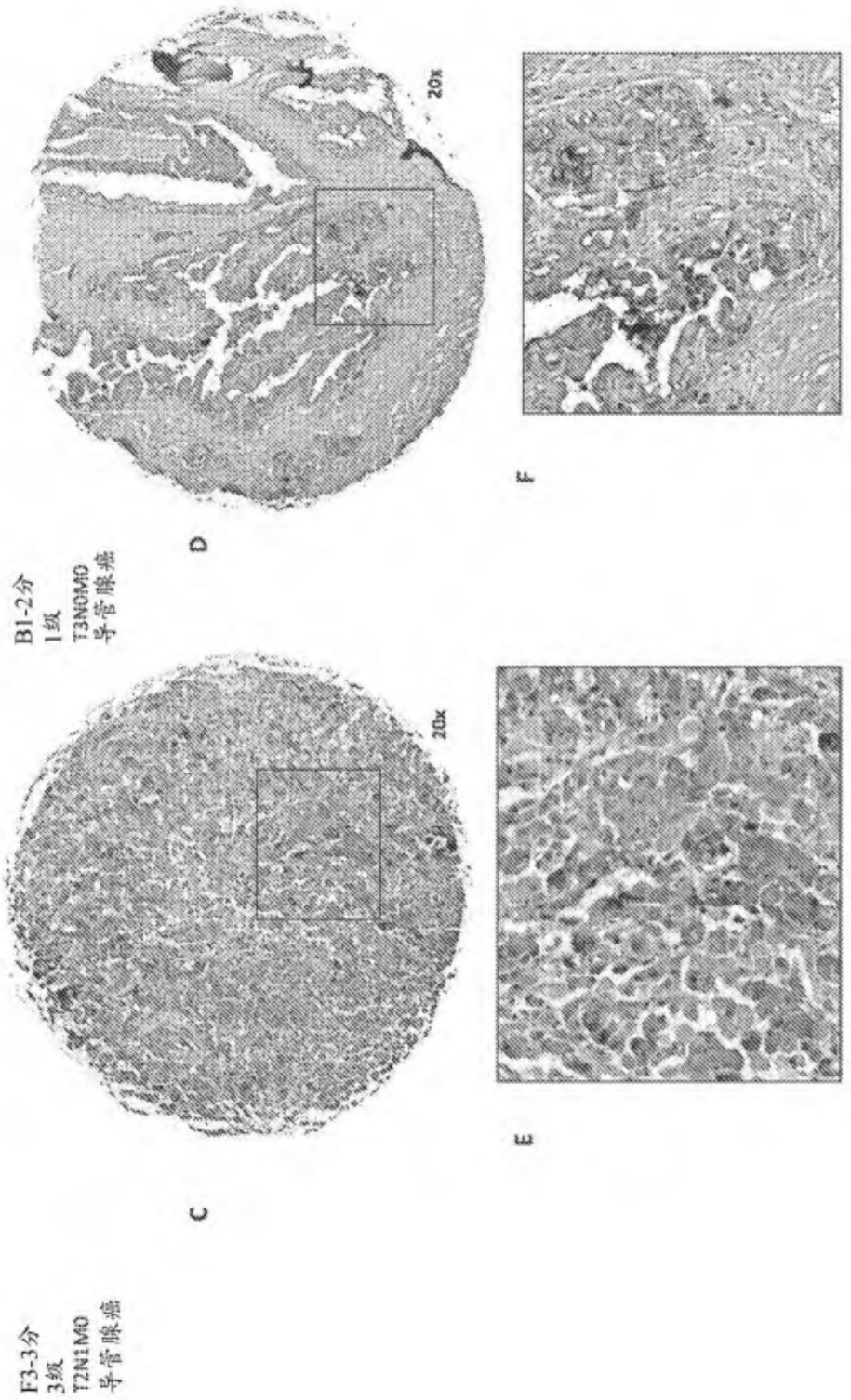


图32

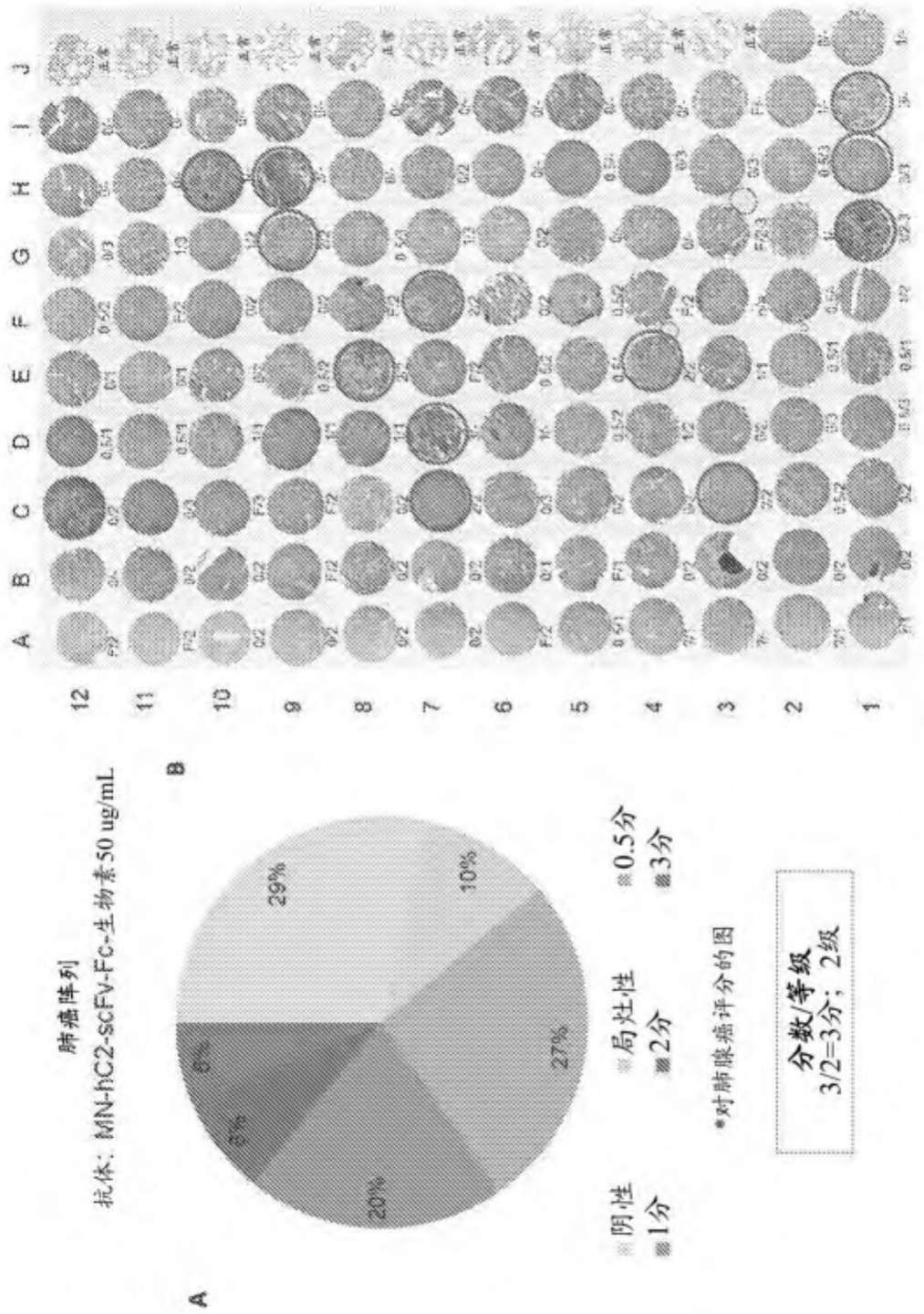

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
肺癌阵列
抗体：MN-hC2-scFv-Fc-生物素50 ug/mL
A
B
29%
10%
27%
20%
8%
6%
阴性
局灶性
0.5分
1分
2分
3分
*对肺腺癌评分的图
分数/等级
3/2=3分；2级

图33

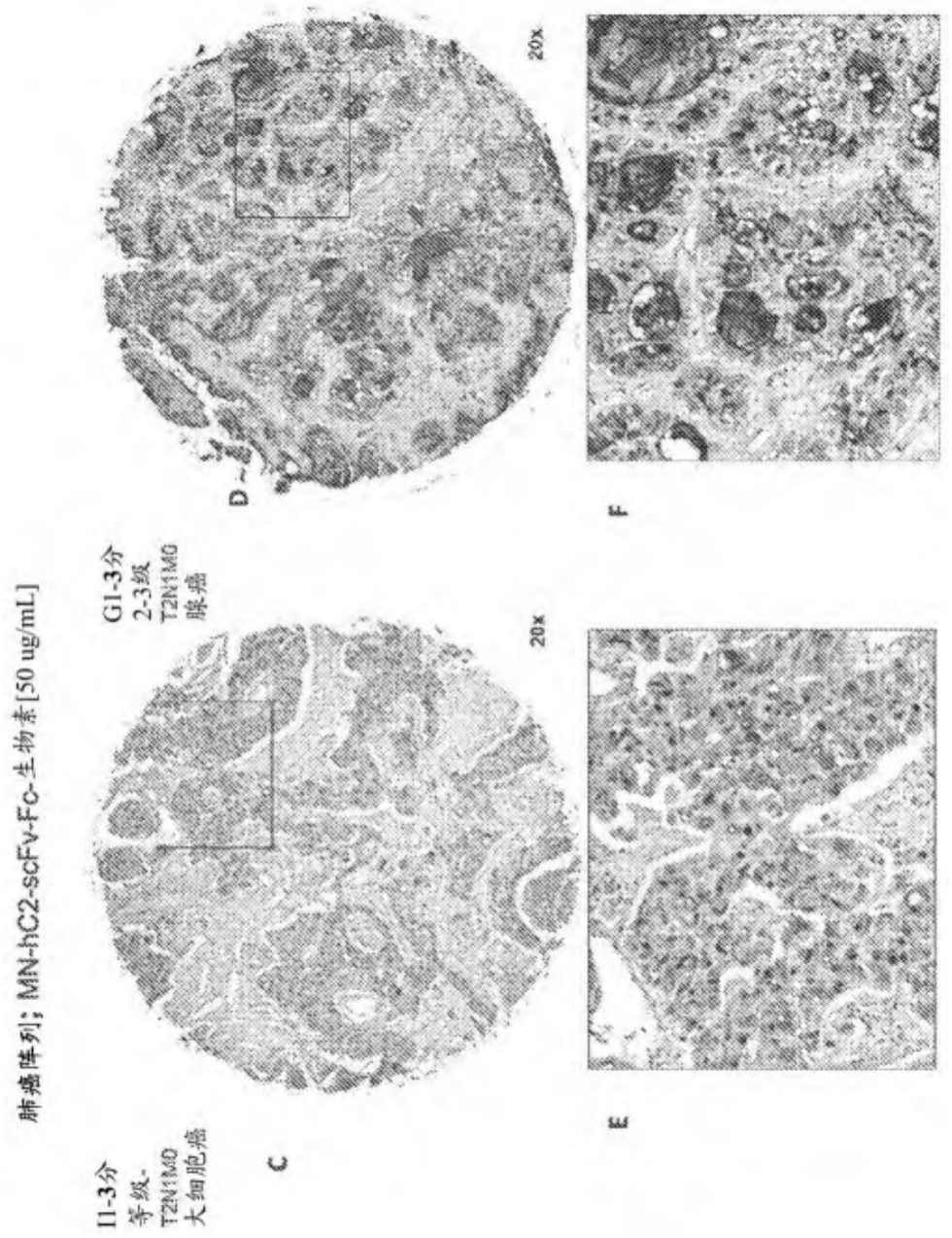

肺癌阵列；MN-hC2-scFv-Fc-生物素[50 ug/mL]
I1-3分
等级-
T2N1M0
大细胞癌
G1-3分
2-3级
T2N1M0
腺癌
C
D
E
F
20x
20x

图33

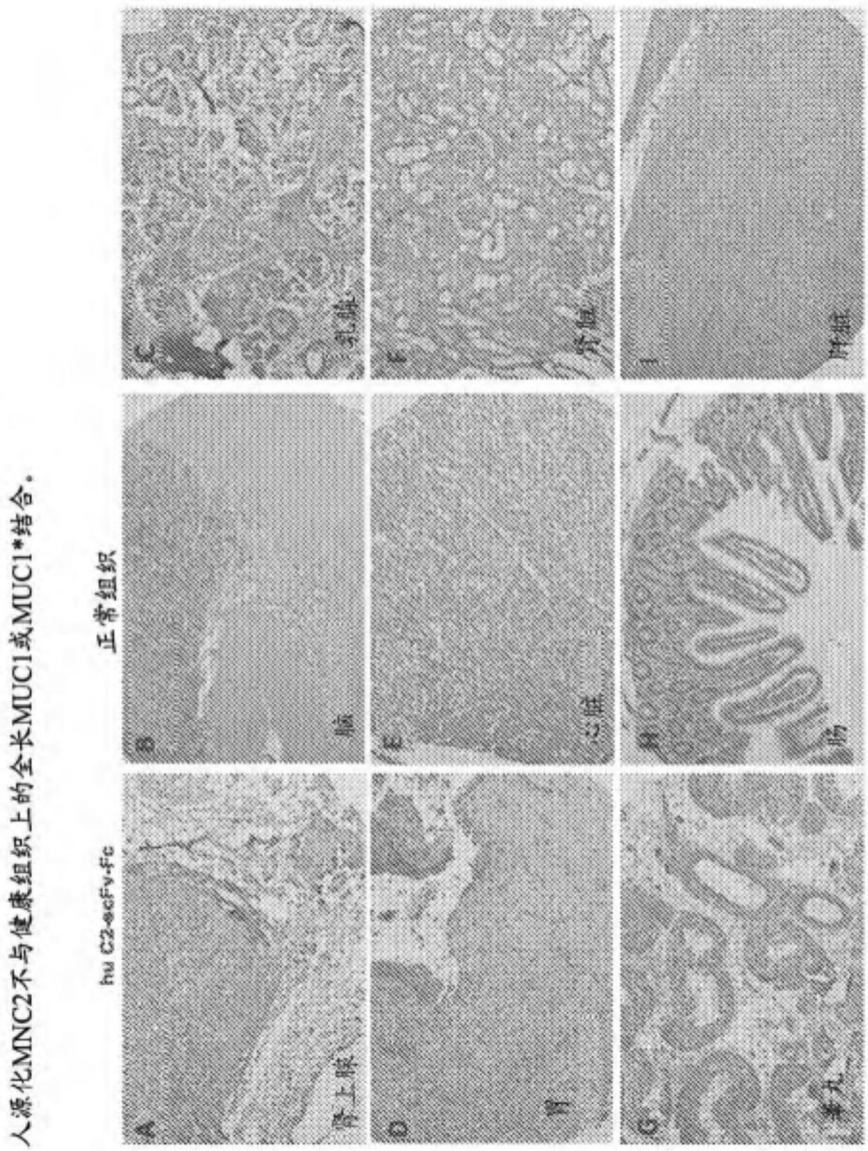

人源化MNC2不与健康组织上的全长MUC1或MUC1*结合。
hu C2-scFv-Fc
正常组织
A
肾上腺
B
脑
C
乳腺
D
肾
E
心脏
F
肺
G
睾丸
H
肠
I
胰腺

图34

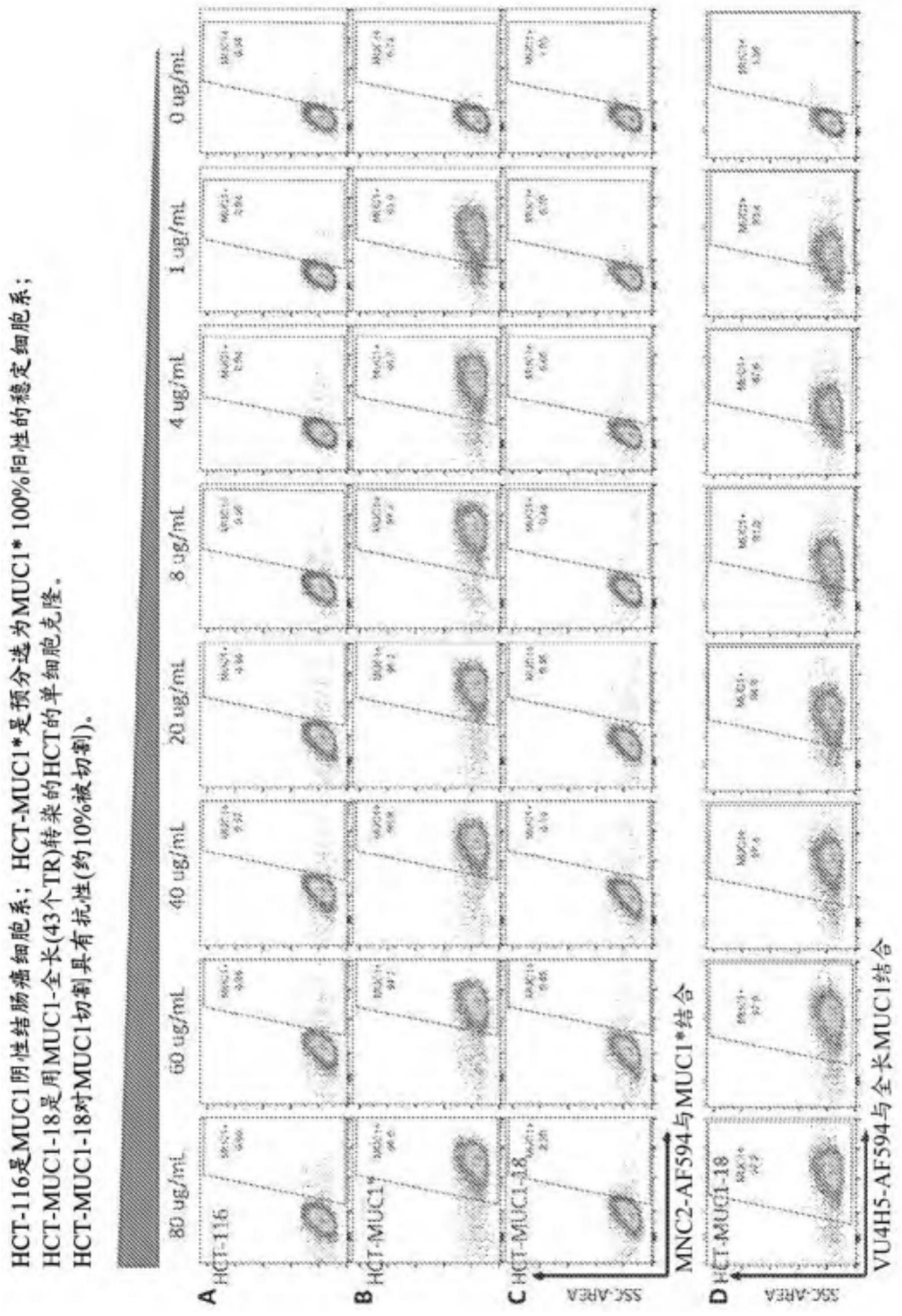

HCT-116是MUC1阴性结肠癌细胞系； HCT-MUC1*是预分选为MUC1* 100%阳性的稳定细胞系；
HCT-MUC1-18是用MUC1-全长(43个TR)转染的HCT的单细胞克隆。
HCT-MUC1-18对MUC1切割具有抗性(约10%被切割)。
80 ug/mL
60 ug/mL
40 ug/mL
20 ug/mL
8 ug/mL
4 ug/mL
1 ug/mL
0 ug/mL
A HCT-116
B HCT-MUC1*
C HCT-MUC1-18
D HCT-MUC1-18
SSC-AREA
MNC2-AF594与MUC1*结合
VU4H5-AF594与全长MUC1结合

图35

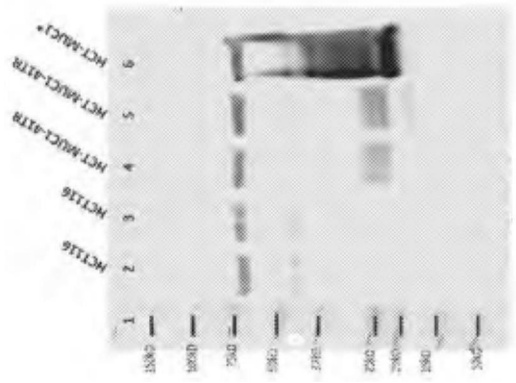


图36A

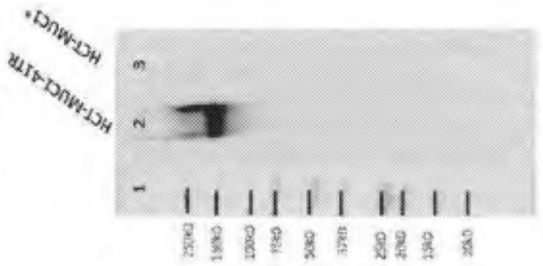


图36B

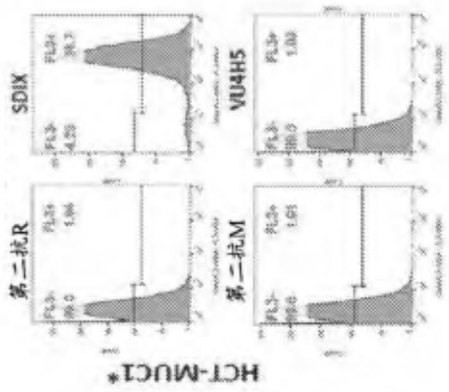


图36C

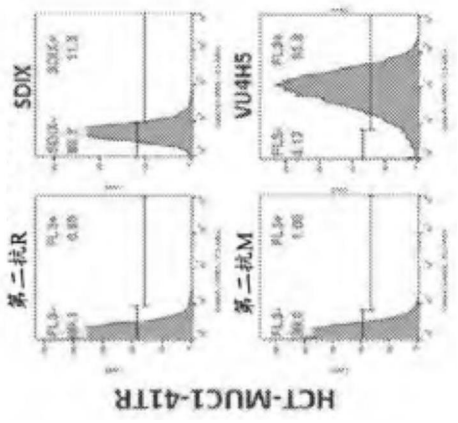


图36D

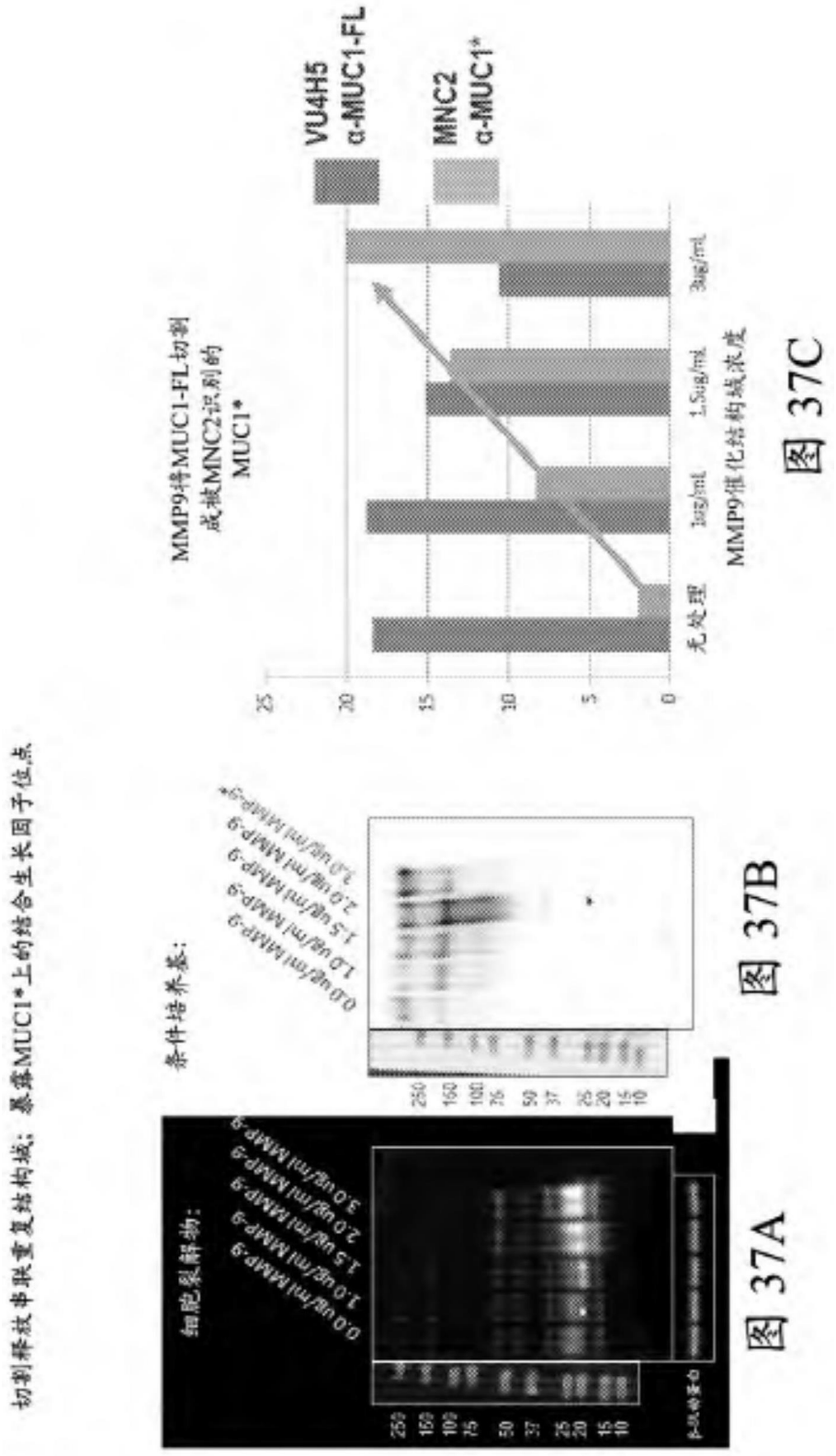


图 37A

图 37B

图 37C

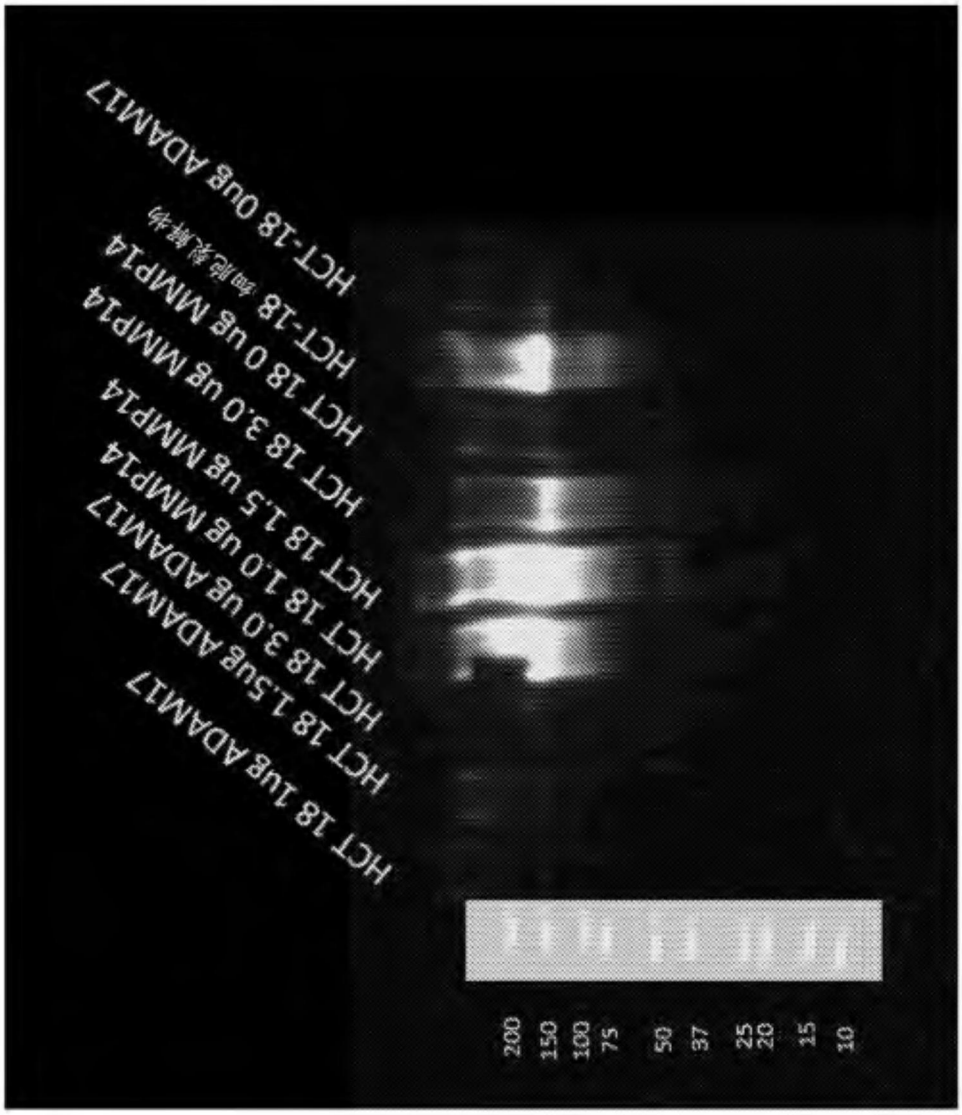

HCT-18 0uE ADAM17
HCT-18 偏酸裂解物
HCT 18 0 uE MMP14
HCT 18 3.0 uE MMP14
HCT 18 1.5 uE MMP14
HCT 18 1.0 uE ADAM17
HCT 18 3.0 uE ADAM17
HCT 18 1.5uE ADAM17
HCT 18 1uE ADAM17
200
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图38

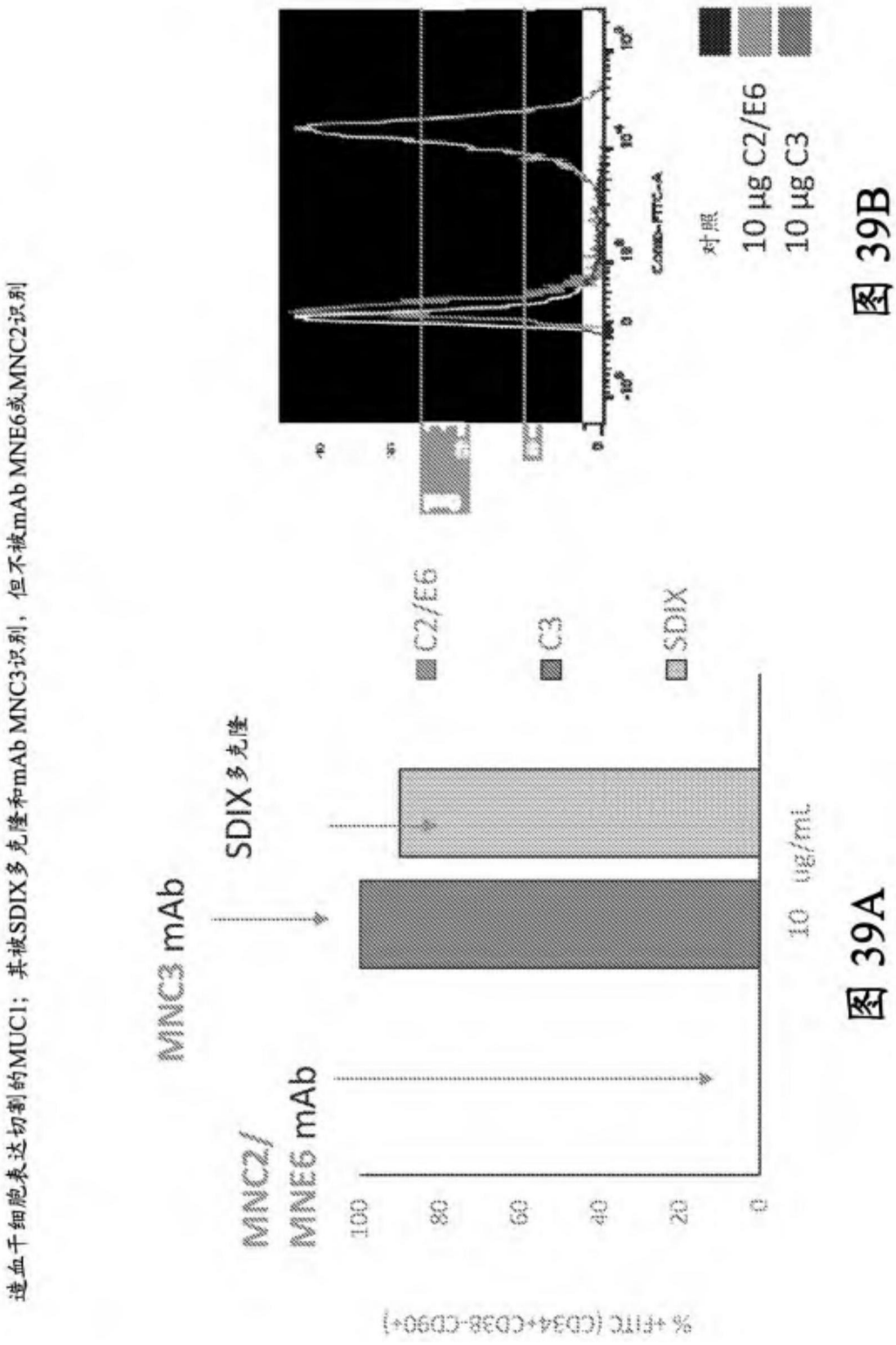

造血干细胞表达切割的MUC1；其被SDIX多克隆和mAb MNC3识别，但不被mAb MNE6或MNC2识别
% +FITC (CD34+CD38-CD90+)
MNC2/
MNE6 mAb
MNC3 mAb
SDIX多克隆
C2/E6
C3
SDIX
10 ug/ml
对照
10 µg C2/E6
10 µg C3

图 39A

图 39B

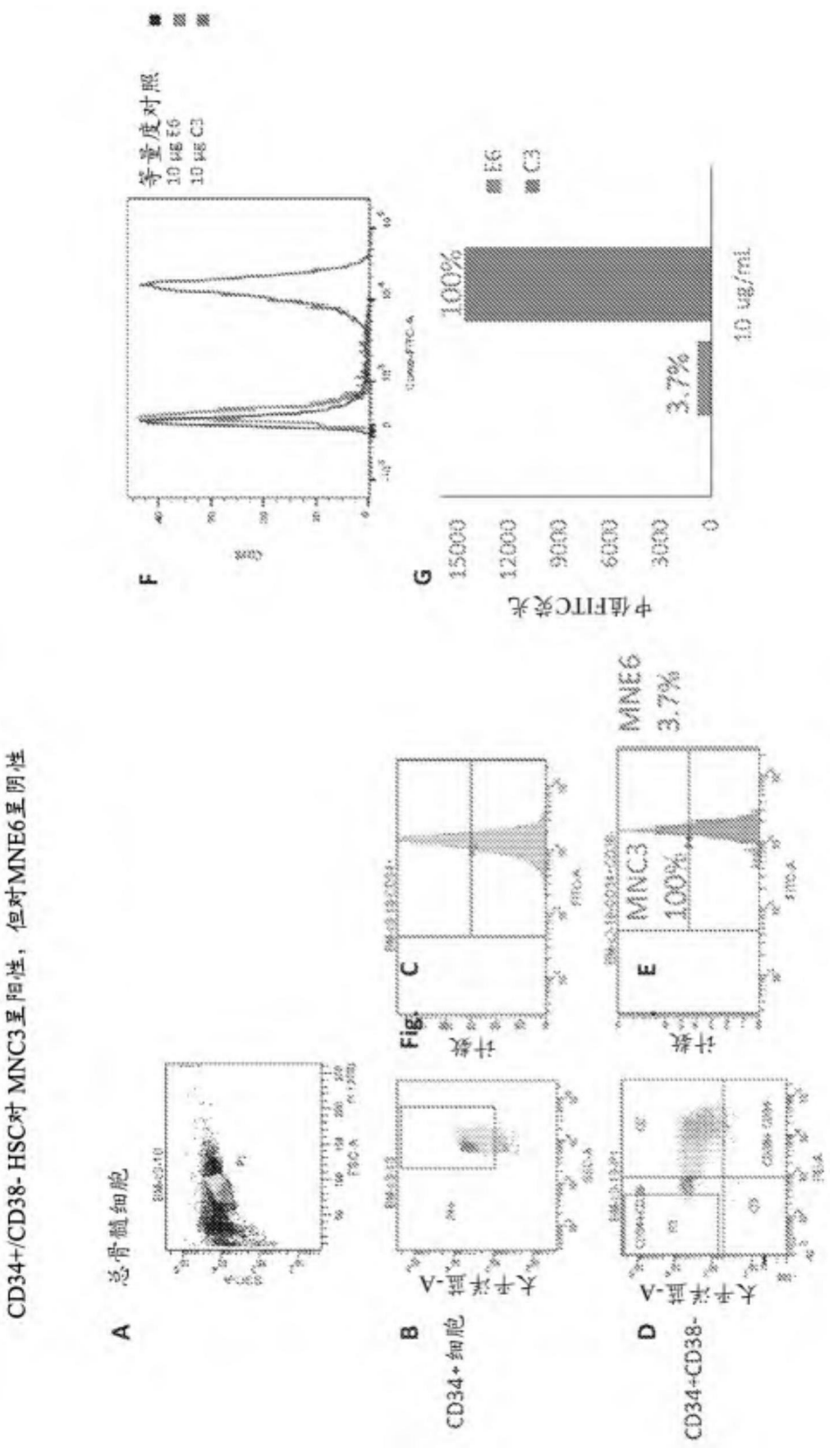

CD34+/CD38- HSC对 MNC3呈阳性，但对MNE6呈阴性
A
总骨髓细胞
B
CD34+细胞
C
计数
D
CD34+CD38-
E
MNC3
100%
MNE6
3.7%
计数
F
等量度对照
10 ug E6
10 ug C3
G
E6
C3
100%
3.7%
10 ug/mL
中值FITC荧光

图40

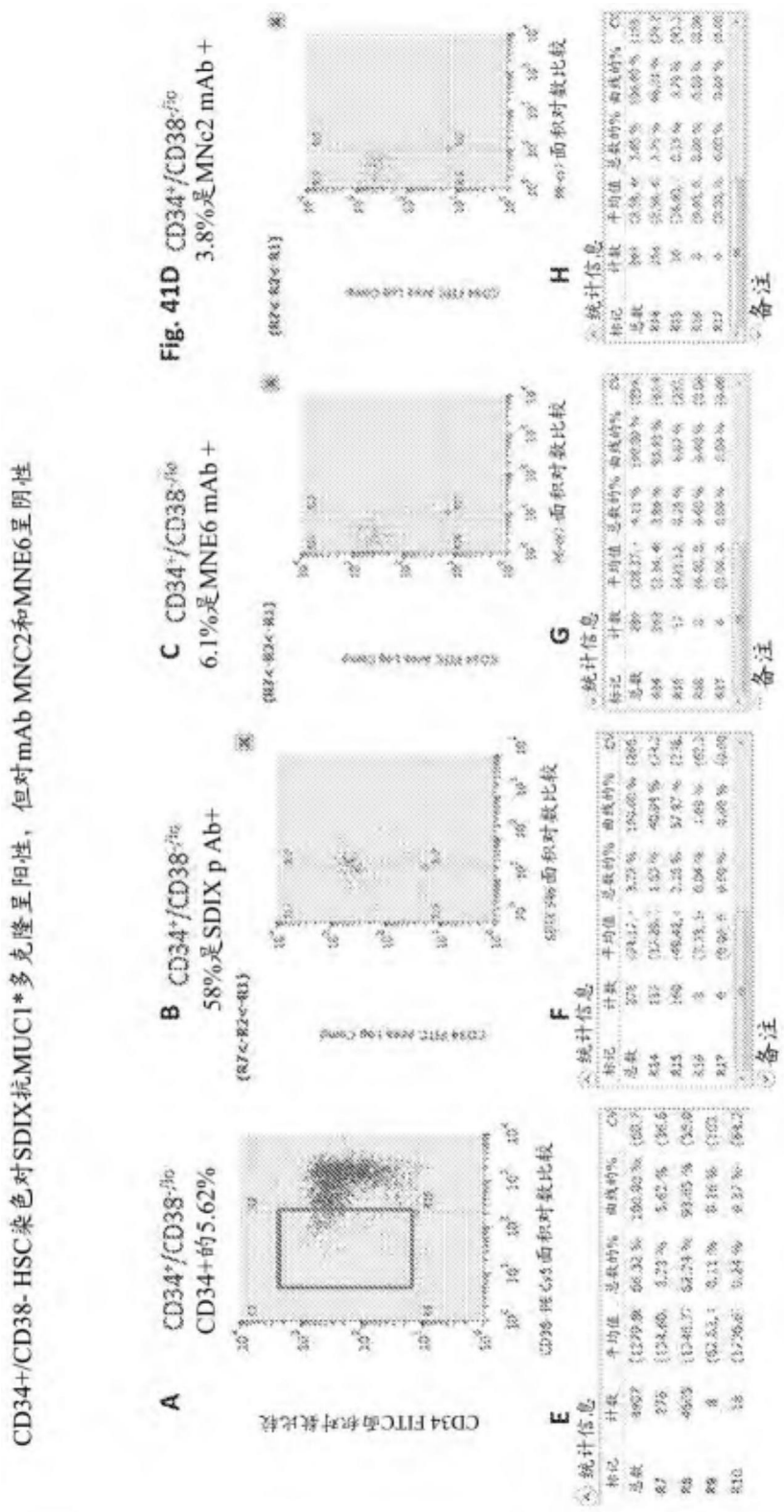

CD34+/CD38- HSC染色对SDIX抗MUC1*多克隆呈阳性，但对mAb MNC2和MNE6呈阴性
A CD34+/CD38-/lo
CD34+的5.62%
B CD34+/CD38-/lo
58%是SDIX p Ab+
C CD34+/CD38-/lo
6.1%是MNE6 mAb +
Fig. 41D CD34+/CD38-/lo
3.8%是MNc2 mAb +
CD34 FITC色积对数比较
CD38 PE-Cy5面积对数比较
统计信息
备注
E
F
G
H

图41

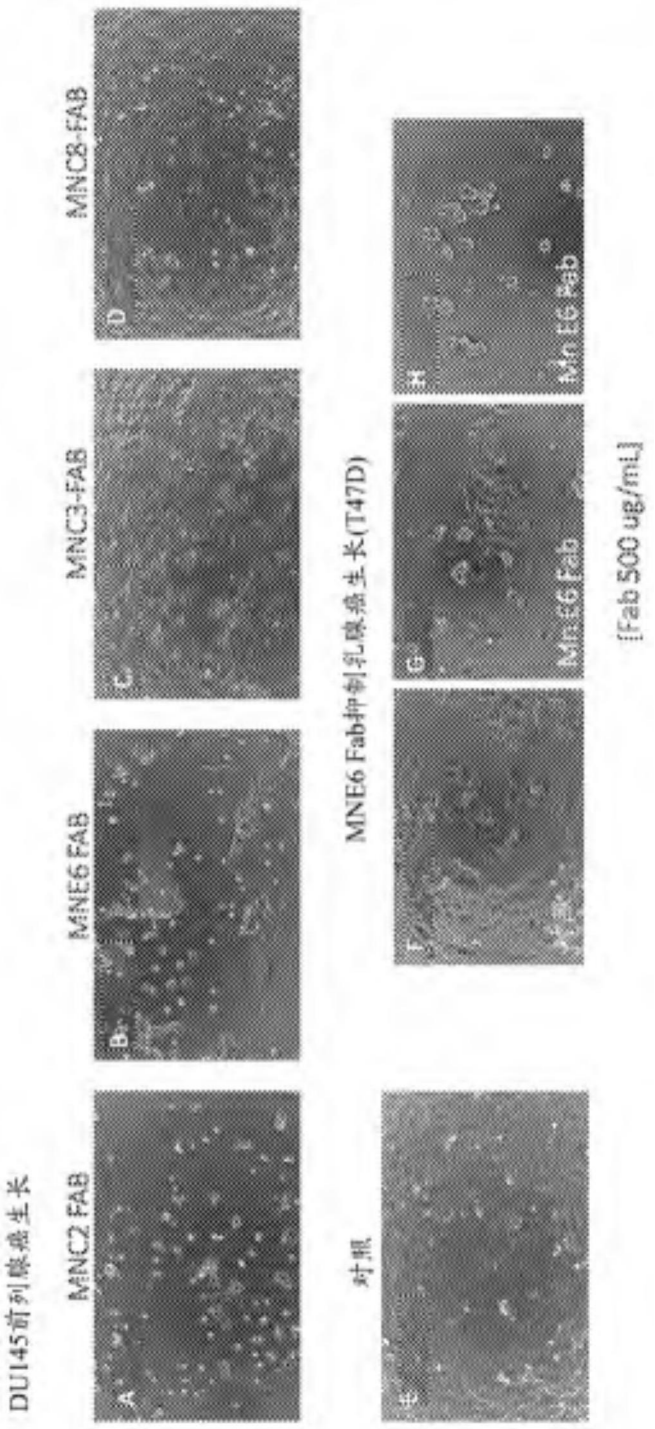

DU145前列腺癌生长
MNC2 FAB
MNE6 FAB
MNC3-FAB
MNC8-FAB
MNE6 Fab抑制乳腺癌生长(T47D)
对照
Mn E6 Fab
[Fab 500 ug/mL]

图42

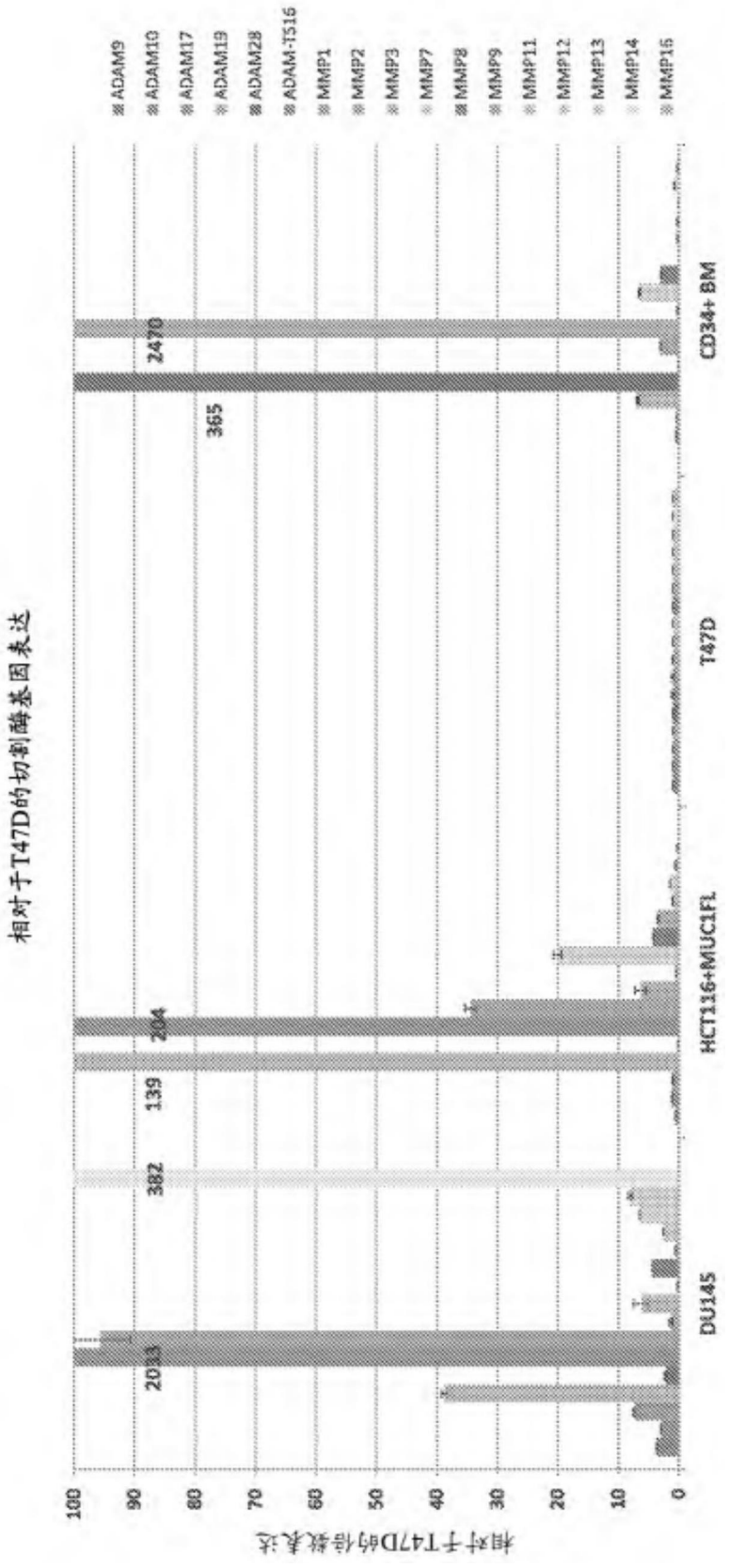

相对于T47D的切割酶基因表达
相对于T47D的倍数表达
ADAM9
ADAM10
ADAM17
ADAM19
ADAM28
ADAM-TS16
MMP1
MMP2
MMP3
MMP7
MMP8
MMP9
MMP11
MMP12
MMP13
MMP14
MMP15
2033
382
139
204
365
2470
DU145
HCT116+MUC1FL
T47D
CD34+ BM
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图43

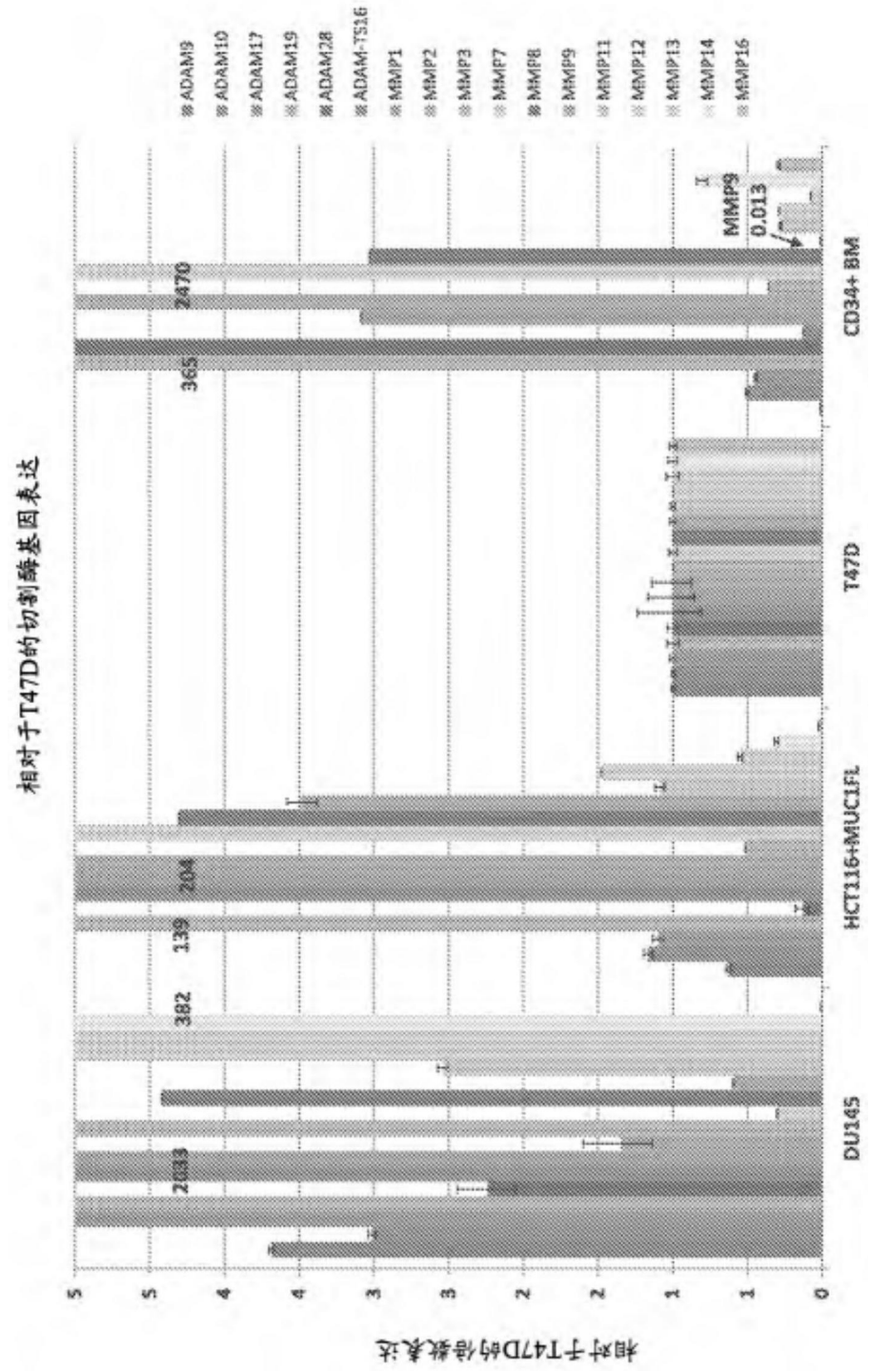

ADAM9
ADAM10
ADAM17
ADAM19
ADAM28
ADAM-TS16
MMP1
MMP2
MMP3
MMP7
MMP8
MMP9
MMP11
MMP12
MMP13
MMP14
MMP16
MMP9
0.013
2470
365
204
139
382
2033
CD34+ BM
T47D
HCT116+MUC1FL
DU145
相对于T47D的切割酶基因表达
相对于T47D的信号表达

图44

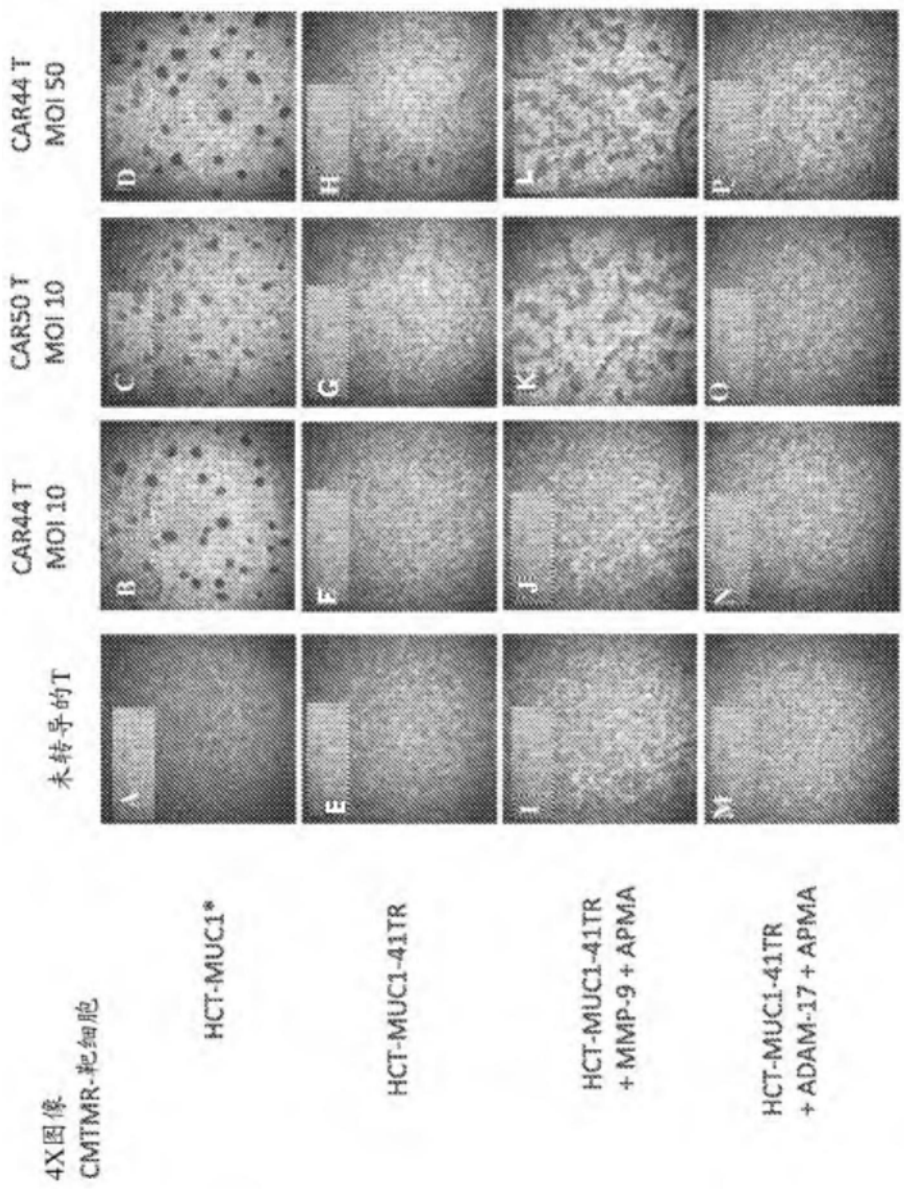

4X图像
CMTMR-靶细胞
未转导的T
CAR44 T MOI 10
CAR50 T MOI 10
CAR44 T MOI 50
HCT-MUC1*
HCT-MUC1-41TR
HCT-MUC1-41TR + MMP-9 + APMA
HCT-MUC1-41TR + ADAM-17 + APMA
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P

图45

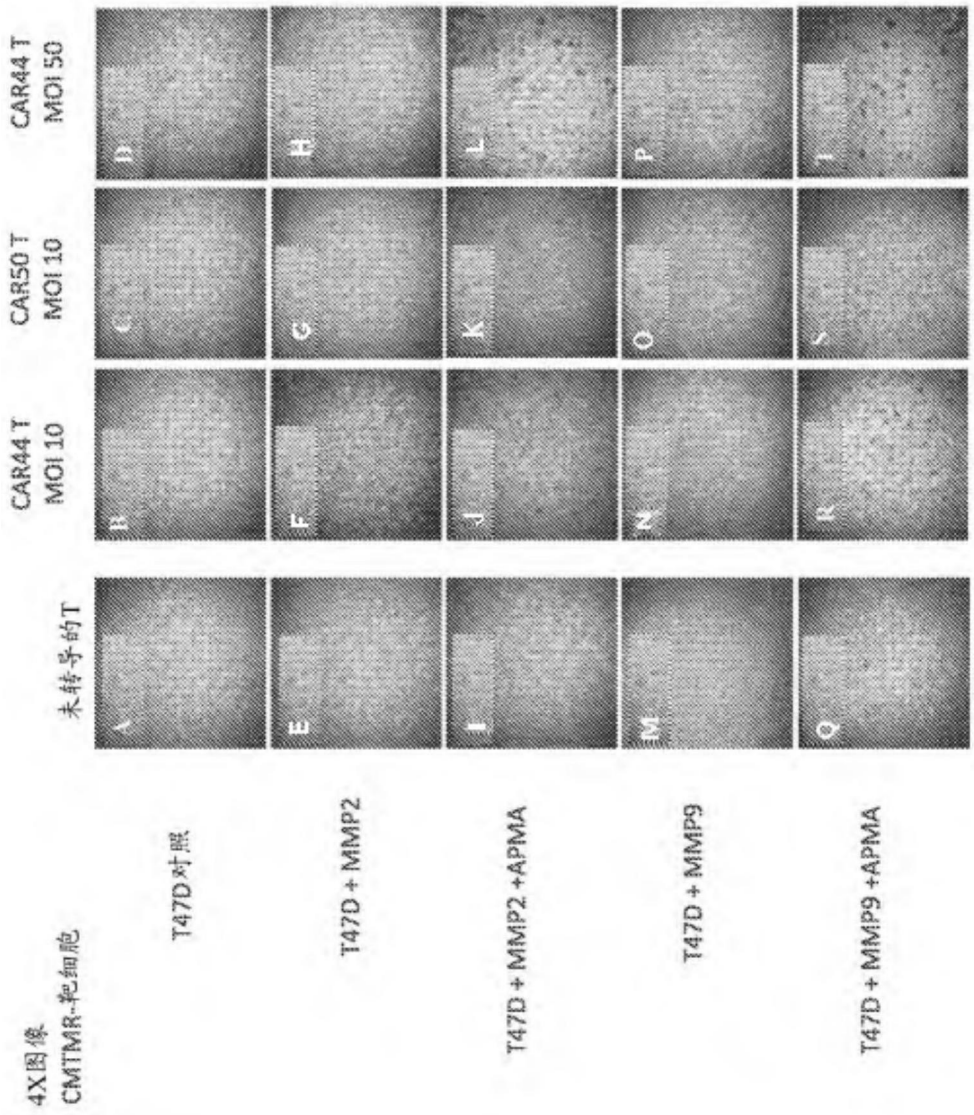

4X图像
CMTMR-靶细胞
未转导的T
CAR44 T MOI 10
CAR50 T MOI 10
CAR44 T MOI 50
T47D对照
T47D + MMP2
T47D + MMP2 +APMA
T47D + MMP9
T47D + MMP9 +APMA
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T

图46

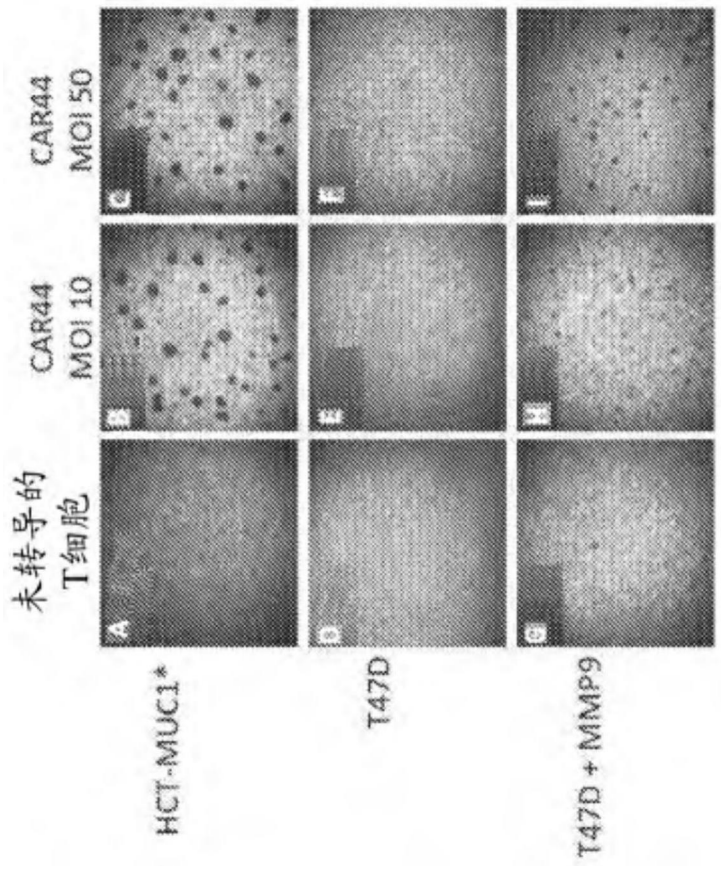

未转导的T细胞
CAR44 MOI 10
CAR44 MOI 50
A
B
C
D
E
F
G
H
I
HCT-MUC1*
T47D
T47D + MMP9

图47

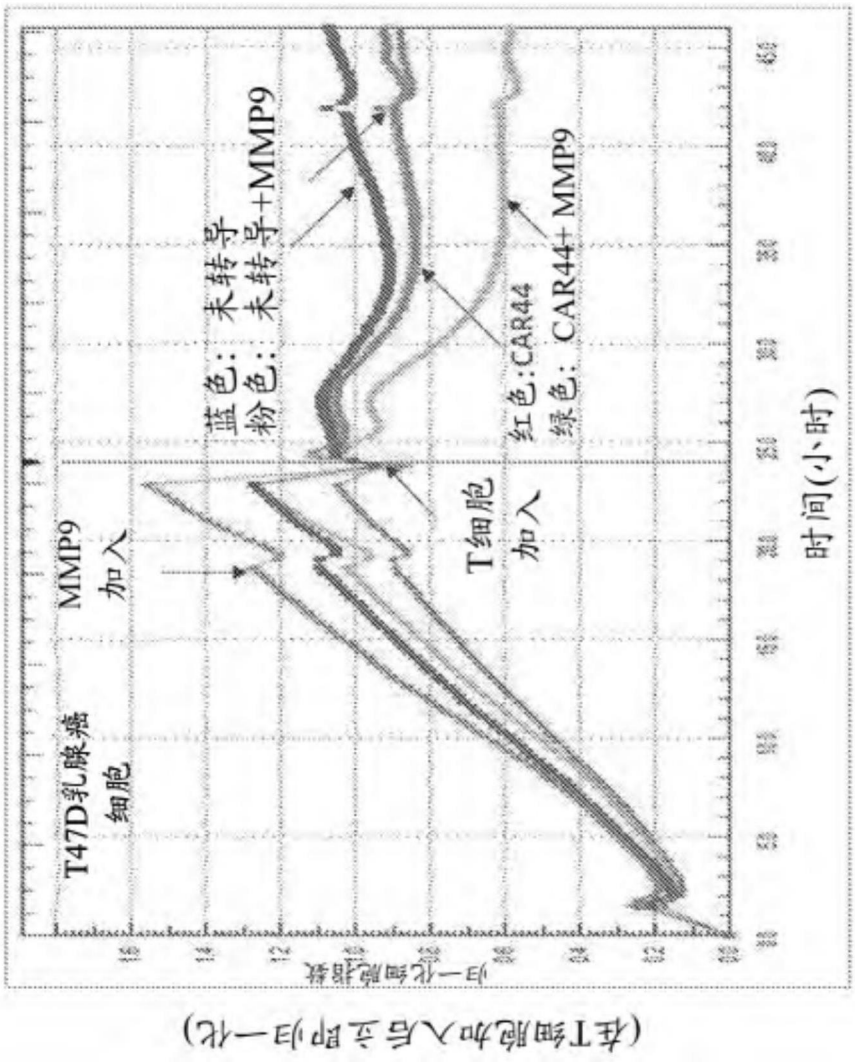

T47D乳腺癌
细胞
MMP9
加入
蓝色：未转导
粉色：未转导+MMP9
T细胞
加入
红色:CAR44
绿色：CAR44+ MMP9
时间(小时)
(在T细胞加入后立即归一化)

图48

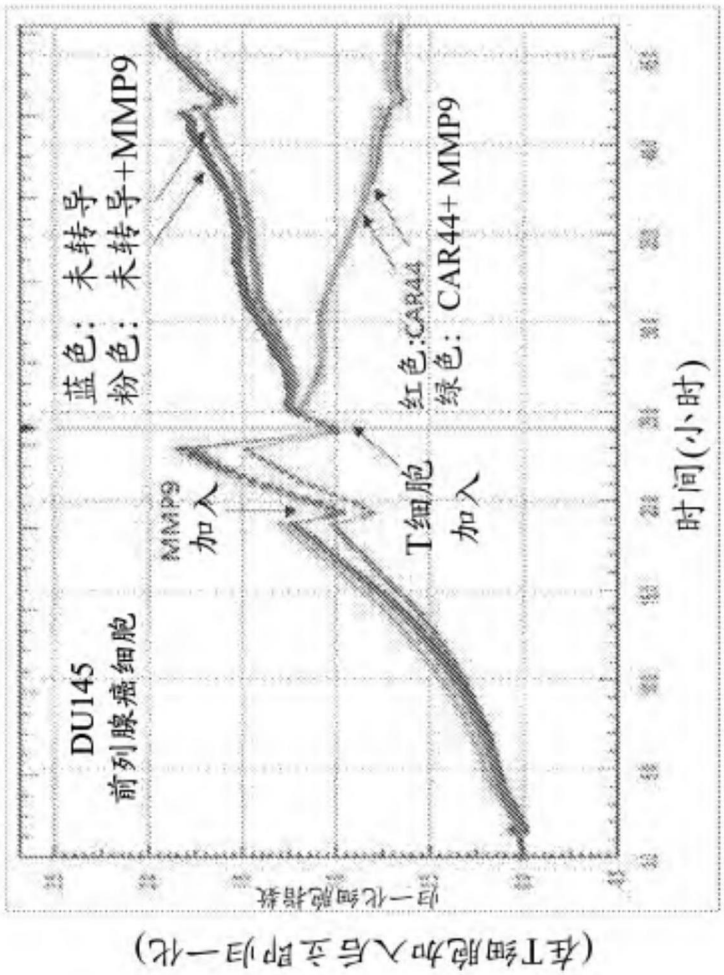

DU145
前列腺癌细胞
MMP9
加入
T细胞
加入
蓝色：未转导
粉色：未转导+MMP9
红色:CAR44
绿色：CAR44+ MMP9
时间(小时)
归一化细胞指数
(在T细胞加入后立即归一化)

图49

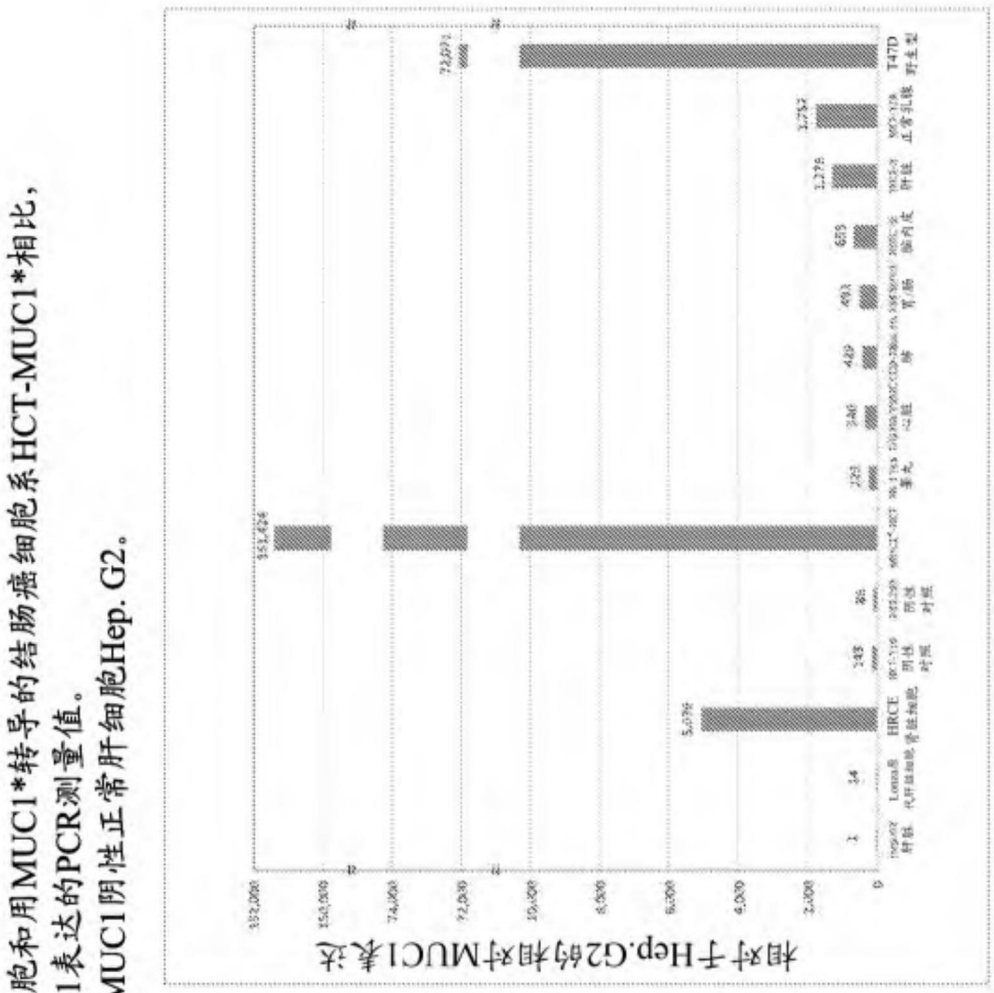

与T47D乳腺癌细胞和用MUC1*转导的结肠癌细胞系HCT-MUC1*相比，
正常细胞中MUC1表达的PCR测量值。
测量值归一化至MUC1阴性正常肝细胞Hep. G2。
相对于Hep.G2的相对MUC1表达
T47D
正常乳腺
肺
脑
胃
肾
心脏
卵巢
胰腺
HRCE
Lonza肝
肝

图50

为了评估响应于与靶细胞的共培养的CAR44 T细胞激活，在与正常细胞或作为对照的癌细胞共培养的CAR44 T细胞的上清液中测量IFN-g。在共培养72小时后测量IFN-g。(A) CAR44 T细胞与靶细胞的比为1:1;(B) CAR44 T细胞与靶细胞的比为0.5:1。

图 51A

图 51B

为了评估响应于与靶细胞的共培养的CAR44 T细胞激活，在与正常细胞或作为对照的癌细胞共培养的CAR44 T细胞的上清液中测量IL-2。在共培养72小时后测量IL-2。(A) CAR44 T细胞与靶细胞的比为1:1；(B) CAR44 T细胞与靶细胞的比为0.5:1。

图 52A

图 52B

(1) 将正常细胞或作为对照的癌细胞与无T细胞、未转导的T细胞或与CAR44 T细胞共培养，E:T比为1:1或0.5:1。然后将细胞用细胞死亡标记物标记并通过FACS进行分析。从细胞计数中消除了CD3+群体(T细胞)。A-F (2)和(3)与未转导的T细胞或CAR44 T细胞共培养的正常细胞的放大照片。FACS和放大照片是在T细胞加入后48小时。

图 53A

图 53B

图 53C

图 53D

图 53E

图 53F

(1) 将正常细胞或作为对照的癌细胞与无T细胞、未转导的T细胞或与 CAR44 T细胞共培养，E:T比为1:1或0.5:1。然后将细胞用细胞死亡标记物标记并通过FACS进行分析。从细胞计数中消除了CD3+群体(T细胞)。G-J (2)和(3) 与未转导的T细胞或CAR44 T细胞共培养的正常细胞的放大照片。FACS和放大照片是在T细胞加入后48小时。

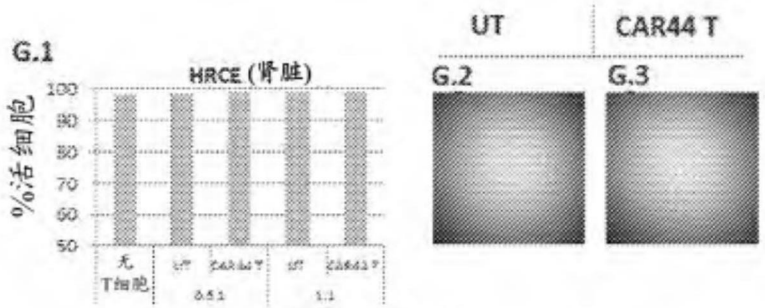


图 53G

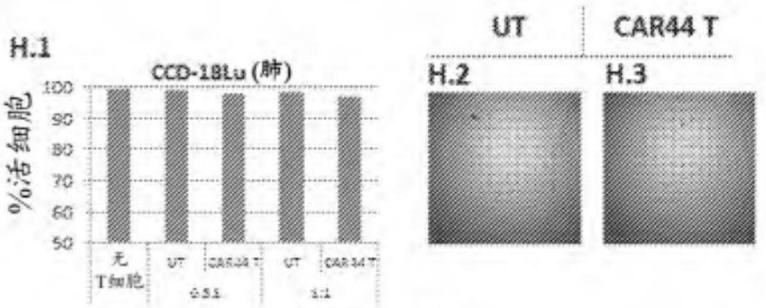


图 53H

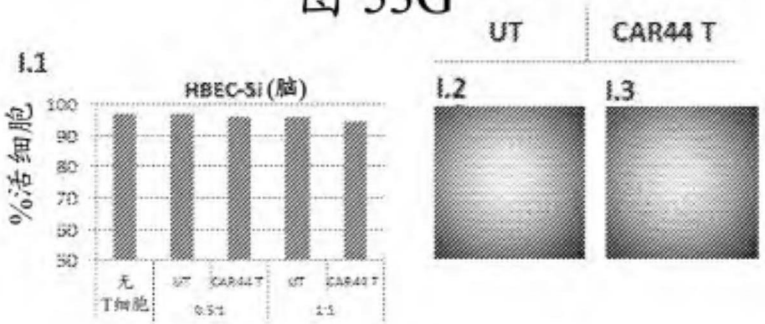


图 53I

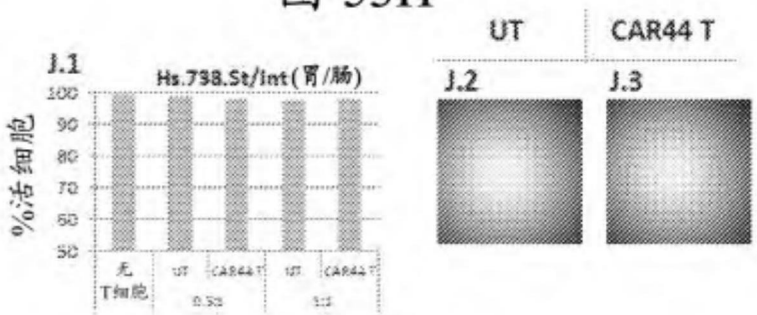


图 53J

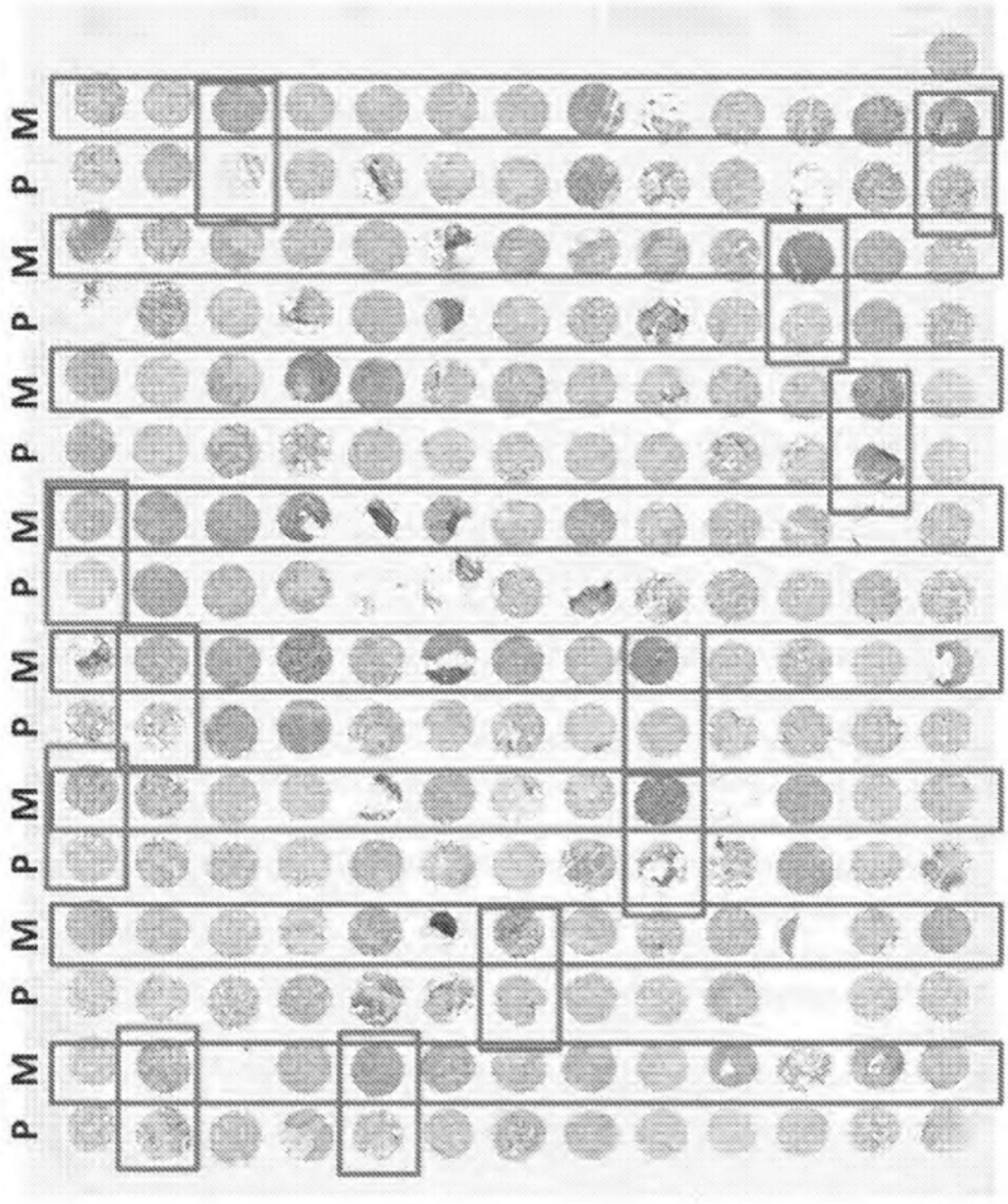


图54

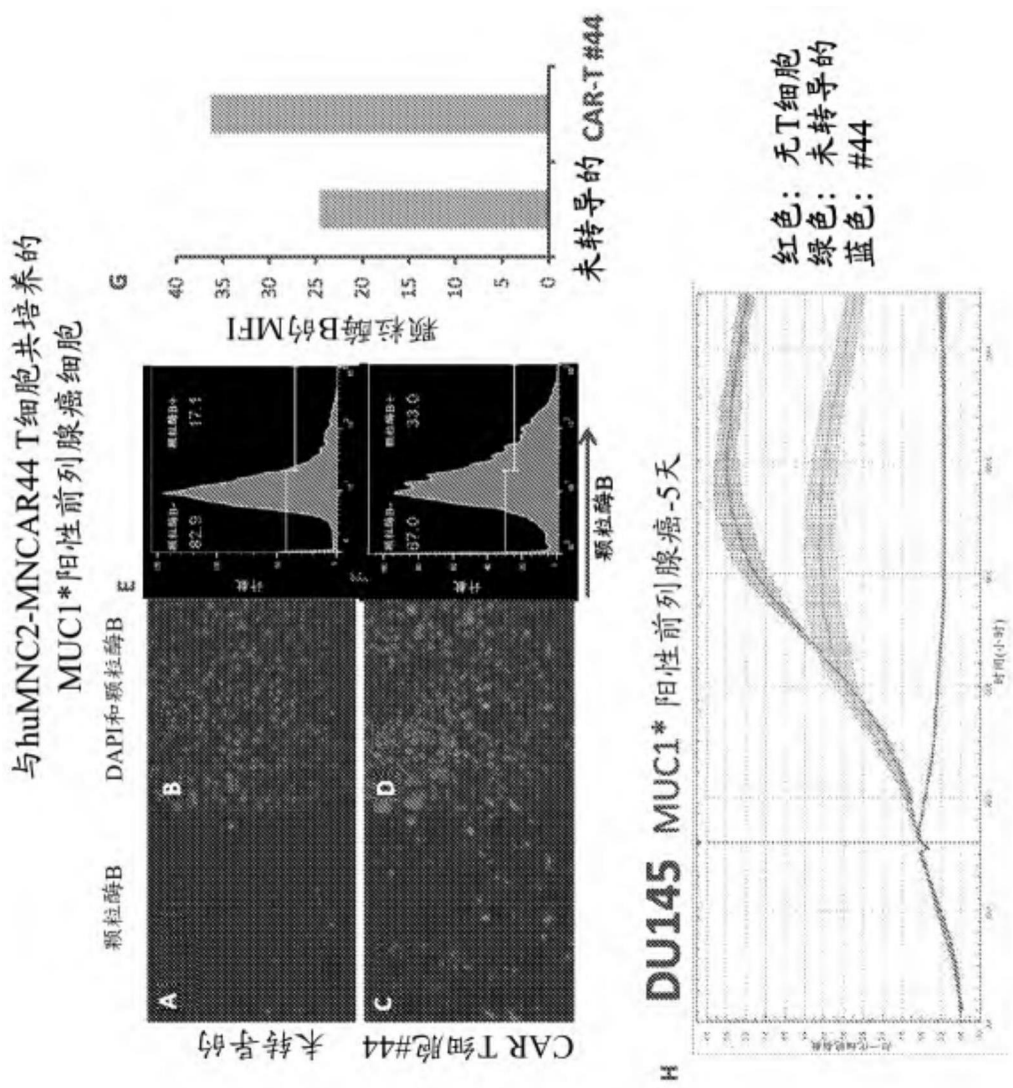

与huMNC2-MNCAR44 T细胞共培养的
MUC1*阳性前列腺癌细胞
颗粒酶B
DAPI和颗粒酶B
A
B
C
D
E
未转导的
CAR T细胞#44
颗粒酶B
82.9
17.1
87.0
33.0
计数
颗粒酶B
G
颗粒酶B的MFI
40
35
30
25
20
15
10
5
0
未转导的
CAR-T #44
H
DU145 MUC1* 阳性前列腺癌-5天
红色：无T细胞
绿色：未转导的
蓝色：#44

图55

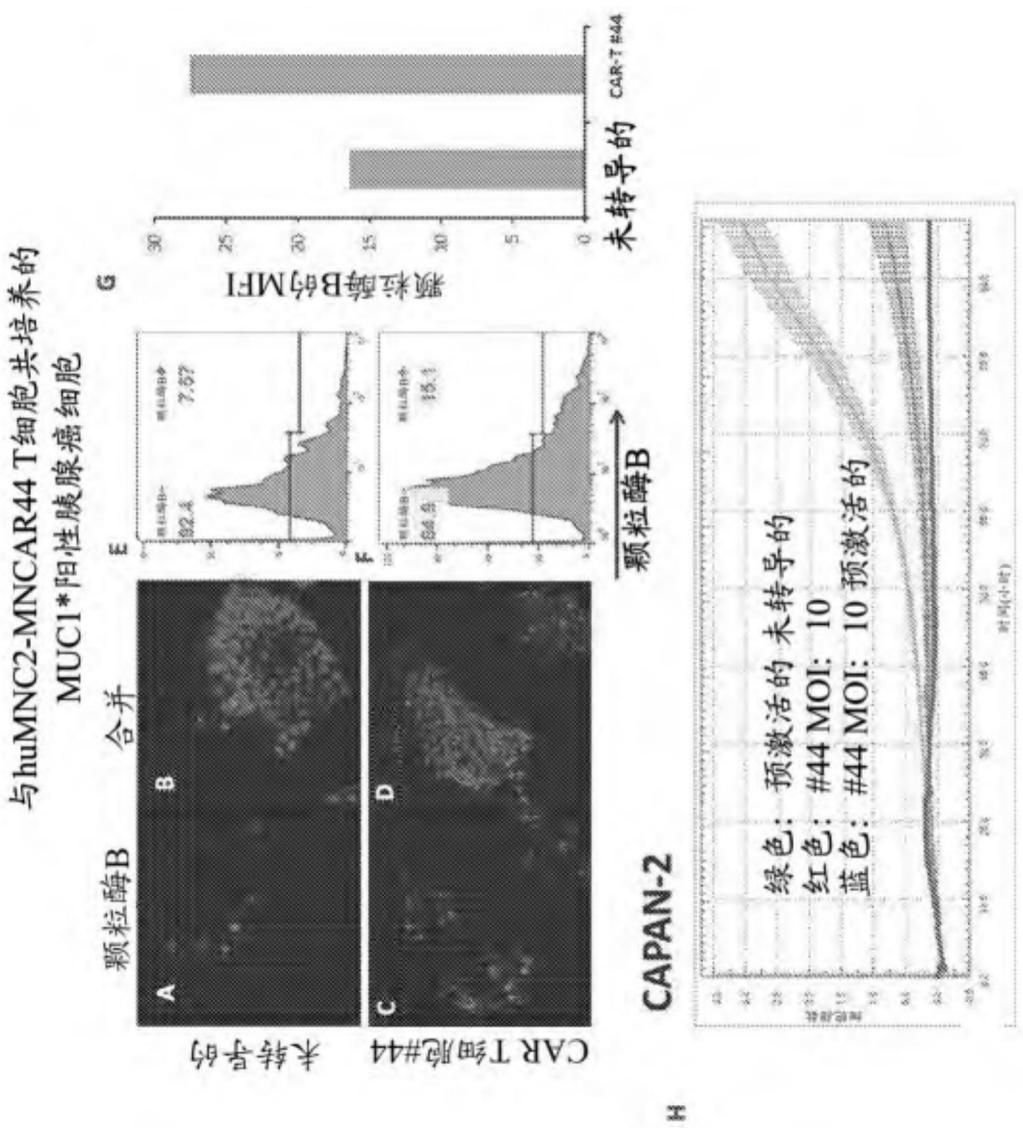

与huMNC2-MNCAR44 T细胞共培养的
MUC1*阳性胰腺癌细胞
颗粒酶B
合并
未转导的
CAR T细胞#44
A
B
C
D
E
F
G
H
92.4
7.57
64.6
15.1
颗粒酶B的MFI
未转导的
CAR-T #44
颗粒酶B
CAPAN-2
绿色： 预激活的 未转导的
红色： #44 MOI: 10
蓝色： #44 MOI: 10 预激活的

图56

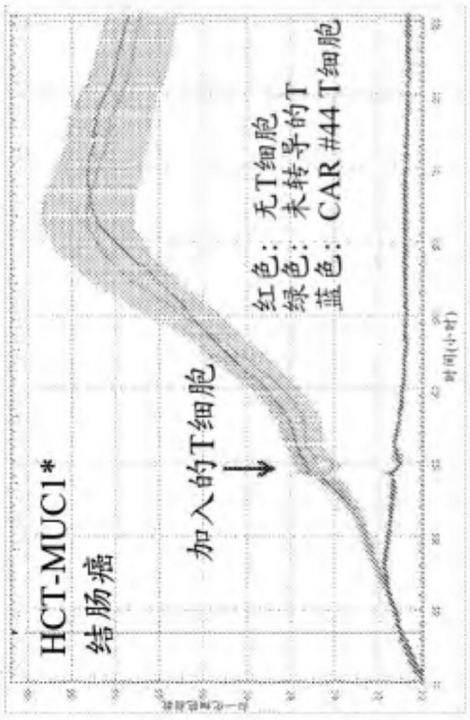

HCT-MUC1*
结肠癌
加入的T细胞
红色：无T细胞
绿色：未转导的T
蓝色：CAR #44 T细胞
时间(小时)

图57A

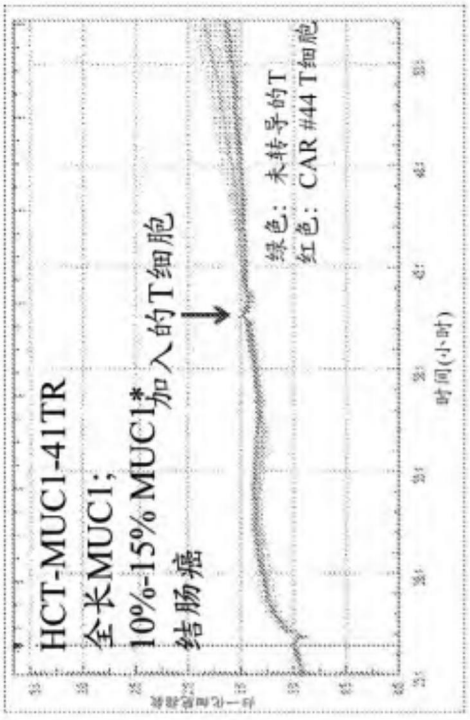

HCT-MUC1-41TR
全长MUC1;
10%-15% MUC1*
结肠癌
加入的T细胞
绿色：未转导的T
红色：CAR #44 T细胞
时间(小时)

图57B

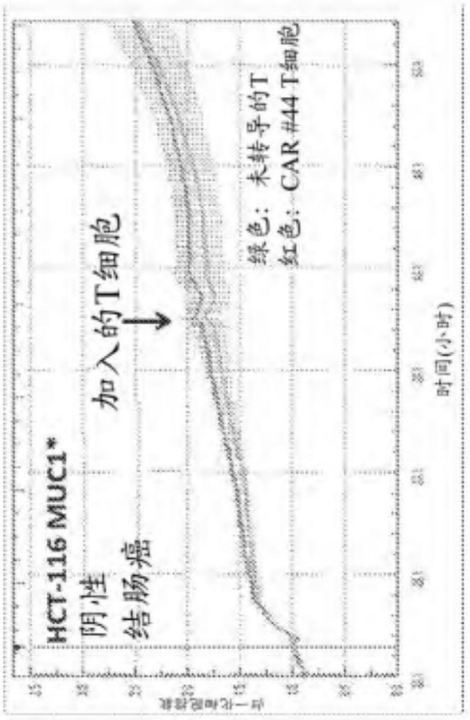


图57C

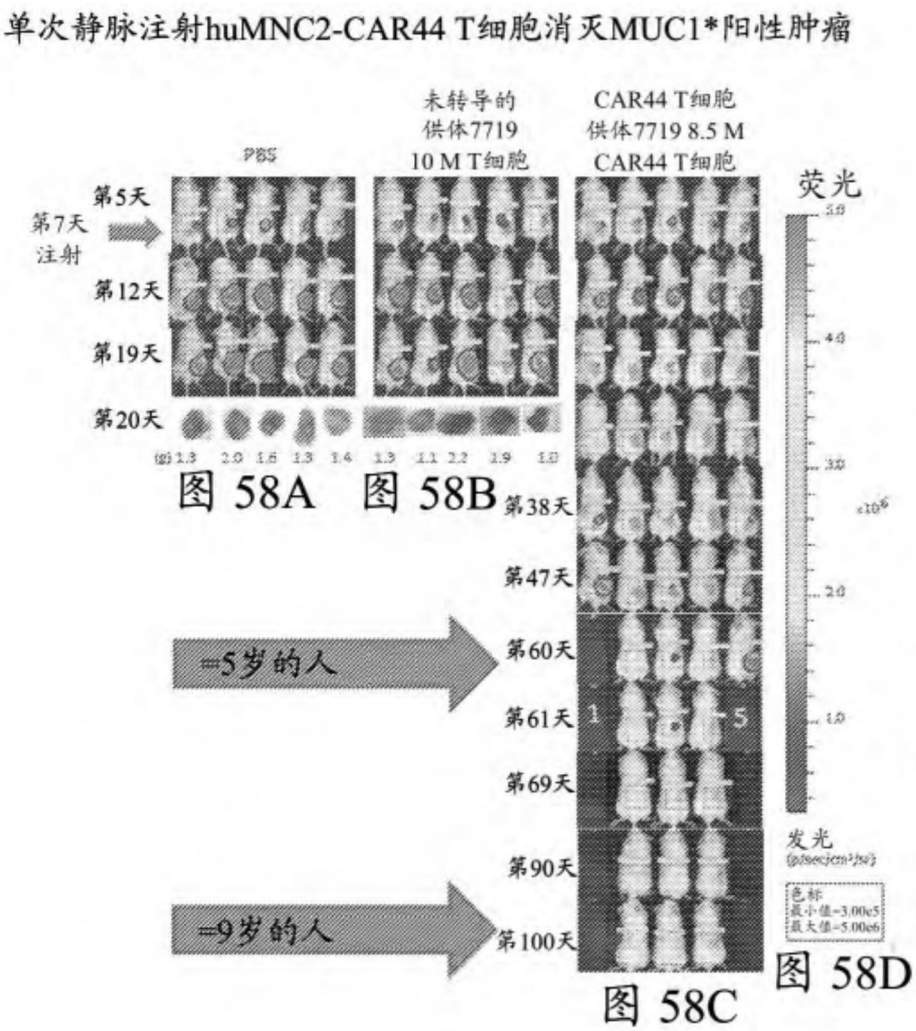


图 58A 图 58B 图 58C 图 58D

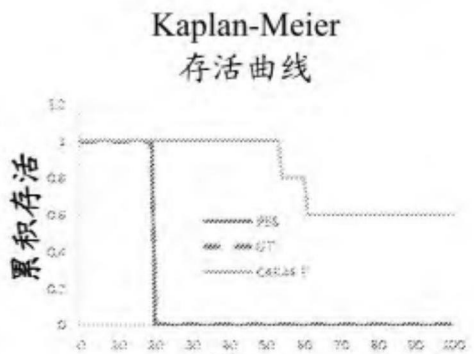


图 58E

血液FACS数据 开始CD4:CD8 为 43:51

颜色编码死亡/处死日：20、54、61、100

	UT 10 E6				CAR+ 1x 8.5 E6		
	Hu CD3+	CD8+	PD1		Hu CD3+	CD8+	PD1
1	0.5%	51.3%	6.3%	1	0.1%	75.0%	15.4%
2	0.1%	ND	ND	2	1.4%	75.0%	81.7%
3	4.3%	58.2%	0.8%	3	1.0%	66.7%	72.7%
4	0.9%	58.5%	7.3%	4	10.2%	83.7%	64.6%
5	1.4%	55.3%	12.9%	5	1.4%	66.7%	33.3%

图 58F

图 59A 图 59B 图 59C

即使仅低百分比的肿瘤表达大量MUC1*，huMNC2-CAR44 T细胞也杀伤乳腺肿瘤

30%的肿瘤细胞被工程化以表达更多的MUC1*的T47D人转移性乳腺肿瘤模拟中期肿瘤

图 60A 图 60B 图 60C

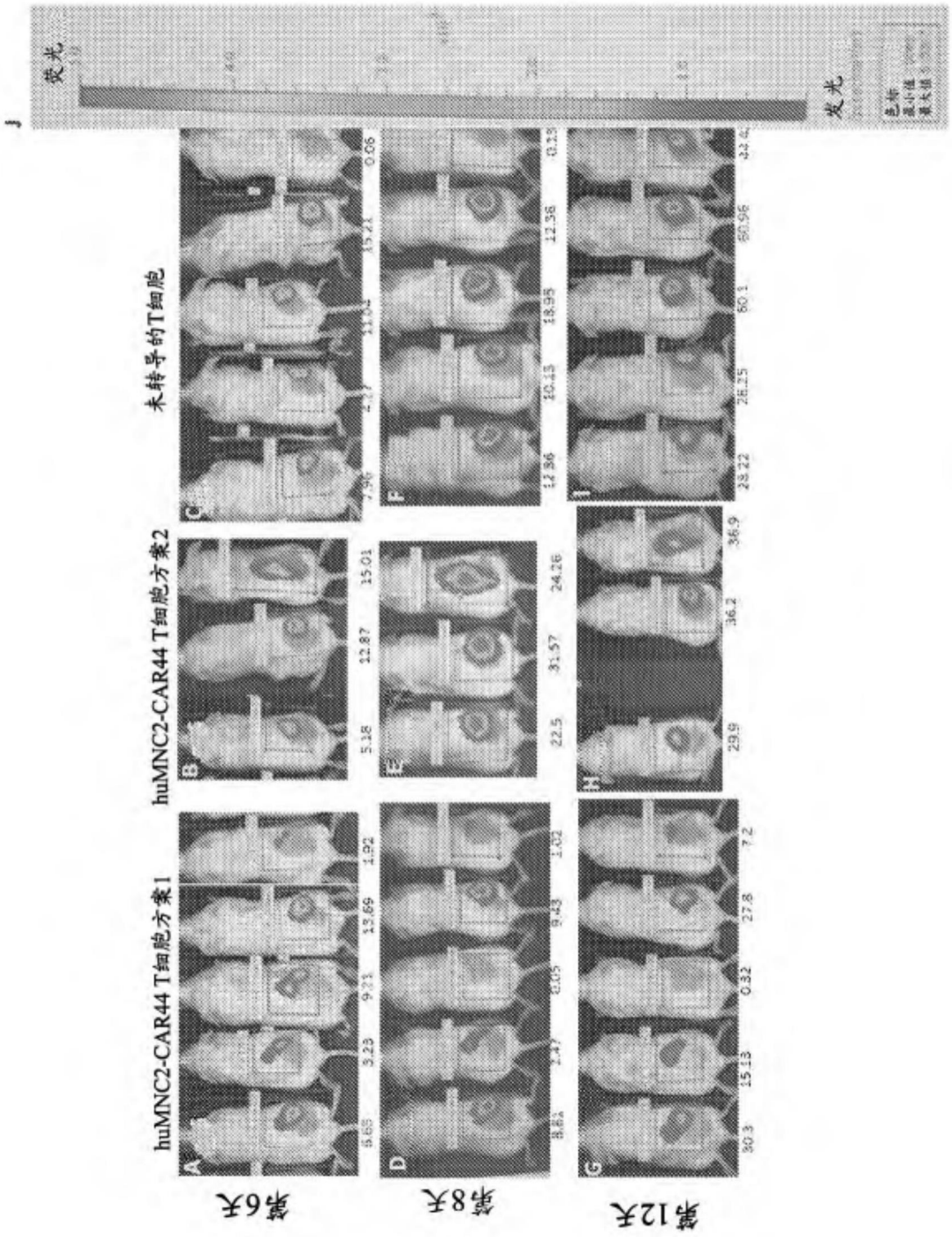

huMNC2-CAR44 T细胞方案1
huMNC2-CAR44 T细胞方案2
未转导的T细胞
第6天
第8天
第12天
荧光
发光

图61

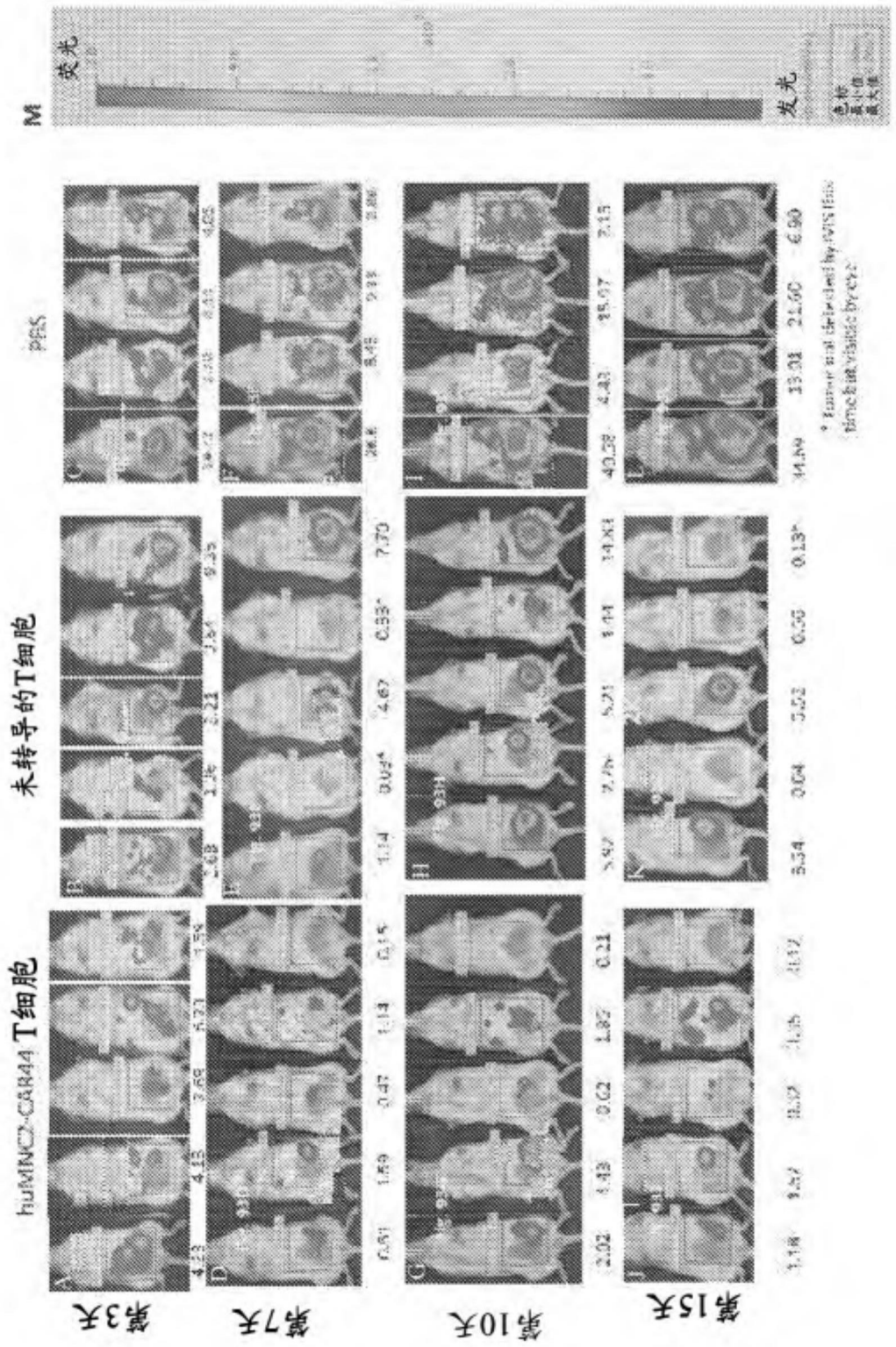


图62

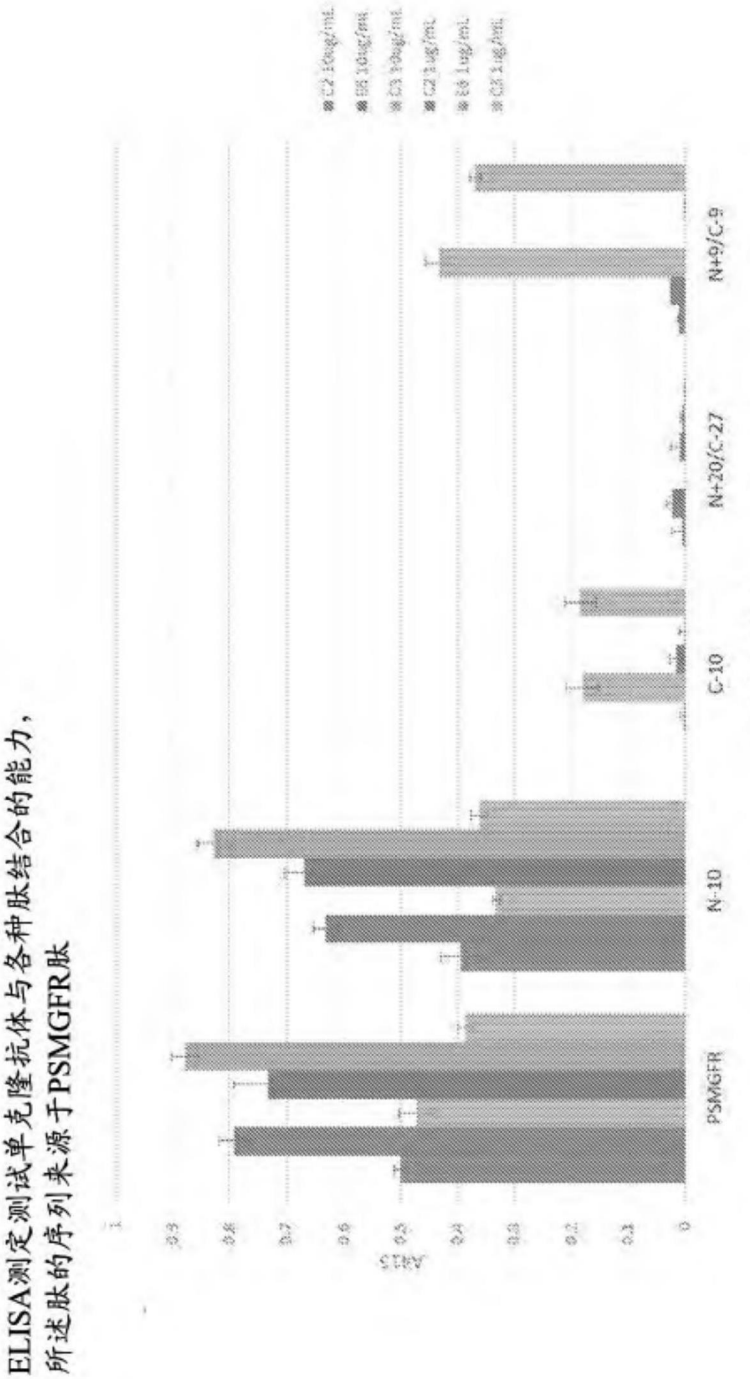


图 63A

```
N+20/C-27 SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQENQYKTE
N+9/C-9          VQLTLAFREGTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVP
PSMGFR                GTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-10                        QENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
C-10                  GTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV
```

图 63B

用PSMGFR肽免疫动物；第1个选择：与PSMGFR结合；
颜色表示推断同源表位
OD415
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PSMGFR
N-10
C-10
N+20/C-27
N+9/C-9
20A10-2
25E6-1
18B4-2
18G12-1
28F9-1
C2

图 64A

N+20/C-27 SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTE
N+9/C-9 VQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVP
PSMGFR GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFFSAQSGA
N-10 QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFFSAQSGA
C-10 GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV

图 64B

用N+20/C-27肽免疫动物；第1个选择：与N+20/C-27结合；
颜色表示推断同源表位

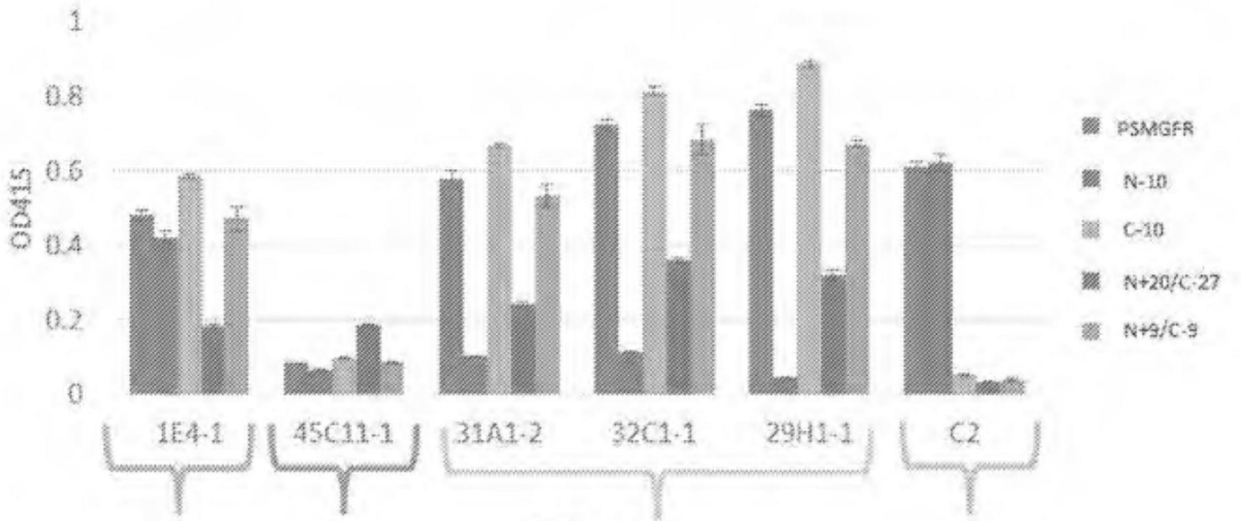


图 65A

```
N+20/C-27   SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTE
N+9/C-9                 VQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVP
PSMGFR                          GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-10                                    QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
C-10                            GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV
```

图 65B

用9+C-9肽免疫动物；第1个选择：与9+C-9结合；
颜色表示推断同源表位

图 66A

```
N+20/C-27  SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQENQYKTE
N+9/C-9                VQLTLAFREGTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVP
PSMGFR                          GTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-10                                     QENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
C-10                                     GTINVHDVETQENQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV
```

图 66B

图 67A

SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA

图 67B

精细表位

N-19	ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-26	ISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-30	SVSDVPFPFSAQSGA
N-10/C-5	QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS-----
N-19/C-5	ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS-----
PSMGFR	GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-10	QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
C-10	GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV----------

图 67C

精细表位	
2689-1	ASRYNLT
18612-1	ASRYNLT
1884-2	GTINVHDVET
2526-1	ASRYNLT
20419-2	FPFS
C3	ASRYNLT
C2	EFPS
C5	EFPS

图 67D

图 68A

图 68B

图 68C

图 68D

图 69A

SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA

图 69B

N-19	ASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-26	ISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-30	SVSDVPFPFSAQSGA
N-10/C-5	QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS----
N-19/C-5	ASRYNLTISDVSVSDVPFPFS----
PSMGFR	GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
N-10	QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
C-10	GTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDV----------

图 69C

精细表位	
3BE5-2	GTINVHDVET
3G6-2	GTINVHDVET
17H6-1	VQLTLAFRE
8A9-1	VQLTLAFRE

图 69D

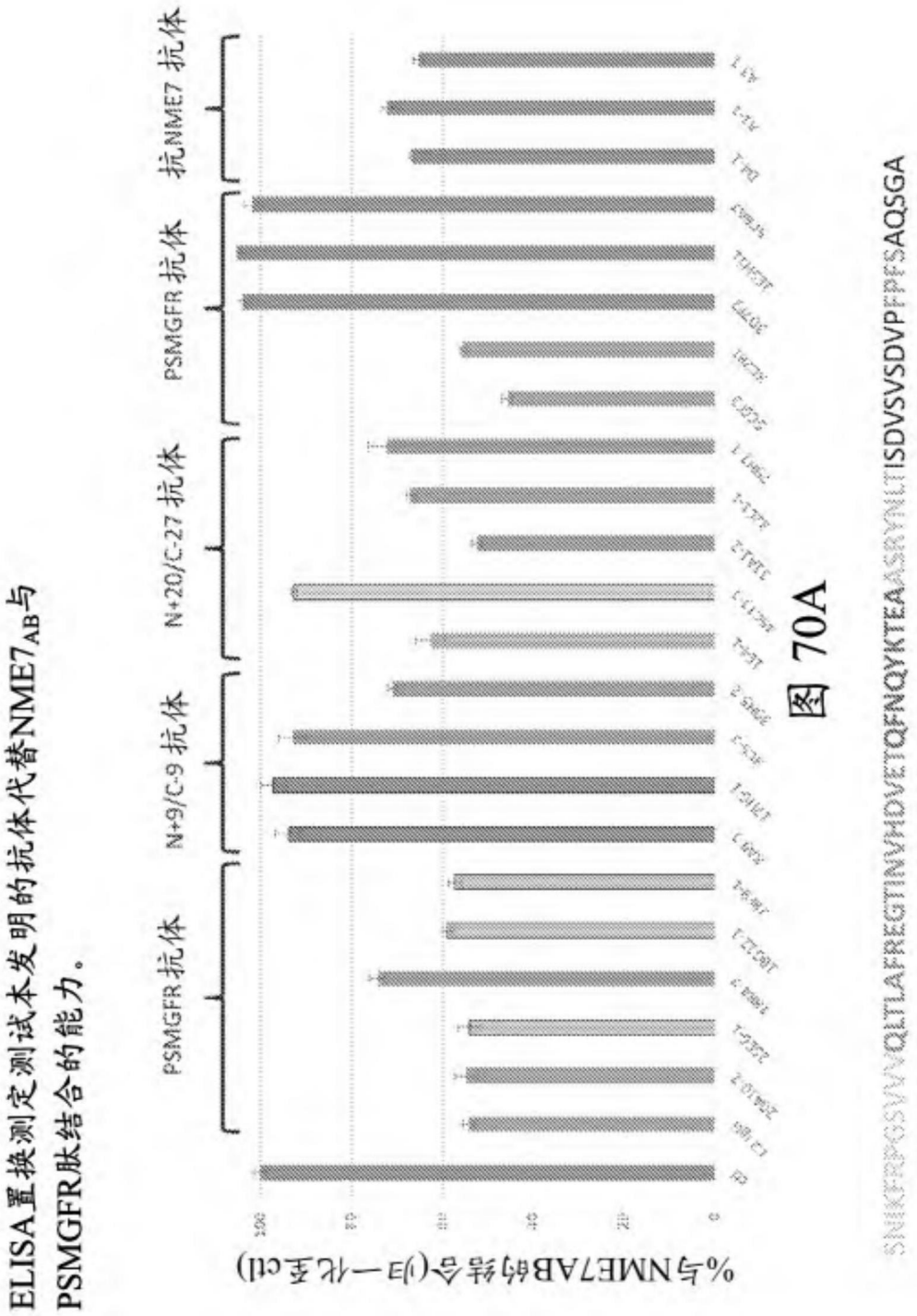

ELISA置换测定测试本发明的抗体代替NME7AB与
PSMGFR肽结合的能力。
PSMGFR 抗体
N+9/C-9 抗体
N+20/C-27 抗体
PSMGFR 抗体
抗NME7 抗体
%与NME7AB的结合(归一化至ctl)
100
80
60
40
20
0
SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA

图 70A

图 70B

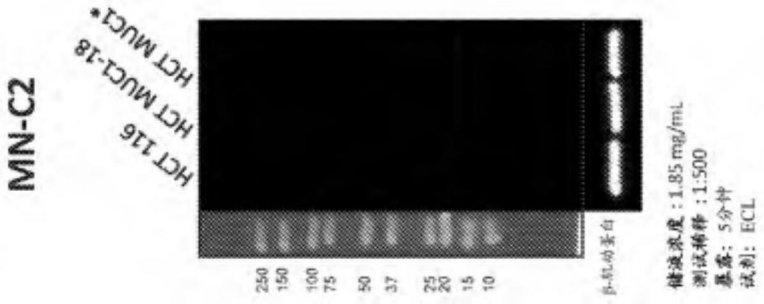


图71A

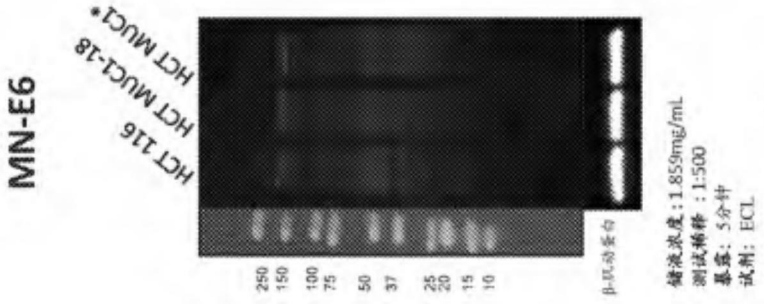


图71B

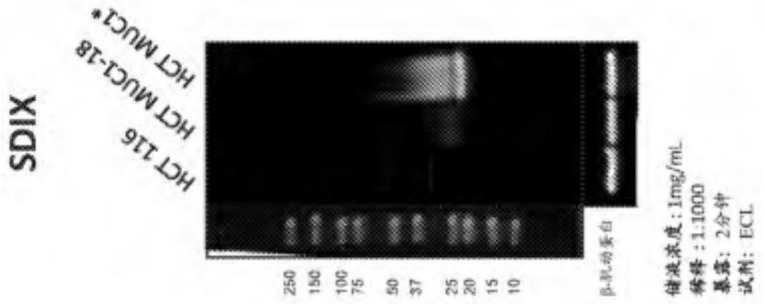


图71C

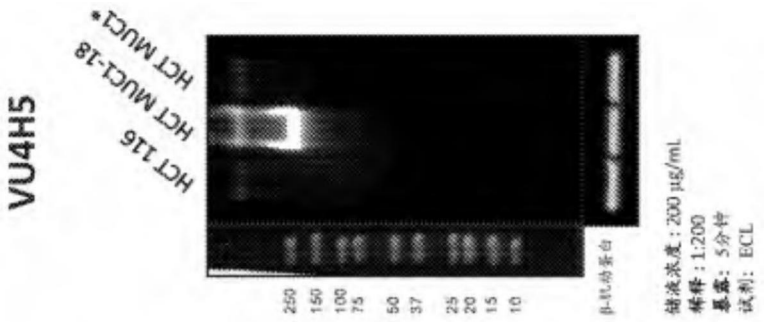


图71D

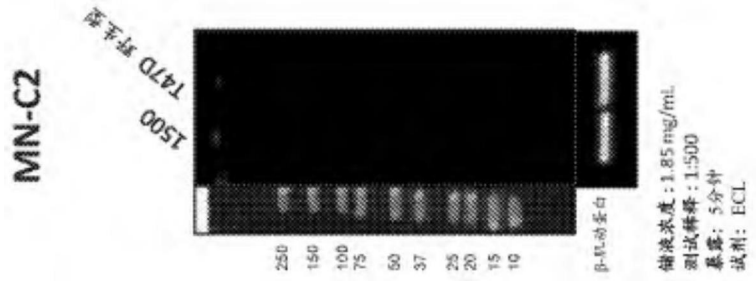


图71E

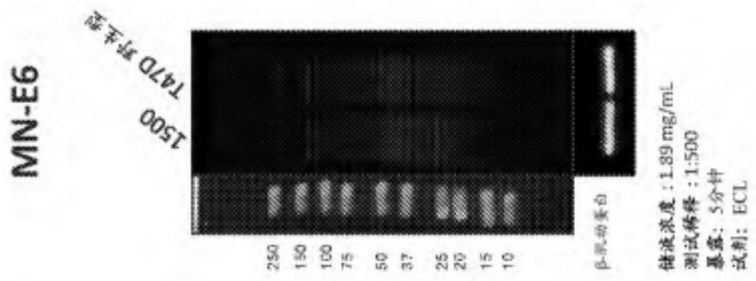


图71F

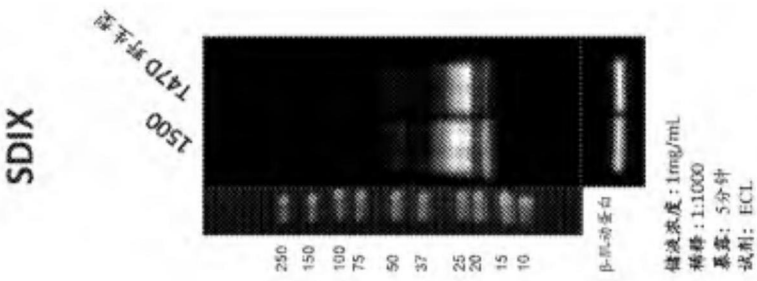


图71G

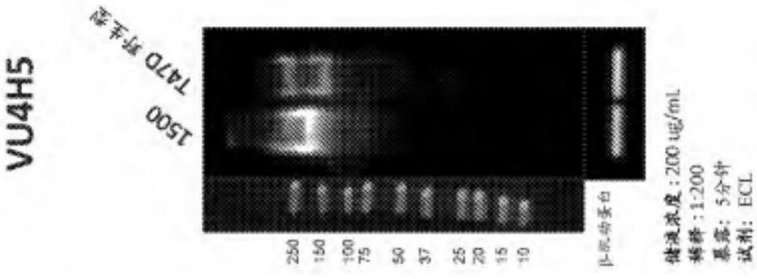


图71H

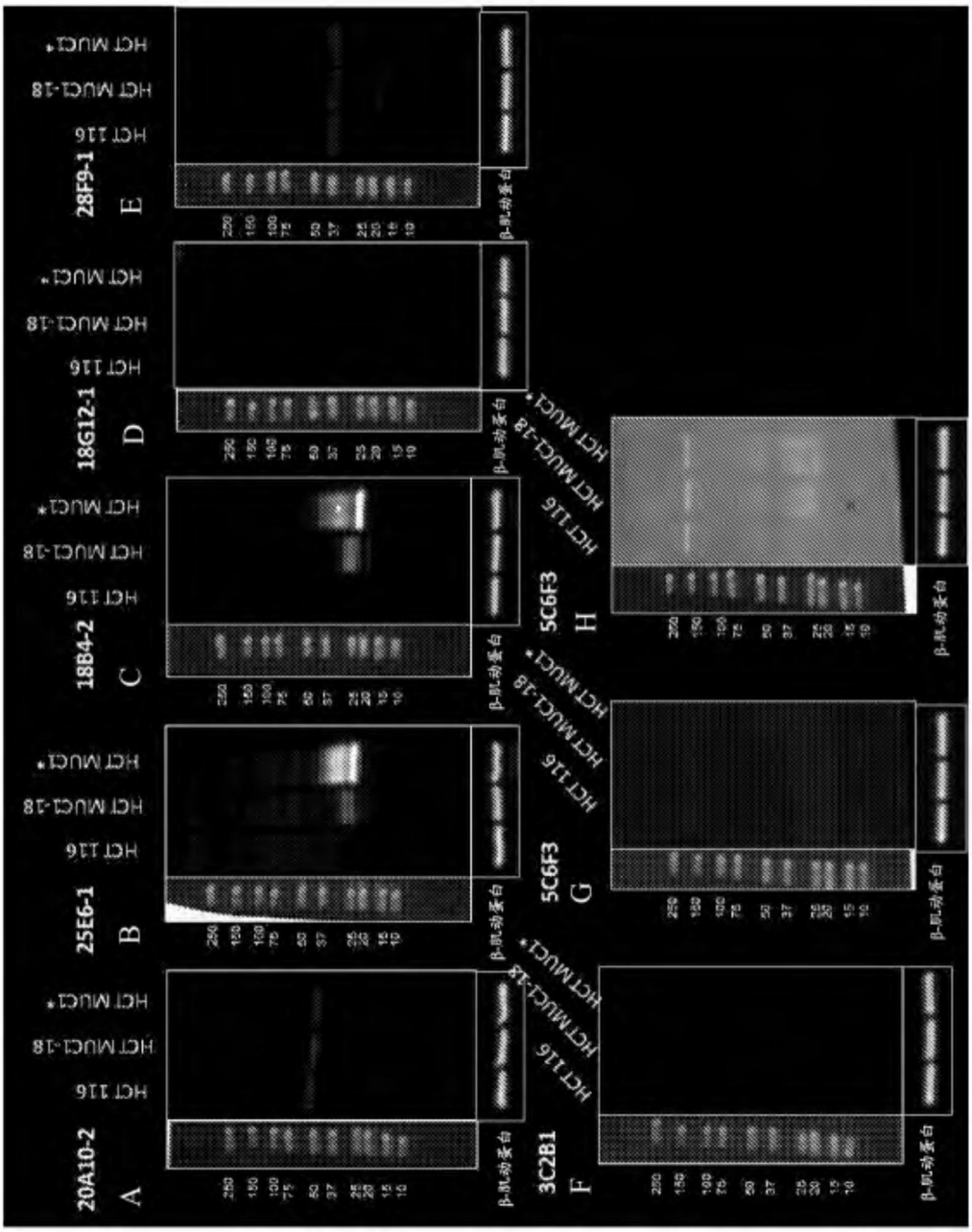

20A10-2
A
25E6-1
B
18B4-2
C
18G12-1
D
28F9-1
E
3C2B1
F
5C6F3
G
5C6F3
H
HCT 116
HCT MUC1-18
HCT MUC1*
β-肌动蛋白

图72

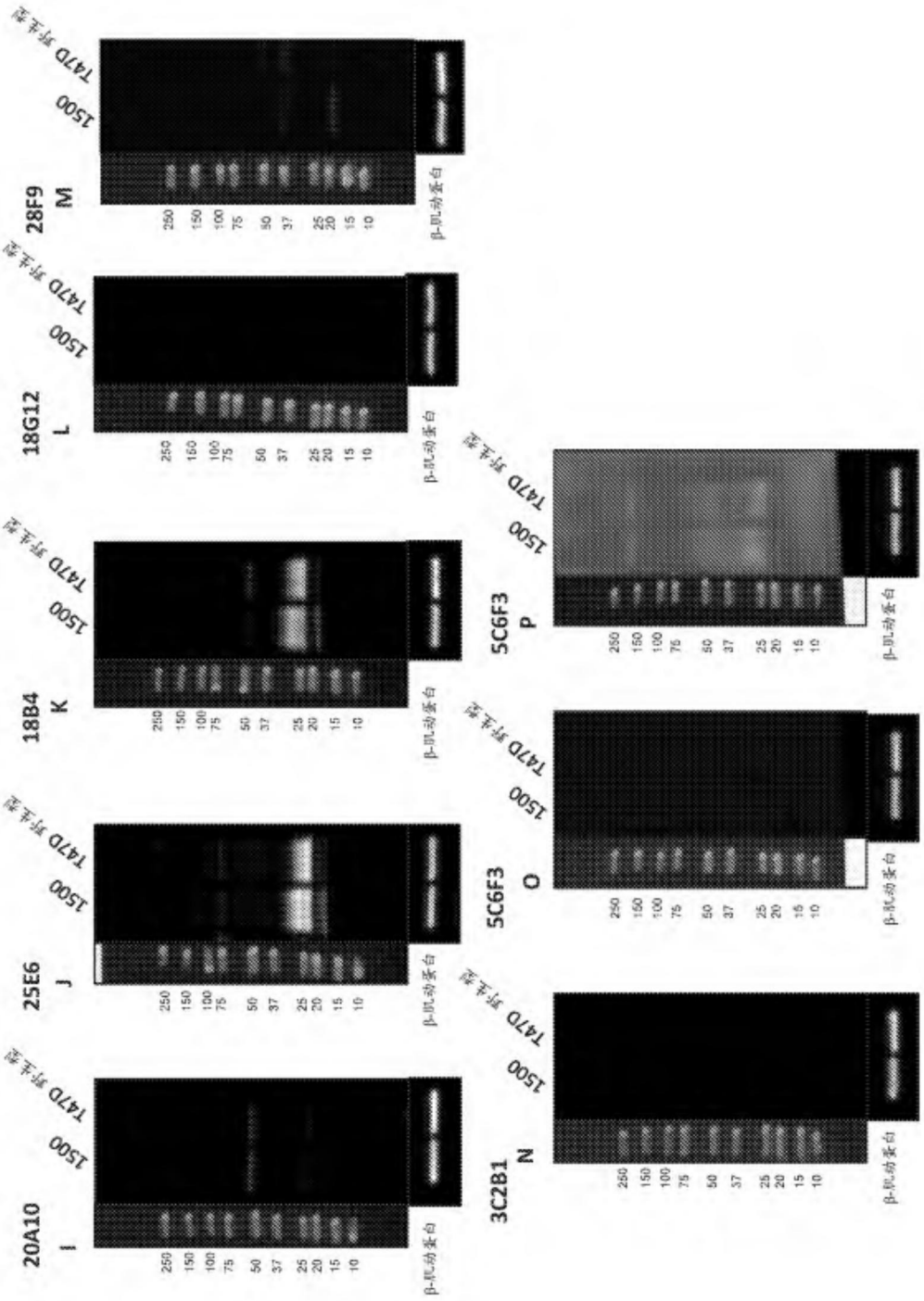

20A10
I
25E6
J
18B4
K
18G12
L
28F9
M
3C2B1
N
5C6F3
O
5C6F3
P
1500
T47D 野生型
β-肌动蛋白
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图72

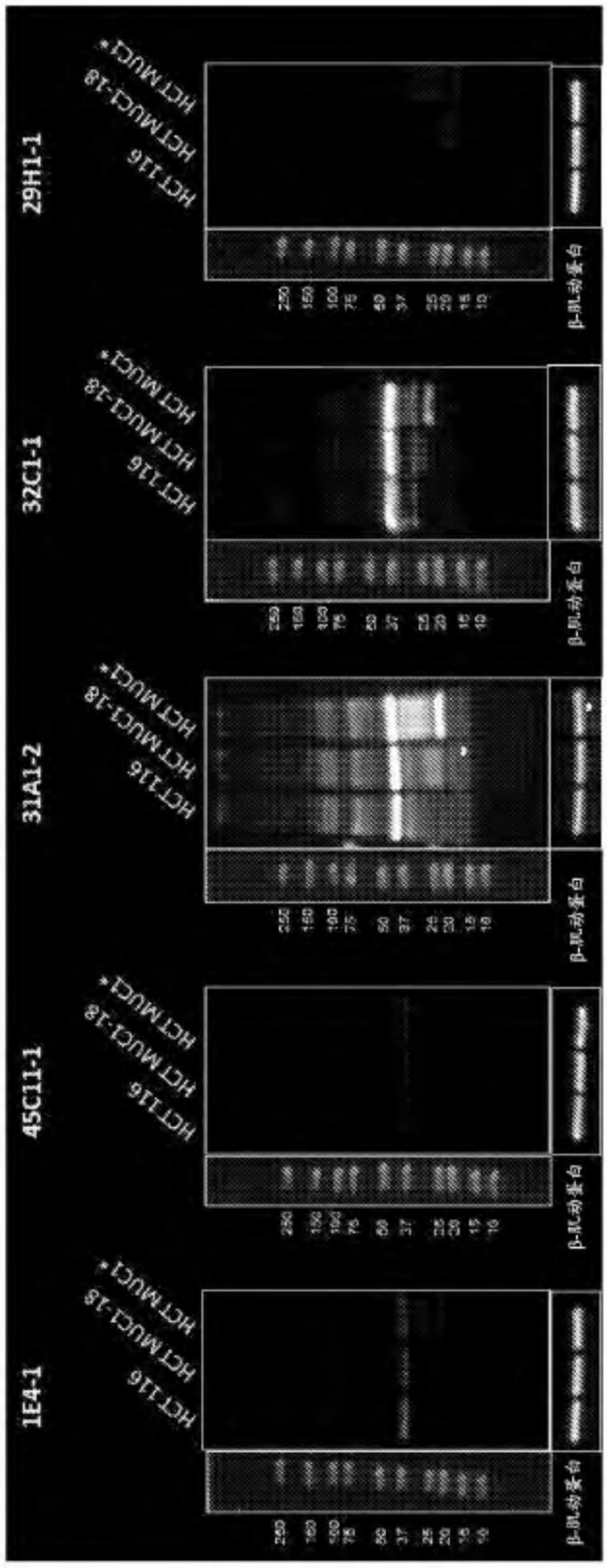


图 73A 图 73B 图 73C 图 73D 图 73E

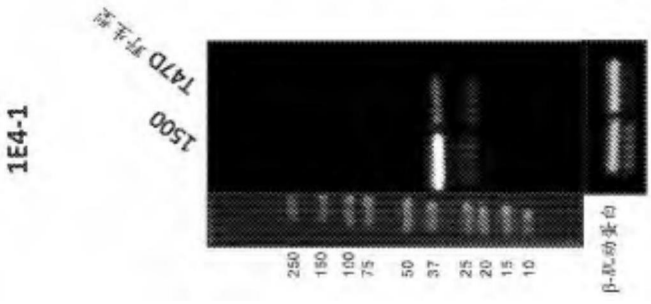


图73F

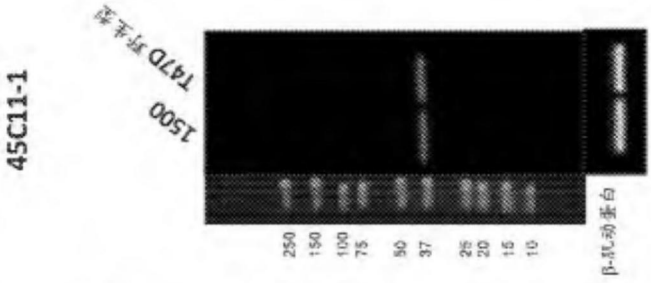


图73G

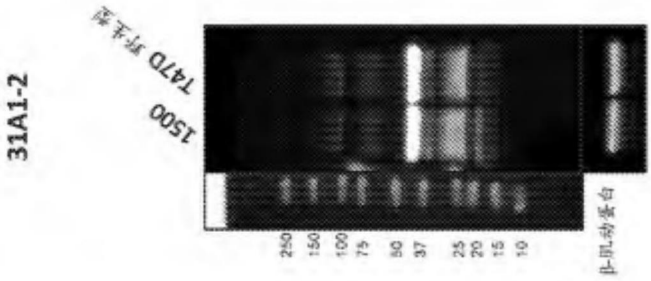


图73H

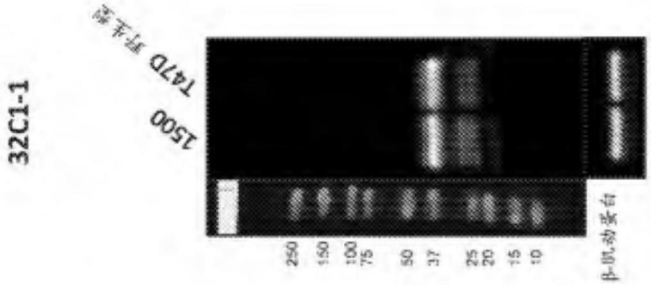


图73I

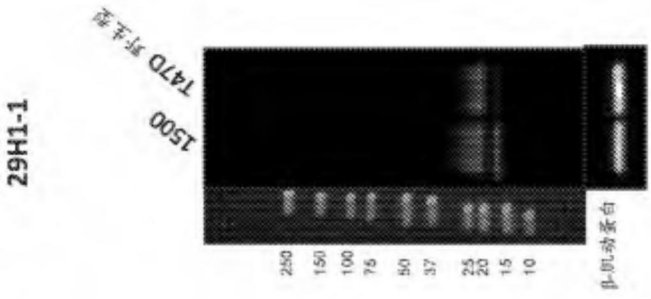


图73J

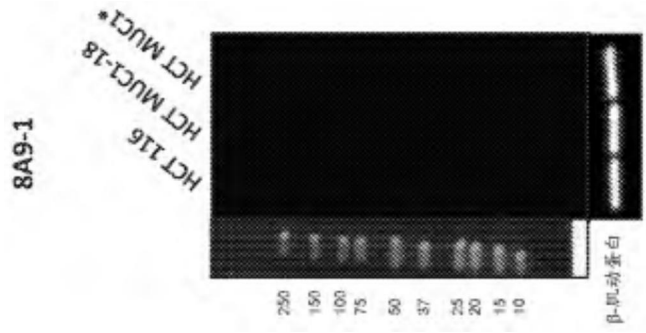


图74A

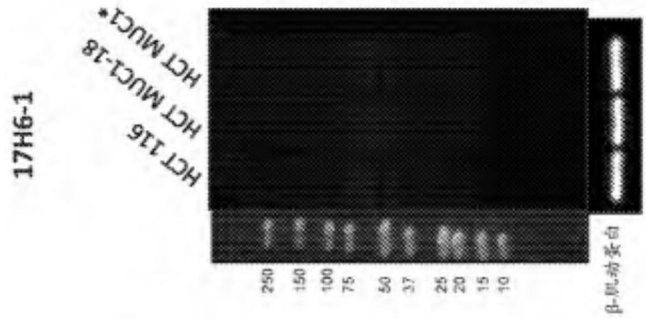


图74B

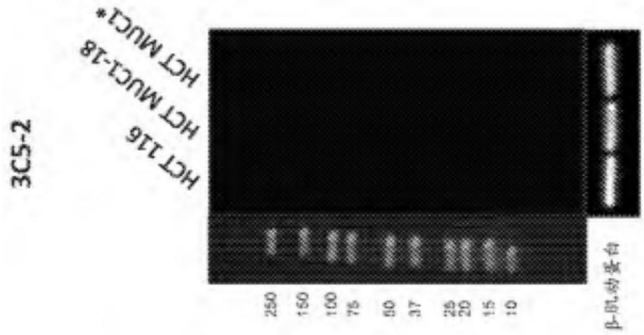


图74C

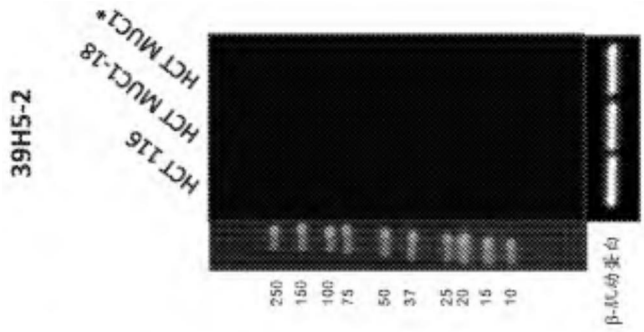


图74D

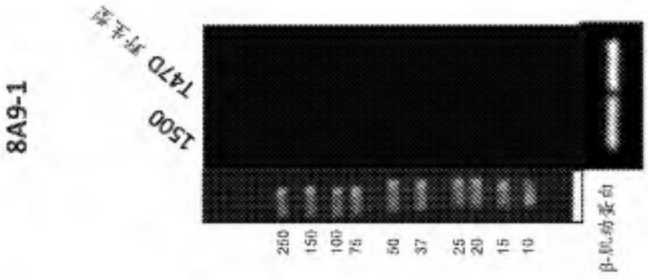


图74E

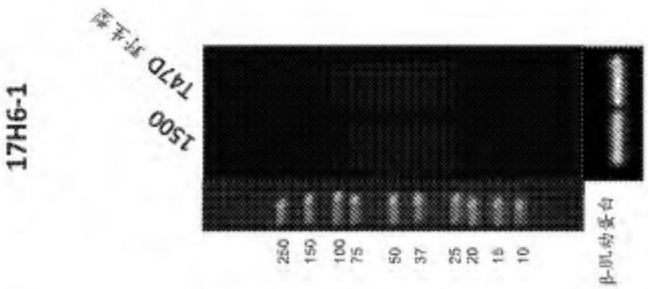


图74F

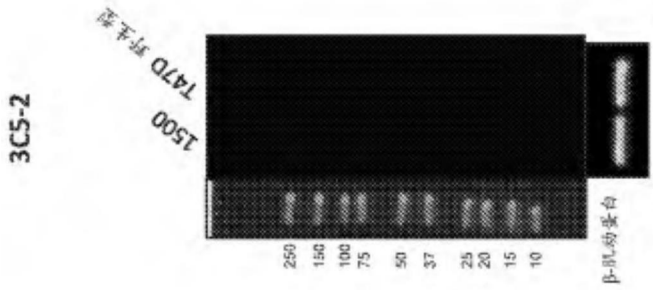

3C5-2
1500
1470
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图74G

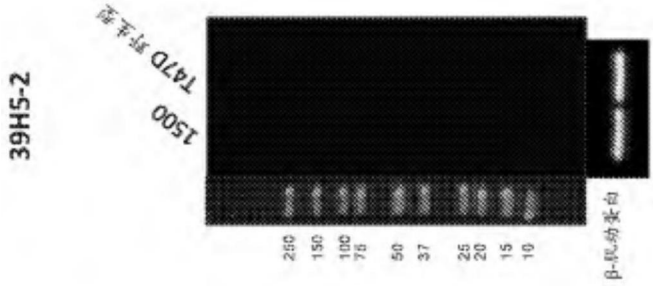

39H5-2
1500
1470
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图74H

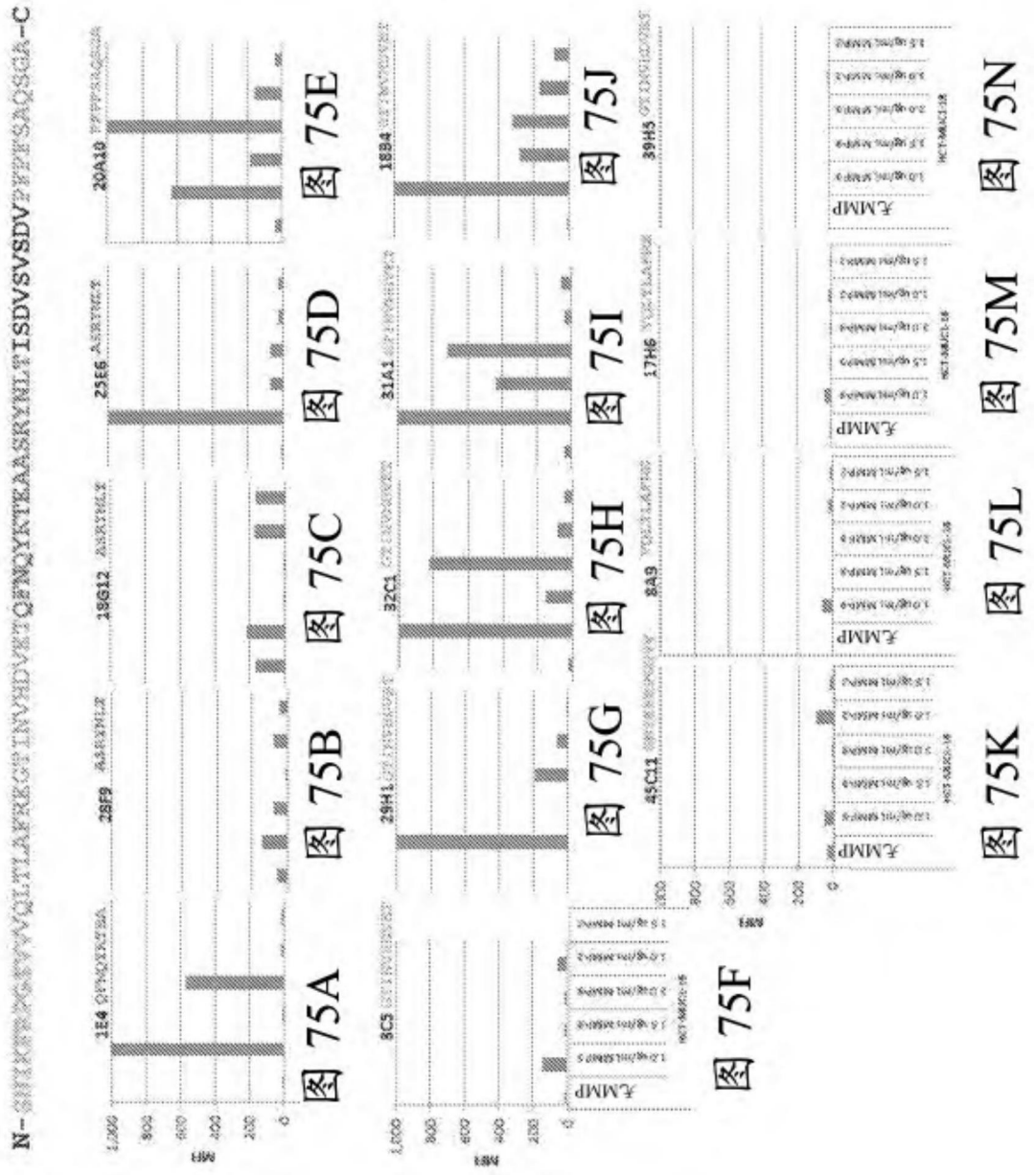


图 75A 图 75B 图 75C 图 75D 图 75E

图 75F 图 75G 图 75H 图 75I 图 75J

图 75K 图 75L 图 75M 图 75N

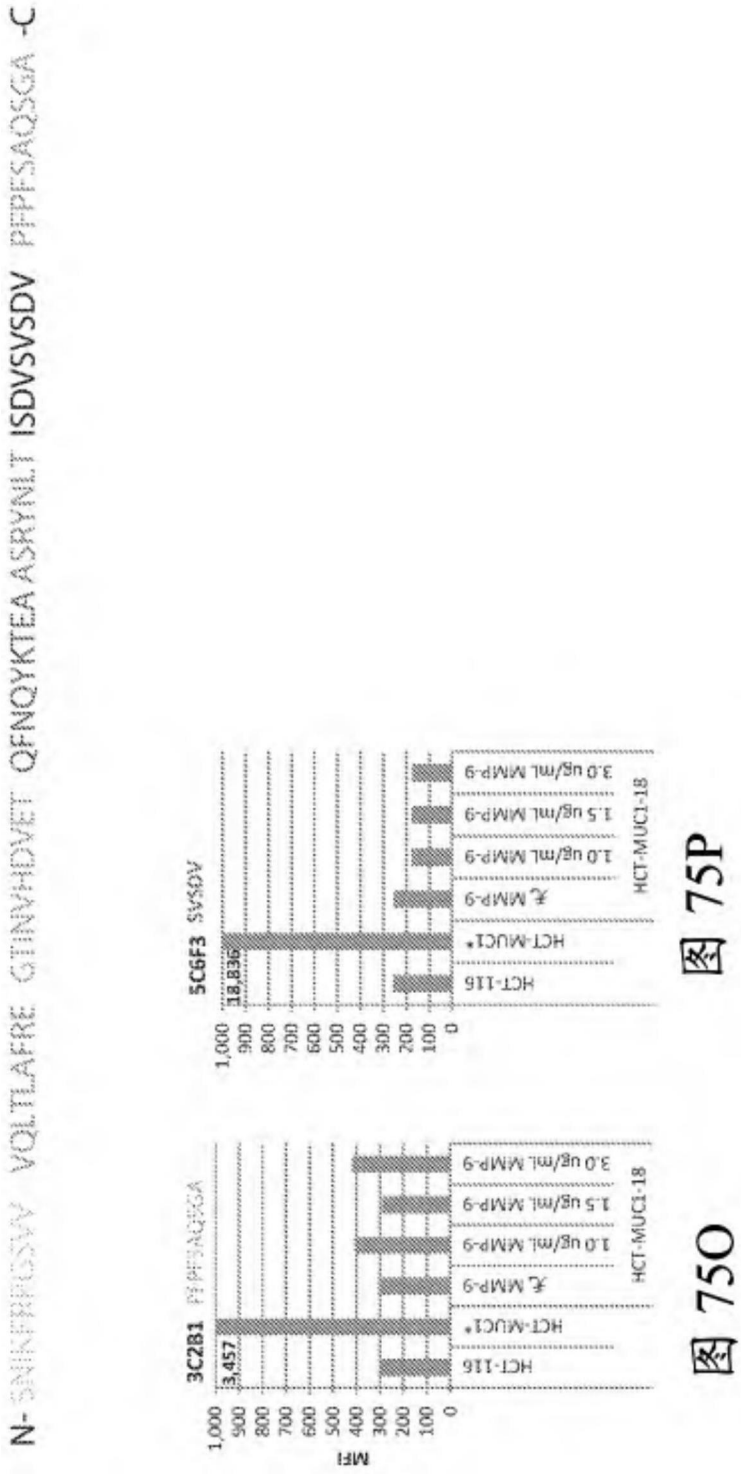
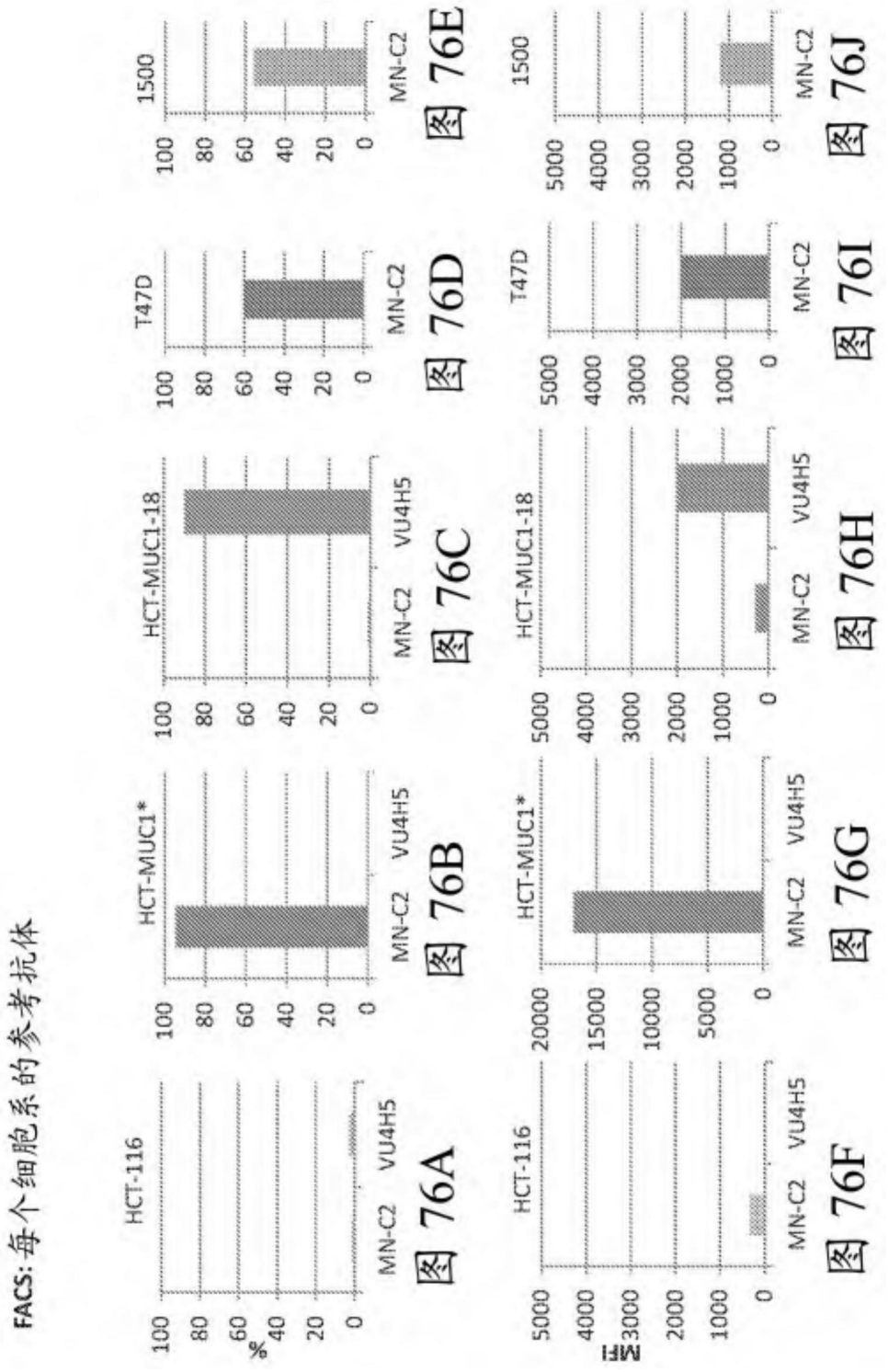
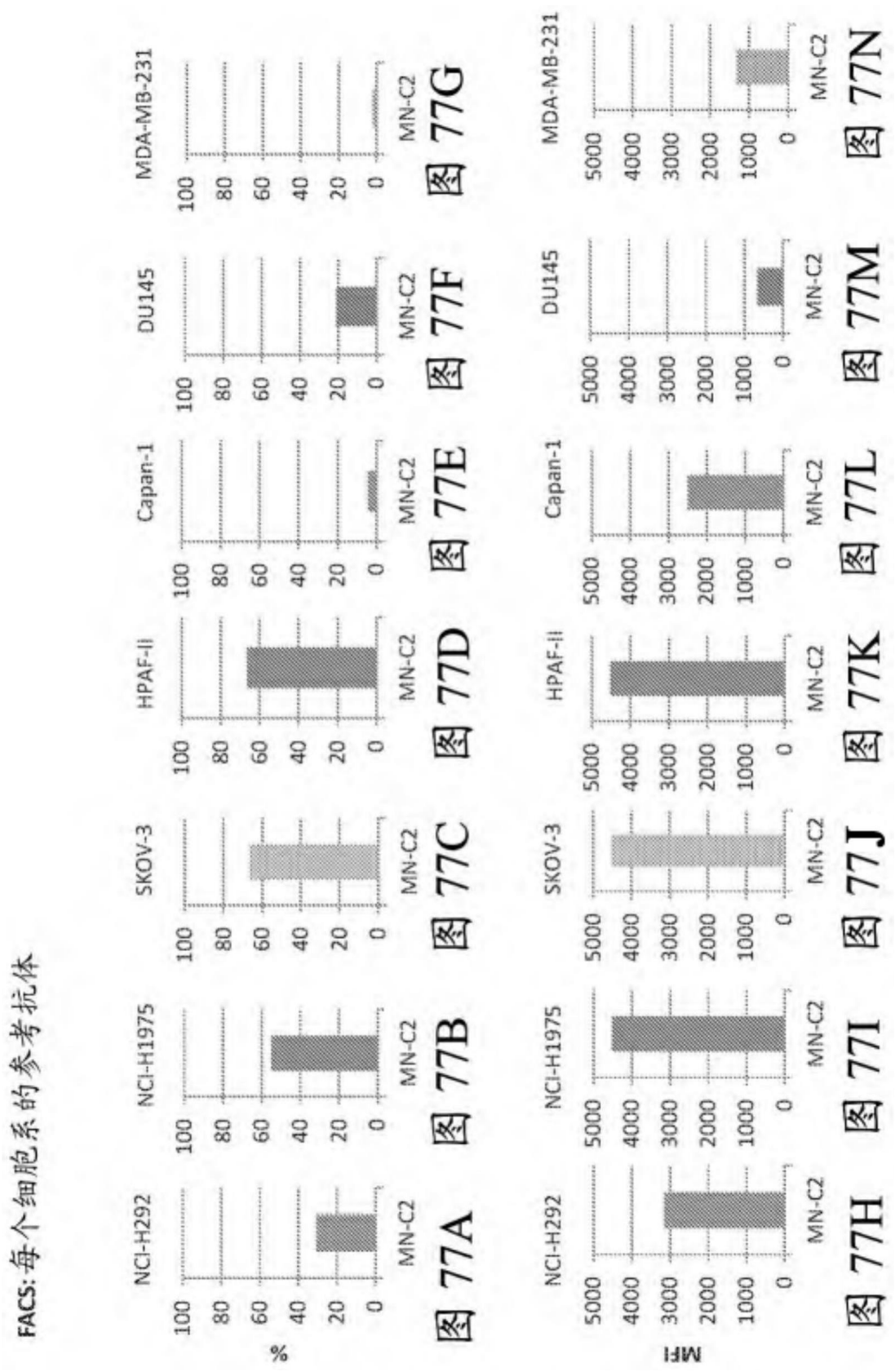

N- SNINRIGSVV VQLTLAFRE GTINVHDVET QFNQYKTEA ASRYNLT ISDVSVSDV PFPFSAQSGA -C
3C2B1 PFPFSAQSGA
5C6F3 SVSDV
MFI
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3,457
18,836
HCT-116
HCT-MUC1*
ƛ MMP-9
1.0 ug/mL MMP-9
1.5 ug/mL MMP-9
3.0 ug/mL MMP-9
HCT-MUC1-18

图 75O 图 75P


FACS: 每个细胞系的参考抗体
HCT-116
HCT-MUC1*
HCT-MUC1-18
T47D
%
MFI
MN-C2
VU4H5
图 76A
图 76B
图 76C
图 76D
图 76E
图 76F
图 76G
图 76H
图 76I
图 76J


FACS:每个细胞系的参考抗体
NCI-H292
NCI-H1975
SKOV-3
HPAF-II
Capan-1
DU145
MDA-MB-231
%
MFI
MN-C2
图 77A
图 77B
图 77C
图 77D
图 77E
图 77F
图 77G
图 77H
图 77I
图 77J
图 77K
图 77L
图 77M
图 77N

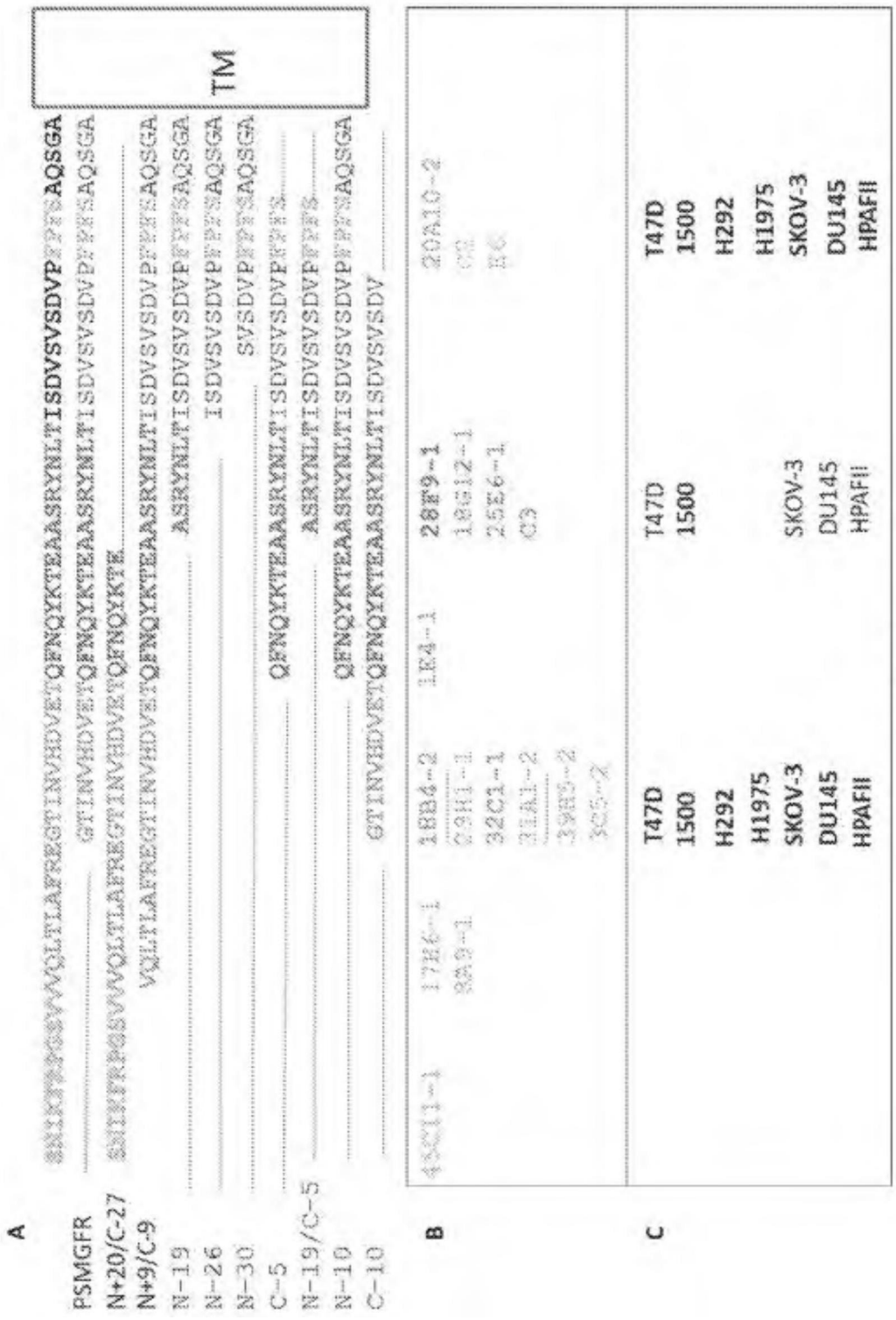
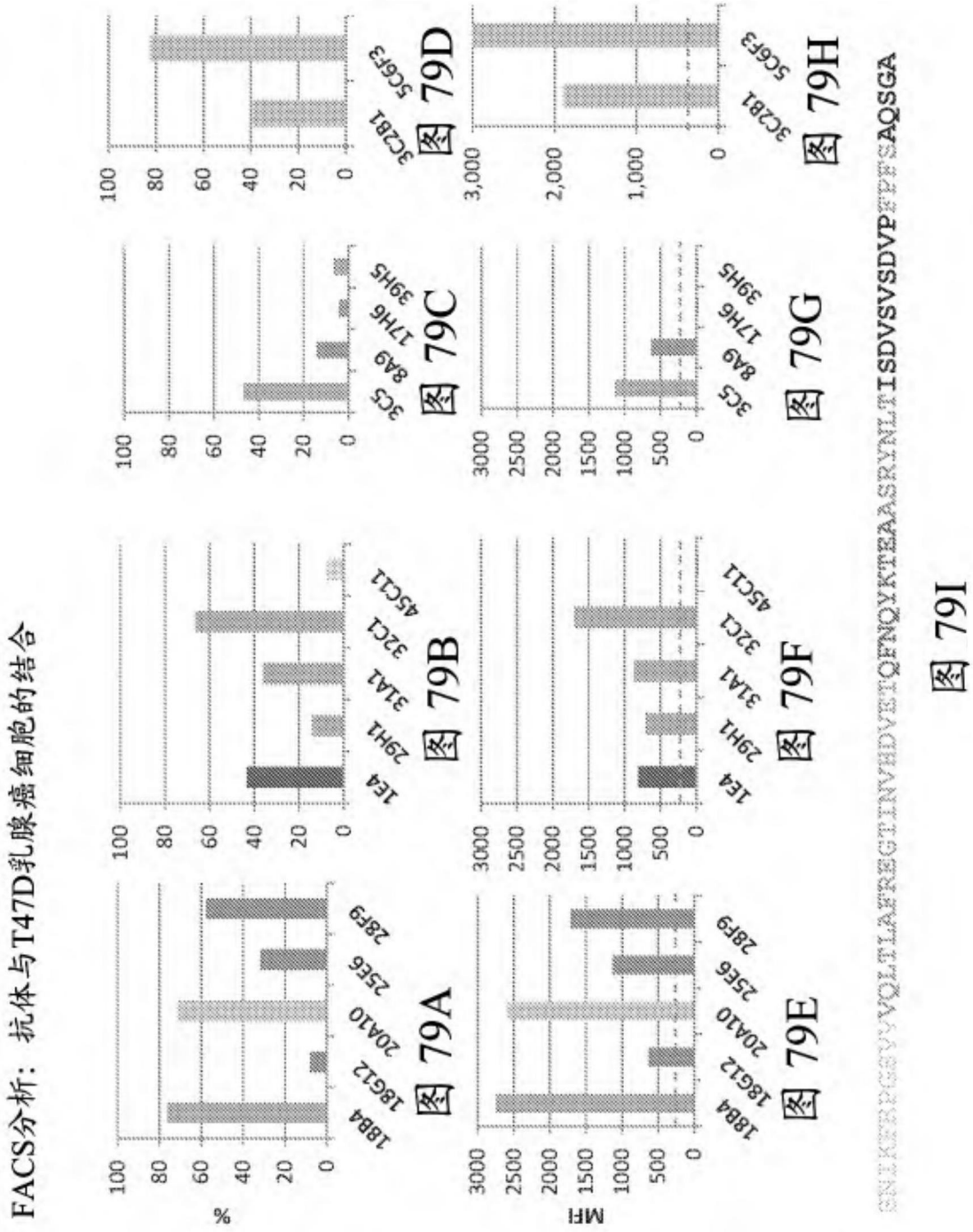
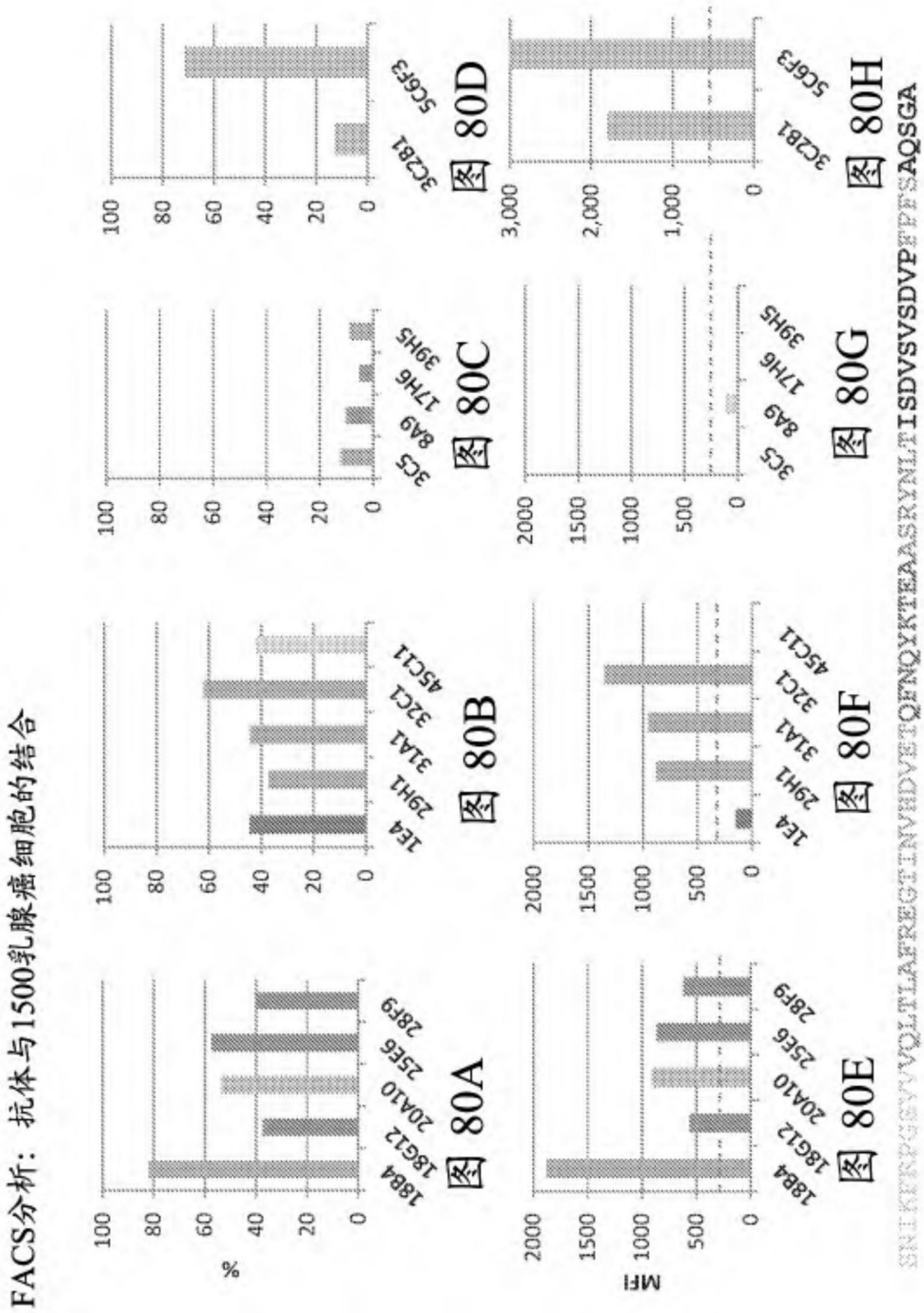

A
PSMGFR
N+20/C-27
N+9/C-9
N-19
N-26
N-30
C-5
N-19/C-5
N-10
C-10
TM
B
4SC11-1
17H6-1
RM9-1
18B4-2
C9H1-1
32C1-1
31A1-2
3RH5-2
3C6-2
1E4-1
28E9-1
18G12-1
25E6-1
C3
20A10-2
C8
E6
C
T47D
1500
H292
H1975
SKOV-3
DU145
HPAFII

图78


FACS分析：抗体与T47D乳腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
3C28I
5C6F3
SNLKQEDRGSYYVQLTLAERSGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 79A
图 79B
图 79C
图 79D
图 79E
图 79F
图 79G
图 79H
图 79I


FACS分析：抗体与1500乳腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
3C281
5C6F3
SNLKPNPGSYVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 80A
图 80B
图 80C
图 80D
图 80E
图 80F
图 80G
图 80H
图 80I

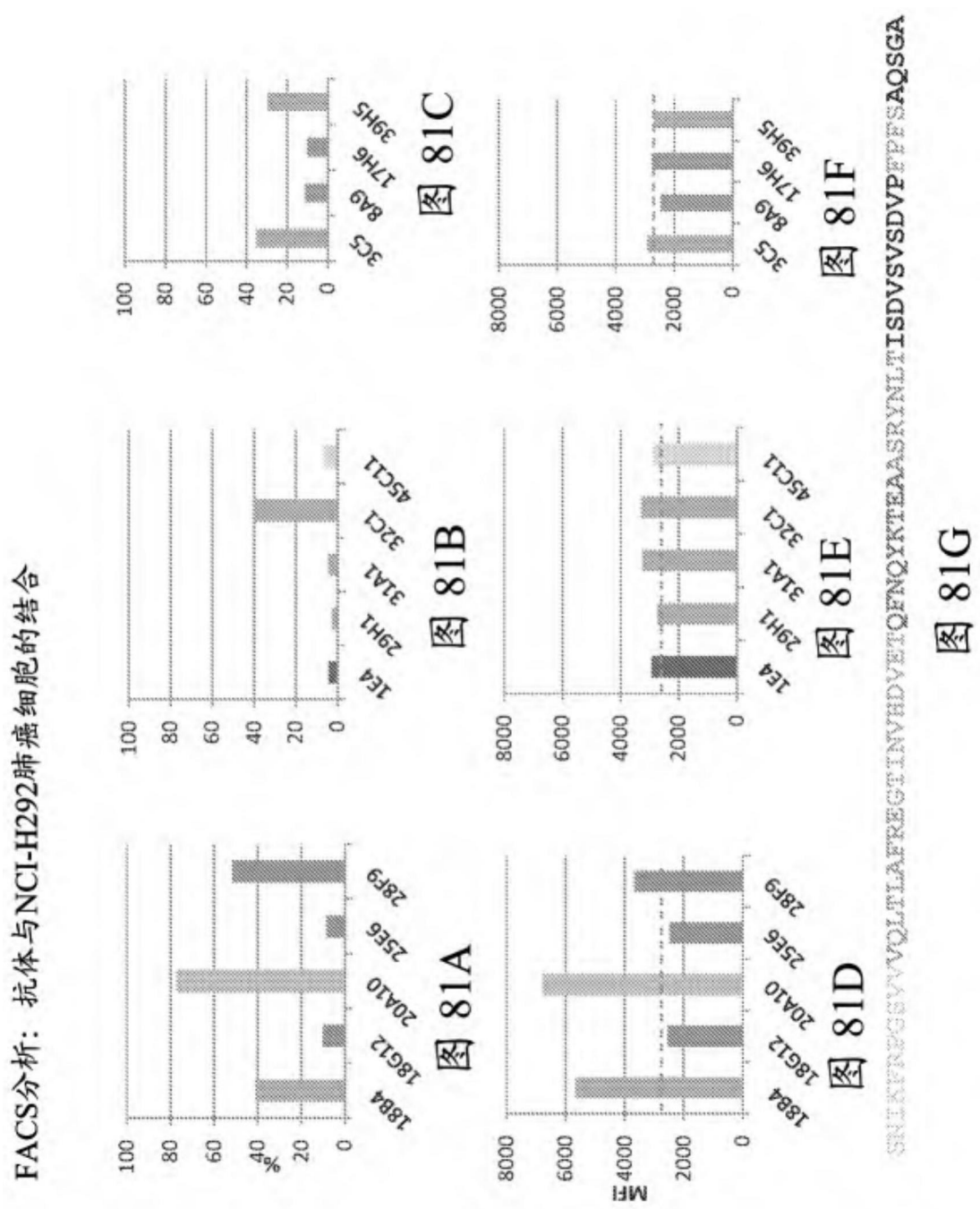
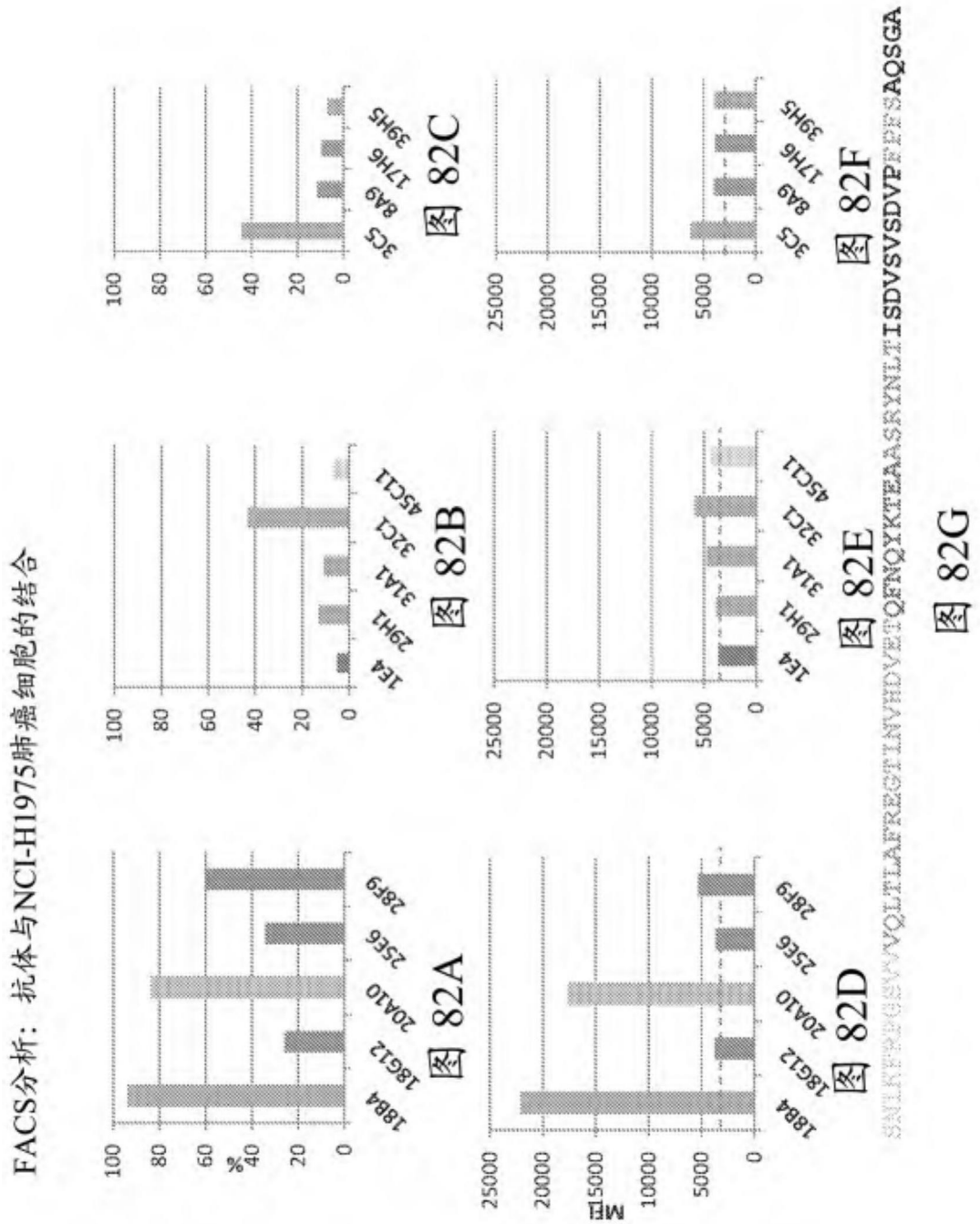
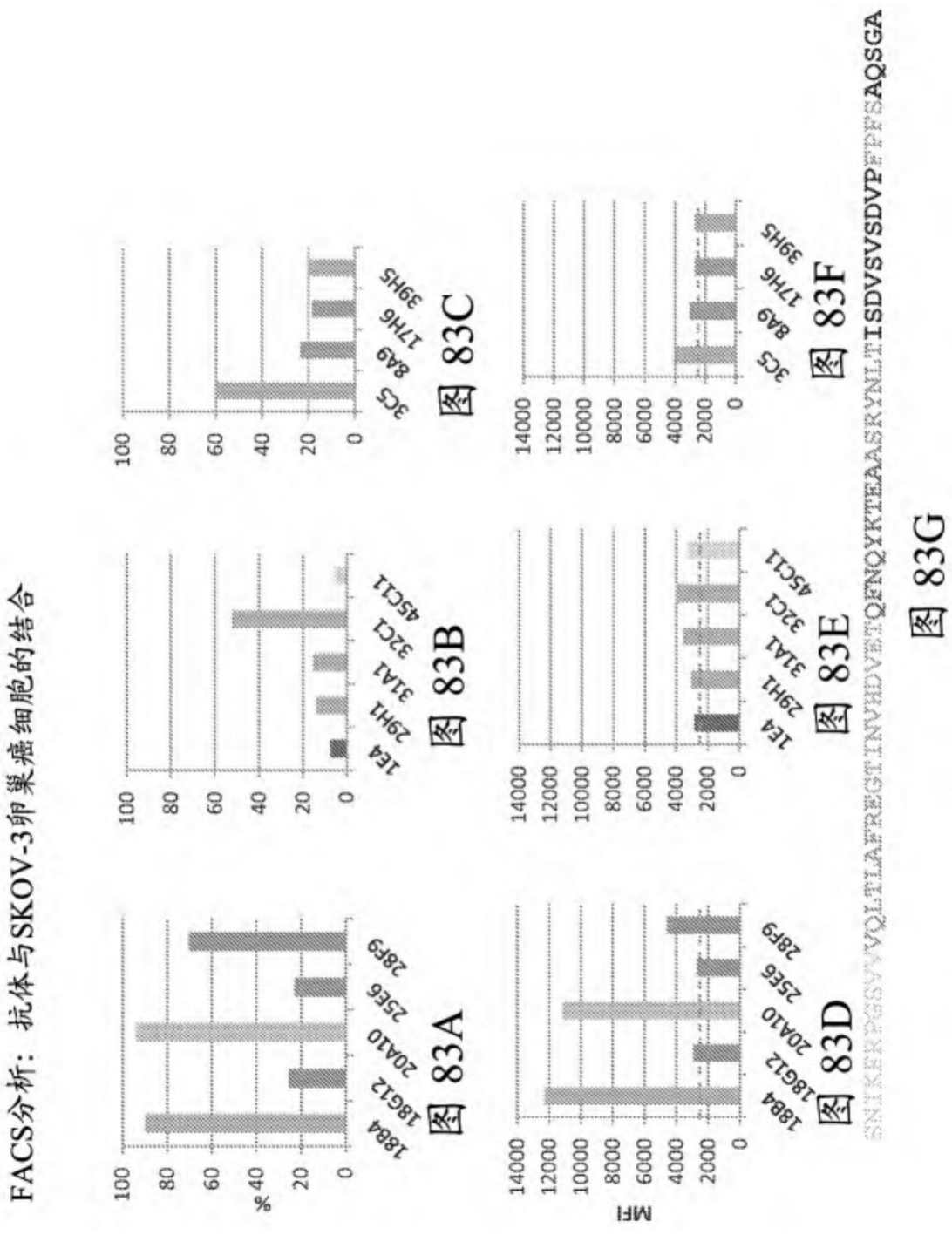
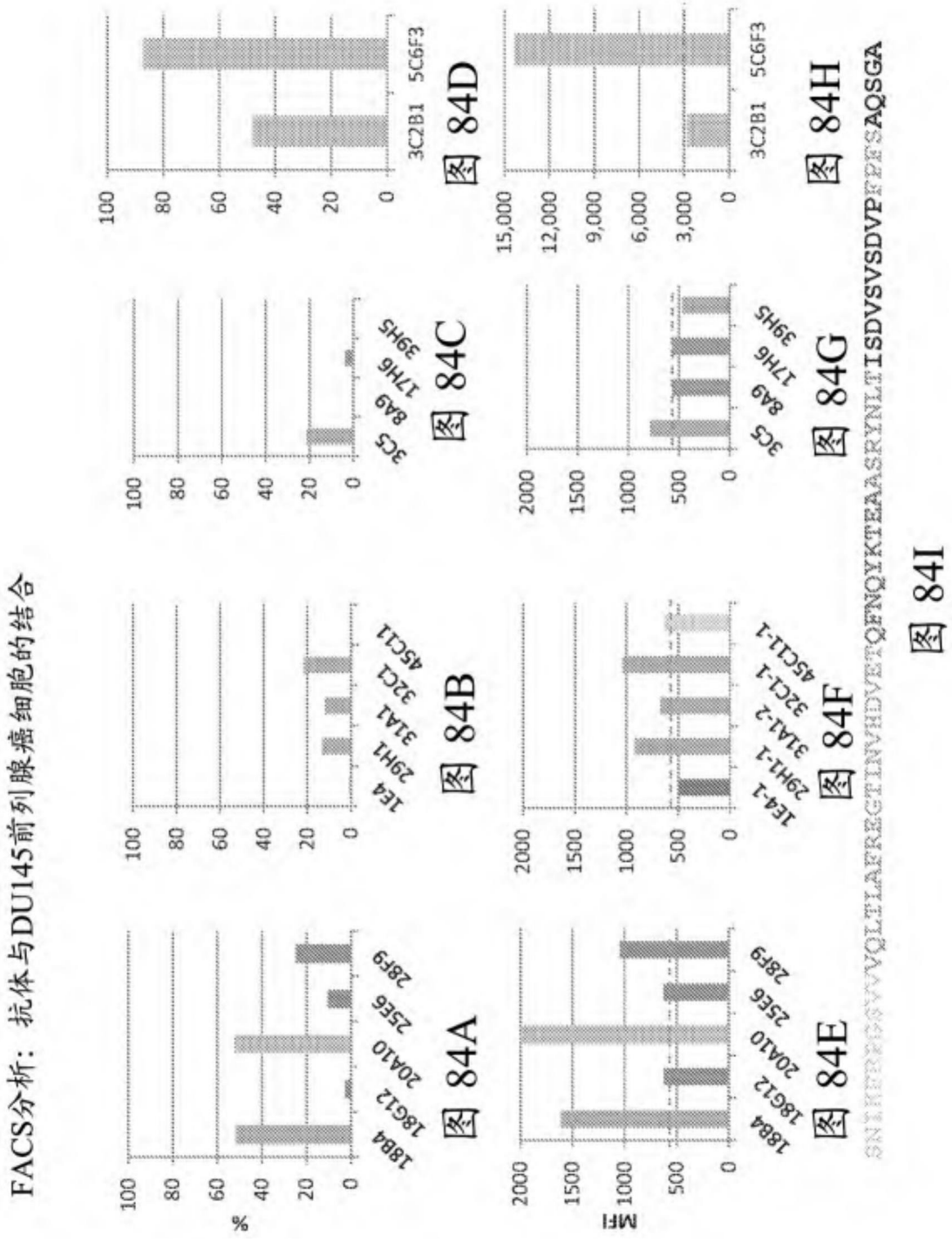
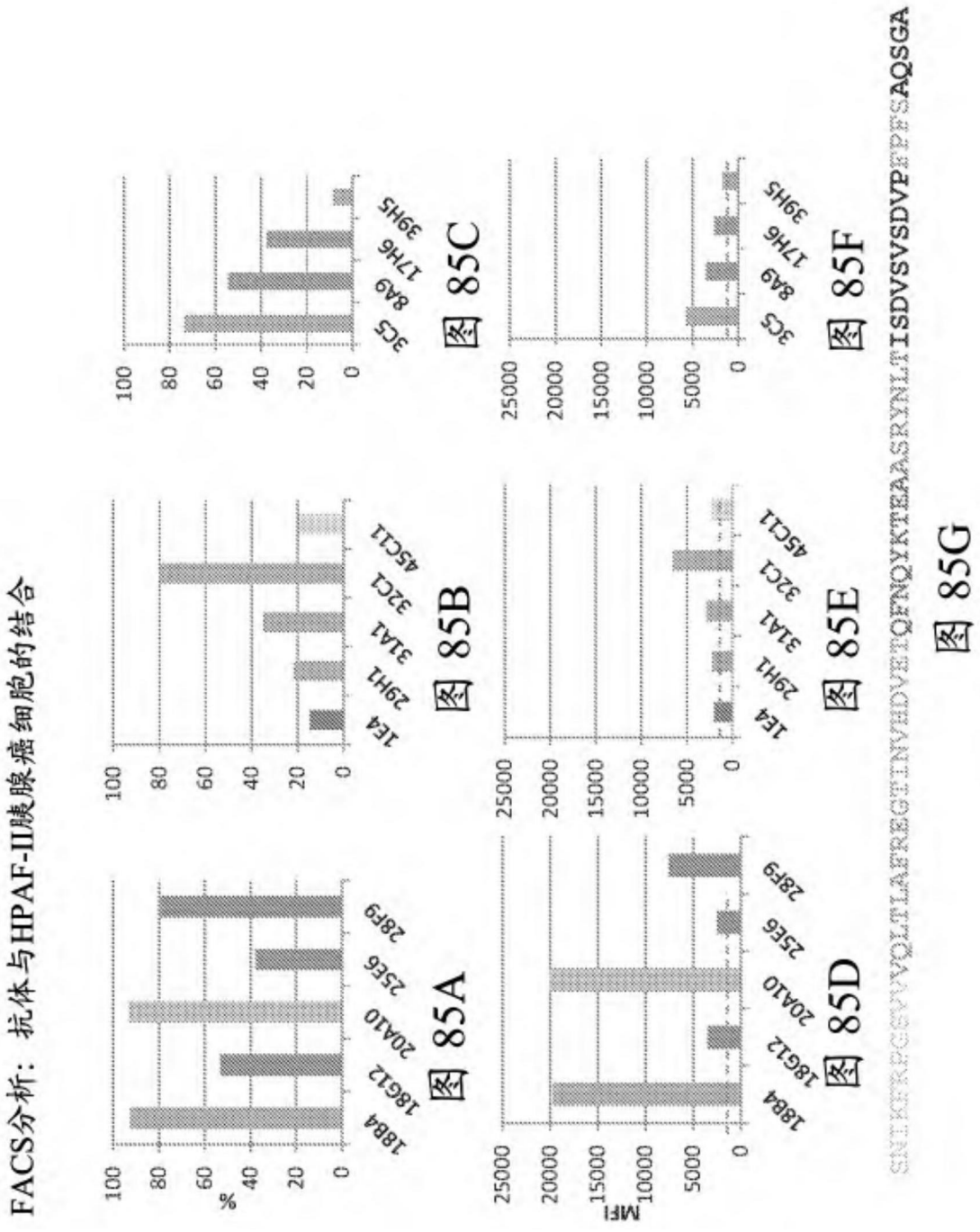


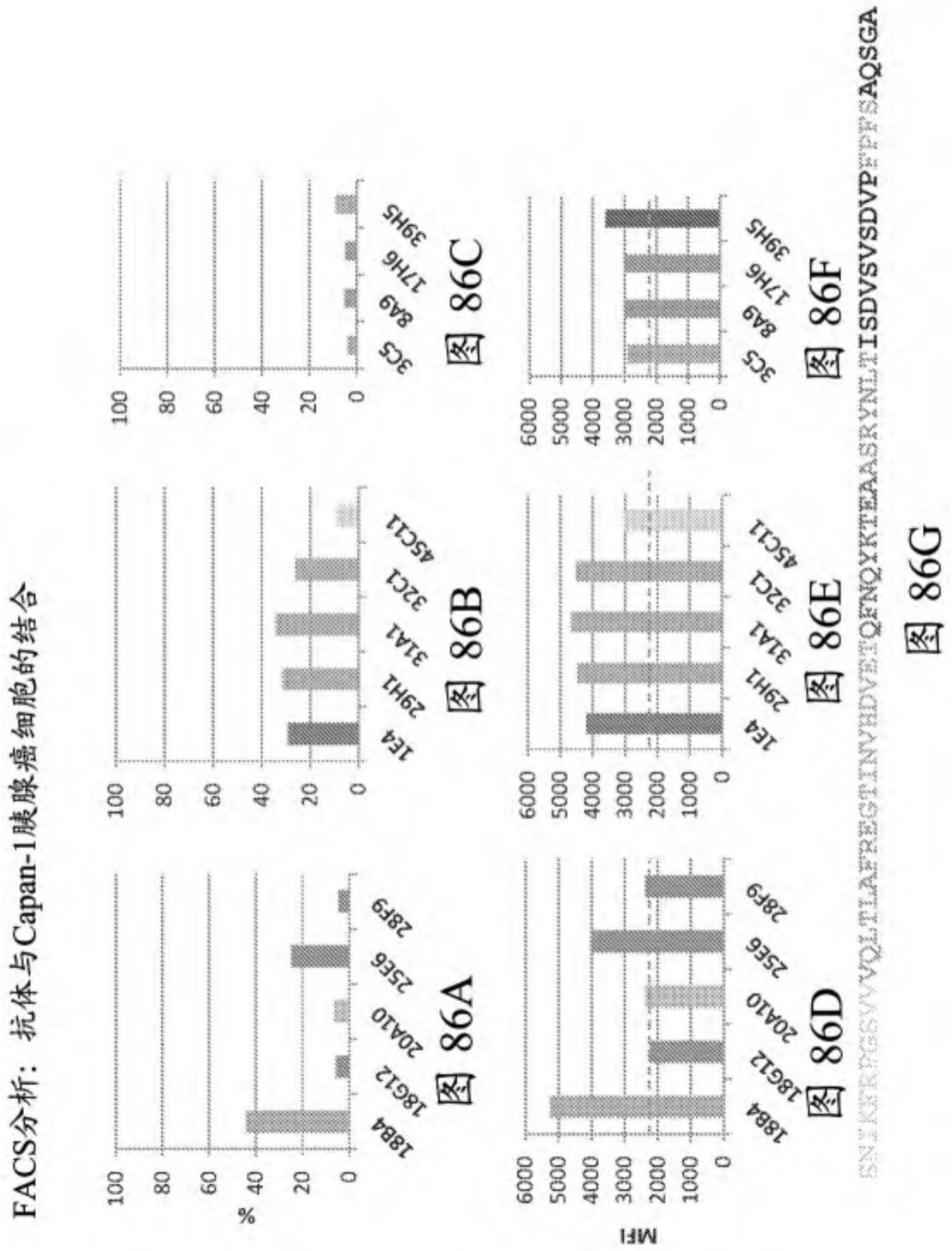
图 81A 图 81B 图 81C 图 81D 图 81E 图 81F 图 81G

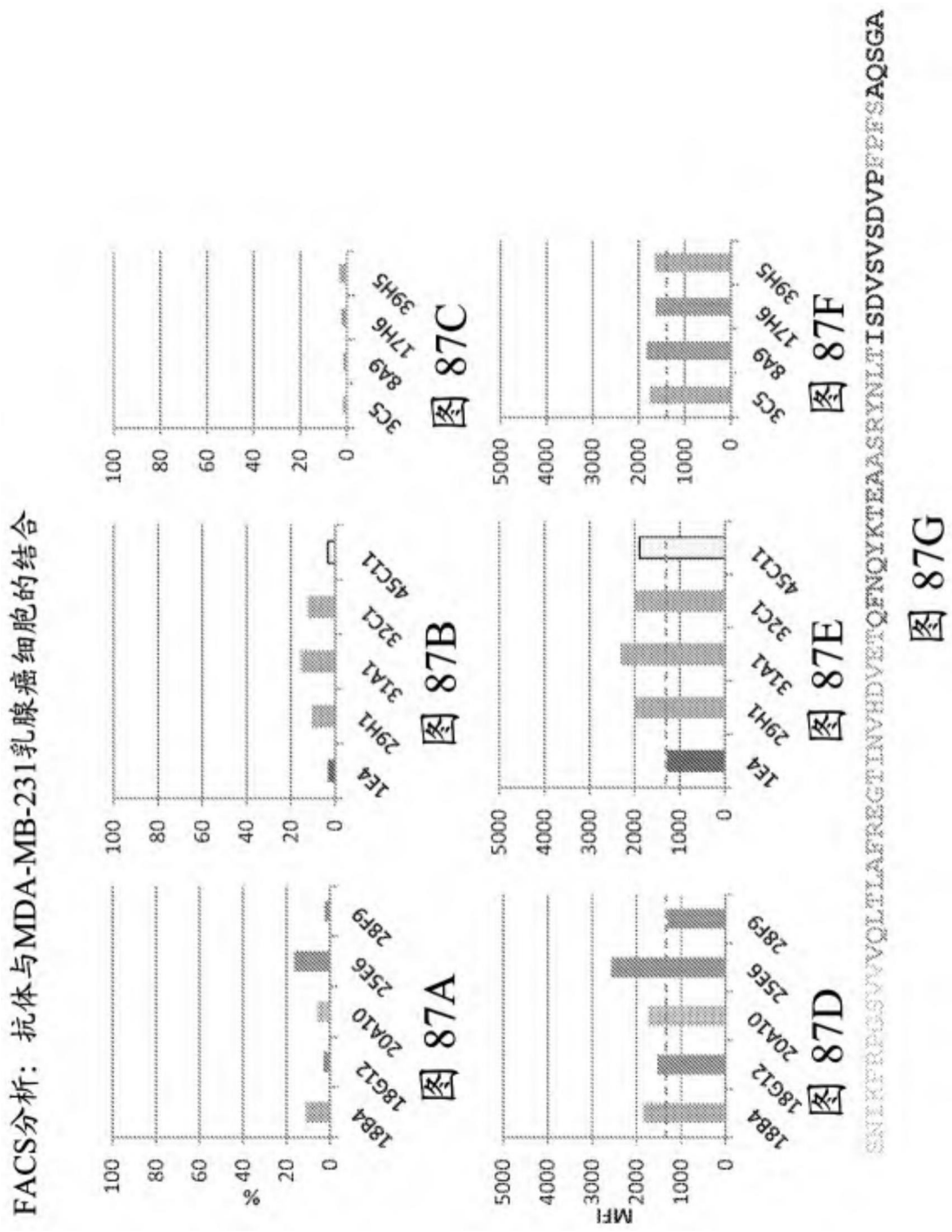

FACS分析：抗体与NCI-H1975肺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
图 82A
图 82B
图 82C
图 82D
图 82E
图 82F
图 82G

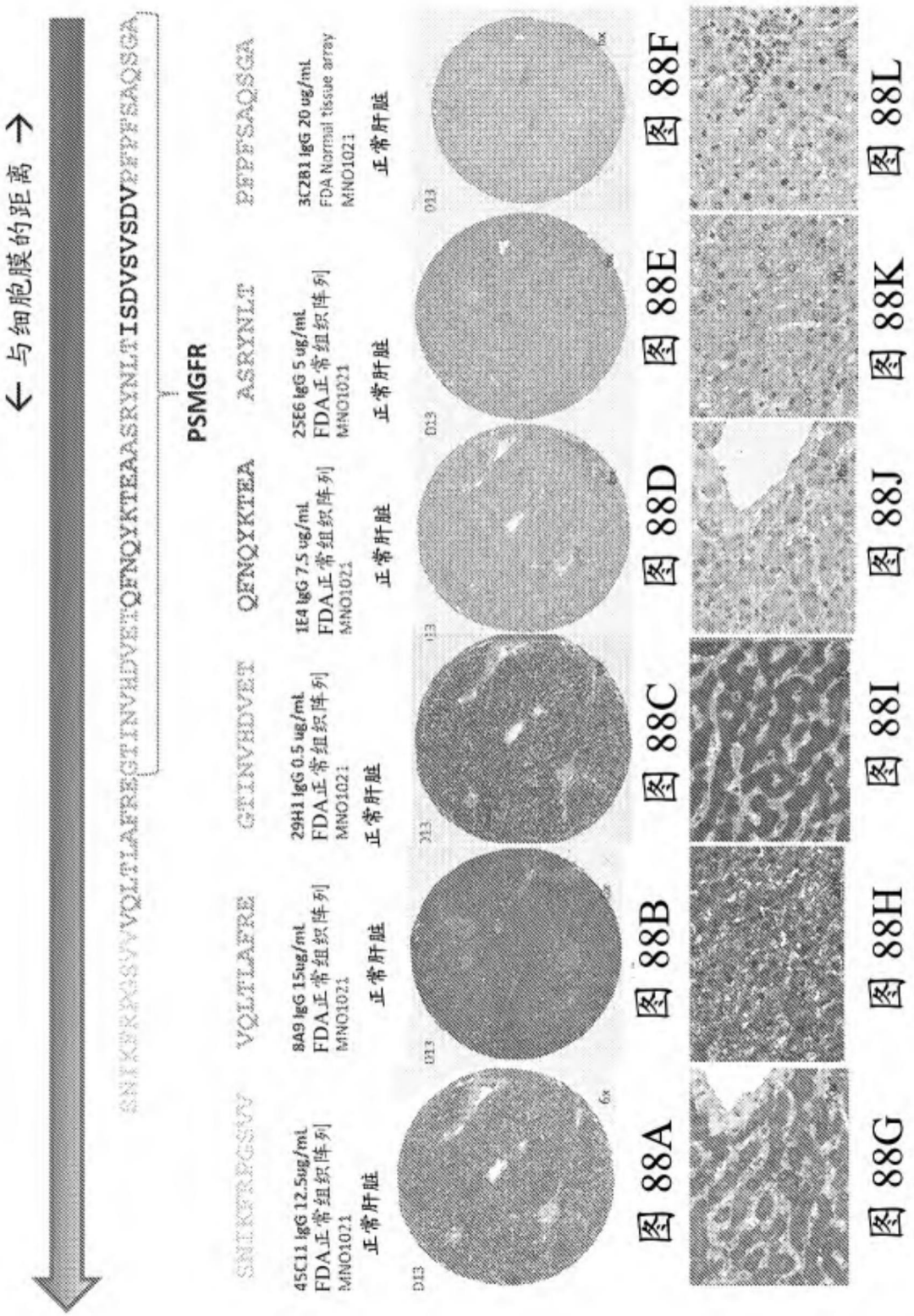

FACS分析：抗体与SKOV-3卵巢癌细胞的结合
%
MFI
100
80
60
40
20
0
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
SNLKERPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 83A
图 83B
图 83C
图 83D
图 83E
图 83F
图 83G


FACS分析：抗体与DU145前列腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
3C2B1
5C6F3
1E4-1
29H1-1
31A1-2
32C1-1
45C11-1
SNIHHRRSSYVVQLILAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 84A
图 84B
图 84C
图 84D
图 84E
图 84F
图 84G
图 84H
图 84I


FACS分析：抗体与HPAF-II胰腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
SNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 85A
图 85B
图 85C
图 85D
图 85E
图 85F
图 85G


FACS分析：抗体与Capan-1胰腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28F9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
SNLKRRPGSSVVYQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 86A
图 86B
图 86C
图 86D
图 86E
图 86F
图 86G


FACS分析：抗体与MDA-MB-231乳腺癌细胞的结合
%
MFI
18B4
18G12
20A10
25E6
28P9
1E4
29H1
31A1
32C1
45C11
3C5
8A9
17H6
39H5
图 87A
图 87B
图 87C
图 87D
图 87E
图 87F
SNIKTRPSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
图 87G


← 与细胞膜的距离 →
SNIKKRKSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGA
PSMGFR
SNIKKRKSVV VQLTLAFRE GTINVHDVET QFNQYKTEA ASRYNLT EPFPFSAQSGA
45C11 IgG 12.5ug/mL FDA正常组织阵列 MNO1021 正常肝脏
8A9 IgG 15ug/mL FDA正常组织阵列 MNO1021 正常肝脏
29H1 IgG 0.5 ug/mL FDA正常组织阵列 MNO1021 正常肝脏
1E4 IgG 7.5 ug/mL FDA正常组织阵列 MNO1021 正常肝脏
25E6 IgG 5 ug/mL FDA正常组织阵列 MNO1021 正常肝脏
3C2B1 IgG 20 ug/mL FDA Normal tissue array MNO1021 正常肝脏
D13
6x
图 88A
图 88B
图 88C
图 88D
图 88E
图 88F
图 88G
图 88H
图 88I
图 88J
图 88K
图 88L

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但不与C-10结合的抗体：表位包含FPFS的全部或部分，或者FPFS对抗体结合是关键的

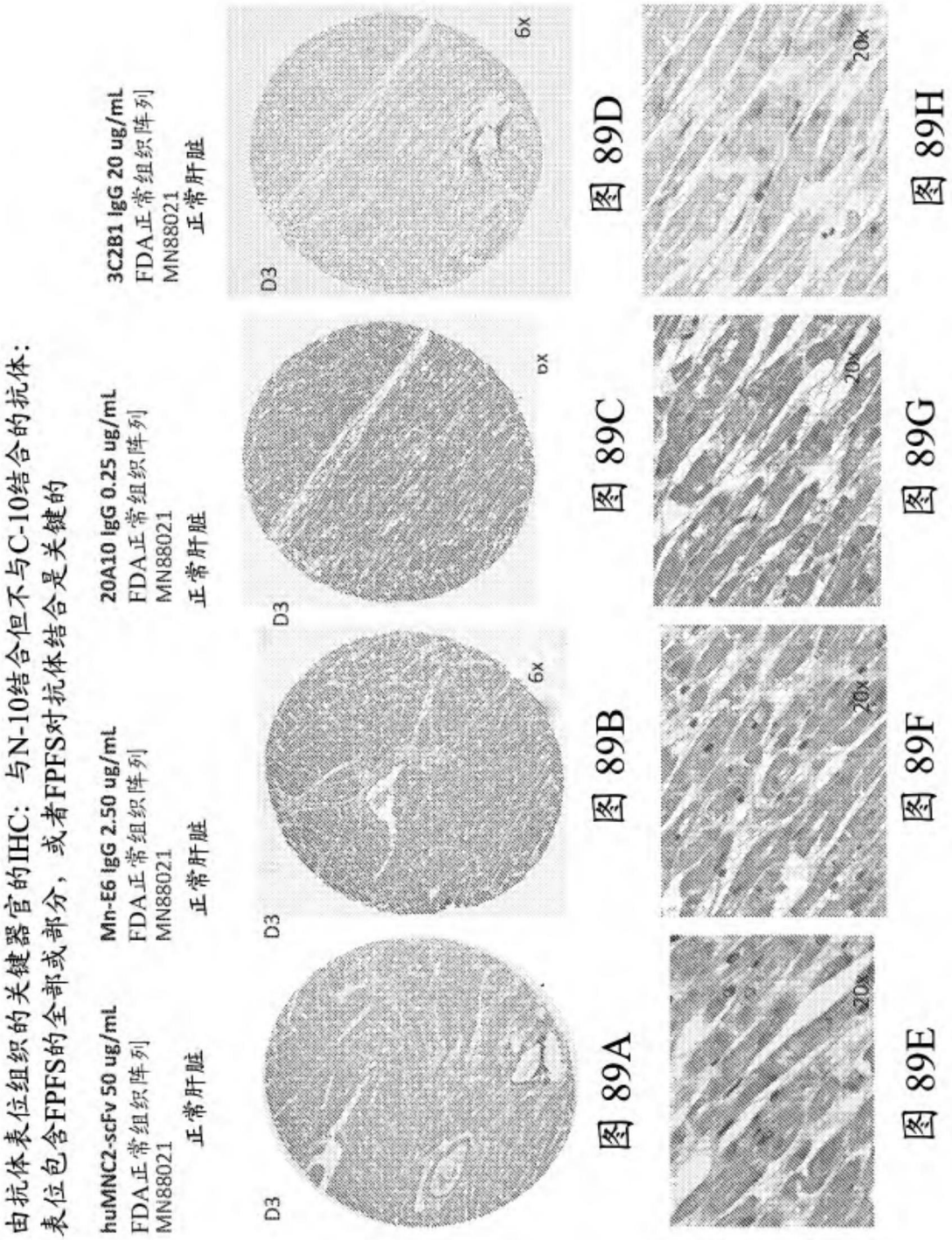


图 89A 图 89B 图 89C 图 89D

图 89E 图 89F 图 89G 图 89H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含ASRYNLT的全部或部分

MNC3 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏

图90A

25E6 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏

图90B

图90C

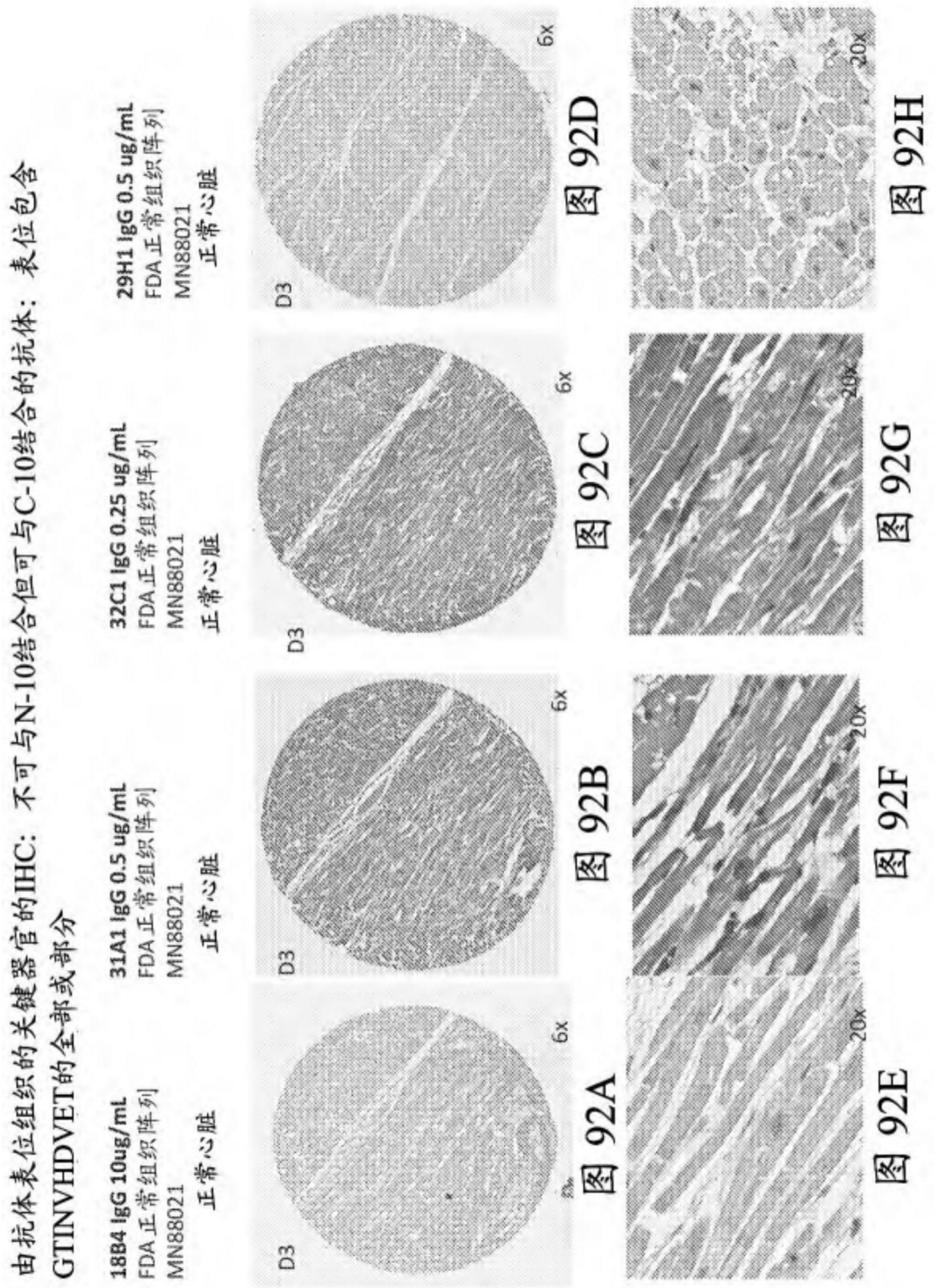
图90D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含QFNQYKTEA的全部或部分

1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏

图 91A

图 91B


由抗体表位组织的关键器官的IHC：不可与N-10结合但可与C-10结合的抗体：表位包含GTINVHDVET的全部或部分
18B4 IgG 10ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏
31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏
32C1 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏
29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏
D3
6x
20x
图 92A
图 92B
图 92C
图 92D
图 92E
图 92F
图 92G
图 92H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含VQLTLAFRE的全部或部分

8A9 IgG 15ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏

17H6 IgG 30 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常心脏

图 93A

图 93B

图 93C

图 93D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含SNIKFRPGSVV的全部或部分

45C11 IgG 12.5ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021

正常心脏

图 94A

图 94B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但不与C-10结合的抗体：表位包含FPFS的全部或部分，或者FPFS对抗体结合是关键的

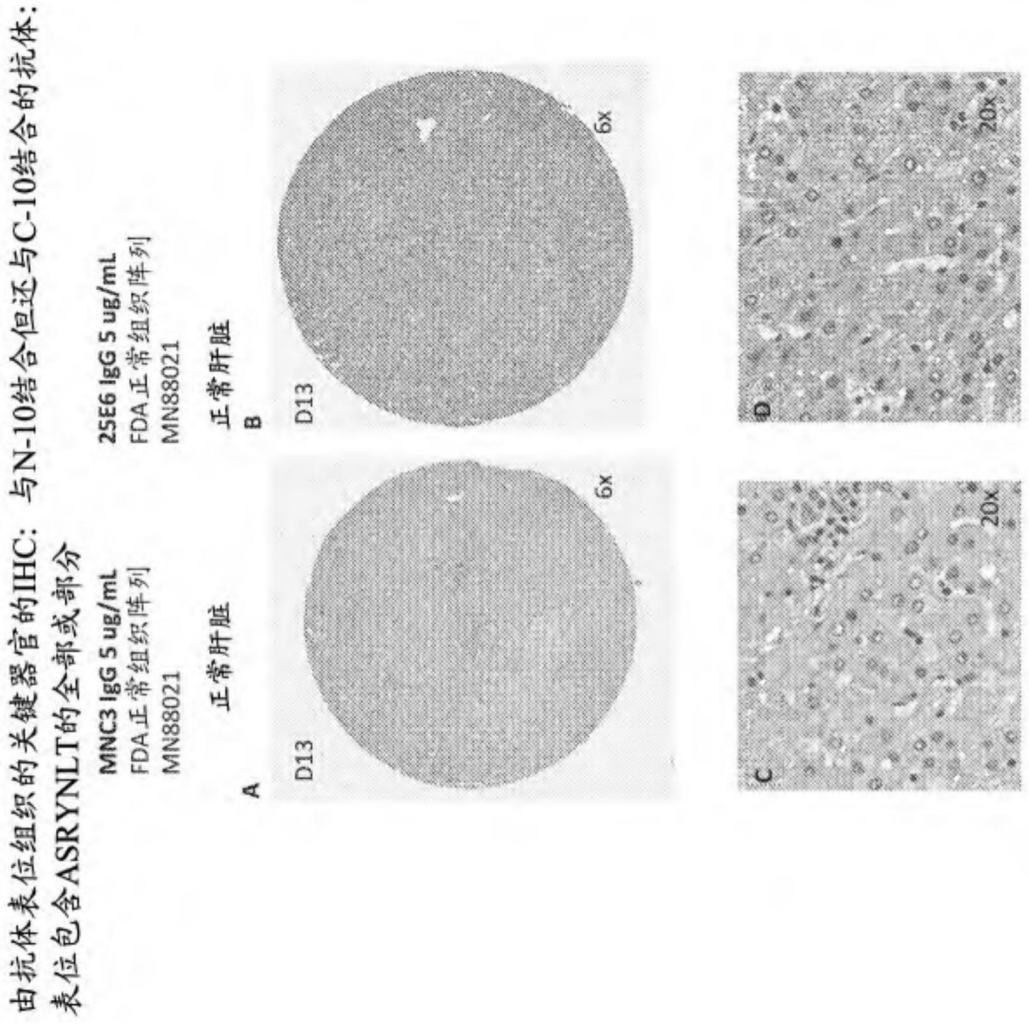

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：
表位包含ASRYNLT的全部或部分
MNC3 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
A
D13
6x
C
20x
25E6 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
B
D13
6x
D
20x

图96

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含QFNQYKTEA的全部或部分

1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏

图 97A

图 97B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：不可与N-10结合但可与C-10结合的抗体：
表位包含GTINVHDVET的全部或部分
18B4 IgG 10ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
32C1 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肝脏
D13
6x
20x
30x
图 98A
图 98B
图 98C
图 98D
图 98E
图 98F
图 98G
图 98H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含VQLTLAFRE的全部或部分

图 99A 图 99B

图 99C 图 99D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含SNIKFRPGSVV的全部或部分

45C11 IgG 12.5ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021

正常肝脏

图 100A

图 100B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但不与C-10结合的抗体：表位包含FPFS的全部或部分，或者FPFS对抗体结合是关键的

huMNC2-scFv 50 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

MNE6 IgG 2.50 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

20A10 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

3C2B1 IgG 20 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 101A

图 101B

图 101C

图 101D

图 101E

图 101F

图 101G

图 101H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含ASRYNLT的全部或部分

MNC3 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

25E6 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 102A

图 102B

图 102C

图 102D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含QFNQYKTEA的全部或部分

1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 103A

图 103B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：不可与N-10结合但可与C-10结合的抗体：
表位包含GTINVHDVET的全部或部分
18B4 IgG 10ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺
31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺
32C1 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺
29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺
E3
6x
20x
图 104A
图 104B
图 104C
图 104D
图 104E
图 104F
图 104G
图 104H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含VQLTLAFRE的全部或部分

8A9 IgG 15ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 105A

17H6 IgG 30 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 105B

图 105C

图 105D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含SNIKFRPGSVV的全部或部分

45C11 IgG 12.5ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常肺

图 106A

图 106B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但不与C-10结合的抗体：表位包含FPFS的全部或部分，或者FPFS对抗体结合是关键的

huMNC2-scFv 50 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

MNE6 IgG 2.50 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

20A10 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

3C2B1 IgG 20 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

图 107A 图 107B 图 107C 图 107D

图 107E 图 107F 图 107G 图 107H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含ASRYNLT的全部或部分

MNC3 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

图 108A

25E6 IgG 5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

图 108B

图 108C

图 108D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与N-10结合但还与C-10结合的抗体：表位包含QFNQYKTEA的全部或部分

1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓

图 109A

图 109B

由抗体表位组织的关键器官的IHC：不可与N-10结合但可与C-10结合的抗体：表位包含GTINVHDVET的全部或部分

图 110A 图 110B 图 110C 图 110D

图 110E 图 110F 图 110G 图 110H

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含VQLTLAFRE的全部或部分

8A9 IgG 15ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021

正常骨髓

图 111A

17H6 IgG 30 ug/mL
FDA正常组织阵列
MN88021

正常骨髓

图 111B

图 111C

图 111D

由抗体表位组织的关键器官的IHC：与PSMGFR (MUC1*细胞外结构域)序列之外和N末端的序列结合的抗体：表位包含SNIKFRPGSVV的全部或部分

45C11 IgG 12.5ug/ml
FDA正常组织阵列
MN88021
正常骨髓
A8
6x

图 112A

20x

图 112B

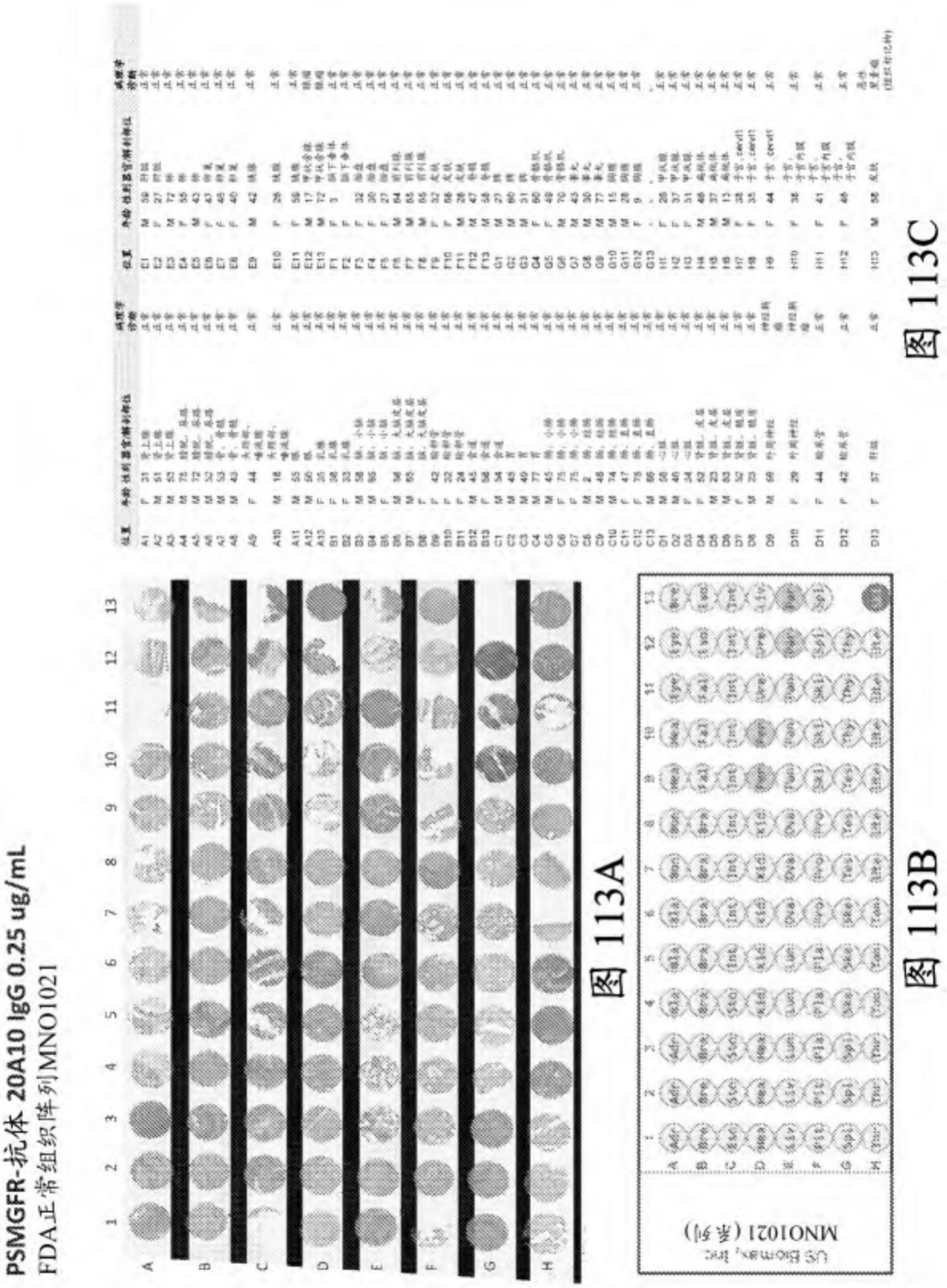


图 113A

图 113B

图 113C

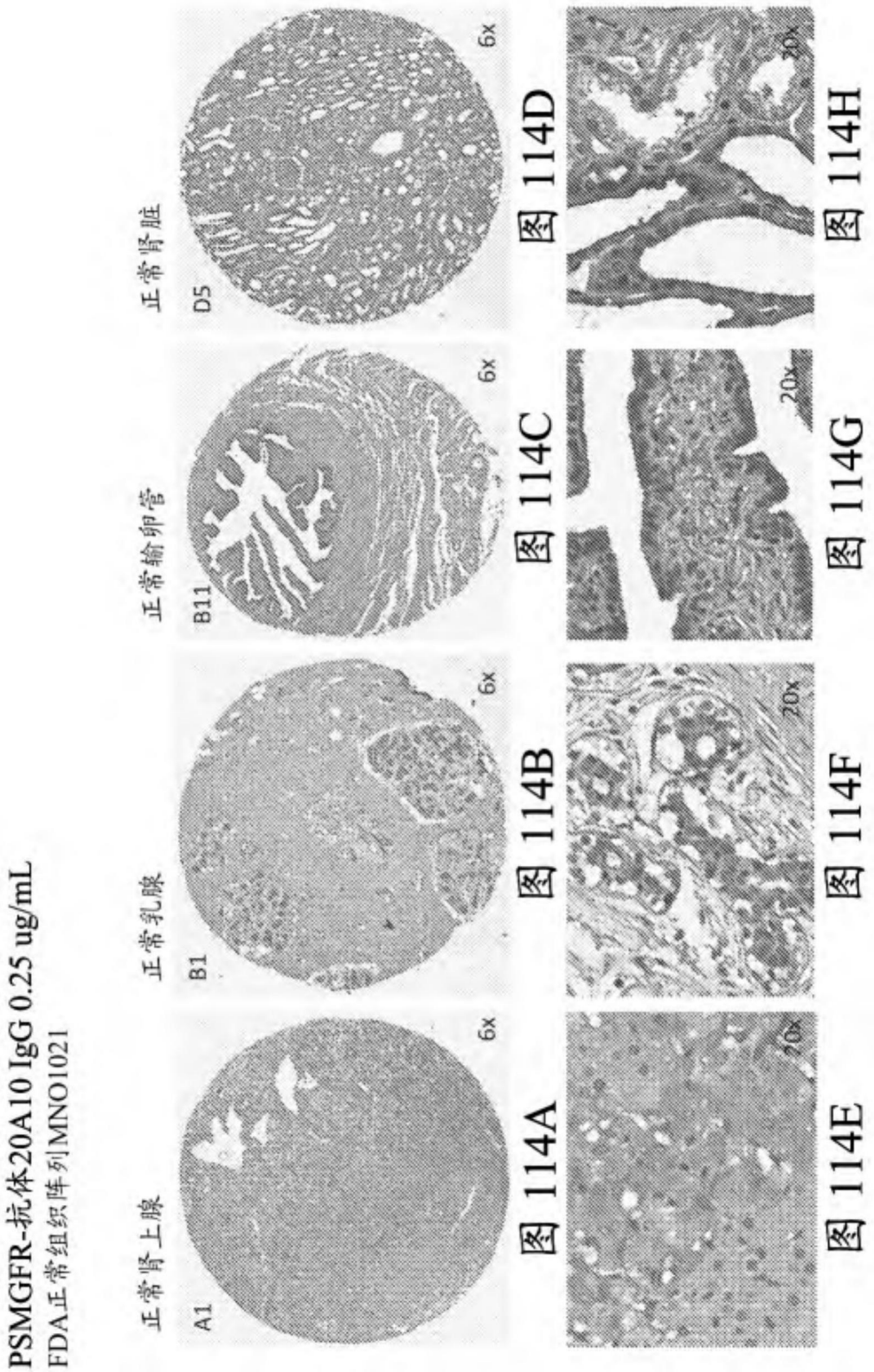


图 114A 图 114B 图 114C 图 114D

图 114E 图 114F 图 114G 图 114H

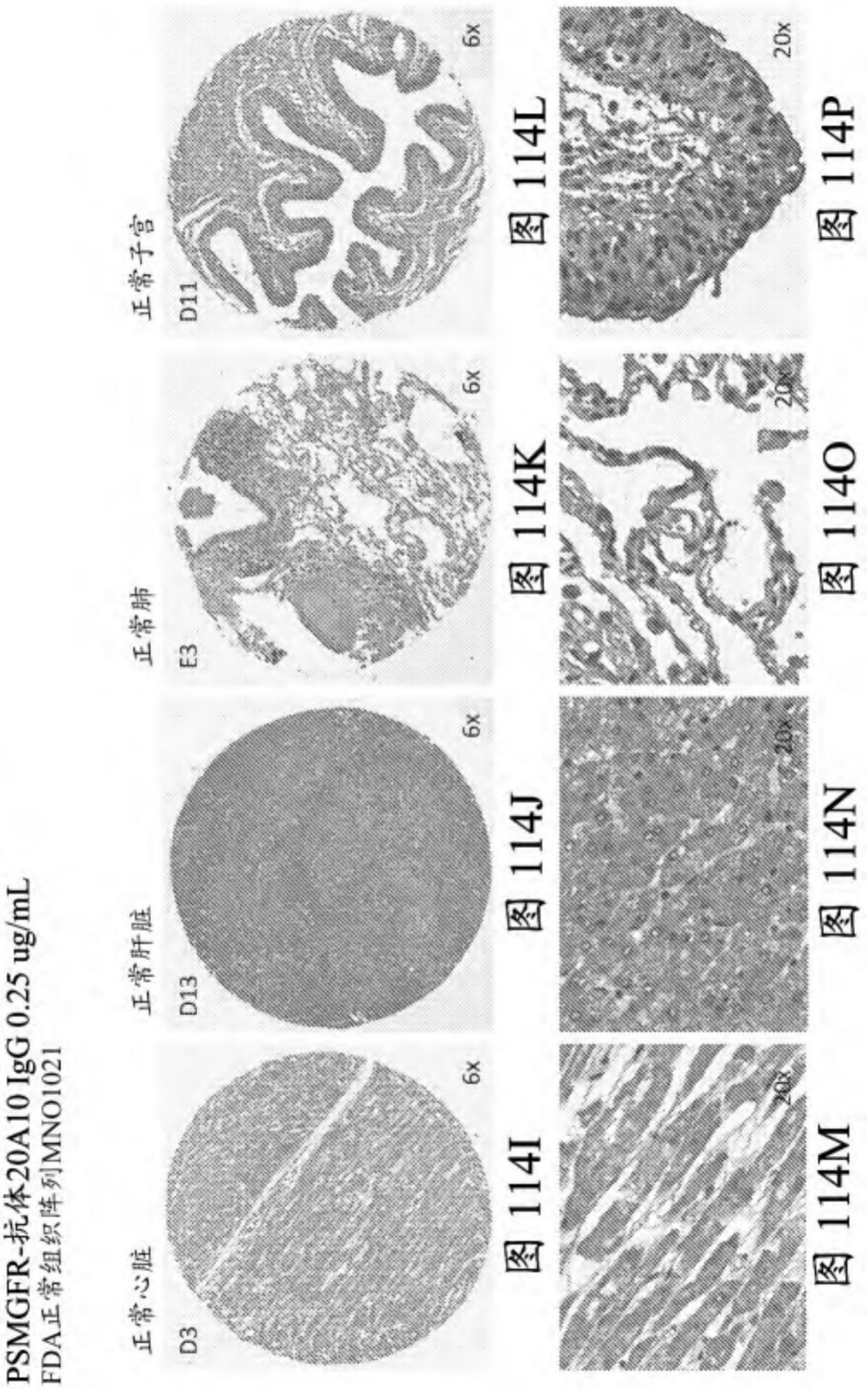

PSMGFR-抗体20A10 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
6x
正常肝脏
D13
6x
正常肺
E3
6x
正常子宫
D11
6x
图 114I
图 114J
图 114K
图 114L
20x
20x
20x
20x
图 114M
图 114N
图 114O
图 114P

图 114Q 图 114R 图 114S 图 114T

图 114U 图 114V 图 114W 图 114X



图 115A

图 115B

图 115C

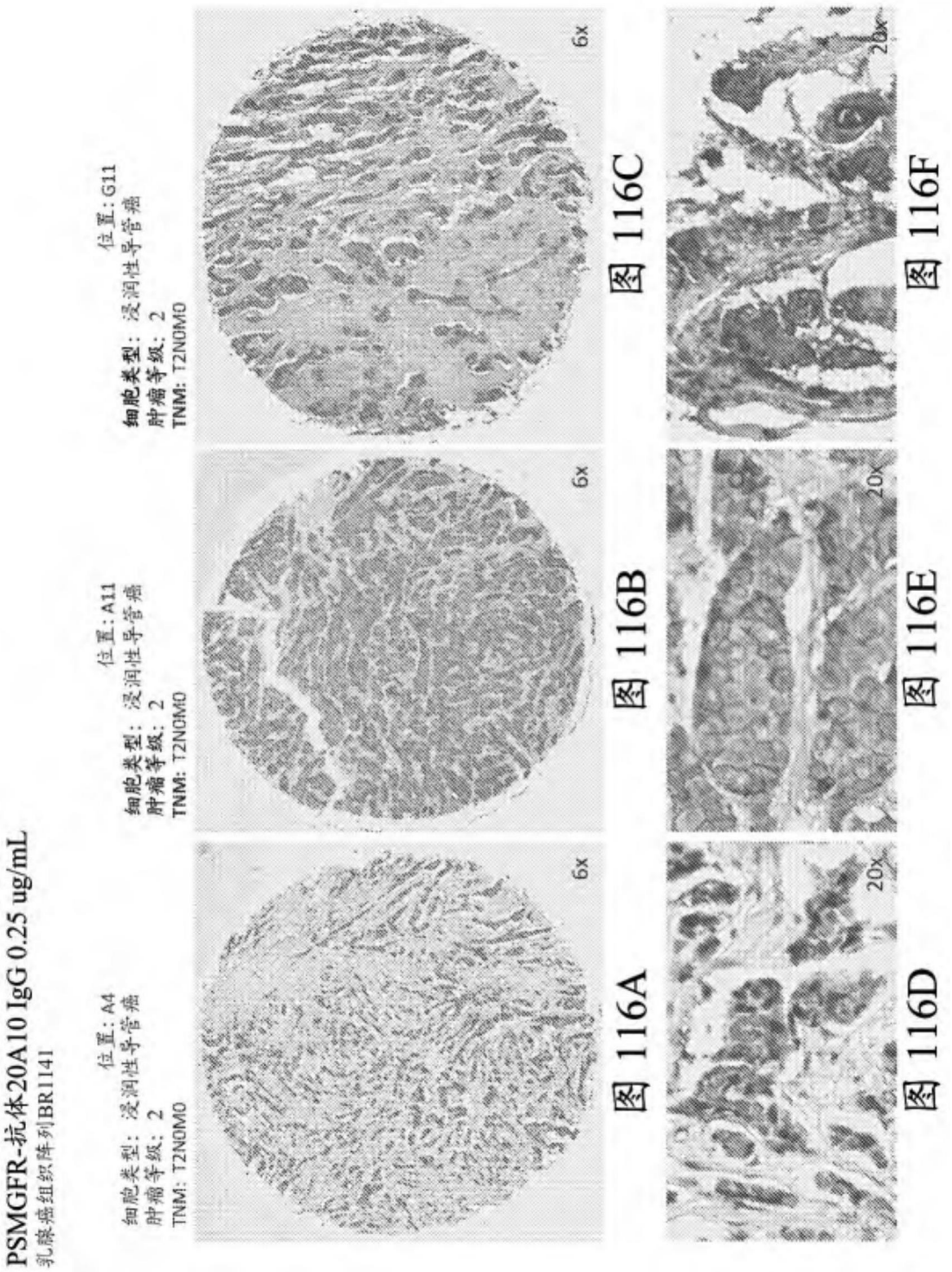


图 116A 图 116B 图 116C

图 116D 图 116E 图 116F

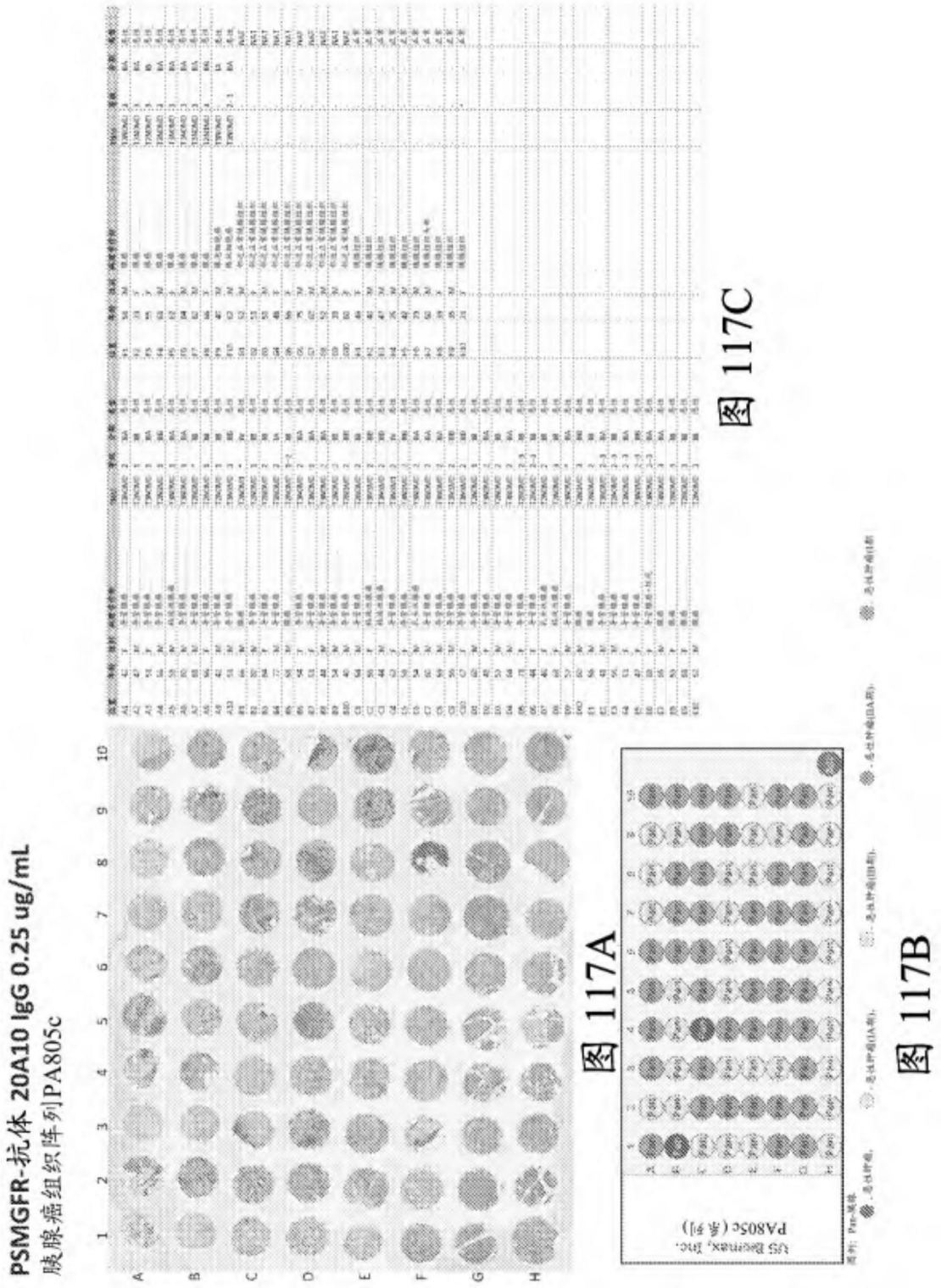


图 117A

图 117B

图 117C

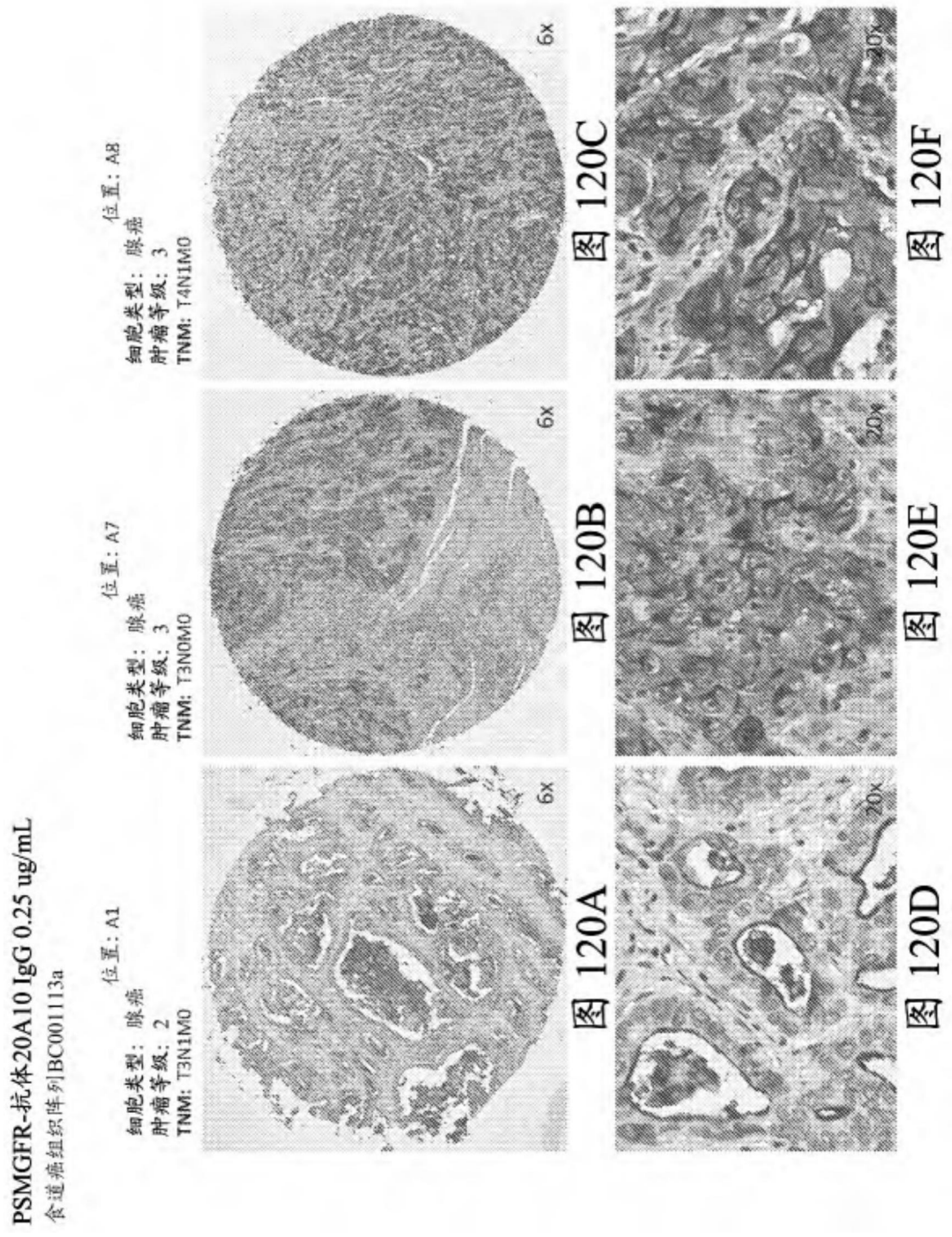
图 118A 图 118B 图 118C

图 118D 图 118E 图 118F

图 119A

图 119B

图 119C


PSMGFR-抗体20A10 IgG 0.25 ug/mL
食道癌组织阵列BC001113a
位置: A1
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N1M0
位置: A7
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 3
TNM: T3N0M0
位置: A8
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 3
TNM: T4N1M0
6x
20x
图 120A
图 120B
图 120C
图 120D
图 120E
图 120F

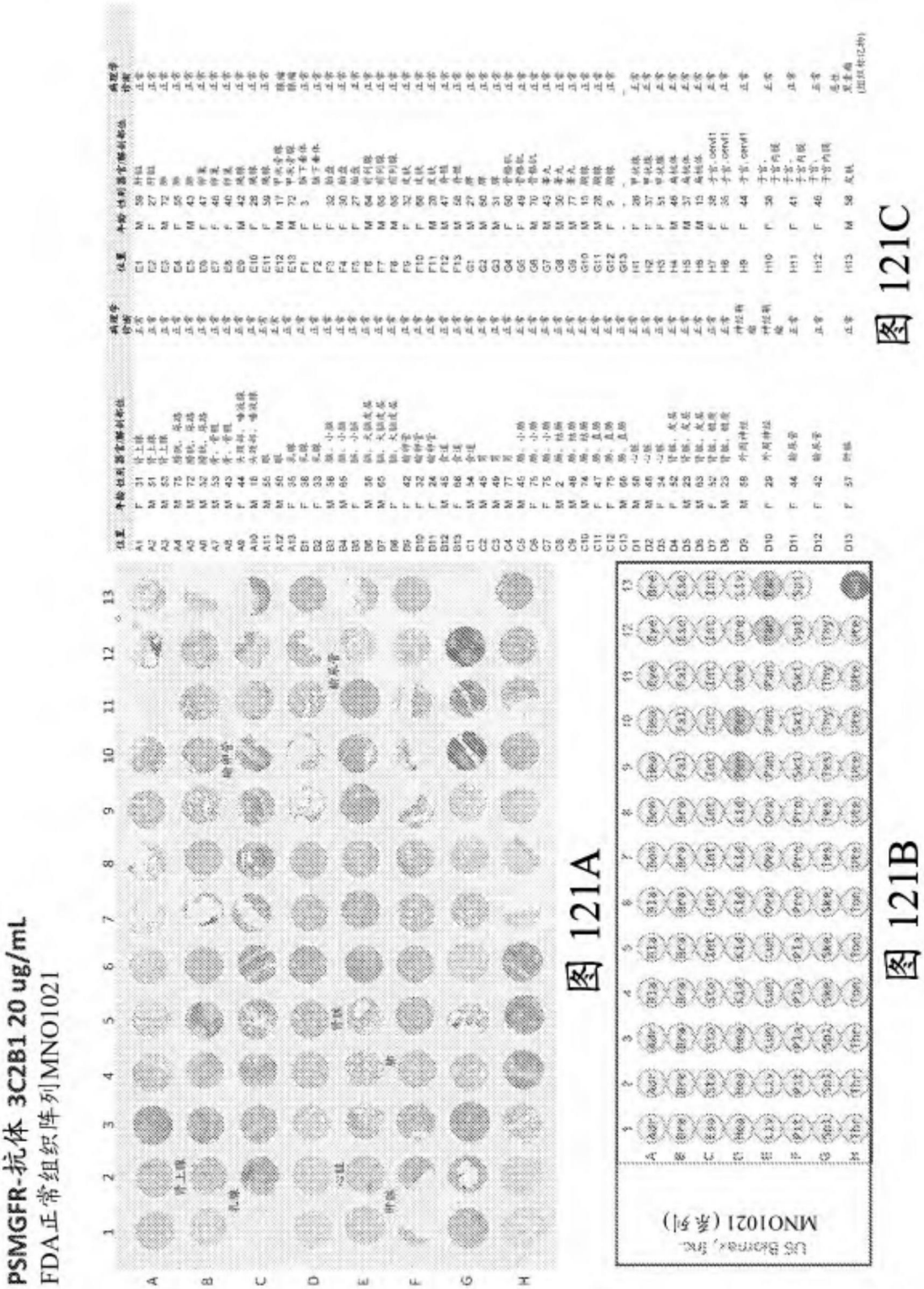
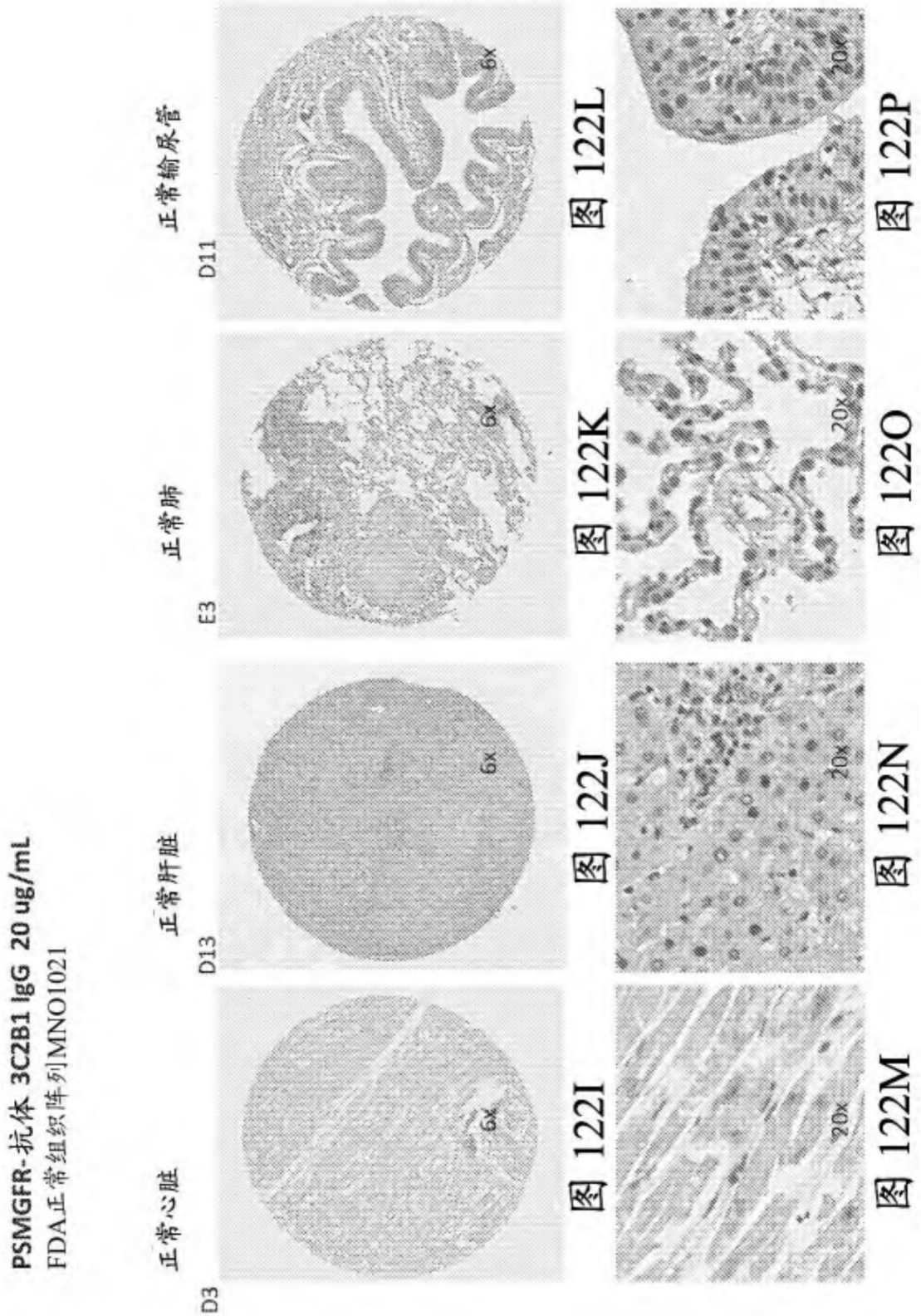


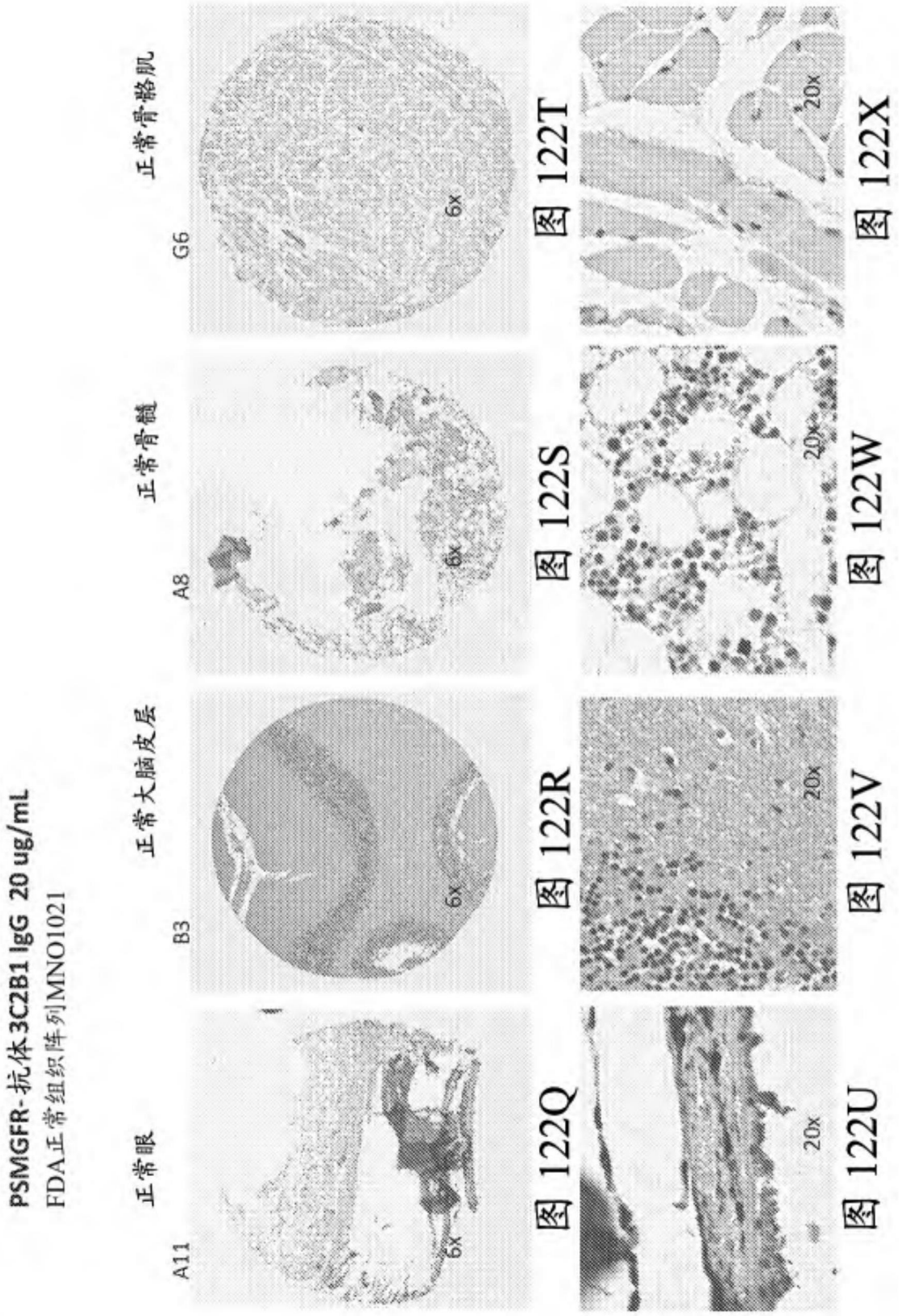
图 121A

图 121B

图 121C

PSMGFR-抗体 3C2B1 IgG 20 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
正常乳腺
B2
正常输卵管
B10
正常肾脏
D5
6x
20x
图 122A
图 122B
图 122C
图 122D
图 122E
图 122F
图 122G
图 122H


PSMGFR-抗体 3C2B1 IgG 20 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
正常肝脏
D13
正常肺
E3
正常输尿管
D11
6x
20x
图 122I
图 122J
图 122K
图 122L
图 122M
图 122N
图 122O
图 122P


PSMGFR-抗体3C2B1 IgG 20 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
A11
正常大脑皮层
B3
正常骨髓
A8
正常骨骼肌
G6
6x
20x
图 122Q
图 122R
图 122S
图 122T
图 122U
图 122V
图 122W
图 122X

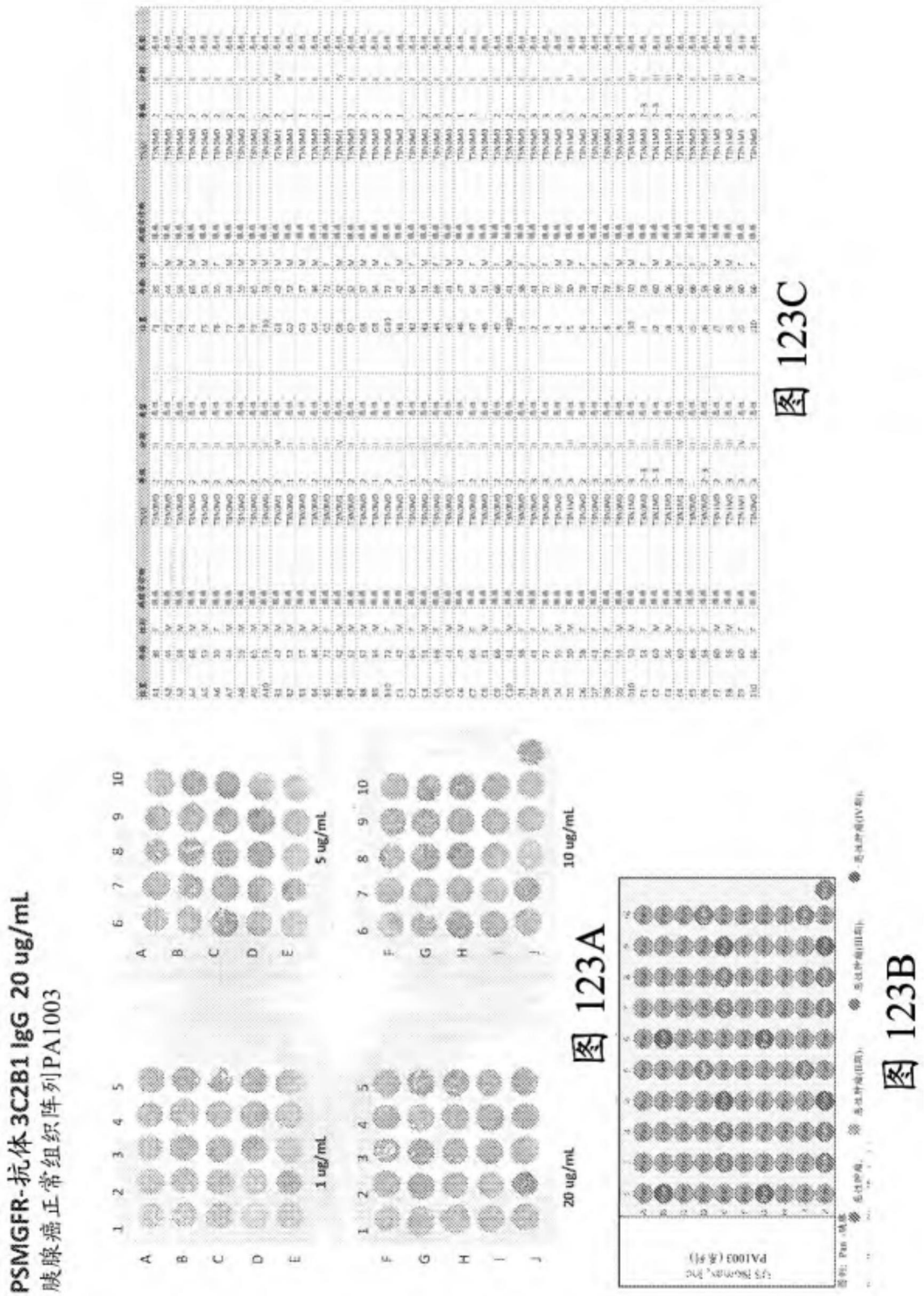


图 123A

图 123B

图 123C

PSMGFR-抗体3C2B1 IgG 20 ug/mL
胰腺癌组织阵列PA1003
位置: A2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 124A
图 124D
位置: B2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 124B
图 124E
位置: C2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 124C
图 124F

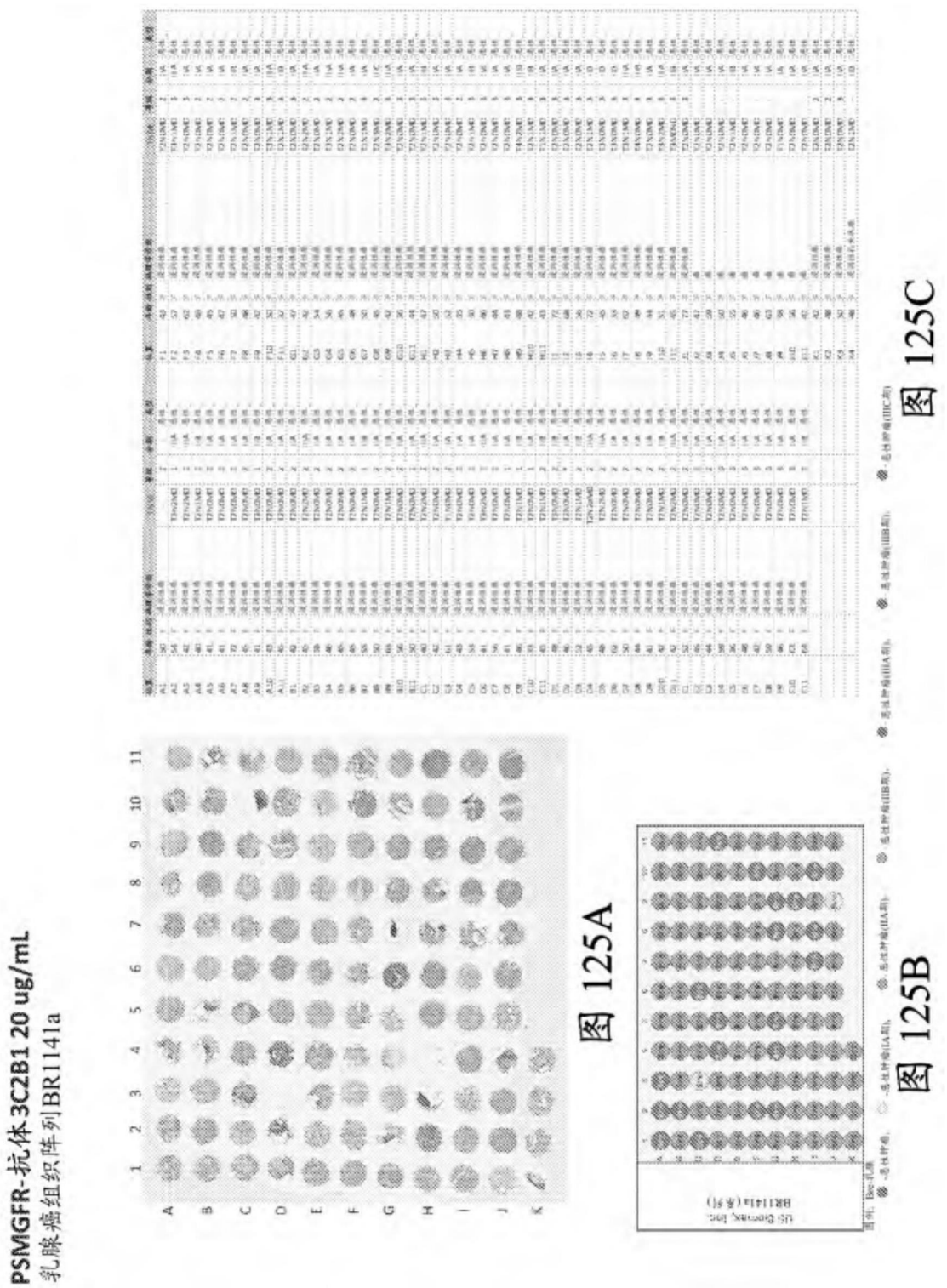
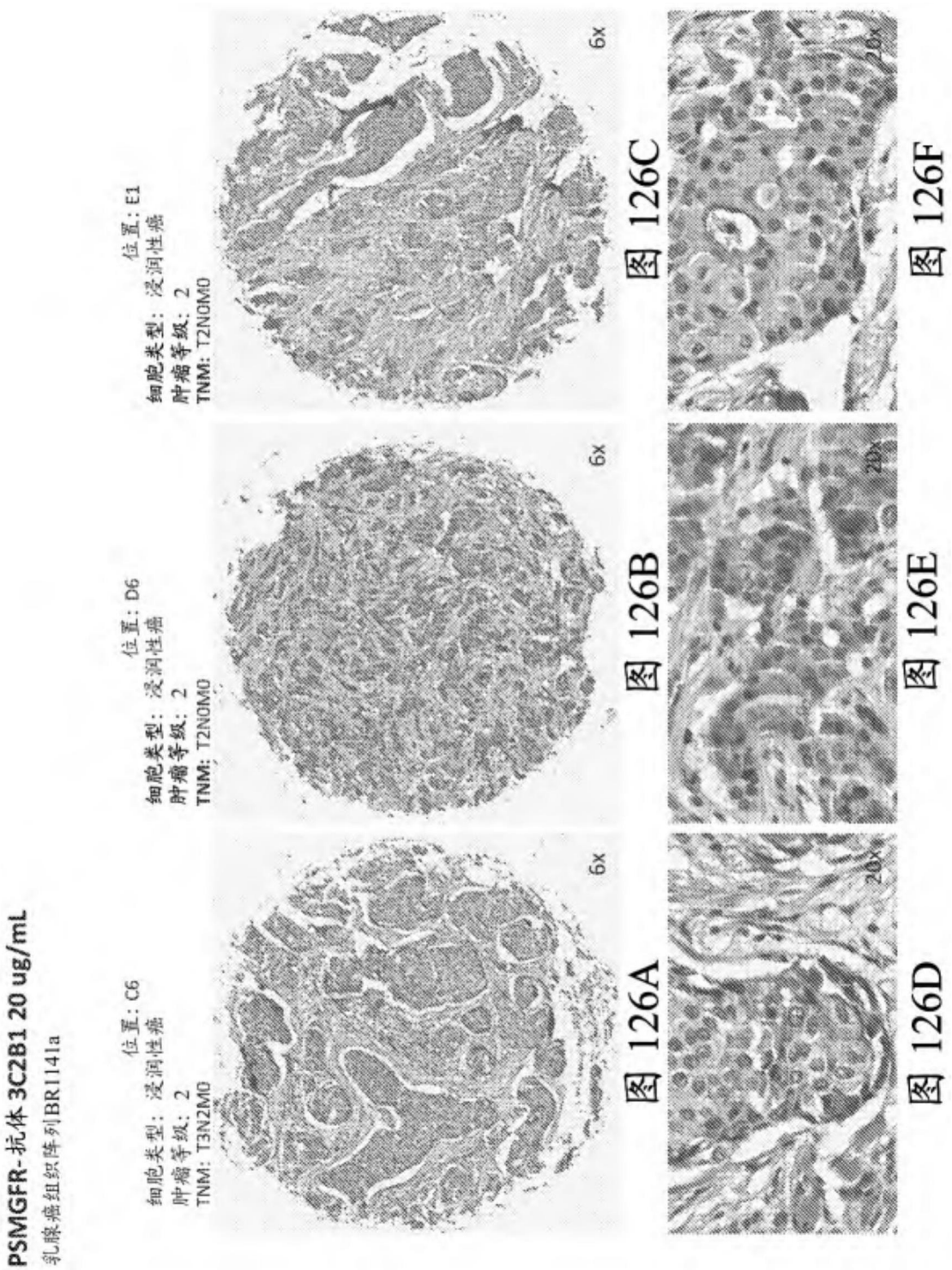


图 125A

图 125B

图 125C


PSMGFR-抗体 3C2B1 20 ug/mL
乳腺癌组织阵列BR1141a
位置: C6
细胞类型: 浸润性癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N2M0
位置: D6
细胞类型: 浸润性癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: E1
细胞类型: 浸润性癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
6x
20x
图 126A
图 126B
图 126C
图 126D
图 126E
图 126F

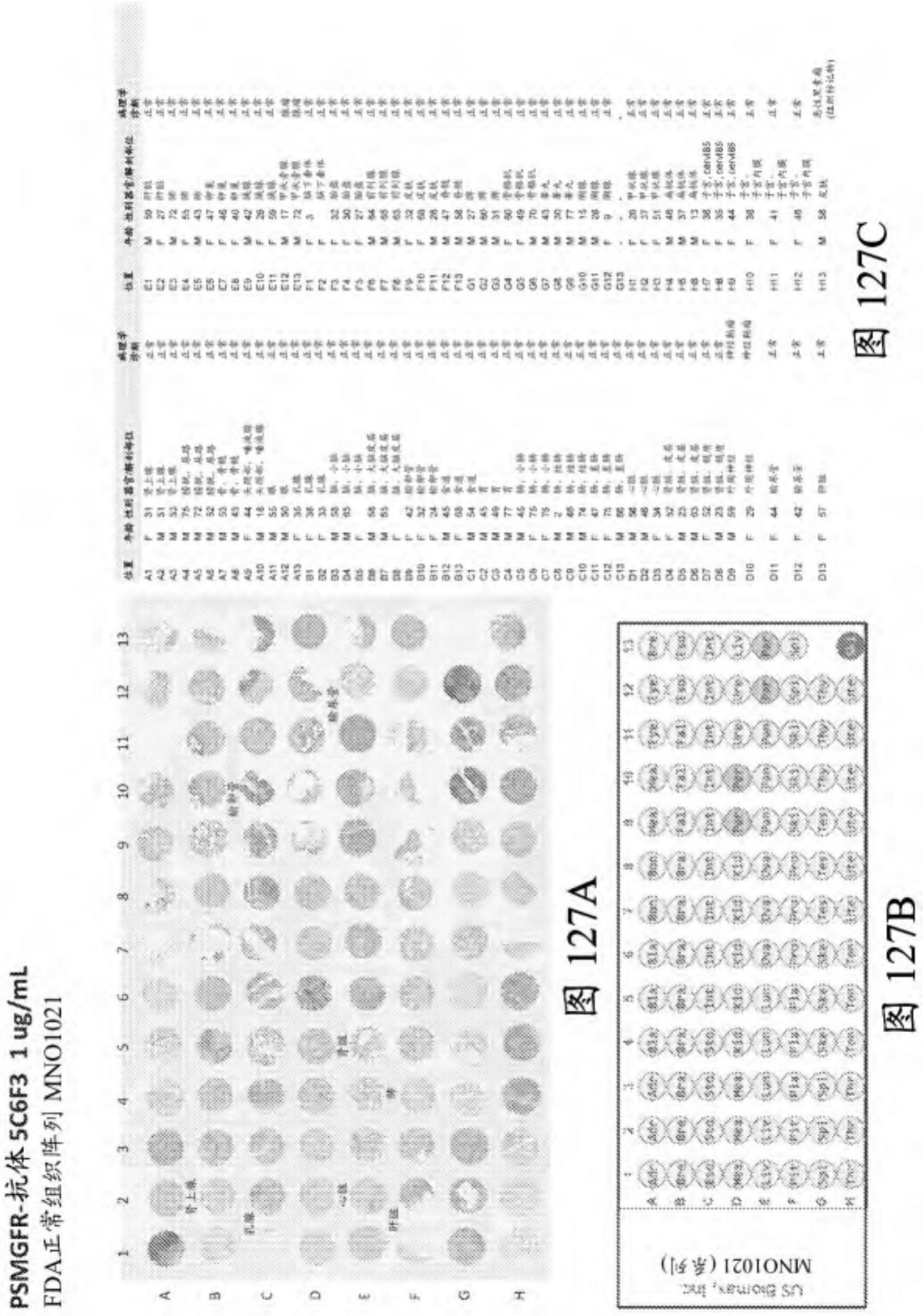


图 127A

图 127B

图 127C

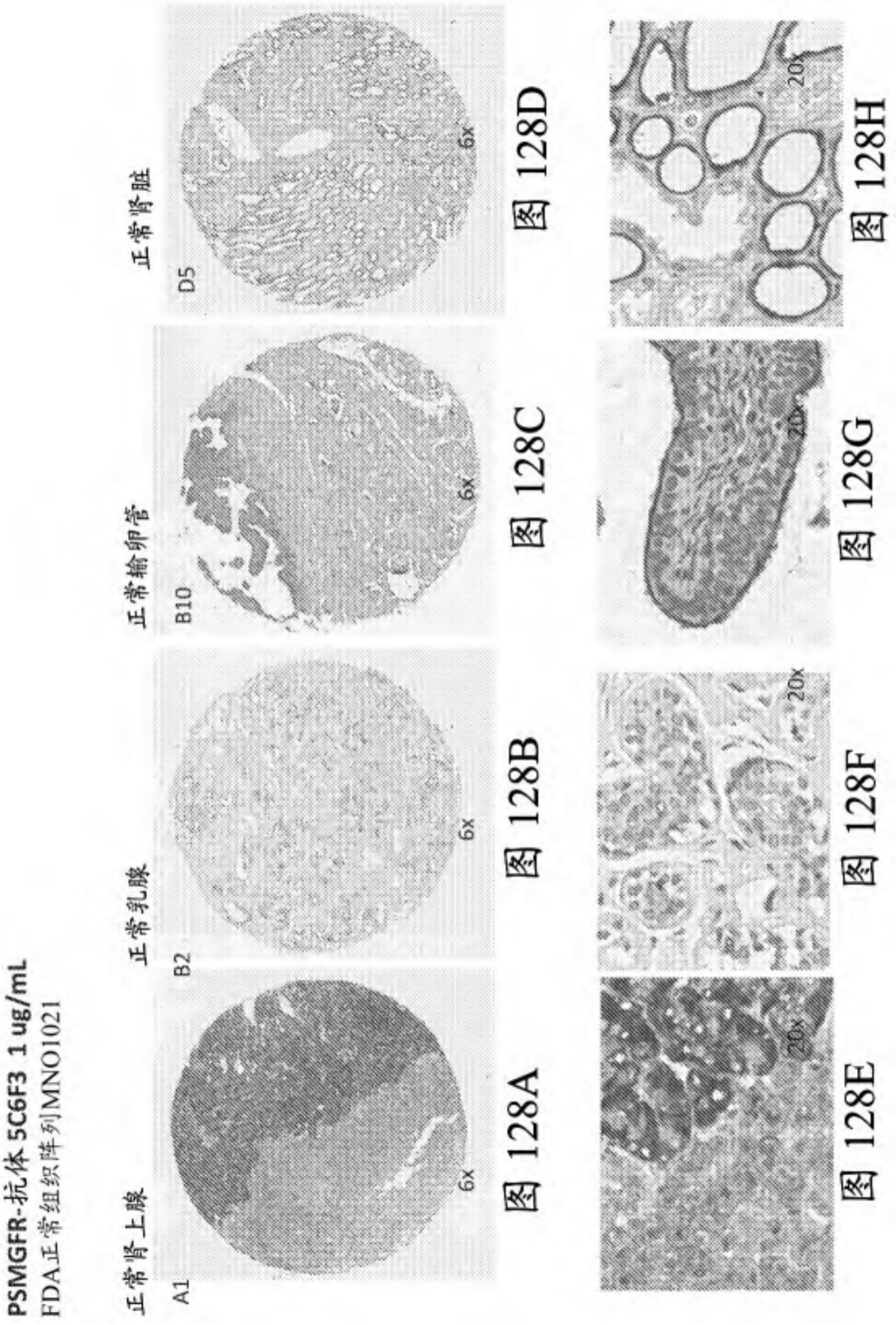


图 128A 图 128B 图 128C 图 128D

图 128E 图 128F 图 128G 图 128H

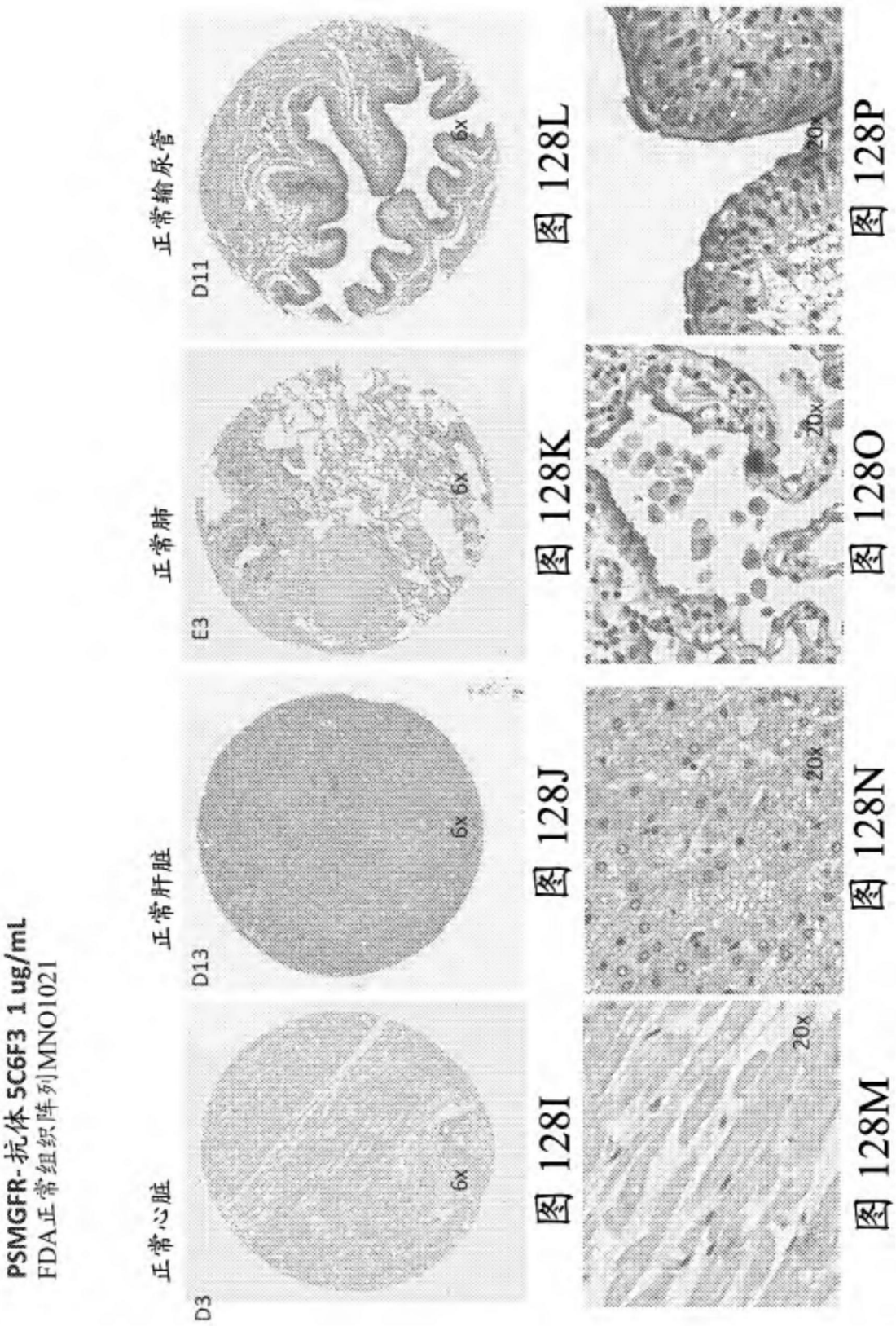
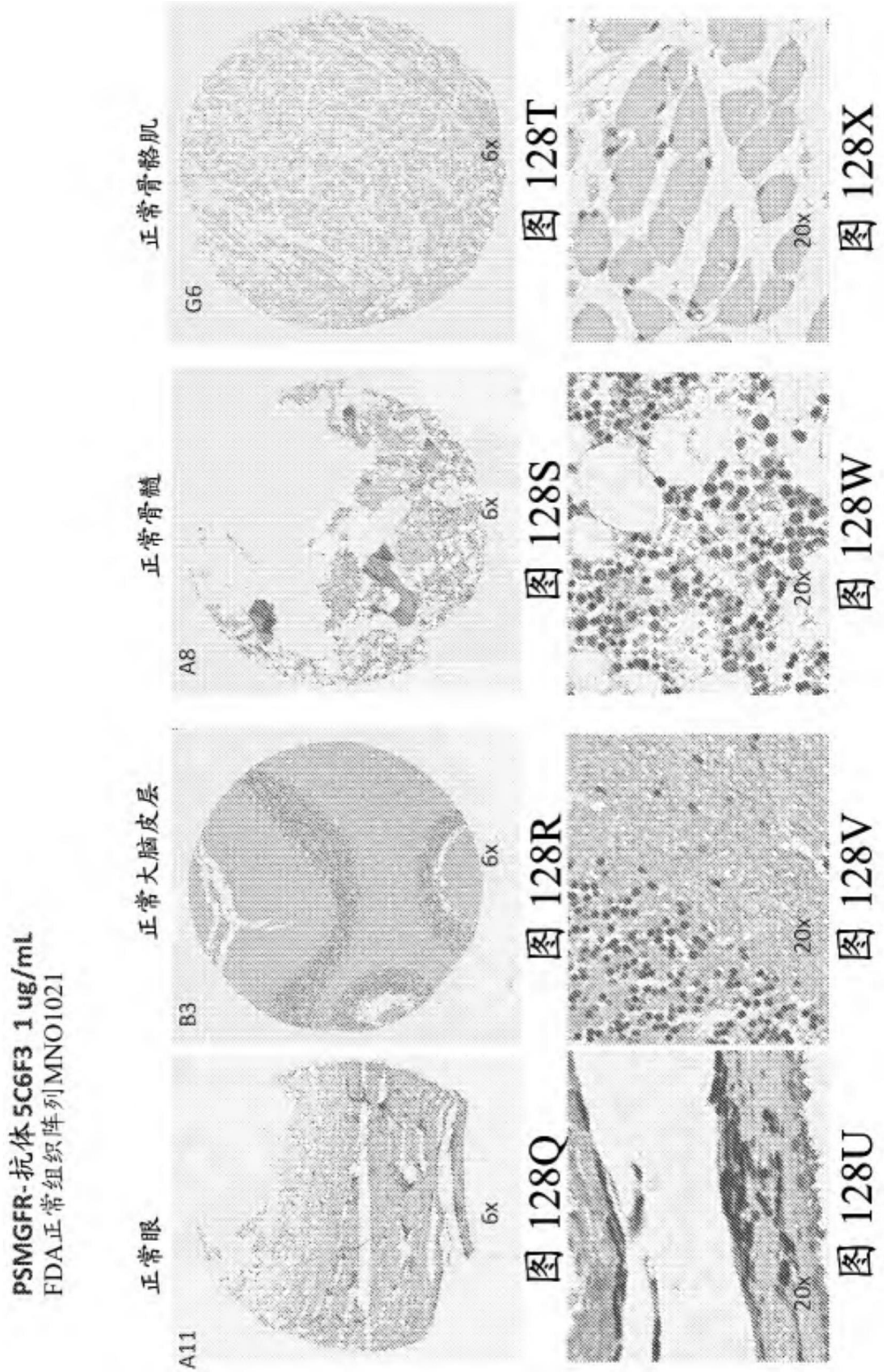


图 128I 图 128J 图 128K 图 128L

图 128M 图 128N 图 128O 图 128P


PSMGFR-抗体 5C6F3 1 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
A11
6x
正常大脑皮层
B3
6x
正常骨髓
A8
6x
正常骨骼肌
G6
6x
图 128Q
20x
图 128R
20x
图 128S
20x
图 128T
20x
图 128U
20x
图 128V
20x
图 128W
20x
图 128X
20x

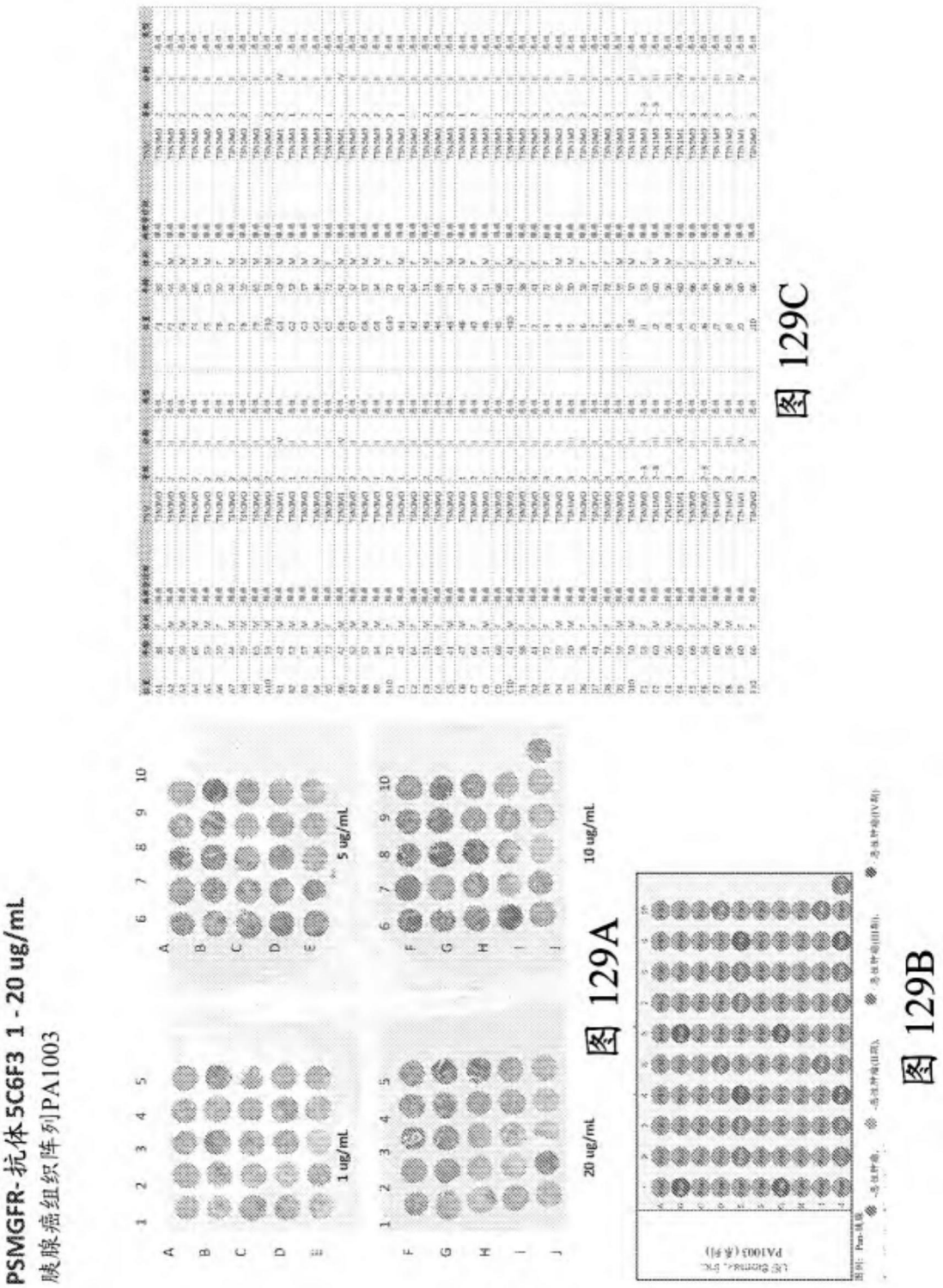
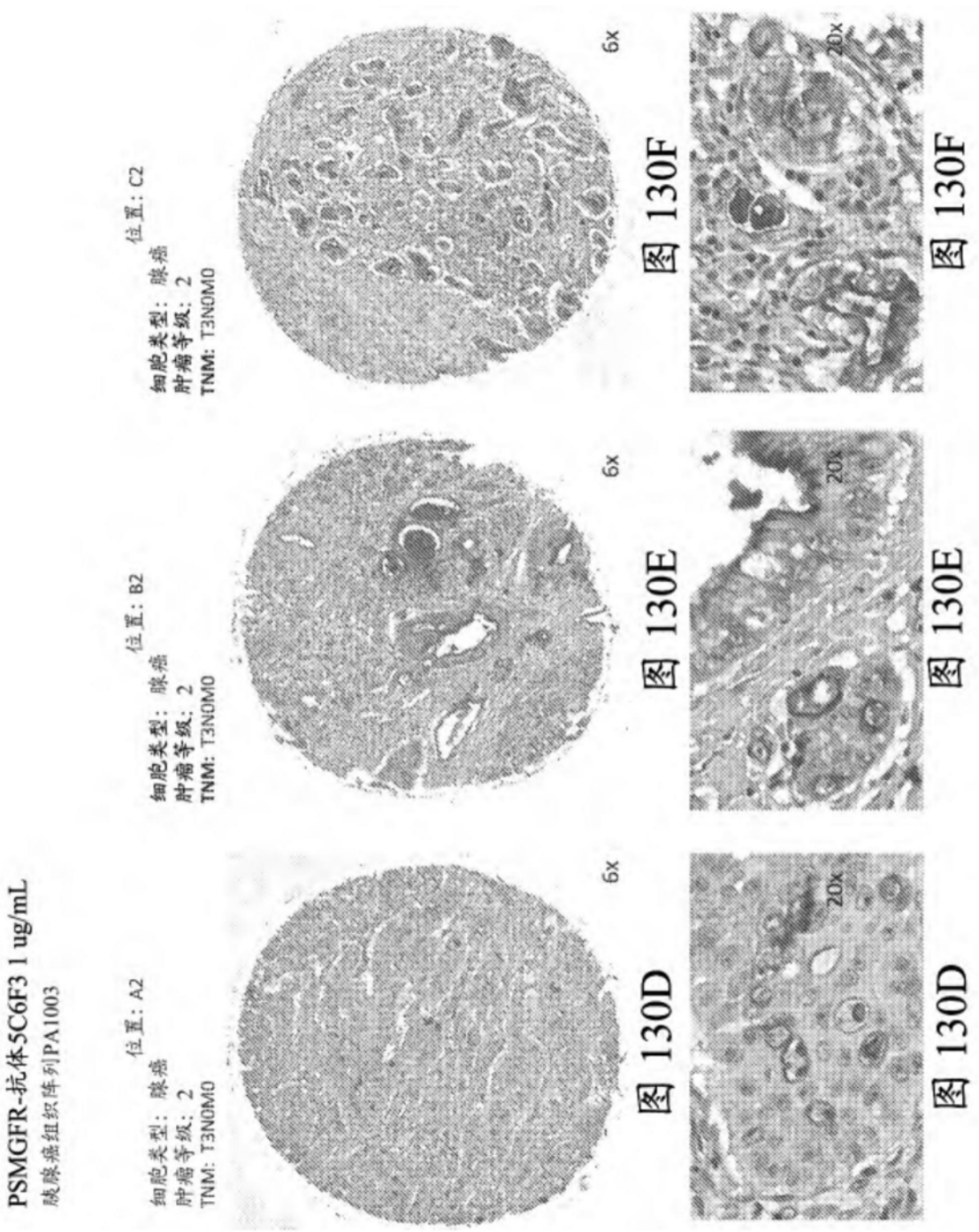


图 129A

图 129B

图 129C


PSMGFR-抗体5C6F3 1 ug/mL
成腺癌组织阵列PA1003
位置: A2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 130D
位置: B2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 130E
位置: C2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 130F

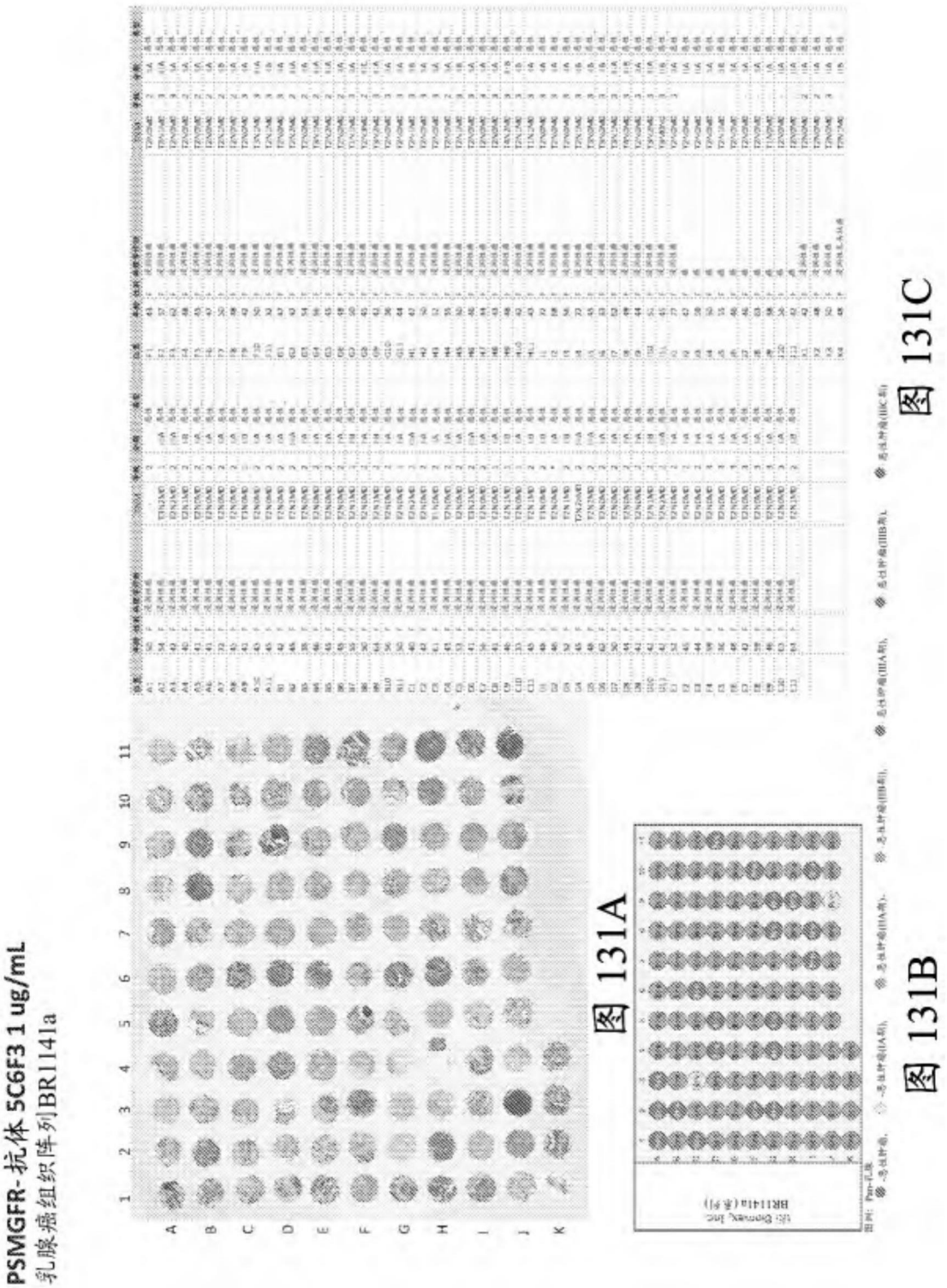


图 131A

图 131B

图 131C

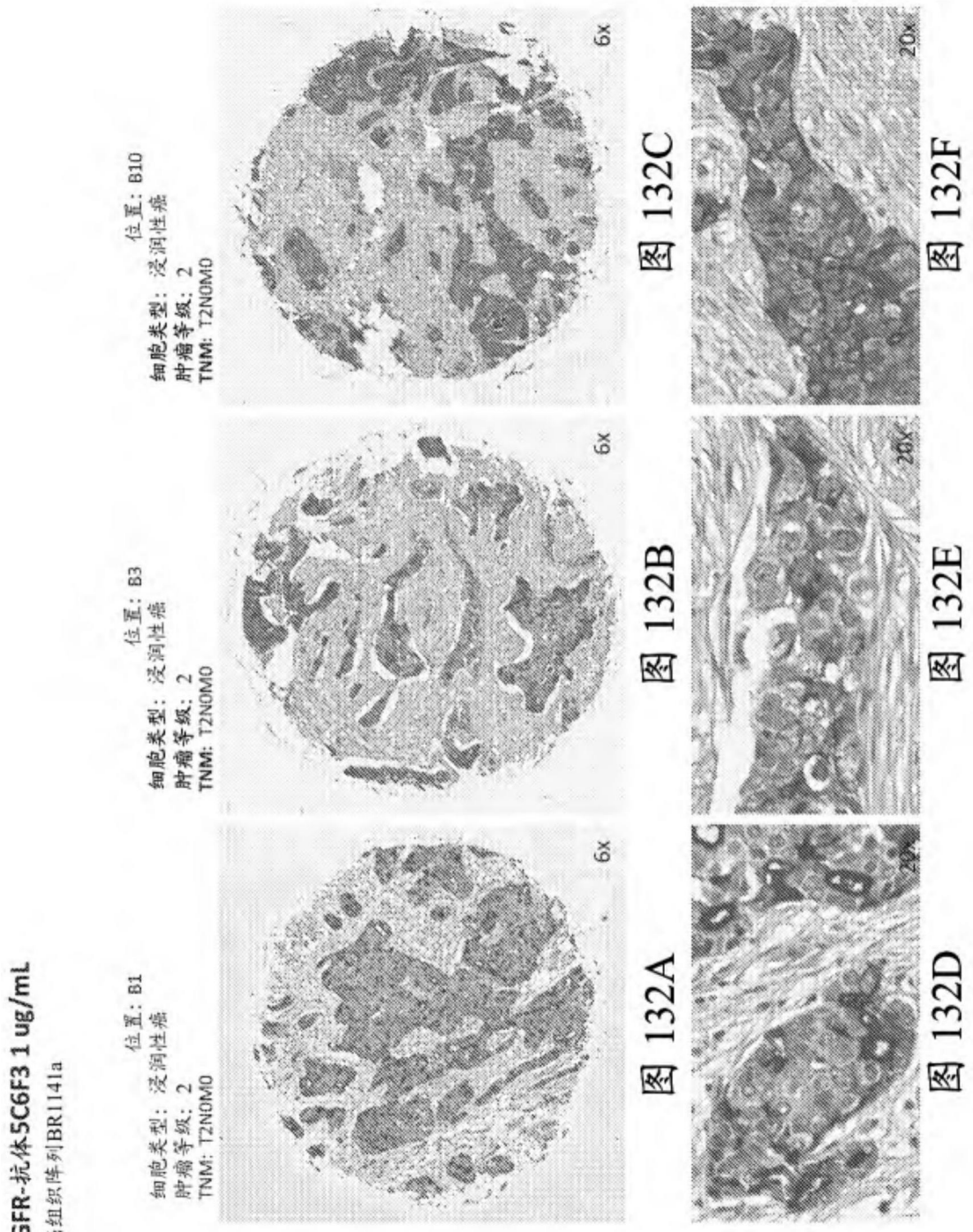


图 132A 图 132B 图 132C

图 132D 图 132E 图 132F

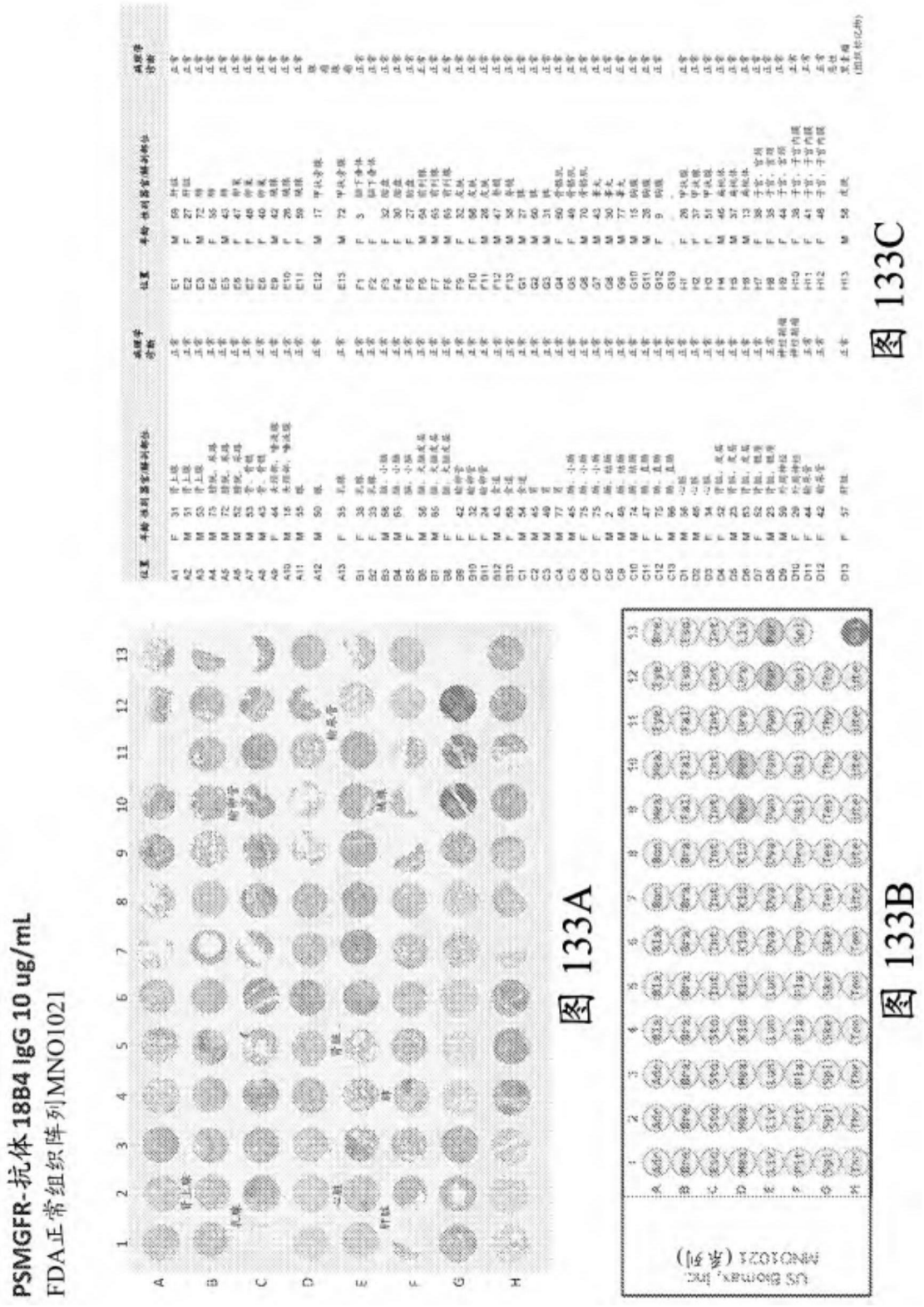
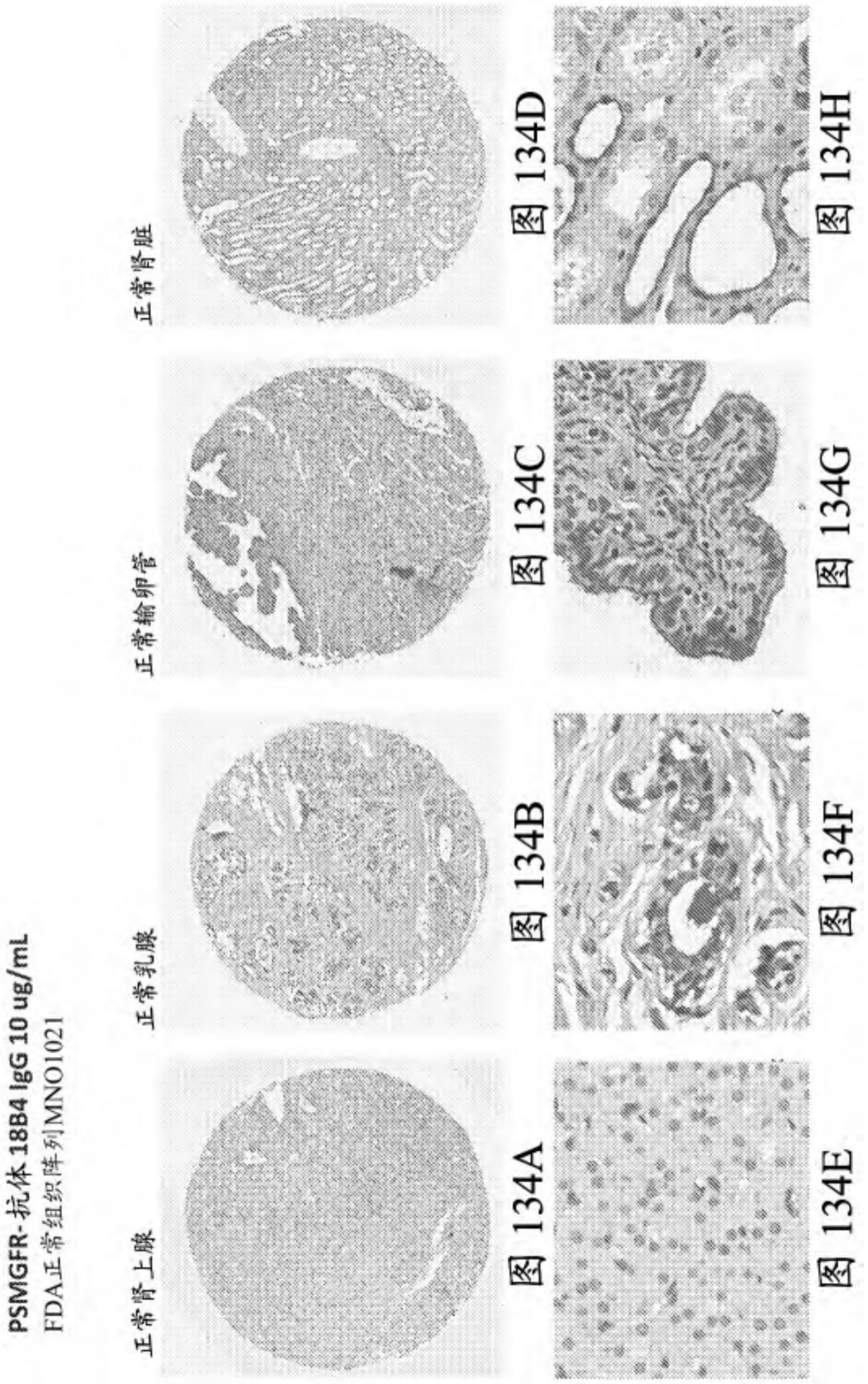
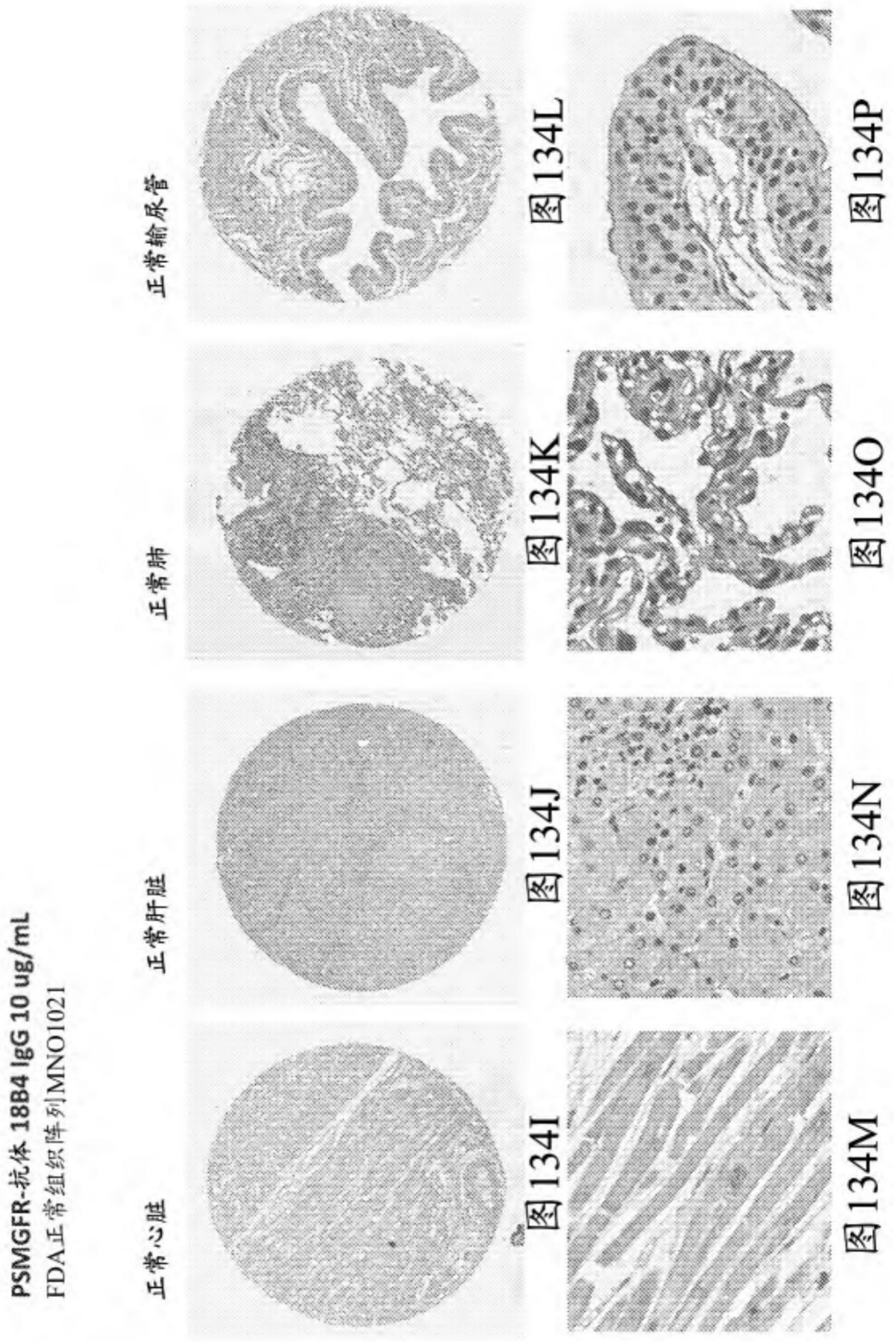


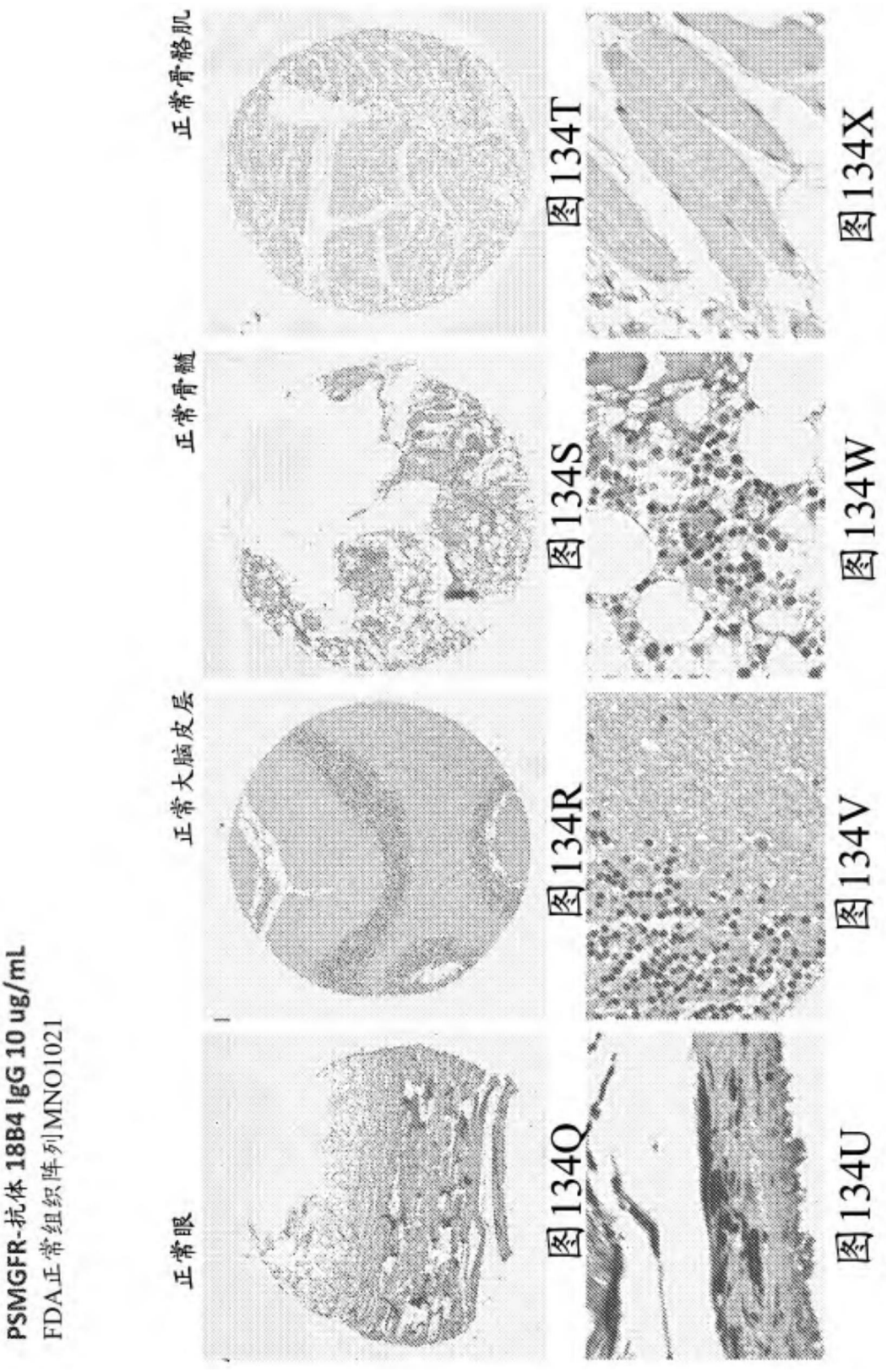
图 133A

图 133B

图 133C


PSMGFR-抗体 18B4 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
正常乳腺
正常输卵管
正常肾脏
图 134A
图 134B
图 134C
图 134D
图 134E
图 134F
图 134G
图 134H


PSMGFR-抗体 18B4 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
图134I
图134J
图134K
图134L
图134M
图134N
图134O
图134P


PSMGFR-抗体 18B4 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
正常大脑皮层
正常骨髓
正常骨骼肌
图134Q
图134R
图134S
图134T
图134U
图134V
图134W
图134X

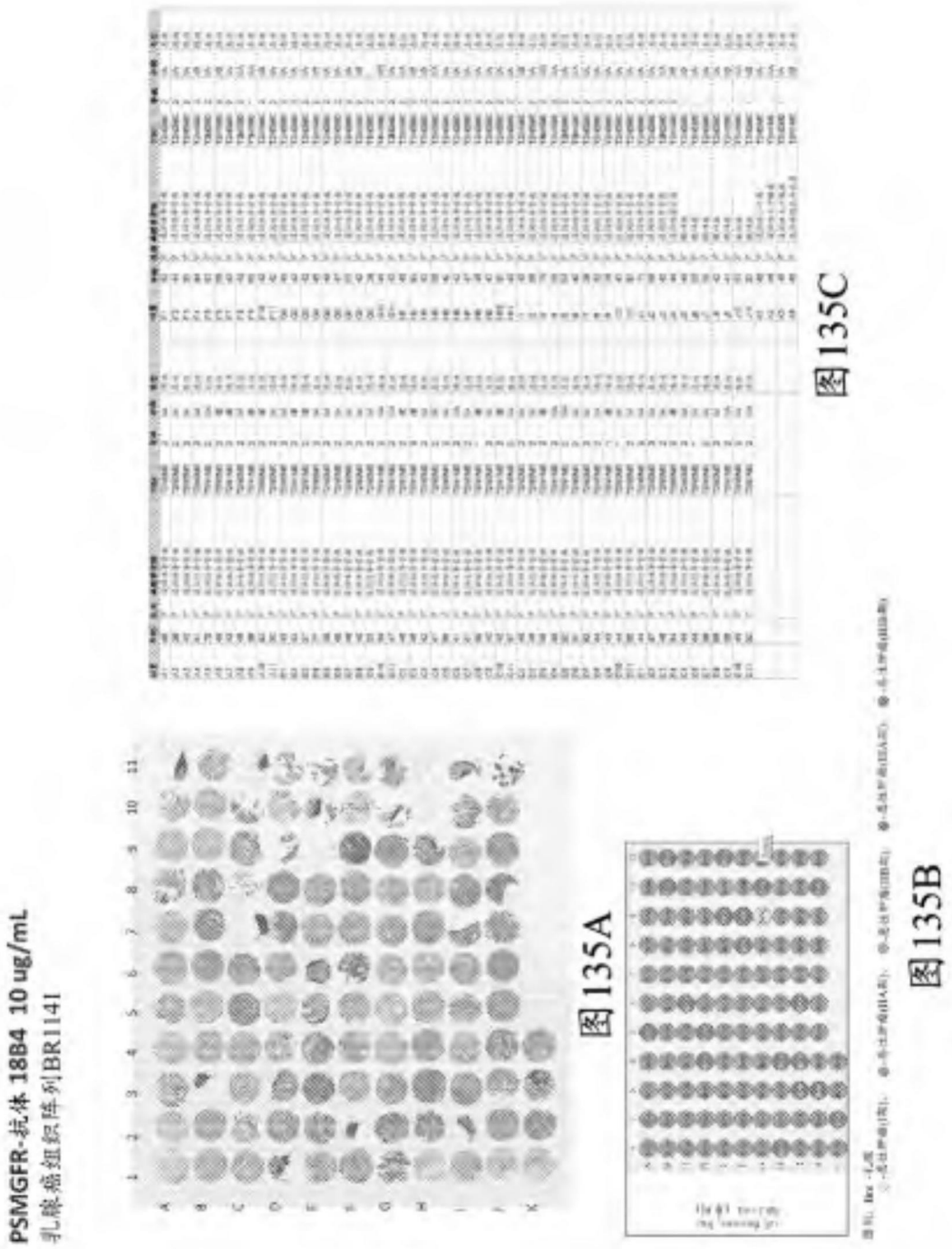


图135A

图135B

图135C

图136A 图136B 图136C

图136D 图136E 图136F

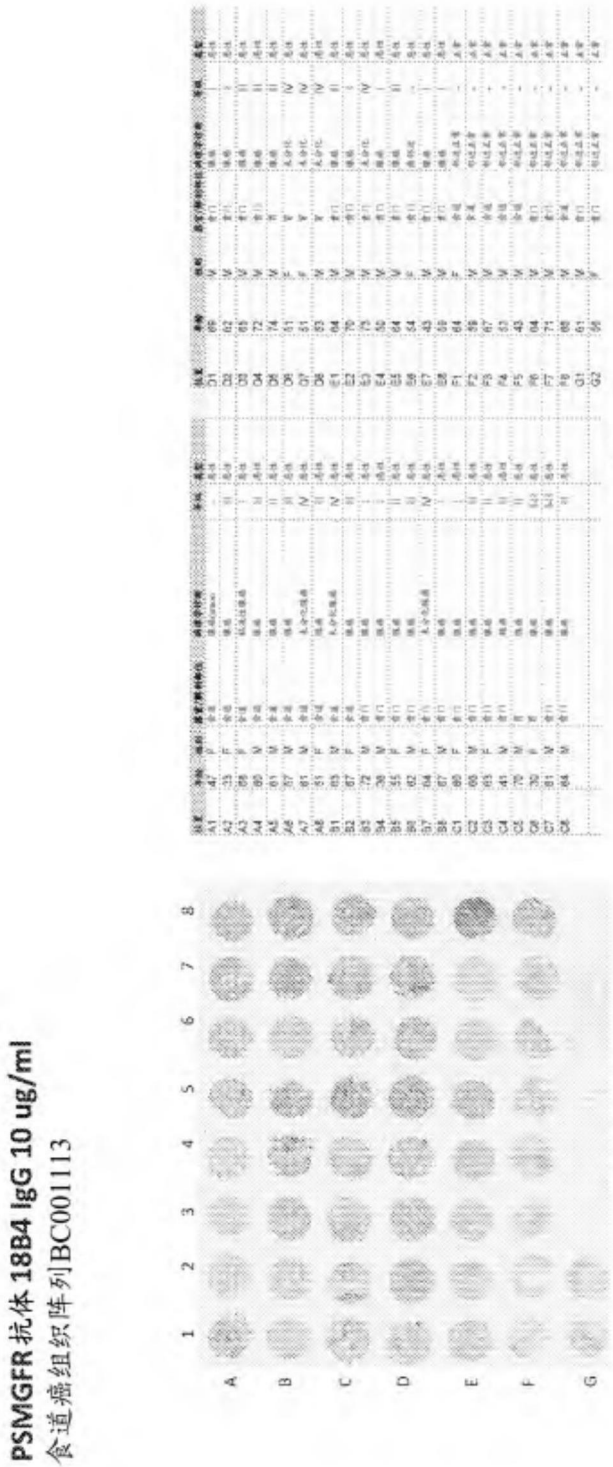


图137A

图137C

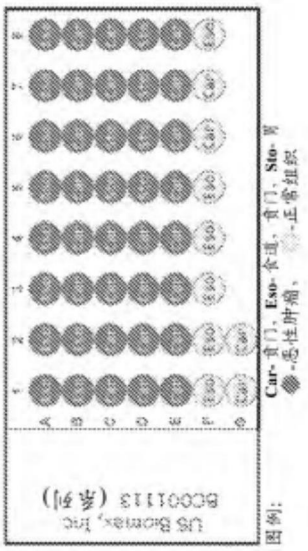
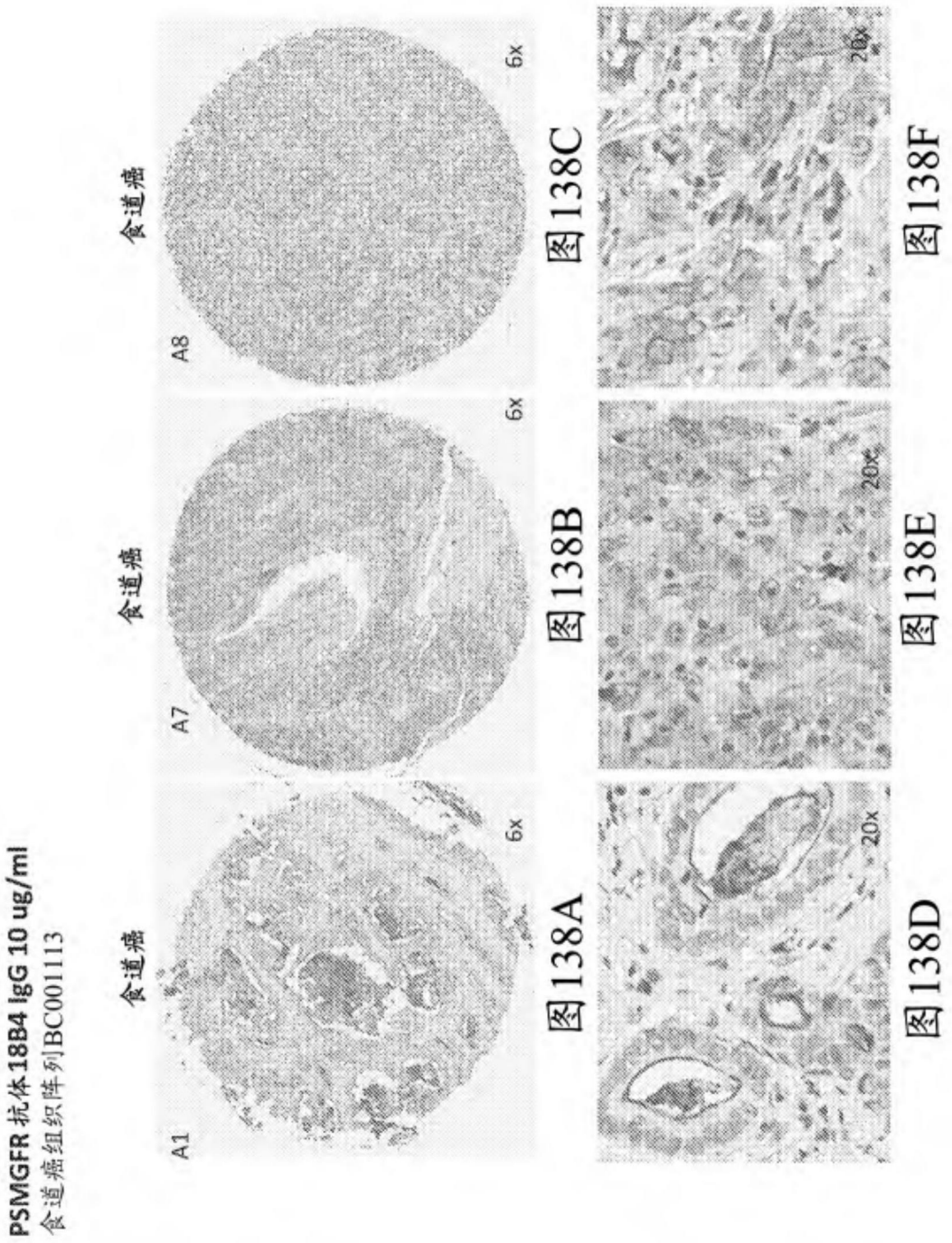


图137B


PSMGFR 抗体18B4 IgG 10 ug/ml
食道癌组织阵列BC001113
食道癌
A1
6x
食道癌
A7
6x
食道癌
A8
6x
20x
20x
20x
图138A
图138B
图138C
图138D
图138E
图138F

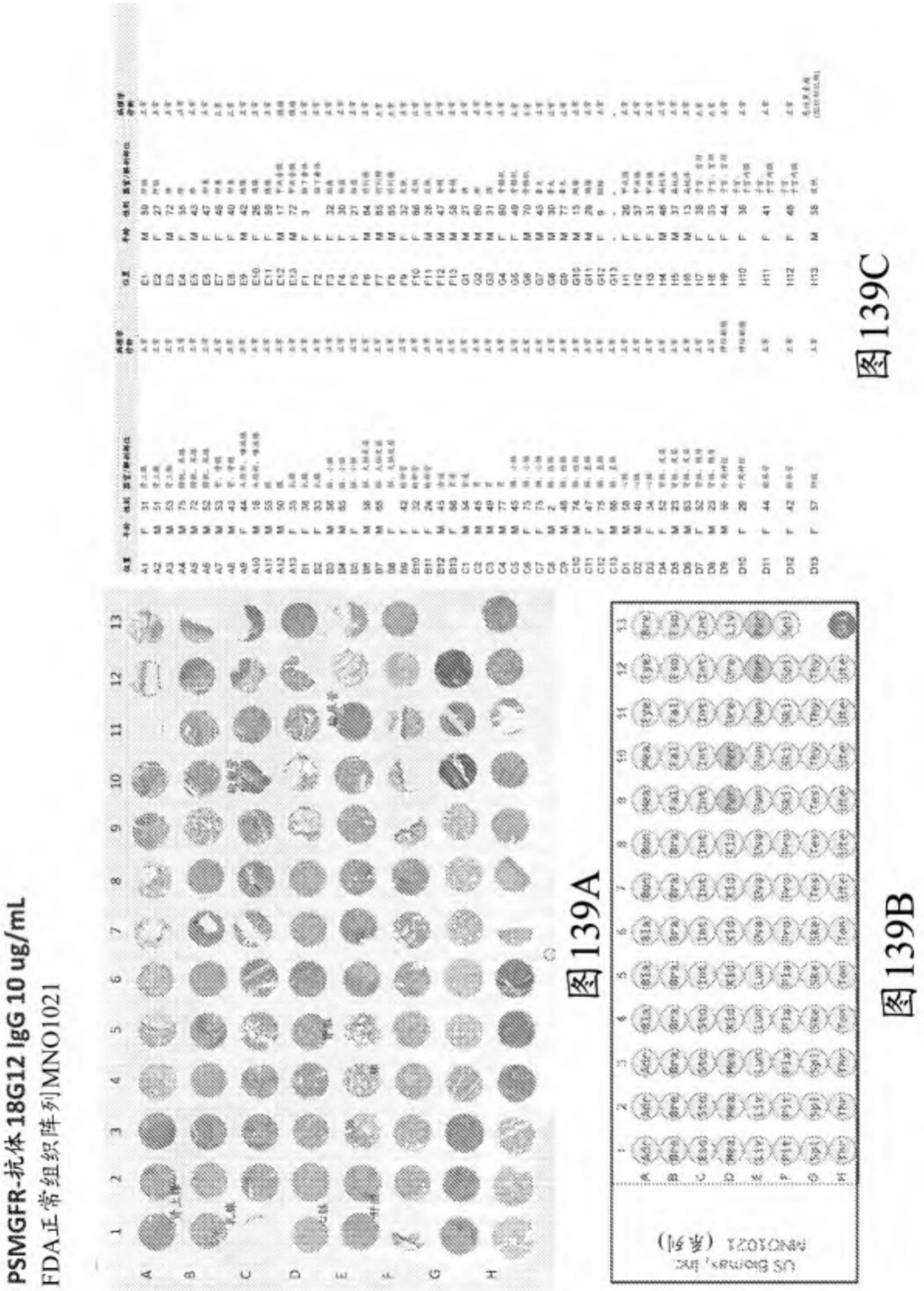
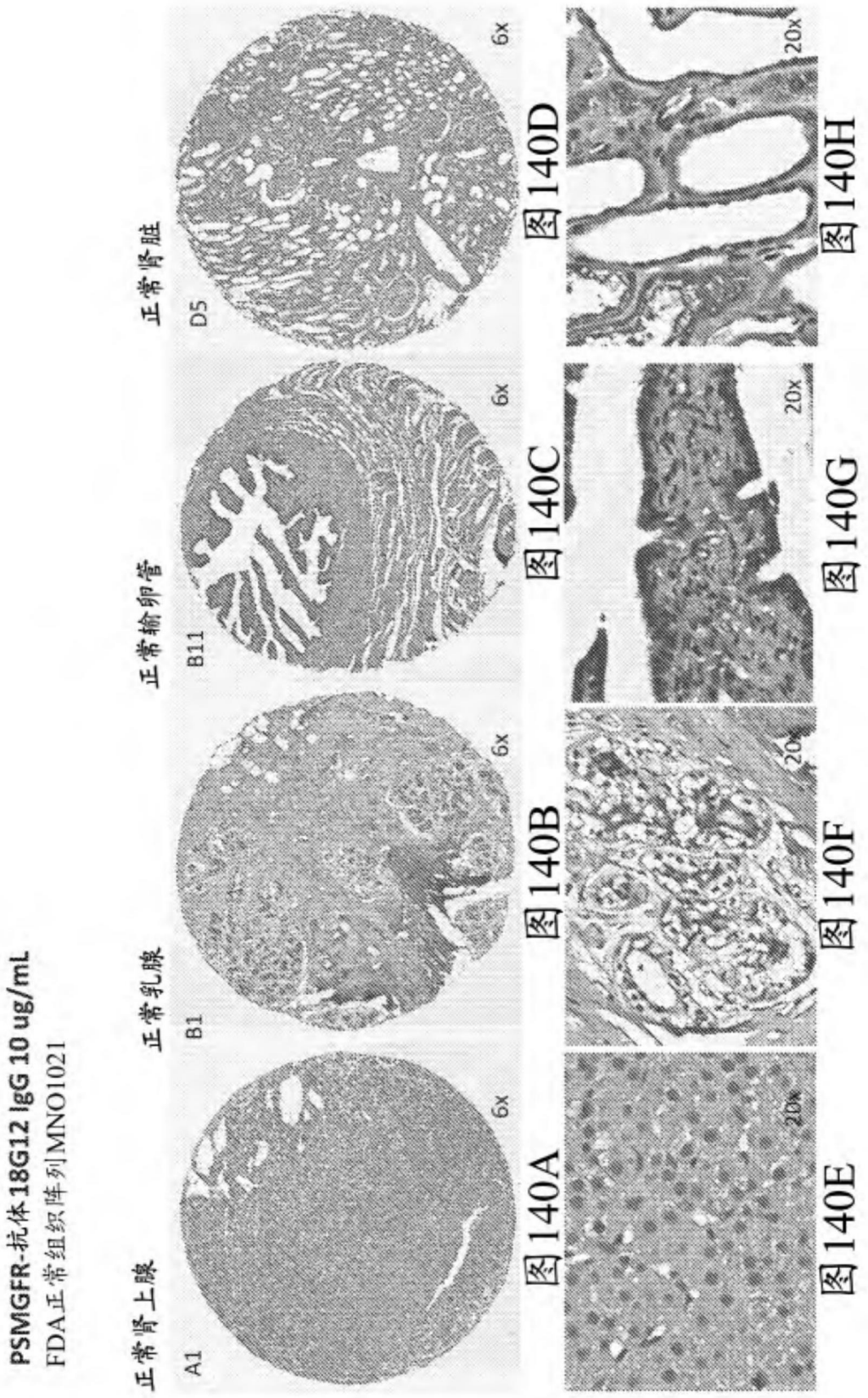
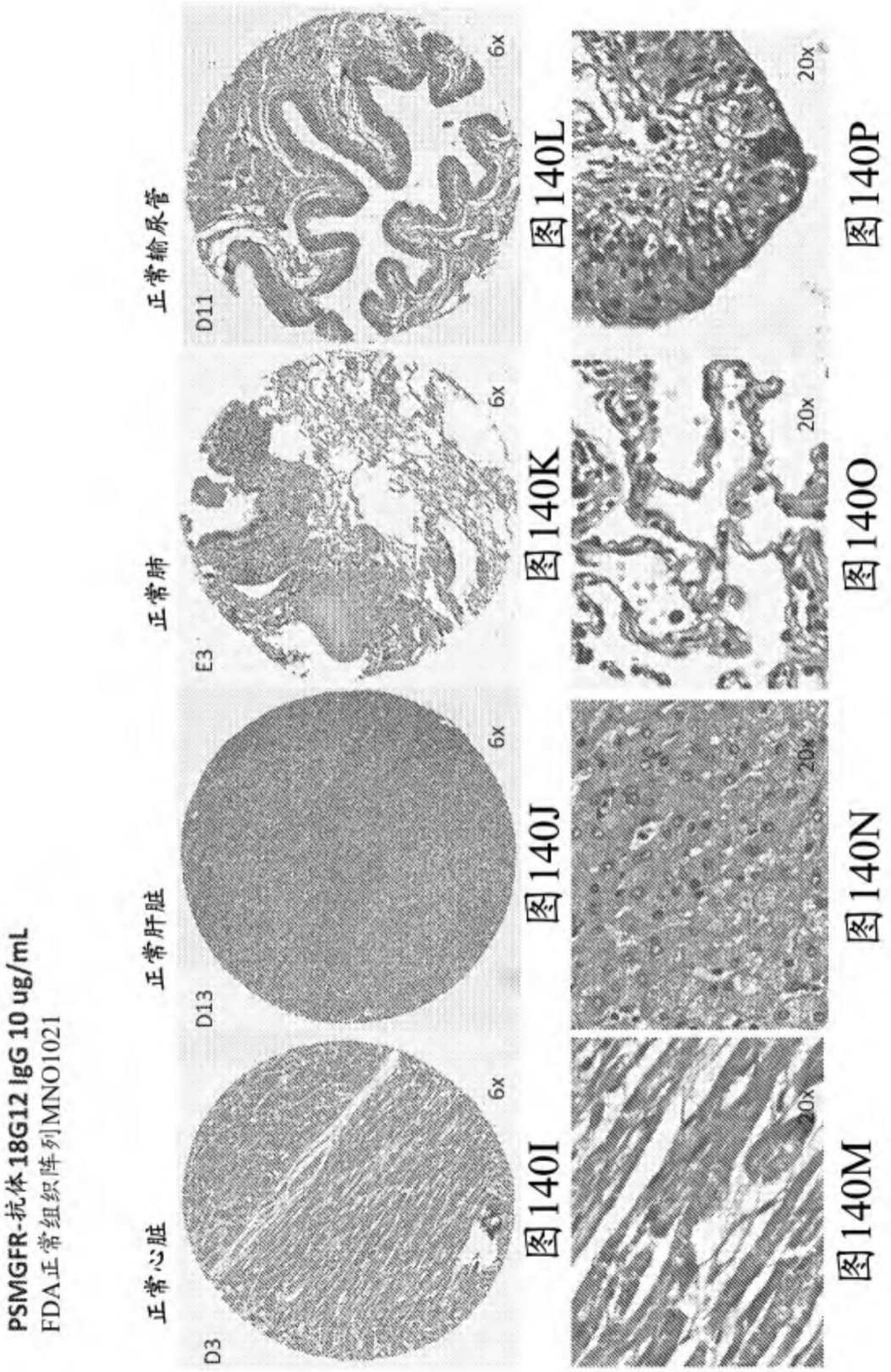


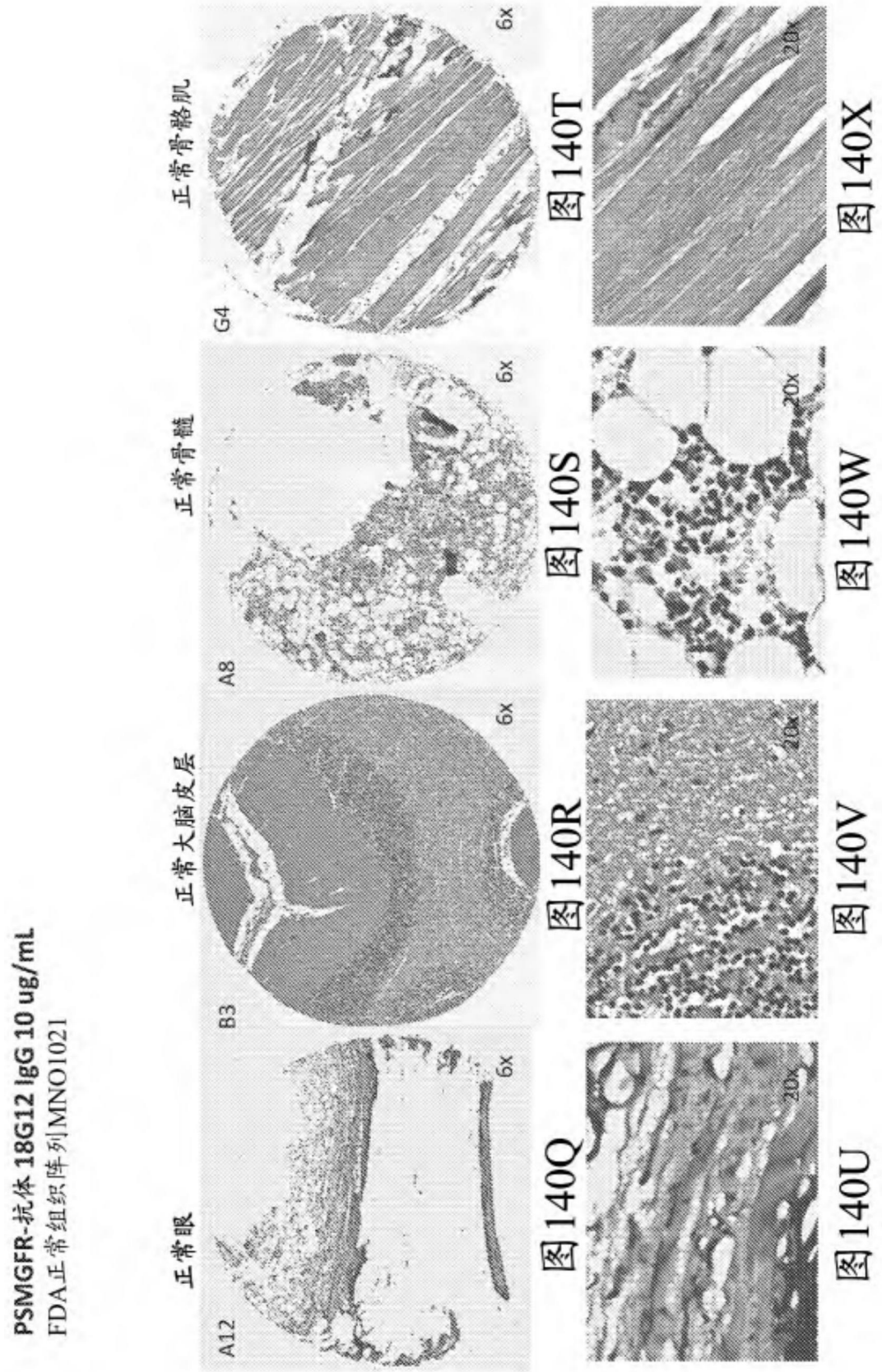
图139A

图139B

图139C


PSMGFR-抗体18G12 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
正常乳腺
正常输卵管
正常肾脏
A1
B1
B11
D5
6x
20x
图140A
图140B
图140C
图140D
图140E
图140F
图140G
图140H


PSMGFR-抗体18G12 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
D3
D13
E3
D11
6x
20x
图140I
图140J
图140K
图140L
图140M
图140N
图140O
图140P


PSMGFR-抗体 18G12 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
正常大脑皮层
正常骨髓
正常骨骼肌
A12
B3
A8
G4
6x
20x
图140Q
图140R
图140S
图140T
图140U
图140V
图140W
图140X

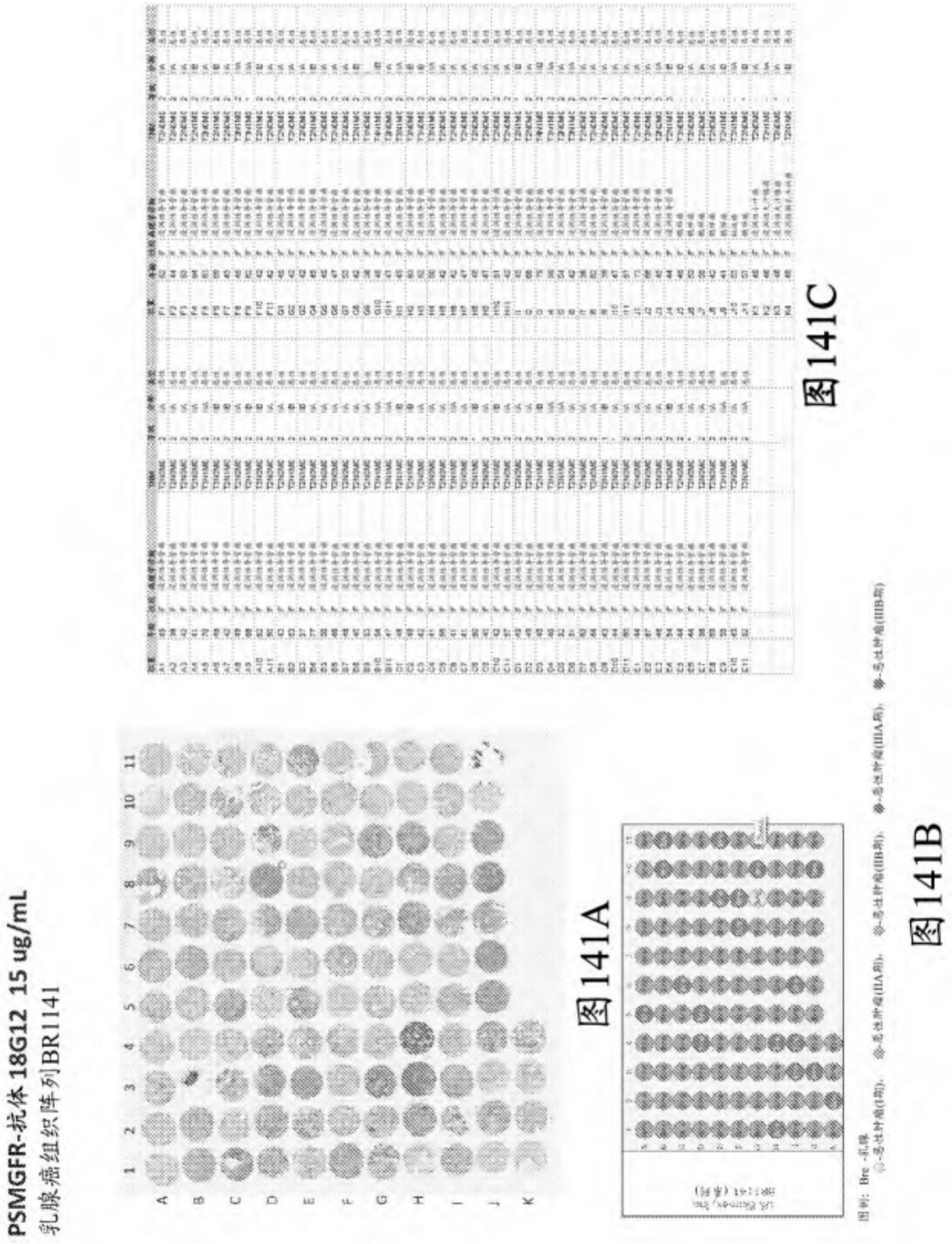
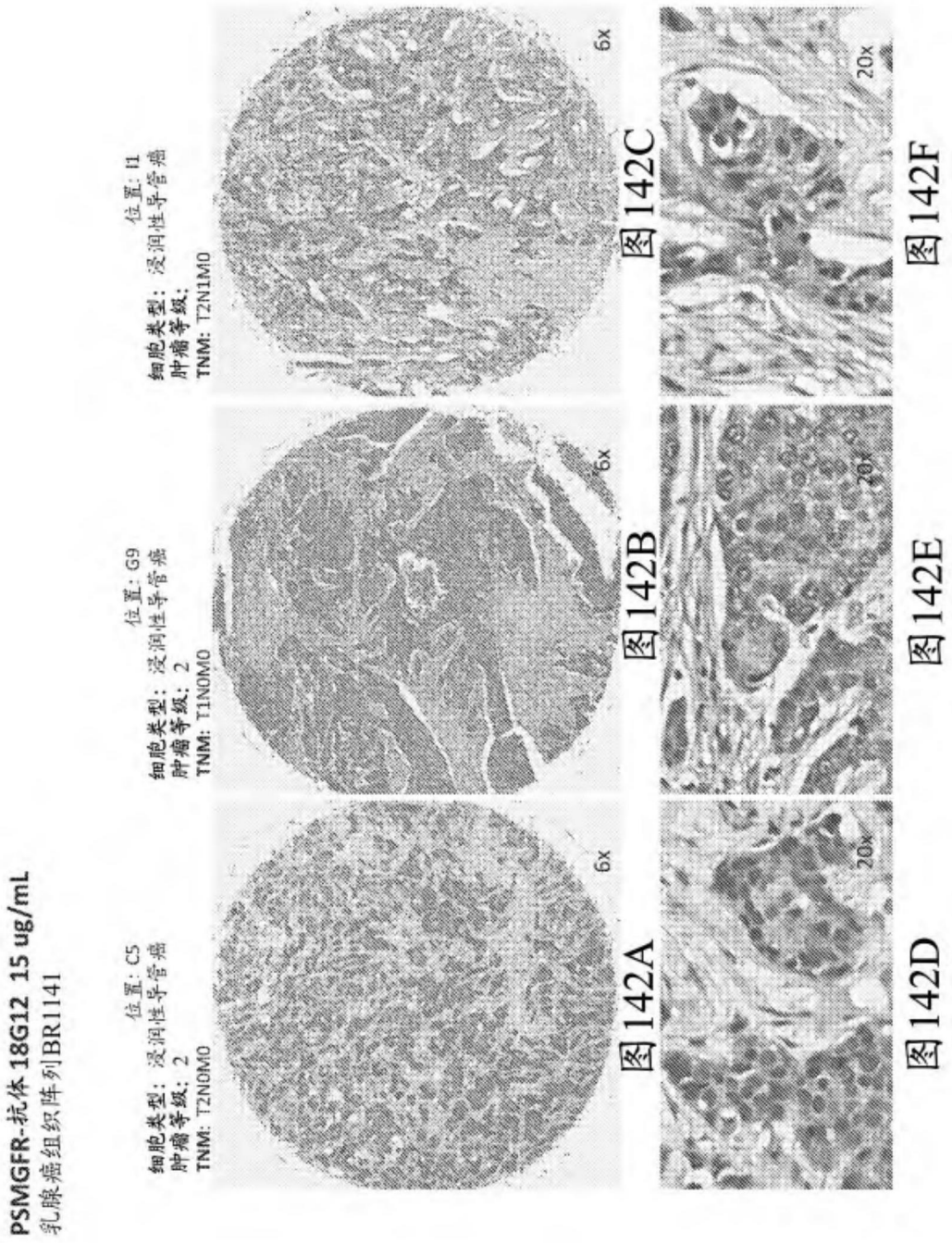
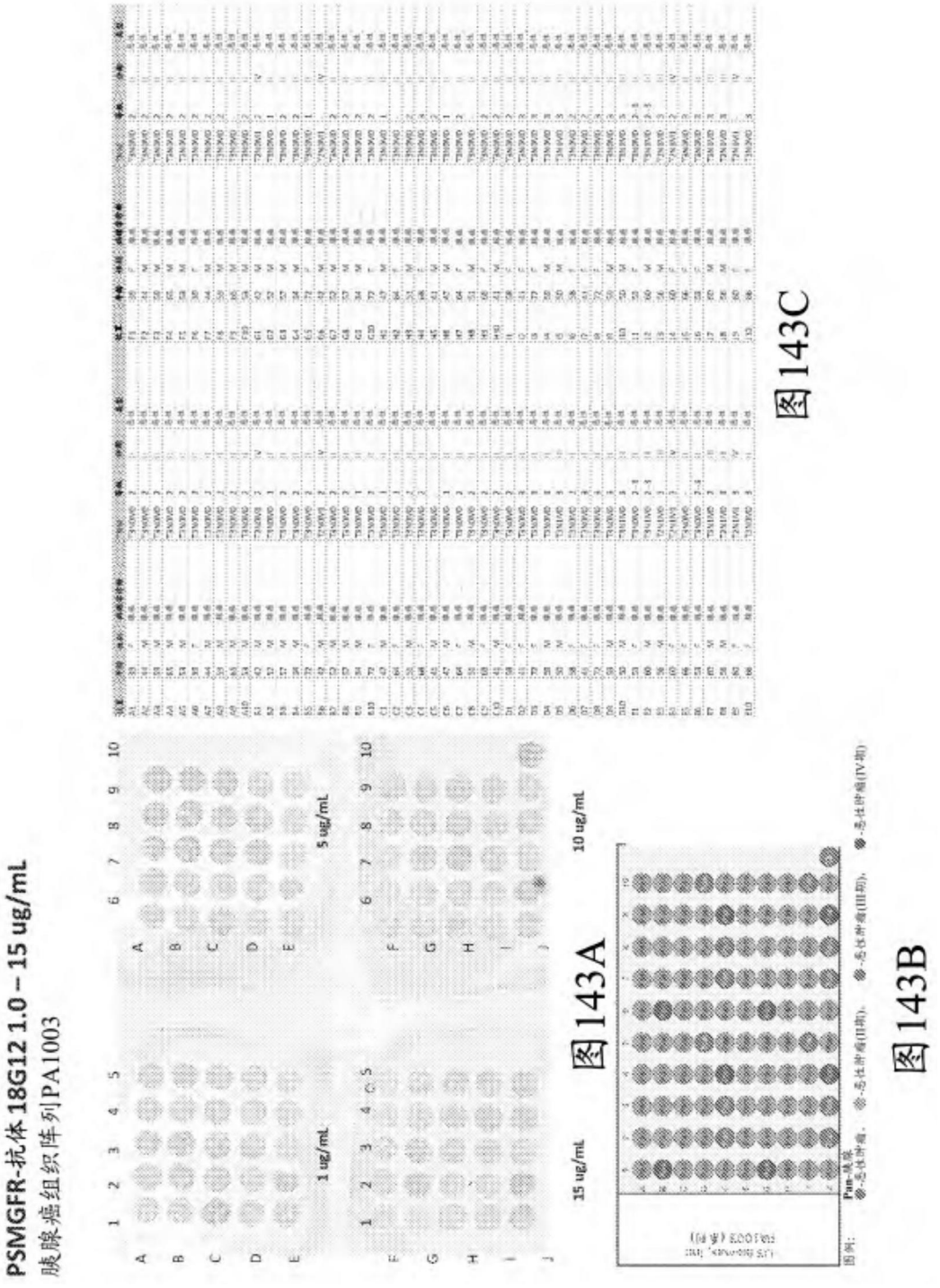


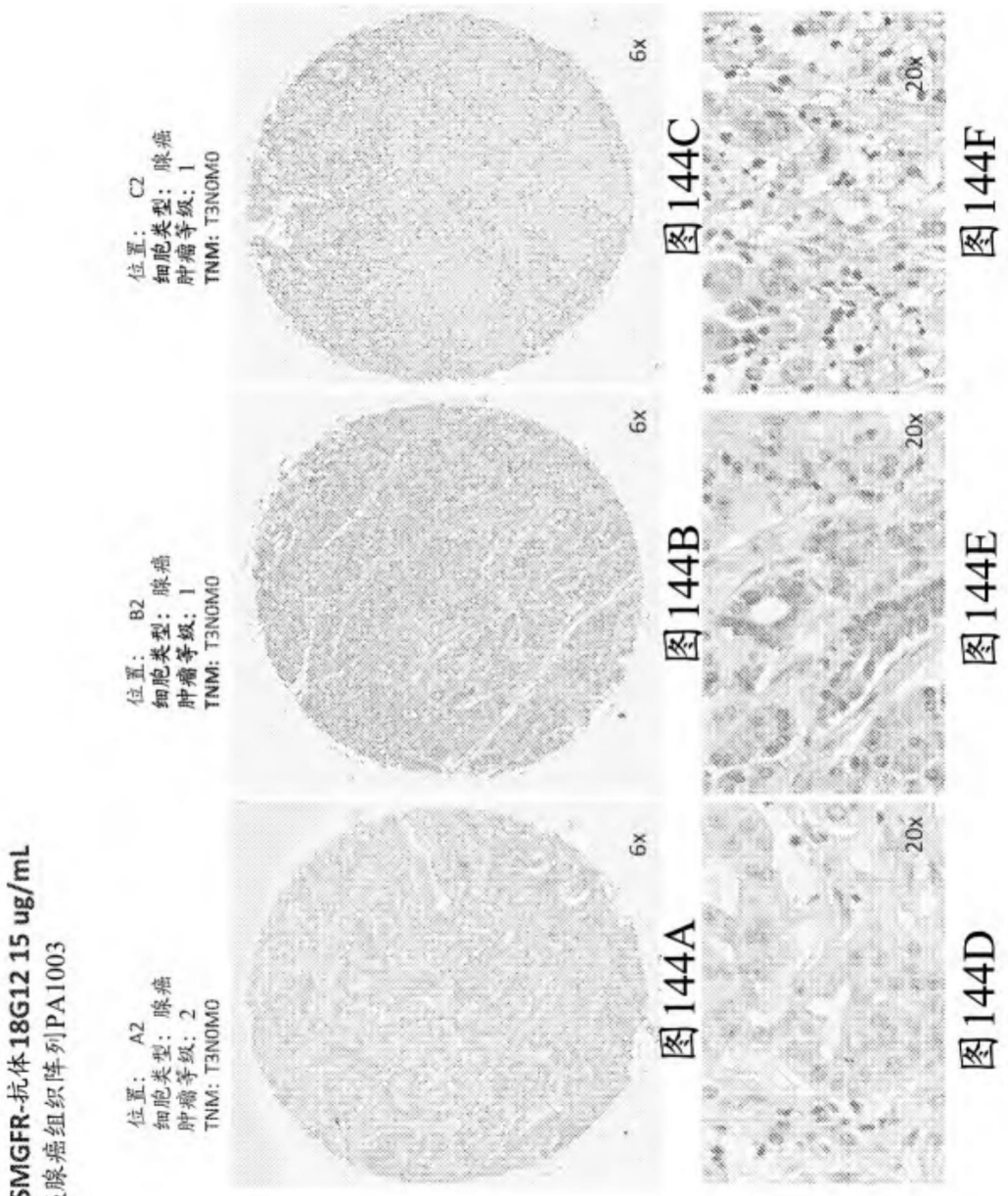
图141A

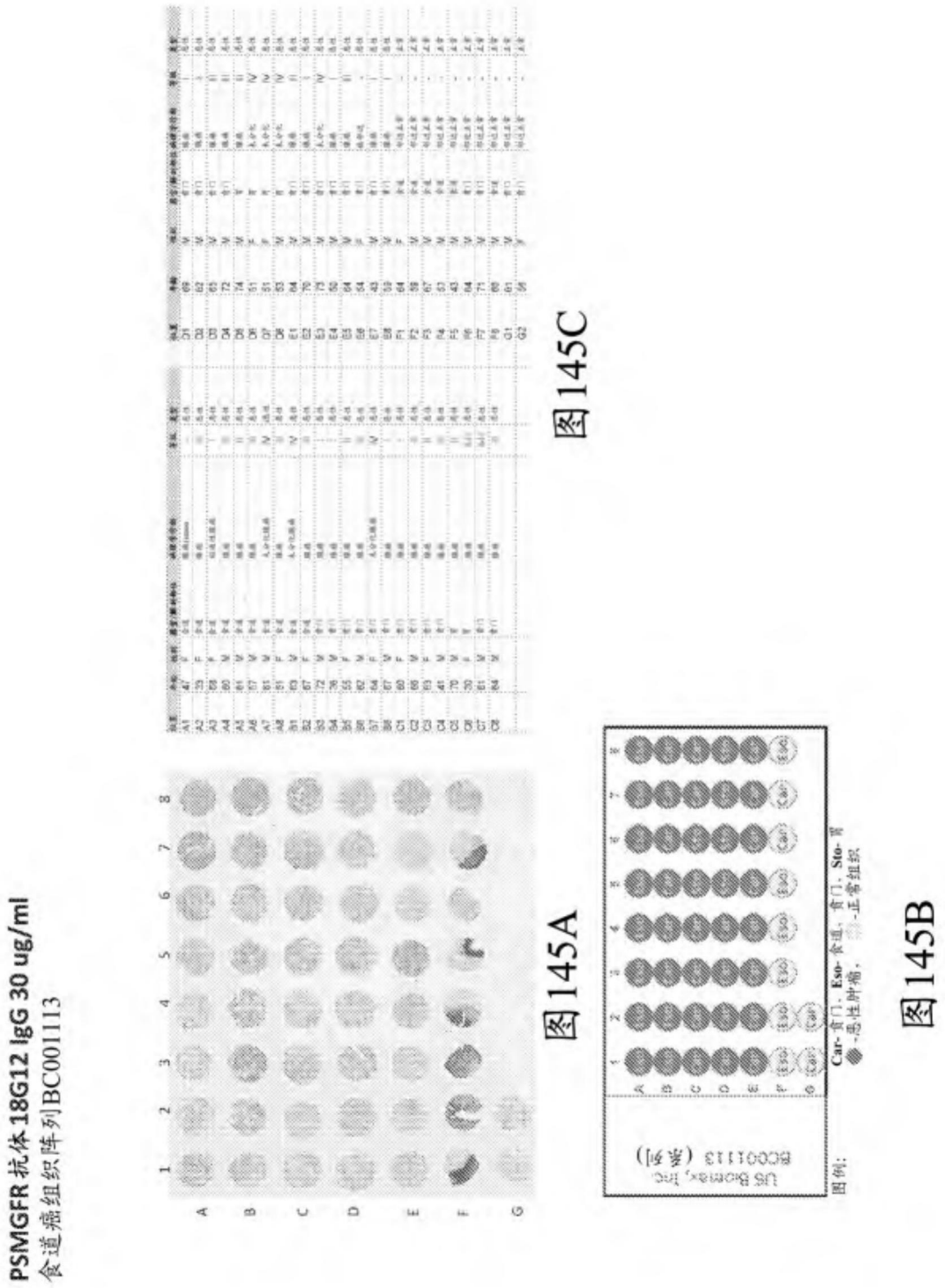
图141B

图141C


PSMGFR-抗体 18G12 15 ug/mL
乳腺癌组织阵列BR1141
位置: C5
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
6x
图142A
位置: G9
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T1N0M0
6x
图142B
位置: I1
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级:
TNM: T2N1M0
6x
图142C
20x
图142D
20x
图142E
20x
图142F


PSMGFR-抗体 18G12 1.0 – 15 ug/mL
胰腺癌组织阵列PA1003
1 ug/mL
5 ug/mL
15 ug/mL
10 ug/mL
图143A
图143B
图143C


PSMGFR-抗体18G12 15 ug/mL
胰腺癌组织阵列PA1003
位置: A2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
位置: B2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 1
TNM: T3N0M0
位置: C2
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 1
TNM: T3N0M0
6x
20x
图144A
图144B
图144C
图144D
图144E
图144F


PSMGFR 抗体 18G12 IgG 30 ug/ml
食道癌组织阵列BC001113
图145A
图145C
图145B

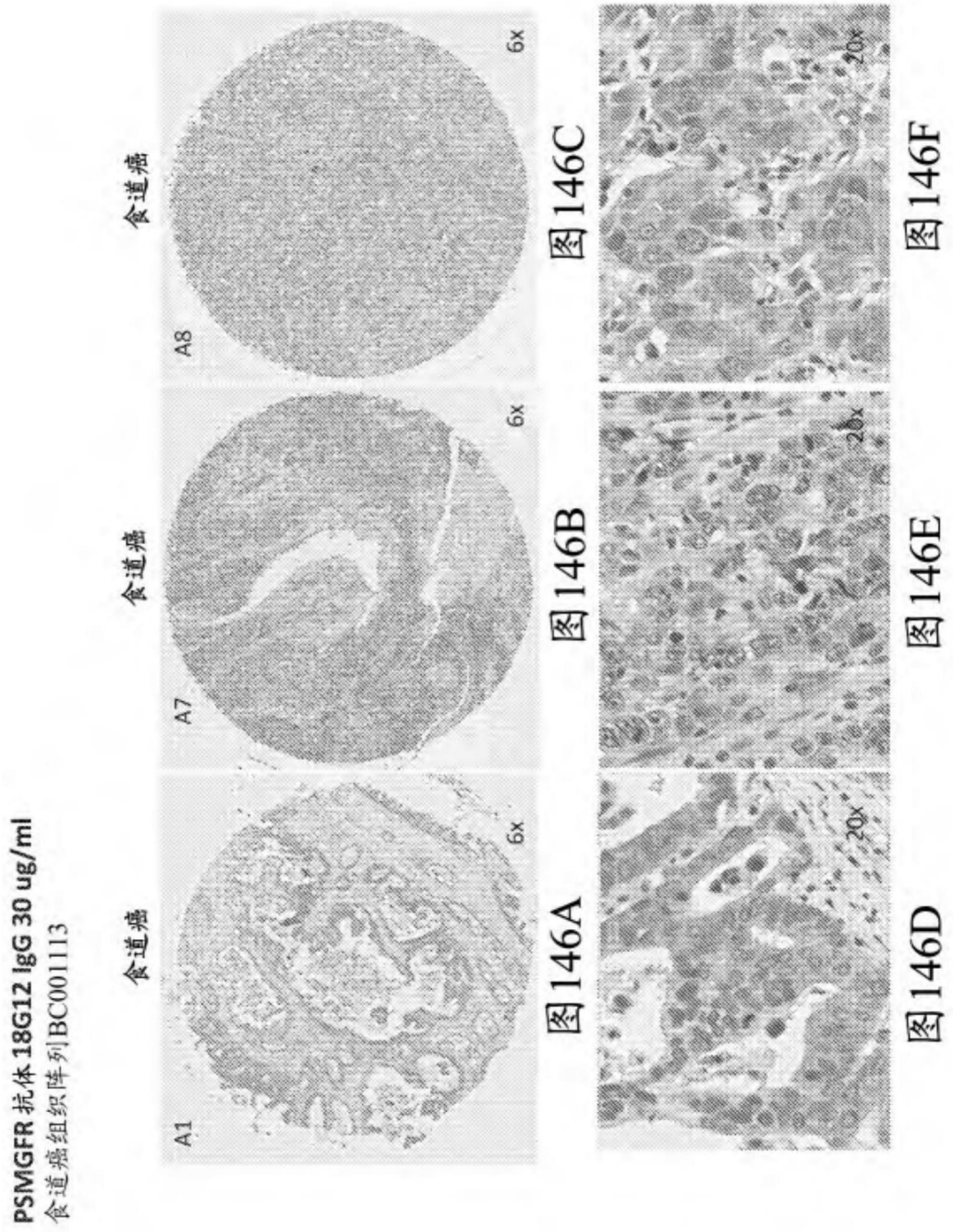


图146A 图146B 图146C

图146D 图146E 图146F

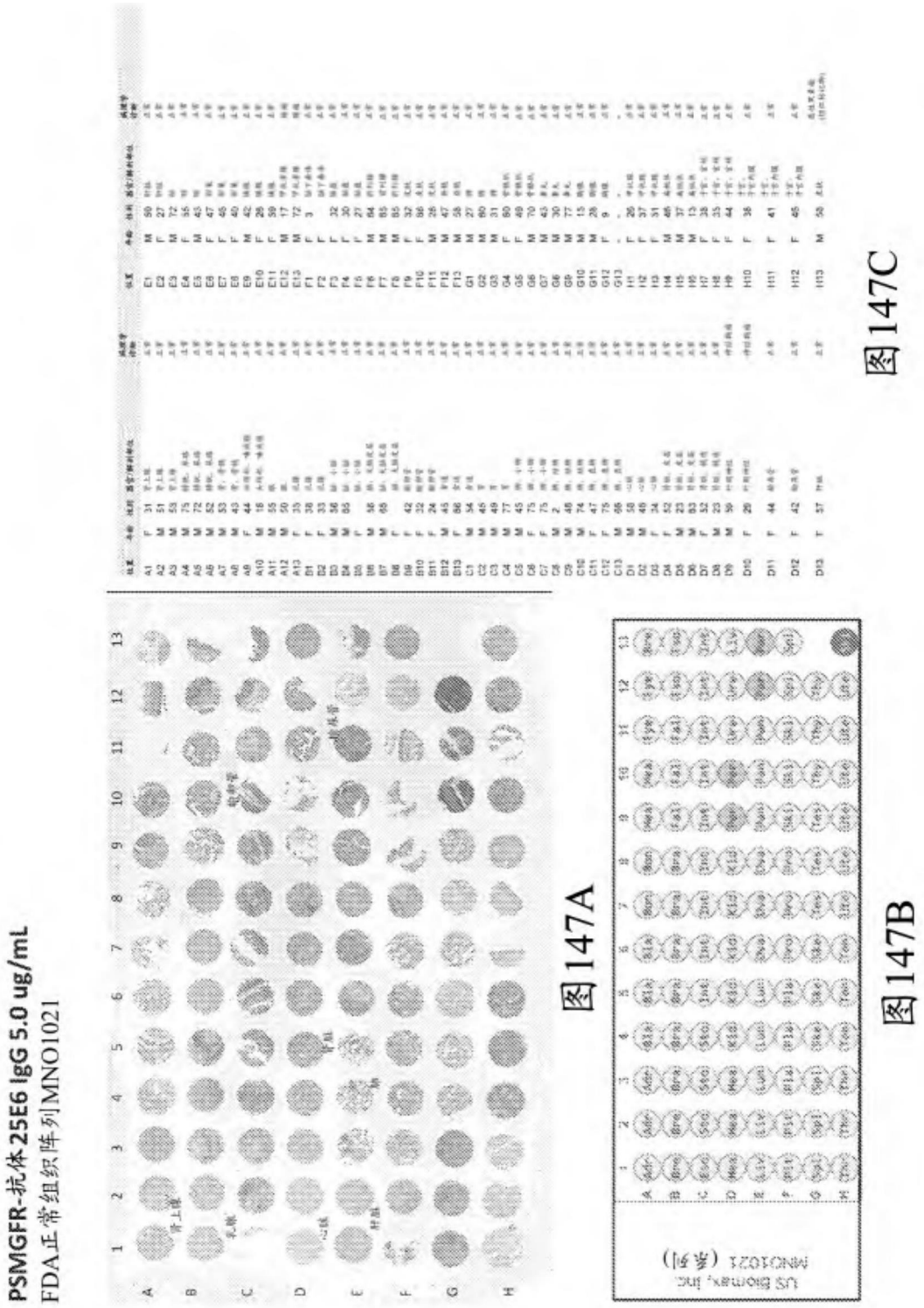
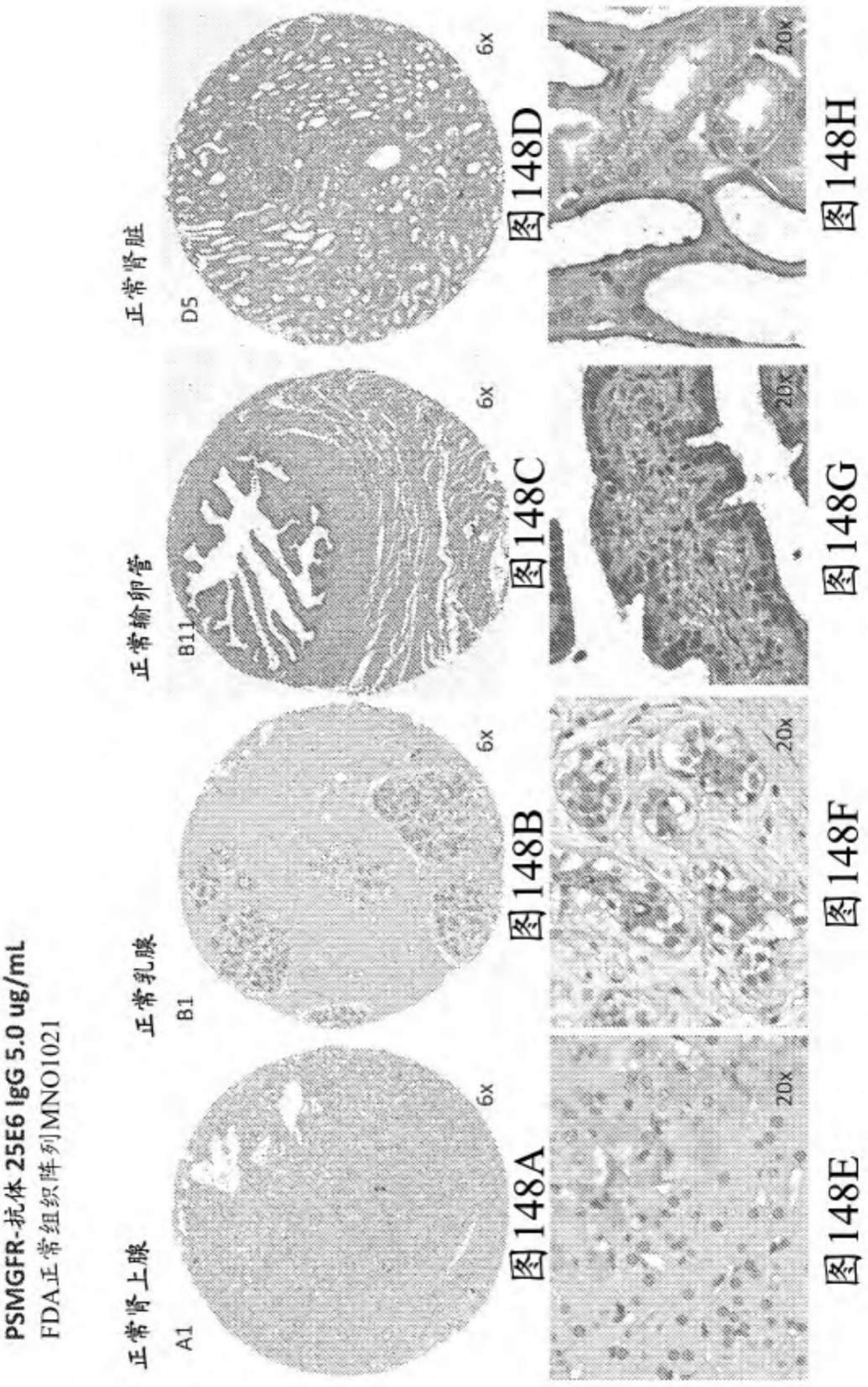
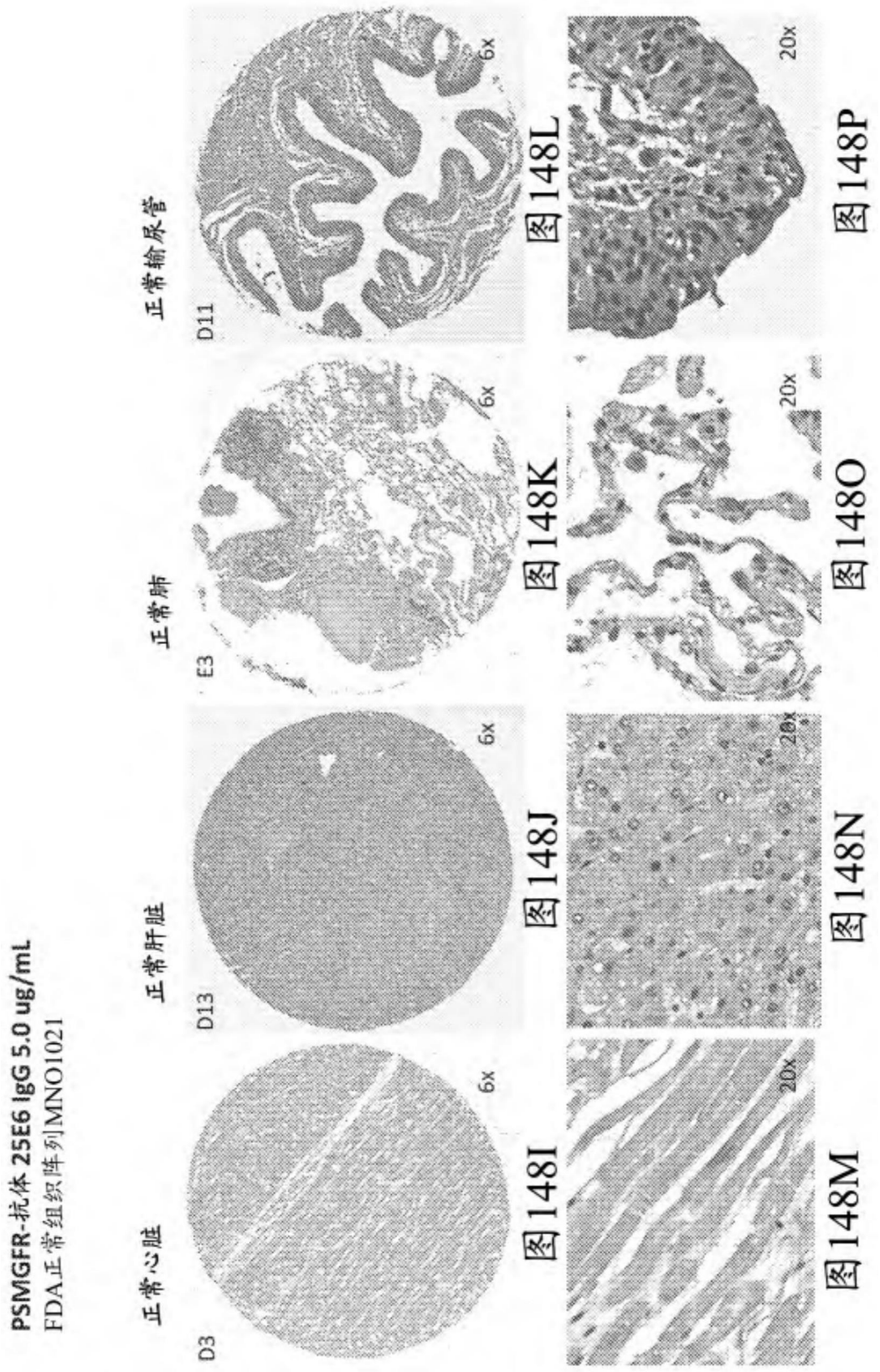


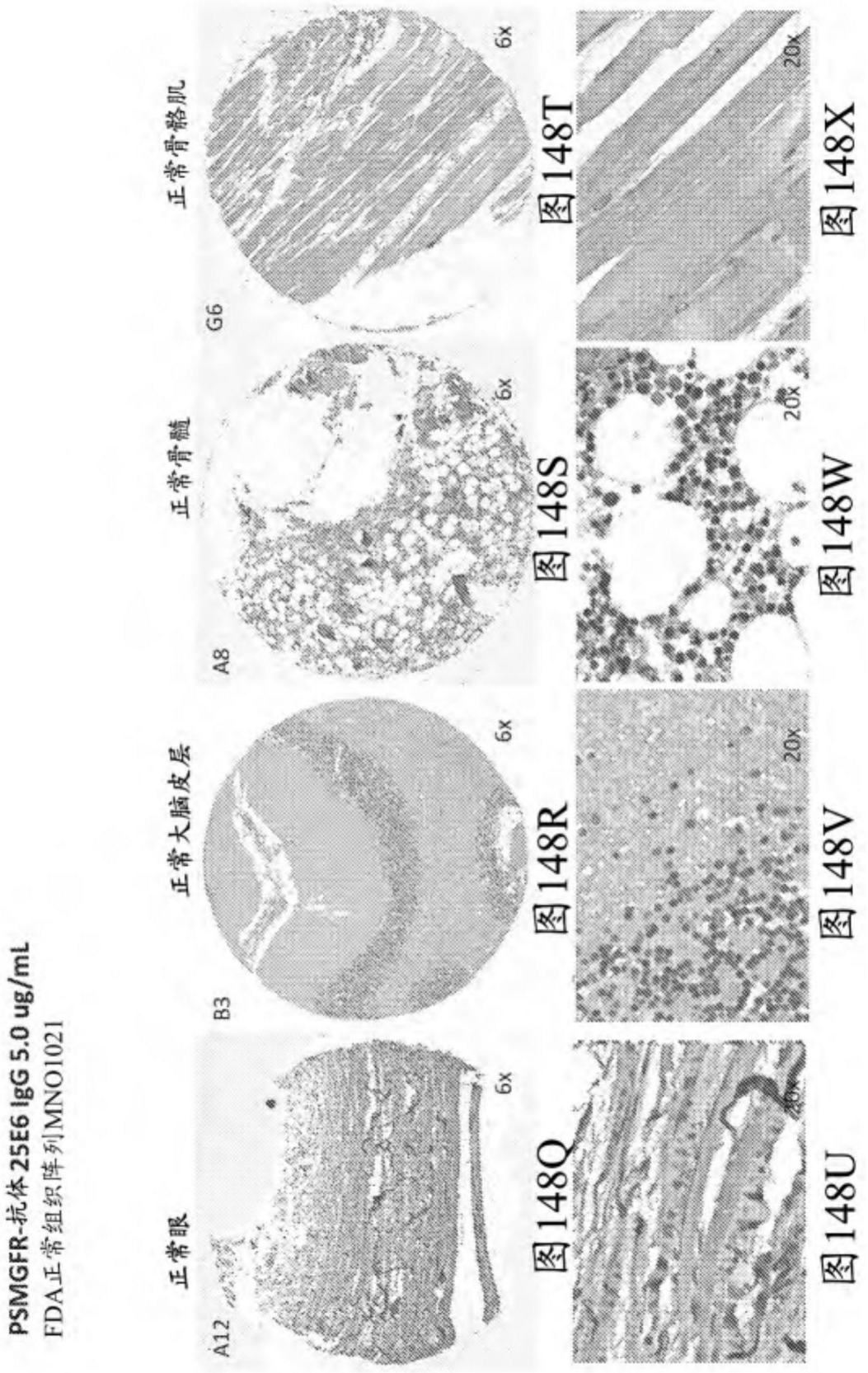
图147A

图147B

图147C


PSMGFR-抗体 25E6 IgG 5.0 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
正常乳腺
B1
正常输卵管
B11
正常肾脏
D5
6x
20x
图148A
图148B
图148C
图148D
图148E
图148F
图148G
图148H


PSMGFR-抗体 25E6 IgG 5.0 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
D3
D13
E3
D11
6x
20x
图148I
图148J
图148K
图148L
图148M
图148N
图148O
图148P


PSMGFR-抗体 25E6 IgG 5.0 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
A12
6x
正常大脑皮层
B3
6x
正常骨髓
A8
6x
正常骨骼肌
G6
6x
图148Q
20x
图148R
20x
图148S
20x
图148T
20x
图148U
20x
图148V
20x
图148W
20x
图148X

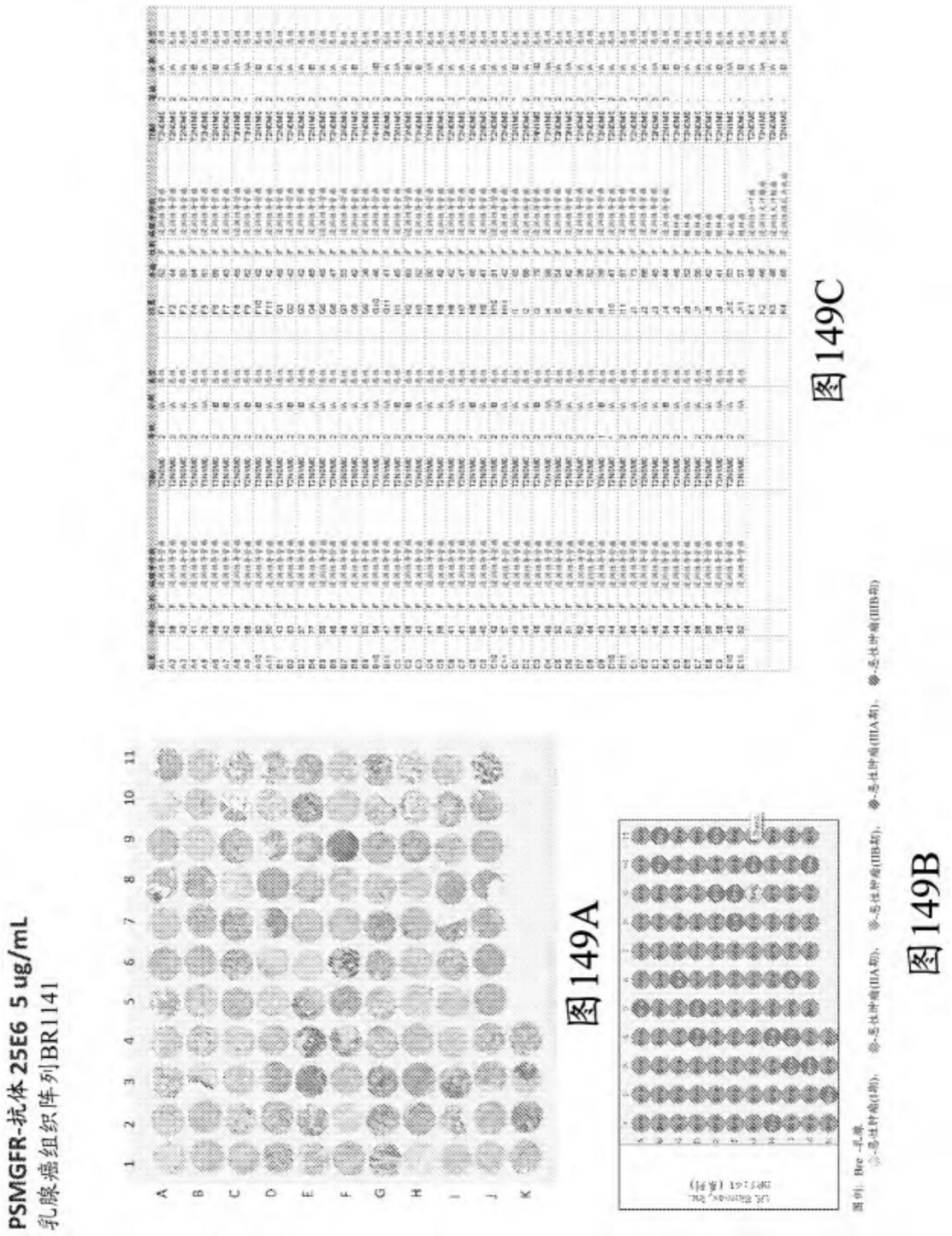
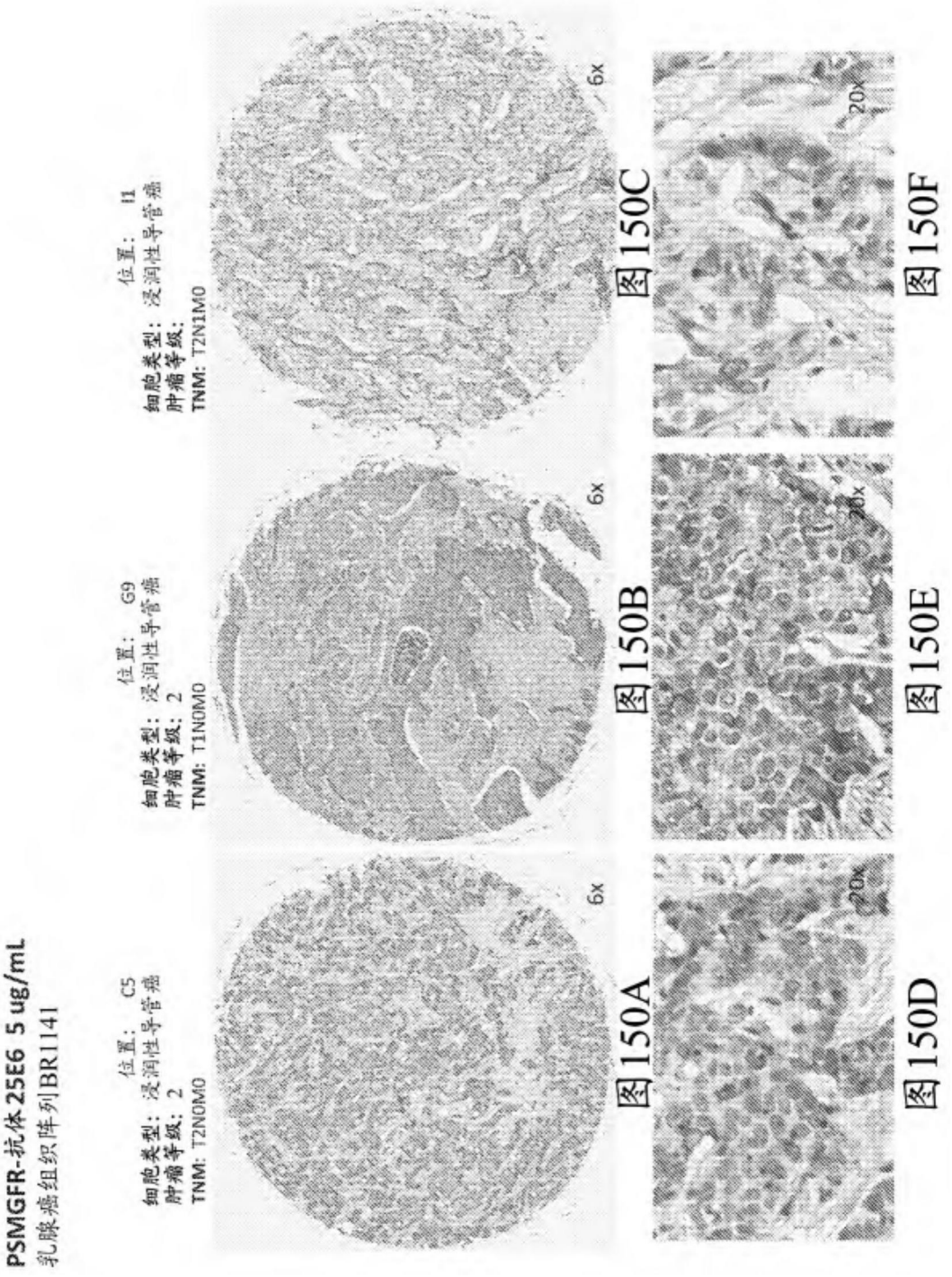


图149A

图149B

图149C


PSMGFR-抗体25E6 5 ug/mL
乳腺癌组织阵列BR1141
位置: C5
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: G9
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T1N0M0
位置: I1
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级:
TNM: T2N1M0
6x
20x
图150A
图150B
图150C
图150D
图150E
图150F

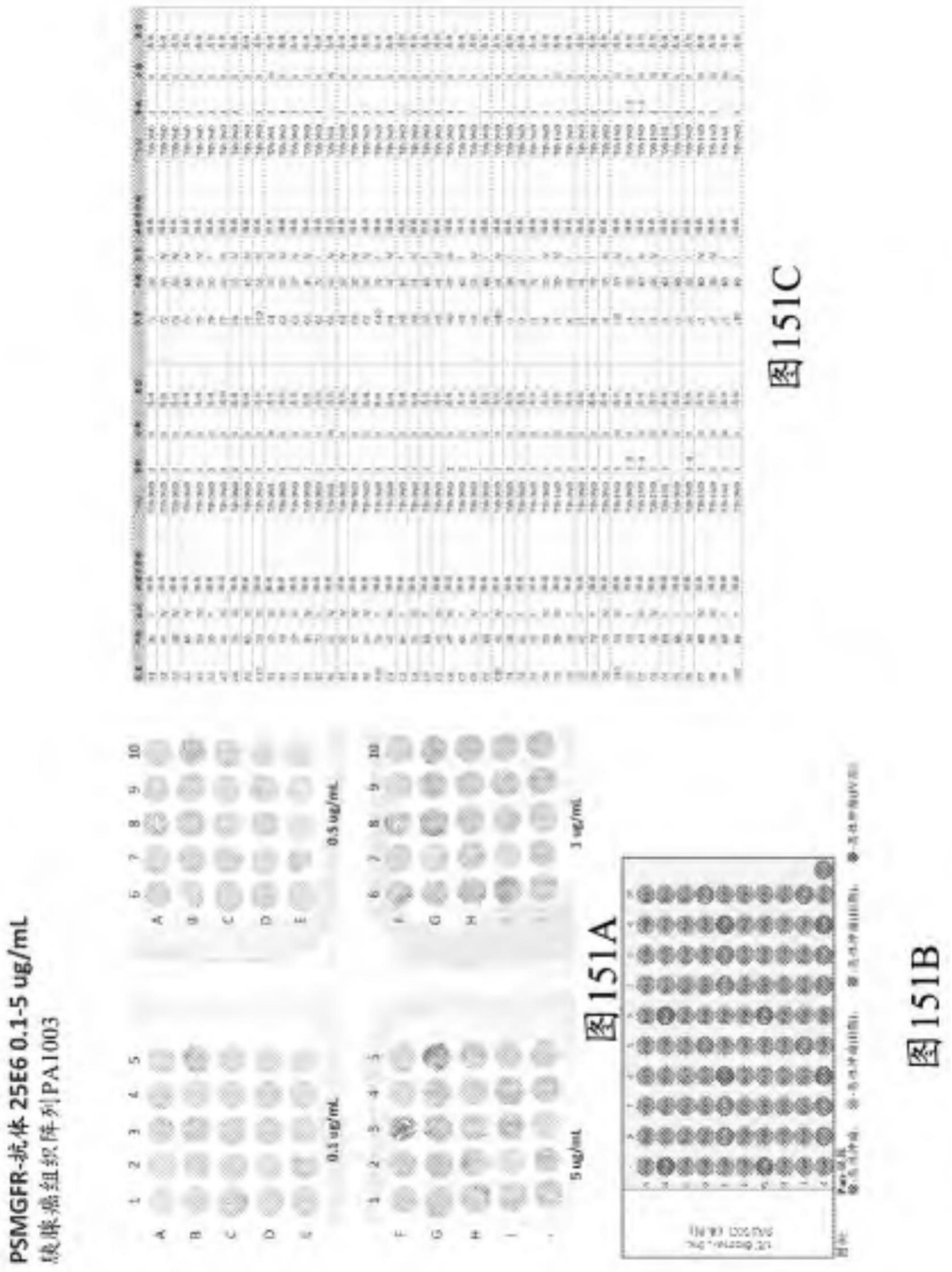


图151A

图151B

图151C

PSMGFR-抗体 25E6 0.1 ug/mL
胰腺癌组织阵列PA1003
位置： A2
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级： 2
TNM: T3N0M0
位置： B2
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级： 1
TNM: T3N0M0
位置： C2
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级： 1
TNM: T3N0M0
6x
20x
图152A
图152B
图152C
图152D
图152E
图152F

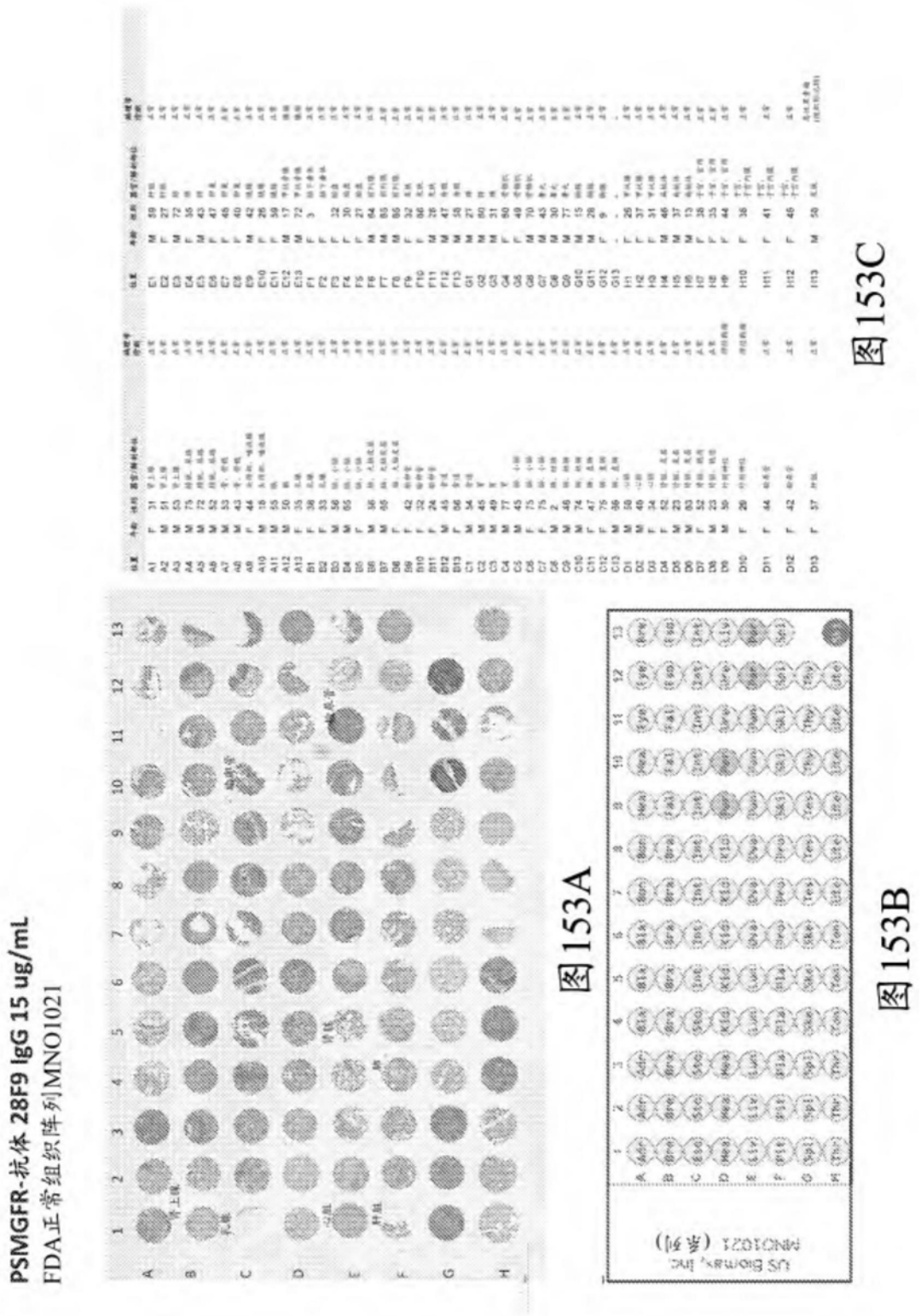
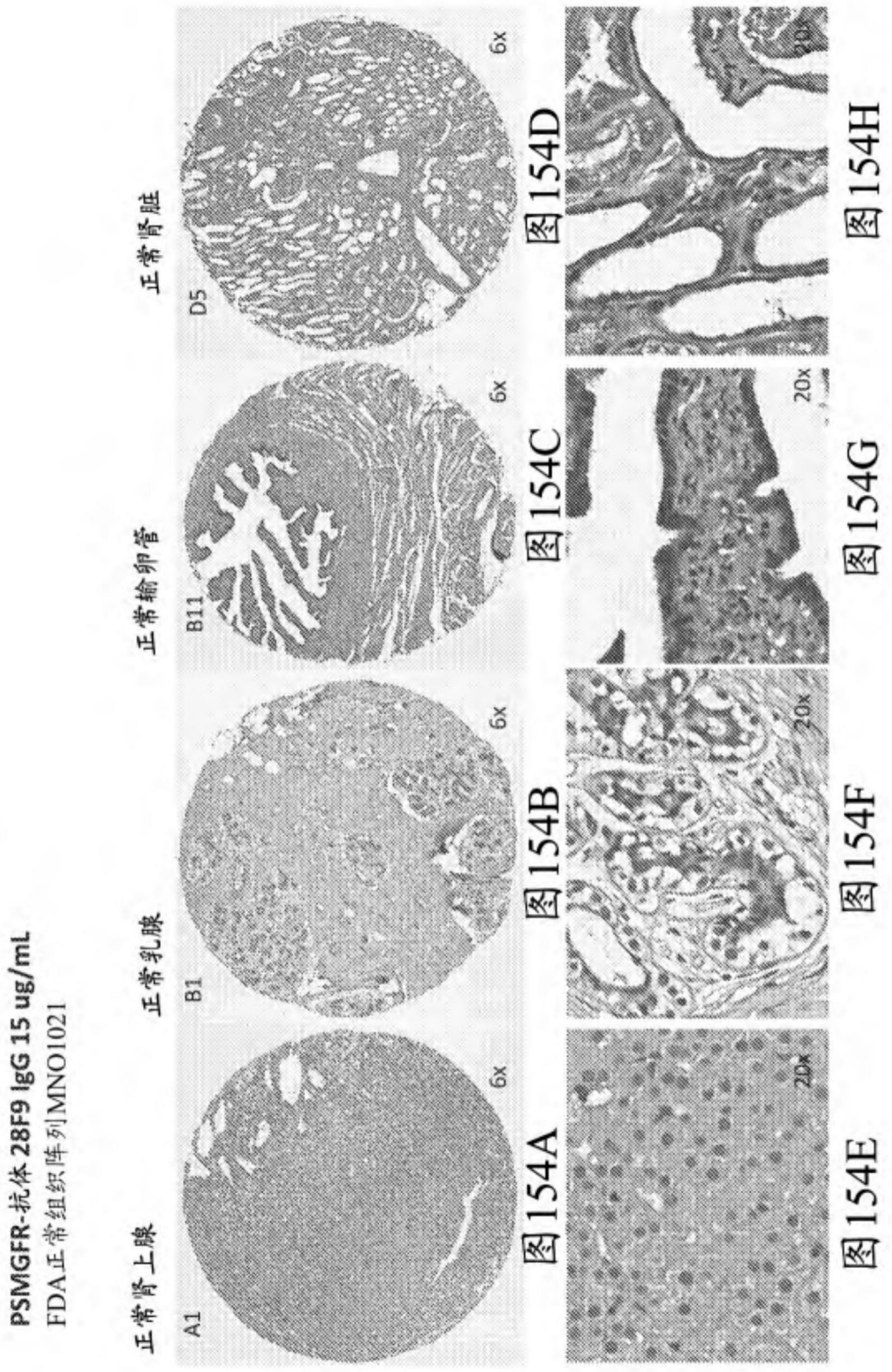
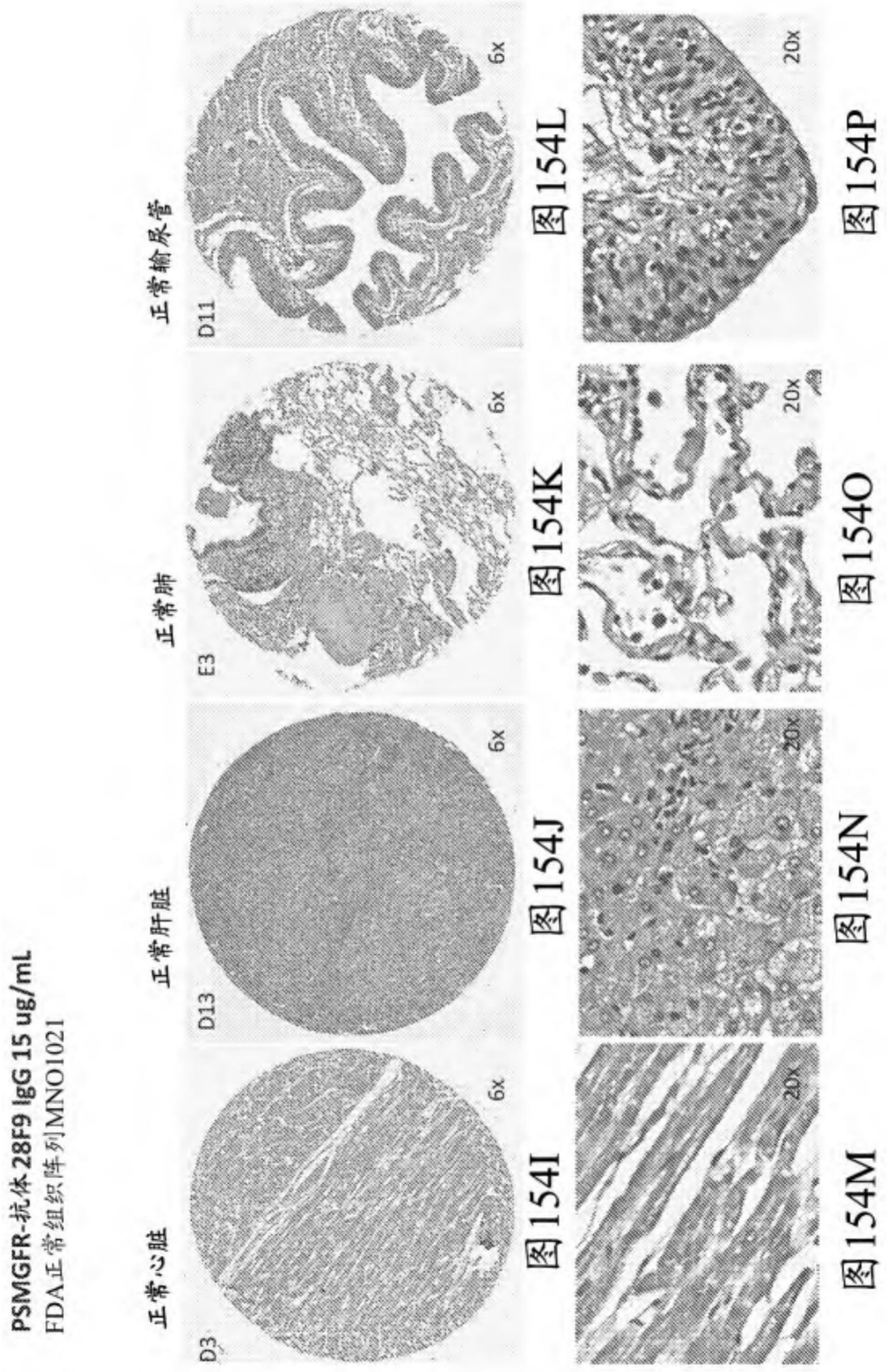


图153A

图153B

图153C


PSMGFR-抗体 28F9 IgG 15 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
6x
图154A
正常乳腺
B1
6x
图154B
正常输卵管
B11
6x
图154C
正常肾脏
D5
6x
图154D
20x
图154E
20x
图154F
20x
图154G
20x
图154H


PSMGFR-抗体28F9 IgG 15 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
D3
D13
E3
D11
6x
20x
图154I
图154J
图154K
图154L
图154M
图154N
图154O
图154P

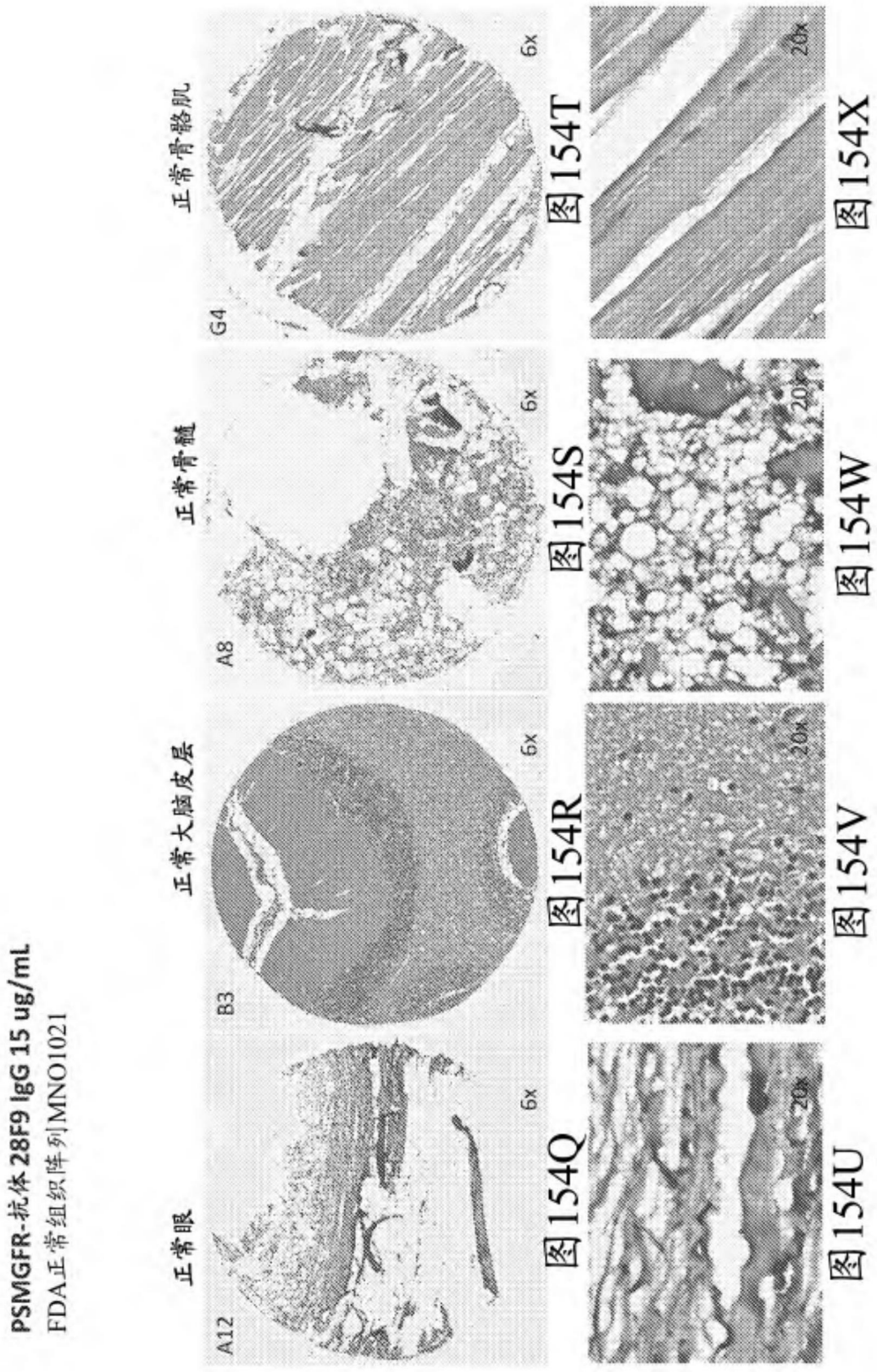
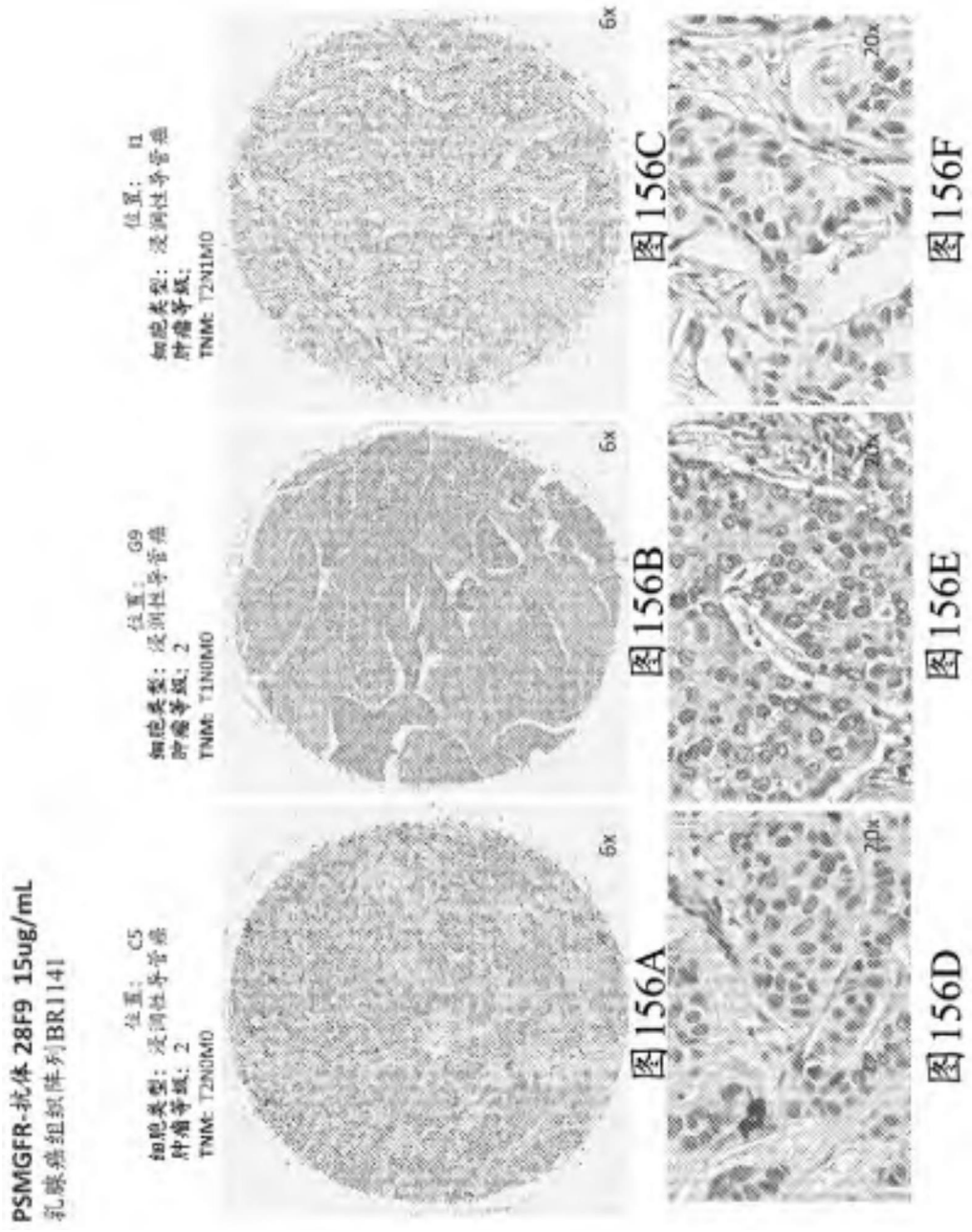

PSMGFR-抗体 28F9 IgG 15 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
正常大脑皮层
正常骨骼肌
正常骨髓
A12
B3
A8
G4
6x
20x
图154Q
图154R
图154S
图154T
图154U
图154V
图154W
图154X

图155A

图155B

图155C


PSMGFR-抗体 28F9 15ug/mL
乳腺癌组织阵列BR1141
位置: C5
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: G9
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T1N0M0
位置: H1
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级:
TNM: T2N1M0
6x
20x
图156A
图156B
图156C
图156D
图156E
图156F

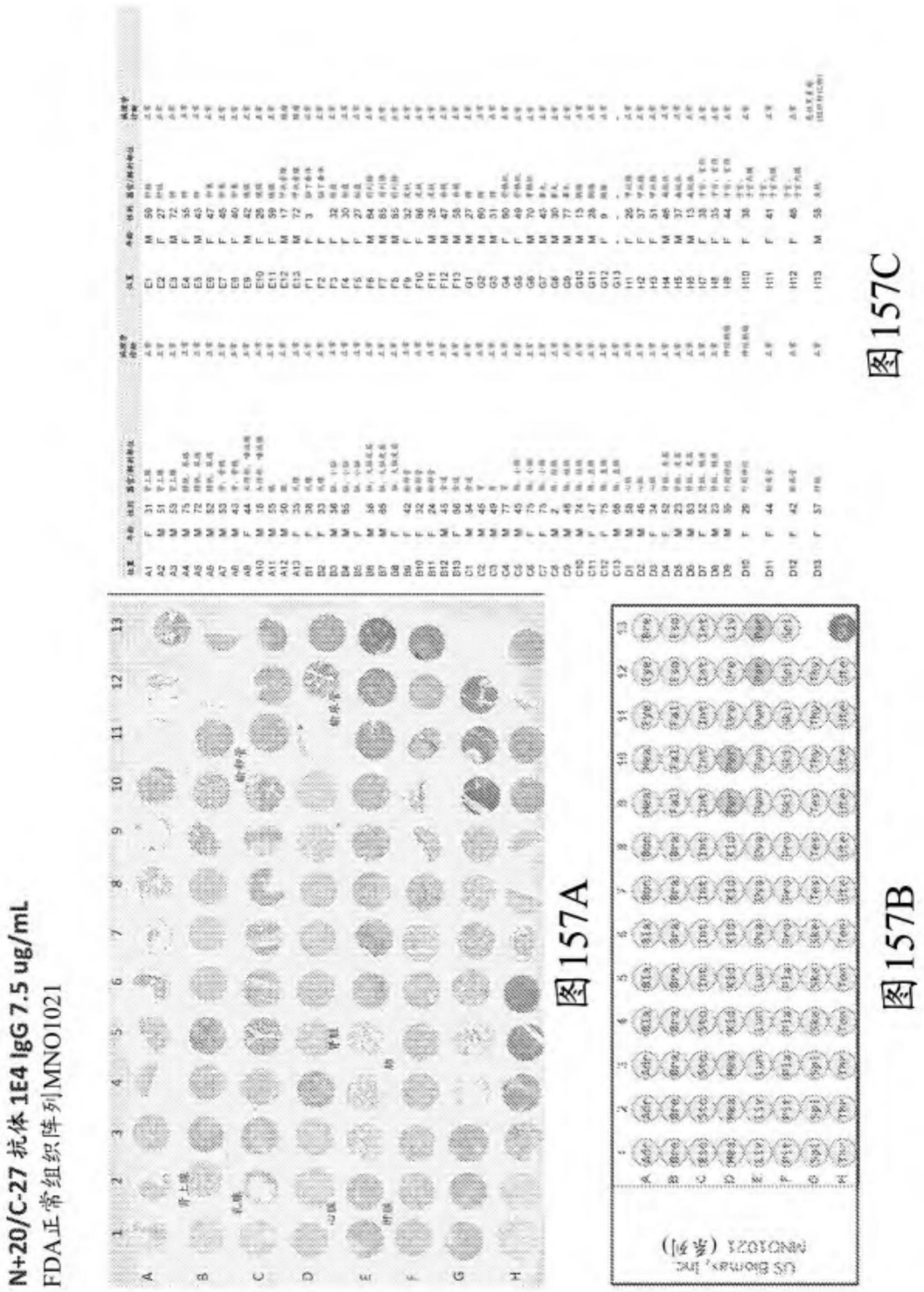
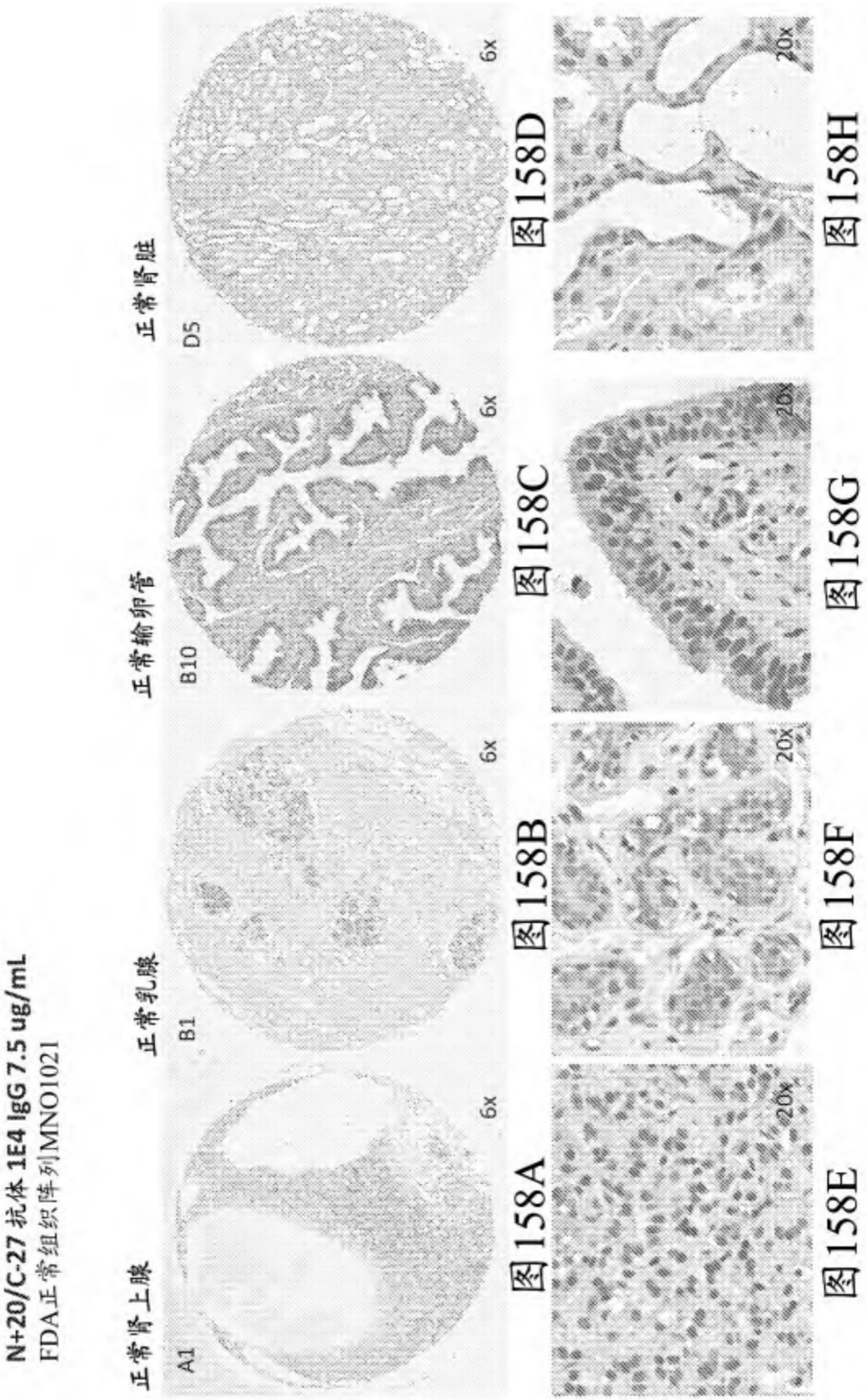
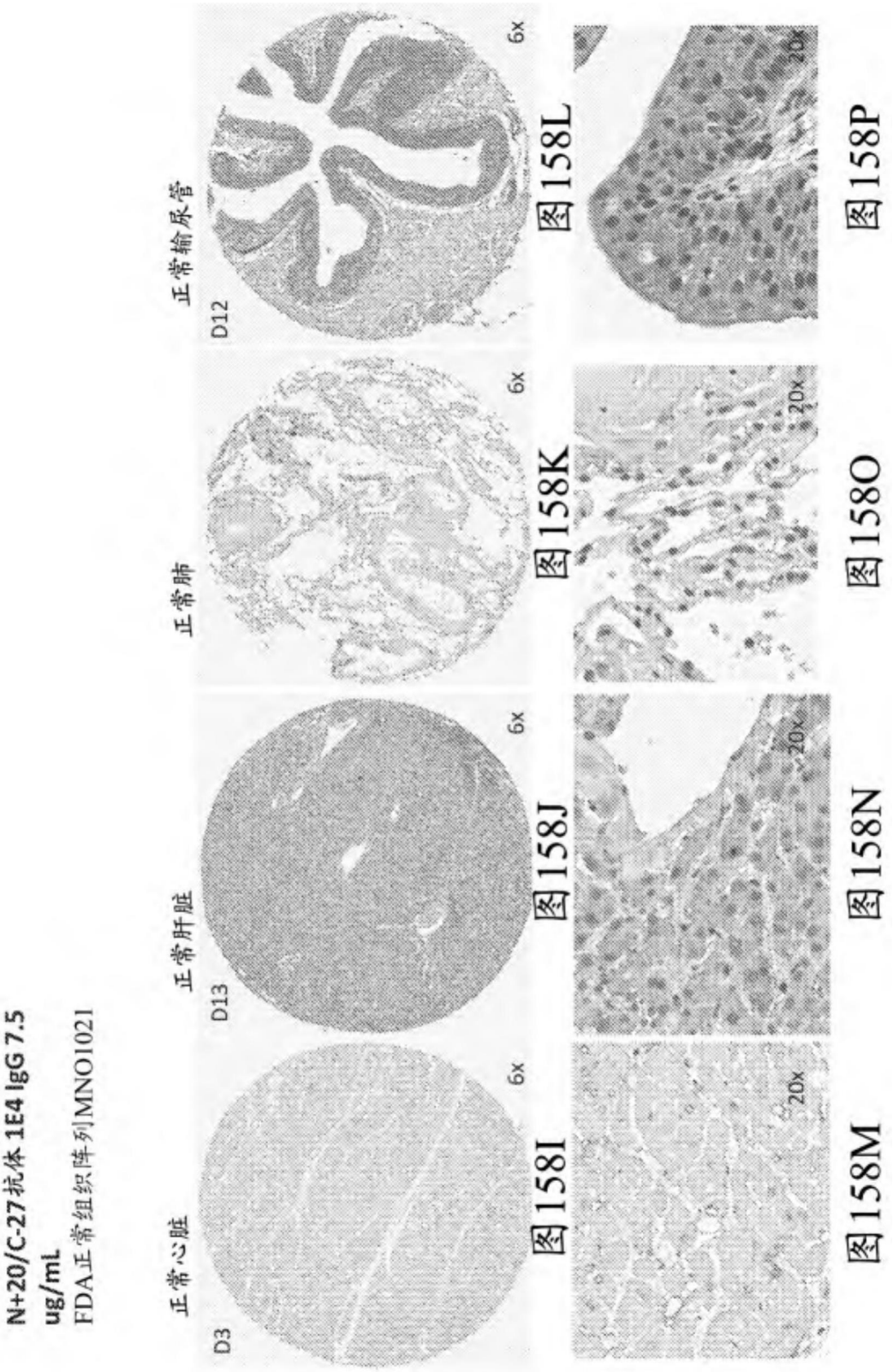


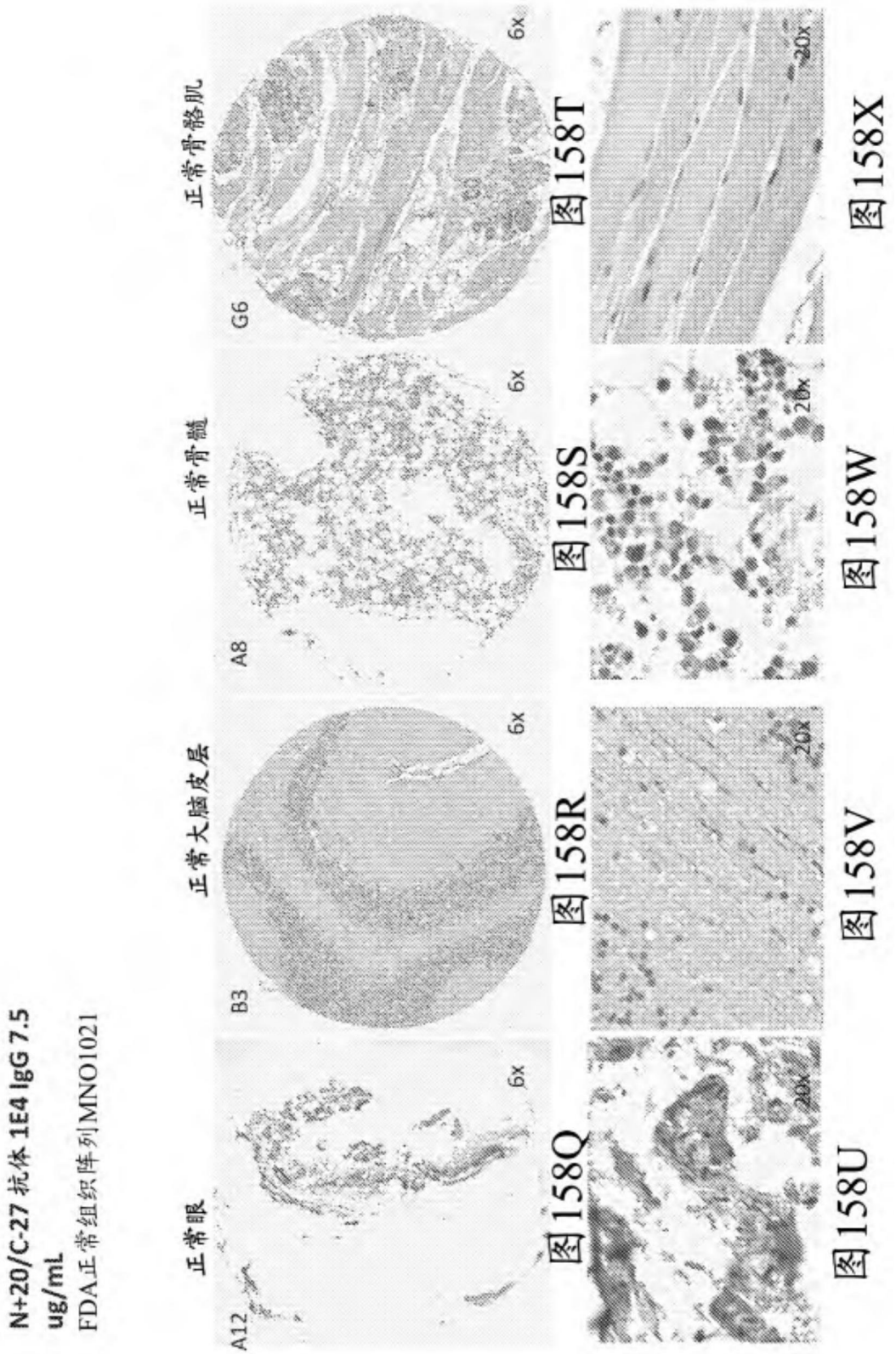
图157A

图157B

图157C


N+20/C-27 抗体 1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
正常乳腺
正常输卵管
正常肾脏
A1
B1
B10
D5
6x
20x
图158A
图158B
图158C
图158D
图158E
图158F
图158G
图158H


N+20/C-27抗体 1E4 IgG 7.5
ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
6x
正常肝脏
D13
6x
正常肺
6x
正常输尿管
D12
6x
图158I
图158J
图158K
图158L
20x
20x
20x
20x
图158M
图158N
图158O
图158P


N+20/C-27 抗体 1E4 IgG 7.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
A12
6x
正常大脑皮层
B3
6x
正常骨髓
A8
6x
正常骨骼肌
G6
6x
图158Q
20x
图158R
20x
图158S
20x
图158T
20x
图158U
图158V
图158W
图158X

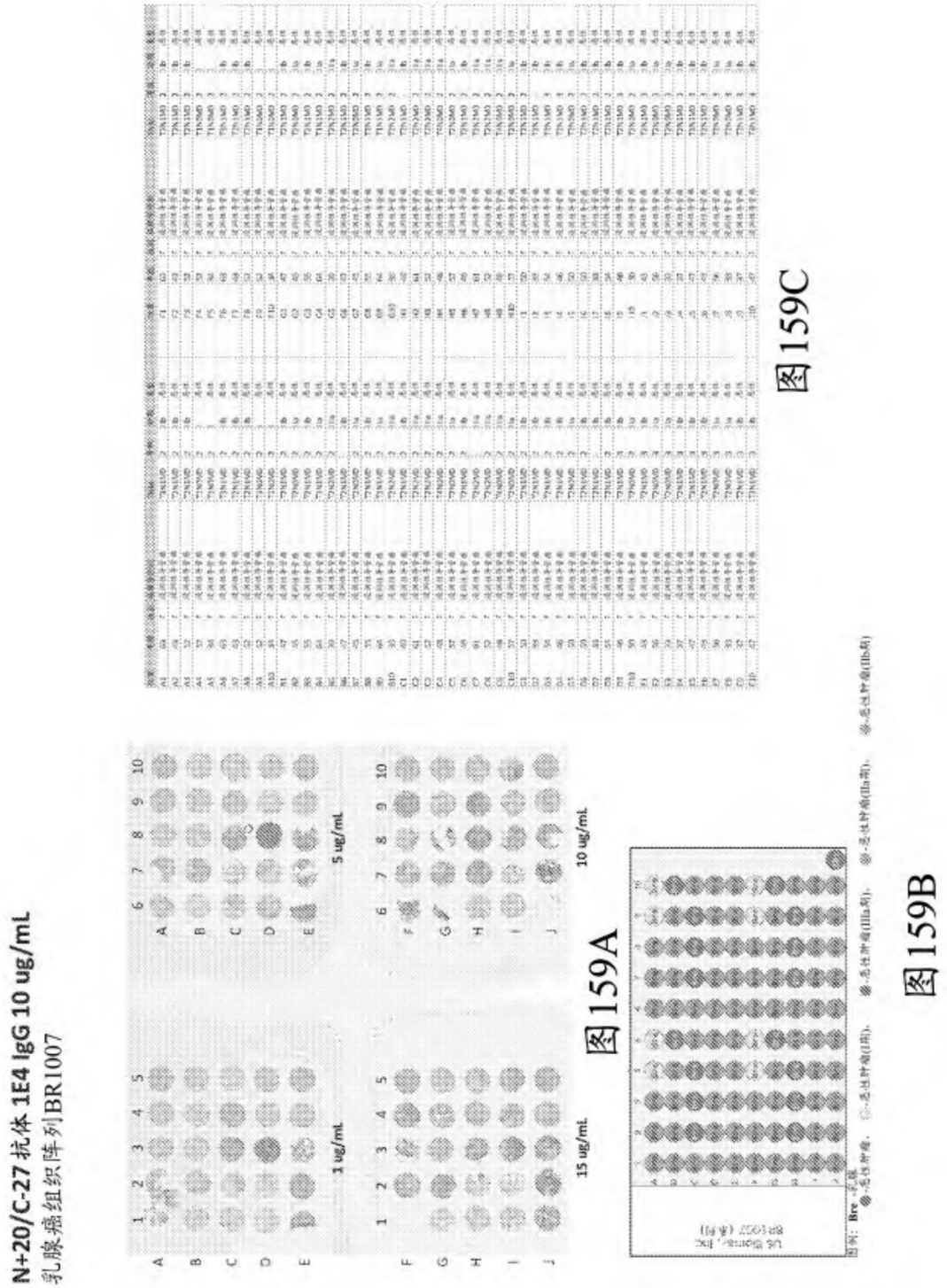
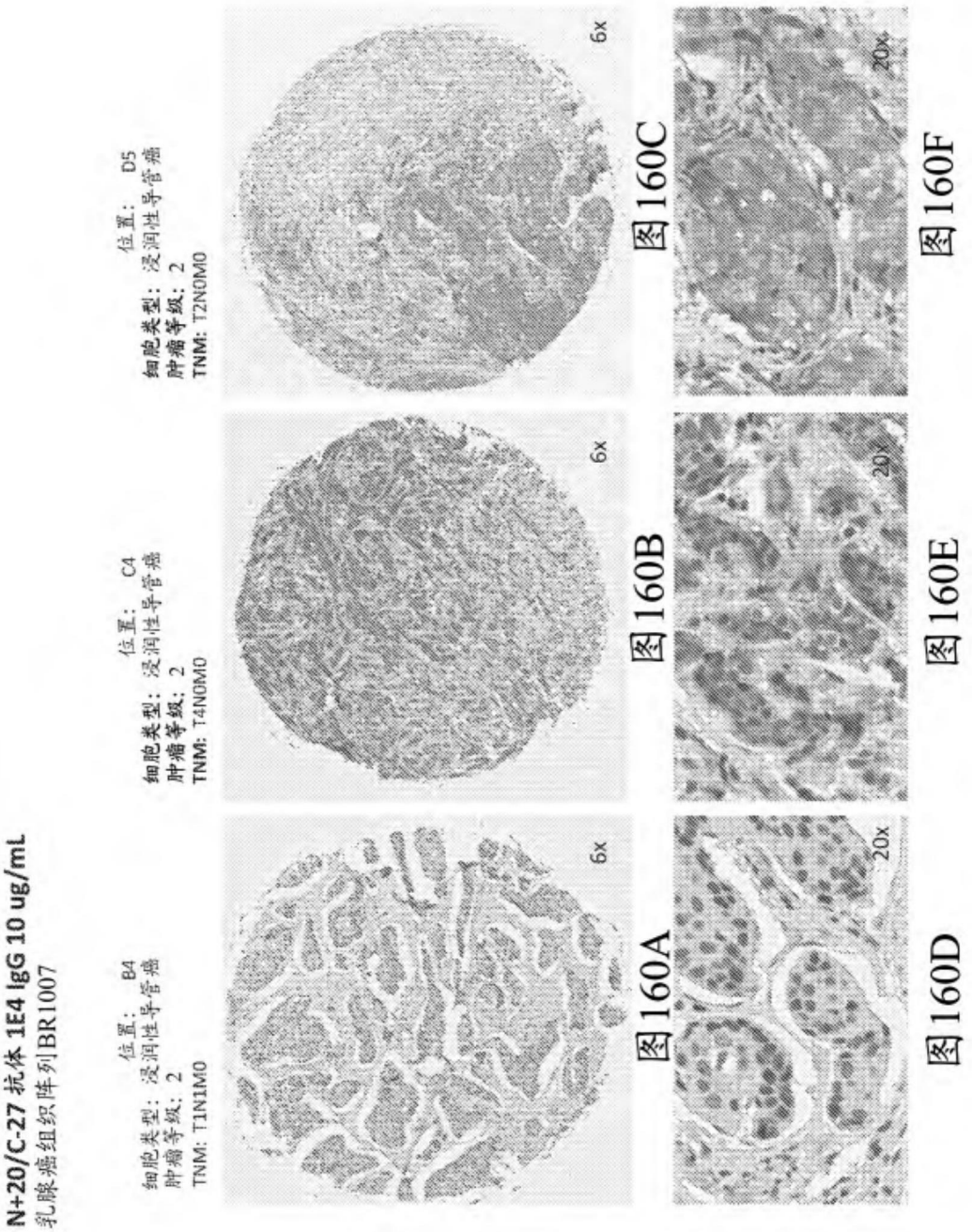


图159A

图159B

图159C


N+20/C-27 抗体 1E4 IgG 10 ug/mL
乳腺癌组织阵列BR1007
位置: B4
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T1N1M0
6x
图160A
位置: C4
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T4N0M0
6x
图160B
位置: D5
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
6x
图160C
20x
图160D
20x
图160E
20x
图160F

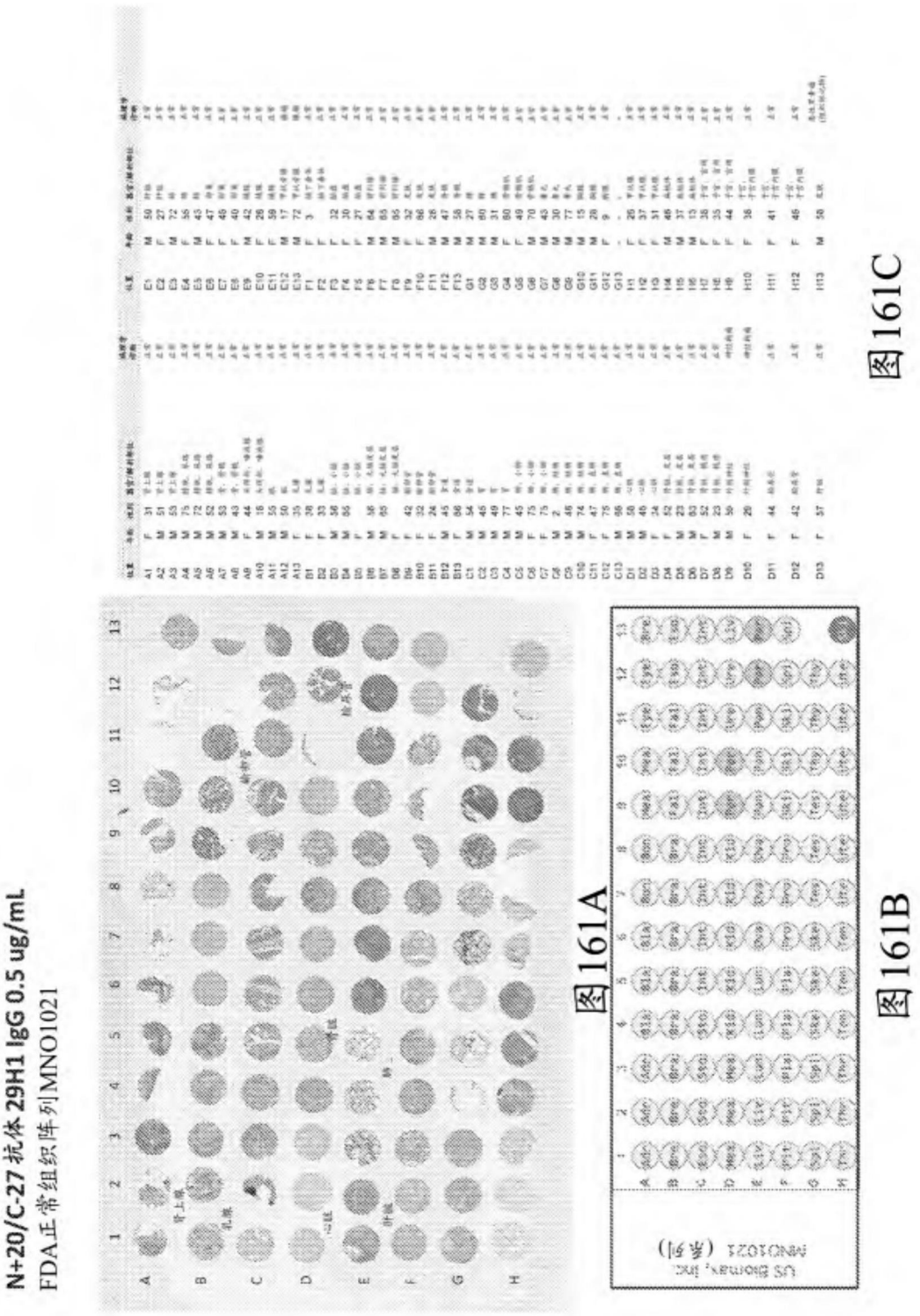
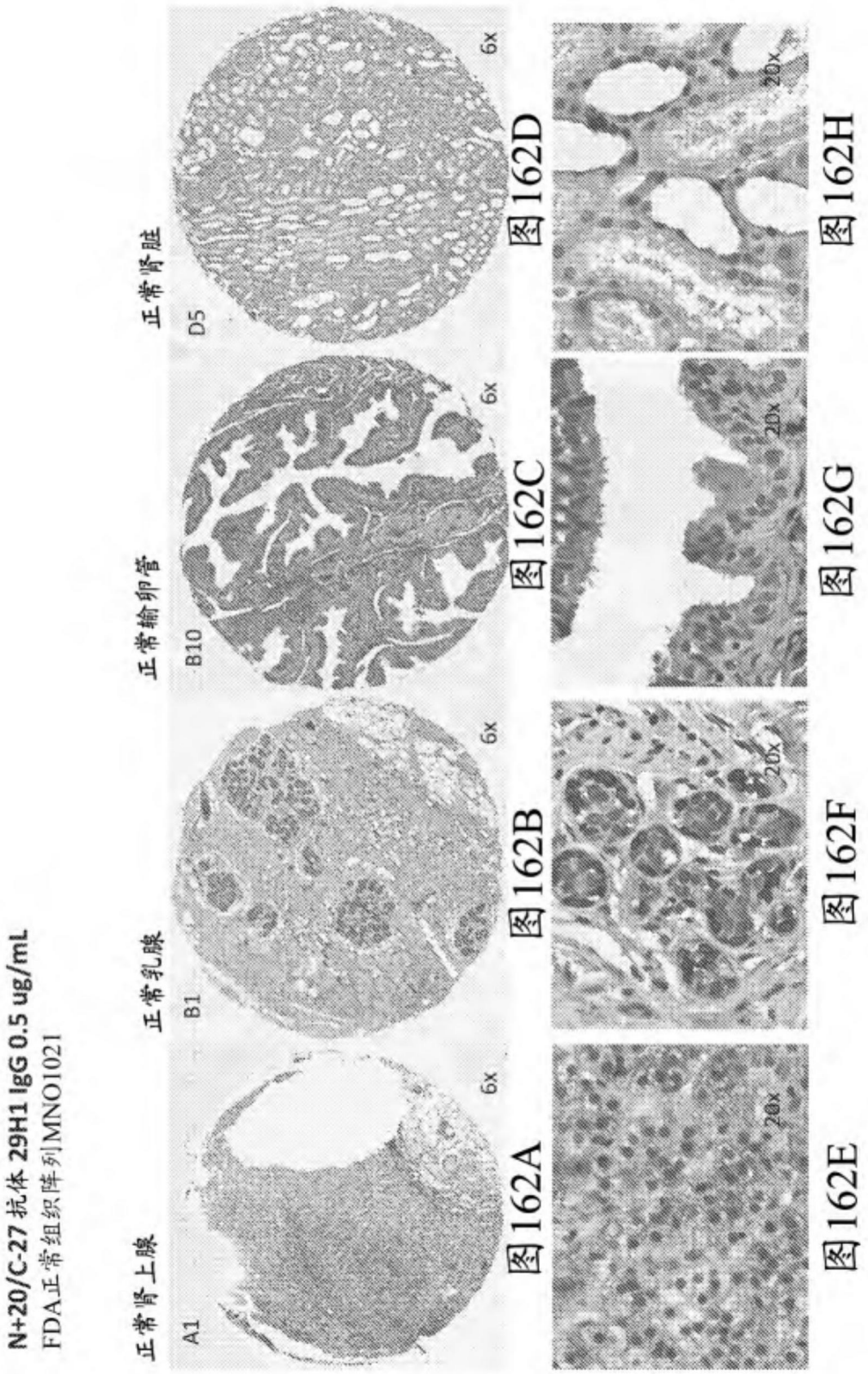
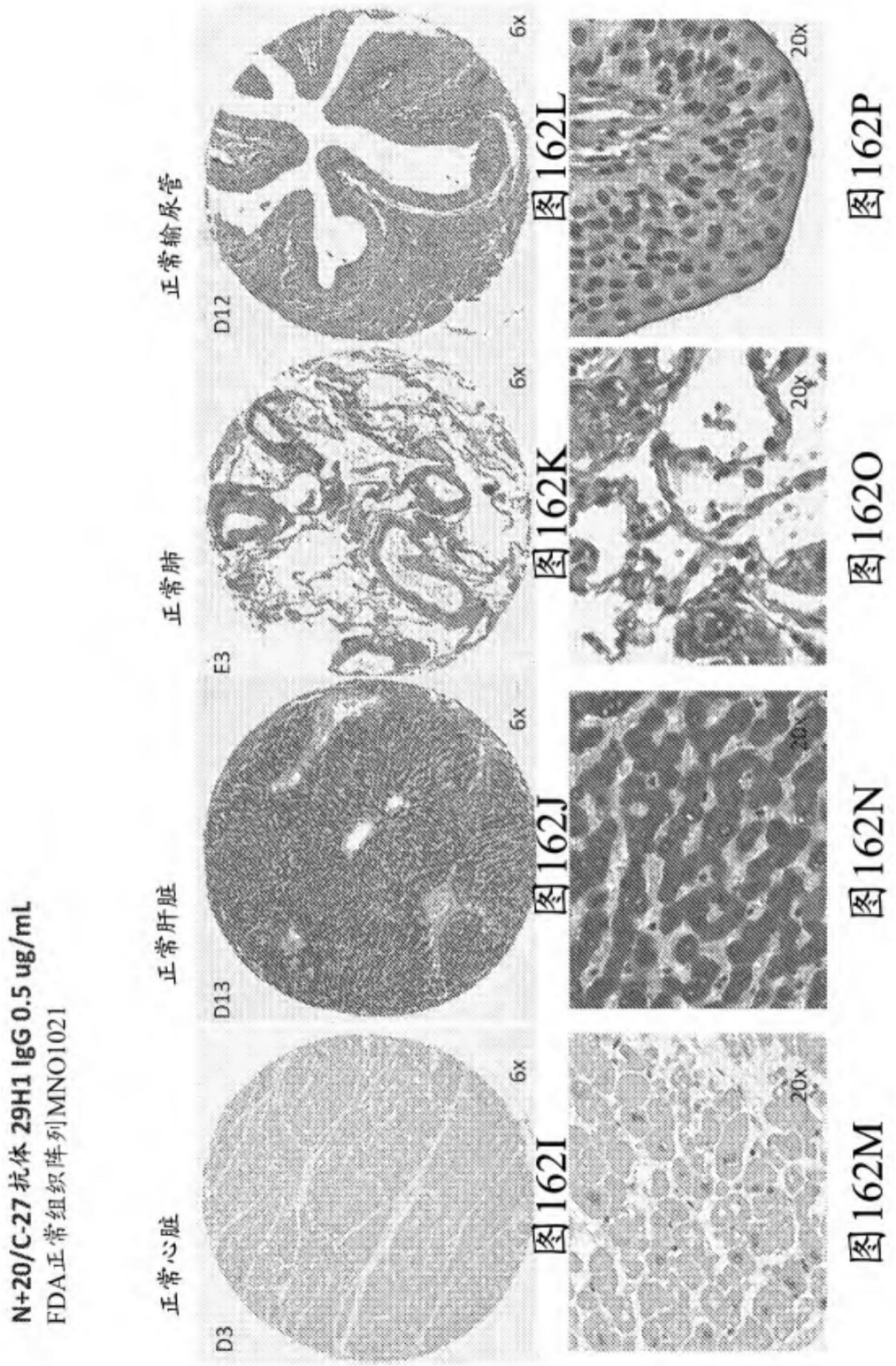


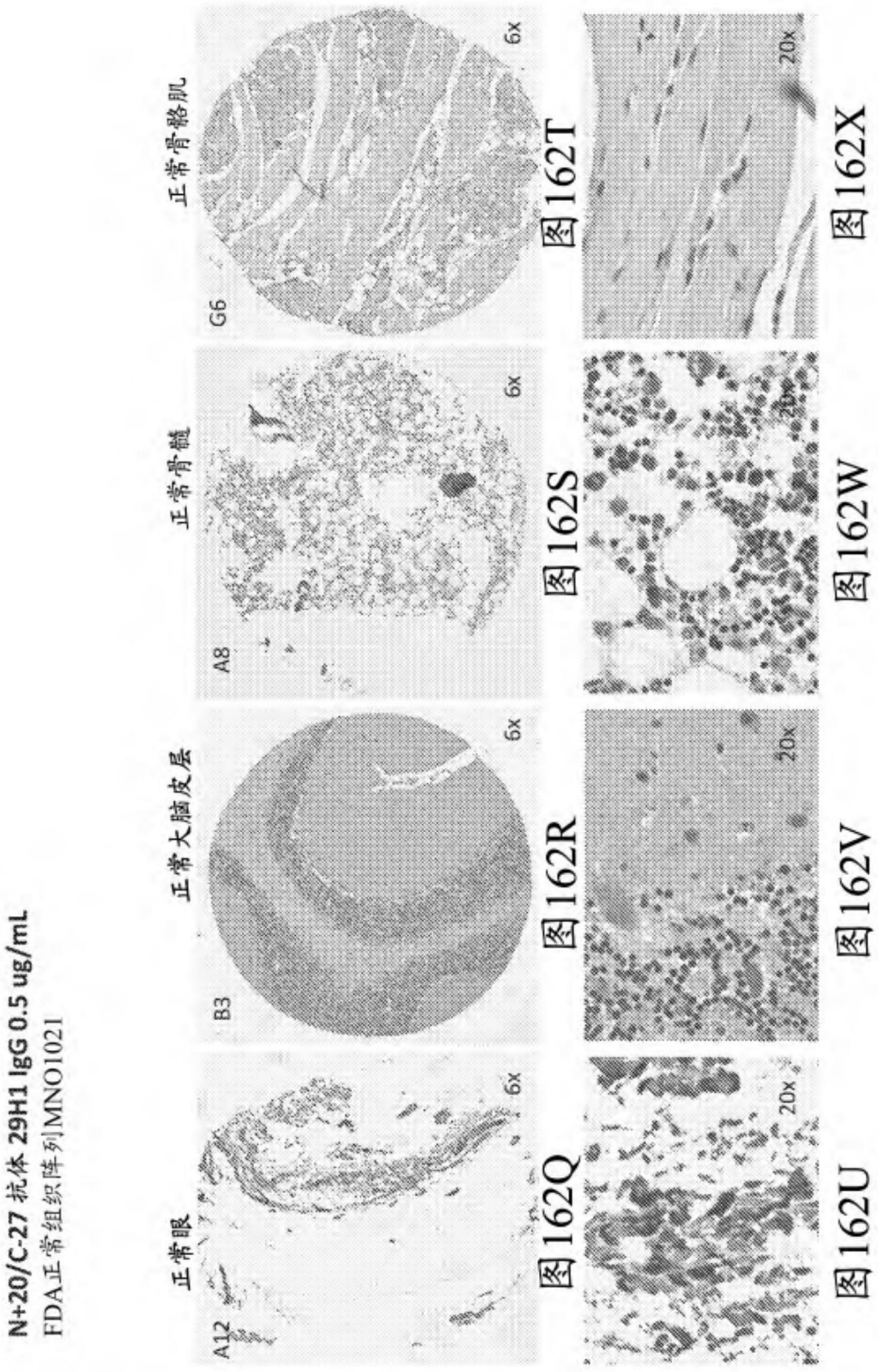
图161A

图161B

图161C


N+20/C-27 抗体 29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
正常乳腺
B1
正常输卵管
B10
正常肾脏
D5
6x
20x
图162A
图162B
图162C
图162D
图162E
图162F
图162G
图162H


N+20/C-27 抗体 29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
D3
D13
E3
D12
6x
20x
图162I
图162J
图162K
图162L
图162M
图162N
图162O
图162P


N+20/C-27 抗体 29H1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
A12
6x
正常大脑皮层
B3
6x
正常骨骼肌
G6
6x
正常骨髓
A8
6x
20x
20x
20x
20x
图162Q
图162R
图162S
图162T
图162U
图162V
图162W
图162X

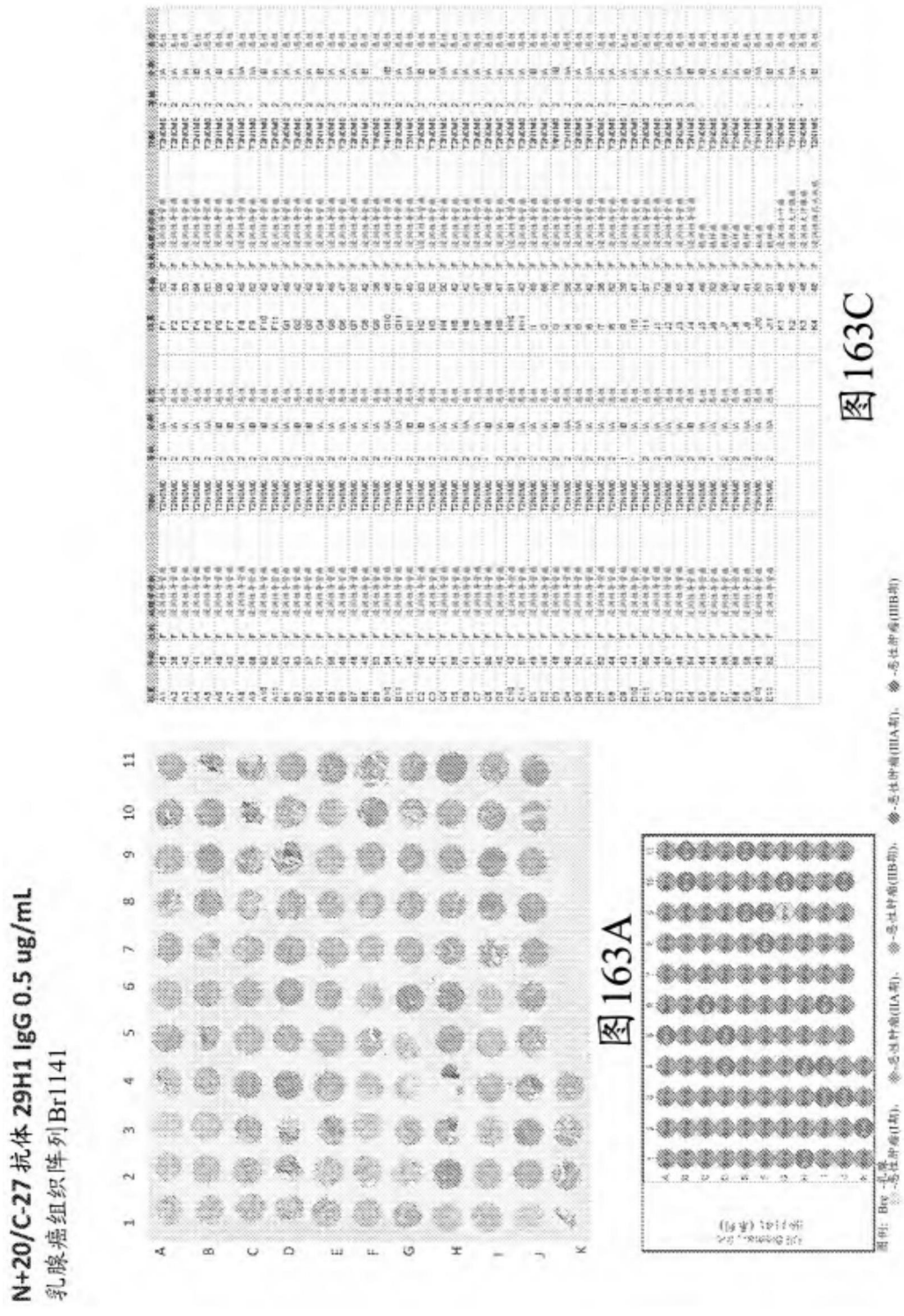


图163A

图163B

图163C

N+20/C-27 抗体 29H1 IgG 0.5 ug/mL
乳腺癌组织阵列Br1141
位置: A4
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: A11
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: G11
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
6x
20x
图164A
图164B
图164C
图164D
图164E
图164F

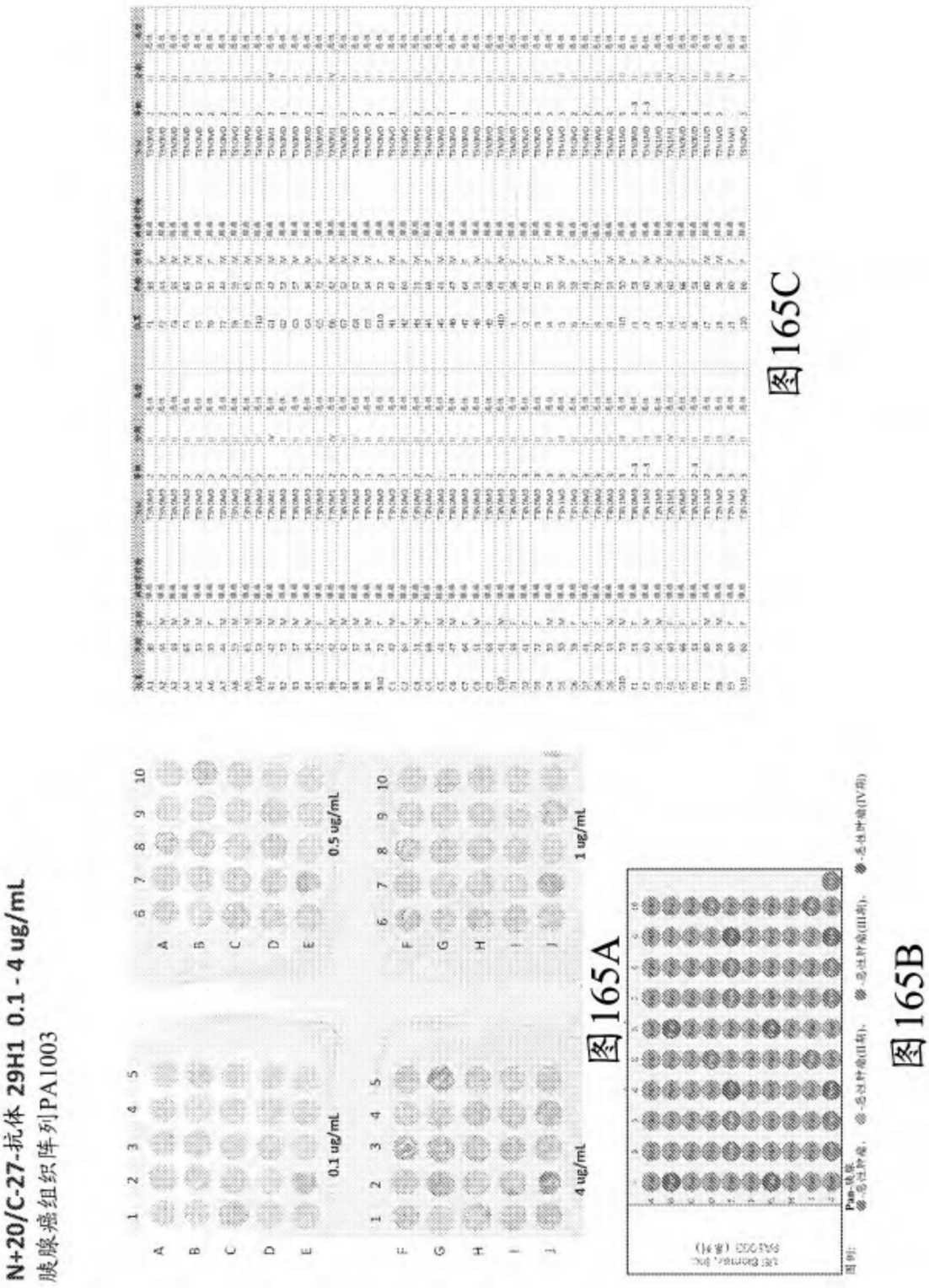
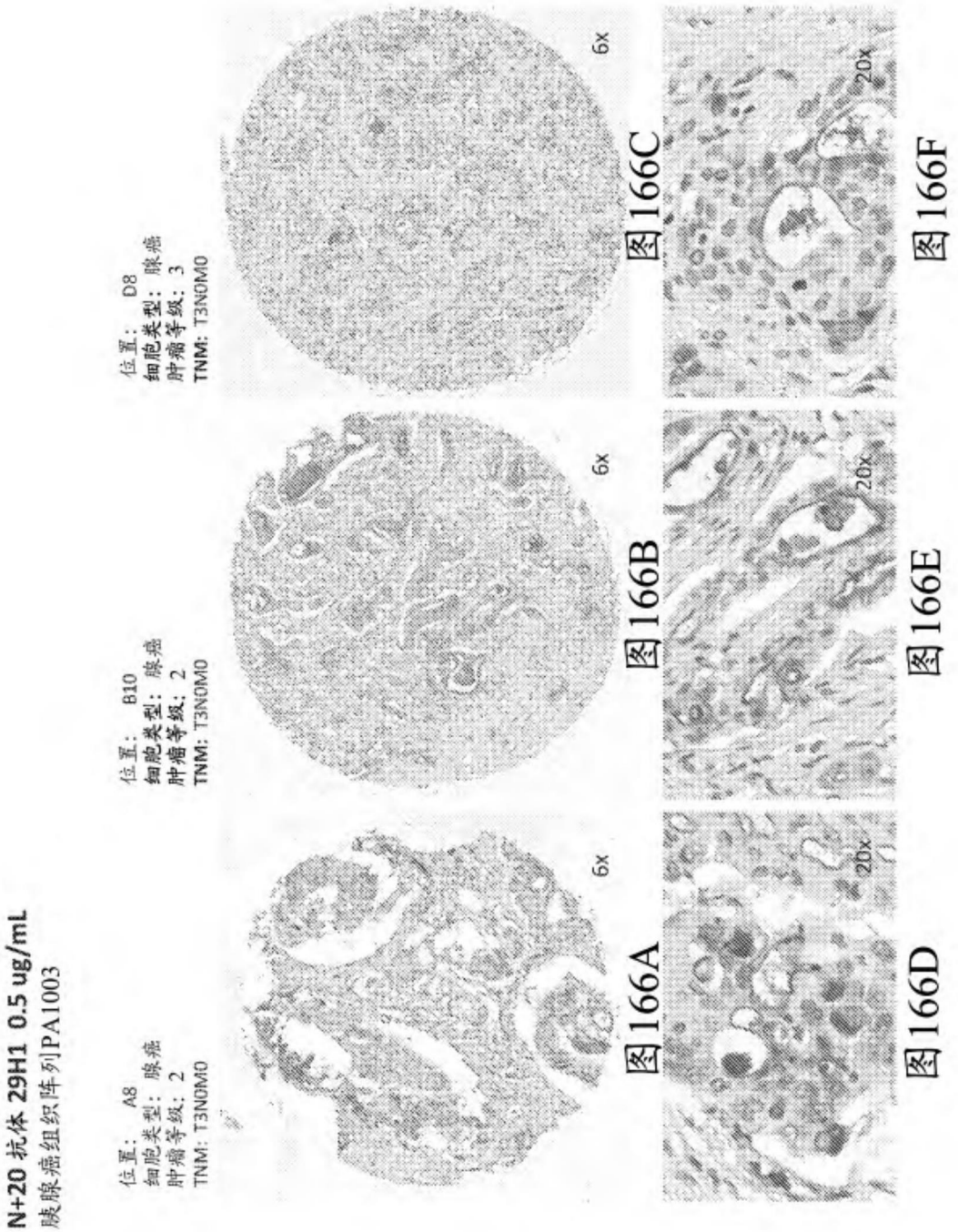


图165A

图165B

图165C


N+20 抗体 29H1 0.5 ug/mL
胰腺癌组织阵列PA1003
位置: A8
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
位置: B10
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
位置: D8
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 3
TNM: T3N0M0
6x
6x
6x
20x
20x
20x
图166A
图166B
图166C
图166D
图166E
图166F

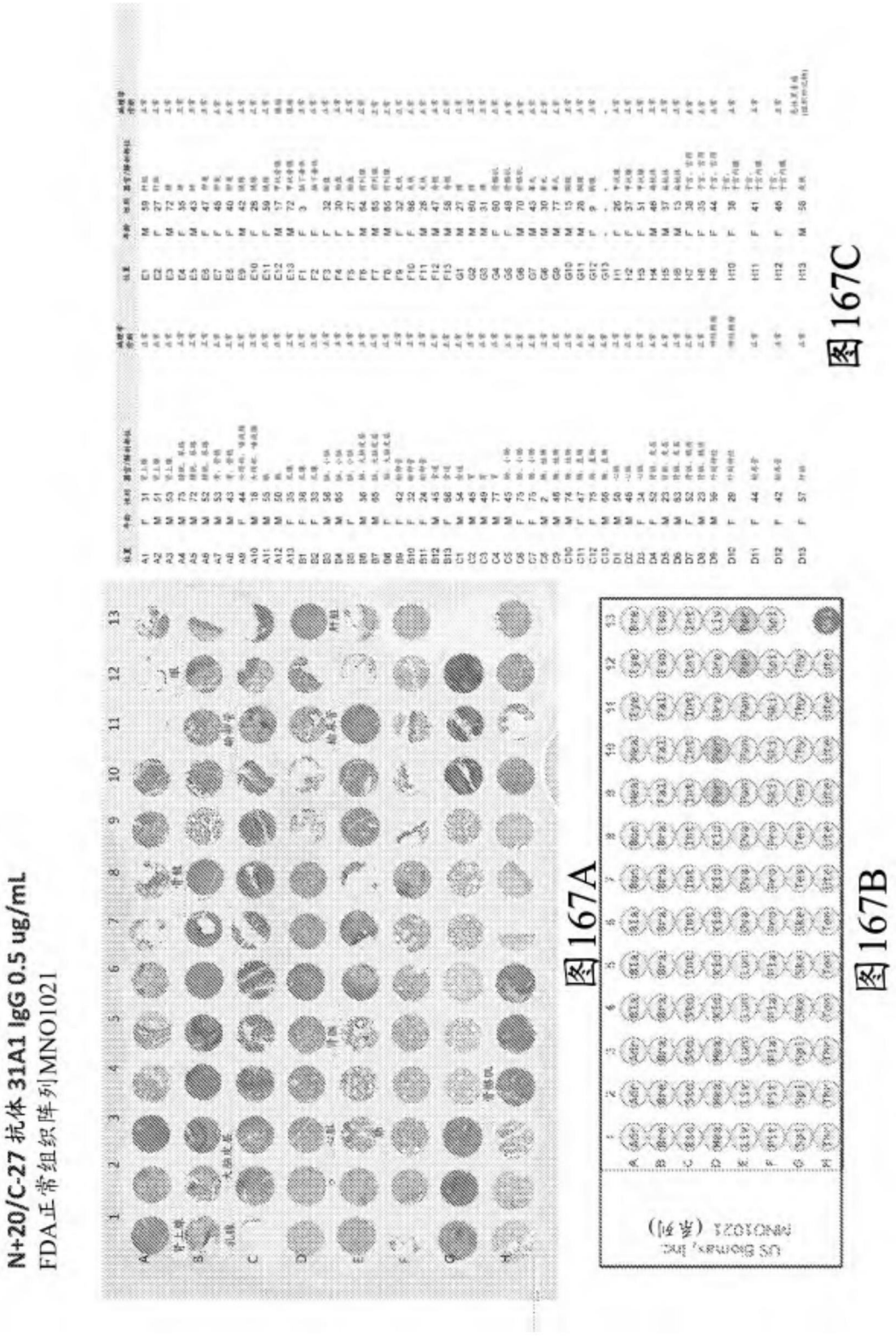
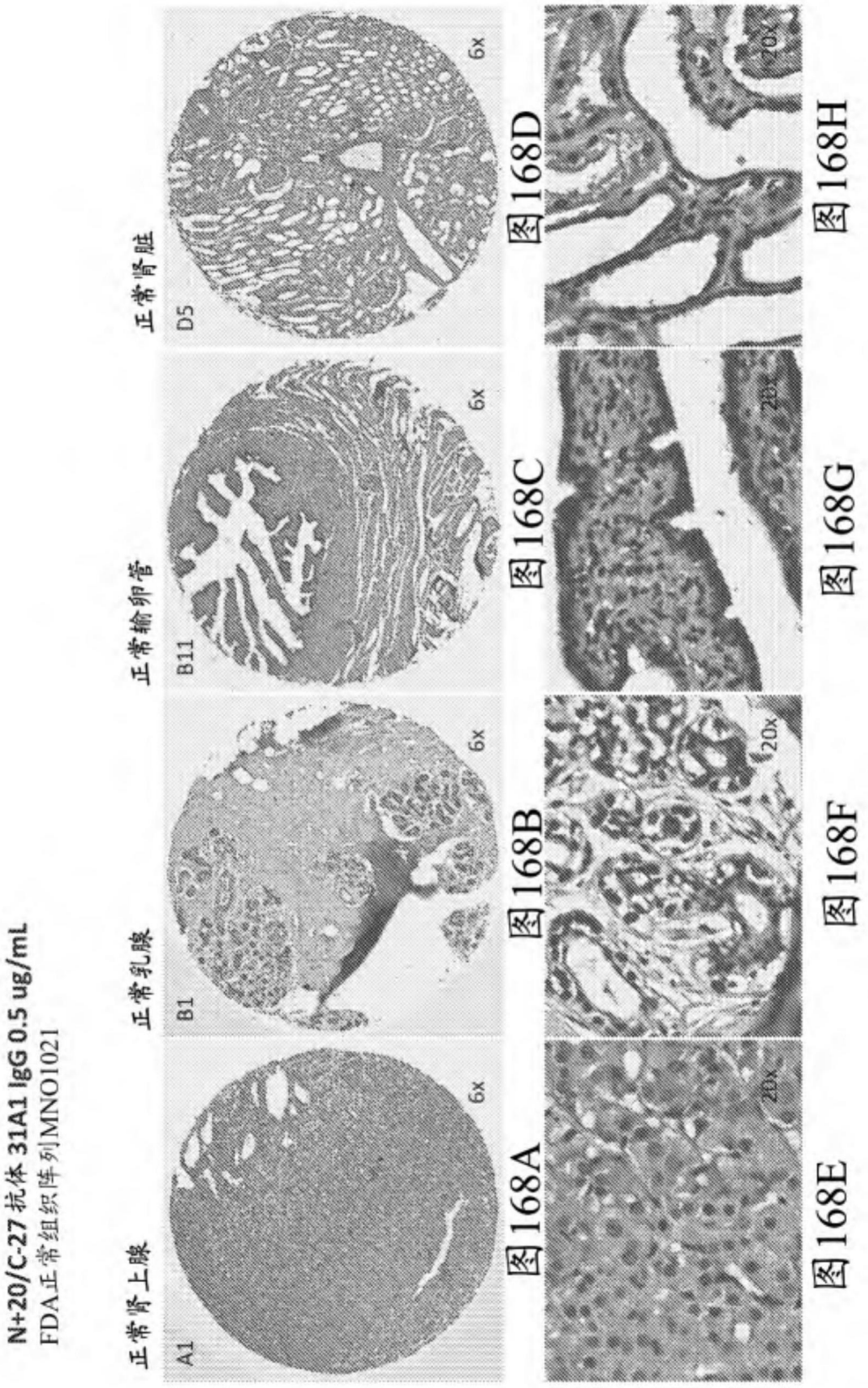
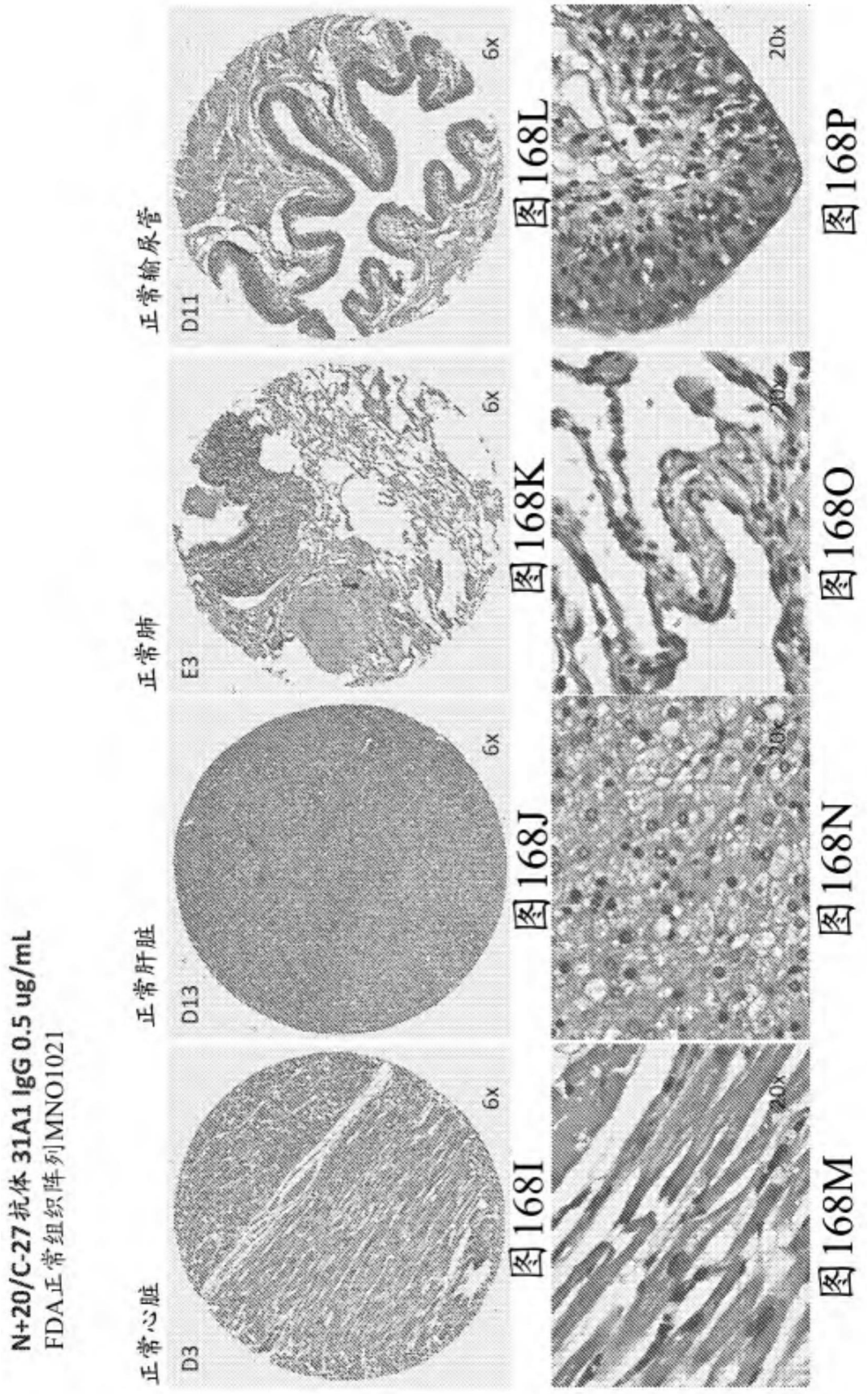


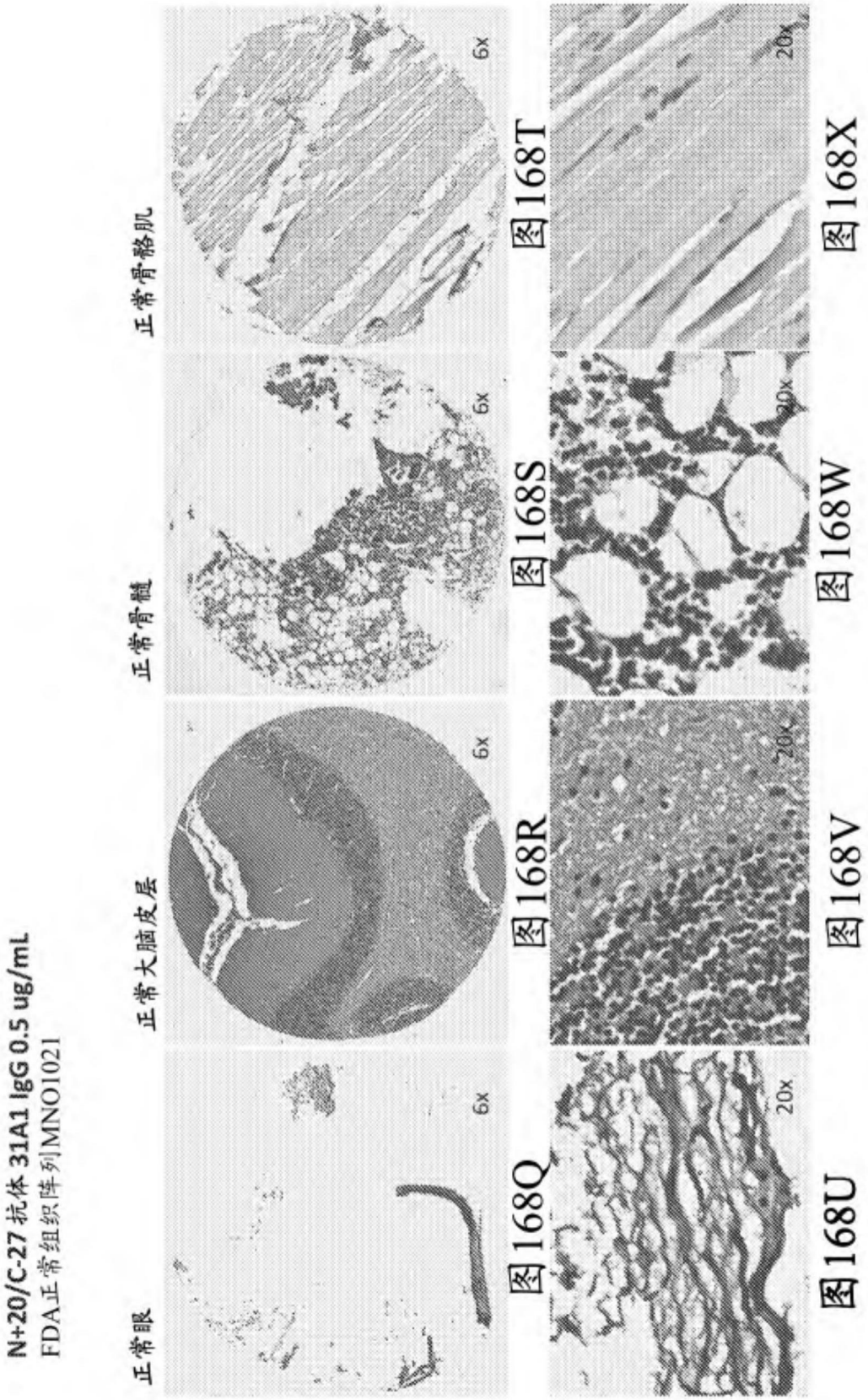
图167A

图167B

图167C


N+20/C-27 抗体 31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
正常乳腺
正常输卵管
正常肾脏
A1
B1
B11
D5
6x
20x
图168A
图168B
图168C
图168D
图168E
图168F
图168G
图168H


N+20/C-27抗体 31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
6x
正常肝脏
D13
6x
正常肺
E3
6x
正常输尿管
D11
6x
图168I
图168J
图168K
图168L
20x
10x
20x
20x
图168M
图168N
图168O
图168P


N+20/C-27 抗体 31A1 IgG 0.5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常眼
正常大脑皮层
正常骨髓
正常骨髓肌
6x
20x
图168Q
图168R
图168S
图168T
图168U
图168V
图168W
图168X

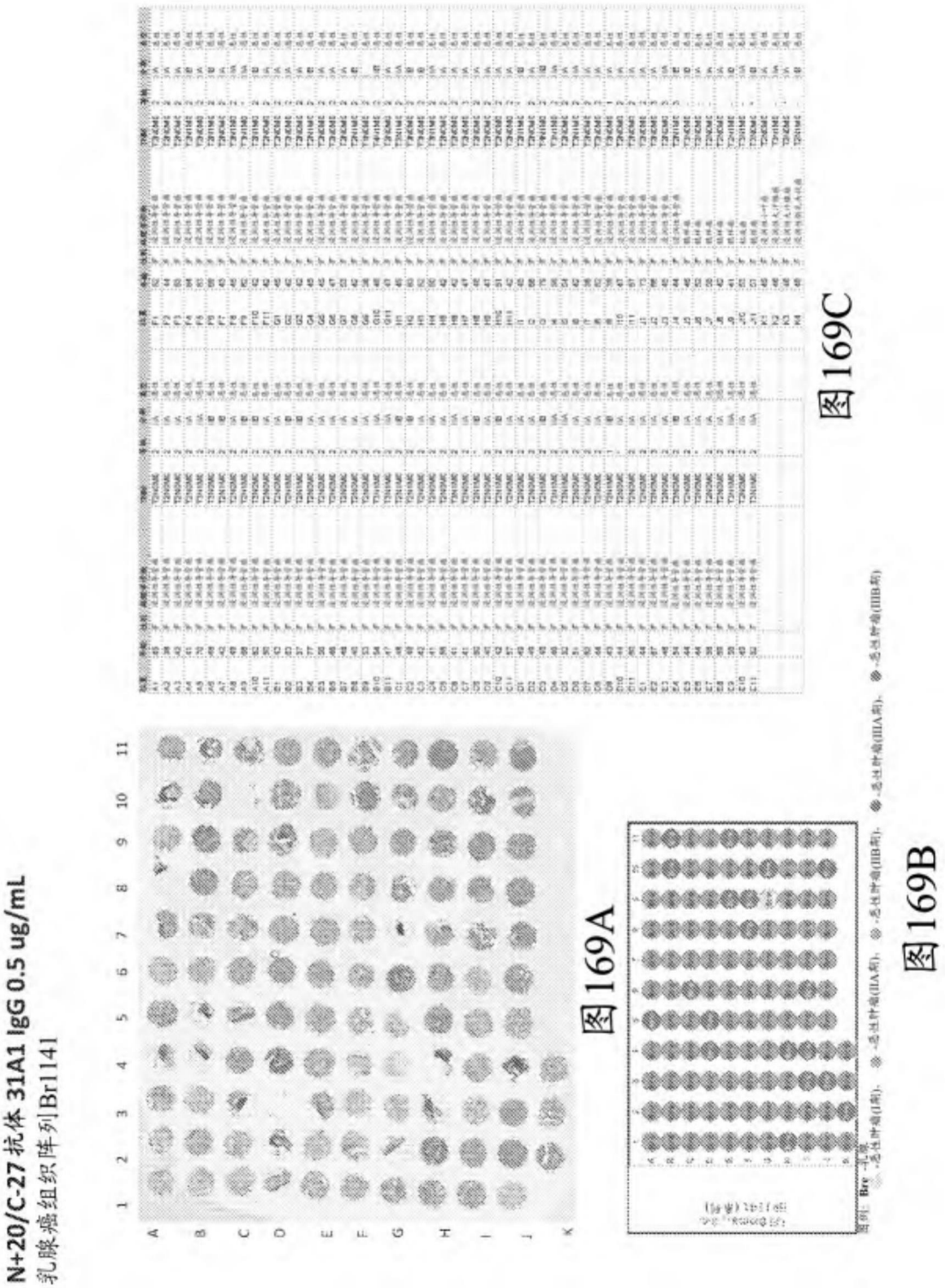
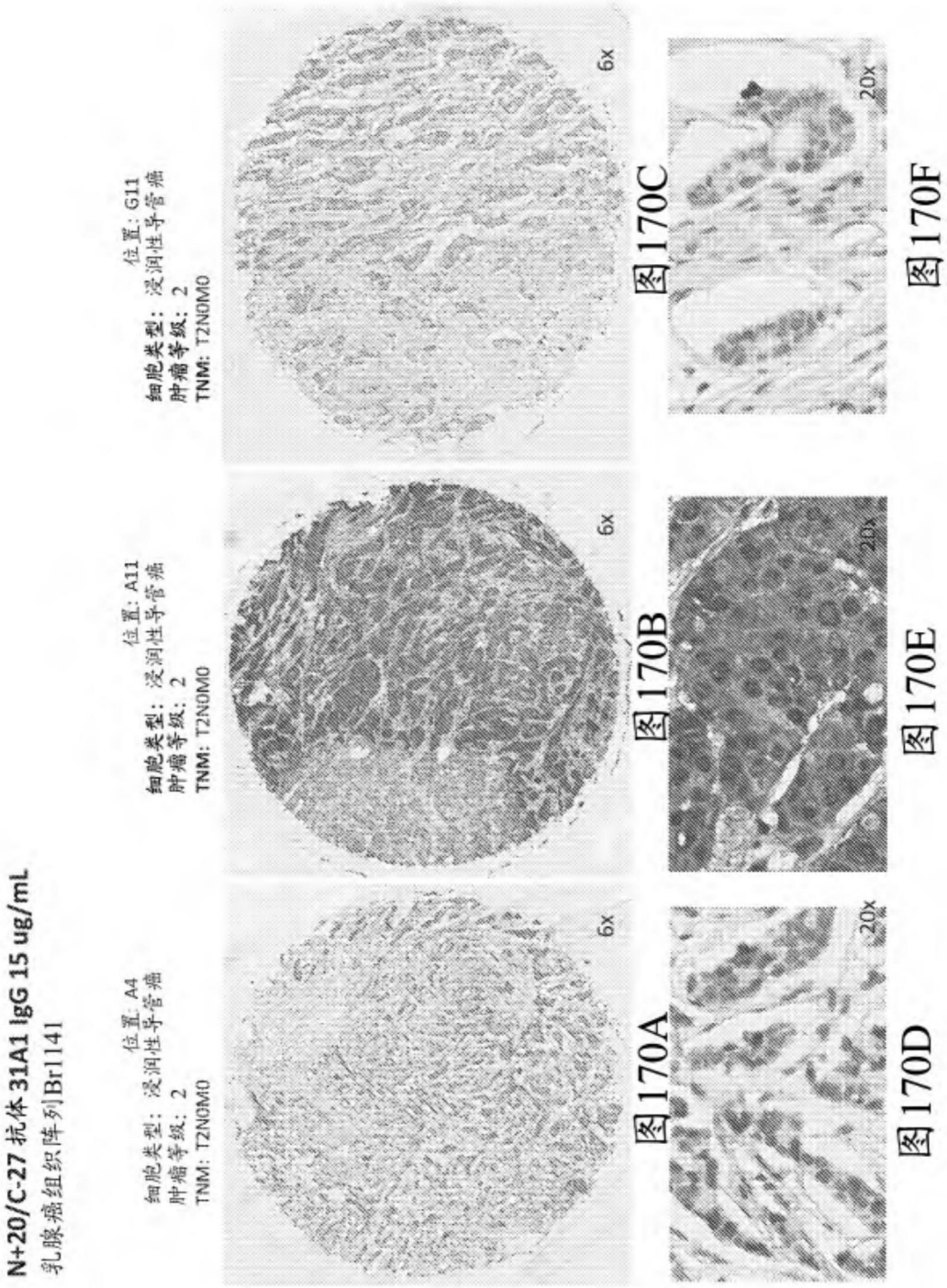


图169A

图169B

图169C


N+20/C-27 抗体 31A1 IgG 15 ug/mL
乳腺癌组织阵列Br1141
位置: A4
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: A11
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
位置: G11
细胞类型: 浸润性导管癌
肿瘤等级: 2
TNM: T2N0M0
6x
6x
6x
20x
20x
20x
图170A
图170B
图170C
图170D
图170E
图170F

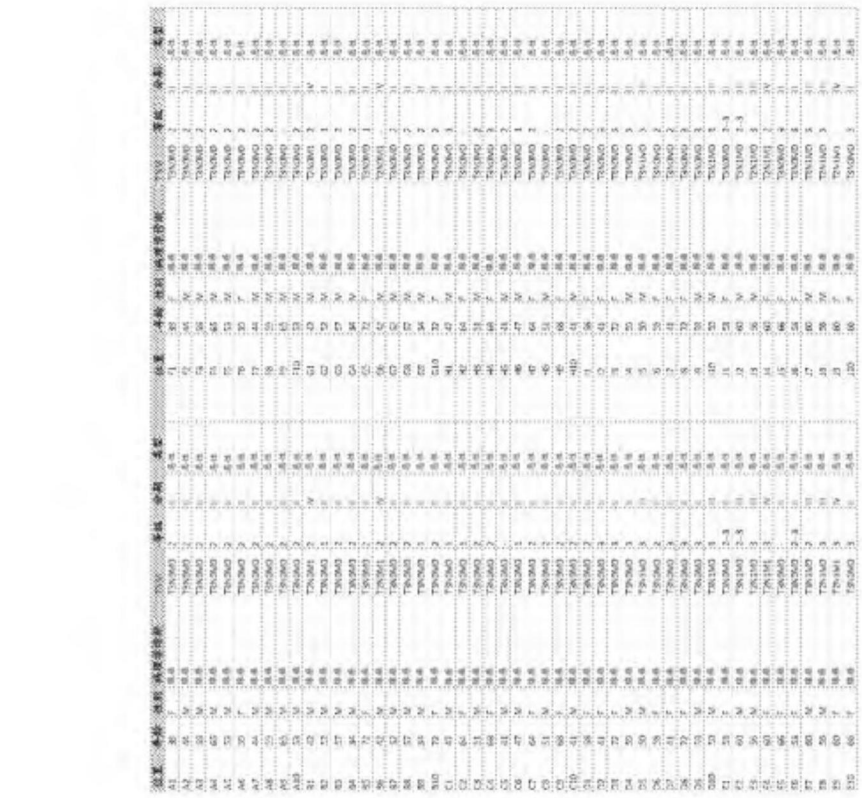


图 171C

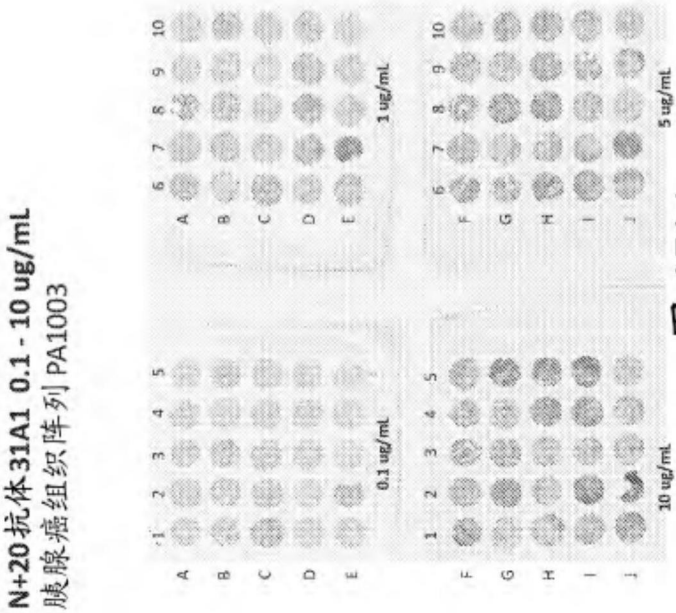


图 171A

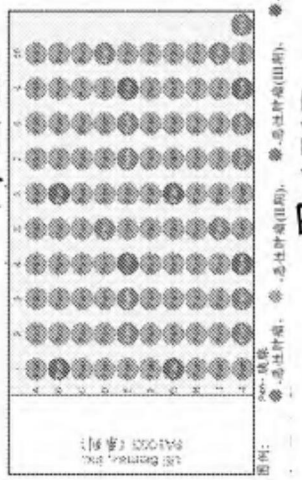
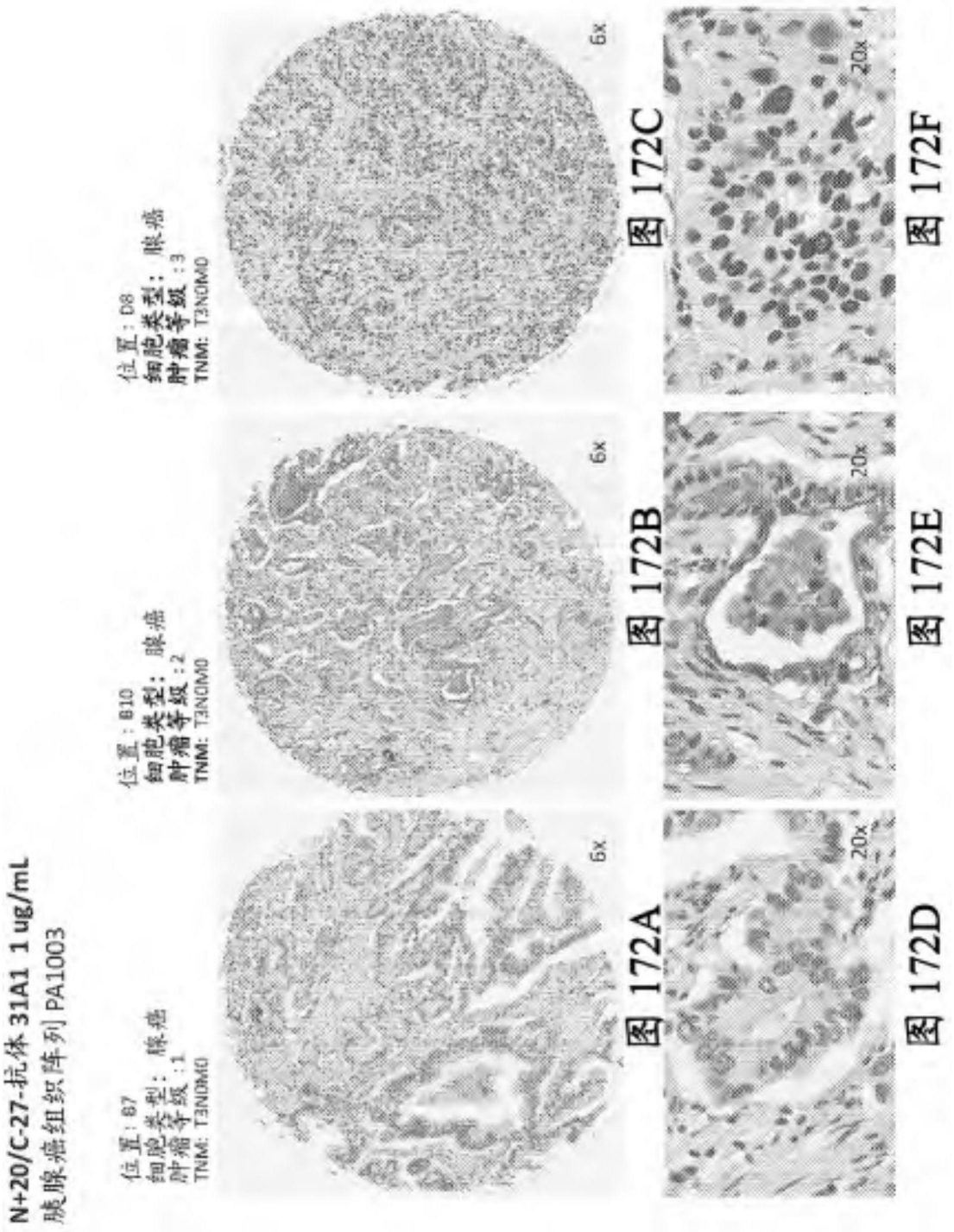


图 171B


N+20/C-27-抗体 31A1 1 ug/mL
胰腺癌组织阵列 PA1003
位置：B7
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级：1
TNM: T3N0M0
位置：B10
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级：2
TNM: T3N0M0
位置：D8
细胞类型： 腺癌
肿瘤等级：3
TNM: T3N0M0
6x
20x
图 172A
图 172B
图 172C
图 172D
图 172E
图 172F

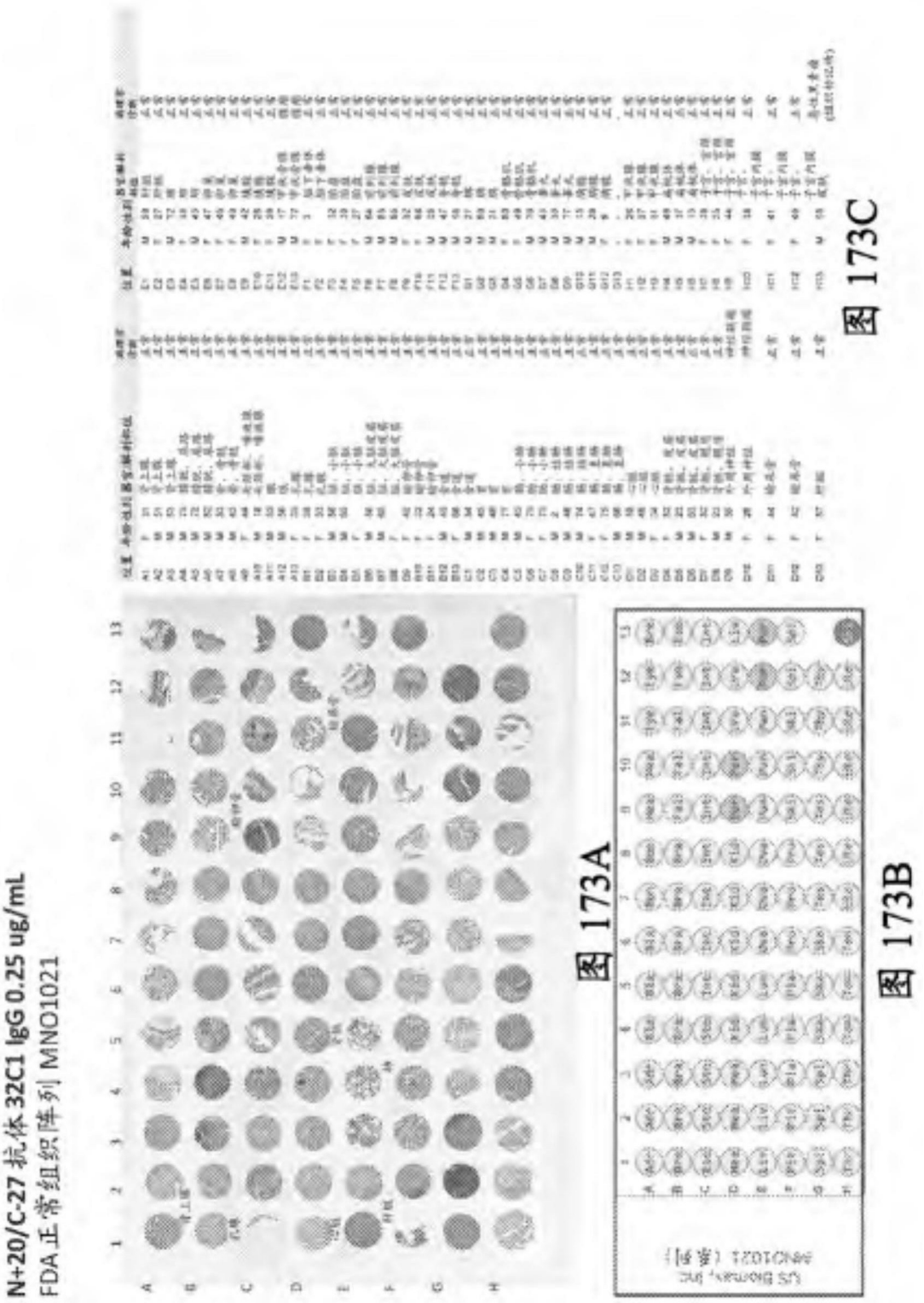
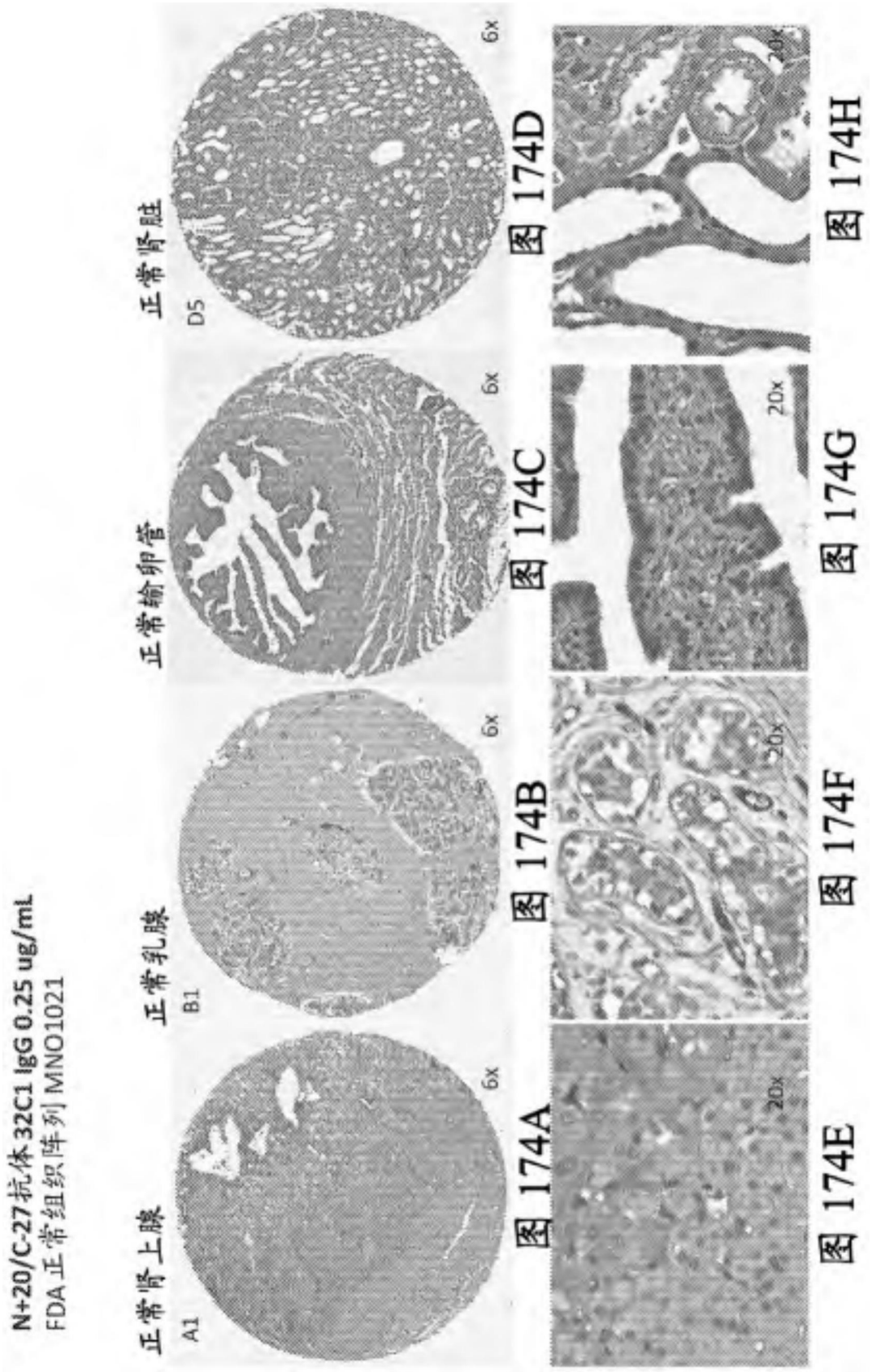
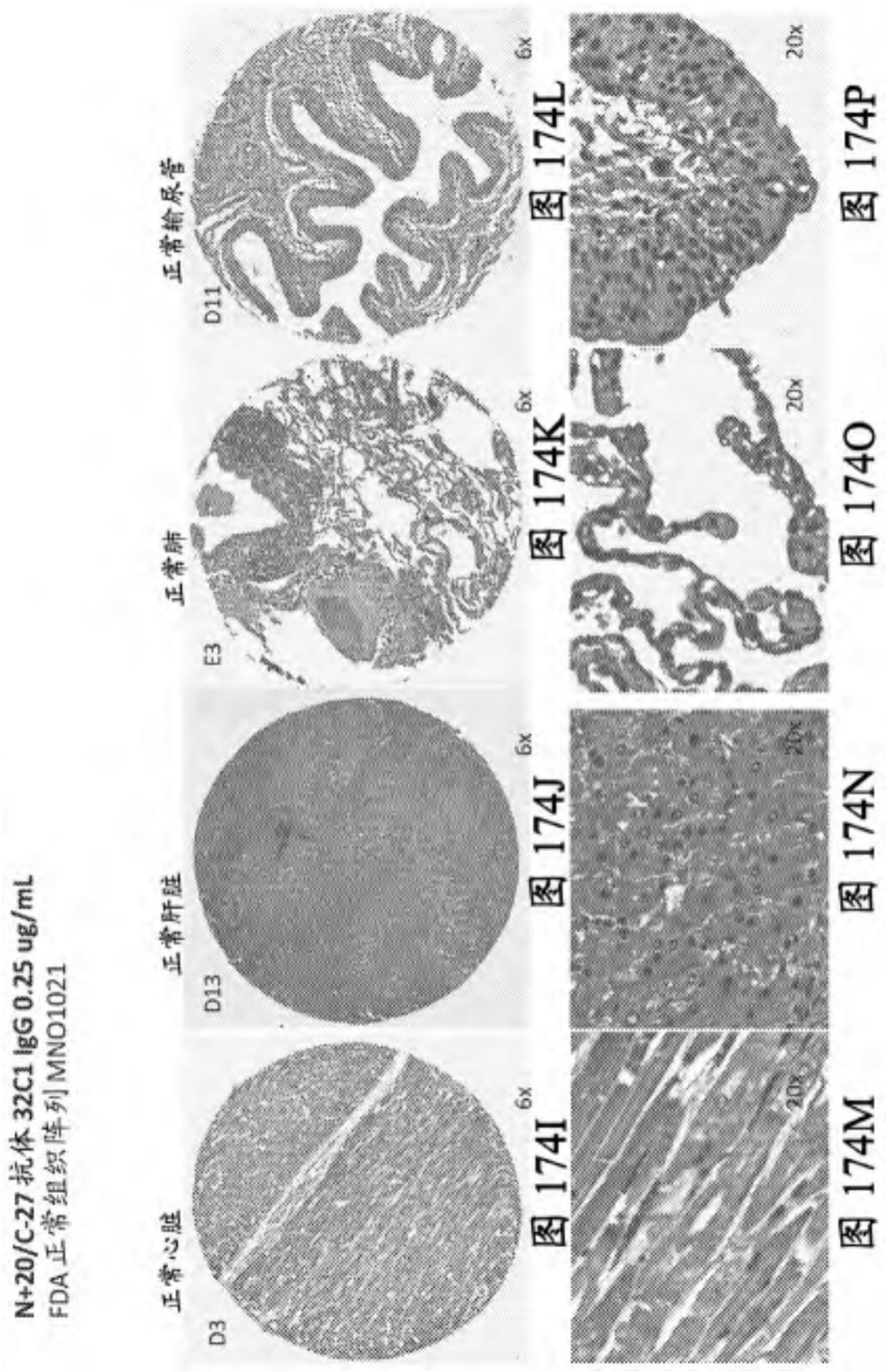


图 173A

图 173B

图 173C


N+20/C-27抗体32C1 IgG 0.25 ug/mL
FDA正常组织阵列 MNO1021
正常肾上腺
A1
6x
正常乳腺
B1
6x
正常输卵管
C1
6x
正常肾脏
D5
6x
图 174A
图 174B
图 174C
图 174D
20x
20x
20x
20x
图 174E
图 174F
图 174G
图 174H


N+20/C-27 抗体 32C1 IgG 0.25 ug/mL
FDA 正常组织阵列 MNO1021
正常心脏
D3
正常肝脏
D13
正常肺
E3
正常输尿管
D11
6x
20x
图 174I
图 174J
图 174K
图 174L
图 174M
图 174N
图 174O
图 174P

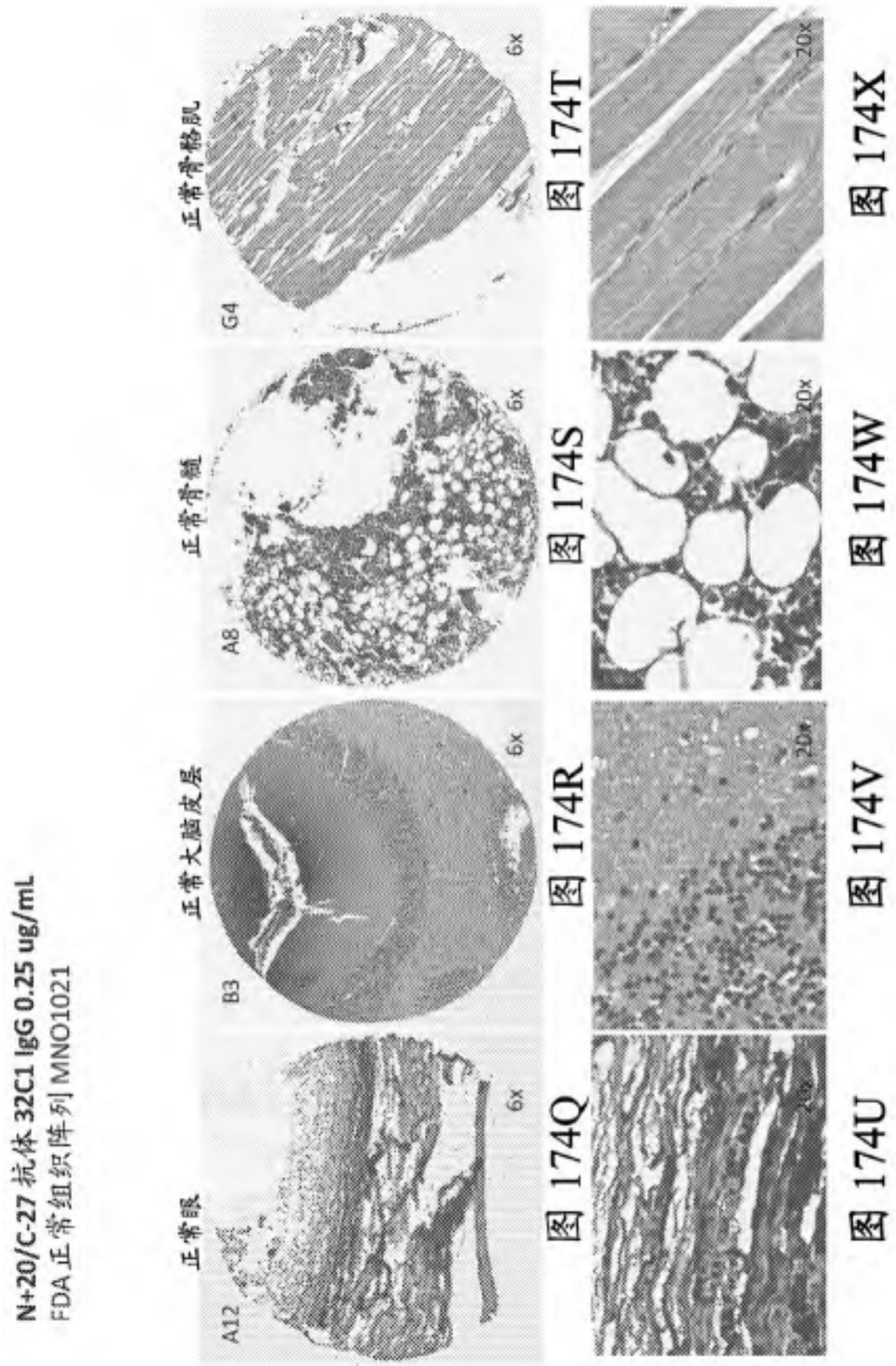


图 174Q 图 174R 图 174S 图 174T

图 174U 图 174V 图 174W 图 174X

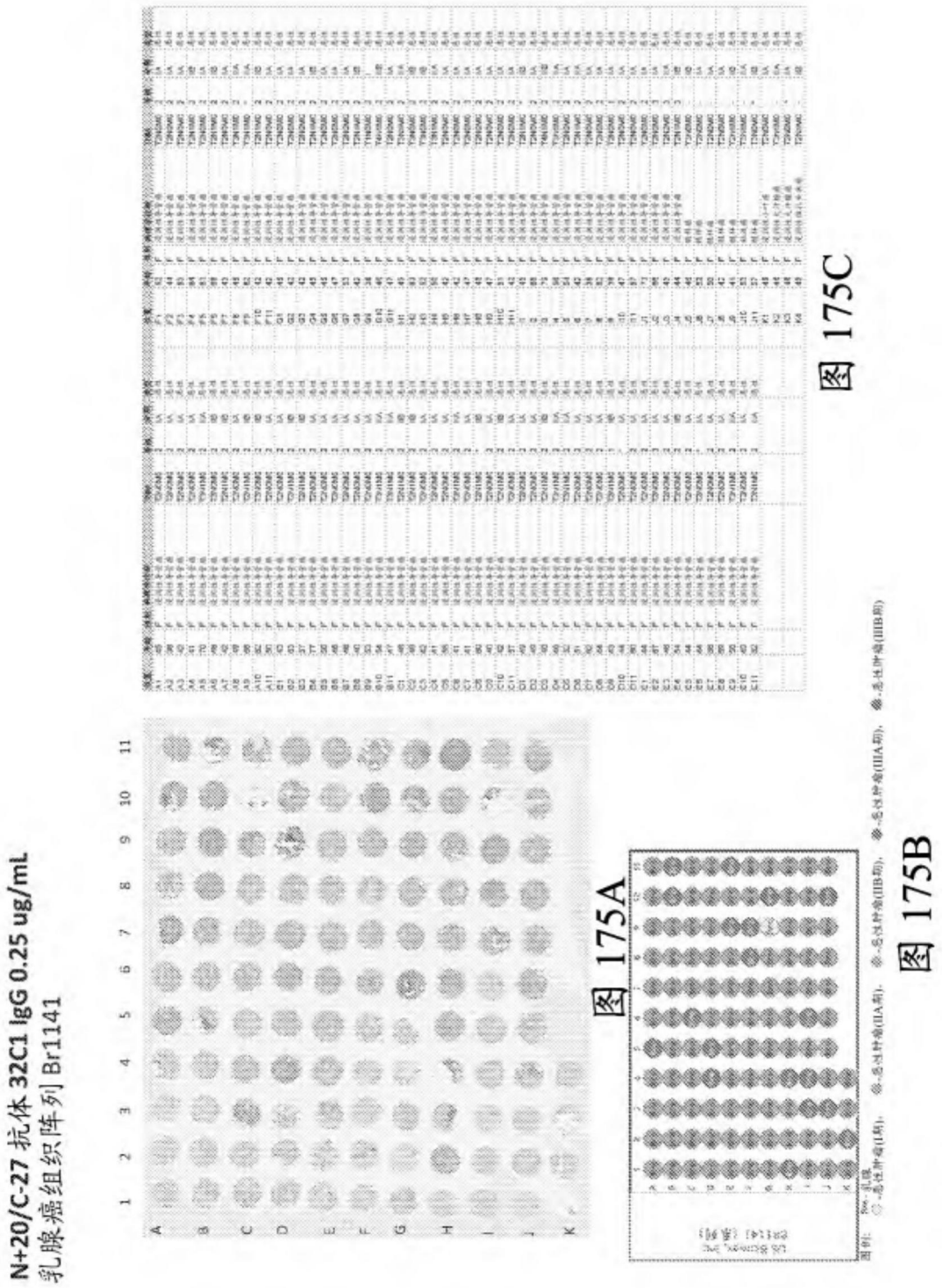
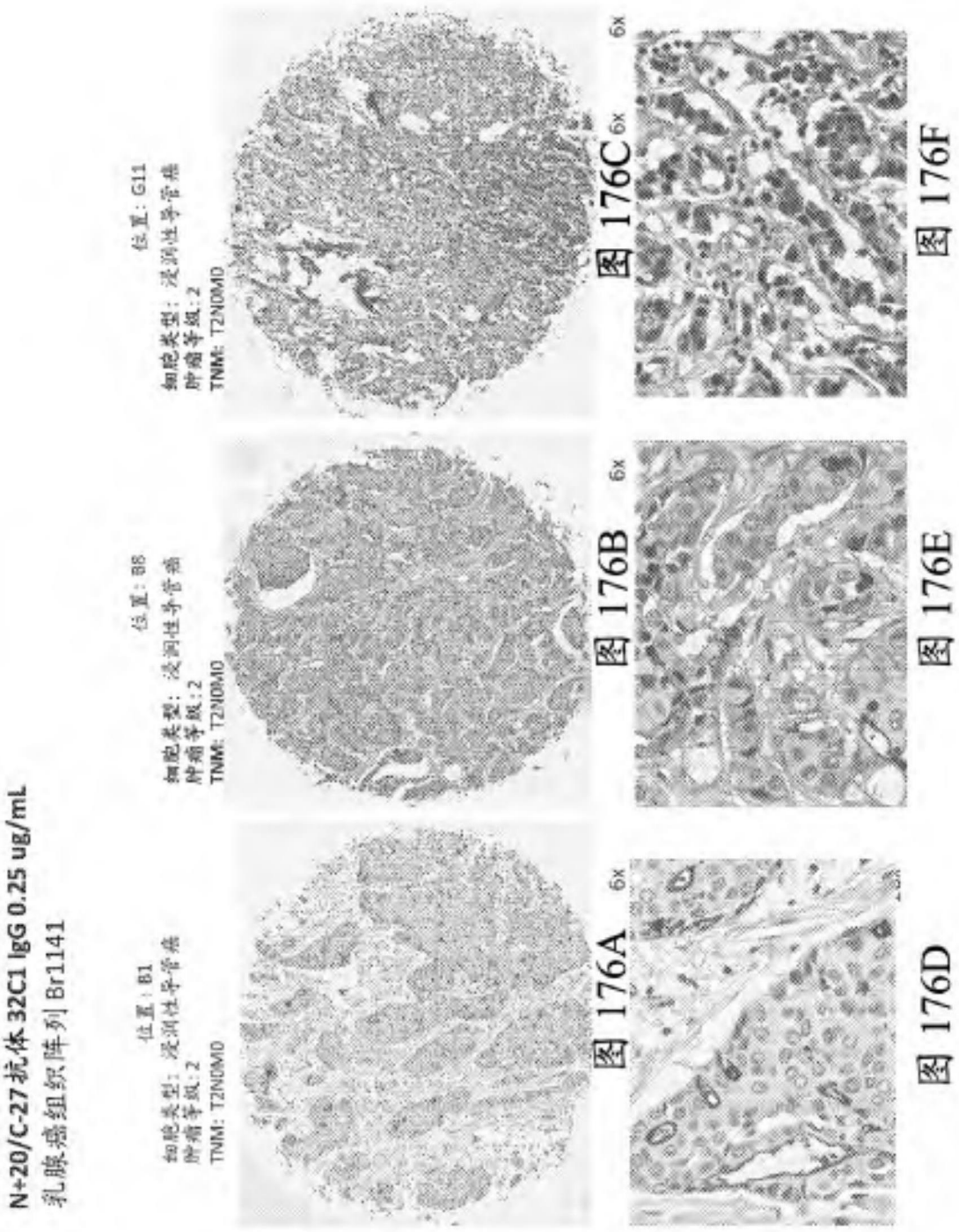


图 175A

图 175B

图 175C


N+20/C-27抗体32C1 IgG 0.25 ug/mL
乳腺癌组织阵列Br1141
位置：B1
细胞类型：浸润性导管癌
肿瘤等级：2
TNM：T2N0M0
位置：B8
细胞类型：浸润性导管癌
肿瘤等级：2
TNM：T2N0M0
位置：G11
细胞类型：浸润性导管癌
肿瘤等级：2
TNM：T2N0M0
6x
图 176A
图 176B
图 176C
图 176D
图 176E
图 176F

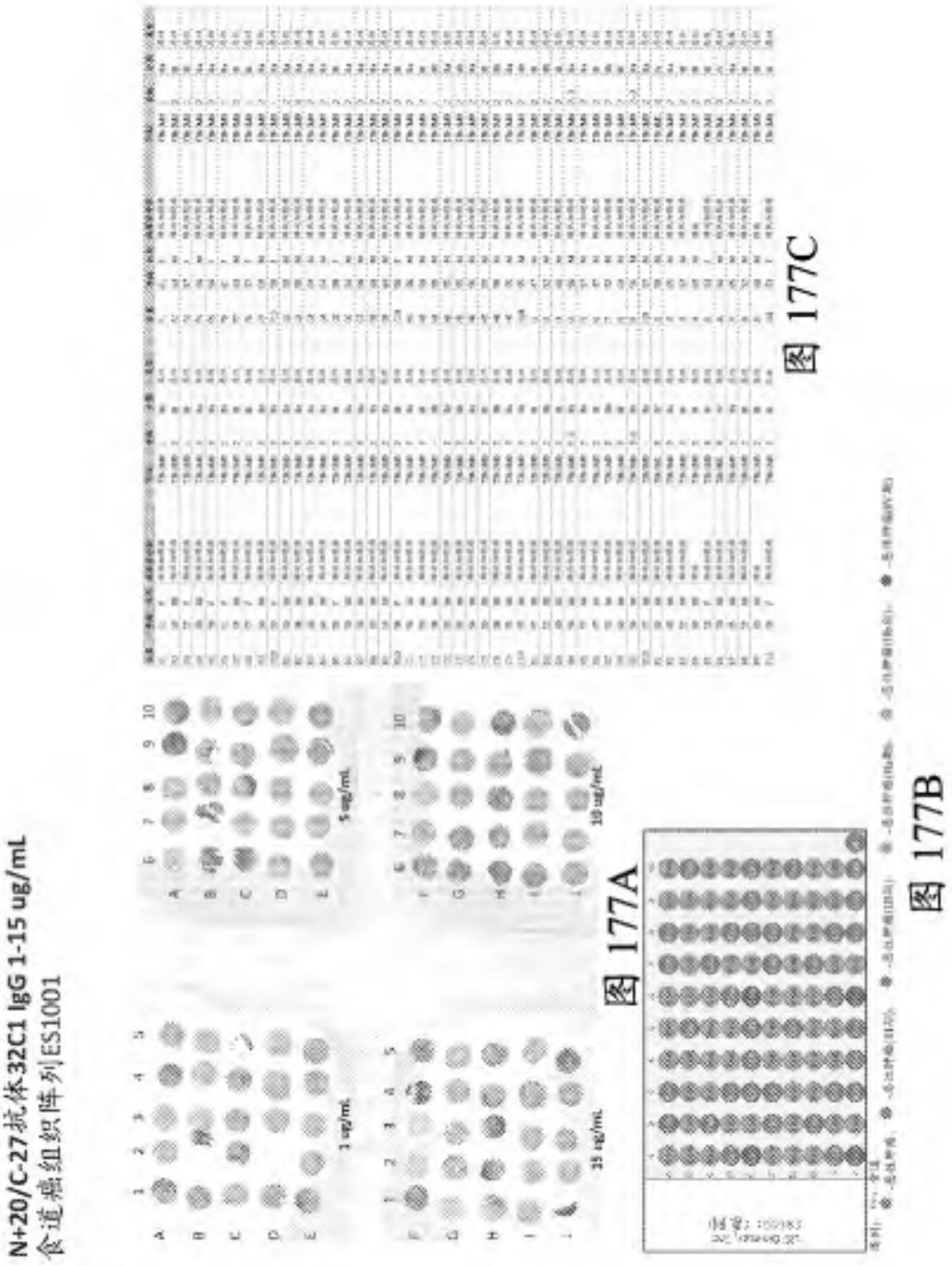
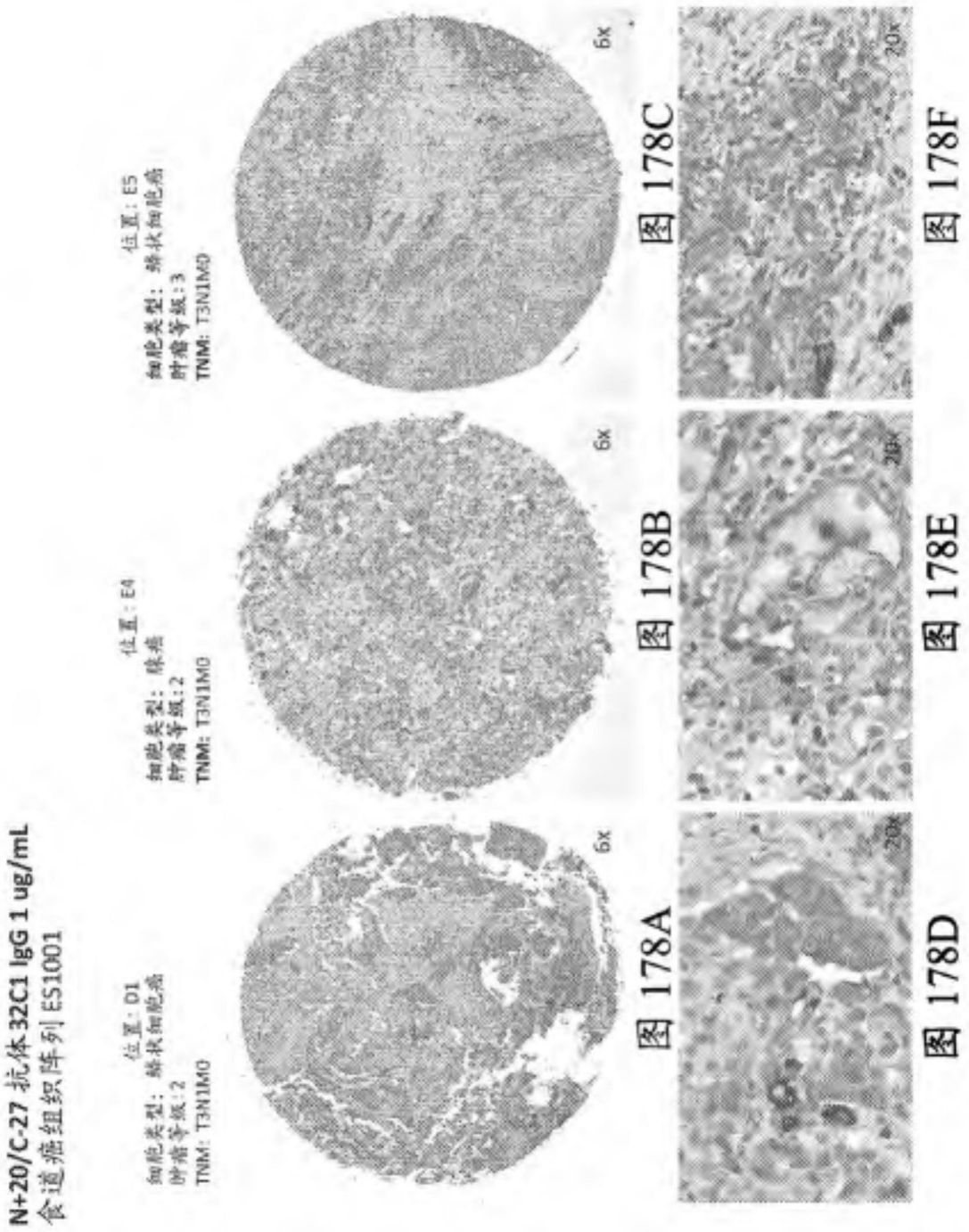


图 177A

图 177B

图 177C


N+20/C-27 抗体 32C1 IgG 1 ug/mL
食道癌组织阵列 ES1001
位置: D1
细胞类型: 鳞状细胞癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N1M0
位置: E4
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N1M0
位置: E5
细胞类型: 鳞状细胞癌
肿瘤等级: 3
TNM: T3N1M0
6x
20x
图 178A
图 178B
图 178C
图 178D
图 178E
图 178F

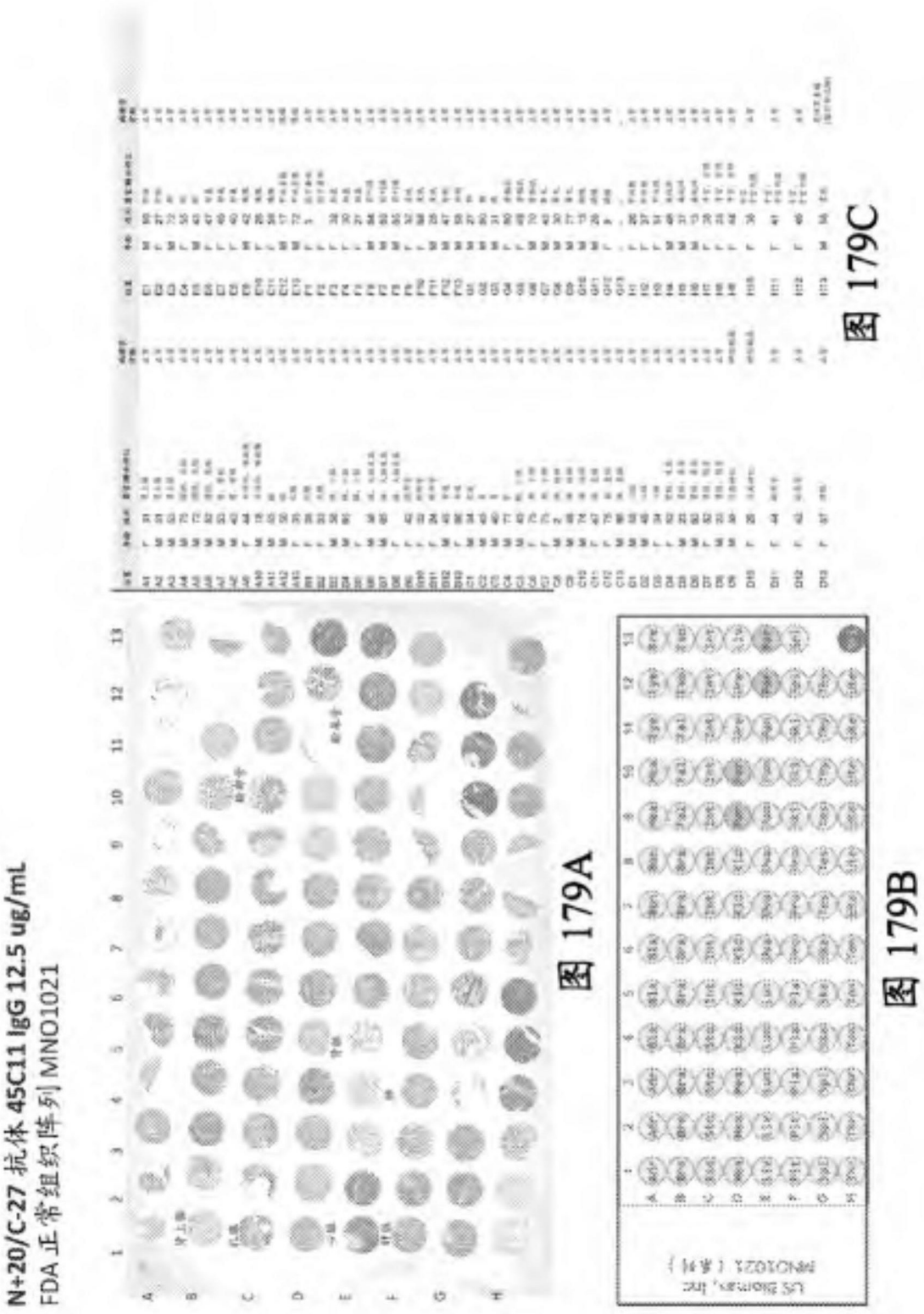


图 179A

图 179B

图 179C

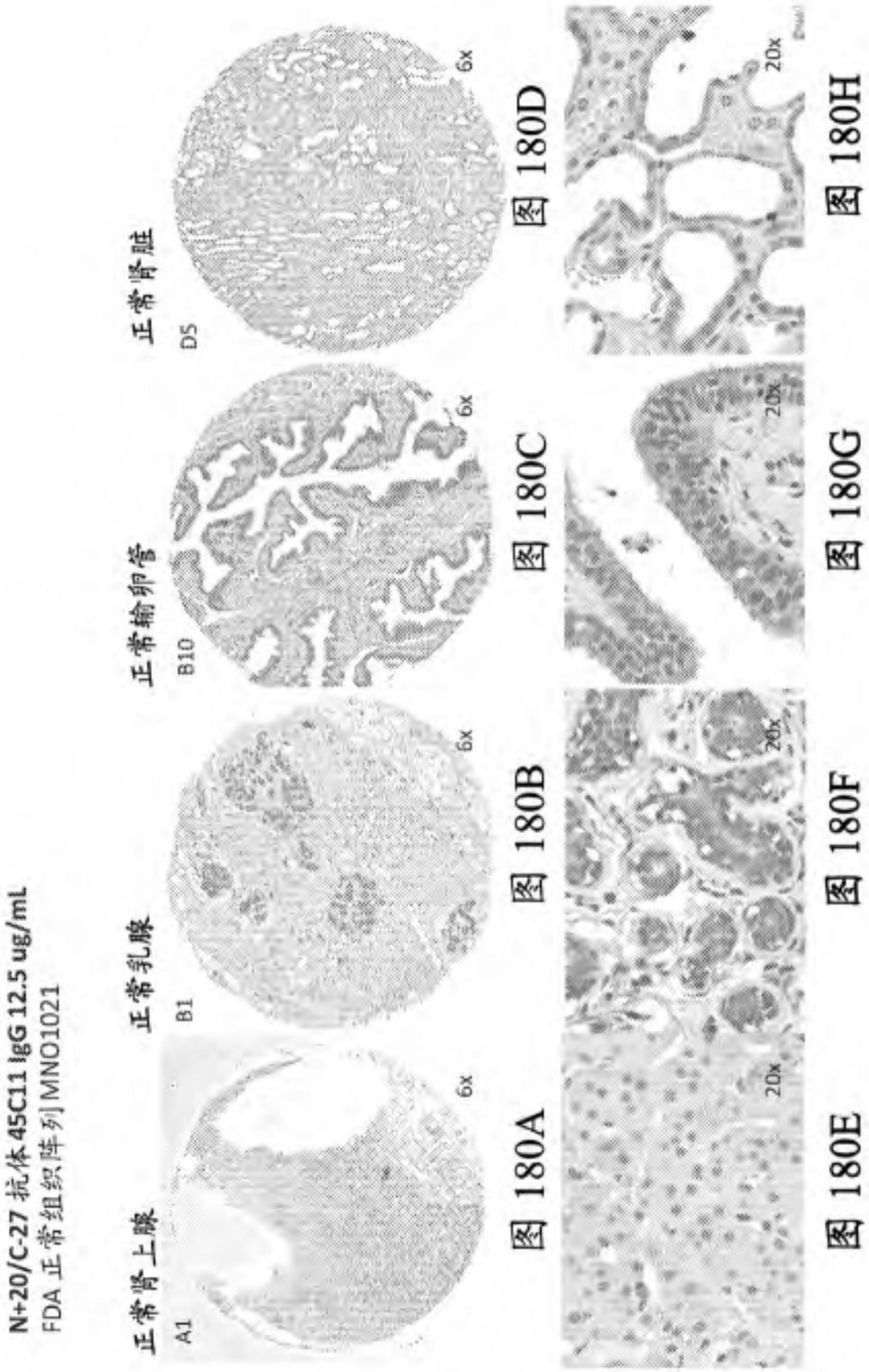
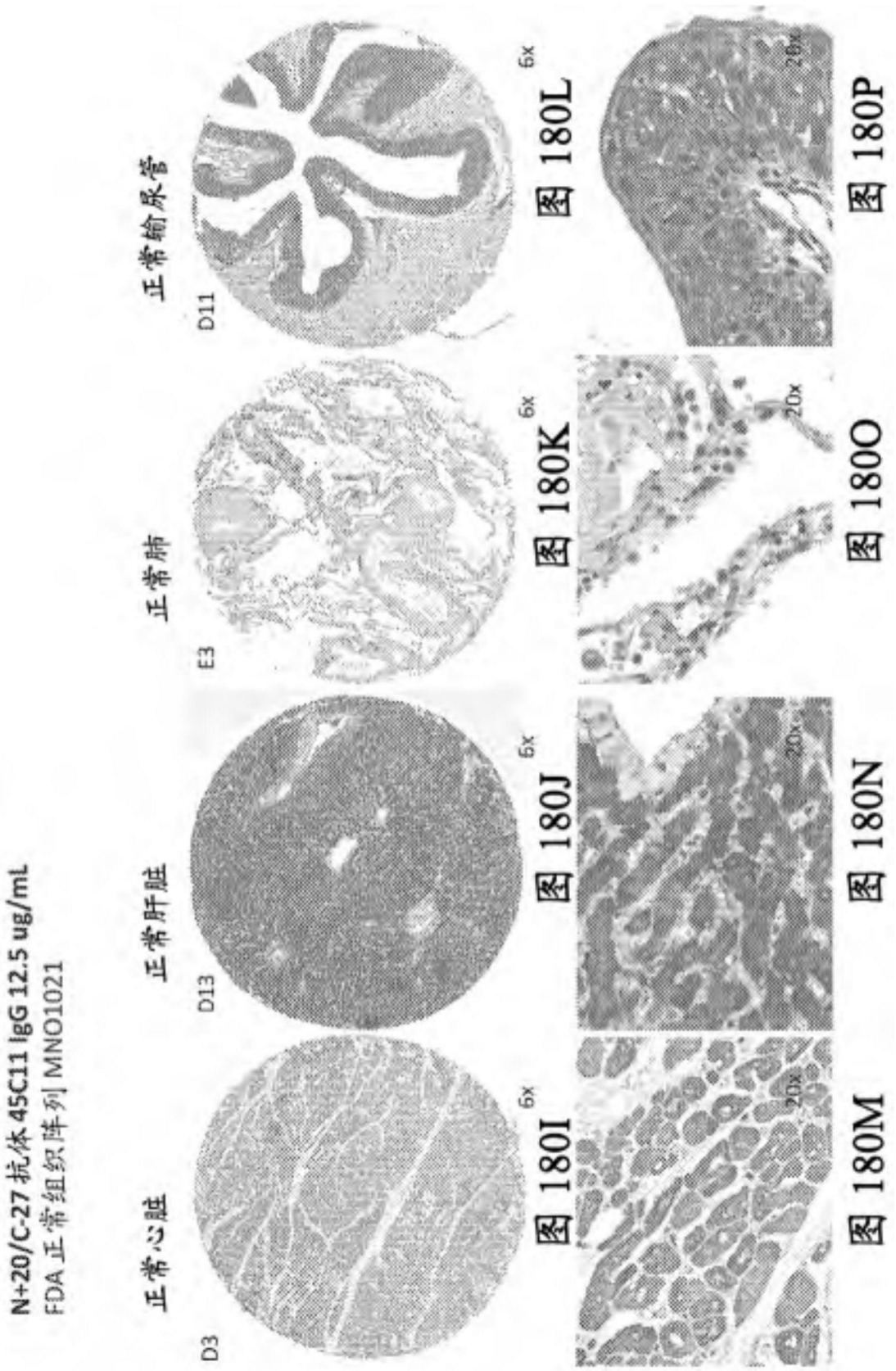


图 180A 图 180B 图 180C 图 180D

图 180E 图 180F 图 180G 图 180H


N+20/C-27 抗体 45C11 IgG 12.5 ug/mL
FDA 正常组织阵列 MNO1021
正常心脏
正常肝脏
正常肺
正常输尿管
D3
D13
E3
D11
6x
20x
图 180I
图 180J
图 180K
图 180L
图 180M
图 180N
图 180O
图 180P

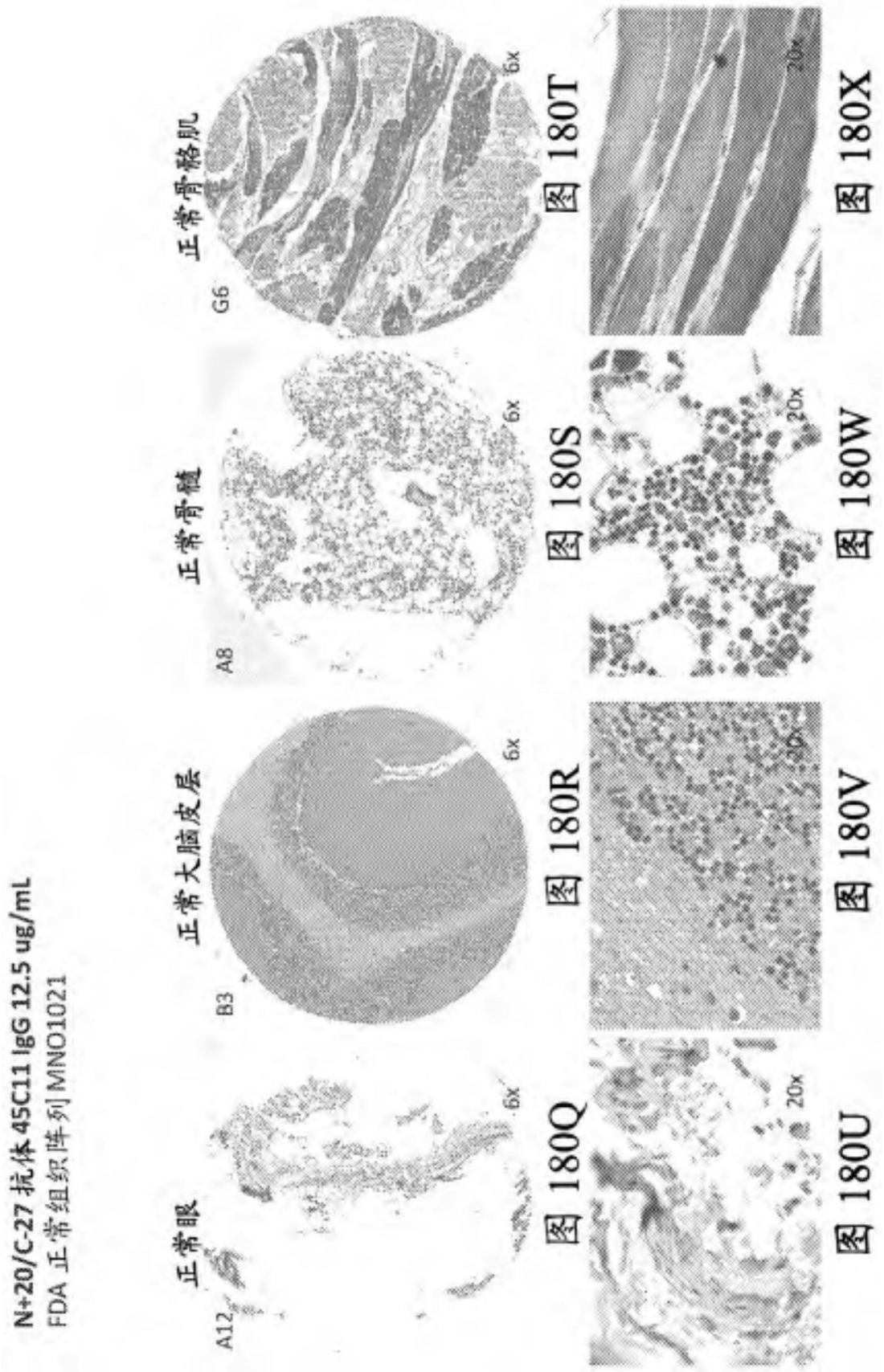


图 180Q 图 180R 图 180S 图 180T

图 180U 图 180V 图 180W 图 180X

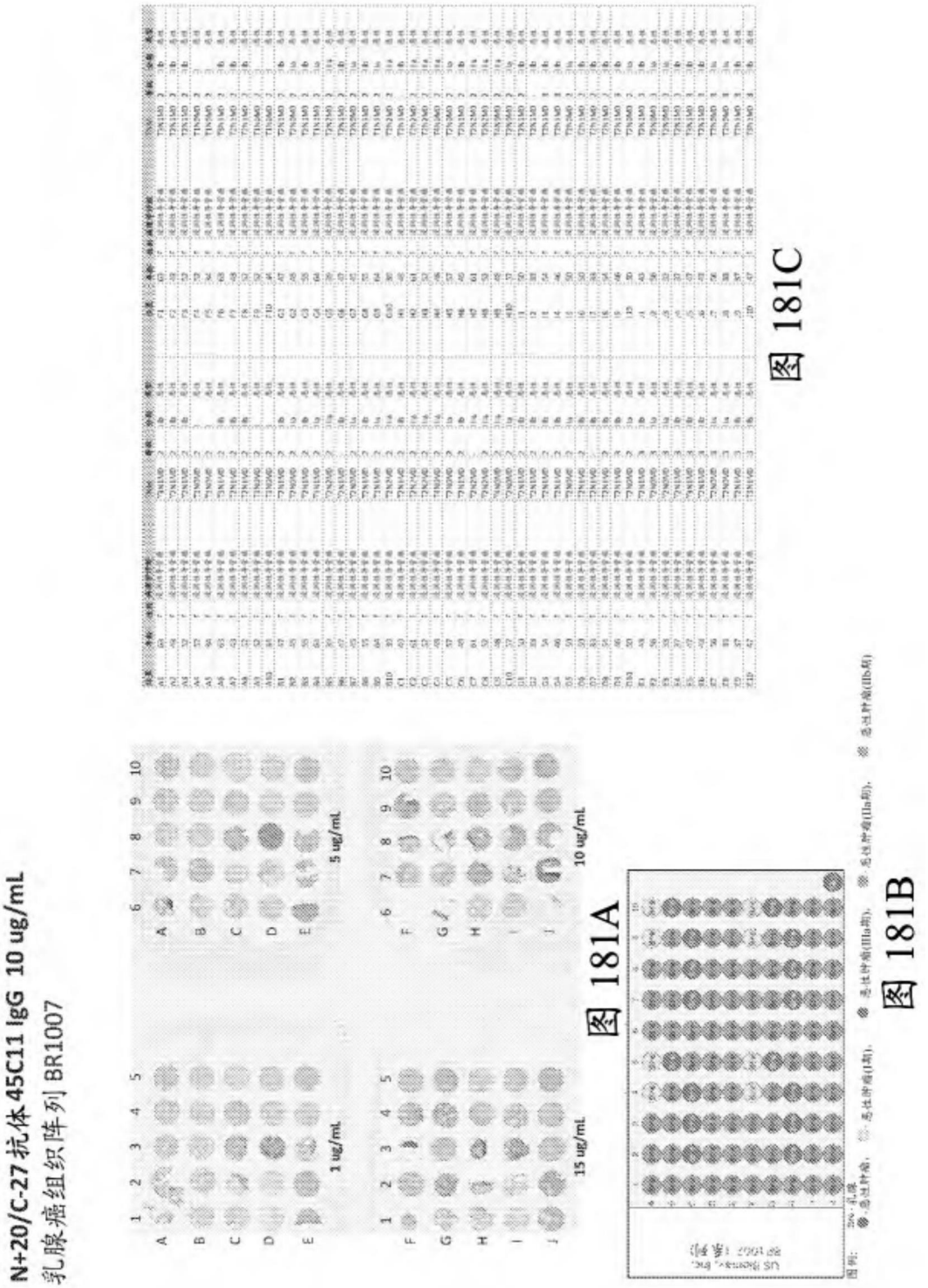


图 181A

图 181B

图 181C

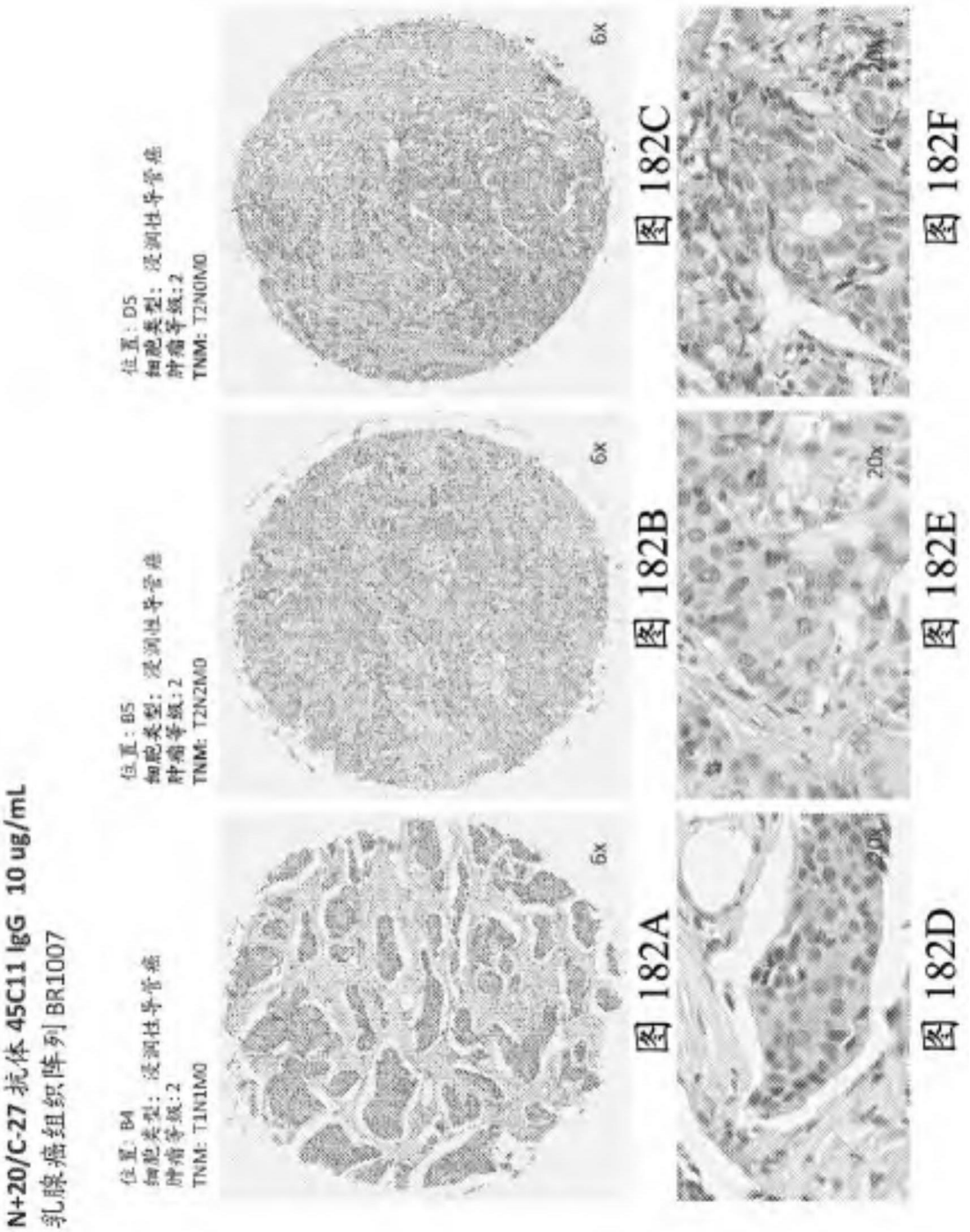


图 182A 图 182B 图 182C

图 182D 图 182E 图 182F

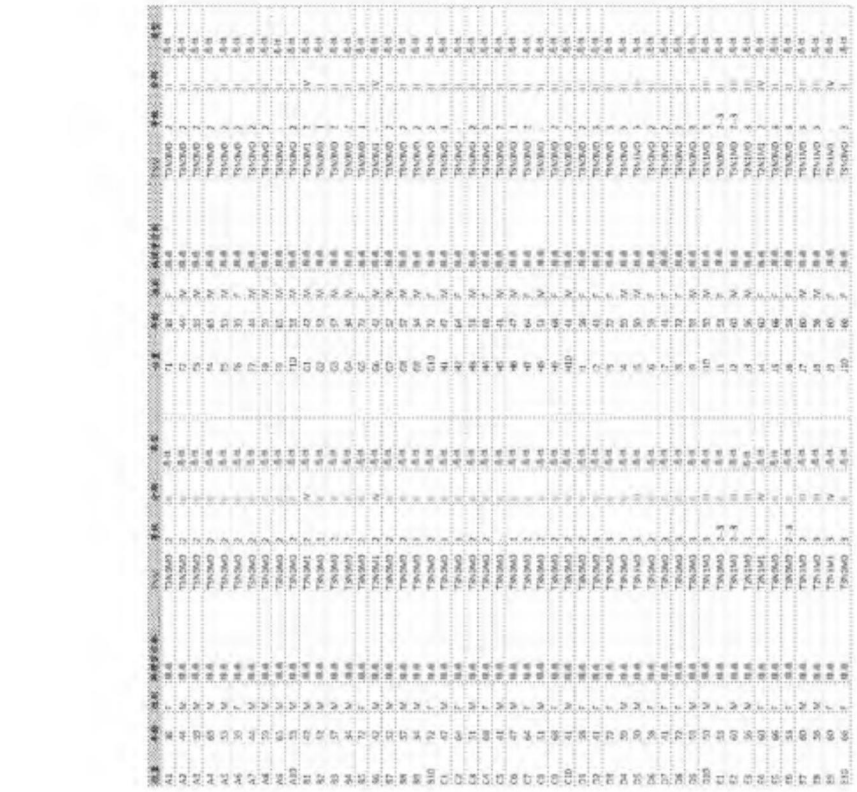


图 183C

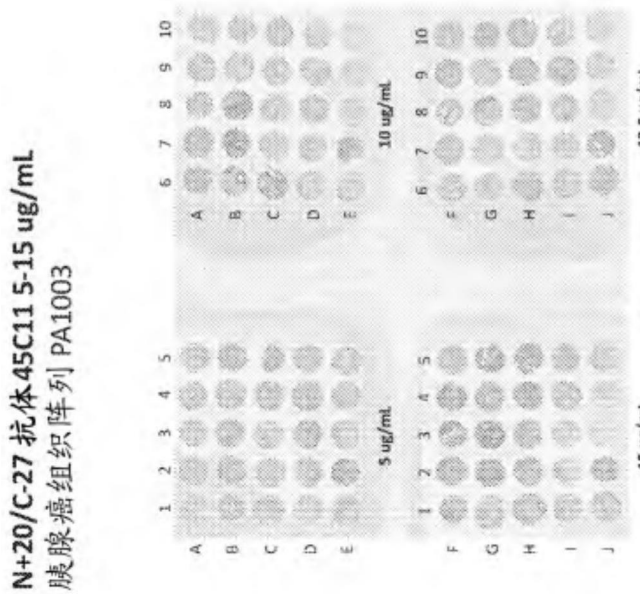


图 183A

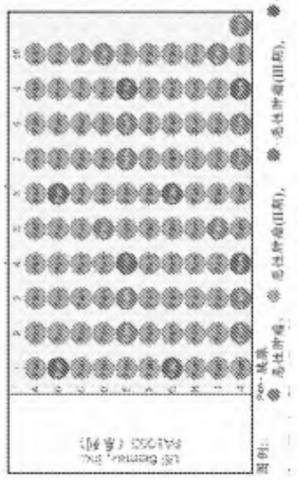


图 183B

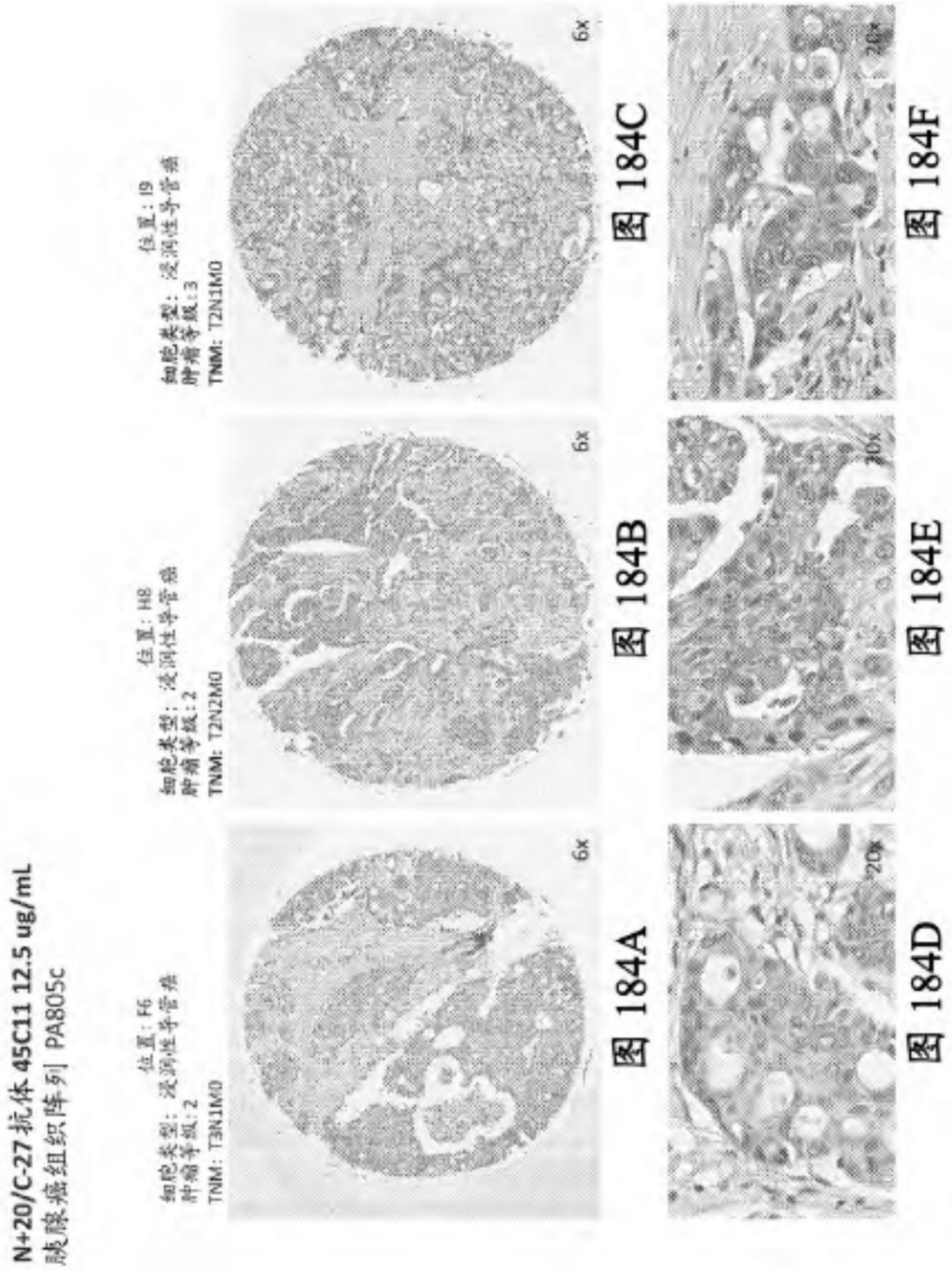


图 184A 图 184B 图 184C

图 184D 图 184E 图 184F

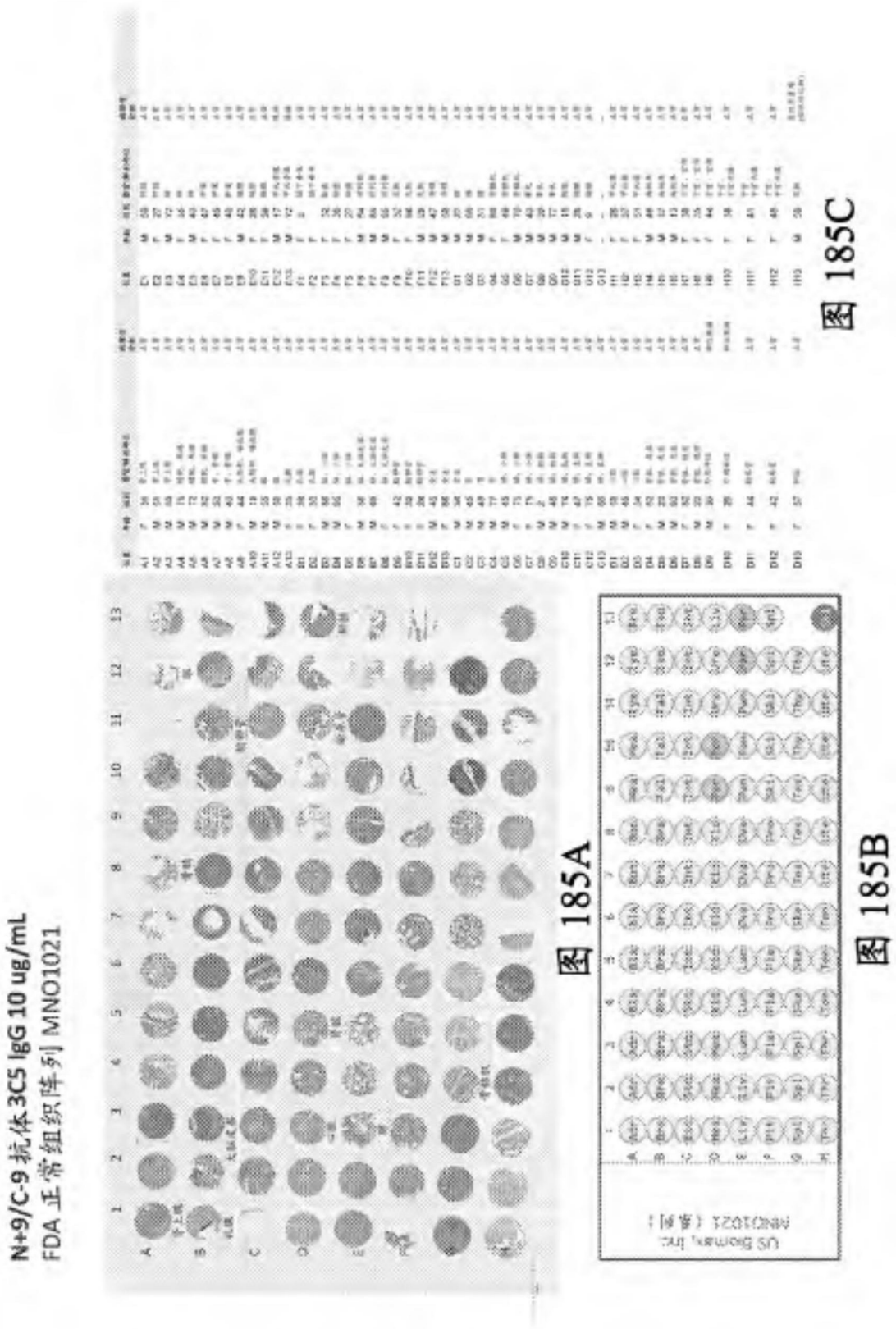


图 185A

图 185B

图 185C

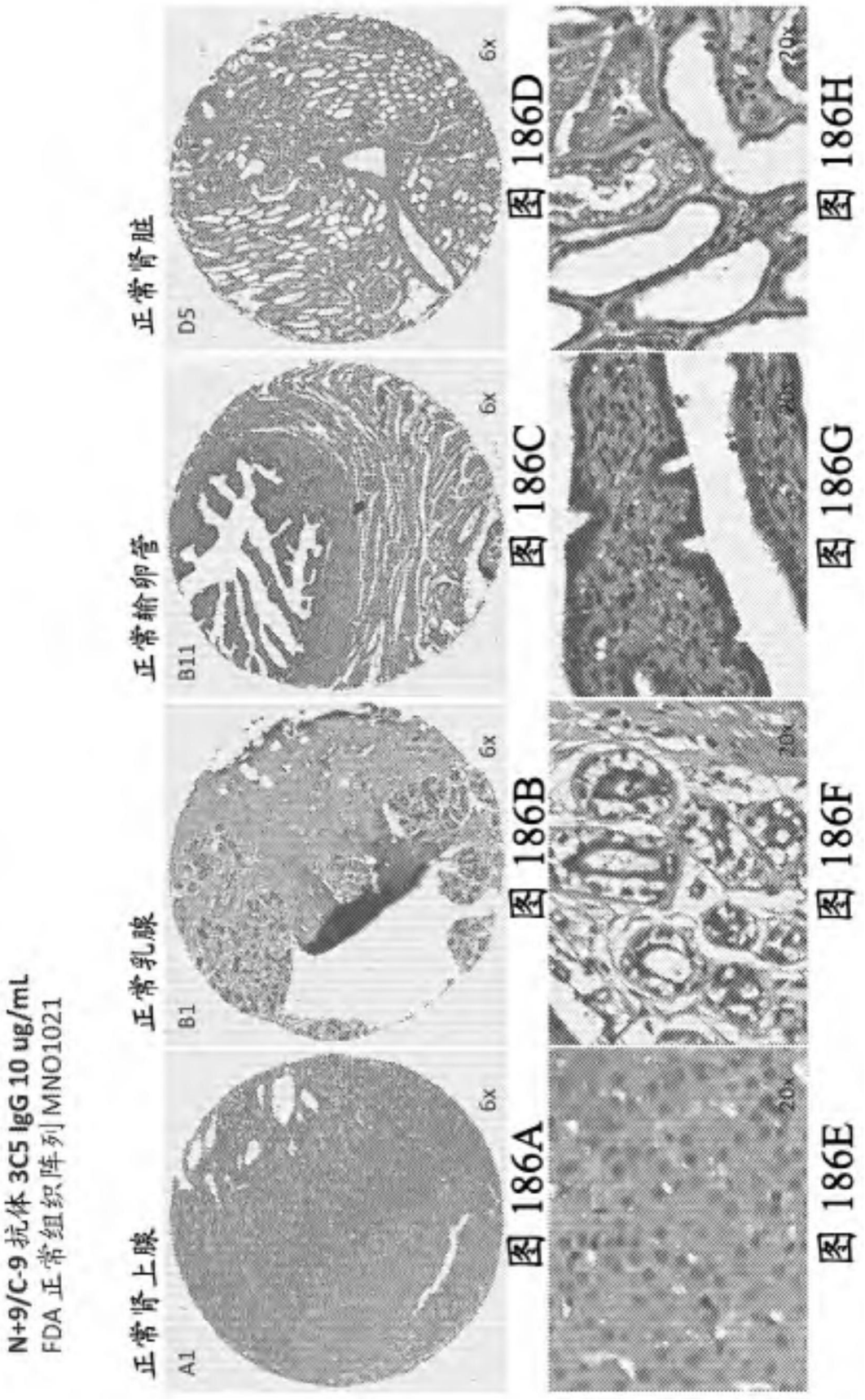
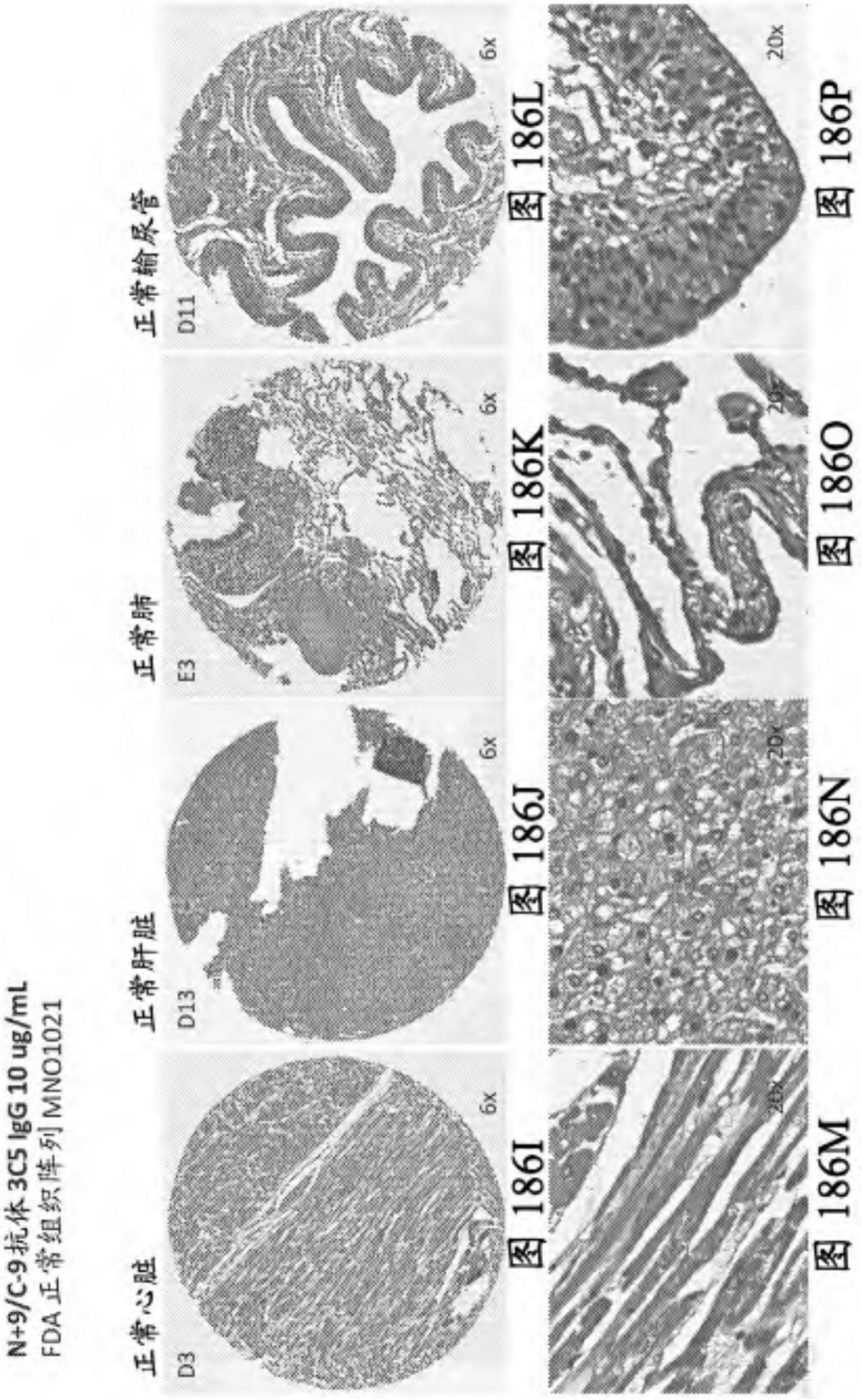
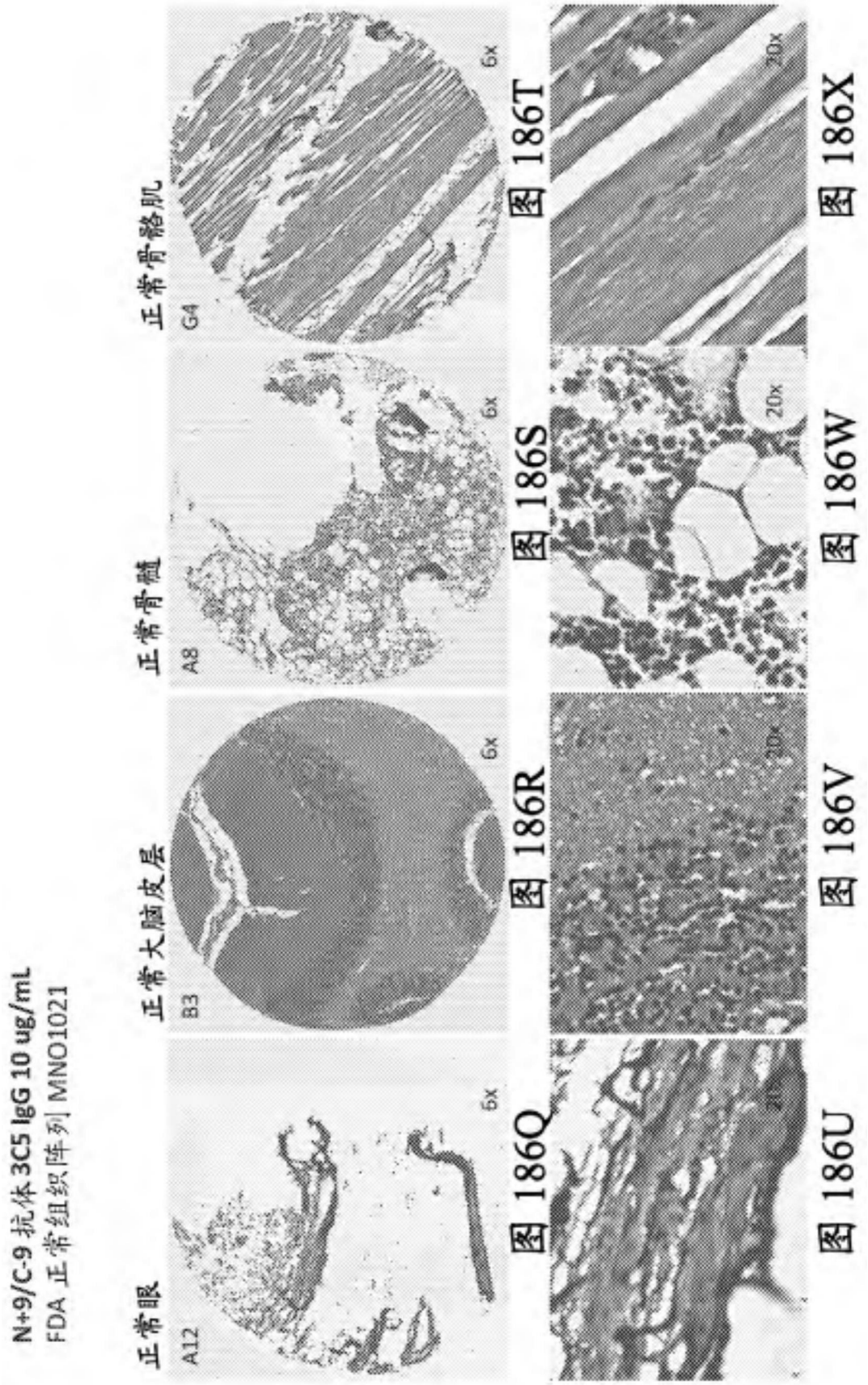


图 186A 图 186B 图 186C 图 186D

图 186E 图 186F 图 186G 图 186H


N+9/C-9抗体3C5 IgG 10 ug/mL
FDA正常组织阵列 MNO1021
正常心脏
D3
6x
正常肝脏
D13
6x
正常肺
E3
6x
正常输尿管
D11
6x
图 186I
图 186J
图 186K
图 186L
20x
20x
20x
20x
图 186M
图 186N
图 186O
图 186P


N+9/C-9 抗体 3C5 IgG 10 ug/mL
FDA 正常组织阵列 MNO1021
正常眼
正常大脑皮层
正常骨髓
正常骨骼肌
A12
B3
A8
G4
6x
20x
图 186Q
图 186R
图 186S
图 186T
图 186U
图 186V
图 186W
图 186X

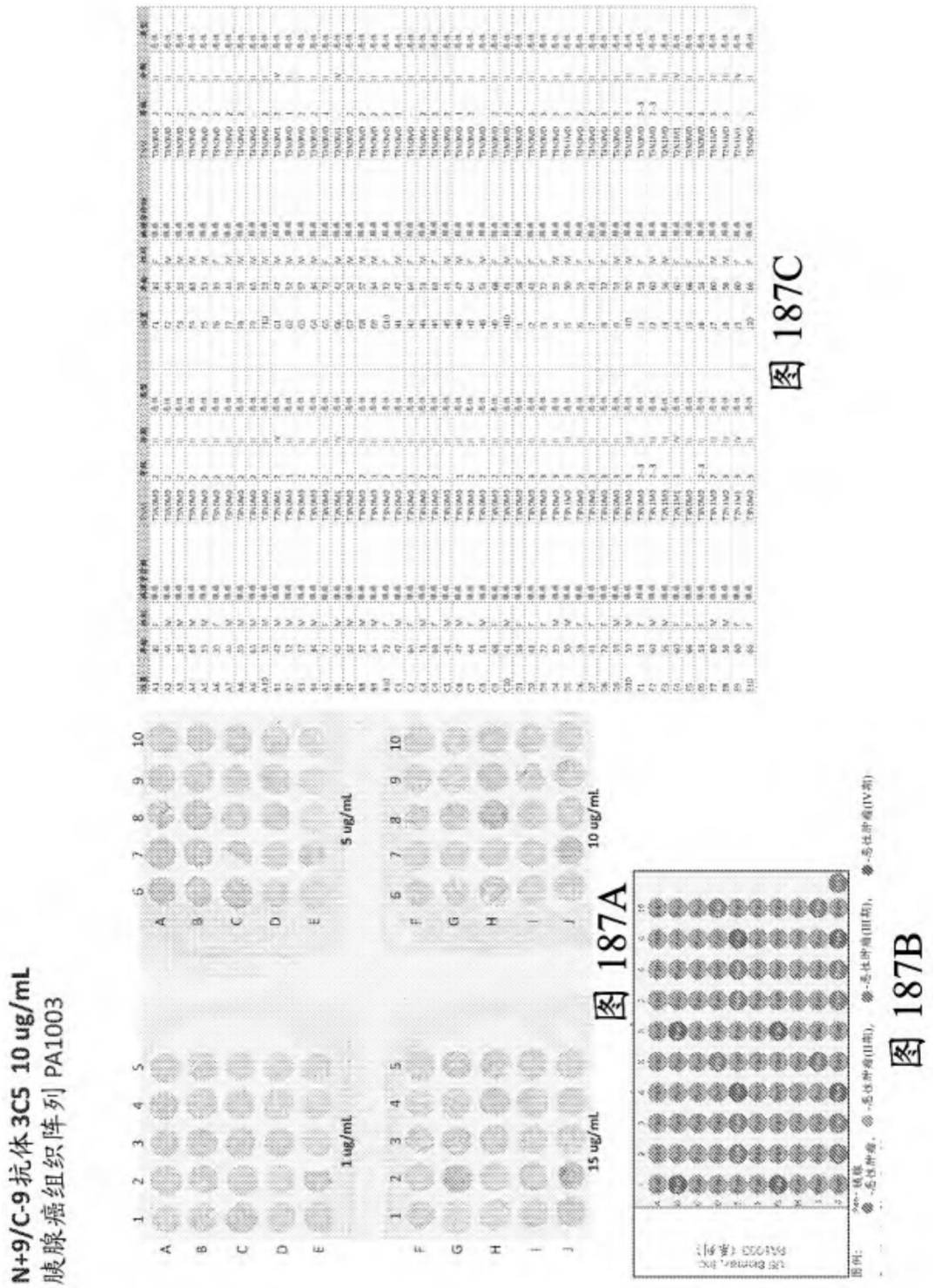


图 187A

图 187B

图 187C

图 188A 图 188B 图 188C

图 188D 图 188E 图 188F

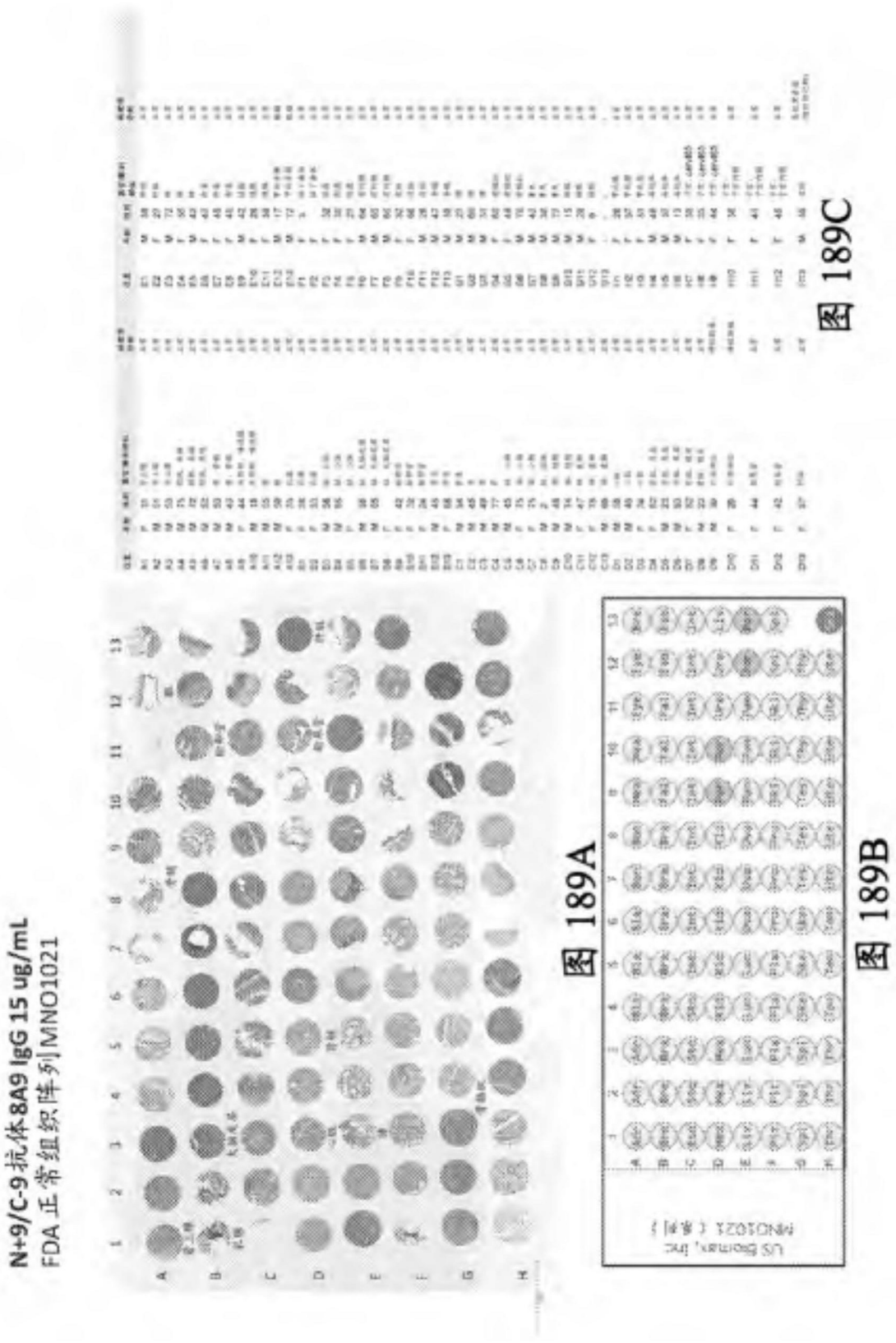


图 189A

图 189B

图 189C

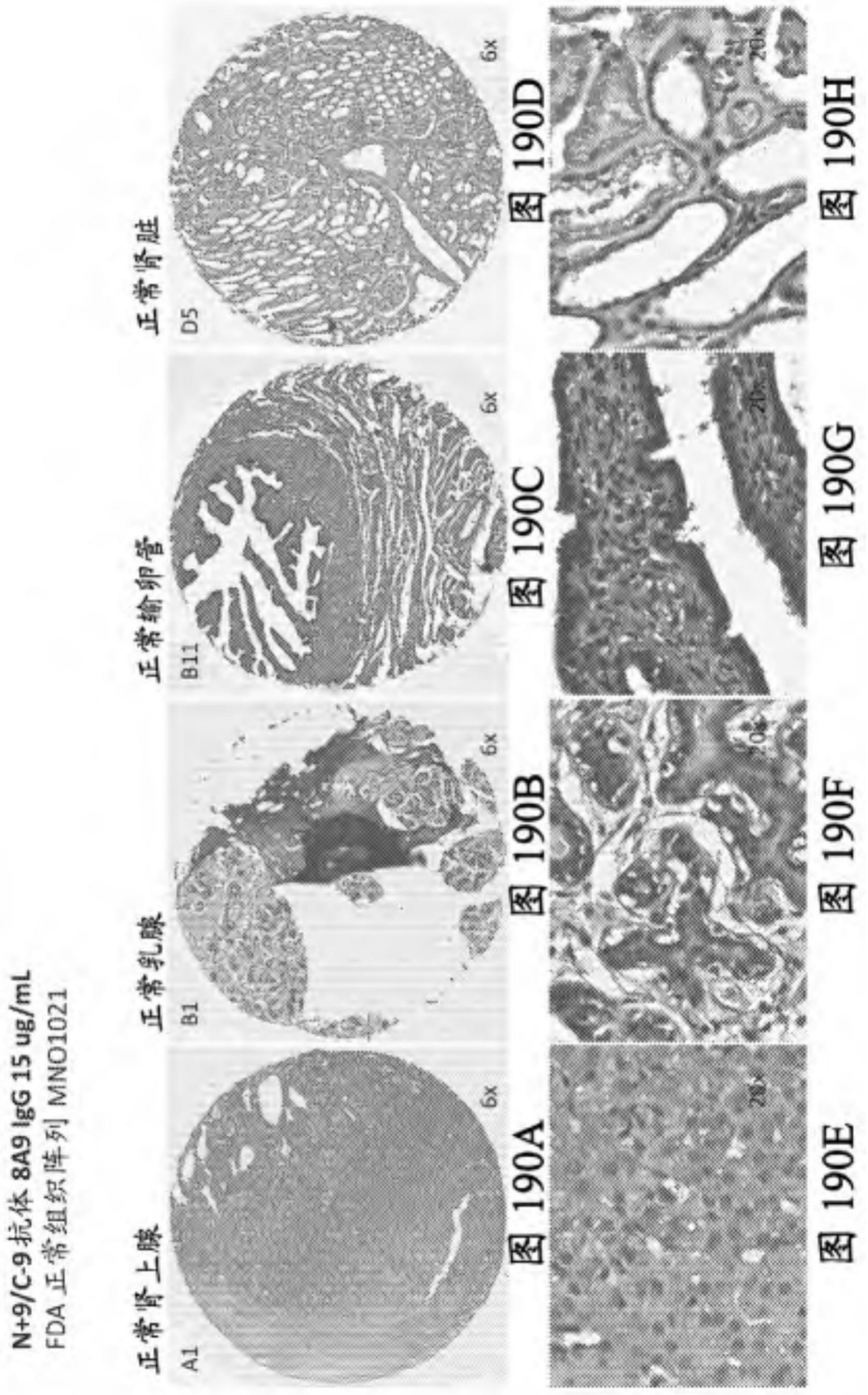
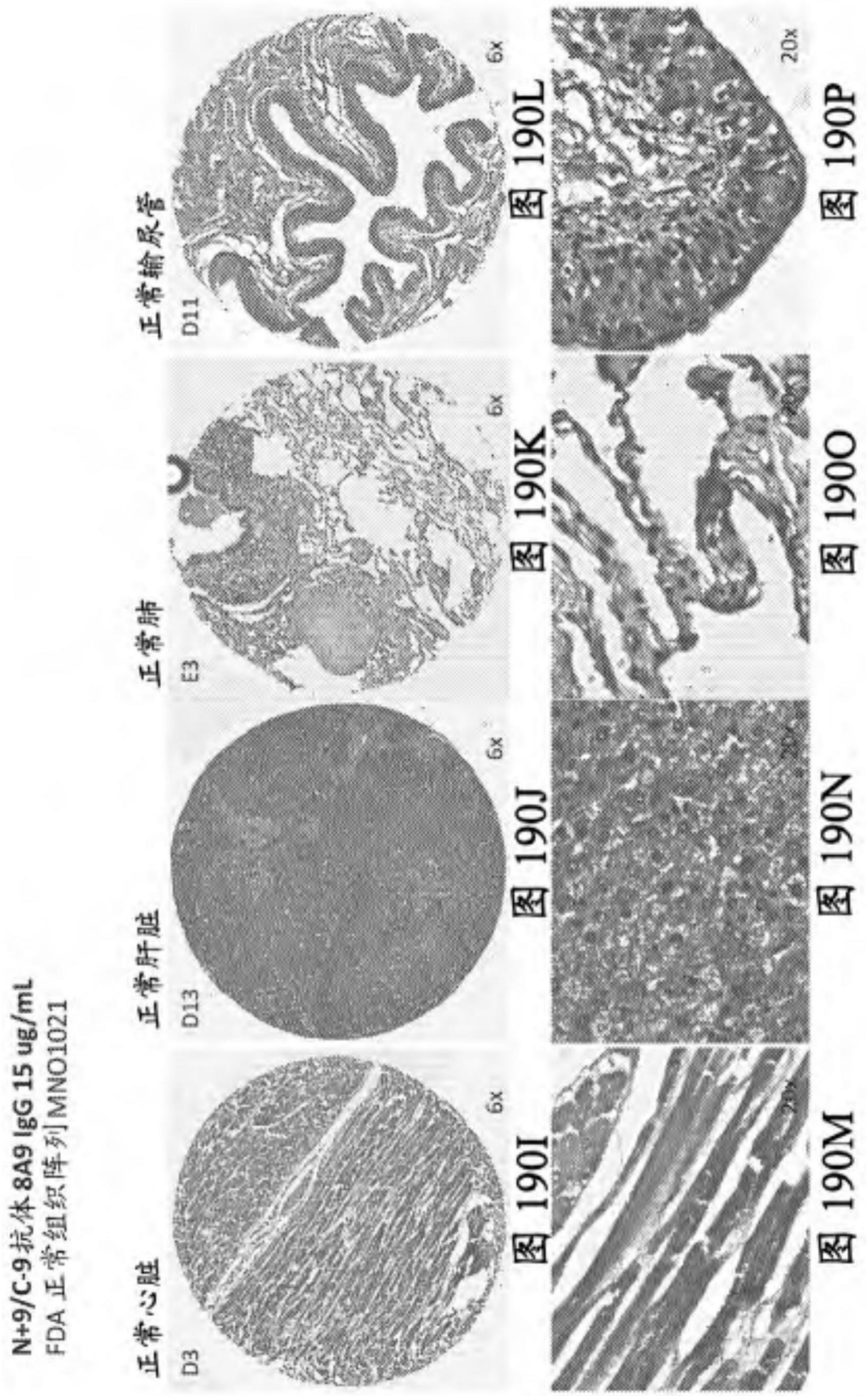
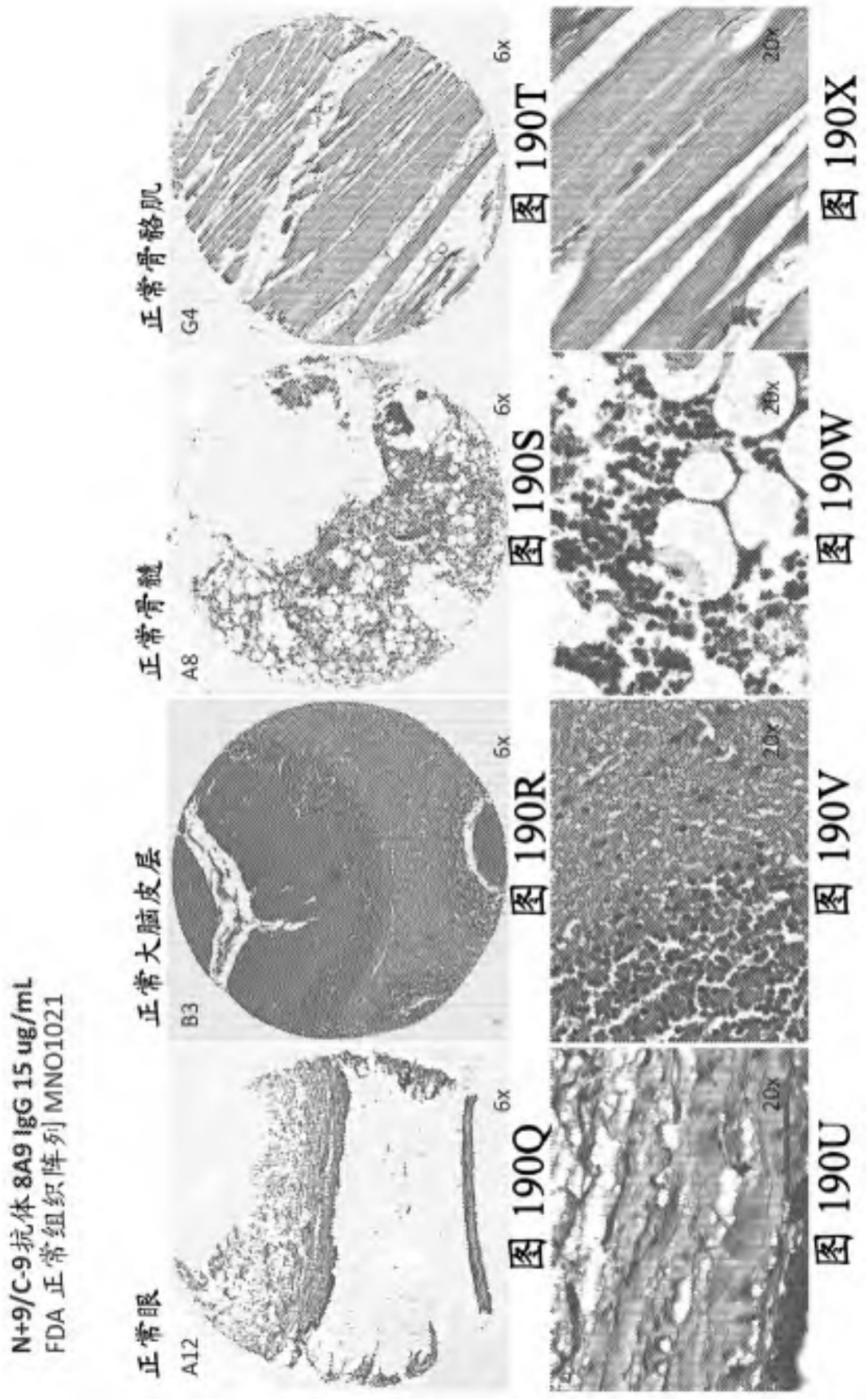


图 190A 图 190B 图 190C 图 190D

图 190E 图 190F 图 190G 图 190H


N+9/C-9抗体8A9 IgG 15 ug/mL
FDA 正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
6x
正常肝脏
D13
6x
正常肺
E3
6x
正常输尿管
D11
6x
图 190I
图 190J
图 190K
图 190L
20x
20x
图 190M
图 190N
图 190O
图 190P


N+9/C-9抗体 8A9 IgG 15 ug/mL
FDA 正常组织阵列 MNO1021
正常眼
A12
6x
图 190Q
正常大脑皮层
B3
6x
图 190R
正常骨骼
A8
6x
图 190S
正常骨骼肌
G4
6x
图 190T
20x
图 190U
20x
图 190V
20x
图 190W
20x
图 190X

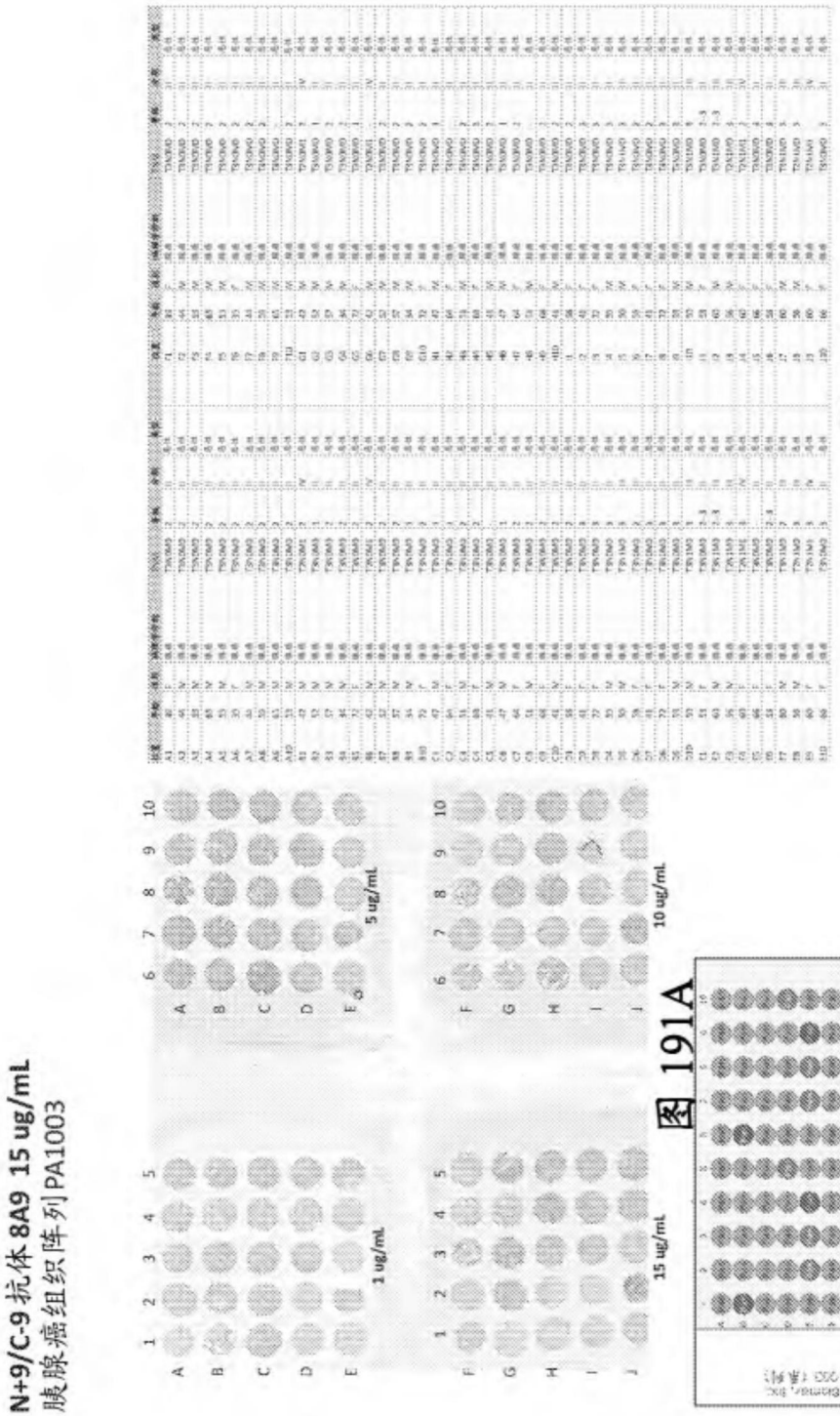


图 191A

图 191B

图 191C

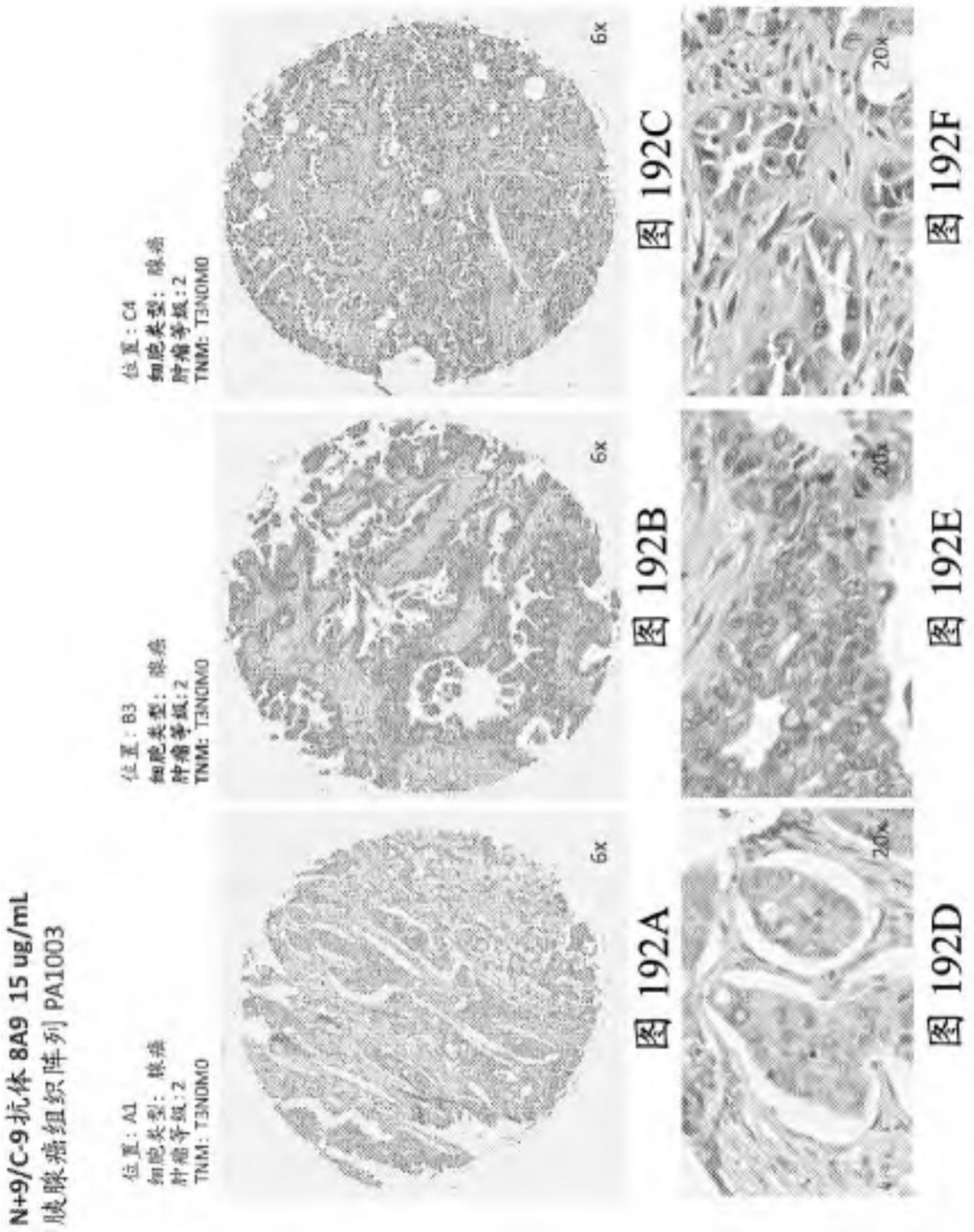


图 192A 图 192B 图 192C

图 192D 图 192E 图 192F

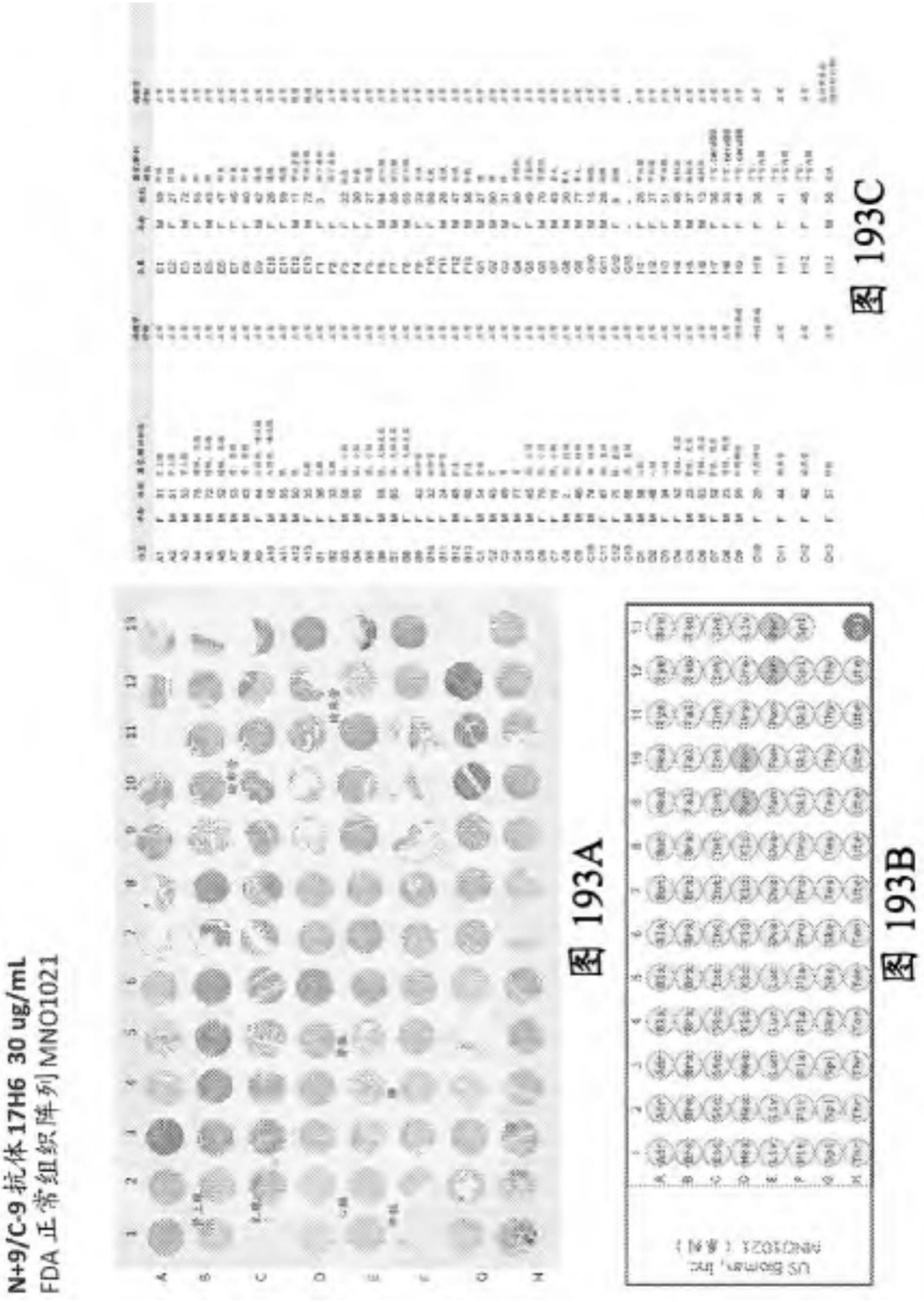
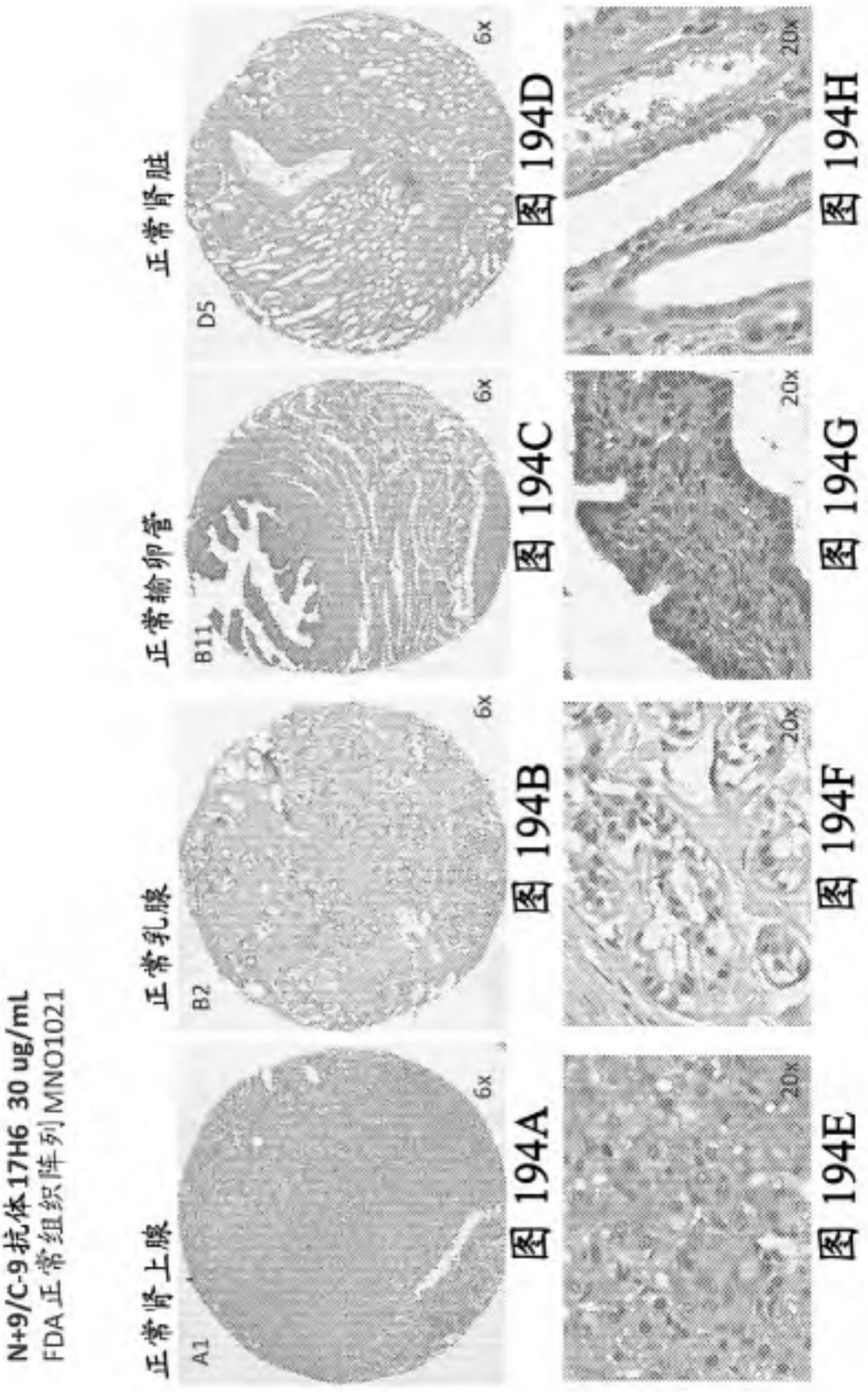
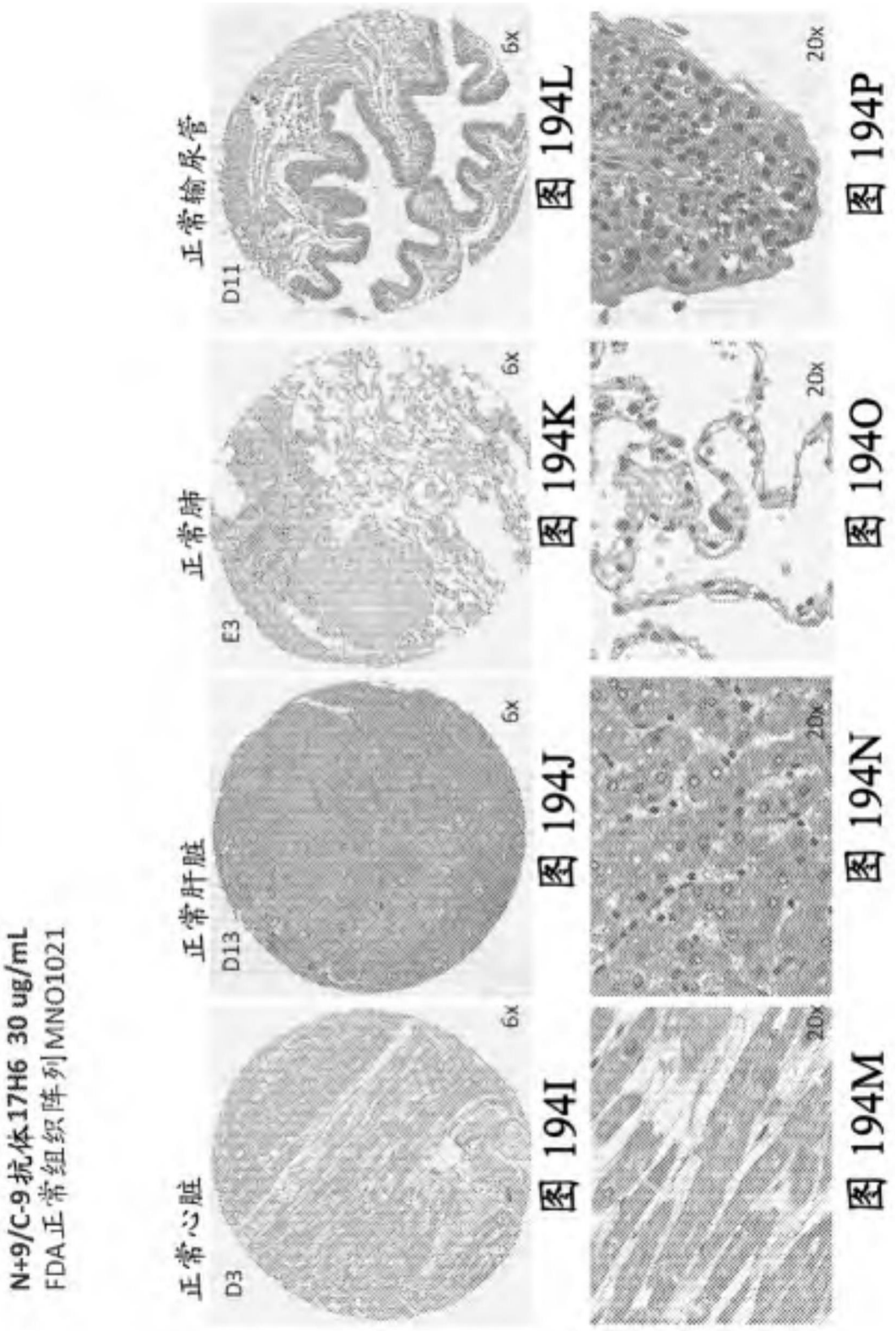


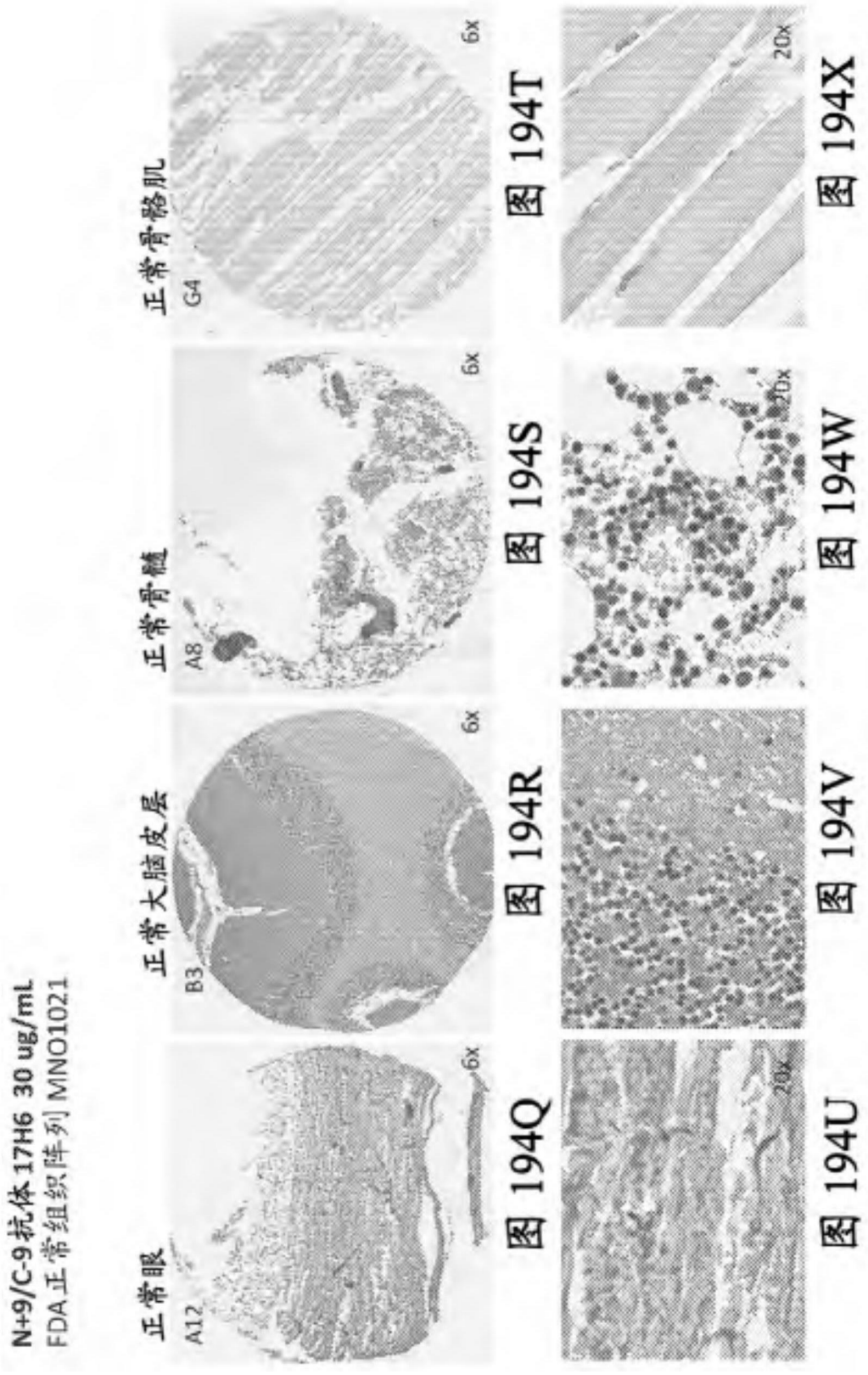
图 193A

图 193B

图 193C


N+9/C-9抗体17H6 30 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
6x
图 194A
正常乳腺
B2
6x
图 194B
正常输卵管
B11
6x
图 194C
正常肾脏
D5
6x
图 194D
20x
图 194E
20x
图 194F
20x
图 194G
20x
图 194H


N+9/C-9抗体17H6 30 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常心脏
D3
6x
图 194I
正常肝脏
D13
6x
图 194J
正常肺
E3
6x
图 194K
正常输尿管
D11
6x
图 194L
20x
图 194M
20x
图 194N
20x
图 194O
20x
图 194P


N+9/C-9 抗体 17H6 30 ug/mL
FDA 正常组织阵列 MNO1021
正常眼
A12
6x
正常大脑皮层
B3
6x
正常骨髓
A8
6x
正常骨骼肌
G4
6x
图 194Q
图 194R
图 194S
图 194T
20x
20x
20x
图 194U
图 194V
图 194W
图 194X

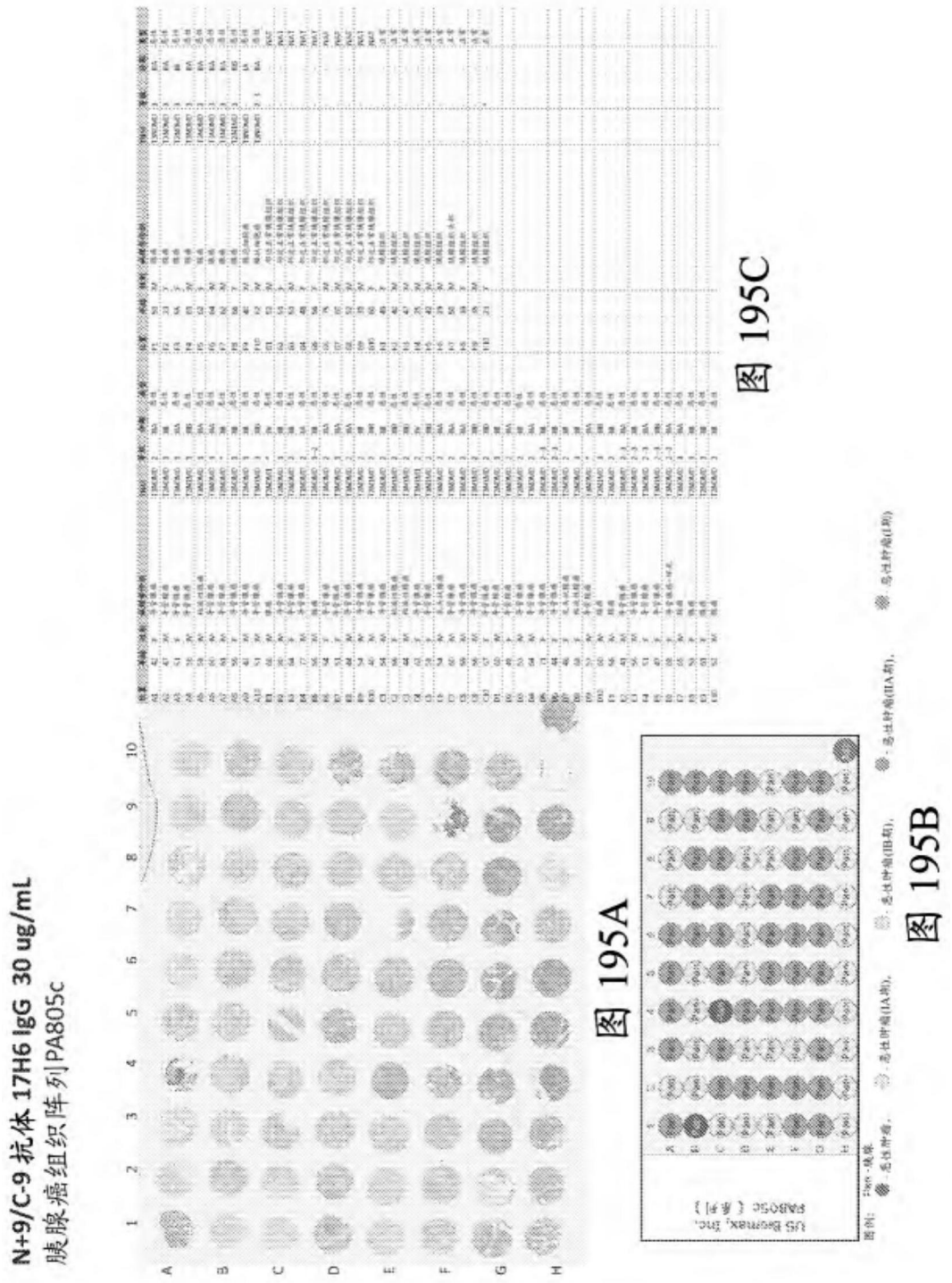
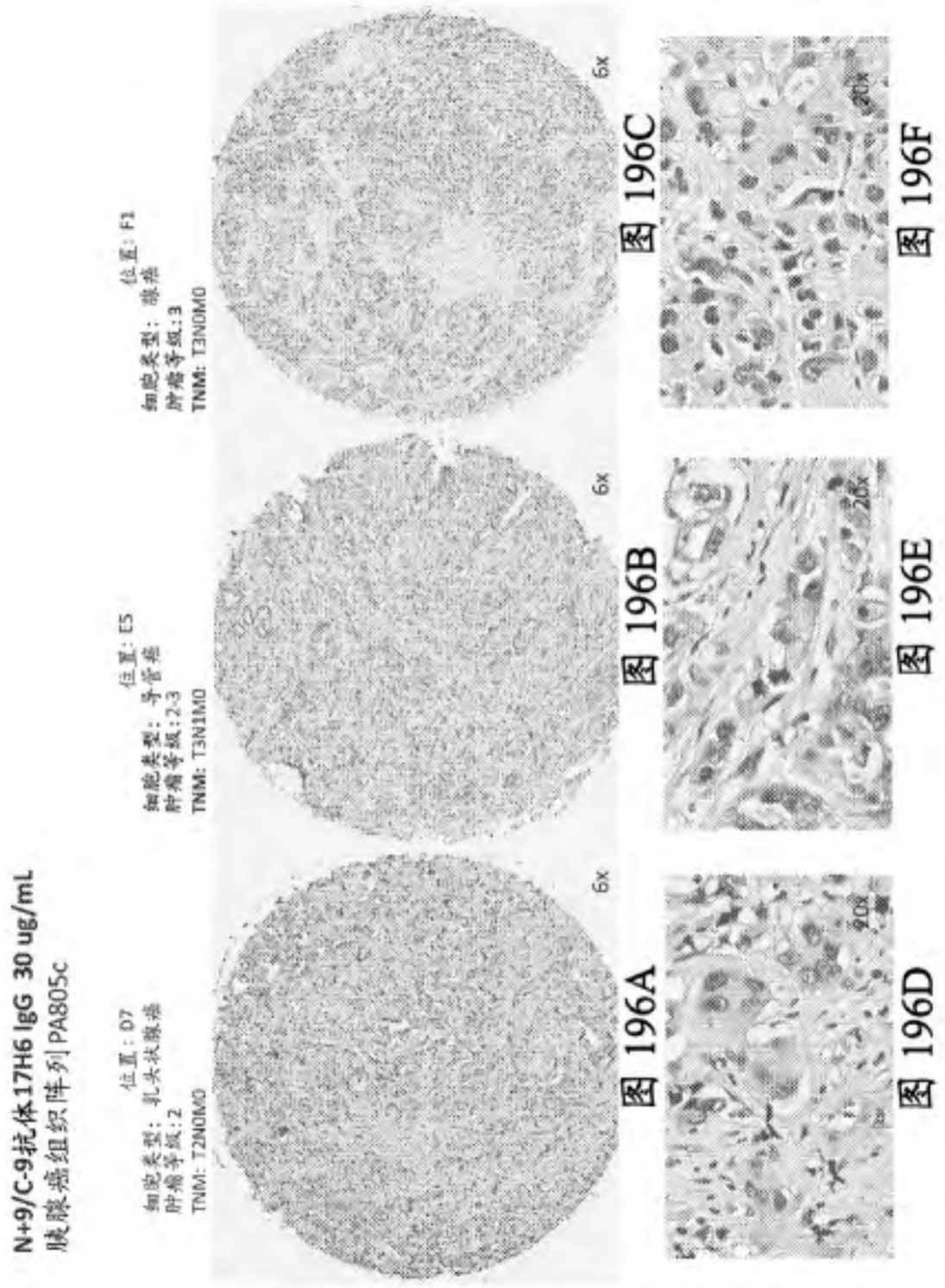


图 195A

图 195B

图 195C


N+9/C-9抗体17H6 IgG 30 ug/mL
胰腺癌组织阵列 PA805c
位置：D7
细胞类型：扎头状腺癌
肿瘤等级：2
TNM: T2N0M0
位置：E5
细胞类型：导管癌
肿瘤等级：2-3
TNM: T3N1M0
位置：F1
细胞类型：腺癌
肿瘤等级：3
TNM: T3N0M0
6x
20x
40x
图 196A
图 196B
图 196C
图 196D
图 196E
图 196F

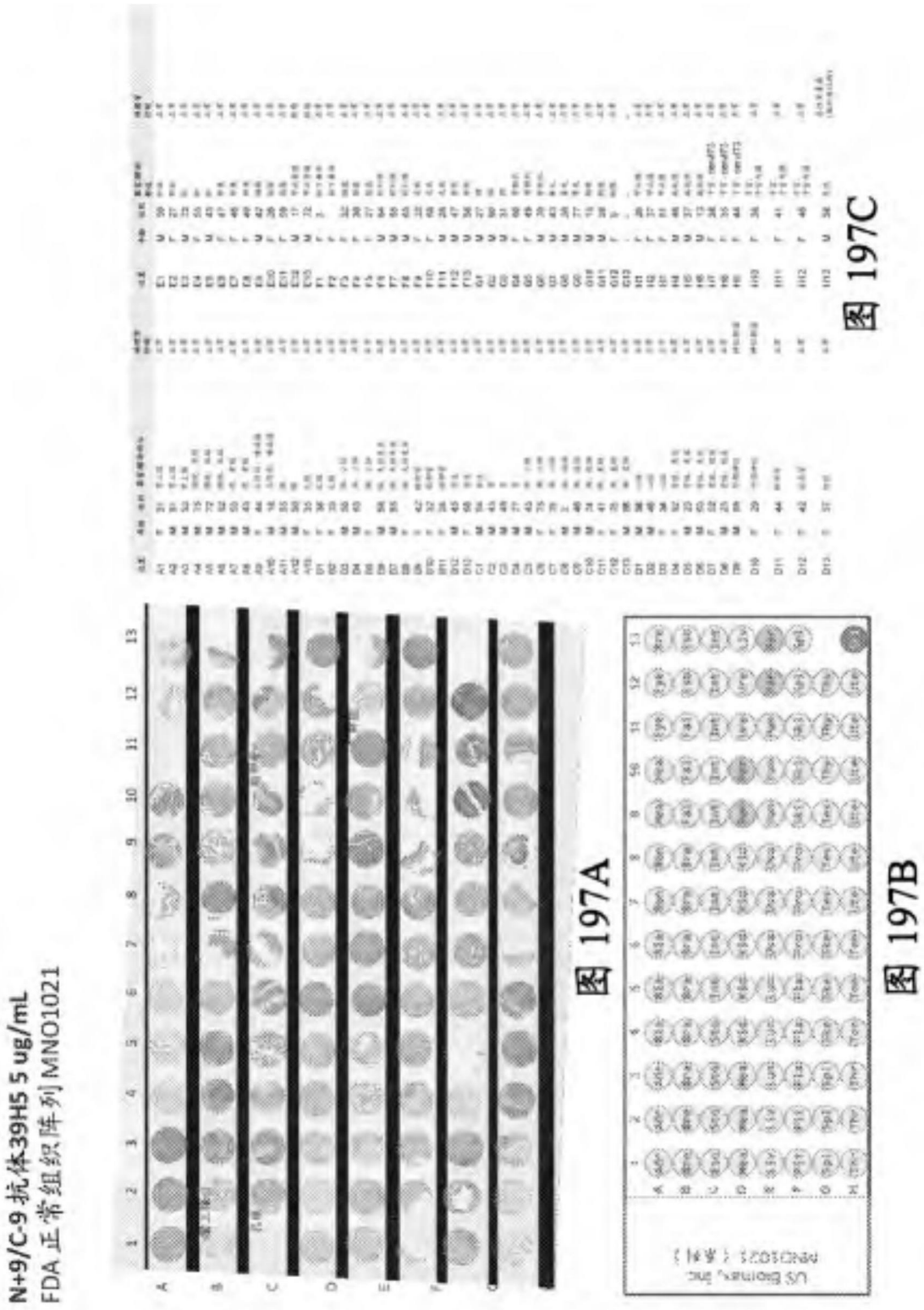
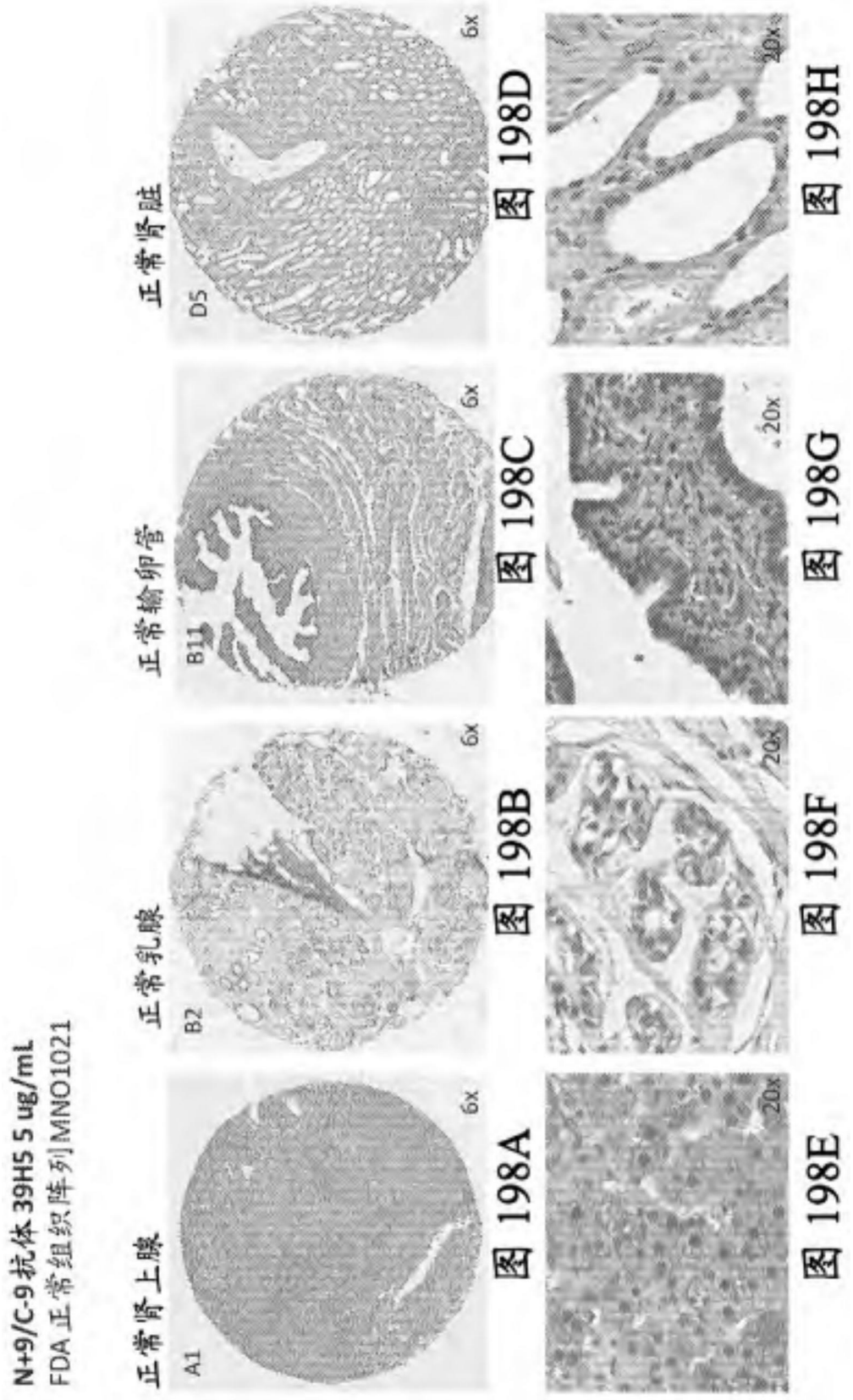


图 197A

图 197B

图 197C


N+9/C-9抗体 39H5 5 ug/mL
FDA正常组织阵列MNO1021
正常肾上腺
A1
6x
图 198A
正常乳腺
B2
6x
图 198B
正常输卵管
B11
6x
图 198C
正常肾脏
D5
6x
图 198D
20x
图 198E
20x
图 198F
20x
图 198G
20x
图 198H

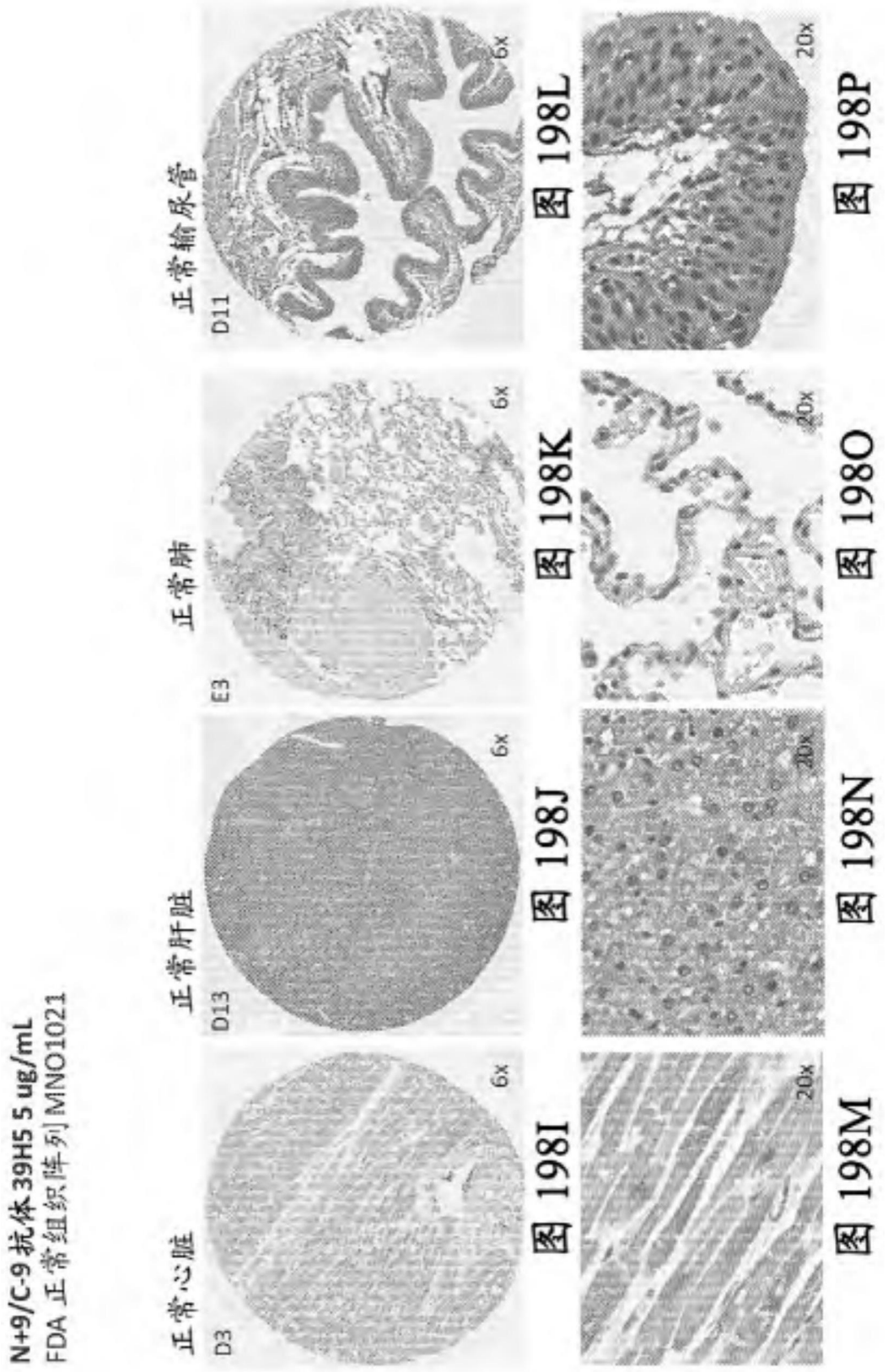


图 198I 图 198J 图 198K 图 198L

图 198M 图 198N 图 198O 图 198P

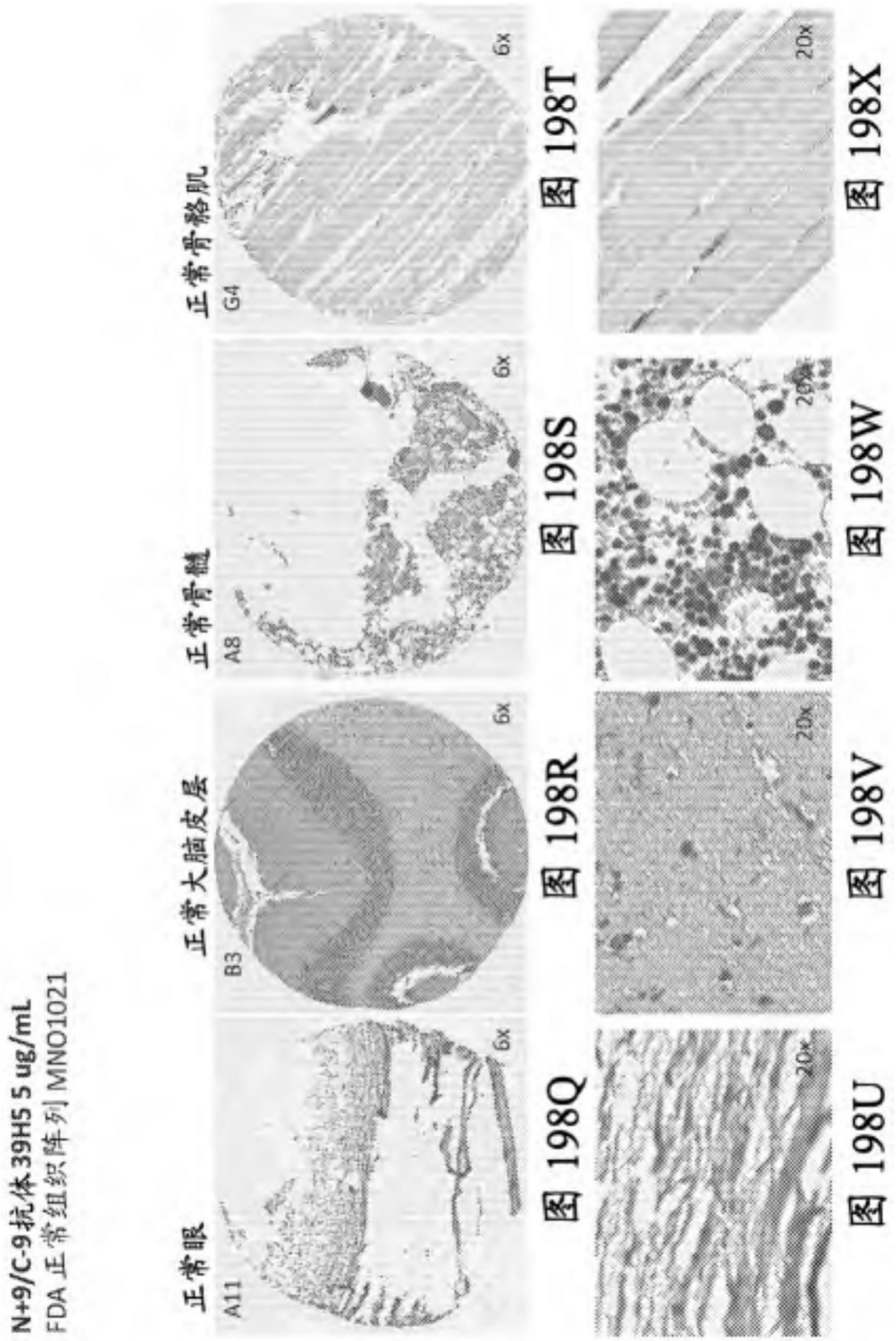


图 198Q 图 198R 图 198S 图 198T

图 198U 图 198V 图 198W 图 198X

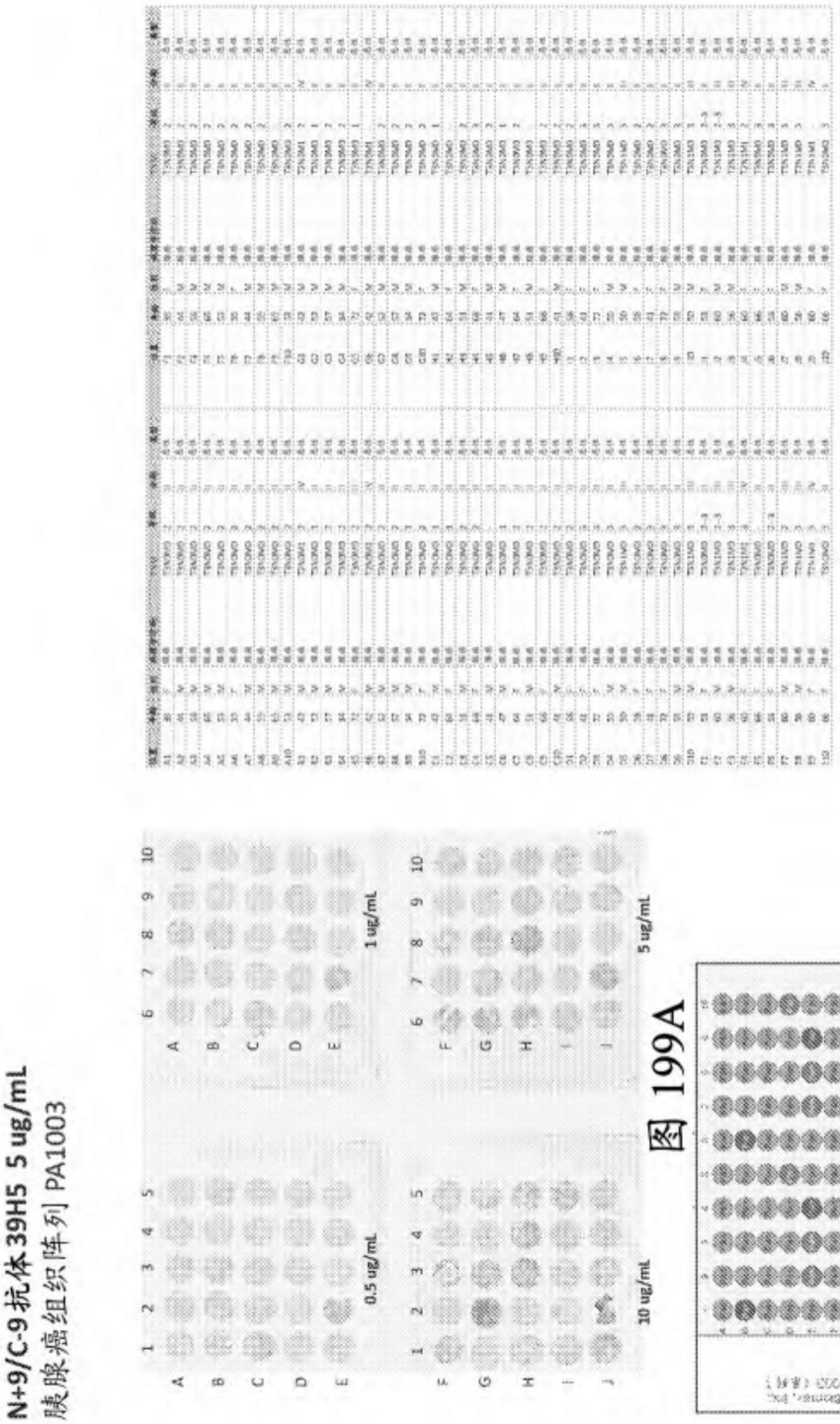


图 199A

图 199B

图 199C

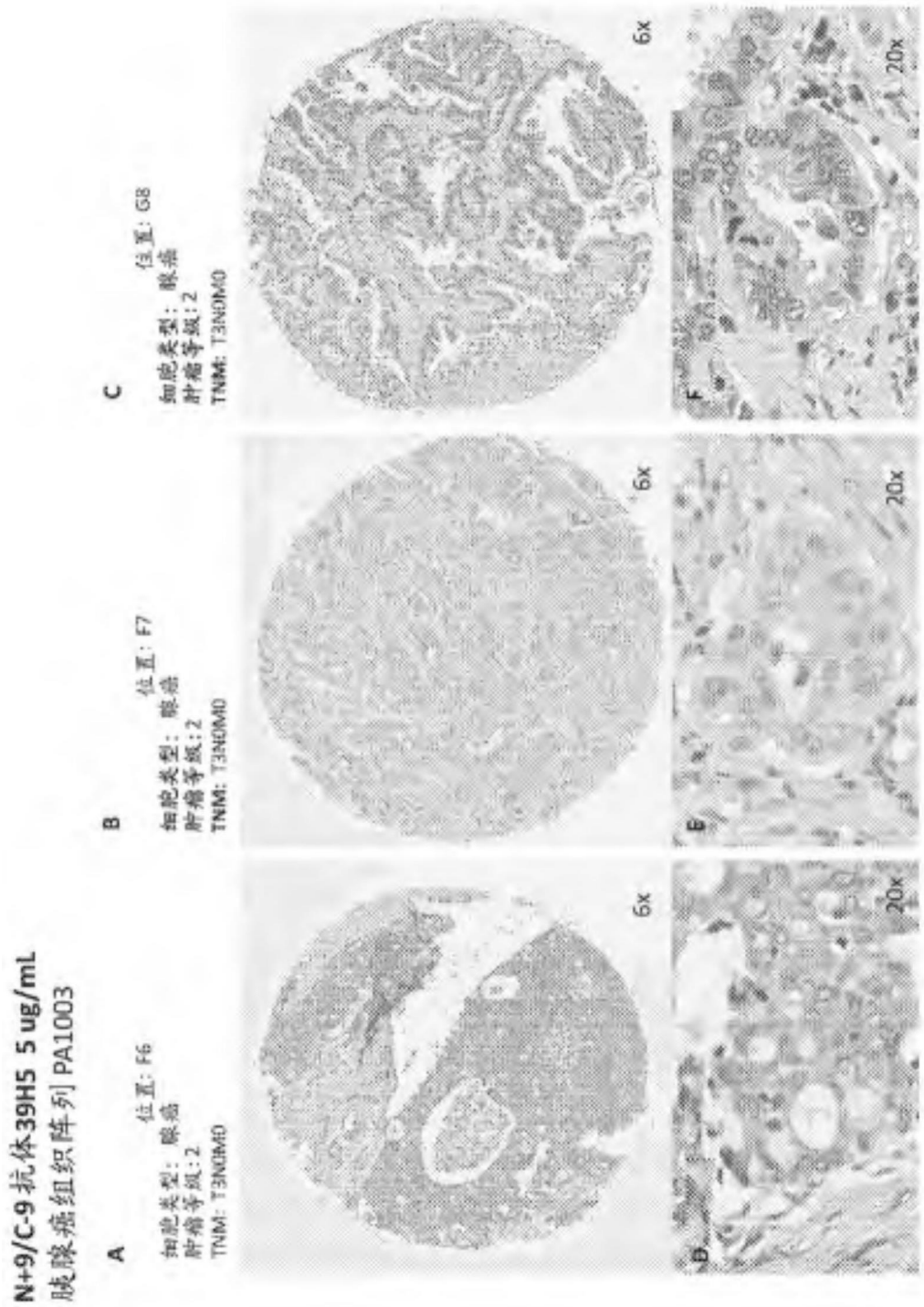

N+9/C-9 抗体39H5 5 ug/mL
胰腺癌组织阵列 PA1003
A
位置: F6
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
B
位置: F7
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
C
位置: G8
细胞类型: 腺癌
肿瘤等级: 2
TNM: T3N0M0
6x
6x
6x
D
20x
E
20x
F
20x

图200

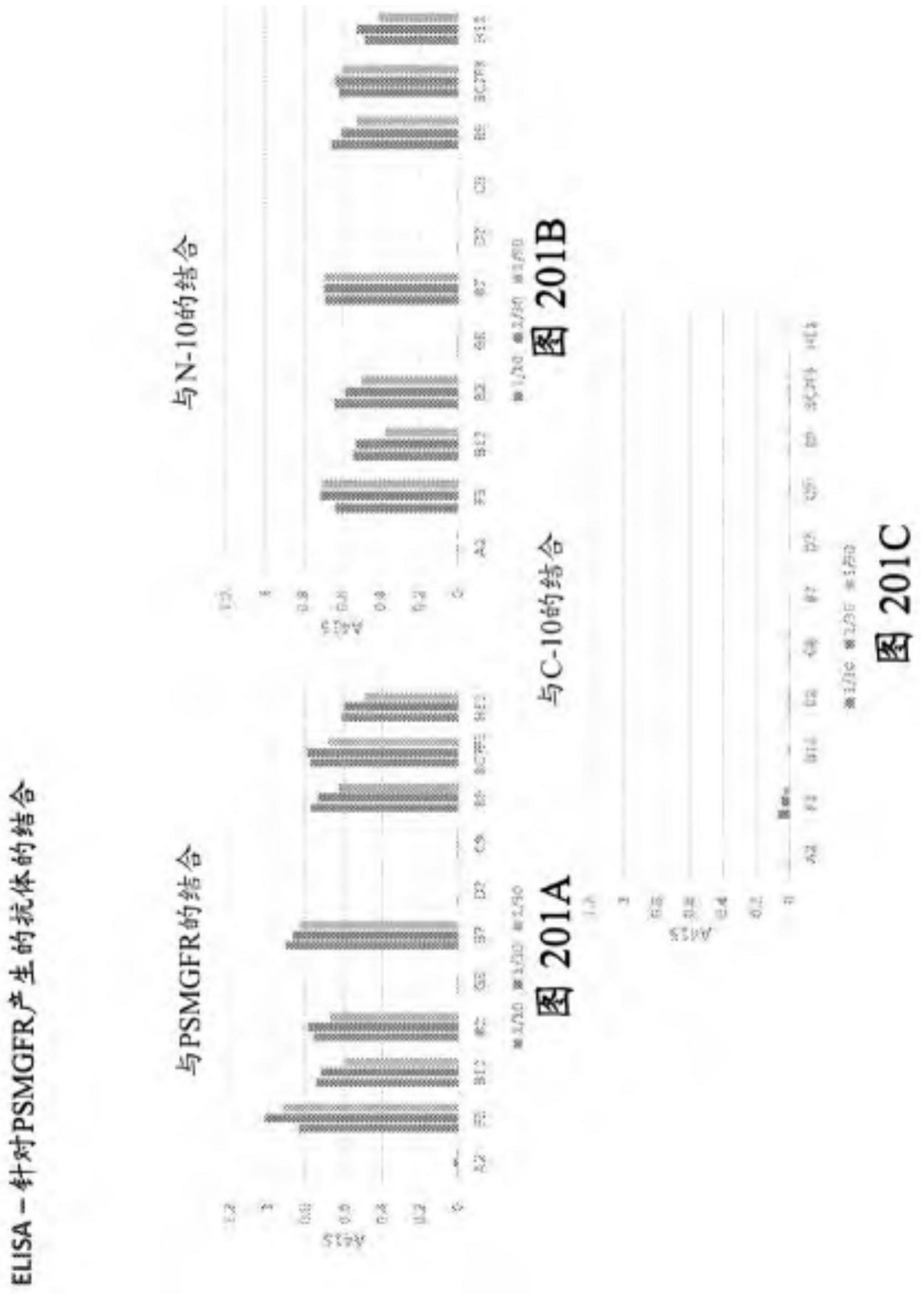


图 201A

图 201B

图 201C

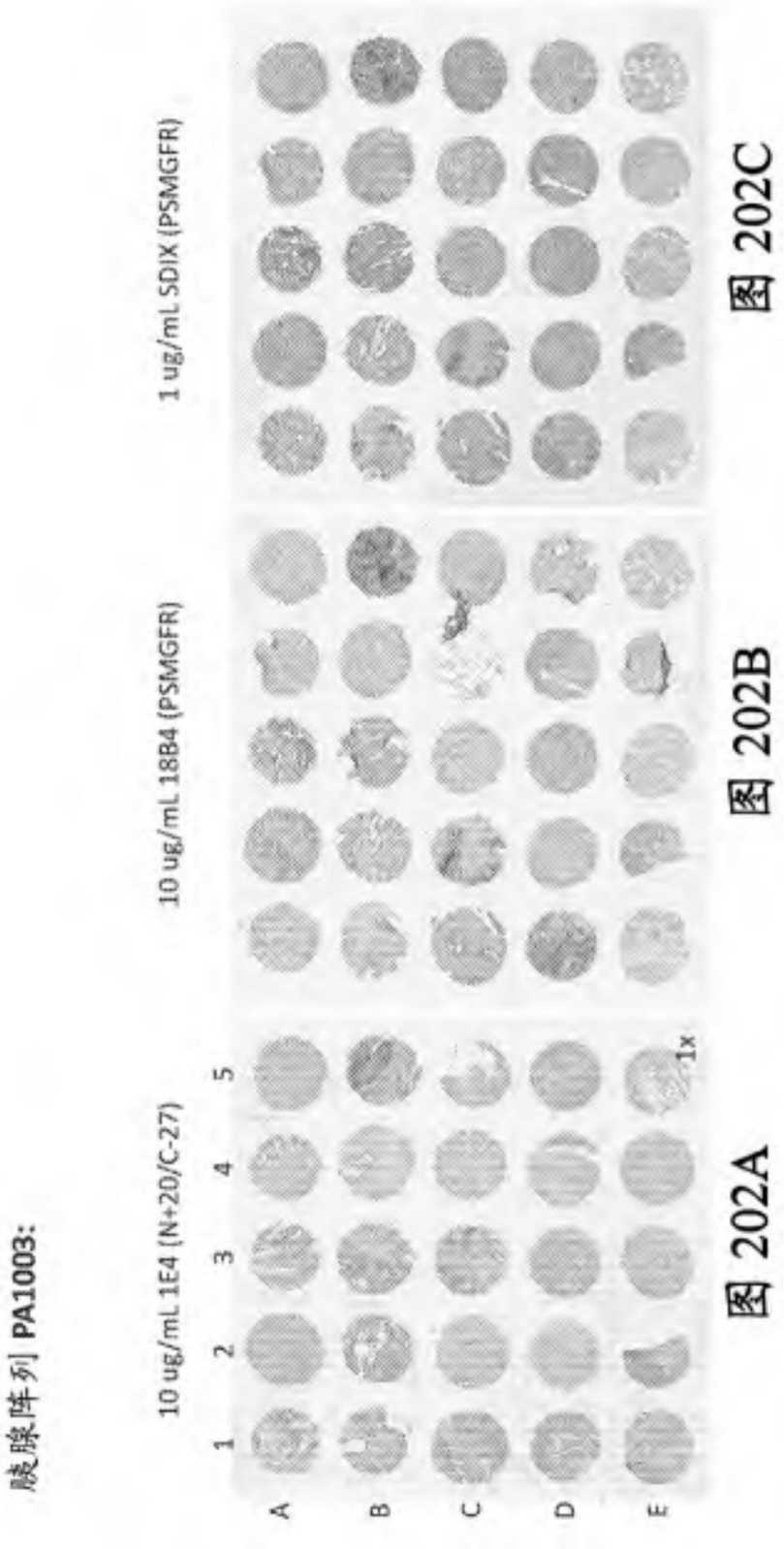


图 202A 图 202B 图 202C

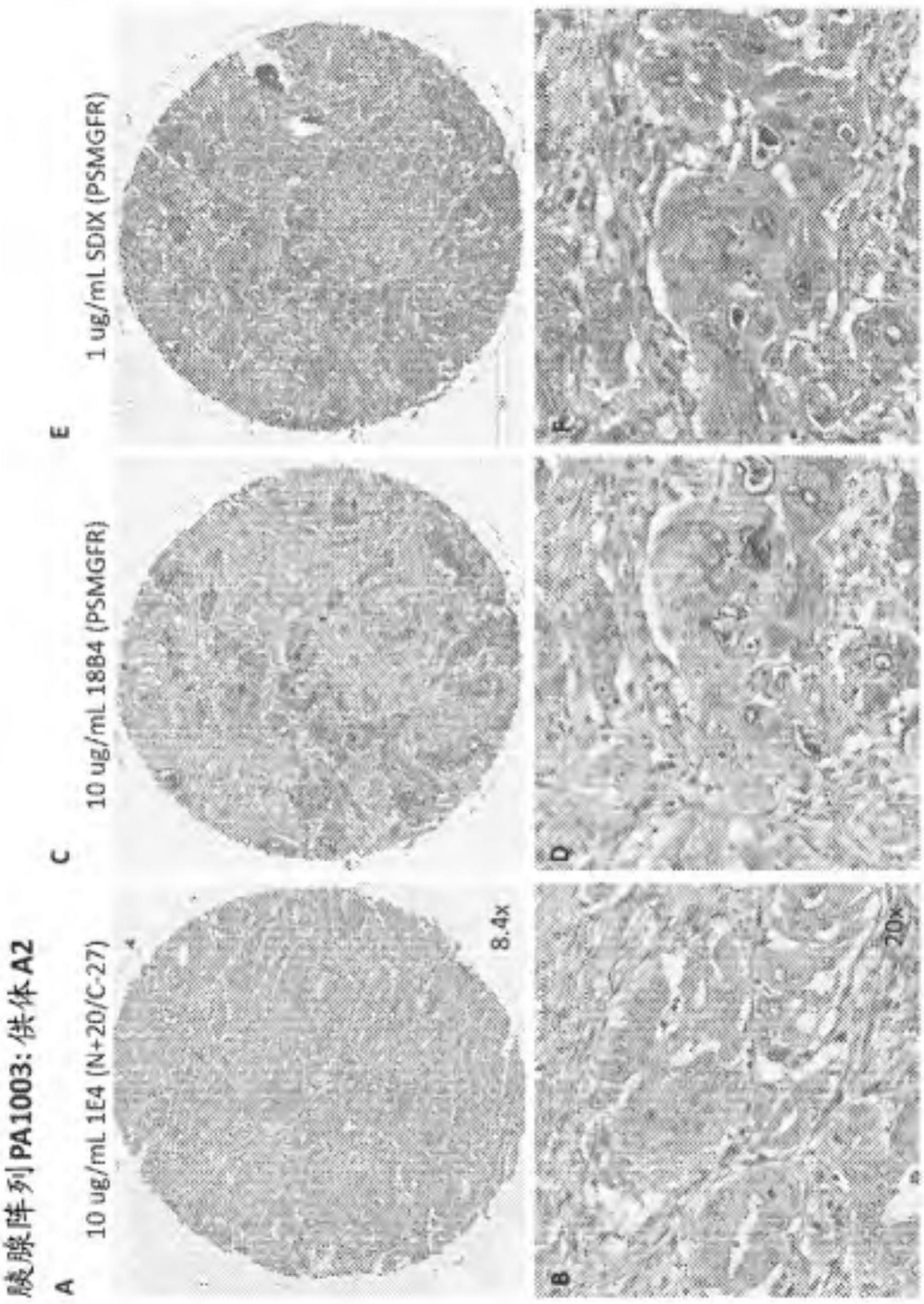

胰腺阵列PA1003: 供体A2
A
10 ug/mL 1E4 (N+2D/C-27)
8.4x
C
10 ug/mL 18B4 (PSMGFR)
E
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
B
20x
D
F

图203

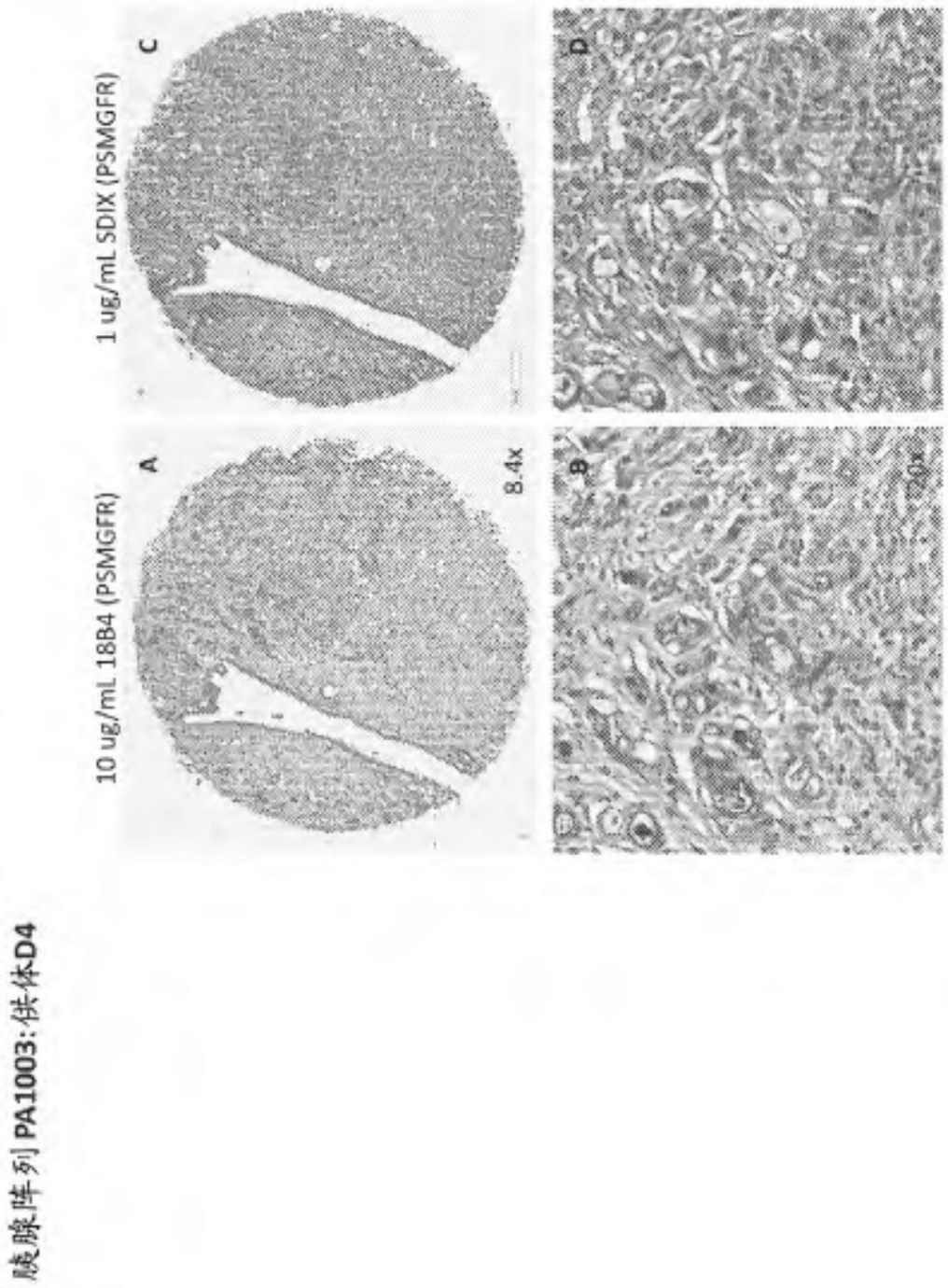

胰腺阵列 PA1003:供体D4
10 ug/mL 18B4 (PSMGFR)
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
A
B
C
D
8.4x
20x

图204

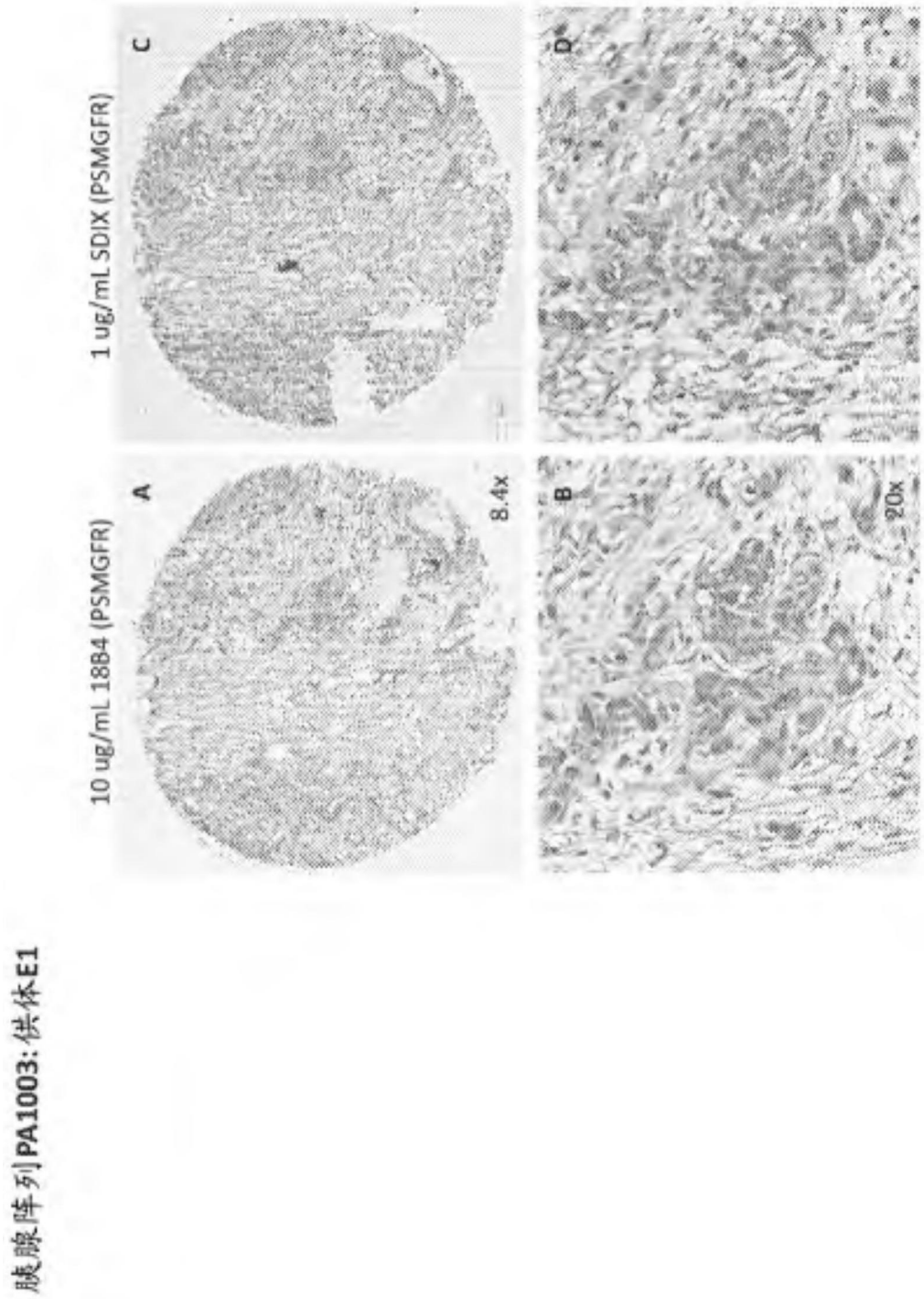

胰腺阵列PA1003:供体E1
10 ug/mL 18B4 (PSMGFR)
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
A
B
C
D
8.4x
20x

图205

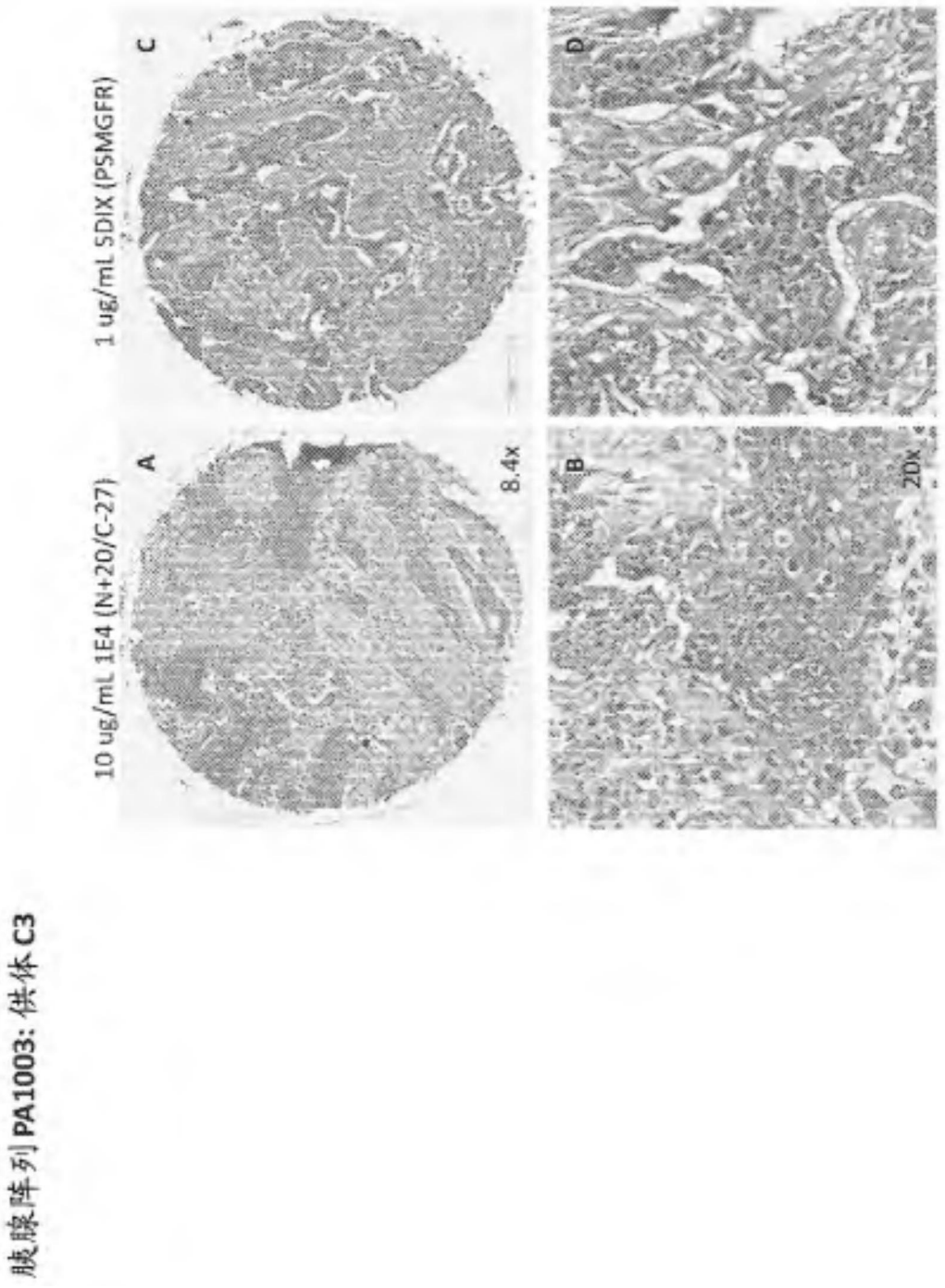

胰腺阵列 PA1003: 供体 C3
10 ug/mL 1E4 (N+20/C-27)
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
A
B
C
D
8.4x
20x

图206

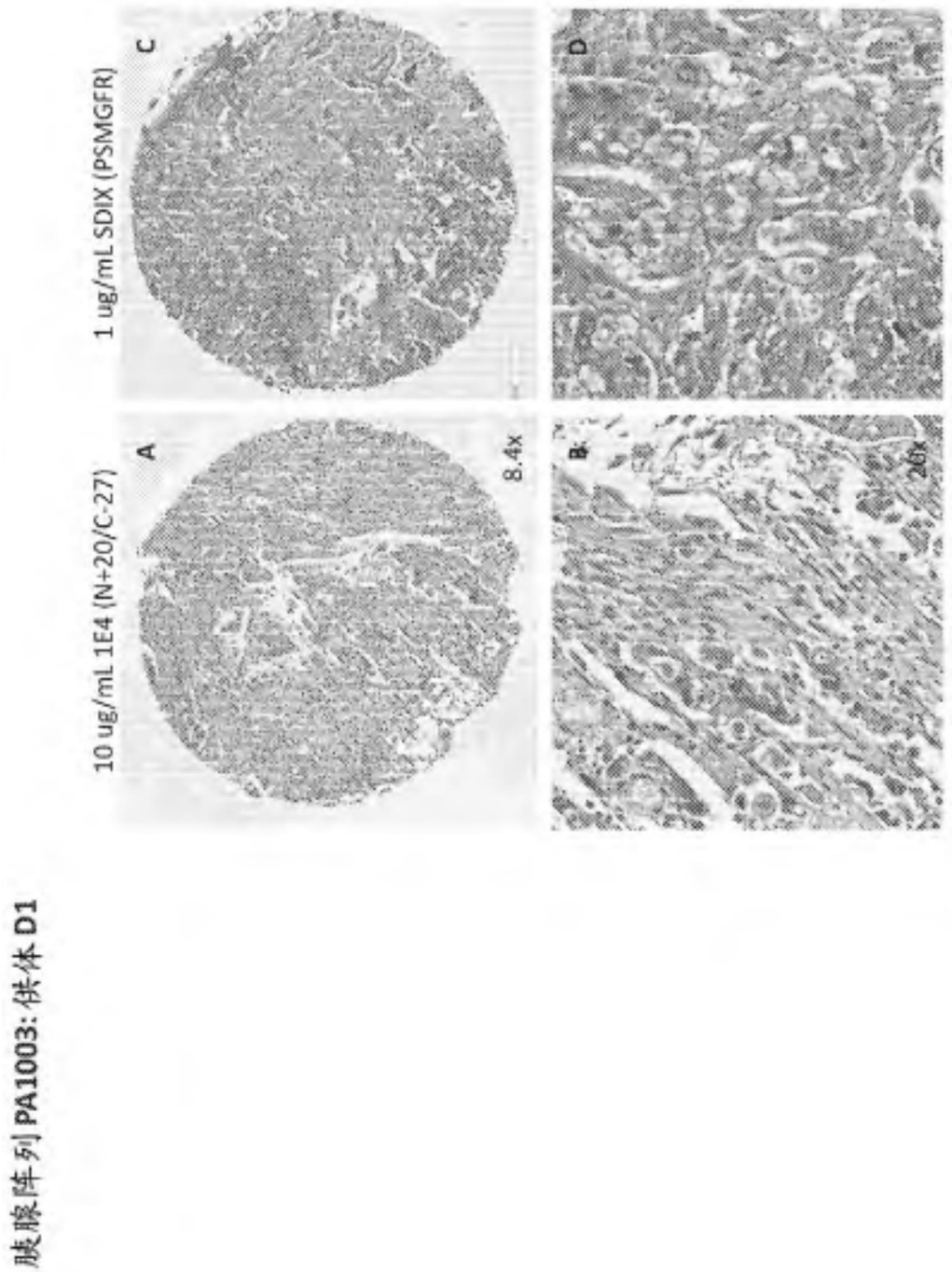

胰腺阵列 PA1003: 供体 D1
10 ug/mL 1E4 (N+20/C-27)
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
A
B
C
D
8.4x
20x

图207

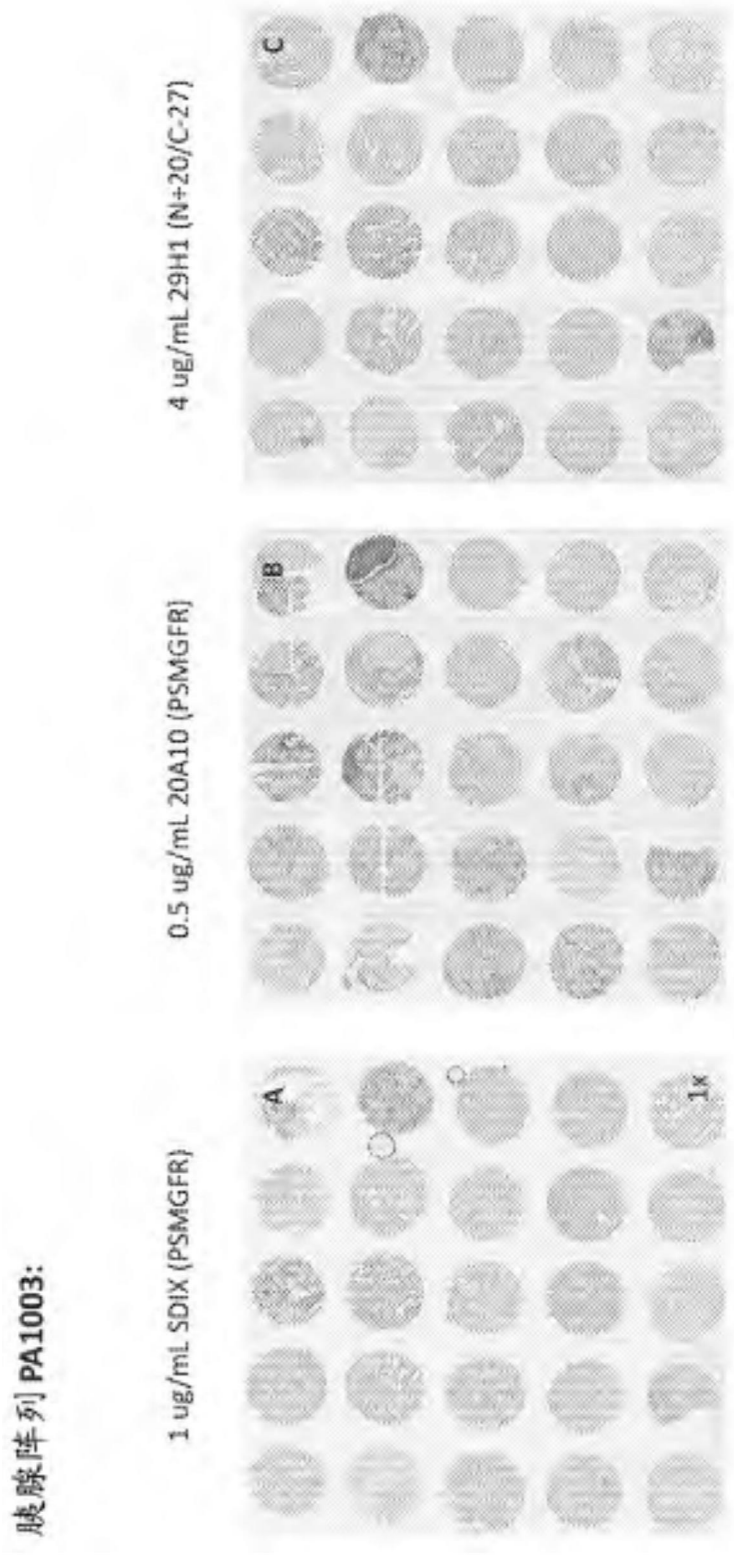

胰腺阵列 PA1003:
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
0.5 ug/mL 20A10 (PSMGFR)
4 ug/mL 29H1 (N+20/C-27)
A
B
C
1x

图208

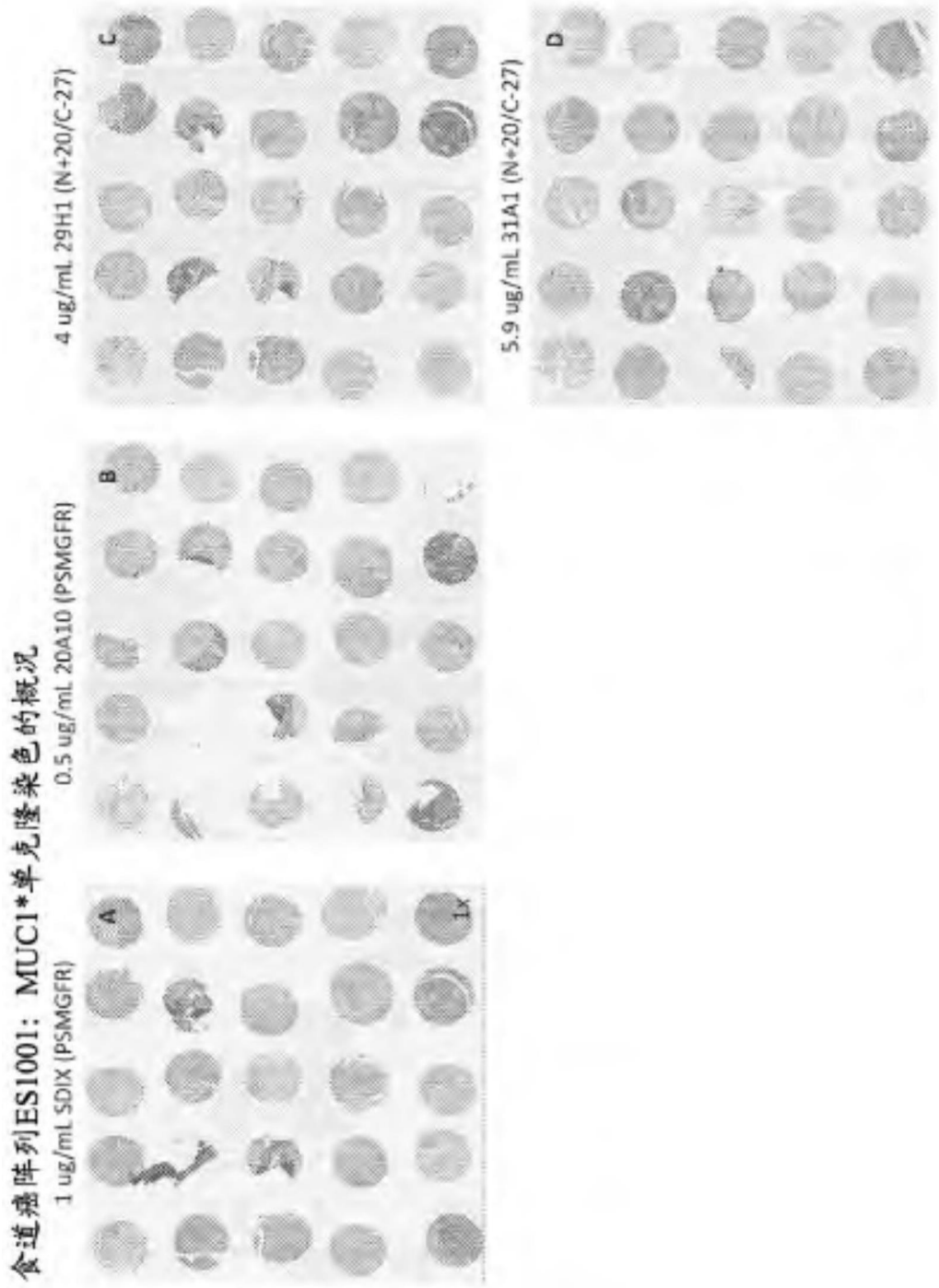

食道癌阵列ES1001：MUC1*单克隆染色的概况
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
0.5 ug/mL 2DA10 (PSMGFR)
4 ug/mL 29H1 (N+20/C-27)
5.9 ug/mL 31A1 (N+20/C-27)
A
B
C
D
1x

图209

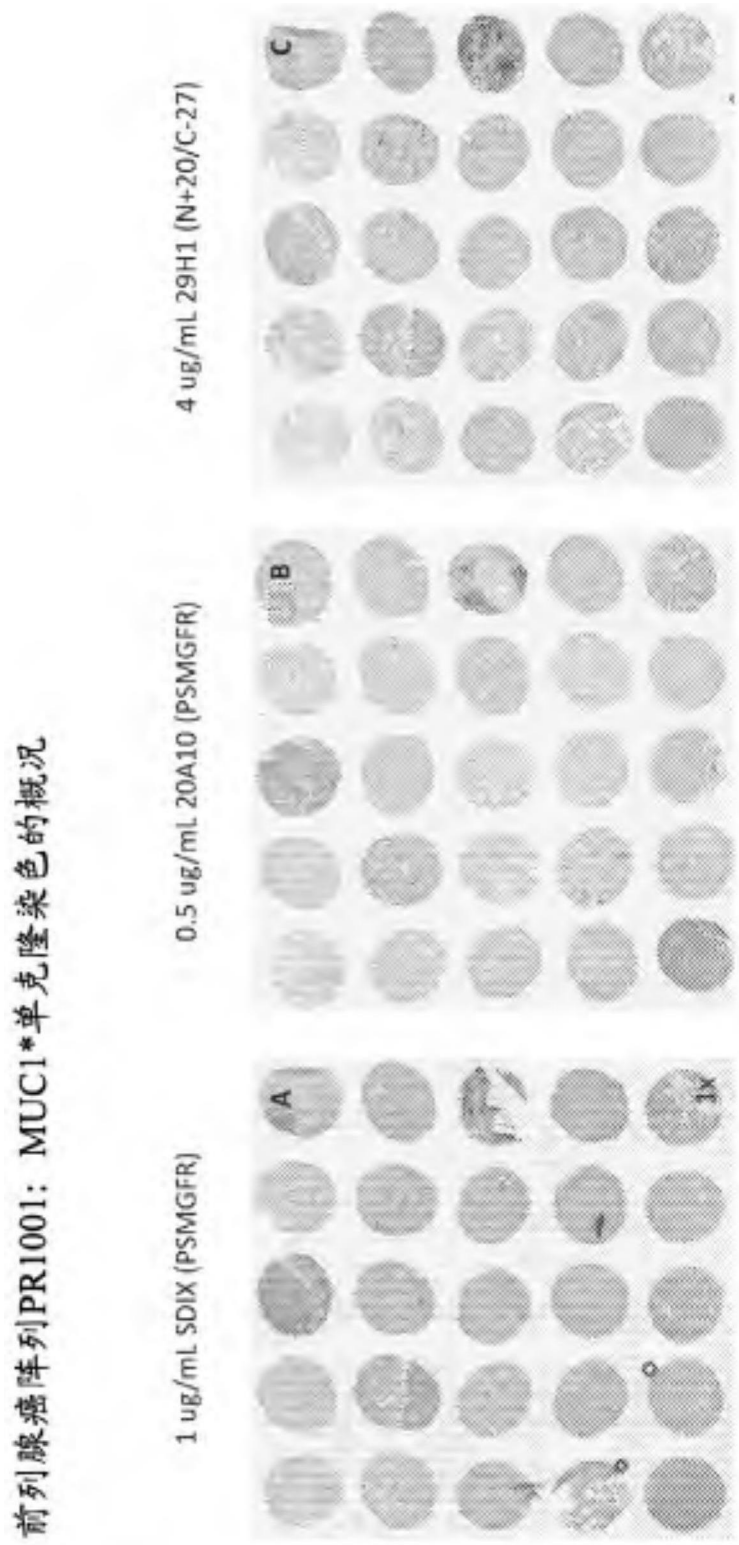
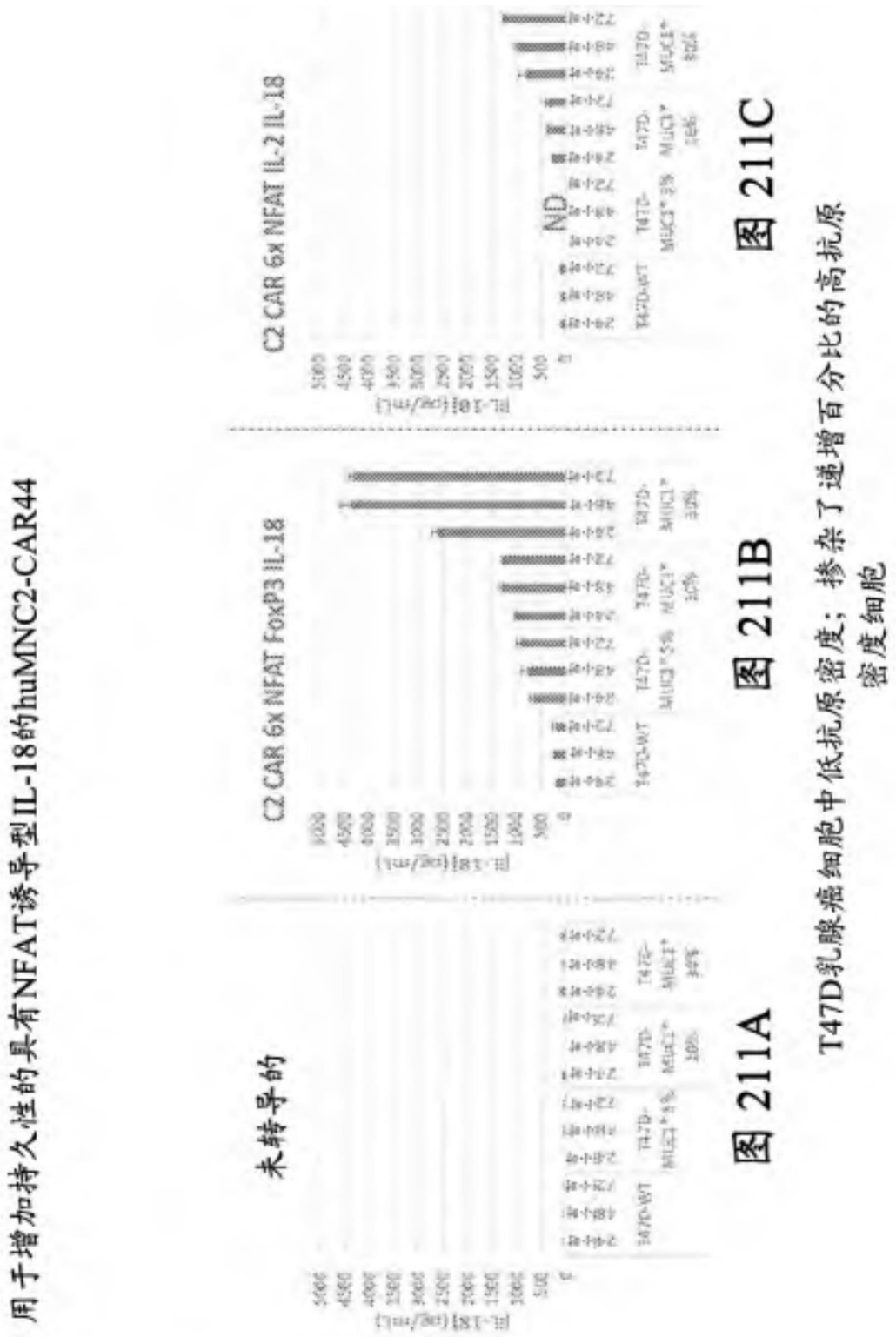

前列腺癌阵列PR1001：MUC1*单克隆染色的概况
1 ug/mL SDIX (PSMGFR)
0.5 ug/mL 20A10 (PSMGFR)
4 ug/mL 29H1 (N+20/C-27)
A
B
C
1x

图210


用于增加持久性的具有NFAT诱导型IL-18的huMNC2-CAR44
未转导的
C2 CAR 6x NFAT FoxP3 IL-18
C2 CAR 6x NFAT IL-2 IL-18
ND
图 211A
图 211B
图 211C
T47D乳腺癌细胞中低抗原密度；掺杂了递增百分比的高抗原密度细胞

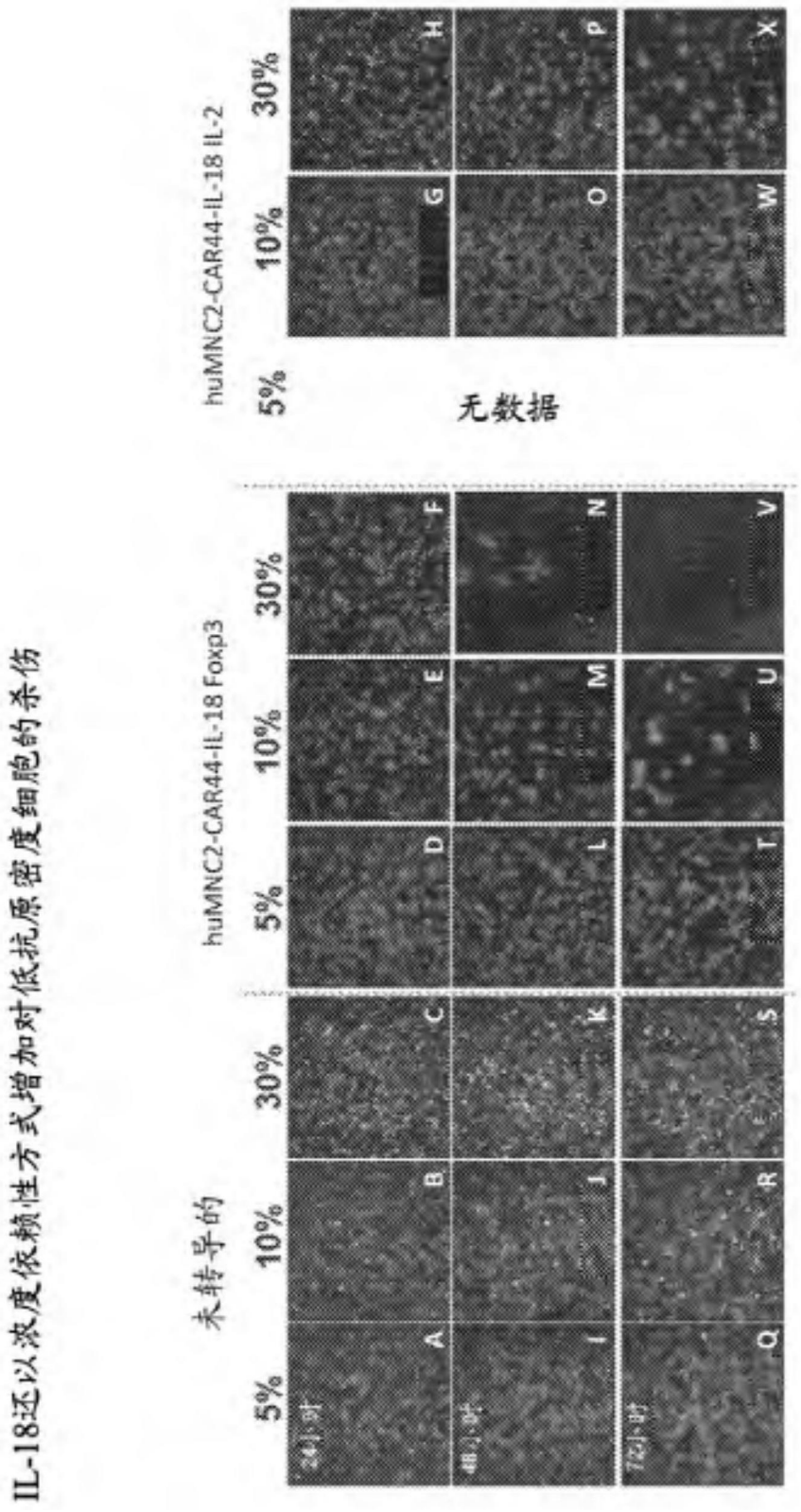

IL-18还以浓度依赖性方式增加对低抗原密度细胞的杀伤
未转导的
huMNC2-CAR44-IL-18 Foxp3
huMNC2-CAR44-IL-18 IL-2
5%
10%
30%
24小时
48小时
72小时
无数据

图212

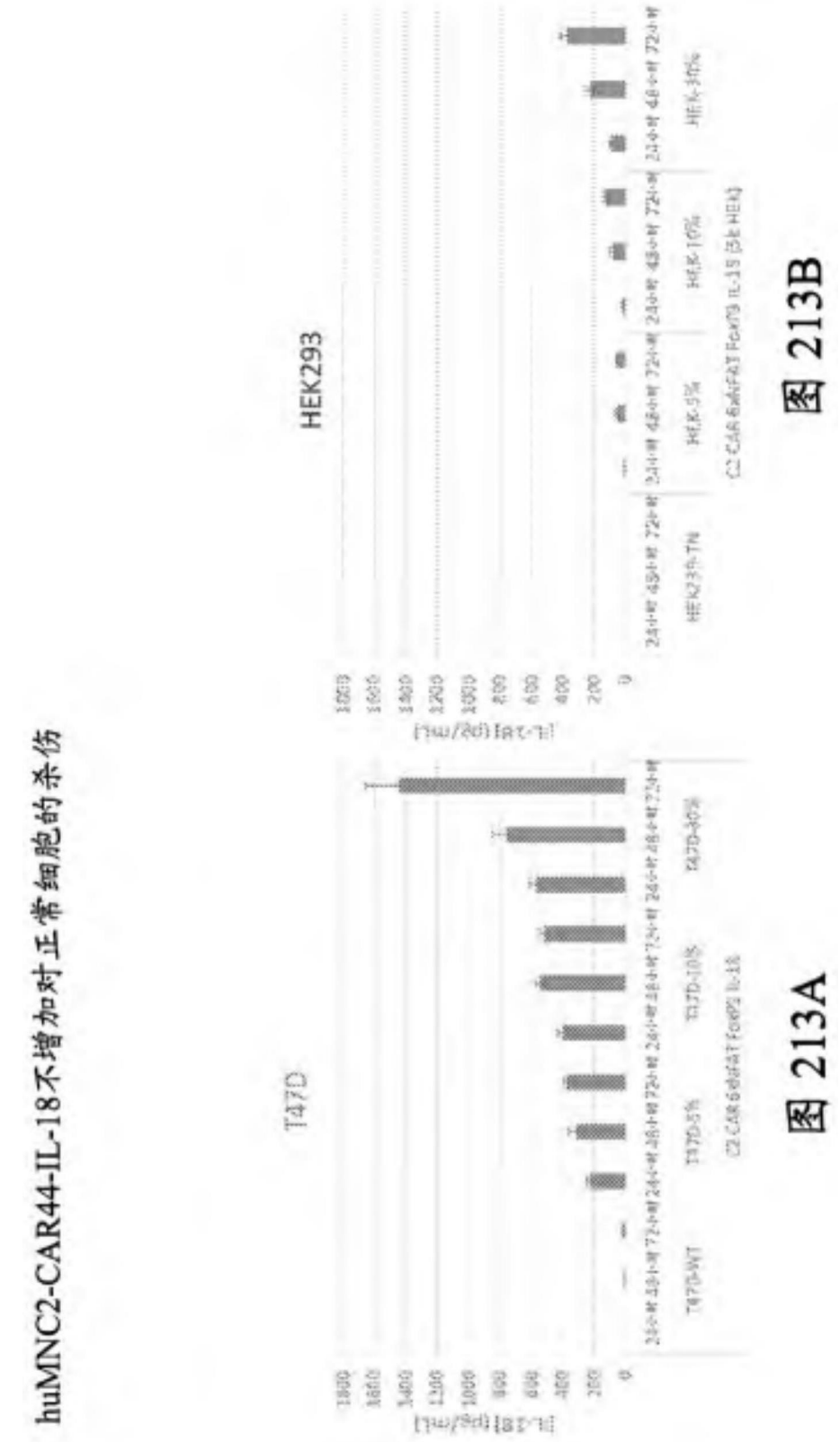

huMNC2-CAR44-IL-18不增加对正常细胞的杀伤
T47D
HEK293
IL-2 (pg/mL)
T47D-WT
T47D-5%
T47D-10%
T47D-40%
HEK293-TN
HEK-5%
HEK-10%
HEK-40%
C2 CAR 6-shRNA FoxP3 IL-18
C2 CAR 6-shRNA FoxP3 IL-18 (5k HEK)

图 213A

图 213B

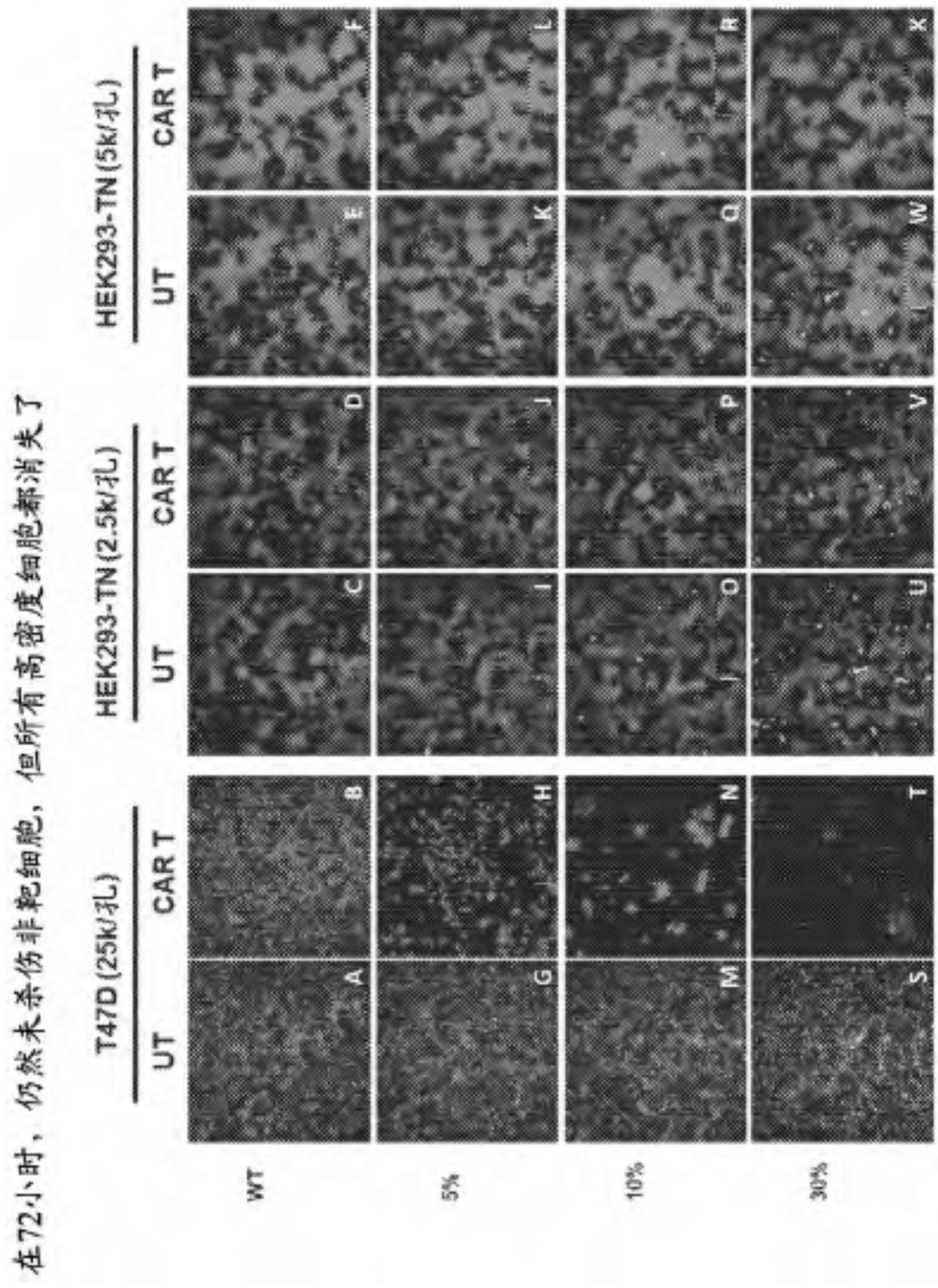

在72小时，仍然未杀伤非靶细胞，但所有高密度细胞都消失了
T47D (25k/孔)
HEK293-TN (2.5k/孔)
HEK293-TN (5k/孔)
UT
CAR T
WT
5%
10%
30%
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X

图214

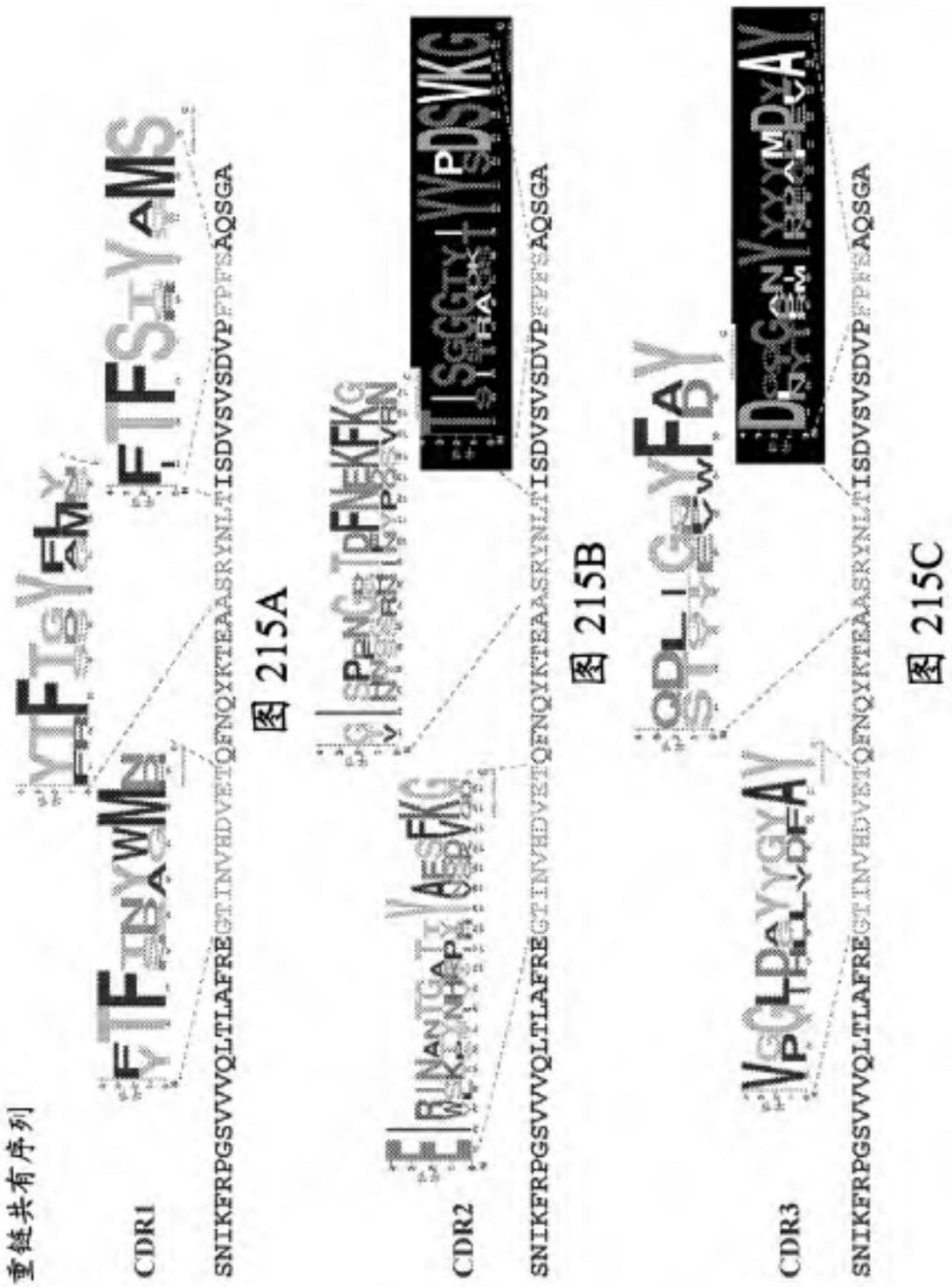


图 215A

图 215B

图 215C



图 216A



图 216B



图 216C