



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116731180 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 12

(21) 申请号 202310854068.5

司

(22) 申请日 2018.06.22

(72) 发明人 欧勒·奥尔森 菲尔·谭 夏冬
戴维·耶利曼
布莱恩·科瓦切维奇
比尔·布雷迪 布莱尔·伦肖
高泽人 朱义

(30) 优先权数据

62/524,554 2017.06.25 US
62/524,557 2017.06.25 US
62/524,558 2017.06.25 US
62/545,603 2017.08.15 US
62/551,035 2017.08.28 US
62/551,032 2017.08.28 US
62/551,065 2017.08.28 US

(74) 专利代理机构 北京京万通知识产权代理有限公司 11440
专利代理师 许天易 徐小琴

(62) 分案原申请数据

201880038332.5 2018.06.22

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

(71) 申请人 西雅图免疫公司

地址 美国华盛顿州雷德蒙德市东北95街
15318号

申请人 成都百利多特生物药业有限责任公

权利要求书1页 说明书42页 附图5页

(54) 发明名称

抗ROR1抗体及其制备和使用方法

(57) 摘要

本申请提供了抗ROR1单克隆抗体、其抗原结合部分、其治疗组合物和/或编码其的核酸,以及它们在治疗癌症和其他T细胞功能障碍中上调T细胞功能以增强细胞介导的免疫应答的用途。

免疫编号	天数	抗原	佐剂		每只兔子的剂量
			第1组	第2组	
1	0	人ROR1 ECD	完全弗氏	Titermax	30 µg
2	7	人ROR1细胞	Alum/CpG 2007	Alum/CpG 2007	10 × 10 ⁶
3	14	小鼠ROR1 ECD	不完全弗氏	Titermax	10 µg
4	21	小鼠ROR1 细胞	Alum/CpG 2007	Alum/CpG 2007	10 × 10 ⁶
5	28	人ROR1 ECD	不完全弗氏	Titermax	10 µg
6	37	人ROR1细胞	无佐剂-仅IP	无佐剂-仅IP	10 × 10 ⁶

1. 一种对人ROR1具有结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段,其包含与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:132具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

2. 根据权利要求1所述的分离的mAb或抗原结合片段,其中所述同源性百分比不小于98%。

3. 根据权利要求1所述的分离的mAb或抗原结合片段,其对ROR1具有Kd不大于70nM的结合亲和力。

4. 根据权利要求1所述的分离的mAb或抗原结合片段,其显示一种或多种选自以下的功能特性:与人ROR1的高亲和力结合、抑制人ROR1的活性、诱导细胞凋亡、调节EGFR信号途径、上调EMT基因、增强T细胞活化、刺激抗体应答、逆转免疫抑制细胞的抑制功能或其组合。

5. 根据权利要求4所述的分离的mAb或抗原结合片段,其中所述增强T细胞活化包括T细胞增殖、IFN- γ 和/或IL-2分泌或其组合。

6. 根据权利要求1所述的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是人源化抗体、嵌合抗体或重组抗体。

7. 根据权利要求1所述的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是IgG。

8. 根据权利要求1所述的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段包含Fv、Fab、F(ab')₂、scFV或scFV2片段。

9. 根据权利要求1所述的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是双特异性抗体、三特异性抗体或多特异性抗体。

10. 一种具有人ROR1结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段的IgG1重链,其包含与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:131具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

抗ROR1抗体及其制备和使用方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请号:2018800383325;发明名称:抗ROR1抗体及其制备和使用方法)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2017年8月28日提交的美国临时专利申请No.62551035、2017年8月28日提交的美国临时专利申请No.62551032、2017年6月25日提交的美国临时专利申请No.62524554、2017年6月25日提交的美国临时专利申请No.62524557、2017年6月25日提交的临时专利申请No.62524558、2017年8月15日提交的美国临时专利申请No.62545603、2017年8月28日提交的美国临时专利申请No.62551032和2017年8月28日提交的美国临时专利申请No.62551065的优先权,其全部公开内容通过引用明确地并入本文。

技术领域

[0004] 本申请一般涉及抗体技术领域,更具体地涉及抗ROR1抗体的制备和使用。

背景技术

[0005] 癌症是全世界的主要健康问题。仅在美国,据估计,2016年就诊断出了1,685,210例新癌症病例,并有595,690例死亡(<http://www.cancer.gov>)。因此,任何可降低癌症严重性或死亡率的药剂都是理想的。

[0006] 在免疫系统中,通过由抗原呈递细胞(APC)呈递的外源抗原肽通过T细胞受体(TCR)递送的初级信号,可以活化静息T细胞以应答抗原。除了该初级信号之外,还存在进一步影响T细胞应答的次级正、负共刺激信号。完整的T细胞激活需要次级正信号(Lafferty等人, *Ausl. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 5327-42(1975))。负的次级信号可导致T细胞抑制和耐受。

[0007] 酪氨酸蛋白激酶跨膜受体ROR1,也称为神经营养酪氨酸激酶受体相关1(NTRKR1),是一种在人类中由ROR1基因编码的酶。(参见Masiakowski P和Carroll RD, *J. Bio. Chem.* 267(36):26181-90.1992;Reddy UR, et al, *癌基因(Oncogene)*. 13(7):1555-9(1996))。ROR1是受体酪氨酸激酶样孤儿受体(ROR)家族的成员。最近已证明ROR1在卵巢癌干细胞上表达,在卵巢癌干细胞上它似乎在体外促进迁移/侵袭或球体形成和免疫缺陷小鼠的肿瘤移植中发挥功能作用。用ROR1(UC-961)特异性人源化mAb治疗可以抑制卵巢癌细胞迁移、形成球体或移植免疫缺陷小鼠的能力。此外,这种治疗抑制肿瘤异种移植物的生长,反之,肿瘤异种移植植物移植免疫缺陷小鼠的能力降低,并且相对缺乏具有CSC特征的细胞,表明UC-961治疗可损害CSC更新。总之,这些研究表明卵巢CSCs表达ROR1,其可以作为抗CSC治疗的靶。(参见Zhang S等人, *PNAS*. 111(48):17266-71(2014))。

[0008] ROR1在正常成人组织中低水平表达的许多恶性肿瘤中表达。与ROR1的生理功能非常相似,ROR1在癌症中可具有激酶活性依赖性或非依赖性功能,这可能是共受体或效应蛋白的组织特异性表达的结果。ROR1基因敲除、EGFR信号增强和ROR1介导的EMT基因上调诱导细胞凋亡支持了ROR1在癌症进展中起重要作用的观点。需要进一步研究以阐明ROR1过表达的肿瘤特异性机制和ROR1对癌症的起始和进展的贡献。

发明内容

[0009] 一方面,本公开尤其提供了抗ROR1单克隆抗体、其抗原结合部分、其治疗组合物和/或编码其的核酸。

[0010] 在一个实施方案中,本公开提供特异性结合人ROR1的一种或多种分离的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。在一个实施方案中,分离的一种或多种mAb或抗原结合片段包括具有本文公开的序列的抗原肽序列。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段选自本文公开的序列。

[0011] 在一个实施方案中,分离的单克隆抗体(mAb)或抗原结合片段具有与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:132具有同源性百分比的氨基酸序列。在一个实施方案中,同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%、99%。

[0012] 在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段对ROR1的结合亲和力K_d不大于30nM、40nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM或100nM。在一个实施方案中,ROR1是人ROR1。

[0013] 在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段可以表现出一种或多种功能特性。功能特性的实例包括但不限于与ROR1的高亲和力结合、增强T细胞活化、刺激抗体应答的能力和/或逆转免疫抑制细胞如T调节细胞的抑制功能的能力。在一个实施方案中,增强T细胞活化包括T细胞增殖、IFN- γ 和/或IL-2分泌、或其组合。在一个实施方案中,免疫抑制细胞包括调节细胞。

[0014] 在一些实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段可包括人构架区。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段可包括人源化抗体、嵌合抗体或重组抗体。

[0015] 在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段是IgG。在一个实施方案中,抗原结合片段可包括Fv、Fab、F(ab')₂、scFV或scFV2片段。在一个实施方案中,分离的mAb可以是双特异性抗体、三特异性抗体或多特异性抗体。

[0016] 在一个实施方案中,本申请提供了对ROR1和IgG1重链具有结合特异性的分离的mAb或抗原结合片段。IgG重链包含与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:131具有同源性百分比的氨基酸序列。该同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0017] 在一个实施方案中,本申请提供了对ROR1和 κ 轻链具有结合特异性的分离的mAb或抗原结合片段。在一个实施方案中, κ 轻链包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:119或SEQ ID NO:127有同源性百分比的氨基酸序列。该同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0018] 在一个实施方案中,本申请提供了对ROR1和可变轻链具有结合特异性的分离的mAb或抗原结合片段。可变轻链包含与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:120或SEQ ID NO:128具有同源性百分比的氨基酸序列。该百分比同源性不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0019] 在一个实施方案中,本申请提供了对ROR1和可变重链具有结合特异性的分离的mAb或抗原结合片段。可变重链包含与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:124或SEQ ID NO:132具有同源性百分比的氨基酸序列。同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0020] 本申请还提供了编码本文公开的分离的mAb或抗原结合片段的至少一部分的分离的核酸。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段与IgG1重链SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:131具有同源性百分比。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段与κ轻链:SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:119或SEQ ID NO:127具有同源性百分比。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段与可变轻链:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:120或SEQ ID NO:128具有同源性百分比。在一个实施方案中,分离的mAb或抗原结合片段与可变重链:SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:124或SEQ ID NO:132具有同源性百分比。该同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0021] 本申请还提供了含有编码与本文公开的氨基酸序列具有同源性百分比的氨基酸序列的分离的核酸的表达载体。同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。在一个实施方案中,载体可在细胞中表达。

[0022] 本申请还提供了包含编码与本文公开的氨基酸序列具有同源性百分比的氨基酸序列的核酸的宿主细胞。该同源性百分比不小于70%、80%、90%、95%、98%或99%。在一个实施方案中,宿主细胞可以是原核细胞或真核细胞。

[0023] 另一方面,本申请提供了生产对人ROR1具有结合特异性的抗体或其抗原结合片段的方法。在一个实施方案中,该方法包括以下步骤:提供含有可在宿主细胞中表达的表达载体的宿主细胞,该表达载体包含编码分离的mAb或抗原结合片段的至少一部分、或与所述mAb或抗原结合片段具有至少70%、80%、90%、95%、98%或99%同一性的肽的核酸;以通

过表达上述核酸产生抗体。

[0024] 本申请还提供了免疫缀合物。在一个实施方案中,免疫缀合物包含通过接头与分离mAb或抗原结合片段连接的药物单元或显像剂。

[0025] 接头可以是可切割的或不可切割的。在一个实施方案中,接头是化学接头。在一个实施方案中,接头包含共价键,例如酯键、醚键、胺键、酰胺键、二硫键、酰亚胺键、矾键、磷酸键(phosphate bond)、磷酸酯键(phosphorus ester bond)、肽键、腙键或其组合。在一个实施方案中,接头包含疏水性聚(乙二醇)接头。在一个实施方案中,接头包含肽键。

[0026] 在一个实施方案中,免疫缀合物中的药物单元包括化疗剂、生长抑制剂、卡利奇霉素类药物单元、抗有丝分裂剂、毒素、放射性同位素、治疗剂或其组合。在一个实施方案中,药物单元包含卡利奇霉素、奥佐米星(ozogamicin)、单甲基澳瑞他汀E、美坦新(emtansine)、其衍生物或组合。在一个实施方案中,药物单元包含卡利奇霉素、奥佐米星(ozogamicin)、单甲基澳瑞他汀E、美坦新(emtansine)、其衍生物或组合。

[0027] 在一个实施方案中,药物单元选自细胞毒性剂、免疫调节剂、显像剂或其组合。在一个实施方案中,细胞毒性剂选自生长抑制剂或来自一类微管蛋白结合剂、DNA嵌入剂、DNA烷化剂、酶抑制剂、免疫调节剂、抗代谢剂、放射性同位素或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,细胞毒性剂选自卡利奇霉素、奥佐米星、单甲基澳瑞他汀E、美坦新(emtansine)、其衍生物或组合。在一个实施方案中,免疫调节剂激活或抑制免疫细胞、T细胞、NK细胞、B细胞、巨噬细胞或树突细胞。

[0028] 在一个实施方案中,成像剂可以是放射性核素、荧光剂、量子点或其组合。

[0029] 本申请还提供了药物组合物。在一个实施方案中,药物组合物包括本文公开的分离的mAb或抗原结合片段以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物组合物包括本文公开的免疫缀合物和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物单元还可以包括化疗剂、生长抑制剂、卡利奇霉素类药物单元、抗有丝分裂剂、毒素、放射性同位素、治疗剂或其组合。

[0030] 在另一方面,本申请提供了使用本文公开的分离的mAb或其抗原结合片段治疗患有癌症的受试者的方法。在一个实施方案中,该方法包括向受试者施用有效量的本文公开的分离的mAb或抗原结合片段的步骤。

[0031] 在一个实施方案中,该方法包括将有效量的单克隆抗体、其抗原结合片段和本文公开的免疫缀合物直接注射到肿瘤部位。

[0032] 可以使用所公开的mAb、其抗原结合片段或组合物来治疗多种癌症。在一些实施方案中,癌症具有表达ROR-1的细胞。癌症的实例包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、食管癌、鼻咽癌、肛门癌、直肠癌、胃癌、膀胱癌、宫颈癌或脑癌。

[0033] 在一个实施方案中,该方法还包括共同施用有效量的治疗剂。治疗剂的实例包括化疗剂、生长抑制剂,卡利奇霉素类药物单元、抗有丝分裂剂、毒素、放射性同位素、抗体、酶或其组合。在一个实施方案中,治疗剂可以是卡培他滨、顺铂、环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺、氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松龙、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪、依托泊苷、表柔比星、培美曲塞、叶酸、吉西他滨、奥沙利铂、伊立替康、托泊替康、喜树碱、多西他赛、紫杉醇、氟维司群、他莫昔芬、来曲唑、依西美坦、阿那曲唑、氨鲁米特、睾内

酯、伏氯唑、福美司坦、法倔唑、来曲唑、埃罗替尼、拉法替尼、达沙替尼、吉非替尼、奥希替尼、凡德他尼、阿法替尼、伊马替尼、帕唑帕尼 (pazopanib)、拉帕替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、索拉非尼、nab-紫杉醇、依维莫司、替西罗莫司、达帕菲尼、维莫非尼、曲美替尼、叶酸-去乙酰长春碱单酰胺缀合物 (vintafolide)、阿帕替尼、克立唑替尼、哌福辛 (periforsine)、奥拉帕利、硼替佐米、托法替尼、或其衍生物或组合。

[0034] 接受治疗的受试者可以是人。在一个实施方案中,本申请提供了包含有效浓度的分离的mAb或抗原结合片段的溶液,其中该溶液是受试者的血浆。

[0035] 通过下面的详细描述,其他实施方案对于本领域技术人员将变得显而易见,其中,通过示出预期的最佳模式来描述实施方案。如将认识到的,其他和不同的实施方案是可能的,并且实施方案的若干细节能够在各种显而易见的方面进行修改,所有这些都不脱离它们的精神和范围。因此,附图和详细描述应被认为本质上是说明性的而非限制性的。

附图说明

[0036] 结合附图,根据以下描述和所附方案书,本发明的前述和其他特征将变得更加完全显而易见。应理解,这些附图仅描绘了根据本公开安排的多个实施方案,并且因此不应被认为是对其范围的限制,将通过使用附图以附加的特性和细节来描述本公开,在附图中:

[0037] 图1提供了用人或小鼠ROR1免疫NZW兔的策略;

[0038] 图2提供了免疫时间表;

[0039] 图3显示从ROR1免疫的兔子收获脾和淋巴组织;显示最终免疫后组织收获日。

[0040] 图4a和图4b显示B细胞培养物筛选ROR1特异性IgG和筛选嵌合兔/人IgG的总结;其中图4a分析了B细胞培养上清液中的兔IgG与各种全长形式的重组人或小鼠ROR1、人ROR2或人ROR1的截短重组片段的结合;图4b分析了嵌合兔/人IgG与各种全长形式的重组人或小鼠ROR1、ROR2或人ROR1的截短重组片段的结合。

[0041] 图5显示不同ROR1特异性人源化兔抗体的结合和解离速率分析,通过八位位组分析具有人源化ROR1特异性可变区结合结构域的全长人IgG1抗体单价结合重组全长人ROR1的抗体解离速率;以及

[0042] 图6a、图6b和图6c是显示根据一个实施方案,在免疫前后人和小鼠ROR1特异性IgG的兔血清分析结果的图;是兔血清IgG与人和小鼠ROR1结合的ELISA分析。其中图6a通过ELISA分析用人和小鼠细胞表达的ROR1免疫的兔血清中重组人ROR1的IgG结合;图6b通过ELISA分析用人和小鼠细胞表达的ROR1免疫的兔血清中重组小鼠ROR1的IgG结合;图6c通过ELISA分析与重组人或小鼠ROR1结合的对照人IgG1抗体。

具体实施方式

[0043] 在以下详细说明中,参考形成本文一部分的附图。在附图中,除非上下文另有说明,否则类似的符号通常标识类似的部件。在具体实施方案、附图和方案中描述的说明性实施方案并不意味着是限制性的。可利用其他实施方案,且可作出其他改变,而不背离本文所呈现的标的物的精神或范围。容易理解的是,如本文一般描述的,本公开的各方面,以及可以以各种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计在附图中示出的本公开的各方面,所有这些均在本文中明确考虑。

[0044] 本公开尤其提供了针对ROR1具有特异性的分离的抗体及其抗原结合片段、制备此类抗体、双特异性或多特异性分子、由此类抗体或抗原结合片段组成的抗体-药物缀合物和/或免疫缀合物、含有此类抗体或抗原结合片段、双特异性或多特异性分子、抗体-药物缀合物和/或免疫缀合物的药物组合物的方法,以及使用所公开的抗体、抗原结合片段和组合物来治疗癌症的方法。

[0045] 在一方面,本申请提供了特异性结合人或小鼠ROR1的单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体表现出一种或多种期望的功能特性,例如与ROR1的高亲和力结合。在一个实施方案中,抗体来源于特定的重链和轻链氨基酸序列和/或结构特征,例如由特定氨基酸序列组成的兔/人嵌合抗体。

[0046] 单克隆抗体可以使用各种方法产生,包括小鼠杂交瘤或噬菌体展示(参见Siegel.Transfus.Clin.Biol.9:15-22(2002)综述)或直接来自原代B细胞的抗体的分子克隆(参见Tiller.新型生物技术(New Biotechnol).28:453-7(2011))。在一个实施方案中,通过用人或小鼠ROR1胞外结构域(ECD)或用小鼠或人ROR1瞬时转染的HEK293细胞免疫兔子产生抗体。已知兔子可产生高亲和力、多样性和特异性的抗体(Weber等人,Exp.Mol.Med.49:e305)。体外培养来自免疫动物的B细胞并筛选产生抗ROR1抗体。使用重组DNA技术分离抗体可变基因并重组表达所得抗体。这种抗体发现的一般方法类似于Seeber等人,PLOS One.9:e86184(2014)。

[0047] 术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且特别涵盖单一单克隆抗体(包括激动剂和拮抗剂抗体),具有多表位特异性的抗体组合物,以及抗体片段(例如Fab,F(ab')₂和Fv),只要它们表现出所需的生物活性即可。在一些实施方案中,抗体可以是单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、双特异性抗体或双效抗体、猿抗体、人抗体和人源化抗体及其活性片段。与已知抗原结合的分子的活性片段的实例包括Fab、F(ab')₂、scFv和Fv片段,以及Fab免疫球蛋白表达文库的产物和任何上述抗体和片段的表位结合片段。在一些实施方案中,抗体可以包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有免疫特异性结合抗原的结合位点的分子。免疫球蛋白可以是任何类型(IgG、IgM、IgD、IgE、IgA和IgY)或类(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或免疫球蛋白分子的亚类。在一个实施方案中,抗体可以是完整抗体和衍生自该完整抗体的任何抗原结合片段。典型的抗体是指典型地包含两条重(H)链和两条轻链(L)的异四聚体蛋白链。每条重链由重链可变结构域(缩写为VH)和重链恒定结构域组成。每条轻链由轻链可变区(缩写为VL)和轻链恒定区组成。VH和VL区可进一步细分为超变互补决定区(CDR)的结构域和称为构架区(FR)的更为保守的区域。每个可变区(VH或VL)通常由三个CDR和四个FR组成,按以下顺序排列:从氨基末端到羧基末端为FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在轻链和重链的可变区内存在与抗原相互作用的结合区。

[0048] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即除了可能以少量存在的天然存在的突变之外,包含该群体的单个抗体是相同的。

[0049] 单克隆抗体针对单个抗原位点具有高度特异性。此外,与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的常规(多克隆)抗体制剂相反,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除了它们的特异性之外,单克隆抗体的优点在于它们由杂交瘤培养物合成,不被其他免疫球蛋白污染。修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体获得的抗体的特征,并且

不应被解释为需要通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本公开内容使用的单克隆抗体可以通过首先由Kohler&Milstein,Nature,256:495(1975)描述的杂交瘤方法制备,或者可以通过重组DNA方法制备(参见,例如,美国专利No.4,816,567)。

[0050] 单克隆抗体可包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定种类或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而所述链的剩余部分与衍生自另一种类或属于另一抗体类别或亚类的抗体以及这些抗体的片段中的相应序列相同或同源,只要它们表现出所需的生物活性即可(美国专利No.4,816,567;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855)。

[0051] 单克隆抗体可以使用各种方法产生,包括小鼠杂交瘤或噬菌体展示(参见Siegel.Transfus.Clin.Biol.9:15-22(2002)综述)或直接来自原代B细胞的抗体的分子克隆(参见Tiller.新型生物技术(New Biotechnol).28:453-7(2011))。在本公开中,通过用人PD-L1蛋白和在细胞表面瞬时表达人PD-L1的细胞免疫兔产生抗体。已知兔子可产生高亲和力、多样性和特异性的抗体(Weber等人,Exp.Mol.Med.49:e305)。体外培养来自免疫动物的B细胞并筛选产生抗PD-L1抗体。使用重组DNA技术分离抗体可变基因,重组表达所得抗体,并进一步筛选所需特征,例如抑制PD-L1与PD-1结合的能力,与非人灵长类PD-L1结合的能力和增强人T细胞活化的能力。这种抗体发现的一般方法类似于Seeber等人,PLOS One.9:e86184(2014)。

[0052] 术语“抗原或表位结合部分或片段”是指能够结合抗原(在这种情况下是ROR1)的抗体片段。这些片段可以具有完整抗体的抗原结合功能和附加功能。结合片段的实例包括但不限于单链Fv片段(scFv)或Fab片段,所述单链Fv片段(scFv)由通过合成接头连接的单多肽链中的抗体的单臂的VL和VH结构域组成,所述Fab片段是由VL、恒定轻链(CL)、VH和恒定重链1(CH1)结构域组成的单价片段。抗体片段可以是甚至更小的亚片段并且可以由与单个CDR结构域一样小的结构域组成,特别是来自VL和/或VH结构域的CDR3区(例如参见Beiboer等人,J.Mol.Biol.296:833-49(2000))。使用本领域技术人员已知的常规方法产生抗体片段。可以使用与完整抗体相同的技术筛选抗体片段的效用。

[0053] “抗原或表位结合片段”可以通过许多本领域已知的技术衍生自本公开的抗体。例如,可以用酶如胃蛋白酶切割纯化的单克隆抗体,并进行HPLC凝胶过滤。然后可收集含有Fab片段的适当级分并通过膜过滤等浓缩。关于分离抗体活性片段的一般技术的进一步描述,参见例如Khaw,B.A.等,J.nucl.Med.23:1011-1019(1982);Rousseaux等人,酶学方法(Methods Enzymology),121:663-69,学术出版社(Academic Press),1986。

[0054] 抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段,每个片段具有单个抗原结合位点,和残余的“Fc”片段,其名称反映其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生具有两个抗原结合位点并且仍然能够交联抗原的F(ab')₂片段。

[0055] Fab片段可含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab'片段与Fab片段的不同之处在于在重链CH1结构域的羧基末端添加了一些残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH在本文中是指Fab',其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离巯基。F(ab')₂抗体片段最初产生为Fab'片段对,它们之间具有铰链半胱氨酸。另外,抗体片段的化学偶联也是已知的。

[0056] “Fv”是含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该区域由紧密非共价结合

的一个重链和一个轻链可变域的二聚体组成。在这种构型中,每个可变域的三个CDR相互作用以限定VH-VL二聚体表面上的抗原结合位点。总起来说,六个CDR赋予抗体抗原结合特异性。然而,即使单个可变结构域(或仅包含对抗原特异的三个CDR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,尽管亲和力低于整个结合位点。

[0057] 基于其恒定结构域的氨基酸序列,来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可以归属于两种明显不同的类型之一,称为kappa(κ)和lambda(λ)。

[0058] 根据其重链恒定域的氨基酸序列,免疫球蛋白可分为不同的类别。免疫球蛋白有五大类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其中一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG-1、IgG-2、IgG-3和IgG-4;IgA-1和IgA-2。对应于不同类免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0059] “人源化抗体”是指一类工程化抗体,其CDR衍生自非人供体免疫球蛋白,分子的剩余免疫球蛋白衍生部分衍生自一种(或多种)人免疫球蛋白。此外,可以改变框架支持残基以保持结合亲和力。获得“人源化抗体”的方法是本领域技术人员熟知的。(参见例如Queen等人,Proc.Natl Acad Sci USA,86:10029-10032(1989),Hodgson等人,Bio/Technology,9:421(1991))。

[0060] 如本文所用,术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是可互换的,并且定义为意指由通过肽键连接的氨基酸组成的生物分子。

[0061] 如本文所用的术语“一个(a,an)”和“该(the)”被定义为意指“一个或多个”并且包括复数,除非上下文不适当。

[0062] “分离的”是指不含其天然存在的至少一些组分的生物分子。“分离的”当用于描述本文公开的各种多肽时,是指已经从其表达的细胞或细胞培养物中鉴定和分离和/或回收的多肽。通常,通过至少一个纯化步骤制备分离的多肽。“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体。

[0063] “重组”是指使用重组核酸技术在外源宿主细胞中产生抗体。

[0064] 术语“抗原”是指可以在生物体、特别是动物、更特别是包括人在内的哺乳动物中诱导免疫应答的实体或其片段。该术语包括免疫原及其负责抗原性或抗原决定簇的区域。

[0065] “特异性结合(specific binding、specifically binds to)”或“特异性针对(specific for)”特定抗原或表位是指与非特异性相互作用显著不同的结合。特异性结合可以例如通过测定与对照分子的结合相比的分子的结合来测量,所述对照分子通常是具有不具有结合活性的类似结构的分子。例如,特异性结合可以通过与类似于靶的对照分子竞争来确定。

[0066] 对特定抗原或表位的特异性结合可以例如通过抗体对抗原或表位的KD来表示,所述KD至少约 10^{-4} M、至少约 10^{-5} M、至少约 10^{-6} M、至少约 10^{-6} M、至少约 10^{-7} M、至少约 10^{-8} M、至少约 10^{-9} M、或者至少约 10^{-10} M、至少约 10^{-11} M、至少约 10^{-12} M或更高,其中KD是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。典型地,特异性结合抗原的抗体相对于抗原或表位对于对照分子将具有20、50、100、500、1000、5,000、10,000或更多倍的KD。

[0067] 两个序列之间的“同源性”由序列同一性决定。如果相互比较的两个序列长度不同,则序列同一性优选涉及与较长序列的核苷酸残基相同的较短序列的核苷酸残基的百分比。可以使用计算机程序常规地确定序列同一性。在给定序列与本公开的上述序列之间的

比较中出现的偏差可以由例如添加、缺失、取代、插入或重组引起。

[0068] 本申请还提供了免疫缀合物,其包括通过接头与本文公开的抗体和抗原结合片段连接的药物单元。接头可以是可切割的或不可切割的。在一个实施方案中,接头是化学接头。在一个实施方案中,接头包含共价键,例如酯键、醚键、酰胺键、二硫键、酰亚胺键、矾键、磷酸键(phosphate bond)、磷酸酯键(phosphorus ester bond)、肽键或其组合。在一个实施方案中,接头包含疏水性聚(乙二醇)接头。在一个实施方案中,接头包含肽键。

[0069] 药物单元还可以是化疗剂、生长抑制剂、卡利奇霉素类药物单元、抗有丝分裂剂、毒素、放射性同位素、治疗剂或其组合。在一个实施方案中,治疗剂包括抗体、化疗剂、酶或其组合。

[0070] 在另一方面,本申请提供了药物组合物。在一个实施方案中,药物组合物可包括本文公开的分离的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物组合物包括本文公开的免疫缀合物和药学上可接受的载体。

[0071] 抗体及其片段或免疫缀合物可以使用已知技术以生理上可接受的制剂形式制备,并且其可以包含药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。例如,本文公开的抗体可包括任何功能等效抗体或其功能部分,特别地,包括任何功能等效抗体或其功能部分的单克隆抗体与药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂组合以形成治疗组合物。

[0072] 合适的药物载体、稀释剂和/或赋形剂是本领域熟知的,包括例如磷酸盐缓冲盐溶液、水、乳剂如油/水乳剂。

[0073] 药物组合物可进一步包含蛋白质载体,例如血清白蛋白或免疫球蛋白,特别是人源的。在一个实施方案中,蛋白质药物活性物质可以每剂量1ng至10mg的量存在。

[0074] 在一些实施方案中,施用方案可以在根据本公开的抗体的0.1μg至10mg的范围内,特别地在1.0μg至1.0mg的范围内,并且更特别地在1.0μg至100μg的范围内,落入这些范围内的所有个体数也是本公开的一部分。如果通过连续输注进行施用,则更合适的剂量可以在0.01μg至10mg单位/千克体重/小时的范围内,并且落入这些范围内的所有单个数值也是本公开的一部分。

[0075] “药学上可接受的”是指那些化合物、材料、组合物和剂型,它们在合理的医学判断范围内适合用于与人或动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称。可以根据本领域普通技术人员已知的标准方法得到根据本公开的药物组合物的制剂。

[0076] 根据预期用途,其他生物活性剂可以存在于本公开的药物组合物中。在一个实施方案中,本文公开的组合物可以与包含生物活性/治疗性物质或化合物,特别是选自由治疗剂组成的组的至少一种化合物的其他组合物组合施用,所述治疗剂包括卡培他滨、顺铂、曲妥珠单抗、氟维司群、他莫昔芬、来曲唑、依西美坦、阿那曲唑、氨鲁米特、睾内酯、伏氯唑、福美坦、法倔唑、来曲唑、埃罗替尼、拉法替尼、达沙替尼、吉非替尼、伊马替尼、帕唑帕尼(pazopanib)、拉帕替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、索拉非尼、nab-紫杉醇、卡利奇霉素、抗有丝分裂剂、单甲基奥瑞他汀E、美坦新(emtansine)、奥佐米星、其衍生物或组合。

[0077] 在另一方面,本申请提供了使用抗ROR1抗体或含有抗ROR1抗体的抗原结合部分的其他分子来治疗受试者的方法。在一个实施方案中,该方法抑制肿瘤细胞的生长。在一些实施方案中,该方法使用所公开的抗体或组合物来刺激保护性自身免疫应答、修饰免疫应答

或刺激抗原特异性免疫应答。

[0078] 在一个实施方案中,该法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本文公开的抗ROR1抗体或其他分子或组合物的步骤。

[0079] 组合物可以以固体、液体或气雾剂的形式以合适的药学有效剂量施用于受试者。固体组合物的实例包括丸剂、乳膏和可植入的剂量单位。丸剂可以口服施用。治疗乳膏可以局部施用。

[0080] 可植入的剂量单位可以例如在肿瘤部位局部施用,或者可以例如皮下施用植入以系统释放治疗组合物。液体组合物的实例包括适于肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、动脉内注射的制剂以及用于局部和眼内施用的制剂。气溶胶制剂的实例包括用于向肺部施用的吸入剂制剂。

[0081] 组合物可以通过标准给药途径给药。通常,组合物可以通过局部、口服、直肠、鼻、皮内、腹膜内或肠胃外(例如静脉内、皮下或肌肉内)途径施用。此外,可以将组合物掺入诸如生物可降解聚合物的缓释基质中,将聚合物植入需要递送的部位附近,例如肿瘤部位。该方法包括给予单一剂量、以预定时间间隔给予重复剂量和持续给予预定时间。

[0082] 在一个实施方案中,施用可以是肠胃外施用,例如静脉内施用。用于肠胃外施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液和乳液。非水性溶剂包括但不限于丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油以及可注射有机酯如油酸乙酯。水性溶剂可以选自水、醇/水溶液、乳液或悬浮液(包括盐水和缓冲介质)。肠胃外载体包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸化林格氏或不挥发性油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于林格氏葡萄糖的那些)等。

[0083] 还可以存在防腐剂,例如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。

[0084] 本领域普通技术人员众所周知,组合物的剂量将取决于各种因素,例如所治疗的病症、所使用的特定组合物和其他临床因素,例如患者的体重、大小、性别和一般健康状况、体表面积、待施用的特定化合物或组合物、同时施用的其他药物和施用途径。

[0085] 术语“治疗有效量”是指当施用于人或动物时引起足以在所述人或动物中产生治疗效果的应答的抗体的量。有效量易于由本领域普通技术人员按照常规方法确定。

[0086] 可以使用所公开的mAb、抗原结合片段或组合物来治疗各种癌症。包括乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、食管癌、鼻咽癌、肛门癌、直肠癌、胃癌、膀胱癌、宫颈癌或脑癌的癌症可表达ROR1基因。在一个实施方案中,施用治疗有效量的包含抗ROR1单克隆抗体或其抗原结合片段或其免疫缀合物的组合物用于治愈、预防、改善和延迟癌症的发展或转移。

[0087] 通过参考以下包括在此的具体实施方案的详细描述,可以更容易地理解本公开。尽管已经参考本发明的某些实施例的具体细节描述了本发明,但是并不意味着这些细节应当被认为是对本发明范围的限制。

[0088] 实施例

[0089] 实施例1:抗ROR1抗体的产生

[0090] 通过免疫新西兰白兔开发抗人ROR1的单克隆抗体。如图1所示,用重组人或小鼠ROR1胞外结构域(ECD)或HEK293细胞免疫动物并通过皮下注射进行,其中所述HEK293细胞用小鼠或人ROR1瞬时转染,小鼠或人ROR1以1:1v/v与完全或不完全弗氏佐剂(第1组)或

TiterMax Gold(第2组)混合,并交替添加铝胶2%(Alum)加CpG2007。随后在第7、14、21、28和37天进行加强,如图2所示。

[0091] 在第5周,通过ELISA测试来自动物血清的抗ROR1滴度。免疫前,从每只兔获得的血清作为阴性对照。免疫后,再次从每只动物收集血清,并与来自相同动物的免疫前血清比较ROR1特异性IgG抗体的存在。如图6a、图6b和图6c所示,所有用人和小鼠ROR1免疫的动物都产生了可检测滴度的人或小鼠ROR1特异性IgG抗体。

[0092] 如图3所示,在最终免疫后第4、13和21天分别从2只动物收获脾和淋巴结。将ROR1特异性IgG+B细胞以每孔1个分选到多个96孔组织培养板中,并培养9天以使它们分化成浆细胞并分泌抗体。在如下列出的一系列结合测定中,通过ELISA和流式细胞术(FACS)筛选了来自这些浆细胞培养物的上清液中ROR1特异性抗体的存在:

[0093] 人ROR1直接包被在平板上——检测ROR1特异性IgG ELISA

[0094] 小鼠ROR1直接包被在平板上——检测ROR1特异性IgG ELISA

[0095] 人ROR2直接包被在平板上——检测ROR1特异性IgG ELISA

[0096] 生物素化人ROR1加入抗生物素蛋白包被的平板-检测ROR1特异性IgG ELISA

[0097] 生物素化人ROR1“Kringle结构域”加入抗生物素蛋白包被的平板-检测ROR1-Kringle特异性IgG ELISA

[0098] 生物素化人ROR1“Frizzled-Kringle结构域”加入抗生物素蛋白包被的平板-检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA

[0099] 生物素化人ROR1“Ig-Frizzled结构域”加入抗生物素蛋白包被的平板-检测ROR1-Ig-Frizzled特异性IgG ELISA

[0100] 人ROR1“Frizzled-Kringle结构域”直接包被在平板上-检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA

[0101] 人ROR1“Ig-Frizzled结构域”直接包被在平板上-检测ROR1-Ig-Frizzled特异性IgG ELISA

[0102] 人ROR1-CHO细胞-通过FACS检测ROR1特异性IgG

[0103] 在B细胞培养的第9天,将上清液从B细胞中分离并储存在单独的平板中用于以后的分析。将RNAlater组织储存试剂加入到B细胞培养板中的每个孔中,以保存B细胞中的RNA,用于抗体可变区的RT-PCR扩增。

[0104] 通过ELISA和FACS筛选鉴定B细胞培养孔具有所需抗体,我们进行了抗体可变区的分子“拯救”。使用简并引物通过多重RT-PCR扩增轻链和重链可变区序列,所述简并引物设计为与兔IgG和兔 κ 序列的前导序列和恒定区退火。使用含有限制性位点的嵌套引物分别对轻链和重链进行第二次PCR。将来自可变重链PCR的扩增子克隆到含有人IgG1的表达载体中。将轻链扩增子克隆到含有人IgK的表达载体中。测序并分析所得克隆。

[0105] 将从各孔产生的重链和轻链表达质粒瞬时共转染以产生兔/人嵌合抗体。在Fortebio Octt Red 96仪器上使用生物层干涉测量法分析证实重组抗体上清液含有抗ROR1抗体。使用抗人Fc生物传感器(Pall Fortebio)捕获上清液中的抗体。通过将生物传感器置于含有重组人ROR1胞外域蛋白的孔中,通过实时干涉测量法观察与ROR1的缔合。在将生物传感器转移到含有10X动力学缓冲液(PallFortebio)的孔中之后测量解离。制造商提供的软件用于分析干涉测量数据。

[0106] 图4a和4b显示了27种重组嵌合兔/人IgG抗体的初级BCC筛选数据和相应筛选数据的总结。

[0107] 图4a和4b中列举的上述27种嵌合兔/人IgG抗体中的8种的重链可变区和轻链可变区是人源化的。27种抗体中的8种人源化变体通过八位位组分析显示出与人ROR1相似的结合动力学,总结于图5。

[0108] 本发明的方案1,一种对人ROR1具有结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段,其包含与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128或SEQ ID NO:132具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

[0109] 本发明的方案2的分离的mAb或抗原结合片段,其中所述同源性百分比不小于98%。

[0110] 本发明的方案3的分离的mAb或抗原结合片段,其对人ROR1具有Kd不大于70nM的结合亲和力。

[0111] 本发明的方案4的分离的mAb或抗原结合片段,其显示一种或多种选自以下的功能特性:与人ROR1的高亲和力结合、抑制人ROR1的活性、诱导细胞凋亡、调节EGFR信号途径、上调EMT基因、增强T细胞活化、刺激抗体应答、逆转免疫抑制细胞的抑制功能或其组合。

[0112] 本发明的方案5的分离的mAb或抗原结合片段,其中所述增强T细胞活化包括T细胞增殖、IFN- γ 和/或IL-2分泌或其组合。

[0113] 本发明的方案6的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是人源化抗体、嵌合抗体或重组抗体。

[0114] 本发明的方案7的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是IgG。

[0115] 本发明的方案8的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段包含Fv、Fab、F(ab')₂、scFV或scFV2片段。

[0116] 本发明的方案9的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述分离的mAb是双特异性抗体、三特异性抗体或多特异性抗体。

[0117] 本发明的方案10,一种具有人ROR1结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段的IgG1重链,其包含与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:131具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

[0118] 本发明的方案11,一种具有人ROR1结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段的 κ 轻链,其包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:119或SEQ ID NO:127具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

[0119] 本发明的方案12,一种具有人ROR1结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段的可变轻链,其包含与SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:120或SEQ ID NO:128具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

[0120] 本发明的方案13,一种具有人ROR1结合特异性的分离的mAb或其抗原结合片段的可变重链,其包含与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:124或SEQ ID NO:132具有同源性百分比的氨基酸序列,其中所述同源性百分比不小于90%。

[0121] 本发明的方案14,一种分离的核酸,其编码根据方案1所述的分离的mAb或抗原结合片段、根据方案10所述的IgG1重链、根据方案11所述的 κ 轻链、根据方案12所述的可变轻链或根据方案13所述的可变重链。

[0122] 本发明的方案15的分离的核酸的表达载体,其中所述载体可在细胞中表达。

[0123] 本发明的方案16,其包含根据方案14所述的核酸的宿主细胞,其中所述宿主细胞是原核细胞或真核细胞。

[0124] 本发明的方案17,一种产生抗体的方法,包括培养根据方案16所述的宿主细胞以产生抗体。

[0125] 本发明的方案18,一种免疫缀合物,其包含根据方案1所述的分离的mAb或其抗原结合片段和药物单元,其中所述药物单元通过接头与所述分离的mAb或抗原结合片段连接,并且其中所述接头包含共价键,其选自酯键、醚键、胺键、酰胺键、二硫键、酰亚胺键、砜键、磷酸键、磷酸酯键、肽键、脲键或其组合。

[0126] 本发明的方案19,根据方案18所述的免疫缀合物,其中所述药物单位选自细胞毒性剂、免疫调节剂或其组合。

[0127] 本发明的方案20,根据方案18所述的免疫缀合物,其中所述细胞毒性剂选自生长抑制剂或化疗剂,所述化疗剂选自微管蛋白结合剂、DNA嵌入剂、DNA烷化剂、酶抑制剂、免疫调节剂、抗代谢剂、放射性同位素或其组合。

[0128] 本发明的方案21,根据方案20所述的免疫缀合物,其中所述细胞毒性剂选自卡利奇霉素、奥佐米星、单甲基澳瑞他汀E、美坦新(emtansine)、其衍生物或组合。

[0129] 本发明的方案22,根据方案20所述的免疫缀合物,其中所述免疫调节剂激活或抑制免疫细胞、T细胞、NK细胞、B细胞、巨噬细胞或树突细胞。

[0130] 本发明的方案23,一种药物组合物,其包含根据方案1所述的分离的mAb或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0131] 本发明的方案24,根据方案23所述的药物组合物,其还包含化疗剂、生长抑制剂、卡利奇霉素类药物单元、抗有丝分裂剂、毒素、放射性同位素、治疗剂、抗雌激素剂、受体酪氨酸激酶抑制剂、激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、DNA、RNA或蛋白质合成抑制剂、RAS抑制剂或其组合。

[0132] 本发明的方案25,一种药物组合物,其包含根据方案21所述的免疫缀合物和药学上可接受的载体。

[0133] 本发明的方案26,一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据方案1所述的分离的mAb或其抗原结合片段,其中所述癌症包括表达ROR1的细胞。

[0134] 本发明的方案27,根据方案26所述的方法,其中所述癌症包括乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、黑色素瘤、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、食管癌、鼻咽癌、肛门癌、直肠癌、胃癌、膀胱癌、宫颈癌或脑癌。

[0135] 本发明的方案28,根据方案26所述的方法,还包括共同施用有效量的治疗剂,其中所述治疗剂包括抗体、化疗剂、酶或其组合。

[0136] 本发明的方案29,根据方案28所述的方法,其中所述治疗剂包括卡培他滨、顺铂、环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺、氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松龙、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪、依托泊苷、表柔比星、培美曲塞、叶酸、吉西他滨、奥沙利铂、伊立替康、托泊替康、喜树碱、多西他赛、紫杉醇、氟维司群、他莫昔芬、来曲唑、依西美坦、阿那曲唑、氨鲁米特、睾内酯、伏氯唑、福美司坦、法倔唑、来曲唑、埃罗替尼、拉法替尼、达沙替尼、吉非替尼、奥希替尼、凡德他尼、阿法替尼、伊马替尼、帕唑帕尼(pazopanib)、拉帕替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、索拉非尼、nab-紫杉醇、依维莫司、替西罗莫司、达帕菲尼、维莫非尼、曲美替尼、叶酸-去乙酰长春碱单酰肼缀合物(vintafolide)、阿帕替尼、克里唑替尼、哌福辛(periforsine)、奥拉帕利、硼替佐米、托法替尼、其衍生物或组合。

[0137] 本发明的方案30,根据方案26所述的方法,其中所述受试者是人。

[0138] 本发明的方案31,一种包含有效浓度的根据方案1所述的分离的mAb或其抗原结合片段的溶液,其中所述溶液是受试者的血浆。

[0139] 虽然已经参照本发明的实施方案具体示出和描述了本公开,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在形式和细节上进行前述和其他改变。本公开中引用或提及的所有参考文献在此全文引入作为参考。

[0140] 序列表

[0141] 抗ROR1抗体序列

[0142] SEQ ID NO:1

[0143] 226E12嵌合轻链全长核苷酸序列

[0144] GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
CAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGAATATG
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA
AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG
CCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0145] SEQ ID NO:2

[0146] 226E12嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0147] GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC

CAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
CAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGAATATG
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA

[0148] SEQ ID NO:3

[0149] 226E12嵌合轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0150] AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQRIYSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGKSGSGT
EYTLTISDLECADAAATYYCQQGASMVDVENMFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0151] SEQ ID NO:4

[0152] 226E12嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0153] AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQRIYSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGKSGSG
TEYTLTISDLECADAAATYYCQQGASMVDVENMFGGGTEVVVKSEQ ID NO:5

[0154] 226E12嵌合重链全长核苷酸序列

[0155] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCC
TCTGAATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGC
CATTAAATGCTGACAGTGATAATACATGGTACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGA
CCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAATTGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTGTGAGTAAT
AATTTGCGCGAATATAACATCTGGGGCCCCGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAC
CGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCG
TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGCGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGA
TGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0156] SEQ ID NO:6

[0157] 226E12嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0158] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCC
TCTGAATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGC
CATTAAATGCTGACAGTGATAATACATGGTACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGA
CCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAATTGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTGTGAGTAAT
AATTTGCGCGAATATAACATCTGGGGCCCCGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

- [0159] SEQ ID NO:7
- [0160] 226E12嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出
- [0161] QSLEESGRLVTPGTPLTLTCTASEFSLSNYYMSWVRQAPGEGLEWIGAINADSDNTWYPSWVKGRFTI
SKTSSTTVDLKITSPTIEDTATYFCARSVSNFAEYNIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
- [0162] SEQ ID NO:8
- [0163] 226E12嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出
- [0164] QSLEESGRLVTPGTPLTLTCTASEFSLSNYYMSWVRQAPGEGLEWIGAINADSDNTWYPSWVKGRFTI
SKTSSTTVDLKITSPTIEDTATYFCARSVSNFAEYNIWGPGLTVTVSS
- [0165] SEQ ID NO:9
- [0166] 323H7嵌合轻链全长核苷酸序列
- [0167] CAAGCCGTGGTGACCCAGACTCCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTC
TCGCCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATTCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGTTATGATACGGATGGTCTTGAT
ACGTTTGCTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
- [0168] SEQ ID NO:10
- [0169] 323H7嵌合轻链可变轻链核苷酸序列
- [0170] CAAGCCGTGGTGACCCAGACTCCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTG
CCAGTCCAGTCAGAGTGTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTC
CTGATCTACTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCA
CTCTCGCCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATTCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGTTATGATACGGATGGTCT
TGATACGTTTGCTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAASEQ ID NO:11
- [0171] 323H7嵌合轻链全长氨基酸序列。人 κ 恒定结构域用下划线标出
- [0172] QAVVTQTPSSVSAVGGTVTISCQSSQSVYNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVSSRFKSGS
GTQFTLAISDLECDSDATYYCAGGYDTDGLDTFAFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0173] SEQ ID NO:12
- [0174] 323H7嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出
- [0175] QAVVTQTPSSVSAVGGTVTISCQSSQSVYNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVSSRFKSGS
GTQFTLAISDLECDSDATYYCAGGYDTDGLDTFAFGGGTEVEVK
- [0176] SEQ ID NO:13

[0177] 323H7嵌合重链全长核苷酸序列

[0178] CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTCATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0179] SEQ ID NO:14

[0180] 323H7嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0181] CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTCATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0182] SEQ ID NO:15

[0183] 323H7嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0184] QEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNNDTDYASWAKGRFTISKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSKDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHNTQKSLSLSPG

[0185] SEQ ID NO:16

[0186] 323H7嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0187] QEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNNDTDYASWAKGRFTISKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGLTVTVSS

[0188] SEQ ID NO:17

[0189] 324C7嵌合轻链全长核苷酸序列

[0190] GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTCGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
TACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAGTTACTGCTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTTATGGG
AATGCTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0191] SEQ ID NO:18

[0192] 324C7嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0193] GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTCGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
TACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAGTTACTGCTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTTATGGG
AATGCTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGTGGTCAAA

[0194] SEQ ID NO:19

[0195] 324C7嵌合轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0196] DIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQNIGSDLAWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLASGVPSRFKSGSGT
GFTLTISDLECADAAASYCCQGGYFSGRNIYGNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0197] SEQ ID NO:20

[0198] 324C7嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0199] DIVMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQNIGSDLAWYQQKPGQPPKLLIYTTSNLASGVPSRFKSGSGT
GFTLTISDLECADAAASYCCQGGYFSGRNIYGNAFGGGTEVVVK

[0200] SEQ ID NO:21

[0201] 324C7嵌合重链全长核苷酸序列

[0202] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGTTCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATA
CATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCTGGGCAAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAGCCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCGCCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGATACTACGGCATGGAC
CCCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAG
CCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA

TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACC
AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0203] SEQ ID NO:22

[0204] 324C7嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0205] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATA
CATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCTGGGCAAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAGCCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCGCCAGTCCGACAACCGAGGACACGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGATACTACGGCATGGAC
CCCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0206] SEQ ID NO:23

[0207] 324C7嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0208] QSVEESGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYASWAKGRFTIS
KASTTVDLKIASPTTEDTATYFCARGYYGMDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0209] SEQ ID NO:24

[0210] 324C7嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0211] QSVEESGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYASWAKGRFTIS
KASTTVDLKIASPTTEDTATYFCARGYYGMDPWGQGTLVTVSS

[0212] SEQ ID NO:25

[0213] 323D10嵌合轻链全长核苷酸序列

[0214] GCCATCGATTTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAATCACCATCAATTGC
CAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTA
CGAAACATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCACCGCGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
TCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTTACGAT
AATGCTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGTTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0215] SEQ ID NO:26

[0216] 323D10嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0217] GCCATCGATTTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAATCACCATCAATTGC
CAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTA
CGAAACATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCACCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
TCAGCGGCGTGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTTACGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGTTCAAA

[0218] SEQ ID NO:27

[0219] 323D10嵌合轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0220] AIDLTQTPASVEAAVGGTITINCQASESISSWLAWYQQKPGQRPKLLIYETSKLASGVPPRFSGSGSGT
QFTLTISGVQCDDAATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTEVEFKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYF
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0221] SEQ ID NO:28

[0222] 323D10嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0223] AIDLTQTPASVEAAVGGTITINCQASESISSWLAWYQQKPGQRPKLLIYETSKLASGVPPRFSGSGSGT
QFTLTISGVQCDDAATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTEVEFK

[0224] SEQ ID NO:29

[0225] 323D10嵌合重链全长核苷酸序列

[0226] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATA
CATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCGAACTGGGTGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTATAACTACGCCATG
GACATCTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG
AAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAGAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAA
CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTG
GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[0227] SEQ ID NO:30

[0228] 323D10嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0229] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGT
CTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA
TACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCGAACTGGGTGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCA

CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGACTATAACTACGC
CATGGACATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCSEQ ID NO:31

[0230] 323D10嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0231] QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRNAMNWVRQAPGKLEYIGYISTSGTTFYANWVKGRFTIS
KTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDYNYAMDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0232] SEQ ID NO:32

[0233] 323D10嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0234] QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRNAMNWVRQAPGKLEYIGYISTSGTTFYANWVKGRFTIS
KTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARDYNYAMDIWGQGTLLTVSS

[0235] SEQ ID NO:33

[0236] 324E2嵌合轻链全长核苷酸序列

[0237] GCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTTAATAACAACGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGAT
CTACTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCATTCTCA
CCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATGGTTTC
GGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA
GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGG
TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC
AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCT
GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0238] SEQ ID NO:34

[0239] 324E2嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0240] GCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTTAATAACAACGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGAT
CTACTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCATTCTCA
CCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATGGTTTC
GGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAA

[0241] SEQ ID NO:35

[0242] 324E2嵌合轻链全长氨基酸序列。人 κ 恒定结构域用下划线标出

[0243] AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVNNNDLAWFQQKPGQPPKRLIYWASKLASGVPSRFKSGSG
TQFILTISDLECDAAATYYCAGGYSGNIYGFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0244] SEQ ID NO:36

[0245] 324E2嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0246] AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVNNNDLAWFQQKPGQPPKRLIYWASKLASGVPSRFKSGSG

TQFILTISDLECDDAATYYCAGGYSGNIYGFGGTEVEVK

[0247] SEQ ID NO:37

[0248] 324E2嵌合重链全长核苷酸序列

[0249] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAAT
CATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGCATTTAGCGTCTGG
GGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA
GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA
GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGG
GGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTGCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAG
CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGT

[0250] SEQ ID NO:38

[0251] 324E2嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0252] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAAT
CATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGCATTTAGCGTCTGG
GGCCCGGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC

[0253] SEQ ID NO:39

[0254] 324E2嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0255] QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAITWVRQAPGKGLEYIGIISSSGTYYASWAKGRFTIS
KTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAGAFSVWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0256] SEQ ID NO:40

[0257] 324E2嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0258] QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAITWVRQAPGKGLEYIGIISSSGTYYASWAKGRFTIS

KTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAGAFSVWGPGLVTVSS

[0259] SEQ ID NO:41

[0260] 324C6嵌合轻链全长核苷酸序列

[0261] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
CCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGCGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTAGTTAT
TTATATACTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0262] SEQ ID NO:42

[0263] 324C6嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0264] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTG
CCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATC
TACCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTCA
CCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGCGCTTATGGTGTAGTGGTACTAGTAG
TTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGCACCGAGGTGGAGGTCAAASEQ ID NO:43

[0265] 324C6嵌合轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线部分标出

[0266] DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIDSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASTLASGVSSRFKSGSGT
EFTLTISDLECADAAATYYCQAYGVSGTSSYLYTFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0267] SEQ ID NO:44

[0268] 324C6嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0269] DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIDSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASTLASGVSSRFKSGSGT
EFTLTISDLECADAAATYYCQAYGVSGTSSYLYTFGGGTEVEVK

[0270] SEQ ID NO:45

[0271] 324C6嵌合重链全长核苷酸序列

[0272] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTTCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTACTACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAAC
CATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCGAGCTGGACAAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCCTATTATGGCGGTGAT
AAGACTGGTTTTAGGCATCTGGGGCCAGGCACCCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGGCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
AACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGT
GCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCC

CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA
CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCTCGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0273] SEQ ID NO:46

[0274] 324C6嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0275] CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTACTACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAAC
CATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCGAGCTGGACAAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCCTATTATGGCGGTGAT
AAGACTGGTTTTAGGCATCTGGGGCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

[0276] SEQ ID NO:47

[0277] 324C6嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0278] QSLEESGGR LVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYASWTKGRFTIS
KTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYYGGDKTGLGIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0279] SEQ ID NO:48

[0280] 324C6嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0281] QSLEESGGR LVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYASWTKGRFTIS
KTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYYGGDKTGLGIWGPGLTVTVSS

[0282] SEQ ID NO:49

[0283] 338H4嵌合轻链全长核苷酸序列

[0284] GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTA
TCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAAAAGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTTCGGCGGA
GGGACCGAGGTGGAGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0285] SEQ ID NO:50

[0286] 338H4嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0287] GACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTA
TCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAAGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCGGCGGA
GGGACCGAGGTGGAGGTCAAA

[0288] SEQ ID NO:51

[0289] 338H4嵌合轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0290] DIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGQPPKRLIYLASTLASGVPSRFKSSSGST
EYTLTISDLECDAAATYYCQSNYNGNYGFGGGTEVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0291] SEQ ID NO:52

[0292] 338H4嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0293] DIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGQPPKRLIYLASTLASGVPSRFKSSSGST
EYTLTISDLECDAAATYYCQSNYNGNYGFGGGTEVEVK

[0294] SEQ ID NO:53

[0295] 338H4嵌合重链全长核苷酸序列

[0296] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAAT
CATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAATTTATGACGGCATGGAC
CTCTGGGGCCCAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAG
CCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC
AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0297] SEQ ID NO:54

[0298] 338H4嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0299] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACCGTC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAAT

CATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAATTTATGACGGCATGGAC
CTCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

[0300] SEQ ID NO:55

[0301] 338H4嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0302] QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYASWAKGRFTIS
KTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARIYDGMDLWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0303] SEQ ID NO:56

[0304] 338H4嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0305] QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYASWAKGRFTIS
KTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARIYDGMDLWGPGLTVTVSS

[0306] SEQ ID NO:57

[0307] 330F11嵌合轻链全长核苷酸序列

[0308] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTAATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
CAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTATTGTCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTTTTCGGC
GGAGGGACCGAGGTGGAGTTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG
ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0309] SEQ ID NO:58

[0310] 330F11嵌合轻链可变轻链核苷酸序列

[0311] GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTAATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTA
CAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTACCA
TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTATTGTCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTTTTCGGC
GGAGGGACCGAGGTGGAGTTCAAA

[0312] SEQ ID NO:59

[0313] 330F11嵌合轻链全长氨基酸序列。人 κ 恒定结构域用下划线标出

[0314] DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKQASQSINNYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESQVPSRFKSGSGT
QFTLTISDLECAATYYCQSYNGVGRATFGGGTEVEFKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0315] SEQ ID NO:60

[0316] 330F11嵌合轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0317] DVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSINNYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCQSYNGVGRTAFGGGTEVEFK

[0318] SEQ ID NO:61

[0319] 330F11嵌合重链全长核苷酸序列

[0320] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTCGCCACCTGGGCGACAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGCATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATATTCTTCTACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCCGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0321] SEQ ID NO:62

[0322] 330F11嵌合重链可变重链核苷酸序列

[0323] CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTCGCCACCTGGGCGACAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGCATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATATTCTTCTACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCCGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0324] SEQ ID NO:63

[0325] 330F11嵌合重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0326] QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLNYYMSWVRQAPGEGLWIGTISSGAYTW FATWATGRFTISKSTTTVDLSITSPTTEDTATYFCARYSSTTDWTFYFNWGPGLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKITHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0327] SEQ ID NO:64

[0328] 330F11嵌合重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0329] QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYWMSWVRQAPGEGLEWIGTISSGAYTWFATWATGRFTIS
KTSTTVDLSTPTTEDTATYFCARYSSTTDWTFNIWPGTLVTVSS

[0330] SEQ ID NO:65

[0331] 226E12人源化轻链全长核苷酸序列

[0332] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGAATATG
TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGG
AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG
CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0333] SEQ ID NO:66

[0334] 226E12人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0335] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGGCCAGTCAGAGAATTTACAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGCTAGTATGGTTGATGTTGAGAATATG
TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0336] SEQ ID NO:67

[0337] 226E12人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0338] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQRIYSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDVATYYCQQGASMVDVENMFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0339] SEQ ID NO:68

[0340] 226E12人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0341] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQRIYSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDVATYYCQQGASMVDVENMFGGGTKVEIK

[0342] SEQ ID NO:69

[0343] 226E12人源化重链全长核苷酸序列

[0344] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAATACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AGCCATTAATGCTGACAGTGATAATACATGGTACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAAGTGTG
AGTAATAATTTGCGCGAATATAACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA

CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACAT
GCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC
ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC
TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0345] SEQ ID NO:70

[0346] 226E12人源化重链可变重链核苷酸序列

[0347] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAATACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AGCCATTAATGCTGACAGTGATAATACATGGTACCCGAGCTGGGTGAAAGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAAGTGTG
AGTAATAATTTGCGCGAATATAACATCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0348] SEQ ID NO:71

[0349] 226E12人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0350] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGAINADSDNTWYPSWVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVSNNFAEYNIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0351] SEQ ID NO:72

[0352] 226E12人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0353] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGAINADSDNTWYPSWVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSVSNNFAEYNIWGQGLTVTVSS

[0354] SEQ ID NO:73

[0355] 323H7人源化轻链全长核苷酸序列

[0356] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCT
GATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCTTGAT
ACGTTTGCTTTGCGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC

ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0357] SEQ ID NO:74

[0358] 323H7人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0359] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG
CCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTC
CTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCT
TGATACGTTTGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAASEQ ID NO:75

[0360] 323H7人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0361] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYYASTLASGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0362] SEQ ID NO:76

[0363] 323H7人源化轻链可变轻链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0364] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYYASTLASGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAFGGGTKVEIK

[0365] SEQ ID NO:77

[0366] 323H7人源化重链全长核苷酸序列

[0367] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
ACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCACCTATTTCTGTGCGAGATTGGAT
GTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTC
ACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGAC
ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0368] SEQ ID NO:78

[0369] 323H7人源化重链可变重链核苷酸序列

[0370] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
ACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATT
CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGATTGGAT
GTTGGTGGTGGTGGTGTATATTGGGGACATCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0371] SEQ ID NO:79

[0372] 323H7人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0373] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNDDTDYASSAKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0374] SEQ ID NO:80

[0375] 323H7人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0376] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHIYVNDDTDYASSAKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGT LTVSS

[0377] SEQ ID NO:81

[0378] 324C7人源化轻链全长核苷酸序列

[0379] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGT
CAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTTATGGG
AATGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0380] SEQ ID NO:82

[0381] 324C7人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0382] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGT
CAGGCCAGTCAGAACATTGGTAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TACTACATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAAGGCGGTTATTTTAGTGGTCGTAATATTTATGGG
AATGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0383] SEQ ID NO:83

[0384] 324C7人源化轻链全长氨基酸序列。人 κ 恒定结构域用下划线标出

[0385] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCQASQNI GSDLA WYQQKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPSRFS GSGSGT
DFTLT ISSLQPEDFATYYCQGGYFSGRNIYGN AFGGGTKVEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLLN FYP

REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0386] SEQ ID NO:84

[0387] 324C7人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0388] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIGSDLAWYQQKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPSRFSSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQGGYFSGRNIYGNAFGGGTKVEIK

[0389] SEQ ID NO:85

[0390] 324C7人源化重链全长核苷酸序列-变体1

[0391] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
GTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACTAC
GGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA
GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[0392] SEQ ID NO:86

[0393] 324C7人源化重链可变重链核苷酸序列-变体1

[0394] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
GTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACTAC
GGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0395] SEQ ID NO:87

[0396] 324C7人源化重链全长氨基酸序列-变体1。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0397] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATYYASSAKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0398] SEQ ID NO:88

[0399] 324C7人源化重链可变重链氨基酸序列-变体1。互补决定区用下划线标出

[0400] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYASSAKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGTTLVTSS

[0401] SEQ ID NO:89

[0402] 324C7人源化重链全长核苷酸序列-变体2

[0403] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
GTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATGCCA
AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACTAC
GGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA
GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0404] SEQ ID NO:90

[0405] 324C7人源化重链可变重链核苷酸序列-变体2

[0406] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCGCTGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
GTACATTGATAGTGGTGCTACCACATACTACGCGAGCAGTGCAAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATGCCA
AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACTAC
GGCATGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0407] SEQ ID NO:91

[0408] 324C7人源化重链全长氨基酸序列-变体2。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0409] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYASSAKGRFTI
SKDNAKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGTTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0410] SEQ ID NO:92

[0411] 324C7人源化重链可变重链氨基酸序列-变体2。互补决定区用下划线标出

[0412] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSGAGVSWVRQAPGKGLEWIGYIDSGATTYYASSAKGRFTI
SKDNAKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGYYGMDPWGQGTLVTSS

[0413] SEQ ID NO:93

[0414] 323D10人源化轻链全长核苷酸序列

[0415] GCCATCGATTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGGCACAATCACCATCAATTGC
CAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TGAAACATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTTACGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0416] SEQ ID NO:94

[0417] 323D10人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0418] GCCATCGATTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGGCACAATCACCATCAATTGC
CAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TGAAACATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGTTATTATCGTATTAATAATATTGGTTACGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0419] SEQ ID NO:95

[0420] 323D10人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0421] AIDLTQSPSTLSASVGGTITINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPDFFATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0422] SEQ ID NO:96

[0423] 323D10人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0424] AIDLTQSPSTLSASVGGTITINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYETSKLASGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPDFFATYYCQSYRINNIGYDNAFGGGTKVEIK

[0425] SEQ ID NO:97

[0426] 323D10人源化重链全长核苷酸序列

[0427] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACC
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGG
ATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCGAACAGCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCA
AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTATAAC
TACGCCATGGACATCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC

CCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCTGGAAGTCTAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAAGCCGCGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCA
CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT
GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG
CTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0428] SEQ ID NO:98

[0429] 323D10人源化重链可变重链核苷酸序列

[0430] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACC
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGAATGCAATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGG
ATACATTAGCACTAGTGGTACCACATTCTACGCGAACAGCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCA
AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTATAAC
TACGCCATGGACATCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0431] SEQ ID NO:99

[0432] 323D10人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0433] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRNAMNWVRQAPGKGLEYIGYISTSGTTFYANSVKGRFTI
SKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDYNYAMD¹IWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0434] SEQ ID NO:100

[0435] 323D10人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0436] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRNAMNWVRQAPGKGLEYIGYISTSGTTFYANSVKGRFTI
SKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDYNYAMD¹IWGQGLTVTVSS

[0437] SEQ ID NO:101

[0438] 324E2人源化轻链全长核苷酸序列

[0439] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTTAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGAT
CTATTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCA
CAATCAGCAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATGGTTTC
GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA

GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGG
TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC
AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0440] SEQ ID NO:102

[0441] 324E2人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0442] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGTCCAGTCAGAGTGTTAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGAT
CTATTGGGCATCCAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCA
CAATCAGCAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTATGGTTTC
GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0443] SEQ ID NO:103

[0444] 324E2人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0445] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVNNDLAWYQQKPGKAPKRLIYWASKLASGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISNLQPEDFATYYCAGGYSGNIYGFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0446] SEQ ID NO:104

[0447] 324E2人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0448] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVNNDLAWYQQKPGKAPKRLIYWASKLASGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISNLQPEDFATYYCAGGYSGNIYGFGGGTKVEIK

[0449] SEQ ID NO:105

[0450] 324E2人源化重链全长核苷酸序列

[0451] CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACCGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAAT
CATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACACCTCCAAGA
ACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGGAGCATTTAGCGTC
TGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTC
CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT
GGAAGTACAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCG
CGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0452] SEQ ID NO:106

[0453] 324E2人源化重链可变重链核苷酸序列

[0454] CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTACCGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAACAATGCAATAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAAT
CATTAGTAGTAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACACCTCCAAGA
ACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGGAGCATTTAGCGTC
TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0455] SEQ ID NO:107

[0456] 324E2人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0457] QSVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSNNAITWVRQAPGKGLYIGIISSSGTYYASSAKGRFTIS
KDTSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCAGAFSVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC
PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0458] SEQ ID NO:108

[0459] 324E2人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0460] QSVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSNNAITWVRQAPGKGLYIGIISSSGTYYASSAKGRFTIS
KDTSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCAGAFSVWGQGLVTVSS

[0461] SEQ ID NO:109

[0462] 324C6人源化轻链全长核苷酸序列

[0463] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAATCTGCTTATGGTGTTAGTGGTACTAGTAGTTAT
TTATATACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0464] SEQ ID NO:110

[0465] 324C6人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0466] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG
CCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATC
TATCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCA
CCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAATCTGCTTATGGTGTTAGTGGTACTAGTAG
TTATTTATATACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAASEQ ID NO:111

[0467] 324C6人源化轻链全长氨基酸序列。人 κ 恒定结构域用下划线标出

[0468] DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQASQSIDSWLSWYQQKPGKAPKLLIYQASTLASGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPDFFATYYCQSAVGSGTSSYLYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0469] SEQ ID NO:112

[0470] 324C6人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0471] DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQASQSIDSWLSWYQQKPGKAPKLLIYQASTLASGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPDFFATYYCQSAVGSGTSSYLYTFGGGTKEIK

[0472] SEQ ID NO:113

[0473] 324C6人源化重链全长核苷酸序列

[0474] CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTACTACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAAC
CATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCGAGCTGGACAAAAGGCAGATTACCATCTCCAAAGACAATACCAAGA
ACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCCTATTATGGC
GGTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATC
GGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA
CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCC
CACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGCGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG
GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC
TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0475] SEQ ID NO:114

[0476] 324C6人源化重链可变重链核苷酸序列

[0477] CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCC
TCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTACTACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAAC
CATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCGAGCTGGACAAAAGGCAGATTACCATCTCCAAAGACAATACCAAGA
ACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCCTATTATGGC
GGTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0478] SEQ ID NO:115

[0479] 324C6人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1恒定结构域用下划线标出

[0480] QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKLEWIGTIYTSGSTWYASWTKGRFTIS
KDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGGDKTGLGIWQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD

KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0481] SEQ ID NO:116

[0482] 324C6人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0483] QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTIYTSGSTWYASWTGRFTIS
KDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGGDKTGLGIWGQGTLVTVSS

[0484] SEQ ID NO:117

[0485] 338H4人源化轻链全长核苷酸序列

[0486] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCGCCTGATCTA
TCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCCGCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0487] SEQ ID NO:118

[0488] 338H4人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0489] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCGCCTGATCTA
TCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAAA

[0490] SEQ ID NO:119

[0491] 338H4人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线标出

[0492] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCASQNIYSYLSWYQQKPKGKVPKRLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGTKVEIKRTVAAPSFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0493] SEQ ID NO:120

[0494] 338H4人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0495] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCASQNIYSYLSWYQQKPKGKVPKRLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGTKVEIK

[0496] SEQ ID NO:121

[0497] 338H4人源化重链全长核苷酸序列

[0498] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGG
AATCATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTCGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAAGACAATACCA

AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATTTATGAC
GGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA
GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

[0499] SEQ ID NO:122

[0500] 338H4人源化重链可变重链核苷酸序列

[0501] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGG
AATCATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTCGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCA
AGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATTTATGAC
GGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0502] SEQ ID NO:123

[0503] 338H4人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0504] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYASSAKGRFTI
SKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDGM DLWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0505] SEQ ID NO:124

[0506] 338H4人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0507] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIYASGSTYYASSAKGRFTI
SKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDGM DLWGQGLTVTVSS

[0508] SEQ ID NO:125

[0509] 330F11人源化轻链全长核苷酸序列

[0510] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTAATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCA

TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG
ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0511] SEQ ID NO:126

[0512] 330F11人源化轻链可变轻链核苷酸序列

[0513] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC
CAGGCCAGTCAGAGCATTAATAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGCTATAATGGTGTGGTAGGACTGCTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0514] SEQ ID NO:127

[0515] 330F11人源化轻链全长氨基酸序列。人κ恒定结构域用下划线部分标出

[0516] DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLESGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPDFATYYCQSYNGVGRTAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0517] SEQ ID NO:128

[0518] 330F11人源化轻链可变轻链氨基酸序列。复杂度确定区域用下划线标出

[0519] DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLESGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPDFATYYCQSYNGVGRTAFGGGTKVEIK

[0520] SEQ ID NO:129

[0521] 330F11人源化重链全长核苷酸序列

[0522] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AACCATTAGTAGTGGTGCATATACATGGTTCGCCACCTGGGCGACAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTTCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATATTCTTCT
ACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACAT
GCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCCTC
ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGCGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG

AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC
TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0523] SEQ ID NO:130

[0524] 330F11人源化重链可变重链核苷酸序列

[0525] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AACCATTAGTAGTGGTGC GTATACATGGTTCGCCACCTGGGCGACAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA
AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATATTCTTCT
ACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

[0526] SEQ ID NO:131

[0527] 330F11人源化重链全长氨基酸序列。人 γ -1 恒定结构域用下划线标出

[0528] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN^{NY}WMSWVRQAPGKGLEWIGTISGAYTWFATWATGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSSTTDWTFNIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSV^MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0529] SEQ ID NO:132

[0530] 330F11人源化重链可变重链氨基酸序列。互补决定区用下划线标出

[0531] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLN^{NY}WMSWVRQAPGKGLEWIGTISGAYTWFATWATGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSSTTDWTFNIWGQGLTVTVSS

			佐剂		
免疫编号	天数	抗原	第1组	第2组	每只兔子的剂量
1	0	人ROR1 ECD	完全弗氏	Titermax	30 ug
2	7	人ROR1细胞	Alum/CpG 2007	Alum/CpG 2007	10 x 10e6
3	14	小鼠ROR1 ECD	不完全弗氏	Titermax	10 ug
4	21	小鼠ROR1 细胞	Alum/CpG 2007	Alum/CpG 2007	10 x 10e6
5	28	人ROR1 ECD	不完全弗氏	Titermax	10 ug
6	37	人ROR1细胞	无佐剂-仅IP	无佐剂-仅IP	10 x 10e6

图1

	9月				10月				11月
免疫原	9	16	23	30	7	16	20	30	6
人ROR1-HIS	0								
人ROR1细胞		7							
小鼠ROR1-HIS			14						
小鼠ROR1细胞				21					
人ROR1-HIS					28				
血清天数29-35									
人ROR1细胞						37			
免疫4天后收获							41		
免疫14天后收获								51	
免疫21天后收获									58

图2

	弗氏/(Alum/CpG)			Titermax/(Alum/CpG)		
分组	1			2		
兔子编号	6378R	6392R	R6234	6606R	6068R	R6513
免疫后天数	4	13	21	4	13	21

图3

		BCC孔编号	人ROR1直接包被在平板上 - 检测ROR1特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	生物素化的人ROR1添加至抗生物素蛋白包被平板 - 检测ROR1-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	生物素化的人ROR1"Kringle结构域"添加至抗生物素蛋白包被平板 - 检测ROR1-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	人ROR2直接包被在平板上 - 检测ROR1特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	小鼠ROR1直接包被在平板上 - 检测ROR1特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	人ROR1"Frizzled-Kringle结构域"直接包被在平板上 - 检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	生物素化的人ROR1"Frizzled-Kringle结构域"添加至抗生物素蛋白包被平板 - 检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	人ROR1"lg-Frizzled结构域"直接包被在平板上 - 检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	生物素化的人ROR1"lg-Frizzled结构域"添加至抗生物素蛋白包被平板 - 检测ROR1-Frizzled-Kringle特异性IgG ELISA (OD ₄₅₀)	人ROR1 CHO细胞 - 通过FACS检测ROR1特异性IgG (MFI)
Kringle特异性(小鼠交叉反应)	1	226E12	nd	nd	0.41	0.09	0.25	nd	nd	nd	nd	13
	2	340F4	1.80	0.46	4.00	0.15	2.27	1.03	0.45	0.19	0.16	7
	3	339G5	1.15	0.23	4.00	0.12	2.38	0.87	0.34	0.15	0.27	7
	4	340D5	0.59	0.13	0.89	0.11	1.17	0.36	0.21	0.10	0.13	7
	5	341F4	0.41	0.12	3.33	0.19	1.09	0.27	0.21	0.15	0.13	7
	6	329E12	0.55	nd	nd	0.24	4.00	1.86	2.50	0.25	0.18	9
	7	330F11	0.98	nd	nd	0.25	4.00	1.98	1.71	0.28	0.15	5
Ig结构域特异性(小鼠交叉反应)	8	327C2	2.20	nd	nd	0.21	4.00	0.20	0.13	2.15	1.19	198
	9	322C10	1.83	nd	nd	0.20	4.00	0.18	0.16	2.04	2.50	196
	10	330F2	1.13	nd	nd	0.17	0.65	0.16	0.17	2.11	0.40	106
	11	324E2	0.48	nd	nd	0.21	2.17	0.18	0.10	1.29	0.62	25
	12	324G10	1.47	nd	nd	0.17	4.00	0.17	0.17	2.28	1.05	22
	13	323D10	2.32	nd	nd	0.23	4.00	0.32	0.17	1.94	2.23	20
	14	331E1	0.77	nd	nd	0.25	4.00	0.12	0.11	2.65	1.25	10
Ig结构域特异性(非小鼠交叉反应)	15	323A3	1.97	nd	nd	0.18	0.29	0.18	0.17	2.46	2.34	340
	16	327F11	2.91	nd	nd	0.21	0.20	0.17	0.21	2.36	2.56	320
	17	324H4	2.61	nd	nd	0.21	0.23	0.17	0.15	1.99	3.03	296
	18	330F7	1.23	nd	nd	0.20	0.17	0.16	0.16	2.27	1.43	264
	19	326C11	2.80	nd	nd	0.16	0.18	0.22	0.11	2.27	1.14	224
	20	324G3	2.56	nd	nd	0.17	0.18	0.15	0.13	1.83	1.93	222
	21	326E12	0.46	nd	nd	0.20	0.19	0.15	0.13	2.49	1.21	216
	22	324C7	2.74	nd	nd	0.18	0.21	0.13	0.13	2.46	2.67	190
	23	332A7	1.32	nd	nd	0.26	0.19	0.16	0.14	1.94	0.98	104
	24	323H7	1.82	nd	nd	0.18	0.20	0.16	0.16	1.67	1.78	90
Frizzled结构域特异性(小鼠交叉反应)	25	324C6	1.05	nd	nd	0.17	4.00	2.04	2.71	2.66	1.12	49
	26	338H4	4.00	nd	nd	0.17	4.00	3.01	1.80	2.77	0.22	277
	27	339B7	4.00	nd	nd	0.21	3.33	2.95	3.21	3.16	2.56	61

图4a

		BCC 孔编 号	与人ROR1的 单价结合 kdis(1/s)	与人ROR1的 双价结合 kdis(1/s)	小鼠ROR1 kdis(1/s)	人ROR2 kdis(1/s)	人 ROR1"Frizzled- Kringle结 构域" kdis(1/s)	人 ROR1"Ig-Friz- zled结构域" kdis(1/s)	人 ROR1-CHO FACS	小鼠 ROR1-CHO FACS
Kringle特异性 (小 鼠交叉反应)	1	226E12	nd	3.40E-03	nd	nd	nd	nd	是	nd
	2	340F4	弱	2.28E-10	是	否	是	否	否	nd
	3	339G5	弱	3.55E-10	是	否	是	否	是	nd
	4	340D5	否	5.72E-10	否	否	否	否	否	nd
	5	341F4	弱	2.78E-10	是	否	是	否	否	nd
	6	329E12	弱	1.75E-10	是	否	是	否	是	nd
	7	330F11	1.26E-08	6.57E-10	是	否	是	否	是	nd
Ig结构域特异性 (小鼠交叉反应)	8	327C2	1.64E-08	1.85E-08	否	否	否	是	是	是
	9	322C10	3.42E-10	5.44E-03	是	否	否	是	是	是
	10	330F2	否	9.33E-03	否	否	否	否	是	是
	11	324E2	1.60E-10	5.72E-03	是	否	否	是	是	是
	12	324G10	3.16E-06	4.37E-06	是	否	否	是	是	是
	13	323D10	5.31E-10	9.61E-03	是	否	否	是	是	是
	14	331E1	1.89E-09	1.24E-02	是	否	否	是	是	是
Ig结构域与特异 性(非小鼠交叉反 应)	15	323A3	否	9.89E-03	否	否	否	否	是	否
	16	327F11	否	3.22E-08	否	否	否	是	是	弱
	17	324H4	1.31E-08	9.74E-09	否	否	否	是	是	弱
	18	330F7	6.98E-10	9.19E-03	否	否	否	是	是	弱
	19	326C11	5.76E-09	1.58E-08	否	否	否	是	是	否
	20	324G3	4.93E-09	9.72E-09	否	否	否	是	是	否
	21	326E12	2.97E-10	1.30E-02	否	否	否	是	是	弱
	22	324C7	1.35E-08	3.55E-08	否	否	否	是	是	否
	23	332A7	1.31E-09	5.25E-03	否	否	否	是	是	弱
	24	323H7	2.08E-08	6.20E-03	否	否	否	是	是	否
Frizzled结构域特异 性(小鼠交叉反应)	25	324C6	1.69E-05	2.35E-07	否	否	是	是	是	是
	26	338H4	1.17E-08	1.01E-10	是	否	是	是	是	是
	27	339B7	4.00E-08	8.50E-05	是	否	是	是	是	是

图4b

	人源化ROR1特异性抗体	与人ROR1的单价结合 kdis(1/s)
1	226E12-L1H1	4.15E-02
2	323H7-L1H4	7.00E-04
3	324C7-L1H1	1.87E-03
4	323D10-L3H2	4.24E-03
5	324E2-L6H3	6.10E-03
6	324C6-L1H2	4.03E-02
7	338H4-L4H3	2.38E-03
8	330F11-L1H1	2.97E-02

图5

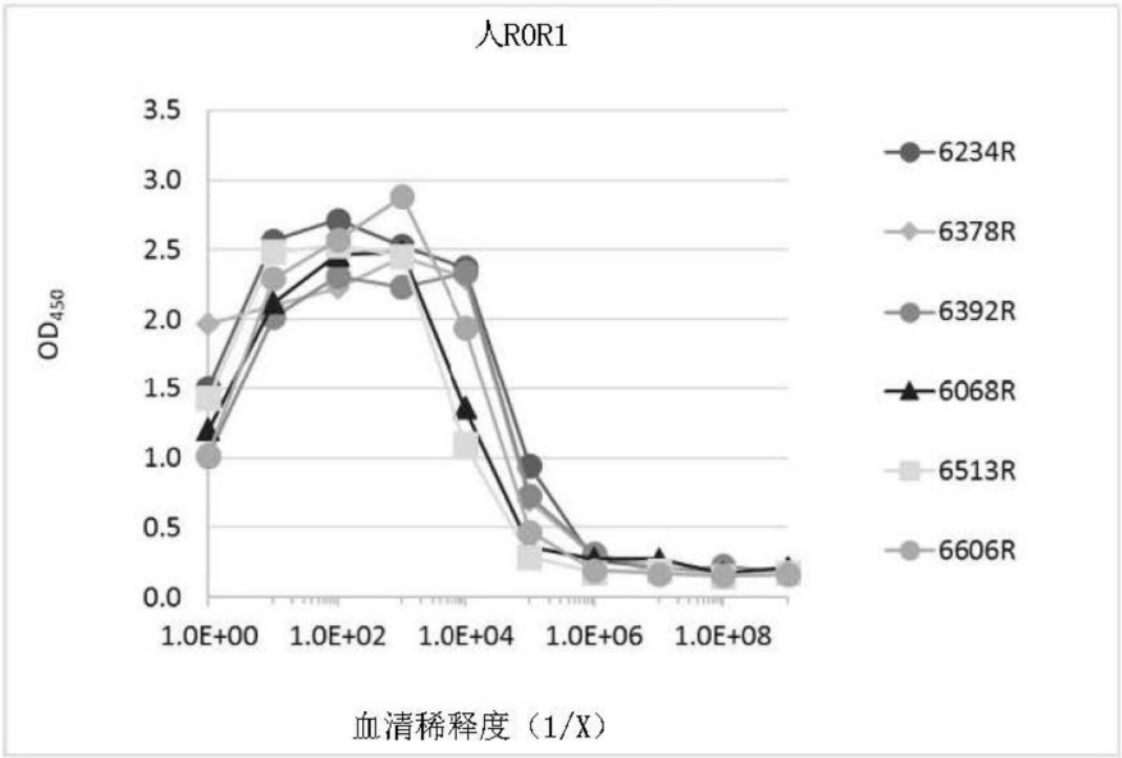


图6a

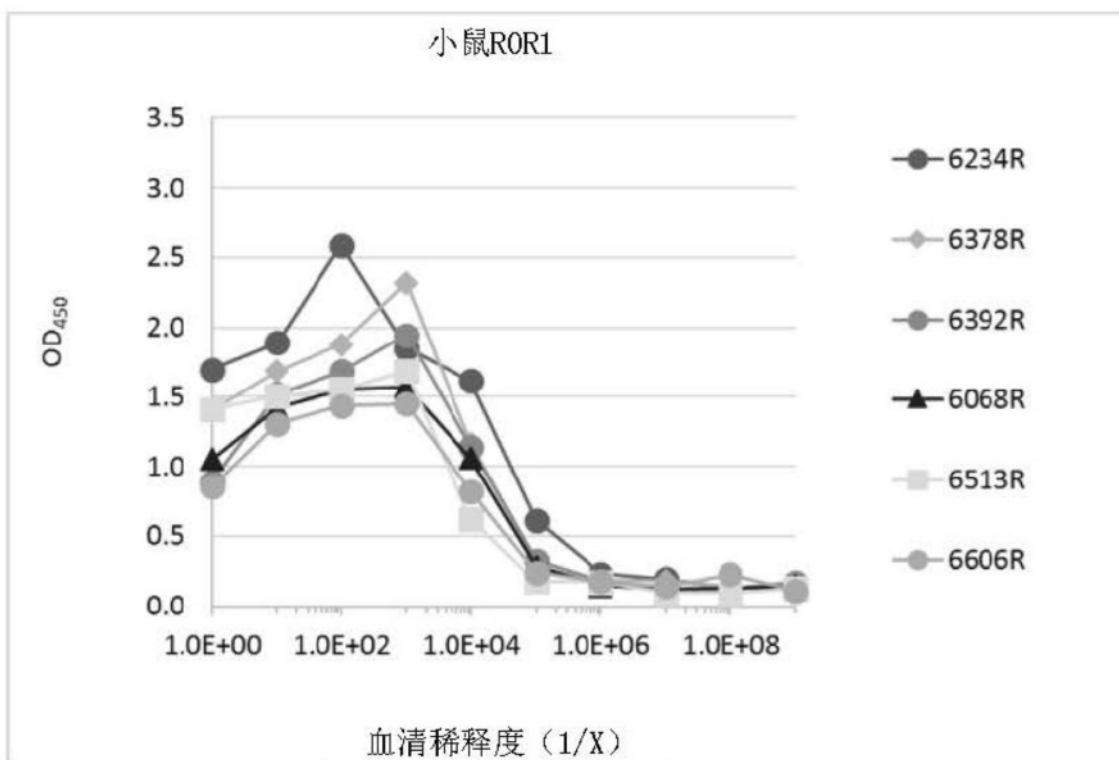


图6b

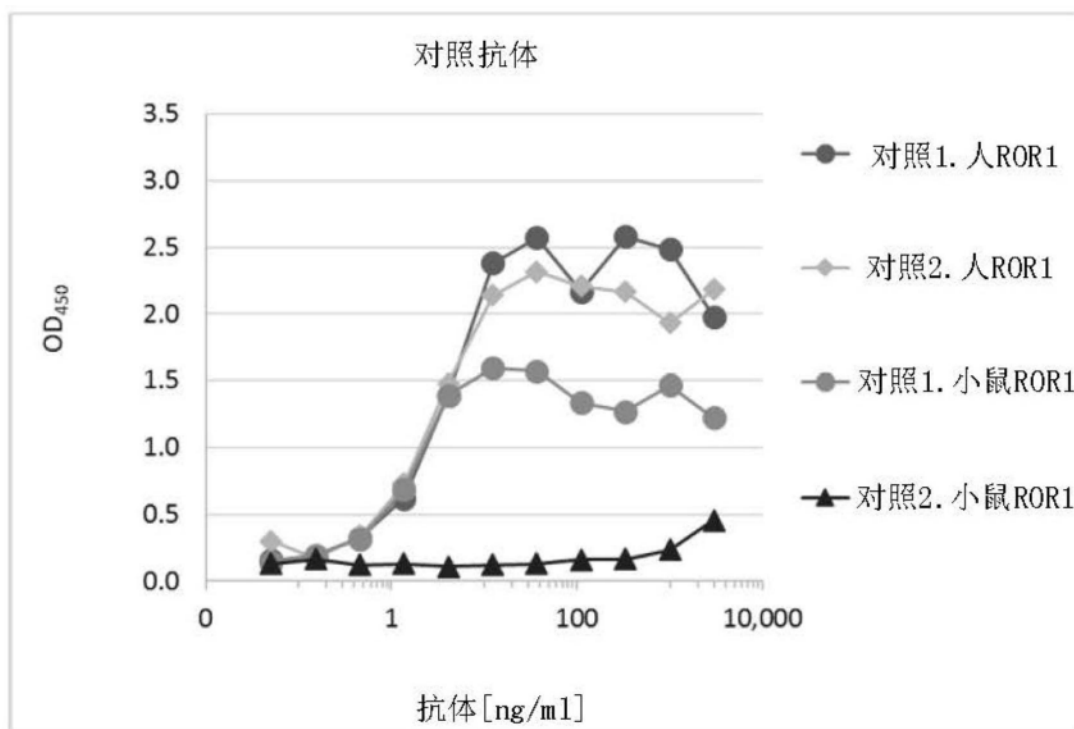


图6c