202003037

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202003037 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：108110660　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.：　*A61K39/395* *(2006.01)*　*C07K16/28* *(2006.01)*

C07K16/30 *(2006.01)*　*A61P35/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2018/03/27　美國　62/648,880

2018/03/27　美國　62/648,888

(71)申請人：美商西雅圖免疫公司 (美國) SYSTIMMUNE, INC.　(US)

美國

大陸商四川百利藥業有限責任公司 (中國大陸) SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO. LTD.　(CN)

中國大陸

(72)發明人：朱義 ZHU, YI (CN)；奧爾森　歐勒 OLSEN, OLE (CA)；夏　冬 XIA, DONG (US)；耶利曼　大衛 JELLYMAN, DAVID (GB)；貝科娃　卡特里娜 BYKOVA, KATRINA (US)；盧梭　安妮瑪麗 ROUSSEAU, ANNE-MARIE (US)；布雷迪　比爾 BRADY, BILL (US)；倫肖　布萊爾 RENSHAW, BLAIR (US)；科瓦切維奇　布萊恩 KOVACEVICH, BRIAN (US)；梁　玉 LIANG, YU (SG)；王　宇燕 WANG, YUYAN (US)；高　澤人 GAO, ZEREN (US)；黃　輝 HUANG, HUI (CA)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：29 項　圖式數：23　共 158 頁

(54)名稱

引導及導航控制蛋白及其製備和使用方法

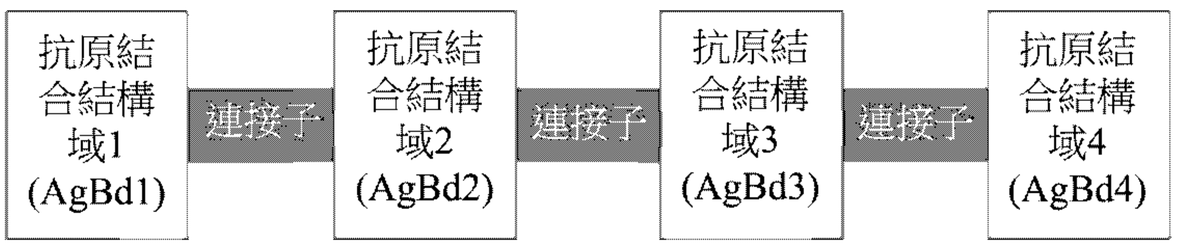
(57)摘要

本申請案提供引導及導航控制(GNC)蛋白質。在一個實施例中，該引導及導航控制(GNC)蛋白質包含用於 T 細胞活化受體之結合結構域、用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域、用於免疫查核點受體之結合結構域、及用於 T 細胞共刺激受體之結合結構域。該用於該腫瘤相關聯抗原之結合結構域不相鄰於該用於該 T 細胞共刺激受體之結合結構域。在一個實施例中，該用於該 T 細胞活化受體之結合結構域相鄰於該用於該腫瘤相關聯抗原(TAA)之結合結構域。

The application provides guidance and navigation control (GNC) proteins. In one embodiment, the guidance and navigation control (GNC) protein, comprising a binding domain for a T cell activating receptor, a binding domain for a tumor associated antigen, a bind domain for an immune checkpoint receptor, and a binding domain for a T cell co-stimulating receptor. The binding domain for the tumor associated antigen is not adjacent to the binding domain for the T cell co-stimulating receptor. In one embodiment, the binding domain for the T cell activating receptor is adjacent to the binding domain for the tumor associated antigen (TAA).

指定代表圖：

第1圖. GNC蛋白質藉由其多個抗原結合結構域(AgBD)及連接子之組合物來表徵。



202003037

【發明摘要】

【中文發明名稱】引導及導航控制蛋白及其製備和使用方法

【英文發明名稱】GUIDANCE AND NAVIGATION CONTROL PROTEINS AND METHOD OF MAKING AND USING THEREOF

【中文】

本申請案提供引導及導航控制(GNC)蛋白質。在一個實施例中，該引導及導航控制(GNC)蛋白質包含用於T細胞活化受體之結合結構域、用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域、用於免疫查核點受體之結合結構域、及用於T細胞共刺激受體之結合結構域。該用於該腫瘤相關聯抗原之結合結構域不相鄰於該用於該T細胞共刺激受體之結合結構域。在一個實施例中，該用於該T細胞活化受體之結合結構域相鄰於該用於該腫瘤相關聯抗原(TAA)之結合結構域。

【英文】

The application provides guidance and navigation control (GNC) proteins. In one embodiment, the guidance and navigation control (GNC) protein, comprising a binding domain for a T cell activating receptor, a binding domain for a tumor associated antigen, a bind domain for an immune checkpoint receptor, and a binding domain for a T cell co-stimulating receptor. The binding domain for the tumor associated antigen is not adjacent to the binding domain for the T cell co-stimulating receptor. In one embodiment, the binding domain for the T cell activating receptor is adjacent to the binding domain for the tumor associated antigen (TAA).

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】引導及導航控制蛋白及其製備和使用方法

【英文發明名稱】GUIDANCE AND NAVIGATION CONTROL PROTEINS AND METHOD OF MAKING AND USING THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請案主張2018年3月27日申請的美國臨時專利申請案第62/648880號及2018年3月27日申請的美國臨時專利申請案第62/648888號之權益，其全部揭示內容係以引用方式明確併入本文。

【0002】 本申請案大體上係關於引導及導航控制(Guidance and Navigation Control；GNC)蛋白質之技術領域，該等蛋白質具有針對免疫細胞及腫瘤細胞上的表面分子之多特異性結合活性，且更特定而言本申請案係關於製造及使用GNC蛋白質。

【先前技術】

【0003】 癌細胞發展各種策略來逃避免疫系統。用於免疫逃脫的隱伏機制之一係減少癌細胞藉由免疫系統之識別。癌症特異性抗原之缺陷性呈現或其缺乏造成免疫耐受性及癌症進程。在存在有效免疫識別的情況下，腫瘤使用其他機制來避免藉由免疫系統消除。免疫活性腫瘤產生抑制性微環境來下調免疫反應。在成形抑制性腫瘤微環境方面涉及多個參與者，包括腫瘤細胞、調節T細胞、骨髓

源性抑制性細胞、基質細胞、及其他細胞類型。免疫反應之抑制可以細胞接觸獨立性方式，經由免疫抑制細胞介素之分泌或消除來自局部環境的必要存活因子來執行。細胞接觸依賴性抑制依賴於細胞表面上表現的分子，例如程序性死亡配位體 1（Programmed Death Ligand 1；PD-L1）、T-淋巴細胞相關聯蛋白質 4（CTLA-4)及其他[Dunn 等人，2004，Immunity，21(2)：137-48；Adachi & Tamada，2015，Cancer Sci.，106(8)：945-50]。

【0004】 由於腫瘤逃避藉由免疫系統識別的機制持續得以更好地理解，最近已出現靶向該等機制之新治療模態。在 2011 年 3 月 25 日，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration；FDA)批准依匹單抗注射(Yervoy，Bristol-Myers Myers Squibb)用於治療不可切除的或轉移性黑素瘤。Yervoy 結合至活化 T 細胞上表現的細胞毒性 T-淋巴細胞相關聯蛋白質 4(CTLA-4)且阻斷 CTLA-4 與抗原呈遞細胞上之 CD80/86 之相互作用，進而阻斷負或抑制信號透過 CTLA-4 遞送至 T 細胞中，引起抗原特異性 T 細胞之重新活化，從而在許多患者中導致腫瘤之根除。幾年後，在 2014 年，FDA 批准的 Keytruda(派姆單抗，Merck)及 Opdivo (納武單抗，Bristol-Myers Squibb)用於治療晚期黑素瘤。該等單株抗體結合至在活化及/或耗盡的 T 細胞上表現的 PD-1 且阻斷 PD-1 與腫瘤上表現

的 PD-L1 之相互作用，進而消除抑制信號透過 PD-1 進入 T 細胞中，引起抗原特異性 T 細胞之重新活化，又在許多患者中導致腫瘤之根除。自那時起，已執行另外的臨床試驗來在晚期黑素瘤之治療中比較單一單株抗體 Yervoy 與單株抗體 Yervoy 及 Opdivo 之組合，從而證實在利用抗體之組合治療的患者中在總體存活及無進展存活方面的改良。(Hodi 等人，2016，Lancet Oncol. 17(11):1558-1568，Hellman 等人，2018，Cancer Cell 33(5): 853-861)。然而，由於許多臨床試驗已證實利用對一或多個免疫查核點分子為特異性的單株抗體治療癌症患者之巨大益處，資料已顯露僅具有高突變負荷之彼等患者才展示臨床反應，該高突變負荷產生藉由抗原特異性 T 細胞識別的新型 T 細胞表位(Snyder 等人，2014，NEJM 371:2189-2199)。具有低腫瘤突變負荷之彼等患者幾乎不展示目標臨床反應(Snyder 等人，2014，NEJM 371:2189-2199，Hellman 等人，2018，Cancer Cell 33(5): 853-861)。

【0005】 近年來，其他團體已開發替代方法，該方法不需要藉由抗原呈現細胞向活化 T 細胞的新生表位呈現之存在。一個實例係雙特異性抗體之開發，其中抗體的對例如 CD19 之腫瘤相關聯抗原為特異性的結合結構域係連接至對 T 細胞上之 CD3 為特異性的抗體結合結構域，因而產生雙特異性 T 細胞銜接子(engager)或 BiTe 分子。在 2014 年，FDA 批准稱為博納吐單抗之雙特異性抗體

用於治療前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病。博納吐單抗將對白血病細胞上表現的 CD19 為特異性的 scFv 與對 T 細胞上表現的 CD3 為特異性的 scFv 連接(Bejnjamin 及 Stein 2016, Ther Adv Hematol 7(3):142-146)。然而，儘管在患有復發或難治性 ALL 的患者中有>50%之初始反應速率，但許多患者在利用博納吐單抗成功治療之後對博納吐單抗療法有抵抗力或復發。正在出現的證據是，對博納吐單抗有抵抗力或在博納吐單抗治療之後復發的患者可歸因於在腫瘤細胞上表現的免疫查核點抑制分子之表現，該等免疫查核點抑制分子諸如 PD-L1，其驅動抑制信號透過活化 T 細胞上表現的 PD-1 (Feucht 等人, 2016, Oncotarget 7(47):76902-76919)。在對利用博納吐單抗之療法有抵抗力的患者之病例研究中，執行第二輪博納吐單抗療法但添加單株抗體派姆單抗(Keytruda, Merck)，其特異地結合至 PD-1 且阻斷表現 T 細胞之 PD-1 與腫瘤細胞表現之 PD-L1 之相互作用，在此一位患者中引起顯著的反應及在骨髓中腫瘤細胞自 45%至小於 5%之減少(Feucht 等人, 2016, Oncotarget 7(47):76902-76919)。該些結果證實，將雙特異性 BiTe 分子與一或多個單株抗體組合可相較於任一藥劑單獨而言顯著地增加臨床活性。儘管存在有前景的結果，但進行組合療法之成本必定是高的，此歸因於在招募的代表性群體中的多次臨床試驗及困難度。

【0006】 利用嵌合抗原受體 T 細胞(chimeric antigen receptor T cell；CAR-T)之授受性細胞療法係用於治療癌症的另一有前景免疫療法。CAR-T 療法之臨床成功已揭露患有 CD19 陽性、治療難治性 B 細胞惡性腫瘤之患者的耐久完全緩解及延長的存活(Gill & June. 2015. Immunol Rev, 263: 68-89)。然而，與個別化及遺傳修飾 CAR-T 免疫療法之製造相關聯的成本及複雜性已將其產生及使用限制於用於治療相對小數量的患者之專業中心。亦稱為細胞介素風暴的細胞介素釋放症候群(cytokine release syndrome；CRS)係在工程化 CAR-T 細胞之輸注之後的最顯著不利效應(Bonifant 等人, 201, Mol Ther Oncolytics. 3: 16011)。在許多情況下，CRS 之發病及嚴重程度似乎是專門的個人事件。緩和 CRS 之當前選擇主要地集中在快速反應及管理護理，因為在 T 細胞輸注之前控制 CRS 之選擇是有限的。

【0007】 儘管現已建立對 CD19 陽性 B 細胞惡性腫瘤為特異性的 CAR-T 療法之功效，但 CAR-T 療法針對實體腫瘤之功效迄今為止尚未得到明確證明。當前，許多臨床試驗正在進行中以探究用於 CAR-T 療法之各種實體腫瘤相關聯抗原(tumor-associated antigen；TAA)。T 細胞低效地轉運至腫瘤中、免疫抑制腫瘤微環境、次最佳抗原識別特異性、及缺乏對治療有關不利事件之控制當前係視為實體腫瘤 CAR-T 療法中之主要障礙(Li 等人,

2018, J Hematol Oncol. 11(1):22-40)。管控治療效應以及 CAR-T 細胞輸注之前及之後的任何不利效應之選擇是有限的。

【發明內容】

【0008】 本申請案提供對 T 細胞及腫瘤細胞之表面分子具有多特異性抗原結合活性的引導及導航控制(guidance and navigation control;GNC)蛋白質。在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質包含用於 T 細胞活化受體之結合結構域、用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域、用於免疫查核點受體之結合結構域、及用於 T 細胞共刺激受體之結合結構域。

【0009】 在一個實施例中，用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域不相鄰於用於 T 細胞共刺激受體之結合結構域。在一個實施例中，用於 T 細胞活化受體之結合結構域相鄰於用於腫瘤相關聯抗原(tumor associated antigen；TAA)之結合結構域。T 細胞活化受體可包括而不限於 CD3。T 細胞共刺激受體可包括而不限於 4-1BB、CD28、OX40、GITR、CD40L、ICOS、Light、CD27、CD30、或其組合。免疫查核點受體可包括而不限於 PD-L1、PD-1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、BTLA、VISTA、PDL2、CD160、LOX-1、siglec-15、CD47、或其組合。

【0010】 腫瘤相關聯抗原(tumor associated antigen；TAA)可包括而不限於 ROR1、CD19、EGFRVIII、BCMA、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、CEA、HER2、EGFR、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、或其組合。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 ROR1。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 CD19。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 EGFRVIII。

【0011】 在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為以下各項之上的受體：肺癌細胞、肝癌細胞、乳癌細胞、結腸直腸癌細胞、肛門癌細胞、胰腺癌細胞、膽囊癌細胞、膽管癌細胞、頭頸癌細胞、鼻咽癌細胞、皮膚癌細胞、黑素瘤細胞、卵巢癌細胞、前列腺癌細胞、尿道癌細胞、肺癌細胞、非小肺細胞癌細胞、小細胞肺癌細胞、腦腫瘤細胞、神經膠質瘤細胞、神經胚細胞瘤細胞、食道癌細胞、胃癌細胞、肝癌細胞、腎癌細胞、膀胱癌細胞、子宮頸癌細胞、子宮內膜癌細胞、甲狀腺癌細胞、眼癌細胞、肉瘤細胞、骨癌細胞、白血病細胞、骨髓瘤細胞、淋巴瘤細胞、或其組合。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 B 細胞上之受體。

【0012】 在一個實施例中，引導及導航控制(guidance and navigation control；GNC)蛋白質可為抗體或抗體單體或其片段。在一個實施例中，GNC

蛋白質可為三特異性抗體。在一個實施例中，GNC 蛋白質可為四特異性抗體。在一個實施例中，GNC 蛋白質包括 Fc 結構域或其片段。可使用來自抗體之任何 Fc 結構域。示例性 Fc 結構域可包括來自 IgG、IgA、IgD、IgM、IgE、或其片段或組合的 Fc 結構域。Fc 結構域可為天然的或工程化的。在一個實施例中，Fc 結構域可含有抗原結合位點。

【0013】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質為抗體。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原包含 ROR1、CD19、或 EGRFVIII。在一個實施例中，T 細胞活化受體包含 CD3 且用於 CD3 之結合結構域可經由連接子連接至用於腫瘤相關聯抗原(tumor associated；TAA)的結合結構域以形成 CD3-TAA 對。在一個實施例中，IgG Fc 結構域可中介 CD3-TAA 對及用於免疫查核點受體之結合結構域。在一個實施例中，免疫查核點受體可為 PD-L1。

【0014】 在一個實施例中，連接子可為共價鍵。在一個實施例中，連接子可為肽連接子。在一個實施例中，肽連接子具有不超過 100 個胺基酸之長度。在一個實施例中，肽連接子具有不超過 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100 個胺基酸之長度。在一個實施例中，肽連接子具有不超過 10 個胺基酸之長度。在一個實施例中，肽連接子具有約 2 個胺基酸至約 10 個胺基酸之長度。在一個實施例中，肽連接子包括 2、5、或 10 個胺基酸。

【0015】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質具有N末端及C末端，其自N末端至C末端串聯地包含用於CD3之結合結構域、用於EGFRVIII之結合結構域、IgG Fc結構域、用於PD-L1之結合結構域、及用於41-BB之結合結構域。在一個實施例中，GNC蛋白質可包括具有與SEQ ID NO. 80及82之一同源性百分比的胺基酸序列。同源性百分比不小於70%、80%、90%、95%、98%或99%。在一個實施例中，GNC蛋白質為四特異性抗體。

【0016】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質具有N末端及C末端，其自N末端至C末端串聯地包含用於4-1BB之結合結構域、用於PD-L1之結合結構域、IgG Fc結構域、用於ROR1之結合結構域、及用於CD3之結合結構域。在一個實施例中，GNC蛋白質包括具有與SEQ ID NO. 88及90之一同源性百分比的胺基酸序列。同源性百分比不小於70%、80%、90%、95%、98%或99%。在一個實施例中，GNC蛋白質為四特異性抗體。

【0017】 引導及導航控制(GNC)蛋白質具有N末端及C末端，其自N末端至C末端串聯地包含用於CD3之結合結構域、用於CD19之結合結構域、IgG Fc結構域、用於PD-L1之結合結構域、及用於4-1BB之結合結構域。在一個實施例中，GNC蛋白質包括具有與SEQ ID NO. 104及106之一同源性百分比的胺基酸序列。同源

性百分比不小於70%、80%、90%、95%、98%或99%。

在一個實施例中，GNC蛋白質為四特異性抗體。

【0018】 在一個實施例中，GNC蛋白質包含具有與SEQ ID NO. 50、52、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108及110之一同源性百分比的胺基酸，且同源性百分比不小於70%、80%、90%、95%、98%或99%。

【0019】 在另一態樣中，本申請案提供編碼本案揭示的GNC蛋白質或其片段之核酸序列。在一個實施例中，核酸具有與SEQ ID NO. 49、51、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、及109之一同源性百分比，且同源性百分比不小於70%、80%、90%、95%、98%或99%。

【0020】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質包含細胞毒性細胞結合部分及癌症靶向部分。任何細胞毒性細胞可為所揭示GNC蛋白質之潛在結合標靶。細胞毒性細胞之實例包括而不限於T細胞、NK細胞、巨噬細胞、及樹狀細胞。

【0021】 在一個實施例中，GNC蛋白質包括T細胞結合部分。T細胞結合部分具有對T細胞受體之結合特異性。示例性T細胞受體包括而不限於CD3、CD28、PDL1、PD1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40L、VISTA、ICOS、BTLA、Light、CD30、NKp30、CD28H、CD27、CD226、CD96、

CD112R、A2AR、CD160、CD244、CECAM1、CD200R、TNFRSF25（DR3）、或其組合。

【0022】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包括 NK 細胞結合部分。NK 細胞結合部分具有對 NK 細胞受體之結合特異性。示例性 NK 細胞受體包括而不限於用於活化 NK 細胞之受體，諸如 CD16、NKG2D、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS4、KIR3DS1、NKG2C、NKG2E、NKG2H；促效劑受體，諸如 NKp30a、NKp30b、NKp46、NKp80、DNAM-1、CD96、CD160、4-1BB、GITR、CD27、OX-40、CRTAM；及拮抗劑受體，諸如 KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKp30c、TIGIT、SIGLEC7、SIGLEC9、LILR、LAIR-1、KLRG1、PD-1、CTLA-4、CD161。

【0023】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包括巨噬細胞結合部分。巨噬細胞結合部分具有對巨噬細胞受體之結合特異性。示例性巨噬細胞受體包括而不限於巨噬細胞上之促效劑受體，諸如 TLR2、TLR4、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、TREM-1、TREM-2、ILT-1、ILT-6a、ILT-7、ILT-8、EMR2、Dectin-1、CD69；及拮抗劑受體，諸如 CD32b、SIRPα、LAIR-1、VISTA、TIM-3、CD200R、CD300a、CD300f、SIGLEC1、SIGLEC3、SIGLEC5、SIGLEC7、SIGLEC9、ILT-2、ILT-3、ILT-4、ILT-5、LILRB3、LILRB4、DCIR；

及其他表面受體，諸如 CSF-1R、LOX-1、CCR2、FRβ、CD163、CR3、DC-SIGN、CD206、SR-A、CD36、MARCO。

【0024】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包括樹狀細胞結合部分。樹狀細胞結合部分具有對樹狀細胞受體之結合特異性。示例性樹狀細胞受體包括而不限於樹狀細胞上之促效劑受體，諸如 TLR、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、HVEM、CD70；拮抗劑受體，諸如 VISTA、TIM-3、LAG-3、BTLA；及其他表面受體，諸如 CSF-1R、LOX-1、CCR7、DC-SIGN、GM-CSF-R、IL-4R、IL-10R、CD36、CD206、DCIR、RIG-1、CLEC9A、CXCR4。

【0025】 癌症靶向部分具有對癌細胞受體之結合特異性。示例性癌細胞受體包括而不限於 BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、或其組合。

【0026】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包含至少一個 T 細胞結合部分及至少一個癌細胞結合部分，其中該 T 細胞結合部分對 T 細胞受體具有結合特異性，該 T 細胞受體包含 CD3、CD28、PDL1、PD1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40、VISTA、ICOS、BTLA、Light、CD30、CD27、或

其組合，且其中該癌細胞結合部分對癌細胞受體具有結合特異性。

【0027】 在一個實施例中，GNC 蛋白質能夠藉由將 T 細胞結合部分結合至 T 細胞上之 T 細胞受體而活化 T 細胞。在一個實施例中，GNC 蛋白質包含雙特異性抗體或抗體單體、三特異性抗體或抗體單體、四特異性抗體或抗體單體、其抗原結合片段、或其組合。

【0028】 在一個實施例中，GNC 蛋白質可具有第一部分及第二部分。在一個實施例中，第一部分可包括 T 細胞結合部分、NK 細胞結合部分、巨噬細胞結合部分、或樹狀細胞結合部分。第二部分包含癌症靶向部分。

【0029】 本申請案進一步提供併入有本文所揭示的 GNC 蛋白質之細胞毒性細胞。在一個實施例中，細胞毒性細胞包括 GNC 蛋白質及細胞毒性細胞。細胞毒性細胞可為 T 細胞、NK 細胞、巨噬細胞、樹狀細胞、或其組合。在一個實施例中，T 細胞可為自體 T 細胞、異體 T 細胞、或全適供應者 T 細胞(universal donor T cell)。在一個實施例中，細胞毒性細胞包括具有 T 細胞活化受體及 T 細胞共刺激受體之 T 細胞，及經由與 T 細胞活化受體、T 細胞共刺激受體、或其組合的相互作用結合至 T 細胞之 GNC 蛋白質。

【0030】 本申請案進一步提供併入有本文所揭示的 GNC 蛋白質之癌細胞。在一個實施例中，癌細胞包含具

有腫瘤相關聯抗原之癌細胞，及經由與腫瘤相關聯抗原相互作用結合至癌細胞的如請求項 1 所述之 GNC 蛋白質。

【0031】 本申請案進一步提供併入有本文所揭示的 GNC 蛋白質之生物學複合物。在一個實施例中，生物學複合物包括具有 T 細胞活化受體及 T 細胞共刺激受體之 T 細胞、具有腫瘤相關聯抗原之癌細胞、及如請求項 1 所述之 GNC 蛋白質，其中 GNC 蛋白質經由與 T 細胞活化受體、T 細胞共刺激受體、或其組合相互作用結合至 T 細胞，且其中 GNC 蛋白質經由與腫瘤相關聯抗原相互作用結合至癌細胞。

【0032】 在另一態樣中，本申請案提供適用於治療癌症病狀的醫藥組成物。在一個實施例中，醫藥組成物包括本文所揭示的 GNC 蛋白質或細胞毒性細胞，及醫藥學上可接受的載劑。

【0033】 在另一態樣中，本申請案提供用於製備及使用所揭示 GNC 蛋白質之方法。

【0034】 在另一態樣中，本申請案提供用於治療患有癌症之受試者的方法。在一個實施例中，方法包括向受試者投與有效量之本文揭示的醫藥組合物的步驟。

【0035】 本申請案之目標及優點將自以下本申請案之較佳實施例之詳細說明結合隨附圖式而變得明顯。

【圖式簡單說明】

【0036】 本揭示內容之前述及其他特徵將自以下描述及隨附申請專利範圍結合隨附圖式而變得更全面明顯的。應理解，該等圖式僅描繪根據本揭示內容佈置之若干實施例，且因此不視為其範疇之限制，本揭示內容將經由使用隨附圖式而描述為具有另外的特性及細節，圖式中：

【0037】 第 1 圖展示 GNC 蛋白質之概括圖解，該等 GNC 蛋白質係藉由其多個抗原結合結構域(AgBd)及連接子之組合物來表徵；

【0038】 第 2 圖展示 GNC 抗體之實例作為本文所揭示的 GNC 蛋白質之實施例：2A，具有 EGFRvIII AgBD 之四特異性 GNC 抗體(SI-39E18)；2B，具有 ROR1 AgBD 之四特異性 GNC 抗體(SI-35E20)；及 2C，具有 CD19 AgBD 之四特異性 GNC 抗體(SI-38E17)；

【0039】 第 3 圖展示四特異性 GNC 抗體如何可經由多個 AgBD 結合至 T 細胞及腫瘤細胞；

【0040】 第 4 圖展示結合至經人類 ROR1 轉染之 CHO 細胞的四特異性 GNC 抗體之實例；

【0041】 第 5 圖展示結合至經人類 4-1BB 轉染之 CHO 細胞的四特異性 GNC 抗體之實例；

【0042】 第 6 圖展示結合至經人類 PD-L1 轉染之 CHO 細胞的四特異性 GNC 抗體之實例；

【0043】 第 7 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 323H7，該結合結構域 323H7 對 B-ALL

細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之 Ig 結構域為特異性的，其中 PBMC 係作為效應物；

【0044】 第 8 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 323H7，該結合結構域 323H7 對 B-ALL 細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之 Ig 結構域為特異性的，其中 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞係作為效應物；

【0045】 第 9 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 323H7，該結合結構域 323H7 對 B-ALL 細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之 Ig 結構域為特異性的，其中 CD8+、CD45RA+初始 T 細胞係作為效應物；

【0046】 第 10 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 338H4，該結合結構域 338H4 對 B-ALL 細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之捲曲蛋白結構域為特異性的，其中 PBMC 係作為效應物；

【0047】 第 11 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 338H4，該結合結構域 338H4 對 B-ALL 細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之捲曲蛋白結構域為特異性的，其中 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞係作為效應物；

【0048】 第 12 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體，其具有結合結構域 338H4，該結合結構域 338H4 對 B-ALL 細胞系 Kasumi2 之 ROR1 介導 RTCC 之捲曲

蛋白結構域為特異性的，其中CD8+、CD45RA+初始T細胞係作為效應物；

【0049】第13圖展示回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII的重導引panT細胞活性；

【0050】第14圖展示量測回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的CD8 T細胞增殖之結果；

【0051】第15圖展示追蹤回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的IFNγ分泌之結果；

【0052】第16圖展示表明針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII的重導引初始T細胞細胞毒性之結果；

【0053】第17圖展示量測PBMC對用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療、CD8 T細胞之增殖的反應之結果；

【0054】第18圖展示回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的在單核細胞存在下針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII之重導引panT細胞活性之結果；

【0055】第19圖展示PD-L1及4-1BB結構域對四特異性GNC抗體之活性的功能影響及針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII之重導引PBMC細胞毒性；

【0056】 第20圖展示回應於用靶向ROR1之四特異性GNC抗體進行的治療的針對Kasumi-2靶細胞系之重導引panT細胞活性之結果；

【0057】 第21圖展示回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的針對Kasimu-2腫瘤細胞系之重導引PBMC活性之結果；

【0058】 第22圖展示回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的CD8 T細胞增殖；及

【0059】 第23圖展示回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的藉由PBMC之IFNγ產生。

【實施方式】

【0060】 在以下詳細說明中，參考隨附圖式，其形成本文之一部分。在圖式中，除非上下文另外指定，否則類似符號典型地標示類似的組分。描述在詳細說明、圖式、及申請專利範圍中的說明性實施例不意謂為限制性的。可使用其他實施例，且可做出其他改變，而不脫離本文提出的標的之精神或範疇。易於理解的是，如本文大體上描述及圖式中說明的本揭示內容之態樣可以多種不同的配置來佈置、替代、組合、分離、及設計，其全部明確地涵蓋在本文中。

【0061】 本申請案係關於製備及使用GNC蛋白質之方法。在一個實施例中，引導導航控制(GNC)蛋白質可包括多個抗原特異性結合結構域(AgBD)且可具有經由

結合 T 細胞及腫瘤細胞上之多個表面分子而導引 T 細胞(或其他效應細胞)至癌細胞(或其他靶細胞)之能力(第 1 圖)。在一個實施例中，GNC 蛋白質可由部分 1 及部分 2 構成，該部分 1 用於結合 T 細胞上之至少一個表面分子，且該部分 2 用於結合癌細胞上之至少一個表面抗原(表 1A)。

【0062】 在 T 細胞療法中，細胞毒性 T 細胞係藉由 T 細胞增殖傳訊，以及經由其表面上之促效劑受體或拮抗劑受體的共刺激傳訊來調節。為調節該些傳訊，以及 T 細胞與癌症之間的相互作用，多個 AgBD 可分別及獨立地包括來用於部分 1 及部分 2。GNC 蛋白質可具有至少一個連接子以連接部分 1 及部分 2。連接子之長度可變化。在一個實施例中，連接子可為共價鍵。在一個實施例中，連接子可為具有約 1 至約 100 個胺基酸殘基之肽。

【0063】 在一些實施例中，任何連接子分子可用於在活體外或活體內藉由使用 DNA/RNA 之互補連接子或蛋白質-蛋白質相互作用將兩個或更多個 AgBD 連接在一起，該等相互作用包括但不限於生物素-抗生物素蛋白、白胺酸-拉鍊、及任何兩個雜合體陽性蛋白質之彼相互作用。

【0064】 在一些實施例中，連接子可為抗體主鏈結構或抗體片段，使得 GNC 蛋白質及 GNC 抗體可具有相同的含義，如第 2 圖所示，示例性四特異性 GNC 抗體結構。在一個實施例中，該 GNC 蛋白質可為雙特異性、三特異性、四特異性、五特異性、六特異性、七特異性、或八特

異性蛋白質。在一個實施例中，GNC 蛋白質可為單株抗體。在一個實施例中，該 GNC 蛋白質可為雙特異性、三特異性、四特異性、五特異性、六特異性、七特異性、或八特異性抗體單體。在一個實施例中，該 GNC 蛋白質可為雙特異性、三特異性、四特異性、五特異性、六特異性、七特異性、或八特異性抗體單體。

【0065】 GNC 蛋白質或抗體可能能夠導引活體內或離體的藉由多個 AgBD 介導的 T 細胞對癌細胞之結合(第 3 圖)。T 細胞可來源於相同患者或不同個體，且癌細胞可在活體內、活體外、或離體存在。提供於本申請案中之實例賦能 GNC 蛋白質作為 T 細胞療法，亦即，GNC-T 療法中之啟始劑(prime agent)以用於在授受性轉移之前離體活化及控制細胞毒性 T 細胞。

【0066】 除 T 細胞之外，其他細胞毒性細胞可藉由 GNC 蛋白質用於癌症殺死或預防目的。表 1B 展示具有 NK 細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。表 1C 展示具有巨噬細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。表 1D 展示具有樹狀細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。

【0067】 多個 AgBD 可歸因於其分別與諸如 T 細胞及癌細胞之細胞毒性細胞的界面而分為部分 1 及部分 2(表

1A)。然而，多個 AgBD 之重排可為隨機的且以不等數量重排(表 2)。具有兩個 AgBD 之 GNC 蛋白質可同時結合至諸如 T 細胞上之 CD3 的表面分子及諸如腫瘤細胞上之 ROR1 的腫瘤抗原，以用於將 T 細胞重導引或引導至腫瘤細胞。例如特異地結合至 41BB 的第三 AgBD 之添加可幫助增強抗 CD3 誘導之 T 細胞活化，因為 41BB 為共刺激因子且結合刺激其對活化 T 細胞之促效劑活性。例如特異地結合至腫瘤細胞上之 PD-L1 的第四 AgBD 向 GNC 蛋白質之添加可阻斷腫瘤細胞上的 PD-L1 之抑制路徑，該抑制路徑係經由其結合至 T 細胞上之 PD-1 介導。利用該些基本原理，GNC 蛋白質可經設計及構造來獲得多個 AgBD 以特定地用於結合不等數量之 T 細胞拮抗劑及促效劑，不僅將活化 T 細胞重導引至腫瘤細胞而且控制其活體內活性(表 2)。因此，GNC 蛋白質之設計可為任何多特異性蛋白質。表 3 提供具有抗體結合結構域之特異性的一些示例性 GNC 蛋白質及抗體。

【0068】 在一個實施例中，GNC 蛋白質可包括藉由兩個官能基團表徵的多特異性抗原結合部分：部分 1 包含多個抗原結合結構域(AgBD)，其特異性涉及 T 細胞活化、促效劑共刺激、及/或抑制拮抗劑活性；且部分 2 包含至少一種癌細胞結合特異性。GNC 蛋白質可同時結合至諸如 T 細胞之 CD3 的表面分子及諸如腫瘤細胞之 ROR1 的腫瘤抗原，進而將 T 細胞之重導引或引導至腫瘤細胞。在 GNC 蛋白質中添加第三結合結構域可經由其直接結合

41BB 而幫助增強 CD3-誘導之 T 細胞活化，該 41BB 為發揮促效劑活性之共刺激因子。此外，第四結合結構域在 GNC 蛋白質中之添加可結合至腫瘤細胞上之 PD-L1 以阻斷腫瘤細胞上的 PD-L1 之抑制路徑，該抑制路徑係經由其結合至 T 細胞上之 PD-1 介導。在一些實施例中，GNC 蛋白質獲得對重導引活化 T 細胞至腫瘤細胞之多重結合能力，且多重結合可幫助經由調節促效劑或拮抗劑活性或兩者來調節 T 細胞活化。一些結合能力可類似於 CAR-T 細胞上之嵌合抗原受體或雙特異性抗體、諸如 BiTe 抗體之彼能力。在不欲藉由理論約束的情況下，經由各種結構域與細胞毒性細胞受體及腫瘤相關聯抗原之相互作用，GNC 蛋白質可提供作為治療劑的相比於傳統的基於細胞之治療劑(諸如 CAR-T 及抗體療法)的顯著優點，包括而不限於改良的結合功效、最佳化的細胞傳訊及細胞毒性，以及減少的副作用，諸如減少的細胞介素風暴症候群之嚴重程度。

【0069】 在一個實施例中，本申請案提供具有 4 個不同結合結構域的示例性 GNC 蛋白質。GNC 蛋白質可為「四特異性抗體」，其中其連接子及主鏈包含抗體片段。在 4 個不同的抗原結合結構域中，一個抗原結合結構域特異地結合至 T 細胞上之 CD3，第二結合結構域針對腫瘤相關聯抗原為特異性的，該腫瘤相關聯抗原包括但不限於其他腫瘤抗原，諸如 ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、

磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30，且第三結合結構域及第四結合結構域針對兩個相異免疫查核點調節劑為特異性的，該等相異免疫查核點調節劑即為PD-L1、PD-1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40、VISTA、ICOS、BTLA、Light、HVEM、CD73、CD39等等。由於其在組合物中的功能及變化方面定義，GNC蛋白質可分類為新類別的用於治療癌症的免疫調節劑。表4展示示例性四特異性GNC抗體之列表。

【0070】 在一個實施例中，GNC介導之免疫療法可包括抗體療法及細胞療法之類型。本文中，優點可包括但不限於，IgG Fc結構域之包括可相較於雙特異性BiTe分子賦予在血清中較長半衰期之特性；其次，對免疫查核點調節劑為特異性的兩個結合結構域之包括可抑制抑制路徑且同時接合共刺激路徑；第三，將T細胞上之CD3與腫瘤相關聯抗原交聯重導引及引導T細胞來殺死腫瘤細胞而無需自患者移除T細胞且將其遺傳修飾為對腫瘤細胞為特異性的，之後將其重引入回患者中，此亦稱為嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法；且第四，GNC蛋白質介導的抗體療法或T細胞療法不涉及T細胞之遺傳修飾，後者可帶來轉變經修飾T細胞至純系擴張，亦即，T細胞白血病之風險。

【0071】 利用結合能力之一或多個添加，GNC 蛋白質介導之免疫療法優於習知免疫療法之優點包括但不限於，首先，IgG Fc 結構域之包括可相較於雙特異性 BiTe 分子賦予在血清中較長半衰期之特性；其次，對免疫查核點調節劑為特異性的兩個結合結構域之包括可抑制抑制路徑且同時接合共刺激路徑；第三，將 T 細胞上之 CD3 與腫瘤相關聯抗原交聯重導引及引導 T 細胞來殺死腫瘤細胞而無需自患者移除 T 細胞且將其遺傳修飾為對腫瘤細胞為特異性的，之後將其重引入回患者中，此亦稱為嵌合抗原受體 T 細胞(CAR-T)療法；且第四，GNC 蛋白質介導的抗體療法或 T 細胞療法不涉及 T 細胞之遺傳修飾，後者可帶來轉變經修飾 T 細胞至純系擴張，亦即，T 細胞白血病之風險。

【0072】 本揭示內容可參考本文包括的特定實施例及實例之以下詳細說明得以更容易地理解。儘管本揭示內容已參考其某些實施例之特定細節來描述，但此等細節不意欲視為對本揭示內容之範疇的限制。

實例

【0073】 儘管以下實例係僅以說明方式而非限制方式來提供。熟習此項技術者將容易地認識到可改變或修改來產生基本上相同或類似結果的各種非臨界參數。

【0074】 實例 1：四特異性 GNC 抗體結合至經人類 ROR1 轉染之 CHO 細胞的 FACS 分析

【0075】 針對結合至穩定地表現全長人類 ROR1 之中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary；CHO)細胞來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。以 2X 最終濃度製備抗體且在 50 ul 之 PBS/2% FBS 中跨於 96 孔板之 3 個孔滴定 1:5，且隨後添加於 50 ul PBS/2%FBS 中之 5,000 個 ROR1-CHO 細胞。將此混合物在冰上培養 30 分鐘，利用 200 ul PBS/2%FBS 洗滌一次，且隨後以儲備液之 1:1000 稀釋來添加二級抗體 PE 山羊抗人類 IgG Fc，且將此混合物在冰上培養 30 分鐘。將細胞洗滌 2 x 200 ul PBS/2%FBS，再懸浮於 50 ul PBS/2%FBS 中且在 BD LSRFORTESSA 上分析且在第 4 圖中展示結合分佈。具有對 ROR1 之 Ig 結構域為特異性的 323H7 結合結構域的四特異性抗體 SI-35E18、19、及 20 比具有對 ROR1 之捲曲蛋白結構域為特異性的 338H4 結合結構域的四特異性 GNC 抗體 SI-3521、22、及 23 展示更高的結合，且具有對 ROR1 之 kringle 結構域為特異性的 330F11 結合結構域的四特異性 GNC 抗體 SI-3524、25、及 26 不結合。

【0076】 實例 2：四特異性 GNC 抗體結合至經人類 41BB 轉染之 CHO 細胞的 FACS 分析

【0077】 針對結合至穩定地表現全長人類 ROR1 之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。以 2X 最終濃度製備抗體且在 50 ul 之 PBS/2% FBS 中跨於 96 孔板之 3 個孔滴定 1:5，且隨

後添加於 50 ul PBS/2%FBS 中之 5,000 個 ROR1-CHO 細胞。將此混合物在冰上培養 30 分鐘，利用 200 ul PBS/2%FBS 洗滌一次，且隨後以儲備液之 1:1000 稀釋來添加二級抗體 PE 山羊抗人類 IgG Fc，且將此混合物在冰上培養 30 分鐘。將細胞洗滌 2 x 200 ul PBS/2%FBS，再懸浮於 50 ul PBS/2%FBS 中，且在 BD LSRFORTESSA 上分析並在第 5 圖中展示結合分佈。除對照 SI-27E12 外，所有四特異性 GNC 抗體含有 41BB 結合結構域 460C3、420H5、或 466F6，且以變化的強度結合至表現 41BB 之 CHO 細胞。

【0078】 實例 3：四特異性 GNC 抗體結合至經人類 PDL1 轉染之 CHO 細胞的 FACS 分析

【0079】 針對結合至穩定地表現全長人類 ROR1 之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)細胞測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。以 2X 最終濃度製備抗體且在 50 ul 之 PBS/2% FBS 中跨於 96 孔板之 3 個孔滴定 1:5，且隨後添加於 50 ul PBS/2%FBS 中之 5,000 個 ROR1-CHO 細胞。將此混合物在冰上培養 30 分鐘，利用 200 ul PBS/2%FBS 洗滌一次，且隨後以儲備液之 1:1000 稀釋來添加二級抗體 PE 山羊抗人類 IgG Fc，且將此混合物在冰上培養 30 分鐘。將細胞洗滌 2 x 200 ul PBS/2%FBS，再懸浮於 50 ul PBS/2%FBS 中且在 BD LSRFORTESSA 上分析且在第 6 圖中展示結合分佈。除對照 SI-27E15 外，所有四特異性 GNC 抗體

含有相同的 PDL1 結合結構域 PL230C6，且展示對表現 PDL1 之 CHO 細胞的極類似的結合強度。

【0080】 實例 4：以末梢血液單核細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病（B-Acute Lymphoblastic Leukemia；B-ALL）細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity；RTCC)分析

【0081】 就針對 B-ALL 細胞系 Kasumi 2 之 RTCC 活性，使用人類末梢血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)作為效應物來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。在 37℃下，在 10 ml 之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 10^6 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以 0.5 uM 標記 20 分鐘。將細胞用 50 ml 之培養基洗滌 3 次，之後再懸浮於 10 ml 中，隨後再次計數。以 2X 最終濃度製備抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨於 96 孔板之 10 個孔滴定 1:3。藉由標準 ficoll 密度梯度自「leukopak」純化人類 PBMC，該 leukopak 為自正常人類末梢血液收集的富集白細胞除去法(leukapheresis)產物。在最終目標 96 孔板中，藉由將 100 ul 之靶細胞(5,000)、50 ul 之 PBMC（25,000）、及 100 ul 之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、PBMC、及連續滴定抗體。在 37℃下將分析板培養大致 72 小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的 CFSE 標記靶細胞之數量。

如第 7 圖上所示，四特異性 GNC 抗體全部含有相同的 PDL1 結合結構域 PL230C6、相同的 ROR1 結合結構域 323H7、及相同的 CD3 結合結構域 284A10，但是具有 41BB 結合結構域 460C3、420H5、及 466F6 之一，且除不具有 41BB 結合結構域之對照 SI-27E12 外，展示相較於對照的較大 RTCC 活性，但似乎在四特異性 GNC 抗體 SI-35E18、19、及 20 處為類似有效的。

【0082】 實例 5：以 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病(B-Acute Lymphoblastic Leukemia；B-ALL)細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity；RTCC)分析

【0083】 就針對 B-ALL 細胞系 Kasumi 2 之 RTCC 活性，使用人類 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞作為效應物來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。在 37℃下，在 10 ml 之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 10^6 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以 0.5 uM 標記 20 分鐘。將細胞用 50 ml 之培養基洗滌 3 次，之後再懸浮於 10 ml 中，隨後再次計數。以 2X 最終濃度製備抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨於 96 孔板之 10 個孔滴定 1:3。按照製造商之協定，使用 EasySep™人類記憶 CD8+ T 細胞富集套組(Stemcell Technologies, #19159)自來自正常供體之 PBMC 富集人類 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞。最終細胞群體

係藉由 FACS 分析測定為 98% CD8+、CD45RO+ T 細胞。在最終目標 96 孔板中，藉由將 100 ul 之靶細胞(5,000)、50 ul 之 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞(25,000)、及 100 ul 之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、T 細胞、及連續滴定抗體。在 37℃下將分析板培養大致 72 小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的 CFSE 標記靶細胞之數量。如第 8 圖上所示，四特異性抗體全部含有相同的 PDL1 結合結構域 PL230C6、相同的 ROR1 結合結構域 323H7、及相同的 CD3 結合結構域 284A10，但具有 41BB 結合結構域 460C3、420H5、及 466F6 之一，且相較於不含有 41BB、PDL1、ROR1、或 CD3 結合結構域之一的對照展示較大的 RTCC 活性。

【0084】 實例 6：以 CD8+、CD45RA+初始 T 細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病(B-Acute Lymphoblastic Leukemia；B-ALL)細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity；RTCC)分析

【0085】 就針對 B-ALL 細胞系 Kasumi 2 之 RTCC 活性，使用人類 CD8+、CD45RA+記憶 T 細胞作為效應物來測試表 3 及 4 中列出的四特異性特異抗體。在 37℃下，在 10 ml 之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 10e6 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以 0.5 uM 標記 20 分鐘。將細胞用 50 ml 之培養基洗滌 3 次，之

後再懸浮於 10 ml 中，隨後再次計數。以 2X 最終濃度製備抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨於 96 孔板之 10 個孔滴定 1:3。按照製造商之協定，使用 EasySep™人類初始 CD8+ T 細胞分離套組(Stemcell Technologies, #19258)自來自正常供體之末梢血液單核細胞富集人類 CD8+、CD45RA+記憶 T 細胞。最終細胞群體係藉由 FACS 分析測定為 98% CD8+、CD45RA+ T 細胞(資料未展示)。在最終目標 96 孔板中，藉由將 100 ul 之靶細胞(5,000)、50 ul 之 CD8+、CD45RO+ T 細胞(25,000)、及 100 ul 之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、T 細胞、及連續滴定抗體。在 37℃下將分析板培養大致 72 小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的 CFSE 標記靶細胞之數量。如第 9 圖上所示，所有四特異性抗體含有相同的 PDL1 結合結構域 PL230C6、相同的 ROR1 結合結構域 323H7、及相同的 CD3 結合結構域 284A10，但具有 41BB 結合結構域 460C3、420H5、及 466F6 之一，且相較於不含有 41BB、PDL1、ROR1、或 CD3 結合結構域之一的對照展示較大的 RTCC 活性。

【0086】 實例 7：以末梢血液單核細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病(B-Acute Lymphoblastic Leukemia；B-ALL)細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity；RTCC)分析

【0087】 就針對B-ALL細胞系Kasumi 2之RTCC活性，使用人類末梢血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)作為效應物來測試表3及4中列出的四特異性特異抗體。在37℃下，在10ml之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 10^6 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以0.5uM標記20分鐘。將細胞用50ml之培養基洗滌3次，之後再懸浮於10ml中，隨後再次計數。以2X最終濃度製備抗體且在200ul之RPMI + 10%FBS中跨於96孔板之10個孔滴定1:3。藉由標準 ficoll 密度梯度自「leukopak」純化人類PBMC，該 leukopak 為自正常人類末梢血液收集的富集白細胞除去法(leukapheresis)產物。在最終目標96孔板中，藉由將 100 ul 之靶細胞(5,000)、50 ul 之PBMC(25,000)、及100ul之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、PBMC、及連續滴定抗體。在37℃下將分析板培養大致72小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的CFSE標記靶細胞之數量。如第10圖上所示，四特異性GNC抗體全部含有相同的PDL1結合結構域PL230C6、相同的ROR1結合結構域338H4、及相同的CD3結合結構域284A10，但是具有41BB結合結構域460C3、420H5、及466F6之一，且除不具有41BB結合結構域之對照SI-35E36外，展示相較於對照的較大RTCC活性，但似乎在四特異性GNC抗體SI-35E18、19、及20處為類似有效的。

【0088】 實例 8：以 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病(B-Acute Lymphoblastic Leukemia ; B-ALL)細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity ; RTCC)分析

【0089】 就針對 B-ALL 細胞系 Kasumi 2 之 RTCC 活性，使用人類 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞作為效應物來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。在 37℃下，在 10 ml 之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 10^6 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以 0.5 uM 標記 20 分鐘。將細胞用 50 ml 之培養基洗滌 3 次，之後再懸浮於 10 ml 中，隨後再次計數。以 2X 最終濃度製備抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨於 96 孔板之 10 個孔滴定 1:3。按照製造商之協定，使用 EasySep™人類記憶 CD8+ T 細胞富集套組(Stemcell Technologies, #19159)自來自正常供體之 PBMC 富集人類 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞。最終細胞群體係藉由 FACS 分析測定為 98% CD8+、CD45RO+ T 細胞(資料未展示)。在最終目標 96 孔板中，藉由將 100 ul 之靶細胞(5,000)、50 ul 之 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞(25,000)、及 100 ul 之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、T 細胞、及連續滴定抗體。在 37℃下將分析板培養大致 72 小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的 CFSE 標記靶細胞之數量。

如第 11 圖上所示，四特異性 GNC 抗體全部含有相同的 PDL1 結合結構域 PL230C6、相同的 ROR1 結合結構域 338H4、及相同的 CD3 結合結構域 284A10，但具有 41BB 結合結構域 460C3、420H5、及 466F6 之一，且相較於不含有 41BB、PDL1、ROR1、或 CD3 結合結構域之一的對照展示較大的 RTCC 活性。

【0090】 實例 9：以 CD8+、CD45RA+初始 T 細胞作為效應物且以 B-急性淋巴母細胞性白血病(B-Acute Lymphoblastic Leukemia；B-ALL)細胞系 Kasumi-2 作為標靶的重導引 T 細胞細胞毒性(Re-directed T cell cytotoxicity；RTCC)分析

【0091】 就針對 B-ALL 細胞系 Kasumi 2 之 RTCC 活性，使用人類 CD8+、CD45RA+記憶 T 細胞作為效應物來測試表 3 及 4 中列出的四特異性 GNC 抗體。在 37℃下，在 10 ml 之培養基中將 Kasumi 2 靶細胞 5 x 106 用 CFSE (Invitrogen, #C34554)以 0.5 uM 標記 20 分鐘。將細胞用 50 ml 之培養基洗滌 3 次，之後再懸浮於 10 ml 中，隨後再次計數。以 2X 最終濃度製備抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨於 96 孔板之 10 個孔滴定 1:3。按照製造商之協定，使用 EasySep™人類初始 CD8+ T 細胞分離套組(Stemcell Technologies, #19258)自來自正常供體之 PBMC 富集人類 CD8+、CD45RA+記憶 T 細胞。最終細胞群體係藉由 FACS 分析測定為 98% CD8+、CD45RA+ T

細胞。在最終目標96孔板中，藉由將100 ul之靶細胞(5,000)、50 ul之CD8+、CD45RO+ T細胞(25,000)、及100 ul之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合靶細胞、T細胞、及連續滴定抗體。在37℃下將分析板培養大致72小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析所剩餘的CFSE標記靶細胞之數量。如第12圖上所示，四特異性GNC抗體全部含有相同的PDL1結合結構域PL230C6、相同的ROR1結合結構域338H4、及相同的CD3結合結構域284A10，但具有41BB結合結構域460C3、420H5、及466F6之一，但相較於不含有41BB、PDL1、ROR1、或CD3結合結構域之一的對照不展示較大的RTCC活性。

【0092】實例10：針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII的重導引panT細胞細胞毒性。

【0093】評定表5中列出的一組四特異性GNC抗體的溶解靶細胞UM-UC-3-EGFRvIII之能力。用EasySep™人類Pan T細胞分離套組(Stemcell Technologies)分離PanT細胞。UM-UC-3-EGFRvIII細胞系穩定地表現經由慢病毒轉導(Sartorius)遞送的核局部化紅色螢光蛋白(Red Fluorescent Protein；RFP)。將UM-UC-3-EGFRvIII-RFP腫瘤細胞用panT細胞共培養。經由計數在用panT細胞進行96h共培養之後留

在培養物中的活標靶之數量，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定靶細胞溶解。兩種四特異性抗體SI-39E18及SI-39E29為在靶腫瘤細胞溶解方面最有效的(第13圖)。該兩種分子亦由用於CD3及腫瘤抗原之相鄰結合結構域構成(表5)。

【0094】 實例11：回應於用靶向EGFRvIII之四特異性抗體進行的治療之CD8 T細胞增殖。

【0095】 評定表5中列出的一組四特異性GNC抗體的在靶細胞UM-UC-3-EGFRvIII存在下刺激CD8 T細胞增殖之能力。用CellTrace紫色染料(Thermo Fisher Scientific)標記PanT細胞。將UM-UC-3-EGFRvIII-RFP腫瘤細胞用panT細胞共培養。經由在96 h共培養之後稀釋CellTrace紫色染料，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定CD8 T細胞增殖。兩種四特異性GNC抗體SI-39E18及SI-39E29為在靶細胞存在下刺激CD8 T細胞增殖方面最有效的(第14圖)。該兩種分子由用於CD3及腫瘤抗原之相鄰結合結構域構成(表5)。具有強T細胞刺激活性之其他分子包括含有相鄰CD3及PD-L1結構域之結構(表5)。

【0096】 實例12：回應於用靶向EGFRvIII之四特異性抗體進行的治療之IFNγ分泌。

【0097】 評定表5中列出的一組四特異性GNC抗體的藉由PBMC誘導IFNγ分泌之能力。藉由Ficoll梯度

分離 PBMC。用測試分子培養 PBMC 96 h。收集上清液且使用 ELISA (R & D Systems)分析 IFNγ 之存在(第 15 圖)。在此項研究中具有最強活性的四特異性 GNC 抗體全部含有相鄰 CD3 及 PD-L1 結構域(表 5)。活性最小群組具有帶相鄰 CD3 及腫瘤抗原或 4-1BB 結構域之分子。對該組四特異性 GNC 抗體的唯一例外為 SI-39E18，其含有相鄰 CD3 及腫瘤抗原結構域。此分子刺激 IFNγ 之適度產生，其小於具有相鄰 CD3 及 PD-L1 結構域之分子的活性最大群組，但大於具有類似結構佈置之其他分子。IFNγ 之適度產生可能對此藥劑之抗腫瘤活性為有益的。

【0098】 實例 13：針對膀胱癌細胞系 UM-UC-3-EGFRvIII 之重導引初始 T 細胞細胞毒性。

【0099】 測試四特異性 GNC 抗體 SI-39E18 的重導引初始 T 細胞以溶解靶細胞 UM-UC-3-EGFRvIII 之能力。用 EasySep™人類初始 PanT 細胞分離套組(Stemcell Technologies)分離初始 T 細胞。將 UM-UC-3-EGFRvIII-RFP 腫瘤細胞用初始或 panT 細胞共培養。藉由計數 RFP 標記的腫瘤細胞核來評定腫瘤細胞之溶解。在肝細胞成像器 IncuCyte 上獲取影像(Sartorius)。在 120 小時之培養之後評定抗體之活性。在較低效應物對標靶比率 2.5 至 1 下測試治療。SI-39E18 在重導引初始 T 細胞方面為有效的。對初始

T 細胞而言 EC50 為 22.08 pM，對 panT 細胞而言，EC50 為 0.07 pM（第 16 圖）。

【0100】 實例 14：PBMC 對用靶向 EGFRvIII 之四特異性 GNC 抗體進行的治療、CD8 T 細胞之增殖的反應。

【0101】 評定表 1 中列出一組四特異性 GNC 抗體在不存在靶細胞的情況下誘導 CD8 T 細胞增殖之能力。用 CellTrace 紫色染料(Thermo Fisher Scientific)標記 PBMC 且用測試分子培養 96 h。經由稀釋 CellTrace 紫色染料，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定 CD8 T 細胞增殖。在此項研究中最有效的分子共有結構相似性(第 17 圖)。所有該些分子含有相鄰 CD3 及 PD-L1 結構域(表 5)。

【0102】 實例 15.在單核細胞存在下針對膀胱癌細胞系 UM-UC-3-EGFRvIII 之重導引 panT 細胞活性。

【0103】 評定表 5 中列出的一組四特異性 GNC 抗體的在單核細胞存在下溶解靶細胞 UM-UC-3-EGFRvIII 之能力。用 EasySep™ 人類單核細胞分離套組(Stemcell Technologies)自 PBMC 分離單核細胞。將 UM-UC-3-EGFRvIII-RFP 腫瘤細胞用 panT 細胞及單核細胞共培養。藉由計數 RFP 標記的腫瘤細胞核來評定靶細胞溶解。在肝細胞成像器 IncuCyte 上獲取影像(Sartorius)。在 96 小時之培養之後評定抗體之活性。兩種四特異性 GNC 抗體 SI-39E18 及 SI-39E29 連同

含有相鄰CD3及PD-L1結合結構域之分子(表5)在靶腫瘤細胞溶解方面為最有效的(第18圖)。

【0104】實例16.針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII之重導引PBMC細胞毒性、不同4-1BB結構域之功能活性及PD-L1及4-1BB結構域之功能影響。

【0105】評定表5中列出的四特異性GNC抗體的重導引PBMC癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII(UM-UC-3-EGFRvIII)之能力。將UM-UC-3-EGFRvIII-RFP腫瘤細胞用PBMC共培養。藉由計數RFP標記的腫瘤細胞核來評定腫瘤細胞之溶解。在肝細胞成像器IncuCyte上獲取影像(Sartorius)。在96小時之培養之後評定抗體之活性。具有不同4-1BB結構域之四特異性GNC抗體SI-39E4、SI-39E2及SI-39E3展示類似活性(第19圖)。以靜止(無功能)FITC結構域替換PD-L1及4-1BB結構域之四特異性GNC抗體SI-39E1及SI-39E5展示溶解活性之減小。此觀察結果確認4-1BB及PD-L1結構域之功能貢獻。

【0106】實例17.回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療、AgBD位置對EC50之值的效應的藉由PBMC的顆粒酶B產生。

【0107】評定表5中列出的一組四特異性及靶向EGFRvIII之GNC抗體藉由PBMC誘導顆粒酶B分泌之能力。用測試分子培養PBMC 96 h。收集上清液且

使用 ELISA (R&D Systems)分析顆粒酶 B 之存在，且將顆粒酶 B 之位準繪圖以判定每一四特異性 GNC 抗體之 EC50。表 6 列出每一四特異性 GNC 抗體中 AgBD 之結構位置。如表 6 所示，此項研究中活性最大分子全部含有相鄰 CD3 及 PD-L1 結構域及 4-1BB x TAA (此項研究中為 EGFRvIII)。顆粒酶 B 分泌之此高位準可不為合乎需要的，因為活體內細胞毒性可變得過高。在此情形中，展示最適度但小少 20 倍之活性的下一組分子 SI-39E29 及 SI-39E18 含有相鄰 CD3 及 TAA (此項研究中為 EGFRvIII)。

【0108】 實例 18.回應於用靶向 ROR1 之四特異性 GNC 抗體進行的治療的針對 Kasumi-2 靶細胞系之重導引 panT 細胞活性。

【0109】 評定表 7 中列出的一組四特異性 GNC 抗體及表 4 中之 SI-35E20 溶解靶細胞 Kasumi-2 之能力。Kasumi-2 細胞系穩定地表現經由慢病毒轉導(Clontech)遞送的綠色螢光蛋白質(Green Fluorescent Protein；GFP)。將 Kasumi-2 腫瘤細胞用 panT 細胞共培養。經由計數在用 panT 細胞進行 96 h 共培養之後留在培養物中的活標靶之數量，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定靶細胞溶解(第 20 圖)。如第 4 圖-第 9 圖所示表徵 SI-35E20。此所得展示 SI-35E20 介導的重導引 panT 細胞活性針對 Kasumi-2 靶細胞系之功效為可比較的。

【0110】 **實例 19.回應於用靶向 CD19 之四特異性 GNC 抗體進行的治療的針對 Kasumi-2 靶細胞系之重導引 PBMC T 細胞活性。**

【0111】 評定表 8 中列出的一組四特異性 GNC 抗體的溶解靶細胞 Kasumi-2 之能力。將 Kasumi-2-GFP 腫瘤細胞用 PBMC 共培養。經由計數在用 PBMC 進行 8 天共培養之後留在培養物中的活標靶之數量，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定靶細胞溶解(第 21 圖)。在此項研究中，SI-38E17 為當中更有效的分子。

【0112】 **實例 20.回應於用靶向 CD19 之四特異性 GNC 抗體進行的治療之 CD8 T 細胞增殖。**

【0113】 評定表 8 中列出的一組四特異性 GNC 抗體的在靶細胞 Kasumi-2 存在下刺激 CD8 T 細胞增殖之能力。用 CellTrace 紫色染料(Thermo Fisher Scientific)標記 PBMC。將 Kasumi-2-GFP 腫瘤細胞用 PBMC 共培養。經由在 8 天共培養之後稀釋 CellTrace 紫色染料，用流式細胞術(BD LSRFortessa)評定 CD8 T 細胞增殖。兩種四特異性 GNC 抗體 SI-38E17 及 SI-38E41 為在靶細胞存在下刺激 CD8 T 細胞增殖方面最有效的(第 22 圖)。該兩種分子由用於 CD3 及腫瘤抗原之相鄰結合結構域構成。

【0114】 **實例 21.回應於用靶向 CD19 之四特異性抗體進行的治療的藉由 PBMC 之 IFNγ 產生。**

【0115】 評定表8中列出的一組四特異性GNC抗體的在靶細胞Kasumi-2存在下藉由PBMC誘導IFNγ分泌之能力。用測試分子培養靶細胞及PBMC 8天。收集上清液且使用ELISA(R&D Systems)分析IFNγ之存在。含有相鄰CD3及PD-L1結構域之分子為繼抗體SI-38E5之後在藉由PBMC誘導IFNγ產生方面為最有效的。SI-38E17在此項研究中展示中等活動(第23圖)。

【0116】 術語「抗體」係廣義使用，且特定而言，涵蓋單一單株抗體(包括促效劑及拮抗劑抗體)、具有多表位特異性之抗體組合物，以及抗體片段(例如，Fab、F(ab')2、及Fv)，只要其展現所要生物活性即可。在一些實施例中，抗體可為單株、多株、嵌合、單鏈、雙特異性或雙有效性、模擬、人類及人源化抗體以及其活性片段。結合至已知抗原的分子之活性片段之實例包括Fab、F(ab')2、scFv及Fv片段，包括Fab免疫球蛋白表現文庫之產物及上文提及的任何抗體及片段之表位結合片段。在一些實施例中，抗體可包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，該等免疫球蛋白分子亦即為含有免疫特異性結合抗原之結合位點的分子。免疫球蛋白可具有免疫球蛋白分子之任何類型(IgG、IgM、IgD、IgE、IgA及IgY)或類別(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。在一個實施例中，抗體可為完整抗體及來源於完整抗體之任何抗原結合片段。典型抗體係指異源四聚蛋白

質，其典型地包含兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈。每一重鏈由重鏈可變結構域(縮寫為 VH)及重鏈恆定結構域構成。每一輕鏈由輕鏈可變結構域(縮寫為 VL)及輕鏈恆定結構域構成。VH 及 VL 區域可進一步再分成高度變異互補判定區(complementarity determining region；CDR)，及稱為框架區(framework region；FR)之更保守區。每一可變結構域(VH 或 VL)典型地由三個 CDR 及四個 FR 構成，該等區係自胺基末端至羧基末端按以下順序佈置：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在輕鏈及重鏈之可變區內，存在與抗原相互作用的結合區。

【0117】 如本文所使用的術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體之群體獲得的抗體，該等實質上同源抗體亦即為包含除可以微小量存在的可能天然存在的突變外皆為相同的群體之個別抗體。單株抗體為高度特異性，其係針對單一抗原位點。此外，與典型地包括針對不同決定位(表位)不同抗體之習知(多株)抗體製劑相對比，每一單株抗體係針對抗原上之單一決定位。除其特異性之外，單株抗體為有利的，原因在於其係藉由融合瘤培養合成，不受其他免疫球蛋白污染。修飾詞「單株」指示如自抗體之實質上同源群體獲得的抗體之特性，且不欲解釋為需要藉由任何特定方法來產生抗體。例如，根據本揭示內容使用的單株抗體可藉由首先由 Kohler & Milstein, Nature, 256:495 (1975)描述的融合瘤方法來製造，或可藉由

重組 DNA 方法(參見，例如，美國專利第 4,816,567 號)來製造。

【0118】 單株抗體可包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的對應序列一致或同源，而鏈之剩餘部分係與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類的抗體以及此種抗體之片段中之對應序列一致或同源，只要其展現所要生物活性即可(美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 [1984])。

【0119】 單株抗體可使用包括小鼠融合瘤或噬菌體呈現(參見 Siegel. Transfus. Clin. Biol. 9:15-22 (2002)之綜述)的各種方法產生，或自直接來自初級 B 細胞之抗體之分子選殖(參見 Tiller. New Biotechnol. 28:453-7 (2011))產生。在本揭示內容中，抗體係藉由用人類 PD-L1 蛋白質及在細胞表面上短暫表現人類 PD-L1 之細胞免疫兔子來產生。已知兔子產生高親和力、多樣性及特異性之抗體(Weber 等人, Exp. Mol. Med. 49:e305)。來自免疫動物之 B 細胞係活體外培養及篩選用於產生抗 PD-L1 抗體。抗體可變基因係使用重組 DNA 技術分離且所得抗體係重組表現且針對所要特徵來進一步篩選，該等所要特徵諸如抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合的能力、結合至非人類靈長類動物 PD-L1 之能力及增強人類 T 細胞活化之能力。抗體發現

之此一般方法係類似於 Seeber 等人，PLOS One. 9:e86184 (2014)中描述的彼方法。

【0120】 術語「抗原或表位結合部分或片段」係指抗體的能夠結合至抗原(在此情況下為 PD-L1)之片段。該些片段可能夠具有完整抗體之抗原結合功能及另外的功能。結合片段之實例包括但不限於單鏈 Fv 片段(scFv)，其由藉由合成連接子或 Fab 片段連接在單一多肽鏈中的抗體之單臂之 VL 及 VH 結構域組成，該合成連接子或 Fab 片段為由 VL、恆定輕鏈(CL)、VH 及恆定重鏈 1(CH1)結構域組成之一價片段。抗體片段可甚至為較小子片段且可由小達單一 CDR 結構域、尤其為來自 VL 及/或 VH 結構域之 CDR3 區的結構域組成(例如，參見 Beiboer 等人，J. Mol. Biol. 296:833-49 (2000))。使用熟習此項技術者已知的習知方法產生抗體片段。抗體片段可使用在完整抗體情況下使用的相同技術來針對實用性進行篩選。

【0121】 「抗原或表位結合片段」可藉由多種此項技術中已知的技術自本揭示內容之抗體得到。例如，純化的單株抗體可利用諸如胃蛋白酶之酶來分解，且經受 HPLC 凝膠過濾。可隨後收集含有 Fab 片段之適當餾分且藉由膜過濾及類似物來濃縮。對用於分離抗體之活性片段的一般技術之進一步描述，參見例如，Khaw, B. A.等人, J. Nucl. Med. 23:1011-1019 (1982)；Rousseaux

等人，Methods Enzymology，121:663-69，Academic Press，1986。

【0122】抗體之木瓜酶消化產生兩個一致的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，每一片段具有單一抗原結合位點，及殘留「Fc」片段，該片段之名稱反映其容易結晶之能力。胃蛋白酶處理產生 F(ab')2 片段，其具有兩個抗原組合位點且仍能夠交聯抗原。

【0123】Fab 片段可含有輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(CH1)。因在重鏈 CH1 結構域之羧基終點處添加包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸的少數殘基，Fab'片段不同於 Fab 片段。Fab'-SH 為在本文對 Fab'之命名，其中恆定結構域之半胱胺酸殘基帶有游離的硫醇基。F(ab')2 抗體片段原始地係產生問問成對的 Fab'片段，其之間具有鉸鏈半胱胺酸。亦已知抗體片段之其他、化學偶合。

【0124】「Fv」為最小抗體片段，其含有完全抗原識別及結合位點。此區由呈緊密、非共價締合的一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域之二聚物組成。在此配置中，每一可變結構域之三個 CDR 相互作用以在 VH-VL 二聚物之表面上定義抗原結合位點。共同地，六個 CDR 將抗原結合特異性賦予抗體。然而，甚至單一可變結構域(或 Fv 之一半，其包含僅三個對抗原為特異性的 CDR)具有辨別並結合抗原之能力，但以比完整結合位點低的親和力達成。

【0125】 來自任何脊椎動物物種的抗體(免疫球蛋白)之「輕鏈」可基於其恆定結構域之胺基酸序列而指定為稱為κ及λ(A)的兩個明顯相異類型之一。

【0126】 取決於其重鏈之恆定結構域之胺基酸序列，免疫球蛋白可指定至不同類別。存在五個主要類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且該些免疫球蛋白中若干者可進一步分成子類(同型)，例如，IgG-1、IgG-2、IgG-3、及IgG-4；IgA-1及IgA-2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定結構域分別稱為α、δ、ε、γ、及μ。不同類別的免疫球蛋白之子單元結構及三維配置。

【0127】 「人源化抗體」係指一類工程化抗體，其具有其來源於非人類供體免疫球蛋白之CDR，分子之剩餘免疫球蛋白源性部分係來源於一種(或多種)人免疫球蛋白。另外，框架支撐殘基可經改變以保存結合親和力。獲得「人源化抗體」之方法係熟習此項技術者熟知的。(參見，例如，Queen等人，Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989)，Hodgson等人，Bio/Technology, 9:421 (1991))。在一個實施例中，「人源化抗體」可藉由遺傳工程化方法來獲得，該等遺傳工程化方法賦能親和力成熟類人類多株抗體於諸如例如兔子之大型動物中之產生(參見，例如美國專利第7,129,084號)。

【0128】 如本文所使用的術語「多肽」、「肽」、及「蛋白質」係可互換的且經定義來意指由藉由肽鍵連接的胺基酸構成的生物分子。

【0129】 如本文所使用術語「一(a/an)」及「該」係定義來意指「一或多個」且包括複數，除非情景係不適當的。

【0130】 「分離的」意指生物分子，其不含至少一些與其天然存在的組分。當用於描述本文揭示的各種多肽時，「分離」意指已經鑑別且自表現其之細胞或細胞培養物分離及/或回收的多肽。通常，分離多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。「分離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體。

【0131】 「重組」意指抗體係使用重組核酸技術在外來寄主細胞中產生。

【0132】 術語「抗原」係指可在生物體、特定而言動物、更特定而言包括人類之哺乳動物中誘導免疫反應的實體或其片段。術語包括負責抗原性或抗原決定位之免疫原及其區域。

【0133】 亦如本文所使用，術語「免疫原性」係指引出或增強抗體、T細胞或針對免疫原性劑的其他反應性免疫細胞之產生且貢獻於人類或動物中之免疫反應的物質。當個體產生充分的抗體、T細胞及抵抗所投與的本揭示內容之免疫原性組合物的其他反應性免疫細胞以緩和或減輕將要治療的病症時，免疫反應就發生。

【0134】「特異性結合」或「特異地結合至」或「對特定抗原或表位為特異性」意指適度地不同於非特異性相互作用之結合。特異性結合可例如藉由相較於對照分子之結合測定分子之結合來量測，該對照分子通常為不具有結合活性的具有類似結構之分子。例如，特異性結合可藉由與類似於標靶的對照分子競爭來測定。

【0135】用於特定抗原或表位之特異性結合可例如藉由具有至少約10-4 M、至少約10-5 M、至少約10-6 M、至少約10-7 M、至少約10-8 M、至少約10-9、替代地至少約 10-10 M、至少約 10-11 M、至少約10-12 M、或更大的對抗原或表位之KD的抗體來展現，其中KD係指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。在一些實施例中，特異地結合抗原的抗體將具有比對照分子相對於抗原或表位大20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍或更多倍的KD。

【0136】此外，對特定抗原或表位之特異性結合可例如藉由具有對抗原或表位比相對於對照對表位大至少20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍或更多倍的KA或Ka之抗體來展現，其中KA或Ka係指特定抗體-抗原相互作用之締合速率。

【0137】兩個序列之間的「同源性」係藉由序列一致性來測定。若彼此比較的兩個序列在長度上有所不同，則序列一致性較佳地係關於較短序列中與較長序列之核苷酸殘基一致的核苷酸殘基之百分比。序列一致性可按慣例使

用電腦程式來測定。在給定序列與本揭示內容之上述序列之間的比較中出現的偏差可例如藉由添加、缺失、替代、插入或重組來引起。

【0138】 儘管本揭示內容已參考特定實施例或實例描述，但可理解的是，實施例為說明性的且本揭示內容之範疇不因此受限。本揭示內容之替代實施例可對熟習本揭示內容所屬技術領域之一般技藝人士變得明顯。此種替代實施例係視為涵蓋在本揭示內容之範疇內。因此，本揭示內容之範疇係藉由隨附申請專利範圍界定且由前述描述來支援。本揭示內容中引用或參考的所有參考文獻之全部內容係在此以全文引用方式併入。

表

【0139】 表 1A.具有 T 細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之組合物。

部分 1			部分 2
T 細胞之活化	促效劑受體	拮抗劑受體	腫瘤抗原
CD3	CD28、41BB、OX40、GITR、CD40L、ICOS、Light、CD27、CD30	PDL1、PD1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、BTLA、VISTA、PDL2	BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2

【0140】 表 1B.具有 NK 細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之組合物。

部分 1			部分 2
NK 細胞之活化	促效劑受體	拮抗劑受體	腫瘤抗原
CD16、NKG2D、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS4、KIR3DS1、NKG2C、NKG2E、NKG2H	NKp30a、NKp30b、NKp46、NKp80、DNAM-1、CD96、CD160、4-1BB、GITR、CD27、OX-40、CRTAM	KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKp30c、TIGIT、SIGLEC7、SIGLEC9、LILR、LAIR-1、KLRG1、PD-1、CTLA-4、CD161	BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2

【0141】 表 1C.具有巨噬細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之組合物。

部分 1			部分 2
巨噬細胞上之促效劑受體	巨噬細胞上之拮抗劑受體	其他表面受體	腫瘤抗原
TLR2、TLR4、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、TREM-1、TREM-2、ILT-1、ILT-6a、ILT-7、ILT-8、EMR2、Dectin-1、CD69	CD32b、SIRPα、LAIR-1、VISTA、TIM-3、CD200R、CD300a、CD300f、SIGLEC1、SIGLEC3、SIGLEC5,SIGLEC7、SIGLEC9、ILT-2、ILT-3、ILT-4、ILT-5、LILRB3、LILRB4、DCIR	CSF-1R、LOX-1、CCR2、FRβ、CD163、CR3、DC-SIGN、CD206、SR-A、CD36、MARCO	BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2

【0142】 表 1D.具有 DC 細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之組合物。

部分 1			部分 2
DC 上之促效劑受體	DC 上之拮抗劑受體	其他表面受體	腫瘤抗原
TLR、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、HVEM、CD70	VISTA、TIM-3、LAG-3、BTLA	CSF-1R、LOX-1、CCR7、DC-SIGN、GM-CSF-R、IL-4R、IL-10R、CD36、CD206、DCIR、RIG-1、CLEC9A、CXCR4	BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2

【0143】 表2.在單一GNC蛋白質中的T細胞活化、T細胞促效劑、T細胞拮抗劑、及腫瘤抗原結合結構域之可能組合的實例。

GNC蛋白質	T細胞活化	腫瘤抗原	T細胞拮抗劑	T細胞促效劑	T細胞拮抗劑	T細胞拮抗劑	T細胞拮抗劑	T細胞促效劑
雙特異性	CD3	ROR1						
三特異性	CD3	ROR1	PD1					
四特異性	CD3	ROR1	PD1	41BB				
五特異性	CD3	ROR1	PD1	41BB	LAG3			
六特異性	CD3	ROR1	PD1	41BB	LAG3	TIM3		
七特異性	CD3	ROR1	PD1	41BB	LAG3	TIM3	TIGIT	
八特異性	CD3	ROR1	PD1	41BB	LAG3	TIM3	TIGIT	CD28

【0144】 表3.用於GNC蛋白質的抗體結合結構域之特異性。

AgBD特異性	抗體名稱
CD3ε	284A10 480C8
4-1BB	460C3 420H5 466F6
FITC	4420
PD-L1	PL230C6
CD19	21D4
ROR1 IgD結構域 Kringle結構域 Frizzled結構域	323H7 330F11 338H4 324C6
EGFRvIII	806

【0145】 表4.四特異性GNC蛋白質之列表。

抗體 ID	結構域 1 LH-scFv	人源化變異體	結構域 2 Fab	人源化變異體	IgG Fc	結構域 3 LH-scFv	人源化變異體	結構域 4 LH-scFv	人源化變異體
SI-35E18	460C3	H1L1	PL230C6	H3L3	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E19	420H5	H3L3	PL230C6	H3L3	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E20	466F6	H2L5	PL230C6	H3L3	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E21	460C3	H1L1	PL230C6	H3L3	n2	338H4	H3L4	284A10	H1L1
SI-35E22	420H 5	H3L3	PL230C6	H3L3	n2	338H4	H3L4	284A10	H1L1
SI-35E23	466F6	H2L5	PL230C6	H3L3	n2	338H4	H3L4	284A10	H1L1
SI-35E24	460C3	H1L1	PL230C6	H3L3	n2	330F11	H1L1	284A10	H1L1
SI-35E25	420H5	H3L3	PL230C6	H3L3	n2	330F11	H1L1	284A10	H1L1
SI-35E26	466F6	H2L5	PL230C6	H3L3	n2	330F11	H1L1	284A10	H1L1
SI-27E12	4420	-	PL230C6	H3L3	n2	324C6	H2L1	480C8	H1L1
SI-27E15	460C3	H1L1	4420	-	n2	324C6	H2L1	480C8	H1L1
SI-27E13	460C3	H1L1	PL230C6	H3L3	n2	4420	-	480C8	H1L1
SI-35E2	460C3	H1L1	PL230C6	H3L3	n2	324C6	H2L1	4420	-

【0146】 表5.具有EGFRvIII腫瘤抗原結合結構域之四特異性GNC抗體。

GNC ID	AgBD 1 (LH-scFv)	人源化變異體	AgBD 2 (Fab)	人源化變異體	IgG1 Fc	AgBD 3 (HL-scFv)	人源化變異體	AgBD 4 (HL-scFv)	人源化變異體
SI-39E01	PL230C6	L2H3	806	-	n2	284A10	H1L1	FITC	-
SI-39E02	PL230C6	L2H3	806	-	n2	284A10	H1L1	460C3	H1L1
SI-39E03	PL230C6	L2H3	806	-	n2	284A10	H1L1	466F6	H2L5
SI-39E04	PL230C6	L2H3	806	-	n2	284A10	H1L1	420H5	H3L3
SI-39E05	FITC	-	806	-	n2	284A10	H1L1	420H5	H3L3
SI-39E10	420H5	L3H3	PL230C6	H3L2	n2	806	-	284A10	H1L1
SI-39E13	420H5	L3H3	PL230C6	H3L2	n2	284A10	H1L1	806	-

SI-39E18	284A10	L1H1	806	-	n2	PL221G5	H1L1	420H5	H3L3
SI-39E23	PL230C6	L2H3	806	-	n2	420H5	H3L3	284A10	H1L1
SI-39E29	806	-	284A10	H1L1	n2	PL221G5	H1L1	420H5	H3L3
SI-39E40	420H5	L3H3	806	-	n2	284A10	H1L1	PL221G5	H1L1
SI-39E41	806	-	420H5	H3L3	n2	284A10	H1L1	PL221G5	H1L1
SI-39E42	284A10	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	806	-	420H5	H3L3
SI-39E43	284A10	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	420H5	H3L3	806	-
SI-39E44	420H5	L3H3	806	-	n2	PL221G5	H1L1	284A10	H1L1
SI-39E45	806	-	420H5	H3L3	n2	PL221G5	H1L1	284A10	H1L1
SI-39E48	PL230C6	L2H3	284A10	H1L1	n2	806	-	420H5	H3L3
SI-39E49	PL230C6	L2H3	284A10	H1L1	n2	420H5	H3L3	806	-

【0147】 表6.藉由PBMC回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療、AgBD對EC50之效應的顆粒酶B產生。

GNC ID	AgBDs D1 x D2 (Fab)	IgG Fc	AgBDs D3 x D4	顆粒酶 B 分泌 EC50 (pM)
SI-39E48	PD-L1 x CD3	n2	4-1BB x TAA (806)	0.006
SI-39E49	PD-L1 x CD3	n2	TAA (806) x 4-1BB	0.050
SI-39E43	CD3 x PD-L1	n2	4-1BB x TAA (806)	0.163
SI-39E42	CD3 x PD-L1	n2	TAA (806) x 4-1BB	0.207
SI-39E45	TAA (806) x 4-1BB	n2	PD-L1 x CD3	0.285
SI-39E44	4-1BB x TAA (806)	n2	PD-L1 x CD3	0.345
SI-39E41	TAA (806) x 4-1BB	n2	CD3 x PD-L1	0.346
SI-39E40	4-1BB x TAA (806)	n2	CD3 x PD-L1	0.355
SI-39E29	TAA (806) x CD3	n2	PD-L1 x 4-1BB	7.797
SI-39E18	CD3 x TAA (806)	n2	PD-L1 x 4-1BB	14.750
SI-39E4	PD-L1 x TAA (806)	n2	CD3 x 4-1BB	21.930
SI-39E13	4-1BB x PD-L1	n2	CD3 x TAA (806)	24.700
SI-39E23	PD-L1 x TAA (806)	n2	4-1BB x CD3	35.910

SI-39E10	4-1BB x PD-L1	n2	TAA (806) x CD3	61.680

【0148】 表7.具有ROR1腫瘤抗原結合結構域之四特異性GNC抗體。

GNC ID	AgBD 1 (LH-scFv)	人源化變異體	AgBD 2 (Fab)	人源化變異體	IgG1 Fc	AgBD 3 (HL-scFv)	人源化變異體	AgBD 4 (HL-scFv)	人源化變異體
SI-35E50	466F6	L5H2	PL230C6	H3L2	n2	284A10	H1L1	323H7	H4L1
SI-35E53	PL230C6	L2H3	466F6	H2L5	n2	284A10	H1L1	323H7	H4L1
SI-35E56	284A10	L1H1	323H7	H4L1	n2	466F6	H2L5	PL230C6	H3L2
SI-35E58	284A10	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	323H7	H4L1	466F6	H2L5
SI-35E61	PL230C6	L2H3	284A10	H1L1	n2	323H7	H4L1	466F6	H2L5
SI-35E82	PL230C6	L2H3	466F6	H2L5	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E85	466F6	L5H2	323H7	H4L1	n2	PL230C6	H3L2	284A10	H1L1
SI-35E88	284A10	L1H1	323H7	H4L1	n2	PL230C6	H3L2	466F6	H2L5
SI-35E95	466F6	L5H2	323H7	H4L1	n2	284A10	H1L1	PL230C6	H3L2
SI-35E99	284A10	L1H1	323H7	H4L1	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5

【0149】 表8.具有CD19腫瘤抗原結合結構域之四特異性GNC抗體。

GNC ID	AgBD 1 (LH-scFv)	人源化變異體	AgBD 2 (Fab)	人源化變異體	IgG1 Fc	AgBD 3 (HL-scFv)	人源化變異體	AgBD 4 (HL-scFv)	人源化變異體
SI-38E05	466F6	L5H2	PL230C6	H3L2	n2	284A10	H1L1	21D4	-
SI-38E14	PL230C6	L2H3	466F6	H2L5	n2	21D4	-	284A10	H1L1
SI-38E17	284A10	H1L1	21D4	-	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5
SI-38E20	466F6	L5H2	21D4	-	n2	284A10	H1L1	PL221G5	H1L1
SI-38E28	PL230C6	L2H3	284A10	H1L1	n2	21D4	-	466F6	H2L5
SI-38E33	21D4	-	284A10	H1L1	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5
SI-38E41	284A10	H1L1	21D4	-	n2	460C3	H1L1	PL221G5	H1L1

【0150】 序列表

SEQ ID	描述
1	抗 CD3 284A10 VHv1 nt
2	抗 CD3 284A10 VHv1 aa
3	抗 CD3 284A10 VLv1 nt
4	抗 CD3 284A10 VLv1 aa
5	抗 CD3 480C8 VHv1 nt
6	抗 CD3 480C8 VHv1 aa
7	抗 CD3 480C8 VLv1 nt
8	抗 CD3 480C8 VLv1 aa
9	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 nt
10	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 aa
11	抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 nt
12	抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 aa
13	抗 4-1BB 420H5 VHv3 nt
14	抗 4-1BB 420H5 VHv3 aa
15	抗 4-1BB 420H5 VLv3 nt
16	抗 4-1BB 420H5 VHLv3 aa
17	抗 4-1BB 466F6 VHv2 nt
18	抗 4-1BB 466F6 VHv2 aa
19	抗 4-1BB 466F6 VLv5 nt
20	抗 4-1BB 466F6 VLv5 aa
21	抗 4-1BB 460C3 VHv1 nt
22	抗 4-1BB 460C3 VHv1 aa
23	抗 4-1BB 460C3 VLv1 nt
24	抗 4-1BB 460C3 VLv1 aa
25	抗 ROR1 324C6 VHv2 nt
26	抗 ROR1 324C6 VHv2 aa
27	抗 ROR1 324C6 VLv1 nt
28	抗 ROR1 324C6 VLv1 aa
29	抗 ROR1 323H7 VHv4 nt
30	抗 ROR1 323H7 VHv4 aa
31	抗 ROR1 323H7 VLv1 nt
32	抗 ROR1 323H7 VLv1 aa
33	抗 ROR1 338H4 VHv3 nt
34	抗 ROR1 338H4 VHv3 aa
35	抗 ROR1 338H4 VLv4 nt
36	抗 ROR1 338H4 VLv4 aa
37	抗 ROR1 330F11 VHv1 nt
38	抗 ROR1 330F11 VHv1 aa
39	抗 ROR1 330F11 VLv1 nt
40	抗 ROR1 330F11 VLv1 aa
41	抗 FITC 4-4-20 VH nt
42	抗 FITC 4-4-20 VH aa

43	抗 FITC 4-4-20 VL nt
44	抗 FITC 4-4-20 VL aa
45	人類 IgG1 null2 (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) nt
46	人類 IgG1 null2 (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) aa
47	人類 Ig κ nt
48	人類 Ig κ aa
49	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt
50	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa
51	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt
52	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa
53	抗 CD3 284A10 VHv1b nt
54	抗 CD3 284A10 VHv1b aa
55	抗 4-1BB 466F6b VHv2 nt
56	抗 4-1BB 466F6b VHv2 aa
57	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3b nt
58	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3b aa
59	抗 huPD-L1 PL221G5 VHv1 nt
60	抗 huPD-L1 PL221G5 VHv1 aa
61	抗 huPD-L1 PL221G5 VLv1 nt
62	抗 huPD-L1 PL221G5 VLv1 aa
63	抗 huCD19 21D4 VH nt
64	抗 huCD19 21D4 VH aa
65	抗 huCD19 21D4 VL nt
66	抗 huCD19 21D4 VL aa
67	抗 huEGFRvIII 806 VH nt
68	抗 huEGFRvIII 806 VH aa
69	抗 huEGFRvIII 806 VL nt
70	抗 huEGFRvIII 806 VL aa
71	GGGGSGGGGSG 連接子 nt
72	GGGGSGGGGSG 連接子 aa
73	GGGGSGGGGS 連接子 01 nt
74	GGGGSGGGGS 連接子 01 aa
75	GGGGSGGGGS 連接子 02 nt
76	GGGGSGGGGS 連接子 02 aa
77	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 nt
78	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 aa
79	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt
80	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa
81	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt

82	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa
83	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt
84	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa
85	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt
86	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa
87	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt
88	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa
89	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt
90	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa
91	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
92	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
93	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
94	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
95	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
96	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
97	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
98	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
99	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
100	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
101	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
102	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
103	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
104	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
105	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

106	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
107	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
108	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
109	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
110	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

【0151】 **四特異性 GNC 抗體之序列表**

【0152】 胺基酸序列中加底線之 CDR

>SEQ ID 01 抗 CD3 284A10 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATG

CAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCG

CGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGG

AACTCTGGTCACCGTTTCTTCA

>SEQ ID 02 抗 CD3 284A10 VHv1 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGV

ITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGG

SSAITSNNIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 03 抗 CD3 284A10 VLv1 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 04 抗 CD3 284A10 VLv1 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 05 抗 CD3 480C8 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCAATG

CAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCG

CGACGGTGGATCATCTGCTATTAATAGTAAGAACATTTGGGGCCAAGG

AACTCTGGTCACCGTTTCTTCA

>SEQ ID 06 抗 CD3 480C8 VHv1 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSNAMSWVRQAPGKGLEWIGV

ITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGG

SSAINSKNIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 07 抗 CD3 480C8 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 08 抗 CD3 480C8 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEAS

KLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNAFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 09 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 nt

CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACA

TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAA

TCATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCC

GATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAA

TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAG

ATTATATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT

CTCTAGT

>SEQ ID 10 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 aa

QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEWVGIIT

YSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYM

SGSHLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 11 抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTT

GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCA

TTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA

GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTG

ATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 12 抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA

SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 13 抗 4-1BB 420H5 VHv3 nt

CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAACTACT

GGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

CATGCATTTATGTTGGTAGTAGTGGTGACACTTACTACGCGAGCTCCGC

GAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA

TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTG

TGCGAGAGATAGTAGTAGTTATTATATGTTTAACTTGTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>SEQ ID 14 抗 4-1BB 420H5 VHv3 aa

QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNYWICWVRQAPGKGLEWIACI

YVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDS

SSYYMFNLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 15 抗 4-1BB 420H5 VLv3 nt

GCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGGACATTGATACCTATTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTT

TTATGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT

GATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCGGTTACTATACTAGTAGTGCTG

ATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 16 抗 4-1BB 420H5 VLv3 aa

ALVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKPGKAPKLLIFYA

SDLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGYYTSSADTRGAF

GGGTKVEIK

>SEQ ID 17 抗 4-1BB 466F6 VHv2 nt

CGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACA

TGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAA

CCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAGAGGCA

GATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAAT

GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

CTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGC

>SEQ ID 18 抗 4-1BB 466F6 VHv2 aa

RSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTIS

SGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYS

DPMWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 19 抗 4-1BB 466F6 VLv5 nt

GACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTT

ATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGC

GATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGT

TGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 20 抗 4-1BB 466F6 VLv5 aa

DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYA

AANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGA

FGGGTKVEIK

>SEQ ID 21 抗 4-1BB 460C3 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGGAGAT

ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGCATGCATATATACTGGTAGCCGCGATACTCCTCACTACGCGAGCTC

CGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA

CTGTGCGAGAGAAGGTAGCCTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT

CTCGAGC

>SEQ ID 22 抗 4-1BB 460C3 VHv1 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSRRYYMCWVRQAPGKGLEWIA

CIYTGSRDTPHYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE

GSLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 23 抗 4-1BB 460C3 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAGTAACTG

GTTCTCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGAT

CTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC

AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT

GATGATTTTGCAACTTATTACTGCGCAGGCGGTTACAATACTGTTATTG

ATACTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 24 抗 4-1BB 460C3 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYSNWFSWYQQKPGKAPKLLIYS

ASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGYNTVIDTFAFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 25 抗 ROR1 324C6 VHv2 nt

CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTACTACA

TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAA

CCATTTATACTAGTGGTAGTACATGGTACGCGAGCTGGACAAAAGGCA

GATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGGATCTTCAAA

TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAT

CCTATTATGGCGGTGATAAGACTGGTTTAGGCATCTGGGGCCAGGGAA

CTCTGGTTACCGTCTCTTCA

>SEQ ID 26 抗 ROR1 324C6 VHv2 nt

QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSRYYMTWVRQAPGKGLEWIGTI

YTSGSTWYASWTKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARSYY

GGDKTGLGIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 27 抗 ROR1 324C6 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGATAGTTGGTT

ATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TCAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT

GATTTTGCAACTTATTACTGCCAATCTGCTTATGGTGTTAGTGGTACTA

GTAGTTATTTATATACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 28 抗 ROR1 324C6 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIDSWLSWYQQKPGKAPKLLIYQA

STLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSAYGVSGTSSYLYT

FGGGTKVEIK

>SEQ ID 29 抗 ROR1 323H7 VHv4 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGCTACC

ACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCGA

AAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC

TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTG

CGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGG

CCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCA

>SEQ ID 30 抗 ROR1 323H7 VHv4 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGH

IYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARLD

VGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 31 抗 ROR1 323H7 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACA

ACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCC

TGATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGT

GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG

CCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATG

GTCTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 32 抗 ROR1 323H7 VLv1 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY

YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTF

AFGGGTKVEIK

>SEQ ID 33 抗 ROR1 338H4 VHv3 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGC

AATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGG

AATCATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTCGGCGAAAGG

CAGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGGATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

AATTTATGACGGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTC

TCTTCA

>SEQ ID 34 抗 ROR1 338H4 VHv3 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGII

YASGSTYYASSAKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDG

MDLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 35 抗 ROR1 338H4 VLv4 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTT

ATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCGCCTGATCTA

TCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA

GATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTT

TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 36 抗 ROR1 338H4 VLv4 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGKVPKRLIYLA

STLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGT

KVEIK

>SEQ ID 37 抗 ROR1 330F11 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACT

GGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GAACCATTAGTAGTGGTGCGTATACATGGTTCGCCACCTGGGCGACAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

ATATTCTTCTACTACTGATTGGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGA

ACTCTGGTTACCGTCTCTTCA

>SEQ ID 38 抗 ROR1 330F11 VHv1 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLNNYWMSWVRQAPGKGLEWIG

TISSGAYTWFATWATGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYS

STTDWTYFNIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 39 抗 ROR1 330F11 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAATAACTACTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAG

TGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT

GATTTTGCAACTTATTACTGCCAAAGCTATAATGGTGTTGGTAGGACTG

CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 40 抗 ROR1 330F11 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYRA

STLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYNGVGRTAFGGGT

KVEIK

>SEQ ID 41 抗 FITC 4-4-20 VH nt

GAGGTGAAGCTGGATGAGACTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGGAG

GCCCATGAAACTCTCCTGTGTTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACTACT

GGATGAACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAAGGACTGGAGTGGGTAG

CACAAATTAGAAACAAACCTTATAATTATGAAACATATTATTCAGATTC

TGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGT

CTACCTGCAAATGAACAACTTAAGAGTTGAAGACATGGGTATCTATTA

CTGTACGGGTTCTTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA

GTCACCGTCTCCTCA

>SEQ ID 42 抗 FITC 4-4-20 VH aa

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWV

AQIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYC

TGSYYGMDYWGQGTSVTVSS

>SEQ ID 43 抗 FITC 4-4-20 VL nt

GATGTCGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAG

ATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAA

TGGAAACACCTATTTACGTTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCA

AAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACA

GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCA

GAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACA

TGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

>SEQ ID 44 抗 FITC 4-4-20 VL aa

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPK

VLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPW

TFGGGTKLEIK

>SEQ ID 45 人類 IgG1 null (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) nt

GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGA

GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG

GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT

CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA

CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG

AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC

AGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG

GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC

GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA

GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAA

GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG

ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC

AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC

TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC

TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA

AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

>SEQ ID 46 人類 IgG1 null (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) aa

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV

FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>SEQ ID 47 人類 Ig κ nt

CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC

AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA

TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC

GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA

CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA

AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC

CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 48 人類 Ig κ aa

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS

FNRGEC

>SEQ ID 49 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAGTAACTG

GTTCTCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGAT

CTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC

AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT

GATGATTTTGCAACTTATTACTGCGCAGGCGGTTACAATACTGTTATTG

ATACTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTG

GCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGA

GGATCAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT

GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTA

GGAGATACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG

AGTGGATCGCATGCATATATACTGGTAGCCGCGATACTCCTCACTACGC

GAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA

CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGT

ATATTACTGTGCGAGAGAAGGTAGCCTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGT

CACCGTCTCGAGCGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTC

GGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAG

ACTCTCCTGTACAGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACATGATC

TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCATT

ACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTC

ACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAAC

AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGATTAT

ATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTA

GTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA

GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA

CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG

CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC

CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC

TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG

AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG

TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT

ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG

GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG

CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG

CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG

CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC

AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC

TCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG

TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA

GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGG

TGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC

TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGT

CGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG

TGGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCT

CCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC

TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATT

TCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACAT

CTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGT

GGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGA

CATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC

AGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC

GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTG

ATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTG

GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC

TGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGT

CTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGC

GGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT

GGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA

GCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAG

GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGAT

ATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGA

GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC

GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCT

ATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTT

CAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCG

GCGGTGGAGGATCAGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTC

TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAG

CATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCC

TAAGCTCCTGATCTATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCA

AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC

AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTT

ATTTTATTAGTCGTACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT

GGAGATCAAA

>SEQ ID 50 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYSNWFSWYQQKPGKAPKLLIYS
ASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGYNTVIDTFAFG
GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC
AASGIDFSRRYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYTGSRDTPHYASSAKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSLWGQGTLVTVSSGGGGSGG
GGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEWV
GIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
YMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSG
GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLE
WIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFC
ARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ
MTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYYA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAFG
GGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNA
MSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG

GGSGGGGSDVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGK

APKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFI

SRTYVNSFGGGTKVEIK

>SEQ ID 51 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTT

GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCA

TTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA

GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTG

ATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGG

CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG

GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC

CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT

CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG

TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA

AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 52 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA

SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 53 抗 CD3 284A10 VHv1b nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATG

CAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

AGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTGTCGACA

>SEQ ID 54 抗 CD3 284A10 VHv1b aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGV

ITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGG

SSAITSNNIWGQGTLVTVST

>SEQ ID 55 抗 4-1BB 466F6b VHv2 nt

CGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACA

TGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAA

CCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCAAGCTCCGCTAGAGGCA

GATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAAT

GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

CTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTG

TCGACA

>SEQ ID 56 抗 4-1BB 466F6b VHv2 aa

RSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTIS

SGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYS

DPMWGQGTLVTVST

>SEQ ID 57 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3b nt

CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACCGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACA

TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAA

TCATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCC

GATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAA

TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG

ATTATATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT

GTCGACA

>SEQ ID 58 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3b aa

QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEWVGIIT

YSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYM

SGSHLWGQGTLVTVST

>SEQ ID 59 抗 huPD-L1 PL221G5 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGT

ACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTG

GGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA

CTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>SEQ ID 60 抗 huPD-L1 PL221G5 VHv1 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIA

CIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

SAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 61 抗 huPD-L1 PL221G5 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTT

AAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG

ATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGA

TAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 62 抗 huPD-L1 PL221G5 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKAS

TLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGG

GTKVEIK

>SEQ ID 63 抗 huCD19 21D4 VH nt

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAGAAACCAGGAGA

GTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTAGCAGTTCA

TGGATCGGCTGGGTGCGCCAGGCACCTGGGAAAGGCCTGGAATGGATG

GGGATCATCTATCCTGATGACTCTGATACCAGATACAGTCCATCCTTCC

AAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACTGCCTACC

TGCAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCTATGTATTACTGTGC

GAGACATGTTACTATGATTTGGGGAGTTATTATTGACTTCTGGGGCCAG

GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

>SEQ ID 64 抗 huCD19 21D4 VH aa

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQAPGKGLEWMGII

YPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVT

MIWGVIIDFWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 65 抗 huCD19 21D4 VL nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT

ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

AGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTT

TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

>SEQ ID 66 抗 huCD19 21D4 VL aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS

SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD

IK

>SEQ ID 67 抗 huEGFRvIII 806 VH nt

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAAACCTTCTCAGT

CTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTT

GCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATG

GGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAA

AGTCGAATCTCTATCACTCGCGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCTGC

AGTTGAACTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAAC

GGCGGGACGCGGGTTTCCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC

TCTGCA

>SEQ ID 68 抗 huEGFRvIII 806 VH aa

DVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMG

YISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGF

PYWGQGTLVTVSA

>SEQ ID 69 抗 huEGFRvIII 806 VL nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAG

ACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATAT

AGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTA

TCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAG

TGGATCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAA

GATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGT

TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

>SEQ ID 70 抗 huEGFRvIII 806 VL aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT

NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK

LEIK

>SEQ ID 71 GGGGSGGGGSG 連接子 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGCTCCGGA

>SEQ ID 72 GGGGSGGGGSG 連接子 aa

GGGGSGGGGSG

>SEQ ID 73 GGGGSGGGGS 連接子 01 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCA

>SEQ ID 74 GGGGSGGGGS 連接子 01 aa

GGGGSGGGGS

>SEQ ID 75 GGGGSGGGGS 連接子 02 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCC

>SEQ ID 76 GGGGSGGGGS 連接子 02 aa

GGGGSGGGGS

>SEQ ID 77 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 nt

GGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGC

GGTGGAGGATCA

>SEQ ID 78 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 aa

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

>SEQ ID 79 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGC

GGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGT

GGAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAG

CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCA

GTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG

AGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTG

GGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA

CTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGG

GGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGC

GGTGGTGGATCCGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTG

AAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAAT

CACCAGTGATTTTGCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAA

GCTGGAGTGGATGGGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAA

CCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCTATCACTCGCGACACATCCAAGAAC

CAATTCTTCCTGCAGTTGAACTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACAT

ATTACTGTGTAACGGCGGGACGCGGGTTTCCTTATTGGGGCCAAGGGA

CTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC

CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG

CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA

CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG

TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA

GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA

ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTC

ACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAG

TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC

CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA

GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA

GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA

GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA

AGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA

TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC

CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC

TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA

ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT

CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG

GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGT

GGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGG

GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT

CTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGC

TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGC

TGGTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTC

CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG

AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTC

GACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG

AGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCC

GGCGGTGGAGGATCAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGT

CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGA

GCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC

CTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATC

AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAG

CAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTAT

AGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG

ATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCGCTGGTG

GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC

TGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAACTACTGGATATGCTGGG

TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTATTTATG

TTGGTAGTAGTGGTGACACTTACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGGT

TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA

ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATA

GTAGTAGTTATTATATGTTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC

CGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGG

AGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCTTCC

ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCC

AGTGAGGACATTGATACCTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG

AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTTTACGCATCCGATCTGGCATCTGGGG

TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCAC

CATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGC

GGTTACTATACTAGTAGTGCTGATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAGGG

ACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 80 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGG

GSGGGGSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFPGN

KLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTIEDTATYYC

VTAGRGFPYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI

CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGG

GSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPG

KGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT

AVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG

SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKA

STLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNY

WICWVRQAPGKGLEWIACIYVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYL

QMNSLRAEDTAVYYCARDSSSYYMFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS

GGGGSGGGGSALVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKP

GKAPKLLIFYASDLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGY

YTSSADTRGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 81 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x

420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAG

ACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATAT

AGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTA

TCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAG

TGGATCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAA

GATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGT

TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT

CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC

CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA

CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT

GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC

CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC

GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

AGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 82 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT

NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK

LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL

QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC

>SEQ ID 83 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAG

ACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATAT

AGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTA

TCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAG

TGGATCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAA

GATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGT

TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGGCGGTGGCGGTAGTGGG

GGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGATGTG

CAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGT

CCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTTGCCTG

GAACTGGATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATGGGCTA

CATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAAAGTCG

AATCTCTATCACTCGCGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCTGCAGTTG

AACTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAACGGCG

GGACGCGGGTTTCCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTG

CAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGG

AGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT

GTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCG

CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCG

TGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTC

CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG

AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATC

TGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTT

TCTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT

CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA

CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA

CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG

ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC

AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG

TGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC

CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT

GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT

GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC

CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCC

AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT

GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG

AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT

TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA

ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC

GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGG

TGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA

GCCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTC

AGTAGCGGGTACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG

CTGGAGTGGATCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACG

ACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA

AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG

CCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGA

CCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGCGGTGGCGG

TAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATC

AGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA

GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACT

TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

TGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTT

GATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGA

GGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC

TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT

TCTCCTTCAGTAGCAACTACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG

GAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTATTTATGTTGGTAGTAGTGGTGA

CACTTACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA

CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA

GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATAGTAGTAGTTATTATATG

TTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCAGGCGGTG

GCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGA

GGATCAGCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTG

TAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGGACATTGATA

CCTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC

TGATCTTTTACGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG

CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA

GCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCGGTTACTATACTAGT

AGTGCTGATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC

AAA

>SEQ ID 84 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT

NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK

LEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTG

YSITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKN

QFFLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSE

VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVI

TGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGS

SAITSNNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSG

GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGL

EWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

YCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ

MTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKASTL

ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGGGT

KVEIKGGGGSGGGGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNYWIC

WVRQAPGKGLEWIACIYVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMN

SLRAEDTAVYYCARDSSSYYMFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG

SGGGGSALVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKPGKAP

KLLIFYASDLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGYYTSS

ADTRGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 85 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGT

ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT

TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC

CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG

TAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA

CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA

CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT

CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 86 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 87 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt

GACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTT

ATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGC

GATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGT

TGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGG

CGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAG

GATCACGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG

GGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTA

CCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACAT

CGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAG

AGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTT

CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCG

AGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC

ACCGTCTCGAGCGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCG

GTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGA

CTCTCCTGTACAGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACATGATCT

GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCATTA

CTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCA

CCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACA

GCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGATTATA

TGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAG

TGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG

AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC

TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC

GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC

TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT

ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA

GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC

CAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA

ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT

GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA

CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG

AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC

ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACA

AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC

AGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGC

TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC

CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA

ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT

CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT

CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGT

GGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT

GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTC

GCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT

GGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCT

CCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC

TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATT

TCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACAT

CTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGT

GGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGA

CATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC

AGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC

GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTG

ATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTG

GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC

TGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGT

CTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGC

GGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT

GGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA

GCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAG

GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGAT

ATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGA

GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC

GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCT

ATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTT

CAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCG

GCGGTGGAGGATCAGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTC

TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAG

CATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCC

TAAGCTCCTGATCTATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCA

AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC

AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTT

ATTTTATTAGTCGTACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT

GGAGATCAAA

>SEQ ID 88 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYA

AANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGA

FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLS

CTASGFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYYASSARGRFTISRPS

SKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGS

GGGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLE

WVGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYC

ARDYMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG

GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPG

KGLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA

TYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG

SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLI

YYASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDT

FAFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTI

STNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLY

LQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGG

GSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQ

KPGKAPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQG

YFYFISRTYVNSFGGGTKVEIK

>SEQ ID 89 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTT

GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCA

TTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA

GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAAATAATGTTG

ATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGG

CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG

GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC

CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT

CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG

TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA

AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 90 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA

SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 91 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

TGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTA

CTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCG

GTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTG

GAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC

CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAG

TACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA

GTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGG

GCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG

TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTAC

TGTGCGAGAGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGG

GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCG

GTGGTGGATCCCAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC

CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACCGCCTCTGGAATCGACCTTAA

TACCTACGACATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGA

GTGGGTTGGAATCATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGG

GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTG

TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTAC

TGTGCGAGAGATTATATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACC

CTGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC

TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT

GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACT

CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC

CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC

TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC

ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC

ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTC

TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC

CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG

TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA

CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG

TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT

GCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT

CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCC

CATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG

TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG

GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG

ACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG

GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGA

GGGTCCGGCGGTGGTGGGTCCGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGG

GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT

CTGGATTCACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCC

AGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGA

CACAGACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA

CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA

GGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGT

GCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTT

CAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCG

GCGGTGGAGGATCAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC

TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAG

TGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA

AGTTCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCC

CATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT

CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGT

TATGATACGGATGGTCTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGG

TGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGGTCCGGACGGT

CGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA

GACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACATGCA

GTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAACCAT

TAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCAAGCTCCGCTAGAGGCAGATT

CACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAATGAA

CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTC

TGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCT

TCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCC

GGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGT

CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGA

ACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC

CTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATC

AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG

CGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTAT

CTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG

AGATCAAA

>SEQ ID 92 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x

466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKG

LEWVGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVY

YCARDYMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPK

PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGSGGGGSGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQ

APGKGLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE

DTATYFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG

GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVP

KLLIYYASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDG

LDTFAFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS

GFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNT

VDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG

SGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQK

PGKAPKLLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQST

YLGTDYVGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 93 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTT

GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCA

TTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA

GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTG

ATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGG

CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG

GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC

CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT

CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG

TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA

AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 94 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA

SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 95 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

TGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTA

CTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCG

GTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTG

GAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC

CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAG

TACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA

GTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGG

GCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG

TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTAC

TGTGCGAGAGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGG

GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCG

GTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC

AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCAT

CAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT

GGAGTGGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGC

GAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA

CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCAC

CTATTTCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGG

GACATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACC

AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG

GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC

CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA

CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT

GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA

CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC

CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA

AGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA

CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC

GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC

GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA

CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG

CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA

GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA

CCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC

CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG

CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC

ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGC

TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT

CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT

CCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGT

CGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA

GACTCTCCTGTACCGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACATGAT

CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCAT

TACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATT

CACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAA

CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATTA

TATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCT

TCCGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGAAGTGGTGGTGGCGGCTCT

GGAGGCGGCGGATCTGCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGT

CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGG

ACATTTATAGCTTCTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC

CTAAGCTCCTGATCCATTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATC

AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG

CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTAT

GGTAAAAATAATGTTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG

ATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGGTCCGGACGGTCGCTG

GTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC

TCCTGTACTGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACATGCAGTGGG

TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAACCATTAGTA

GTGGTGGTAATGTATACTACGCAAGCTCCGCTAGAGGCAGATTCACCA

TCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCT

GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCTGGTTA

TAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCAGGC

GGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGT

GGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCAT

CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTA

GGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC

TCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTT

CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCT

GGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGT

ACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC

AAA

>SEQ ID 96 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGK

GLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAT

YFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT

AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS

SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKG

QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGGGGGSGGGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWV

RQAPGKGLEWVGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLR

AEDTAVYYCARDYMSGSHLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG

GSAYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIH

SASSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNA

FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISS

YHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQ

MNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

GSGGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKA

PKLLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGT

DYVGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 97 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACA

ACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCC

TGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAG

TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG

CCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATG

GTCTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA

GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT

CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG

GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC

CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA

ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC

CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 98 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY

YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTF

AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 99 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

TGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTA

CTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCG

GTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTG

GAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC

CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAG

TACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA

GTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGG

GCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG

TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTAC

TGTGCGAGAGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGG

GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCG

GTGGTGGATCAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC

AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCAT

CAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT

GGAGTGGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGC

GAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA

CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCAC

CTATTTCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGG

GACATCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGCTAGCACCA

AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG

GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC

GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC

CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG

GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC

GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC

AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA

GCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGAC

ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG

TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG

TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC

AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC

TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG

CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC

CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC

AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC

CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA

CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCT

CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC

CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

CCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGT

GCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT

GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGAC

ATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCA

TGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGA

AAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC

TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG

CGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGG

AACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGTGGAGGCGGATCTGGCGGAGGTGG

TTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGAGGCGGCTCTGACATCCAGATGAC

CCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC

ACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCAGC

AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTC

TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG

AATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA

TTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGC

GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGG

TGGCTCCGGACGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCC

TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCACCATCAGT

AGCTACCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG

TACATCGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCAAGCTCCG

CTAGAGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGG

ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACT

GTGCGAGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCC

TGGTCACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTG

GCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGT

CTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTG

TCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAA

ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGC

ATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT

CACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTAT

TGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCG

GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 100 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGK

GLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAT

YFCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT

AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS

SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKG

QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMC

WVRQAPGKGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQM

NSLRAEDTAVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG

GGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKA

PKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWG

NVDNVFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS

GFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNT

VDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG

SGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQK

PGKAPKLLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQST

YLGTDYVGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 101 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACA

ACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCC

TGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAG

TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG

CCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATG

GTCTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA

GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT

CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG

GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC

CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA

ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC

CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 102 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY

YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTF

AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 103 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGC

GGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGT

GGAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAG

CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCA

GTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG

AGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTG

GGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA

CTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGG

GGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGC

GGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAG

AAACCAGGAGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGC

TTTAGCAGTTCATGGATCGGCTGGGTGCGCCAGGCACCTGGGAAAGGC

CTGGAATGGATGGGGATCATCTATCCTGATGACTCTGATACCAGATACA

GTCCATCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAG

GACTGCCTACCTGCAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCTAT

GTATTACTGTGCGAGACATGTTACTATGATTTGGGGAGTTATTATTGAC

TTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAG

GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG

GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG

TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT

TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT

GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT

GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA

AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG

CCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC

CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAG

CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG

AATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC

CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA

CAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG

GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG

TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG

CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA

CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG

TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC

TGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGC

AGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA

GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACAT

GTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATG

CATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAA

AGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT

GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGC

GAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGG

AACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGTGGAGGCGGATCTGGCGGAGGTGG

TTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGAGGCGGCTCTGACATCCAGATGAC

CCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC

ACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCAGC

AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTC

TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG

AATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTA

TTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGC

GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGG

TGGATCCCGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGG

GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGC

TACCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTAC

ATCGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCG

AGAGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGAT

CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT

GCGAGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTG

GTCACCGTCTCGAGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGC

GGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCT

CCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTC

AGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAAC

CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATC

TGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC

TCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGT

CAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAG

GGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 104 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGG

GSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQAPGK

GLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMY

YCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA

LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PGGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWV

RQAPGKGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL

RAEDTAVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG

SGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPK

LLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNV

DNVFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTI

SSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDL

QMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG

GGSGGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGK

APKLLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLG

TDYVGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 105 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT

ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

AGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTT

TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT

CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC

CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA

CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT

GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC

CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC

GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

AGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 106 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS
SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

>SEQ ID 107 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT
TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT
ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA
AGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTT
TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAGGCGGTGGCGGTAGTGGGG
GAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGAGGTGC
AGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAGAAACCAGGAGAGTCTCTGA
AGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTAGCAGTTCATGGATCGG
CTGGGTGCGCCAGGCACCTGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGATCAT
CTATCCTGATGACTCTGATACCAGATACAGTCCATCCTTCCAAGGCCAG
GTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACTGCCTACCTGCAGTGG
AGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCTATGTATTACTGTGCGAGACAT
GTTACTATGATTTGGGGAGTTATTATTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCC

TGGTCACCGTCTCCTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCG

AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT

CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGC

AATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG

AGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGG

CAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAA

ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGC

GACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGA

ACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC

CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG

GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA

ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA

GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC

AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC

AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT

CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCA

GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA

CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG

AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA

AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC

AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC

AAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC

ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTG

CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC

CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC

AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC

TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA

GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT

GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGG

TGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGG

GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC

CTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACATGTGCTGGGTCCGCCAG

GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGCTGCTGGTAGT

GCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATC

TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG

AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCGTTTTCG

TTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT

CGAGCGGTGGAGGCGGATCTGGCGGAGGTGGTTCCGGCGGTGGCGGCT

CCGGTGGAGGCGGCTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCT

GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA

GAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGC

CCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA

TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCA

GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTA

TAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGA

GATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCGGTCGCTGGT

GGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC

CTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACATGCAGTGGGTC

CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAACCATTAGTAGT

GGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAGAGGCAGATTCACCATC

TCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTG

AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCTGGTTAT

AGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGC

GGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGT

GGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCAT

CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTA

GGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC

TCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTT

CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCT

GGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGT

ACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC

AAA

>SEQ ID 108 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS

SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD

IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS

FSSSWIGWVRQAPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTA

YLQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSGGGGSGG

GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEW

IGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

DGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG

GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAP

GKGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG

GSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYK

ASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVF

GGGTKVEIKGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYH

MQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMN

SLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

GGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPK

LLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDY

VGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 109 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGT

ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT

TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC

CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG

TAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA

CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA

CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT

CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 110 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

【０１５３】　國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【０１５４】　國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種引導及導航控制(GNC)蛋白質，其包含，

一用於一T細胞活化受體之結合結構域，

一用於一腫瘤相關聯抗原之結合結構域，

一用於一免疫查核點受體之結合結構域，及

一用於一T細胞共刺激受體之結合結構域，

其中該用於該腫瘤相關聯抗原之結合結構域不相鄰於該用於該T細胞共刺激受體之結合結構域。

【第2項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該用於該T細胞活化受體之結合結構域係相鄰於該用於該腫瘤相關聯抗原(TAA)之結合結構域。

【第3項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中T細胞活化受體包含CD3。

【第4項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中一免疫查核點受體包含PD-L1、PD-1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、BTLA、VISTA、PDL2、CD160、LOX-1、siglec-15、CD47、或其組合。

【第5項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中T細胞共刺激受體包含4-1BB、CD28、

OX40、GITR、CD40L、ICOS、Light、CD27、CD30、或其組合。

【第6項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中一腫瘤相關聯抗原包含 ROR1、CD19、EGRFVIII、BCMA、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、CEA、HER2、EGFR、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、或其組合。

【第7項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該腫瘤相關聯抗原為以下各項上之一受體：一肺癌細胞、一肝癌細胞、一乳癌細胞、一結腸直腸癌細胞、一肛門癌細胞、一胰腺癌細胞、一膽囊癌細胞、一膽管癌細胞、一頭頸癌細胞、一鼻咽癌細胞、一皮膚癌細胞、一黑素瘤細胞、一卵巢癌細胞、一前列腺癌細胞、一尿道癌細胞、一肺癌細胞、一非小肺細胞癌細胞、一小細胞肺癌細胞、一腦腫瘤細胞、一神經膠質瘤細胞、一神經胚細胞瘤細胞、一食道癌細胞、一胃癌細胞、一肝癌細胞、一腎癌細胞、一膀胱癌細胞、一子宮頸癌細胞、一子宮內膜癌細胞、一甲狀腺癌細胞、一眼癌細胞、一肉瘤細胞、一骨癌細胞、一白血病細胞、一骨髓瘤細胞、一淋巴瘤細胞、或其組合。

【第8項】 如請求項1所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該蛋白質為一包含一Fc結構域之三或四特異性抗體。

【第9項】 如請求項8所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該T細胞活化受體包含CD3，且其中該用於CD3之結合結構域係經由一肽連接子連接至該用於該腫瘤相關聯抗原(TAA)之結合結構域以至形成一CD3-TAA對，其中該肽連接子具有不超過100個胺基酸之長度。

【第10項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該肽連接子具有不超過20個胺基酸之一長度。

【第11項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該肽連接子具有不超過10個胺基酸之一長度。

【第12項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該肽連接子具有約2個胺基酸至約10個胺基酸之一長度。

【第13項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該腫瘤相關聯抗原包含ROR1、CD19、或EGRFVIII。

【第14項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)

蛋白質，其中該 IgG Fc 結構域中介該 CD3-TAA 對及該用於該免疫查核點受體之結合結構域。

【第15項】 如請求項 14 所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其中該免疫查核點受體包含 PD-L1。

【第16項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其具有一 N 末端及一 C 末端，其自該 N 末端至該 C 末端串聯地包含，

該用於 CD3 之結合結構域，

該用於 EGFRVIII 之結合結構域，

IgG Fc 結構域，

該用於 PD-L1 之結合結構域，及

該用於 41-BB 之結合結構域。

【第17項】 如請求項 16 所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列具有與 SEQ ID NO. 80 及 82 之一同源性百分比，其中該同源性百分比不小於 98%。

【第18項】 如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其具有一 N 末端及一 C 末端，其自該 N 末端至該 C 末端串聯地包含，

該用於 4-1BB 之結合結構域，

該用於 PD-L1 之結合結構域，

IgG Fc 結構域，

該用於ROR1之結合結構域，及

該用於CD3之結合結構域。

【第19項】　如請求項18所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列具有與SEQ ID NO. 88及90之一同源性百分比，其中該同源性百分比不小於98%。

【第20項】　如請求項9所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其具有一N末端及一C末端，其自該N末端至該C末端串聯地包含，

該用於CD3之結合結構域，

該用於CD19之結合結構域，

IgG Fc結構域，

該用於PD-L1之結合結構域，及

該用於4-1BB之結合結構域。

【第21項】　如請求項20所述之引導及導航控制(GNC)蛋白質，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列具有與SEQ ID NO. 104及106之一同源性百分比，其中該同源性百分比不小於98%。

【第22項】　如請求項1所述之GNC蛋白質，其其包含一胺基酸，該胺基酸具有與SEQ ID NO. 50、52、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108及110之一同源性百分比的

胺基酸，其中該同源性百分比不小於98%。

【第23項】　一種核酸，其編碼如請求項1所述之GNC蛋白質。

【第24項】　如請求項23所述之核酸，其具有與SEQ ID NO. 49、51、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、及109之一同源性百分比，其中該同源性百分比不小於98%。

【第25項】　一種細胞毒性細胞，其包含，

一T細胞，其具有一T細胞活化受體及一T細胞共刺激受體，及

如請求項1所述之GNC蛋白質，其經由與該T細胞活化受體、該T細胞共刺激受體、或其組合相互作用結合至該T細胞。

【第26項】　一種癌細胞，其包含

一癌細胞，其具有一腫瘤相關聯抗原，及

如請求項1所述之GNC蛋白質，其經由與該腫瘤相關聯抗原相互作用結合至癌細胞。

【第27項】　一種生物學複合物，其包含，

一T細胞，其具有一T細胞活化受體及一T細胞共刺激受體，

一癌細胞，其具有一腫瘤相關聯抗原，及

如請求項1所述之GNC蛋白質，其中該GNC蛋白質經由與該T細胞活化受體、該T細胞共刺激受體、或其組合相互作用結合至該T細胞，且其中該GNC蛋白質經由與該腫瘤相關聯抗原相互作用結合至該癌細胞。

【第28項】　一種醫藥組合物，其包含

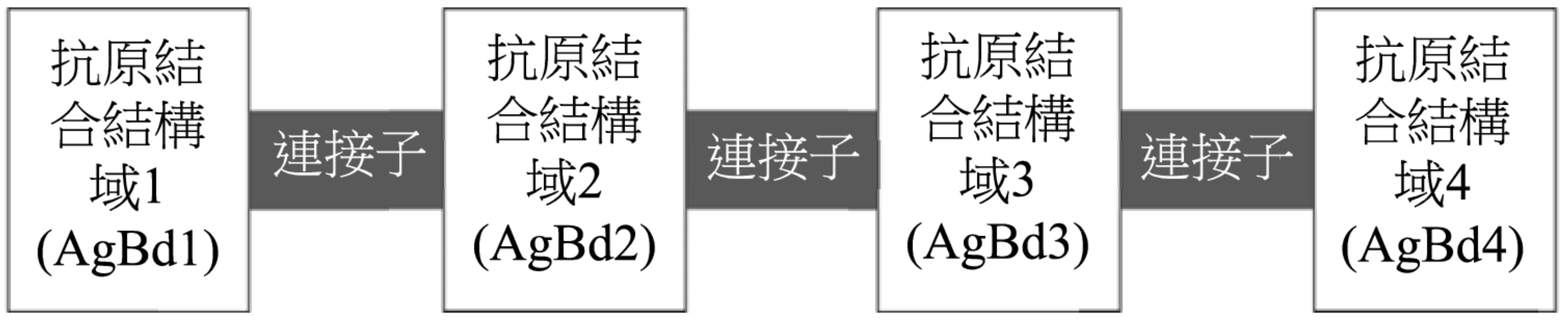
如請求項1、9、16、18、或20所述之GNC蛋白質、或如請求項25所述之細胞毒性細胞、或其組合，及

一醫藥學上可接受的載劑。

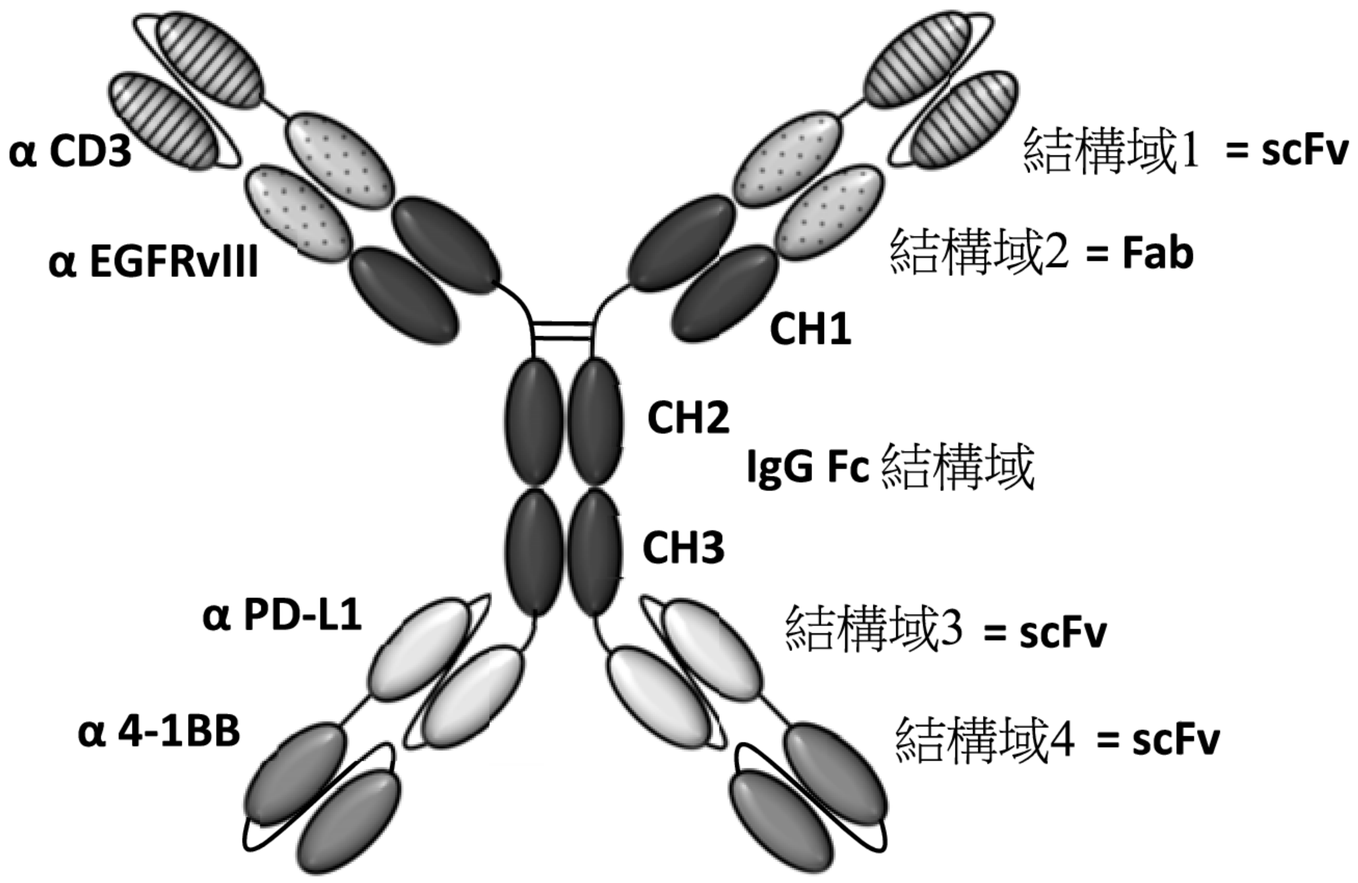
【第29項】　一種一有效量的如請求項28所述之醫藥組合物在製造用於治療患有一癌症之一受試者的藥劑中之用途。

【發明圖式】

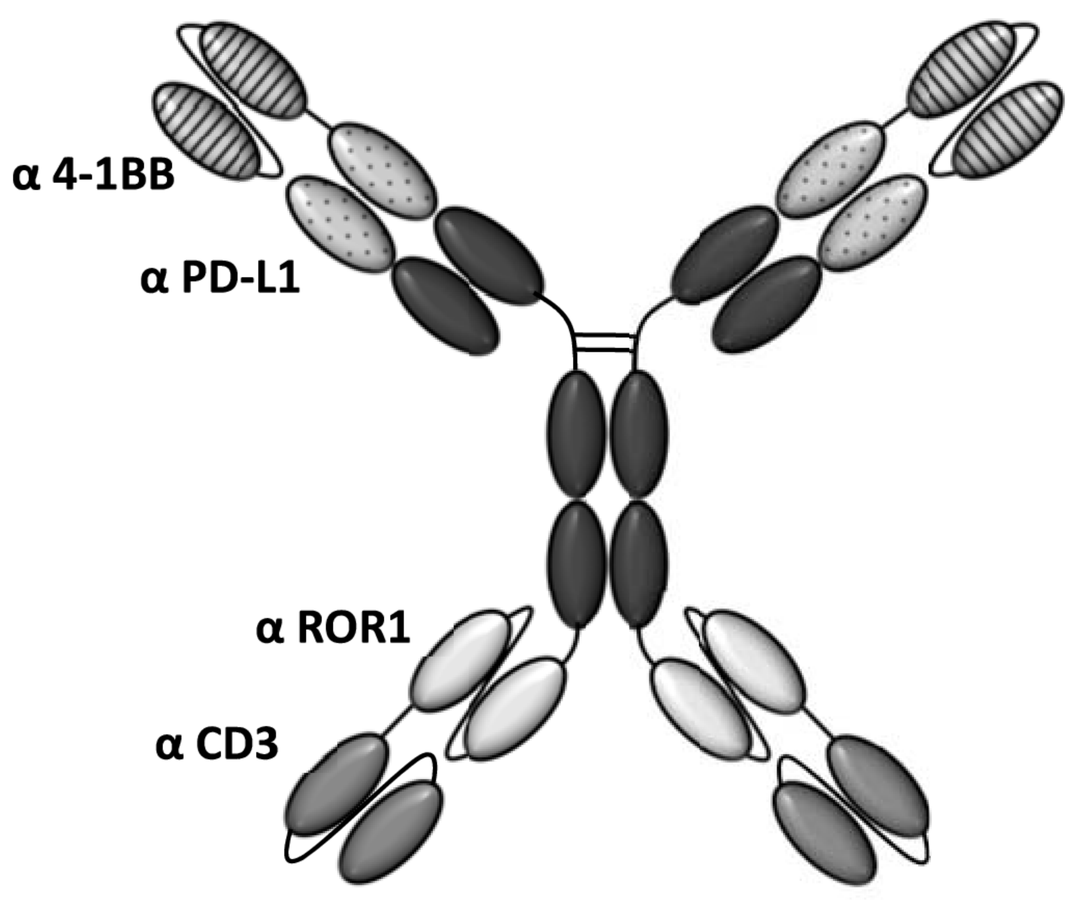
第1圖. GNC蛋白質藉由其多個抗原結合結構域(AgBD)及連接子之組合物來表徵。



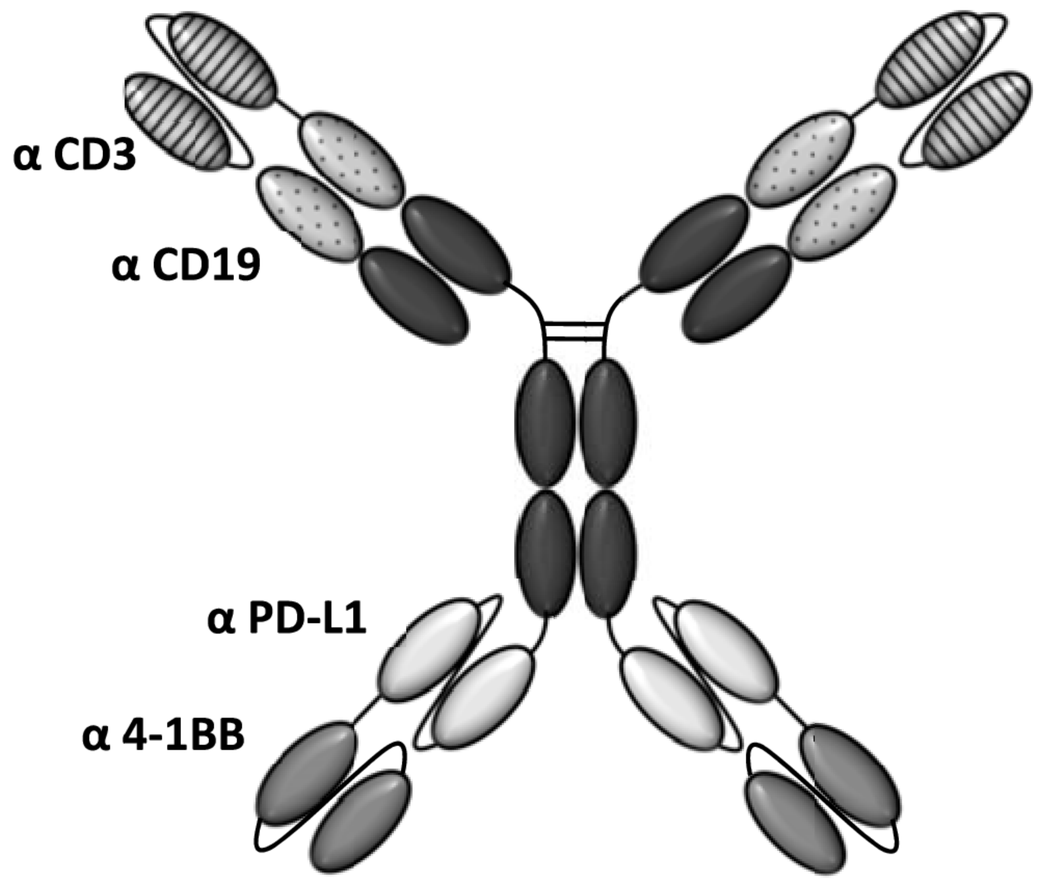
第2A圖. 具有EGFRvIII AgBD之四特異性GNC抗體(SI-39E18)之一般格式。



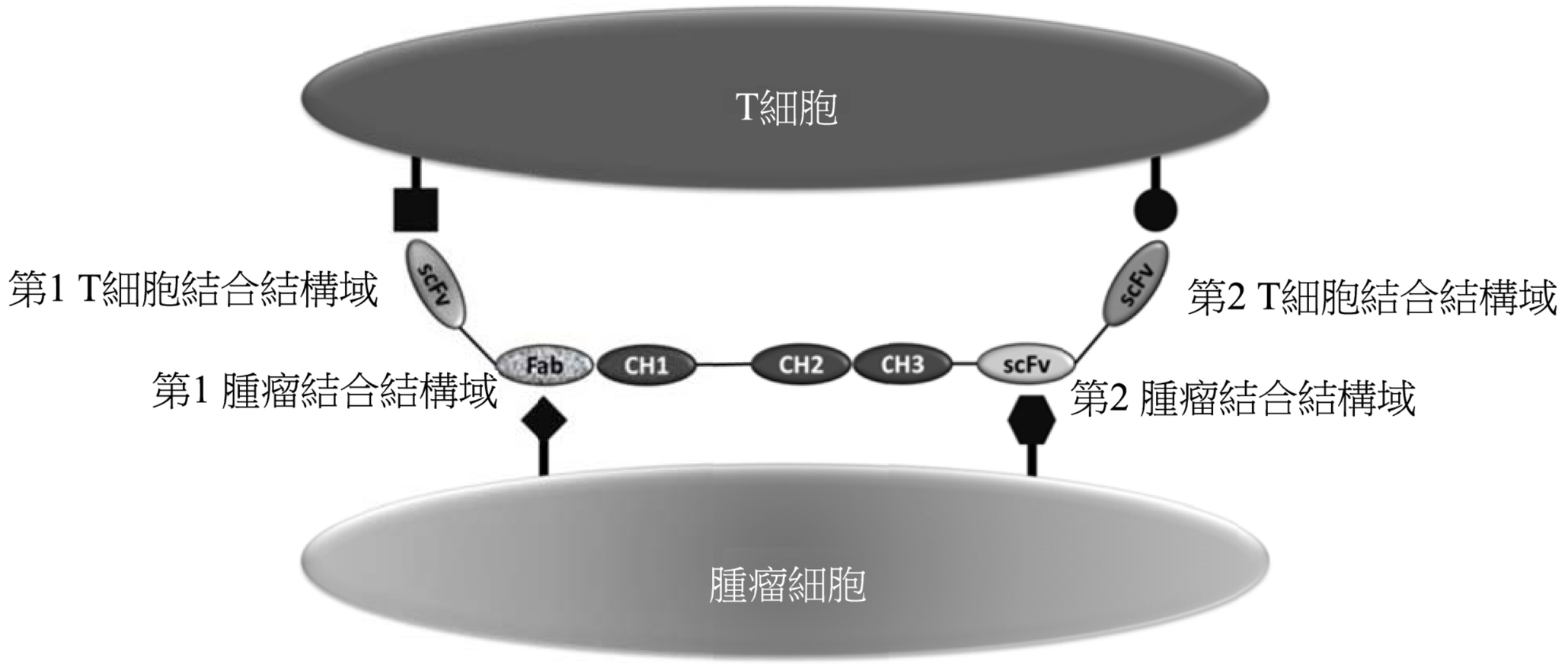
第2B圖. 具有ROR1 AgBD之四特異性GNC抗體(SI-35E20)之一般格式。



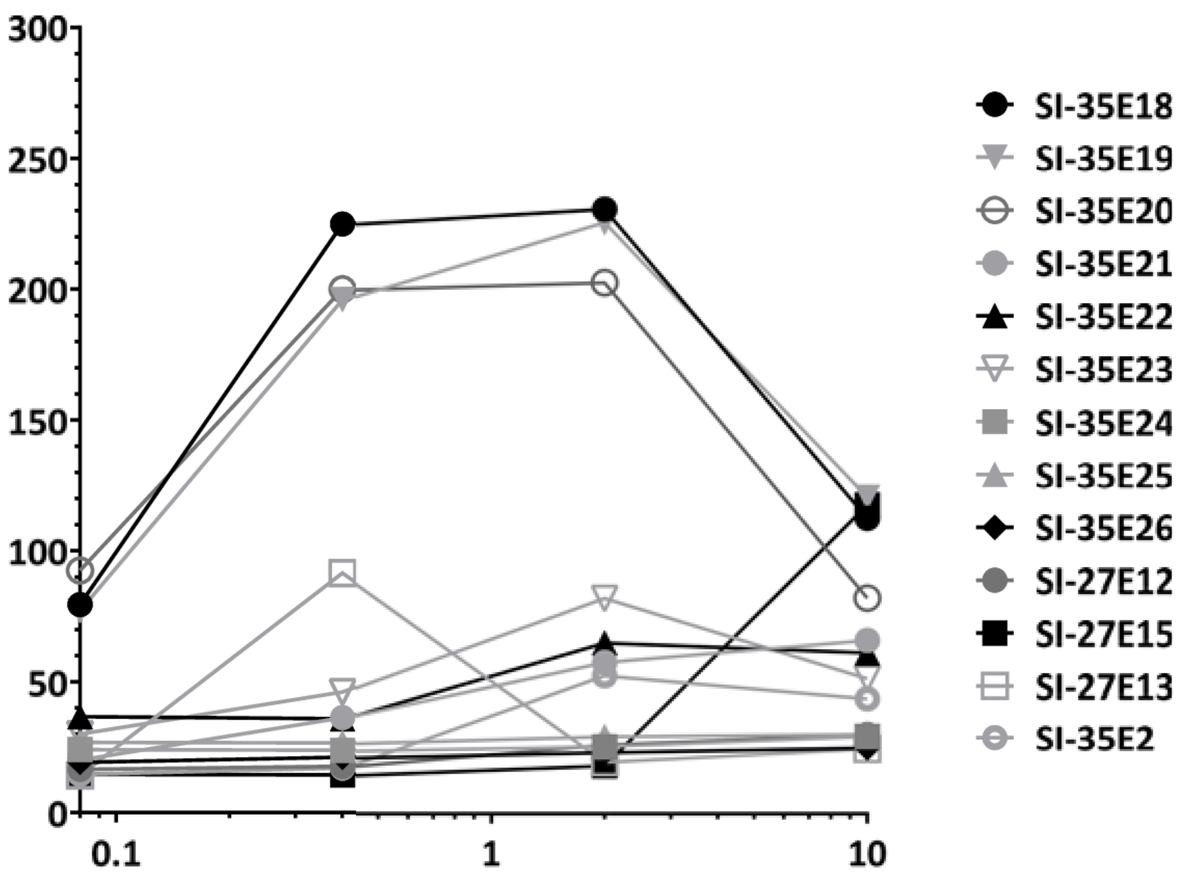
第2C圖. 具有CD19 AgBD之四特異性GNC抗體(SI-38E17)之一般格式。



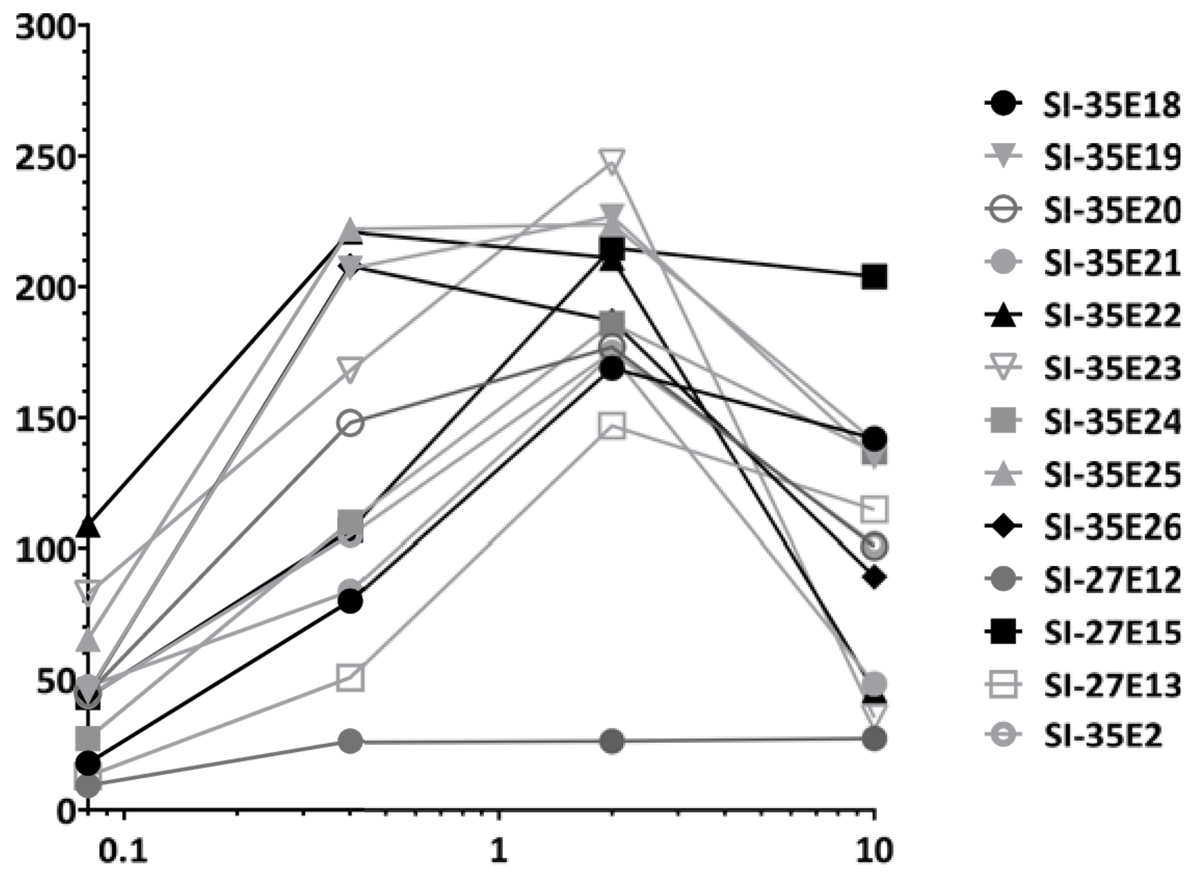
第3圖. 四特異性GNC抗體經由多個AgBD結合至T細胞及腫瘤細胞兩者。



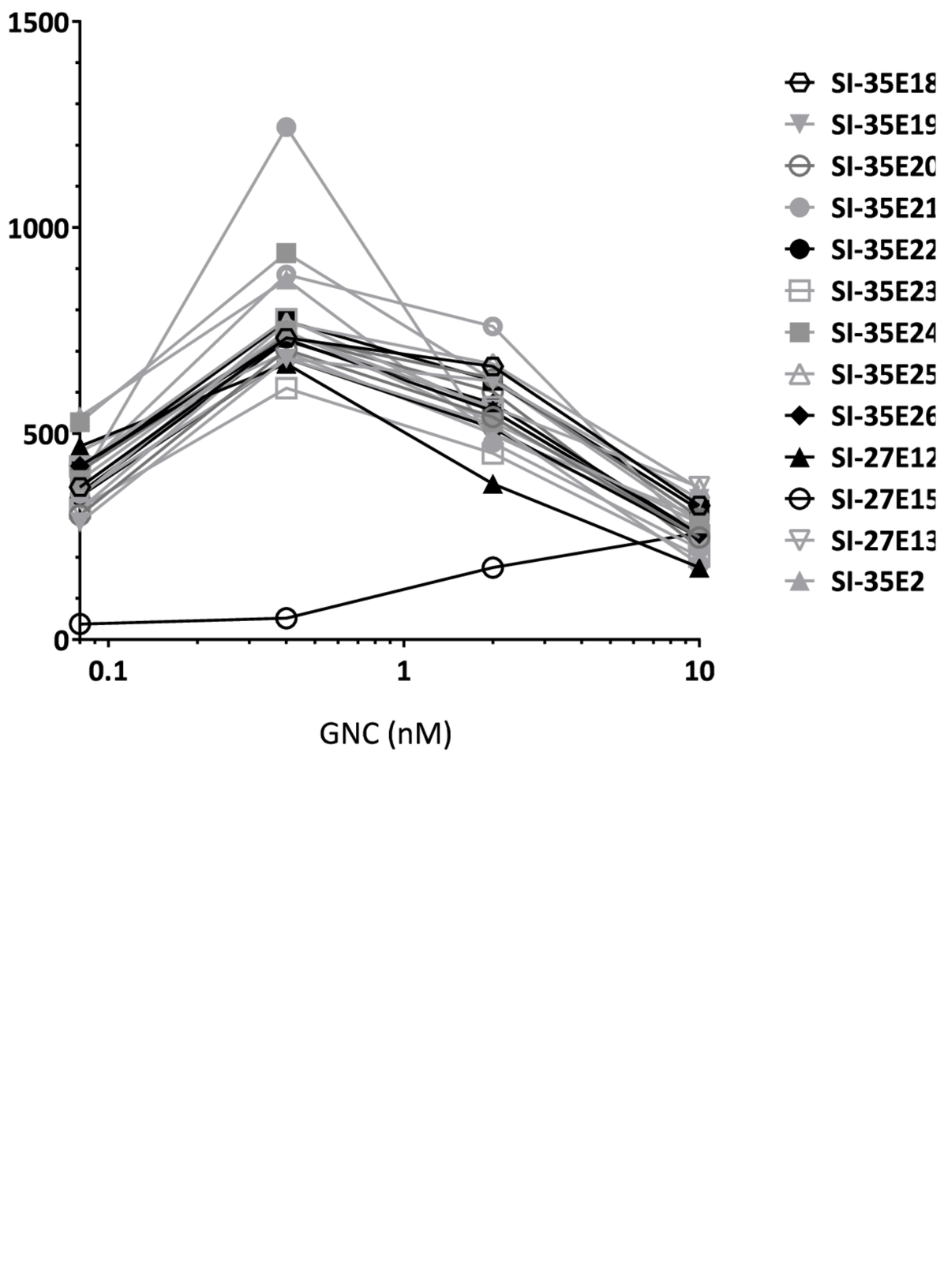
第4圖. 四特異性GNC抗體結合至經人類ROR1轉染之CHO細胞。



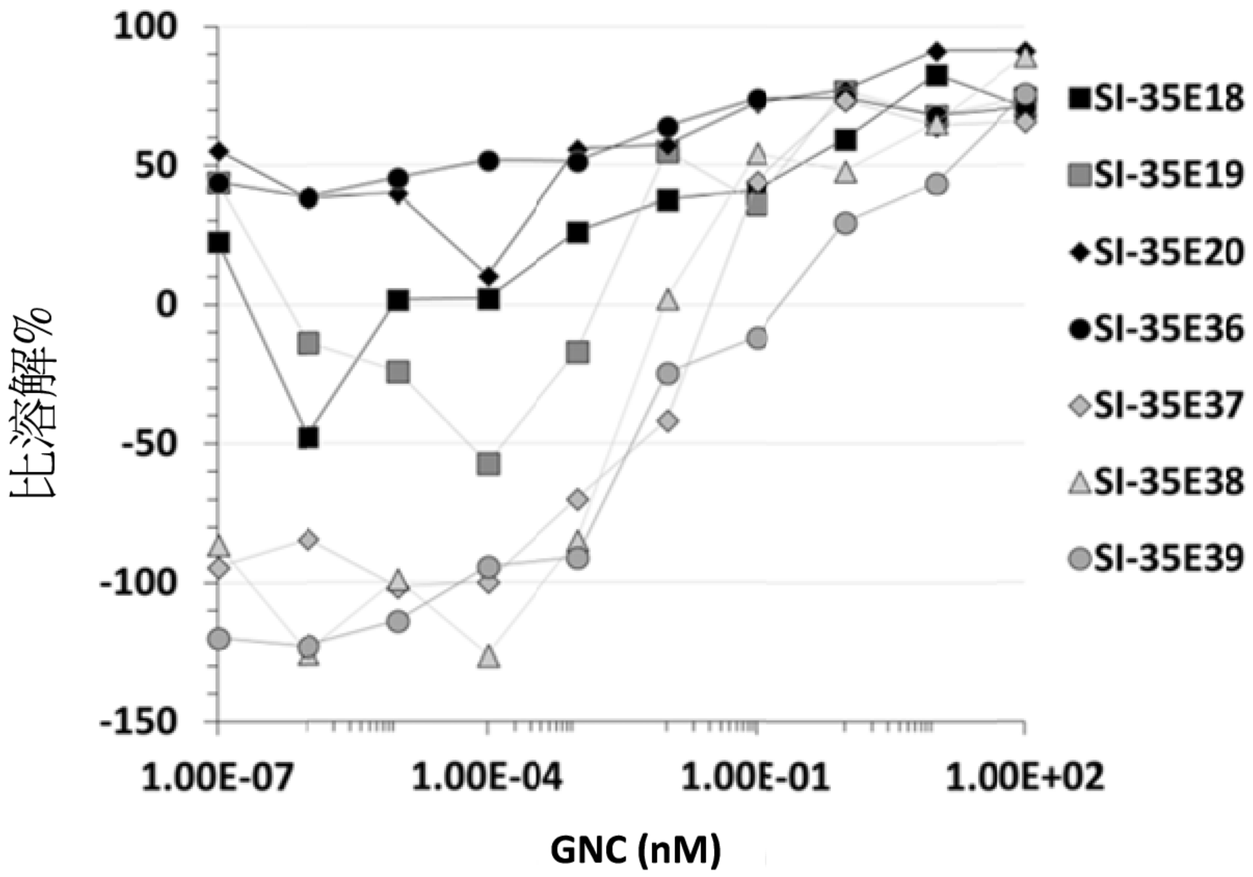
第5圖. 四特異性GNC抗體結合至經人類41BB轉染之CHO細胞。



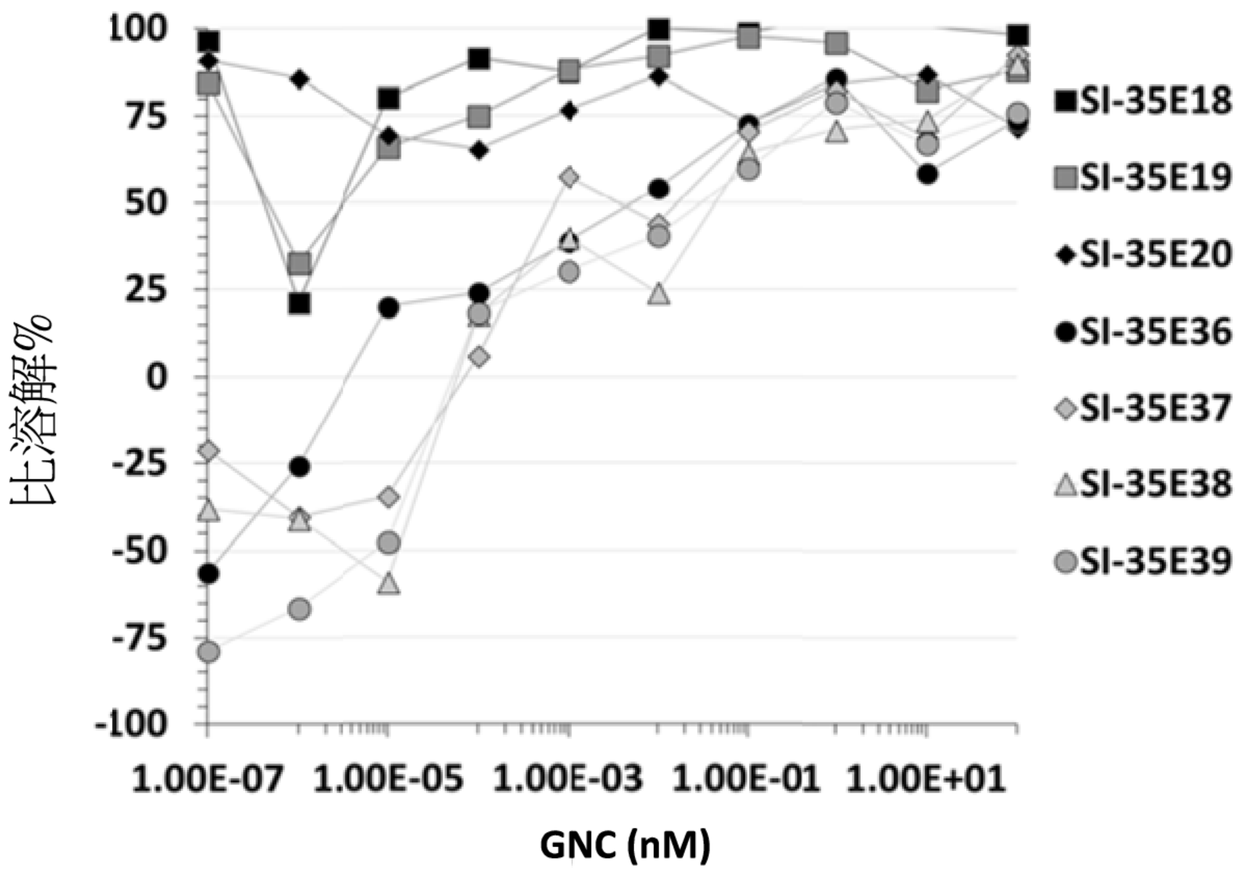
第6圖. 四特異性GNC抗體結合至經人類PD-L1轉染之CHO細胞。



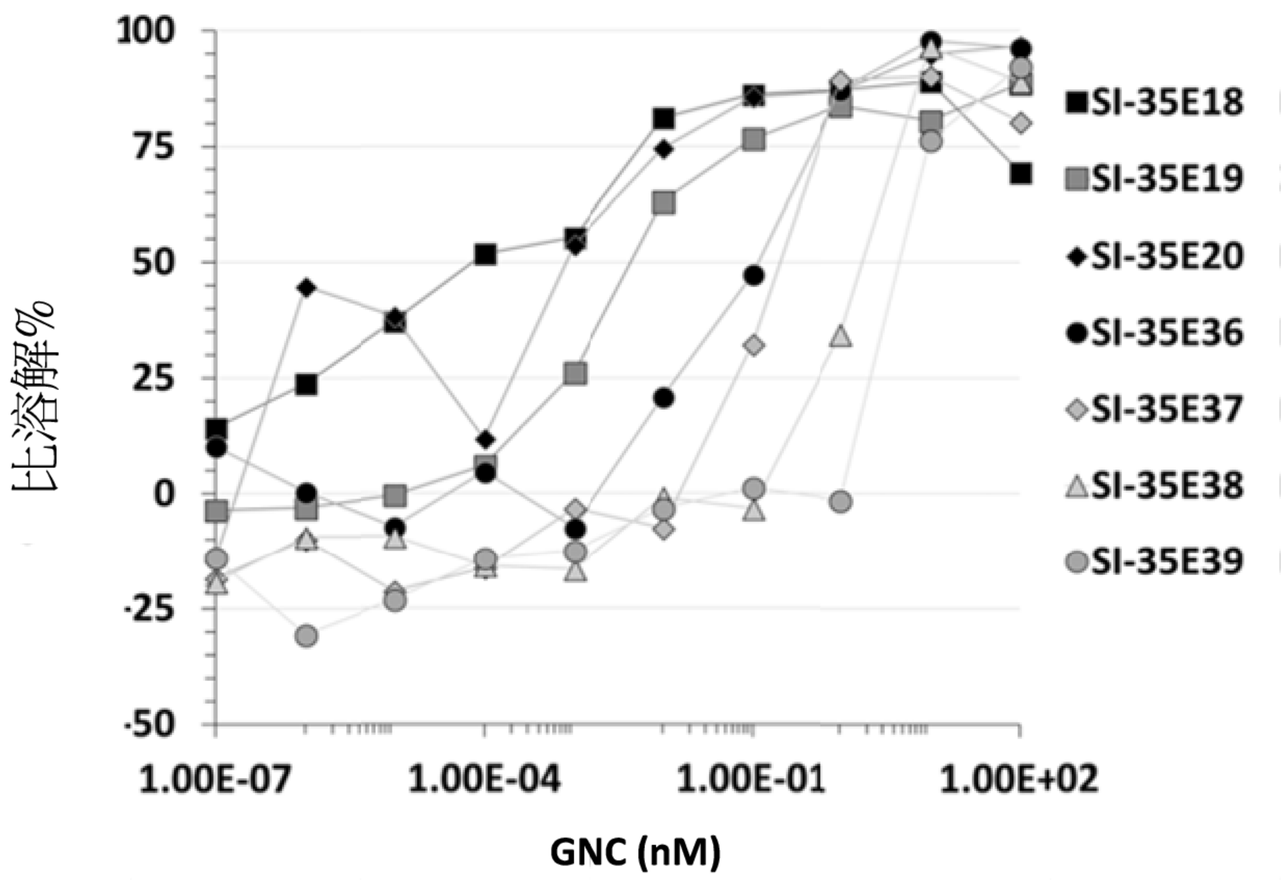
第7圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域323H7，該結合結構域323H7對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之Ig結構域為特異性的，其中PBMC係作為效應物。



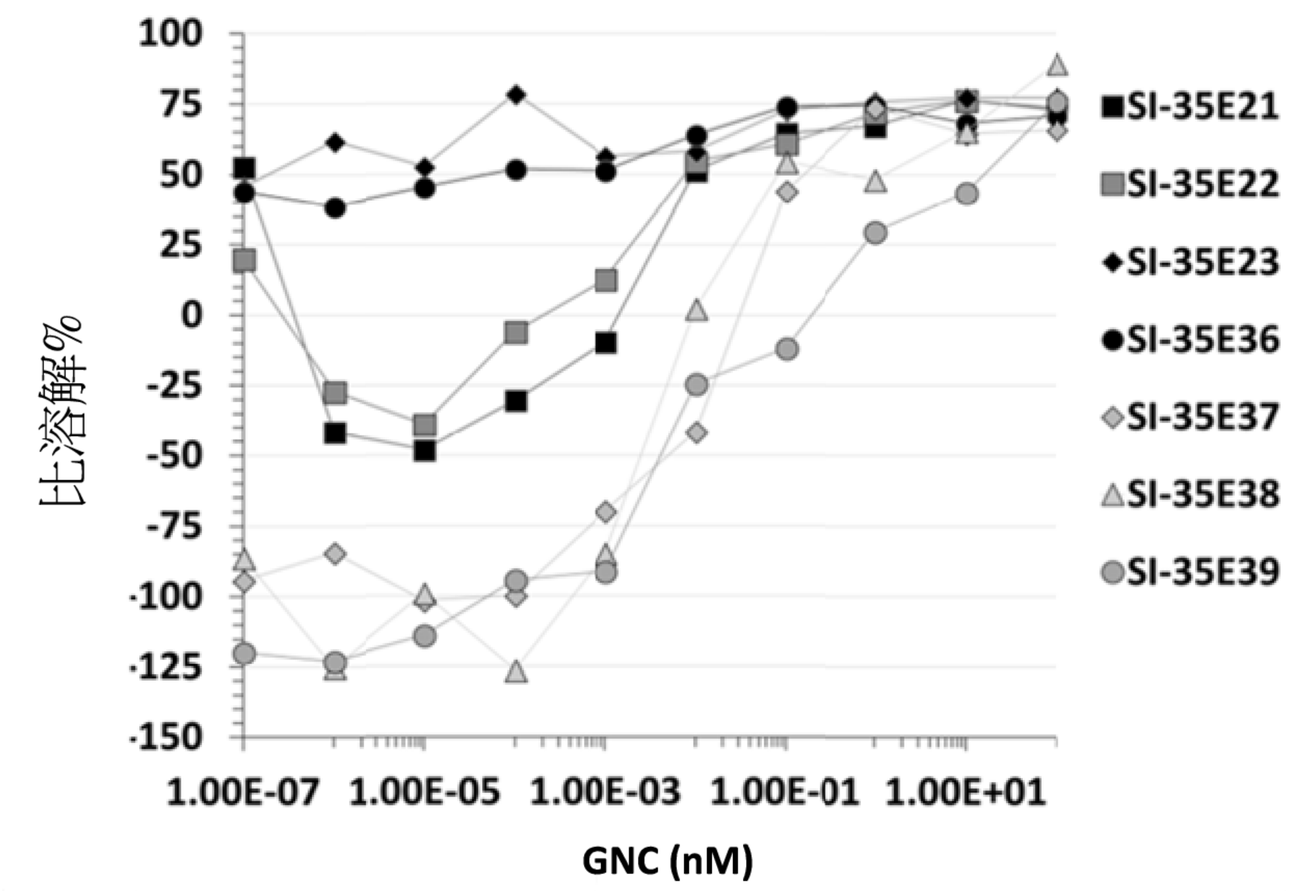
第8圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域323H7，該結合結構域323H7對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之Ig結構域為特異性的，其中CD8+、CD45RO+記憶T細胞係作為效應物。



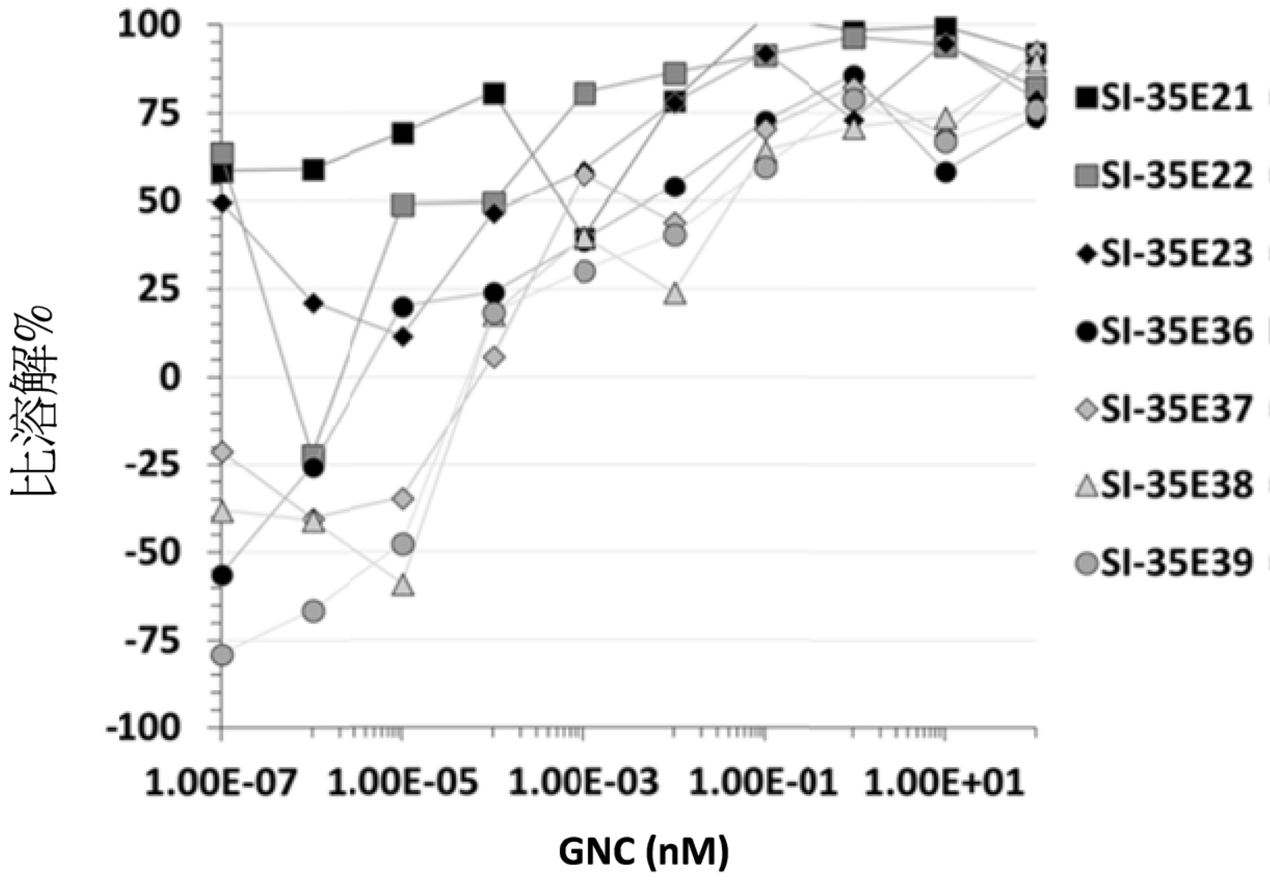
第9圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域323H7，該結合結構域323H7對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之Ig結構域為特異性的，其中CD8+、CD45RA+初始T細胞係作為效應物。



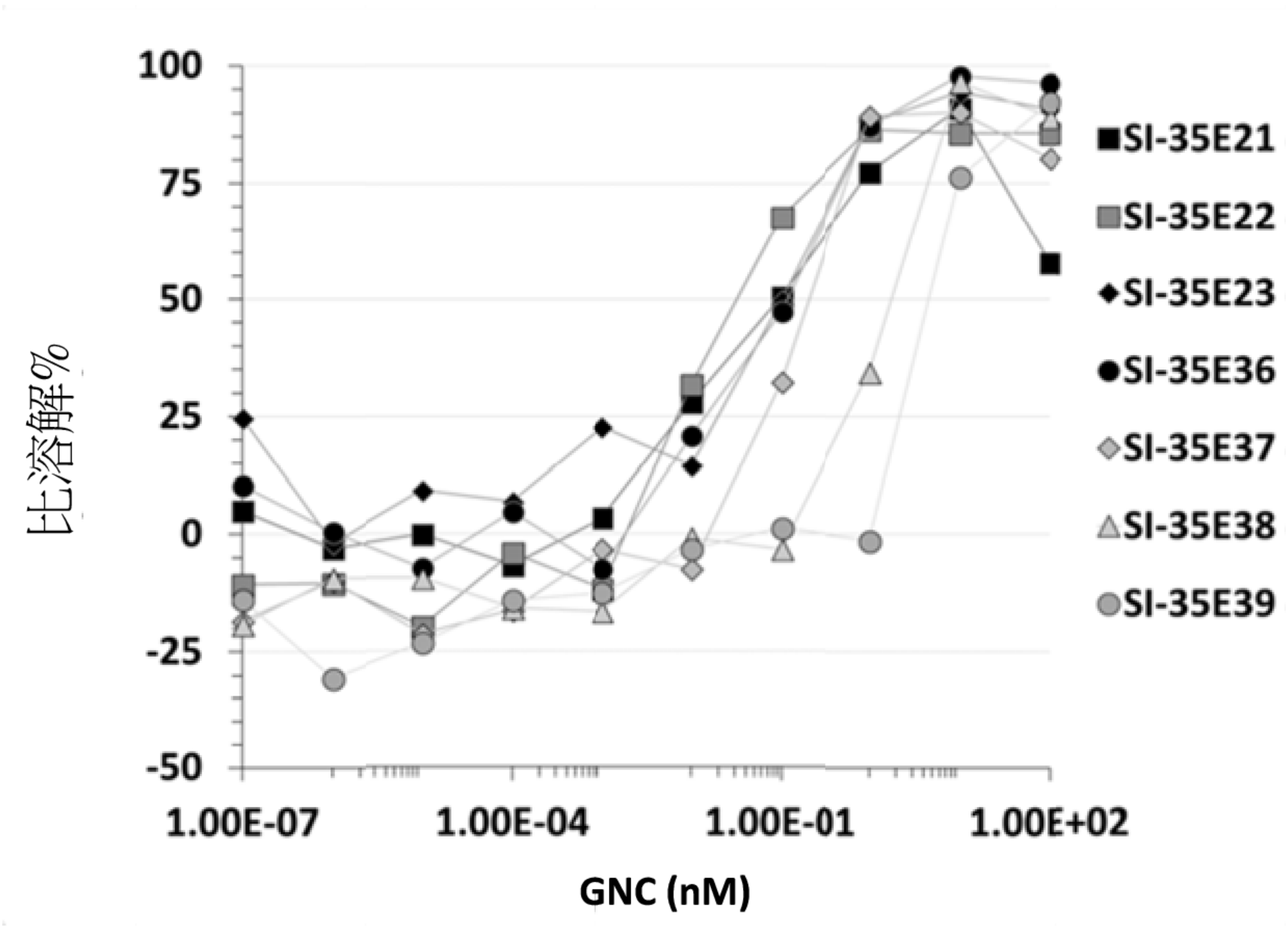
第10圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域338H4，該結合結構域338H4對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之捲曲蛋白結構域為特異性的，其中PBMC係作為效應物。



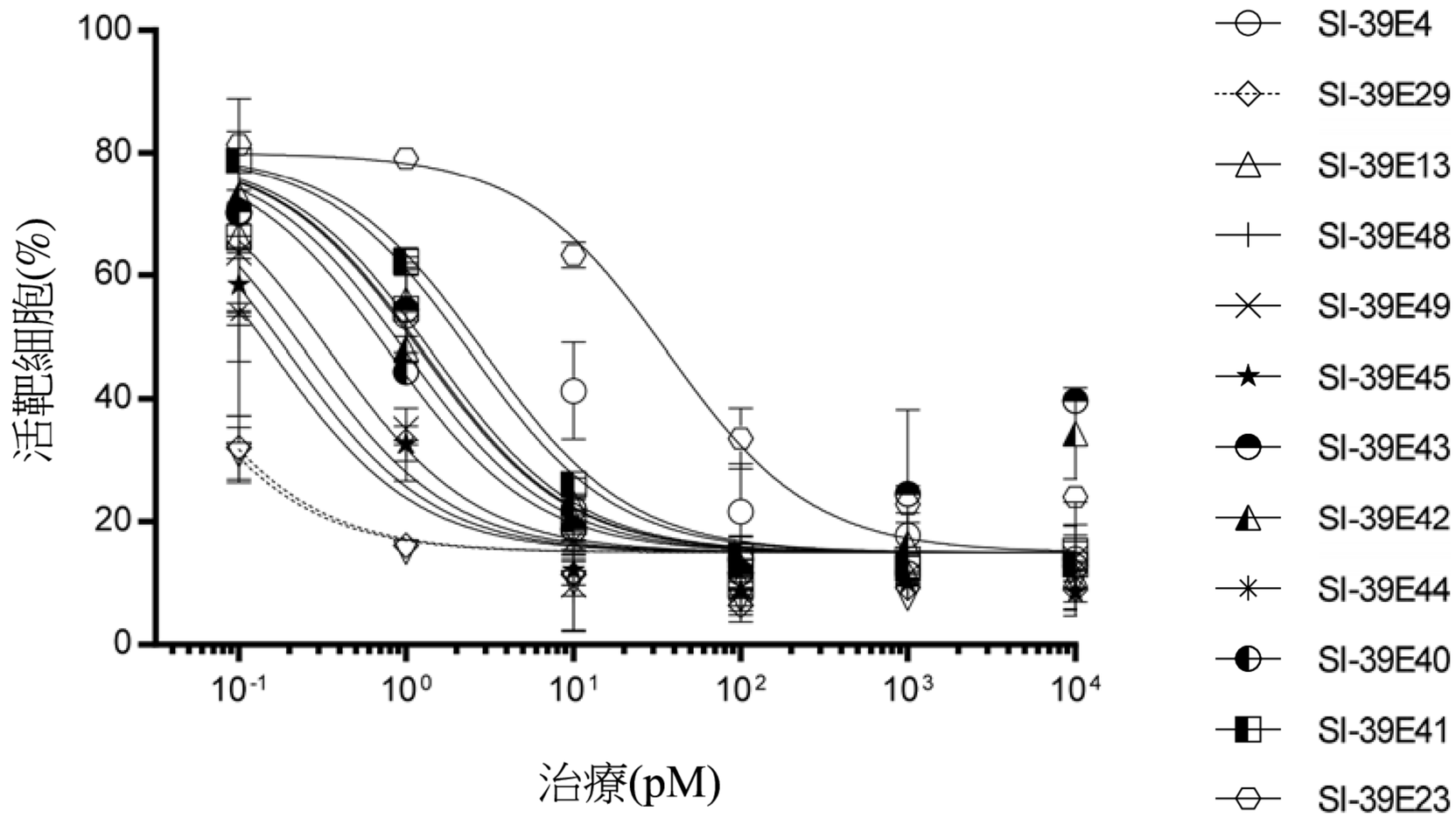
第11圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域338H4，該結合結構域338H4對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之捲曲蛋白結構域為特異性的，其中CD8+、CD45RO+記憶T細胞係作為效應物。



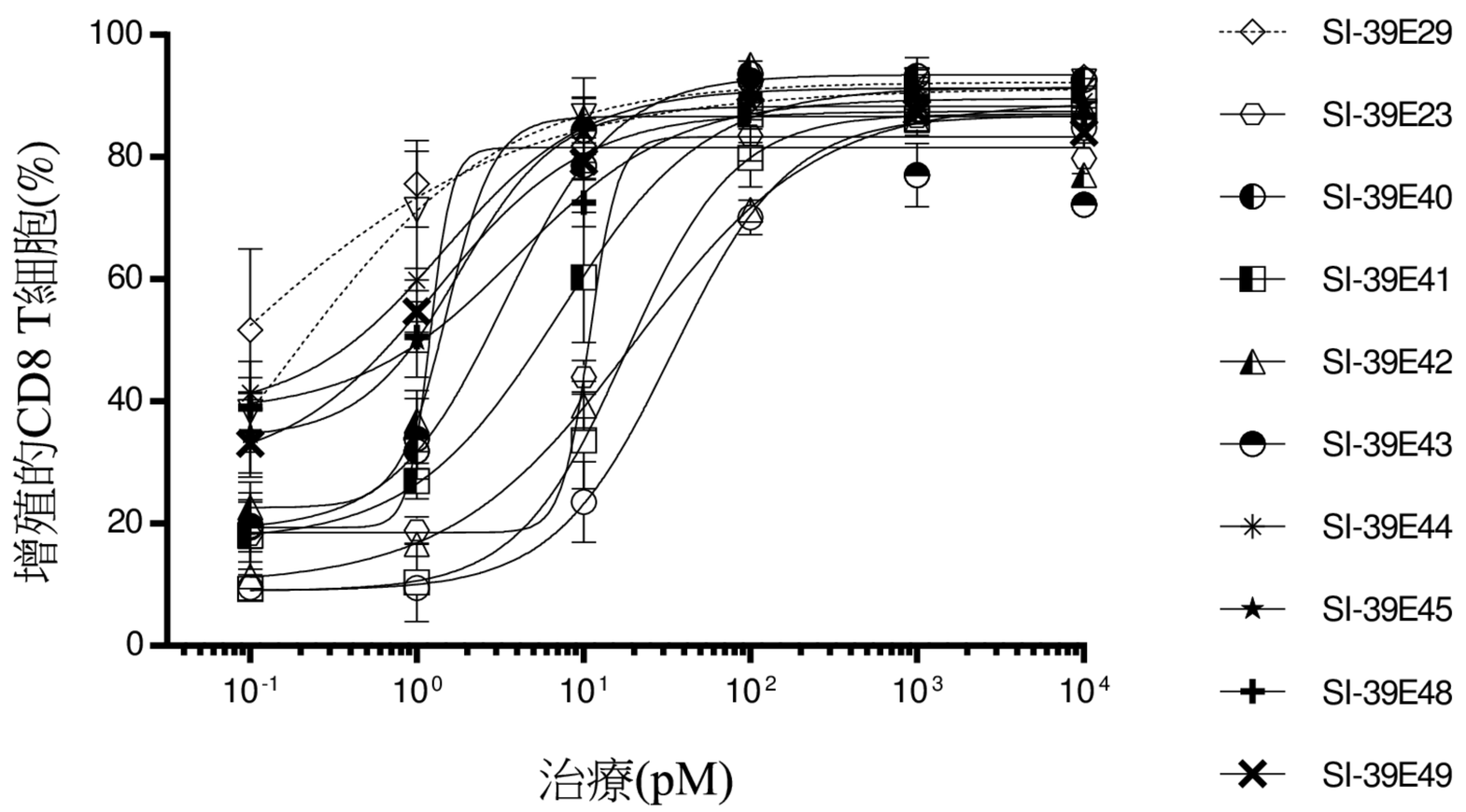
第12圖. 四特異性GNC抗體，其具有結合結構域338H4，該結合結構域338H4對B-ALL細胞系Kasumi2之ROR1介導RTCC之捲曲蛋白結構域為特異性的，其中CD8+、CD45RA+初始T細胞係作為效應物。



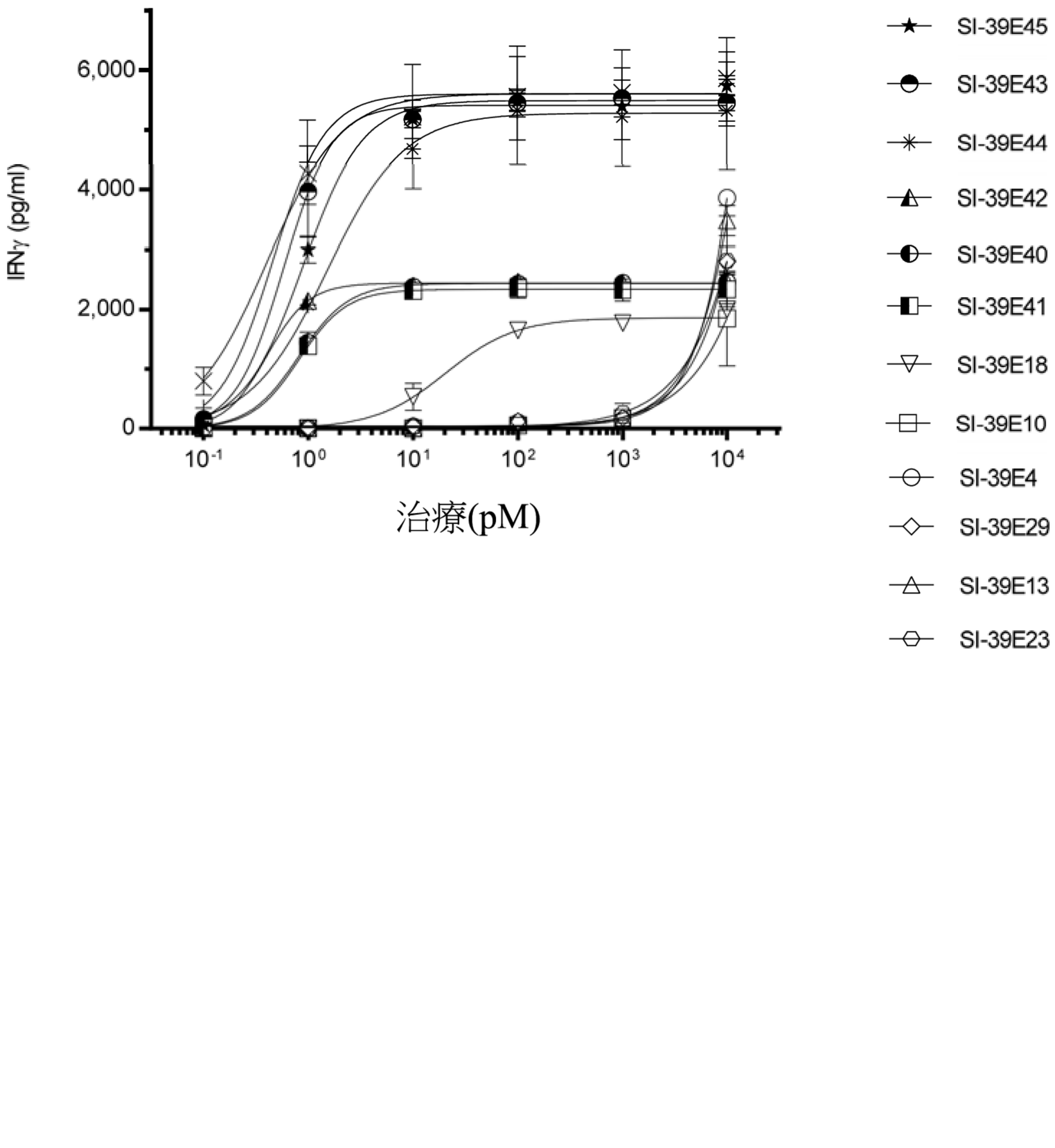
第13圖. 回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII的重導引panT細胞活性。



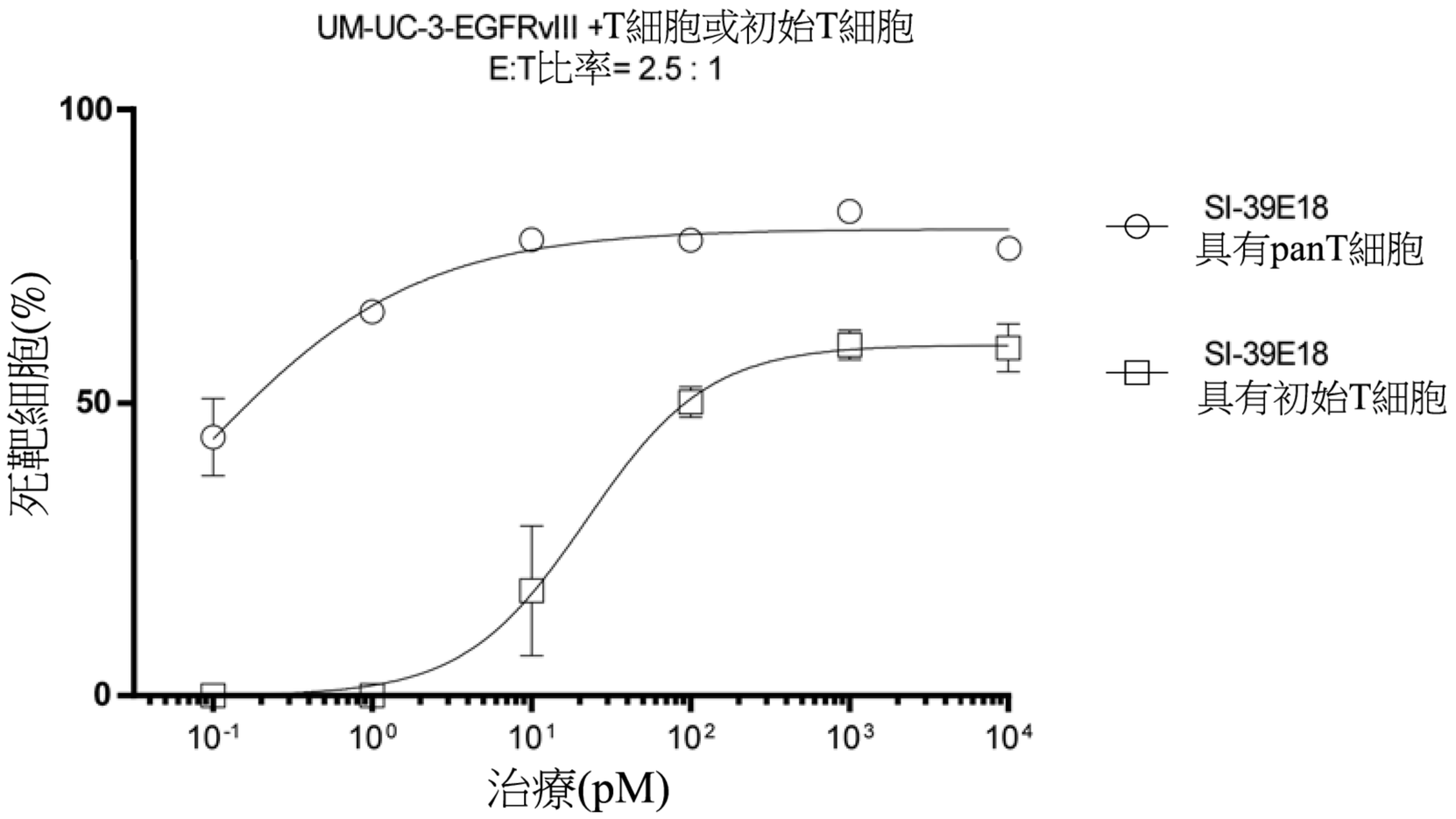
第14圖. 回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的CD8 T細胞增殖。



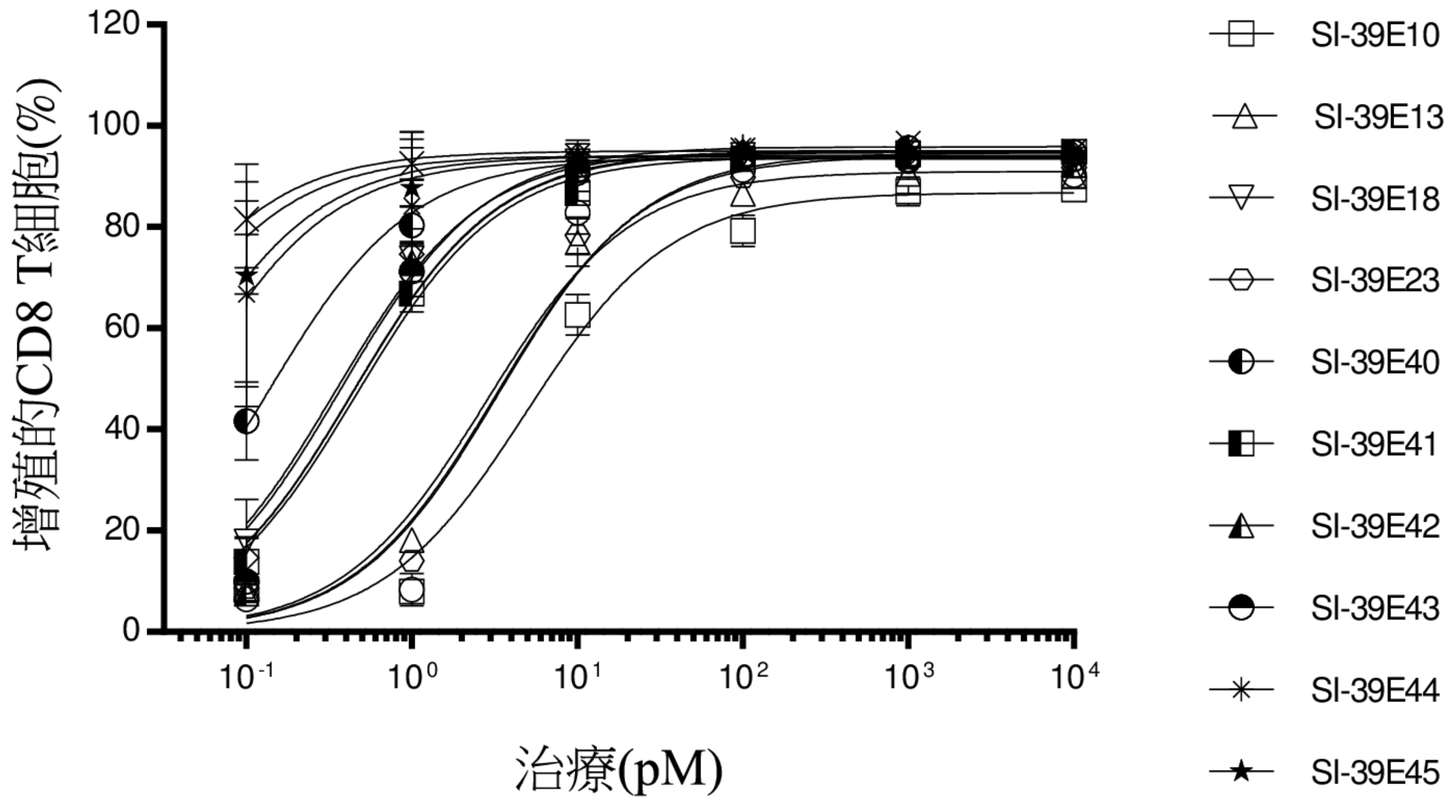
第15圖. 回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的IFNγ分泌。



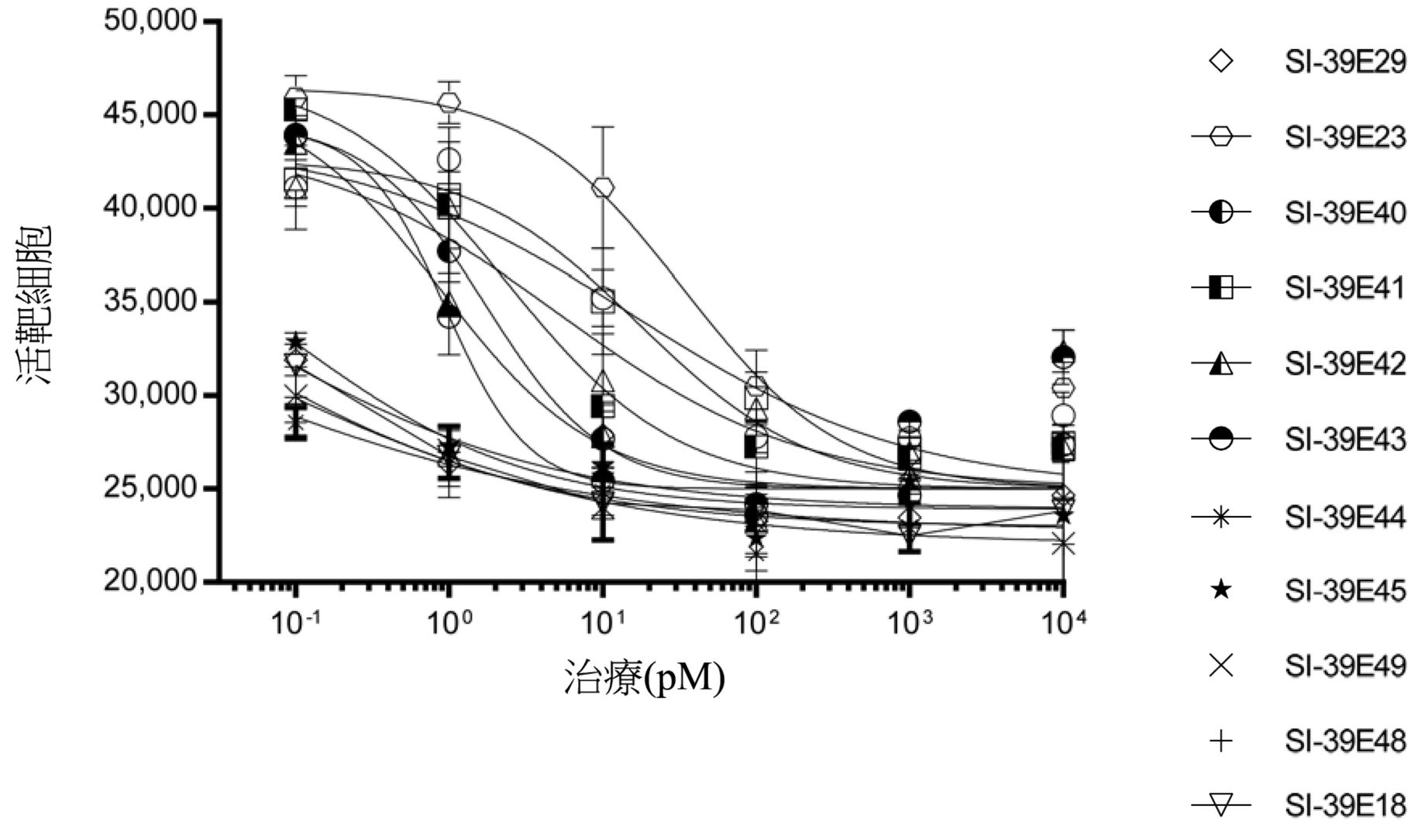
第16圖. 針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII的重導引初始T細胞細胞毒性。



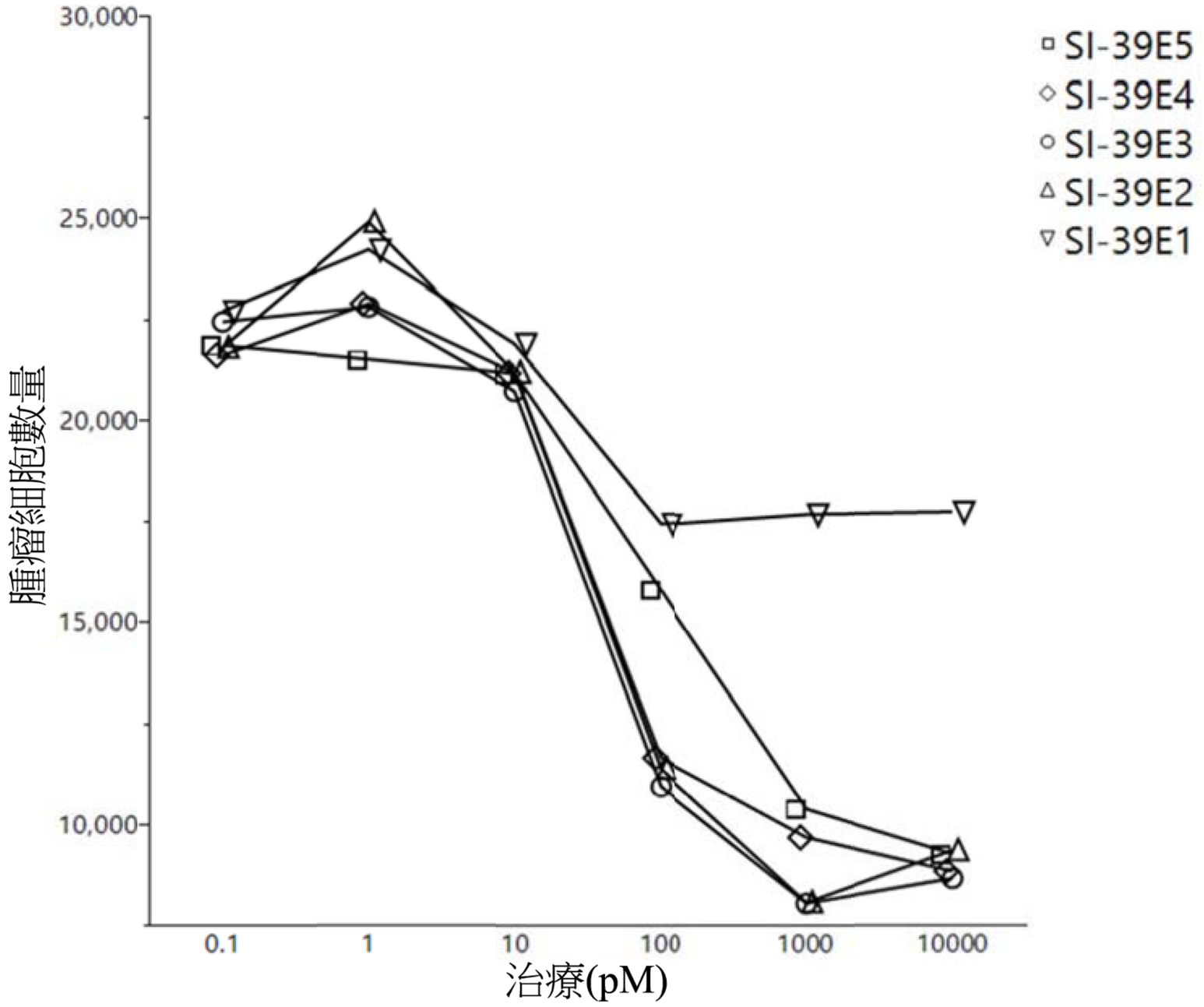
第17圖. PBMC對用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療、CD8 T細胞之增殖的反應。



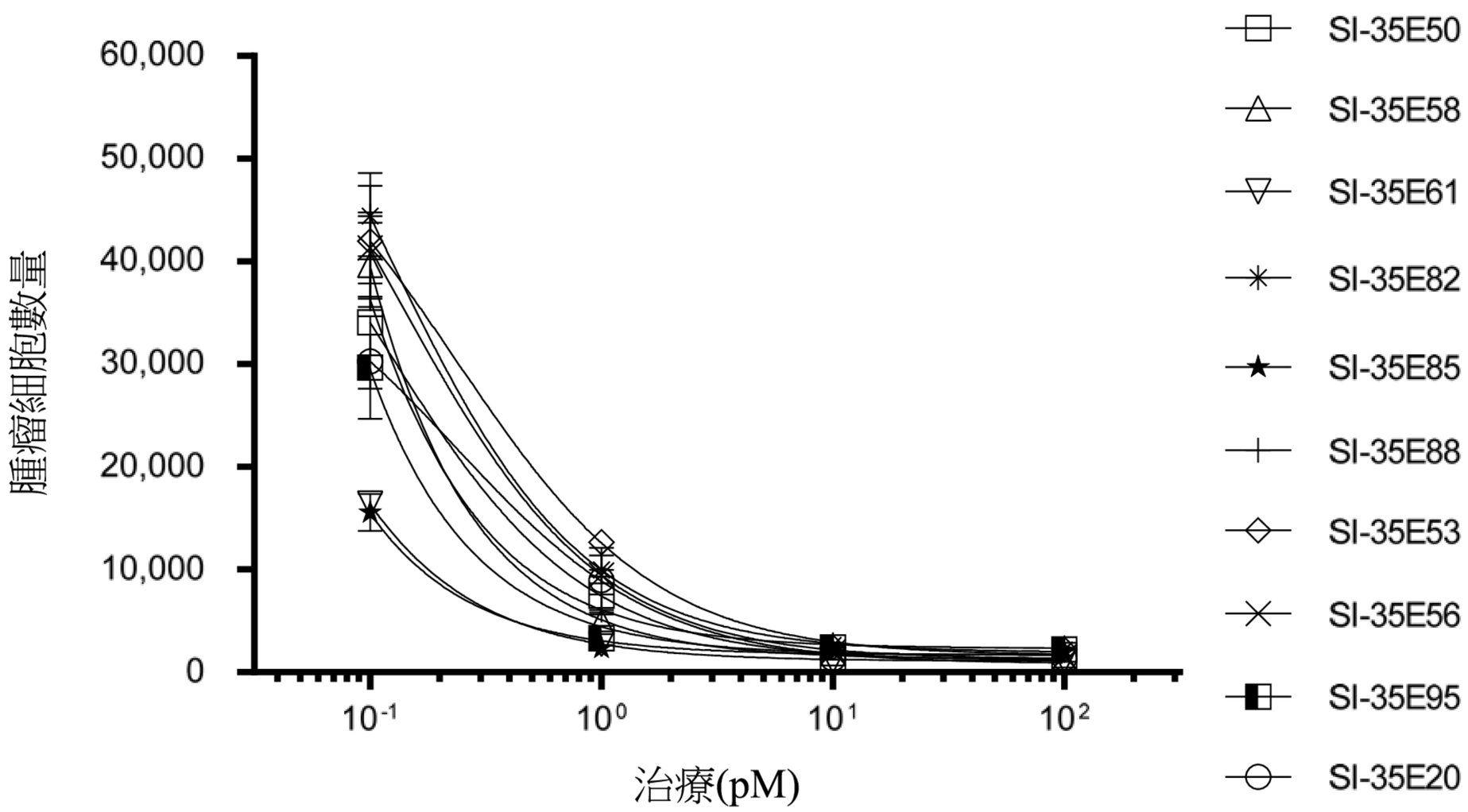
第18圖. 回應於用靶向EGFRvIII之四特異性GNC抗體進行的治療的在單核細胞存在下針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII之重導引panT細胞活性。



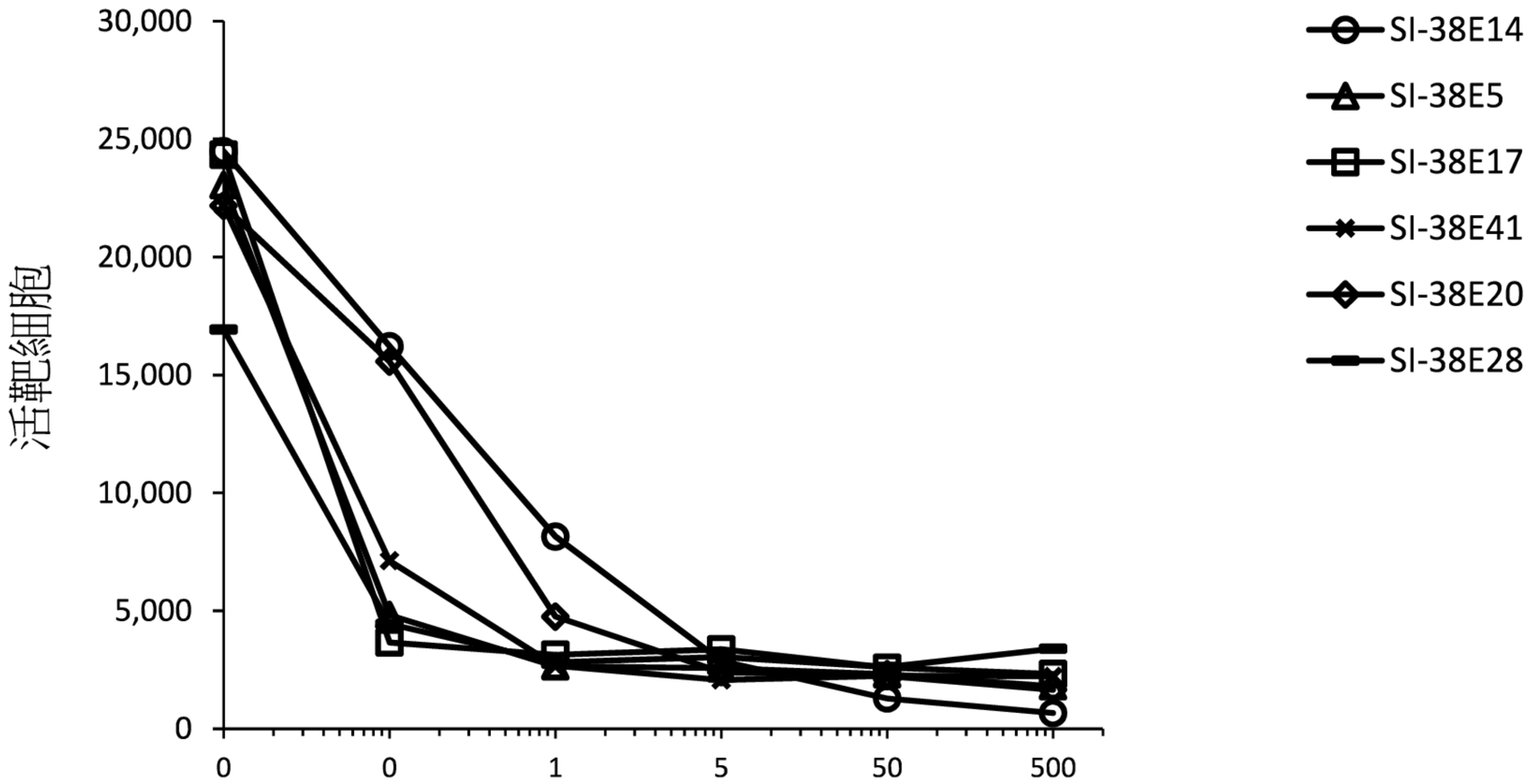
第19圖. PD-L1及4-1BB結構域對四特異性GNC抗體之活性的功能影響。針對膀胱癌細胞系UM-UC-3-EGFRvIII之重導引PBMC細胞毒性。



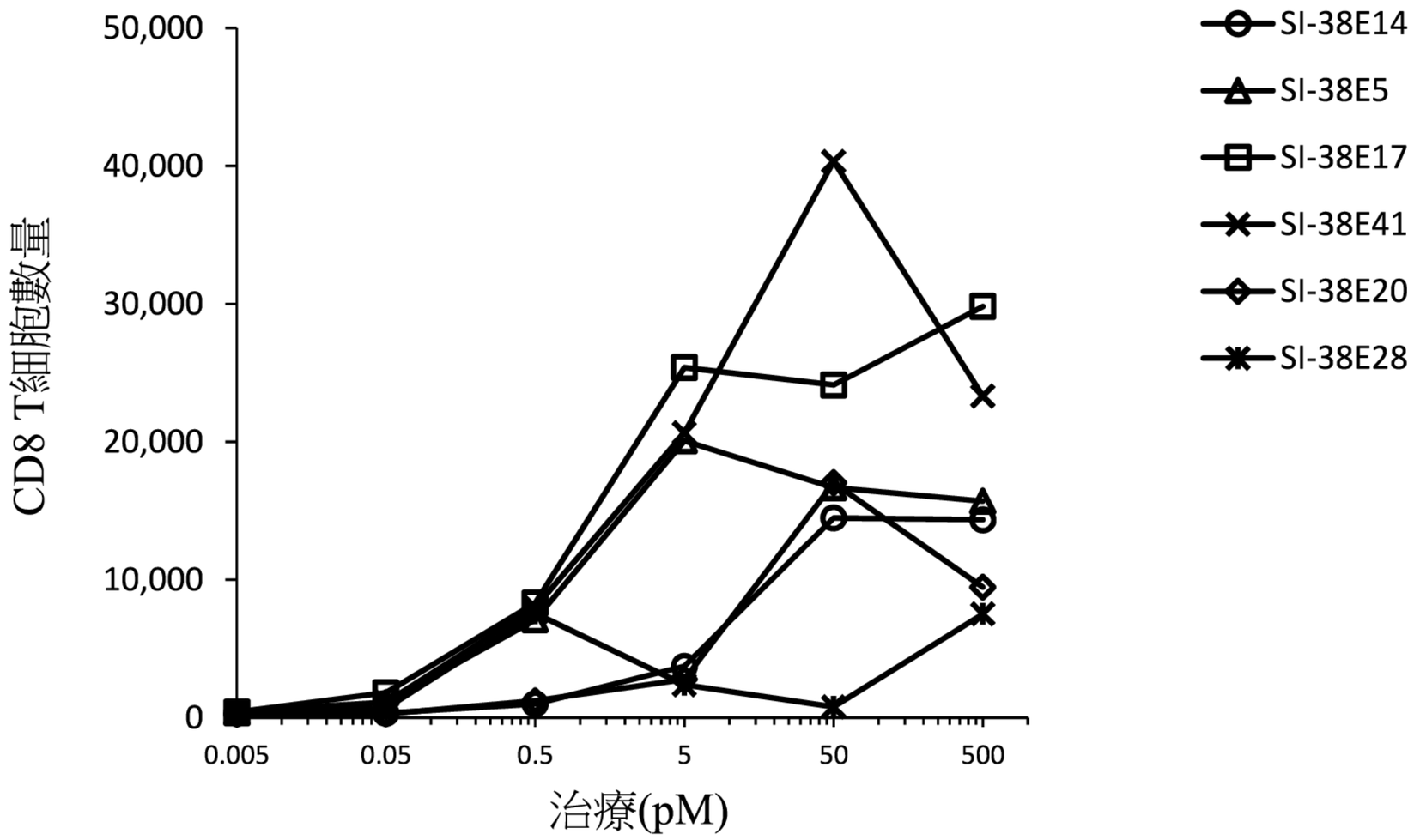
第20圖. 回應於用靶向ROR1之四特異性GNC抗體進行的治療的針對Kasumi - 2靶細胞系之重導引panT細胞活性。



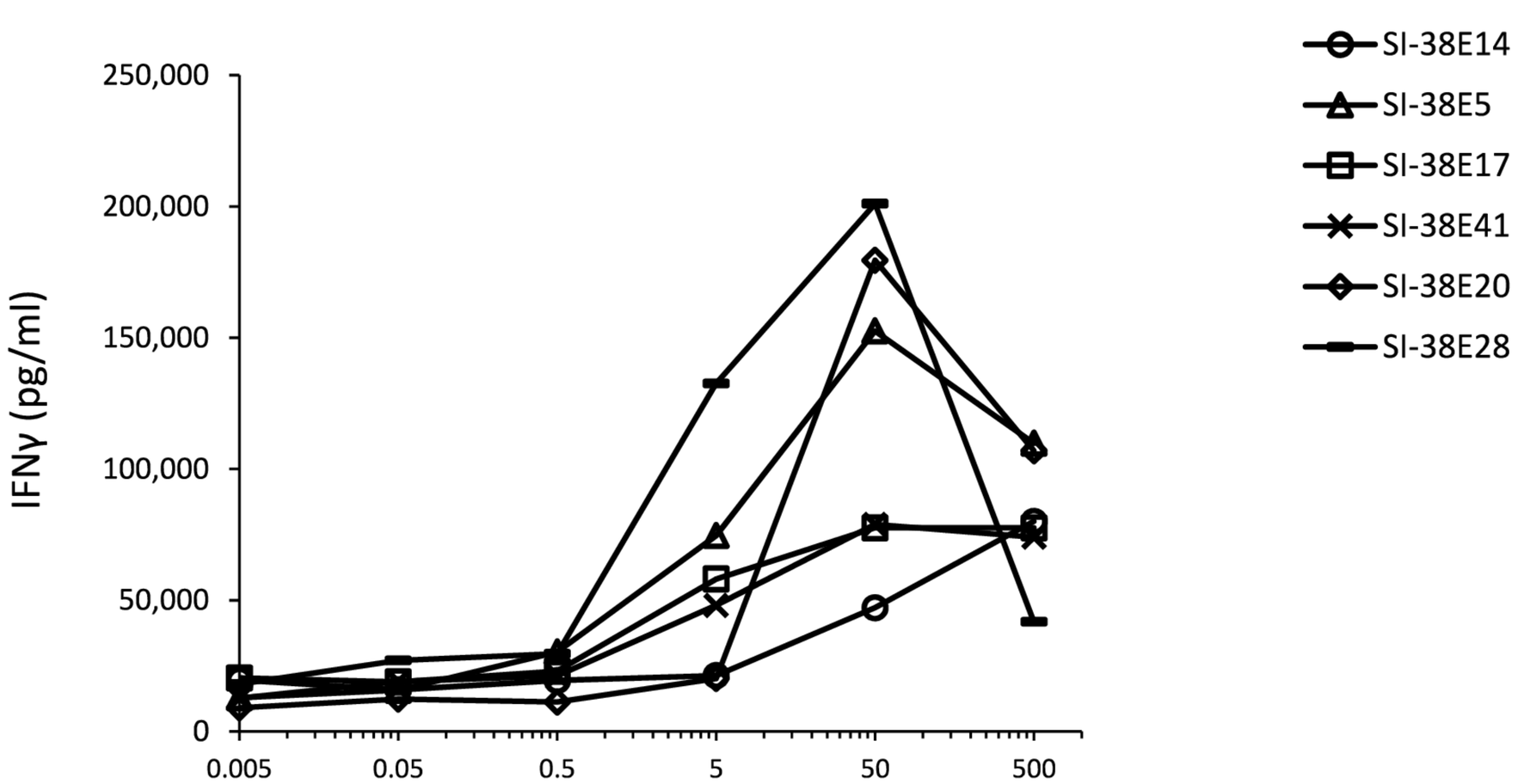
第21圖. 回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的針對Kasumi - 2靶細胞系之重導引PBMC細胞活性。



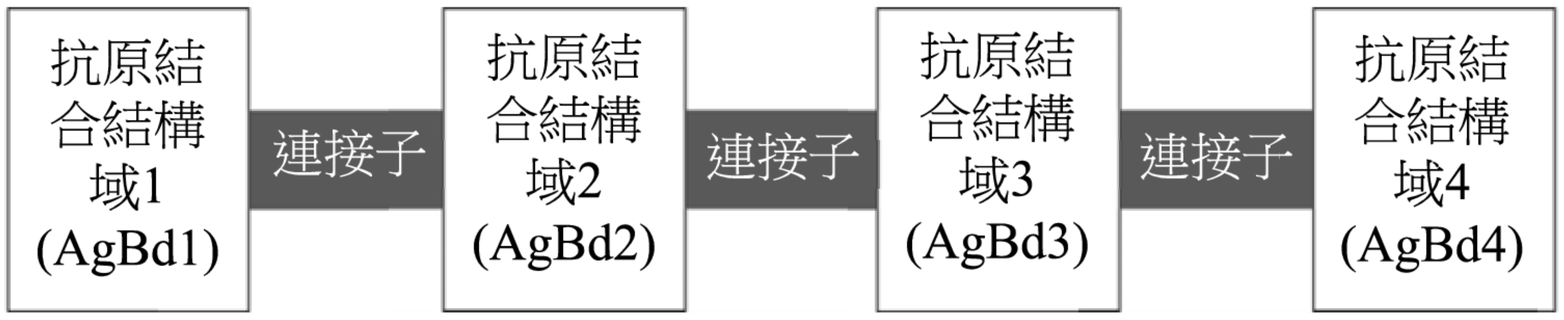
第22圖. 回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的CD8 T細胞增殖。



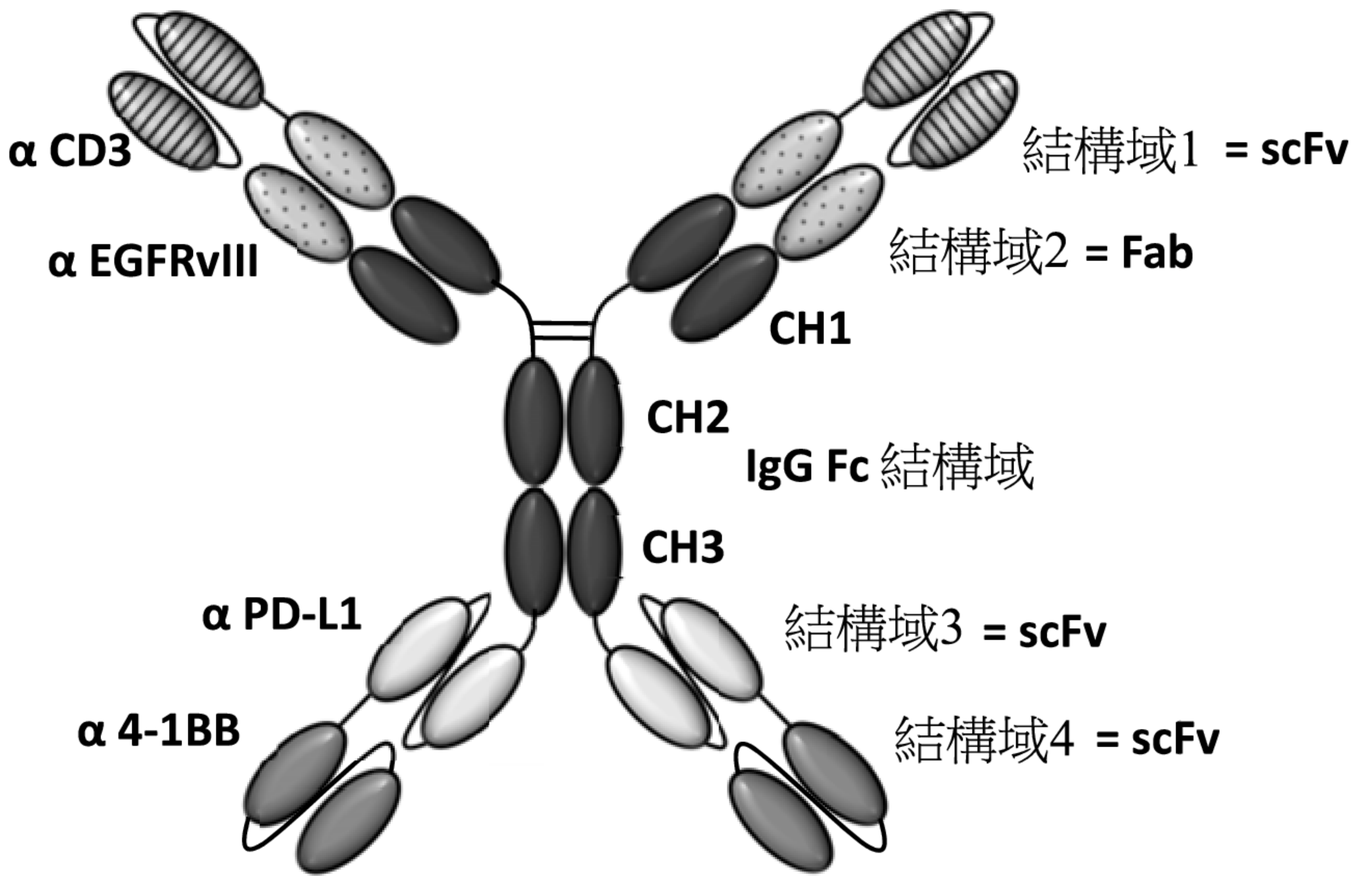
第23圖. 回應於用靶向CD19之四特異性GNC抗體進行的治療的藉由PBMC之IFNγ產生。



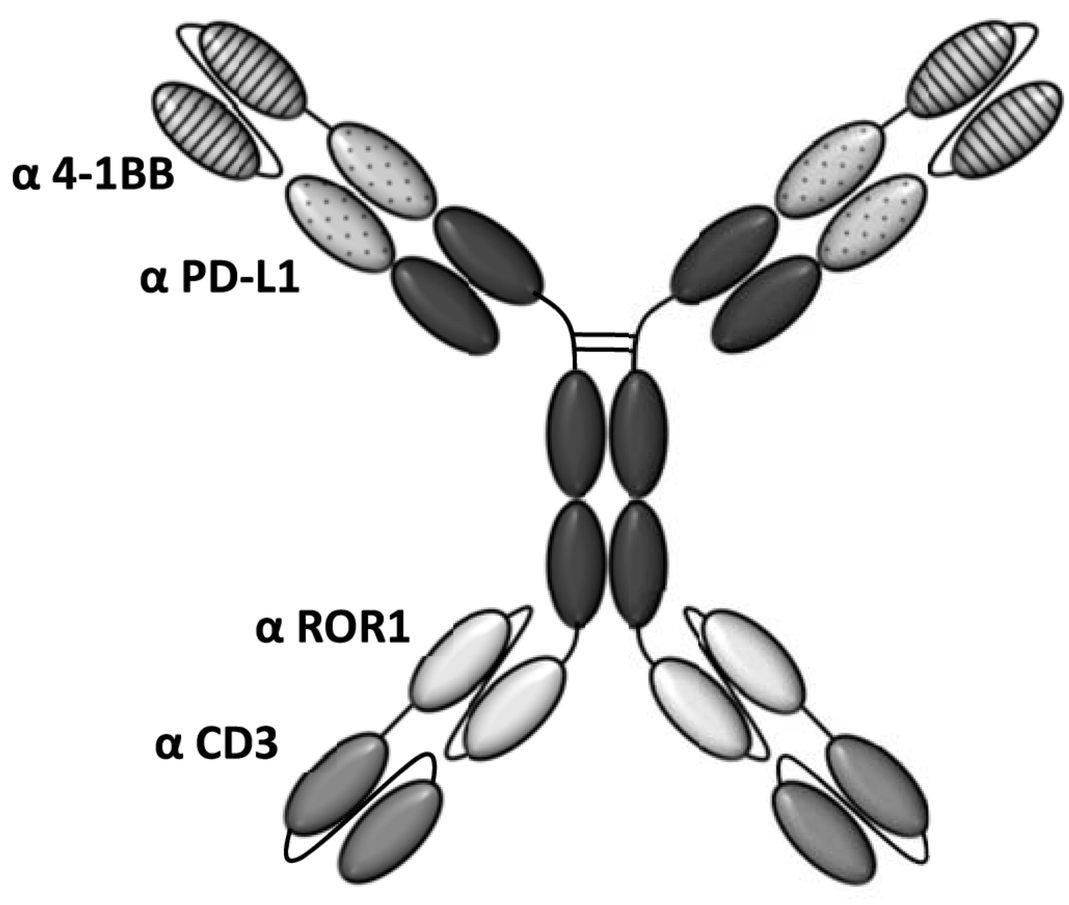
第1圖


抗原結合結構域1 (AgBd1)
連接子
抗原結合結構域2 (AgBd2)
連接子
抗原結合結構域3 (AgBd3)
連接子
抗原結合結構域4 (AgBd4)

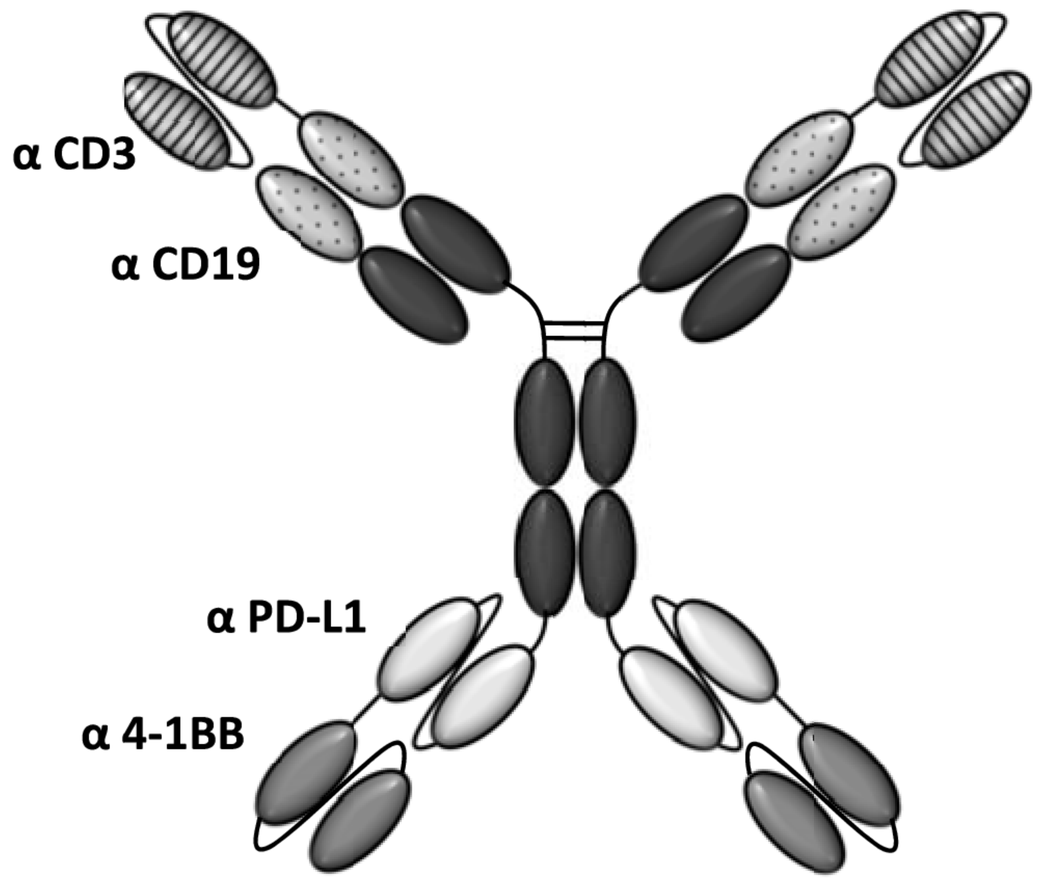
第2A圖


α CD3
α EGFRvIII
結構域1 = scFv
結構域2 = Fab
CH1
CH2
IgG Fc 結構域
CH3
α PD-L1
α 4-1BB
結構域3 = scFv
結構域4 = scFv

第2B圖



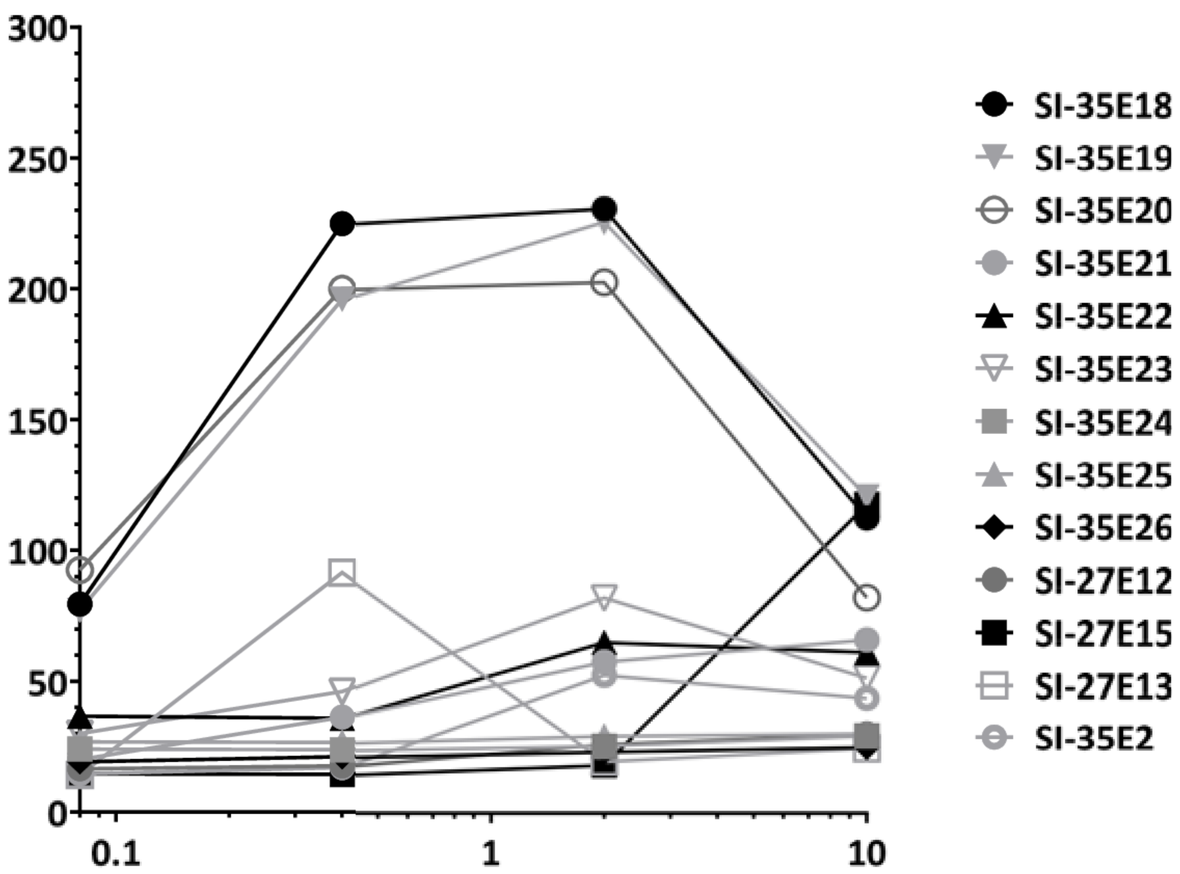
第2C圖



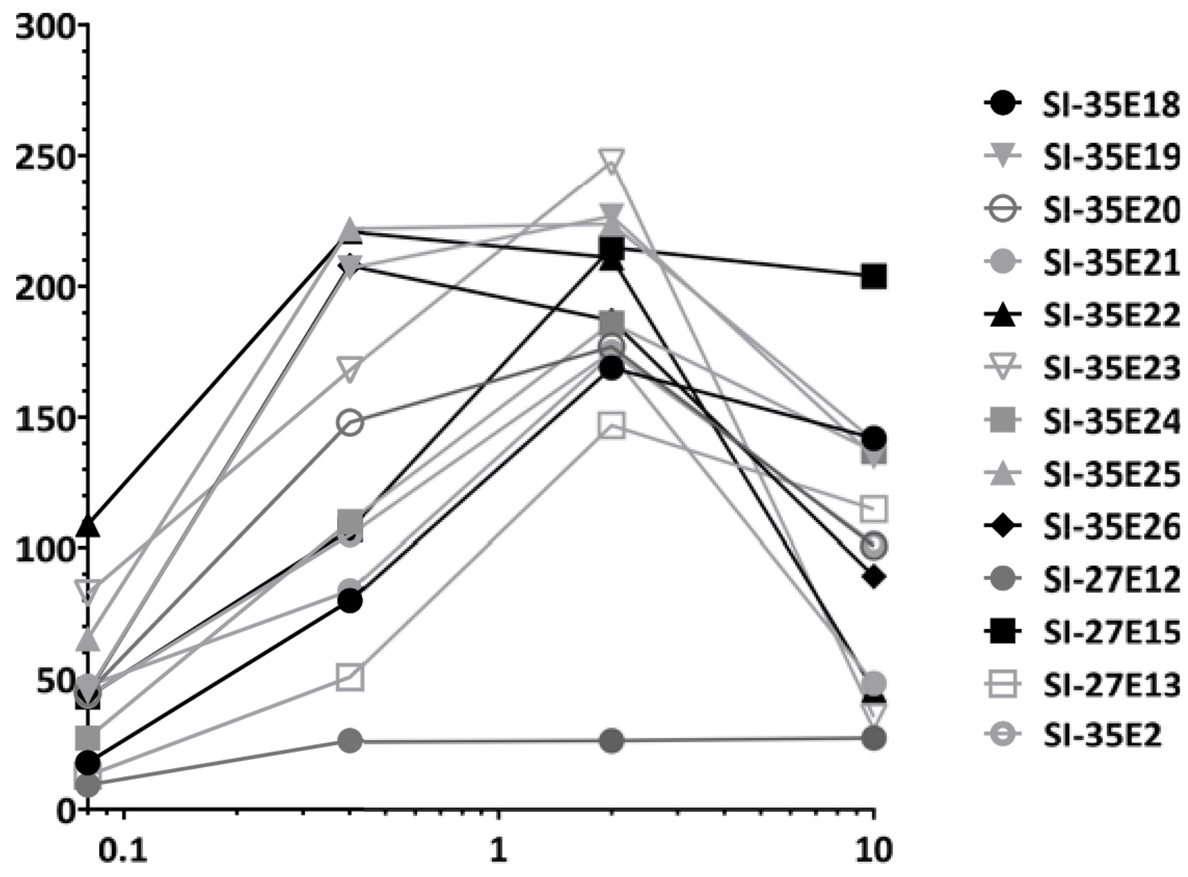
第3圖

T細胞
第1 T細胞結合結構域
scFv
第2 T細胞結合結構域
scFv
Fab
CH1
CH2
CH3
scFv
第1 腫瘤結合結構域
第2 腫瘤結合結構域
腫瘤細胞

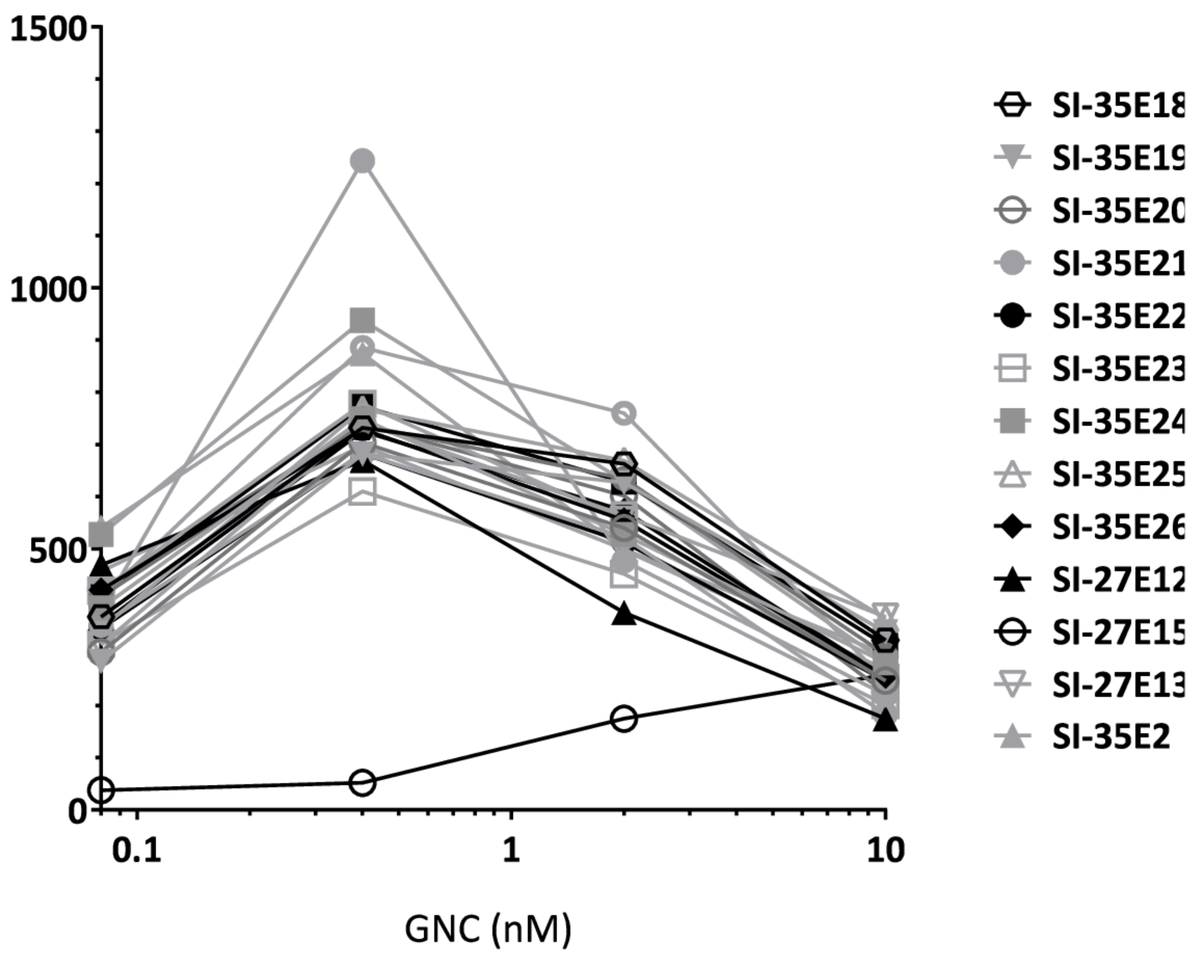
第4圖


300
250
200
150
100
50
0
0.1
1
10
GNC (nM)
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E24
SI-35E25
SI-35E26
SI-27E12
SI-27E15
SI-27E13
SI-35E2

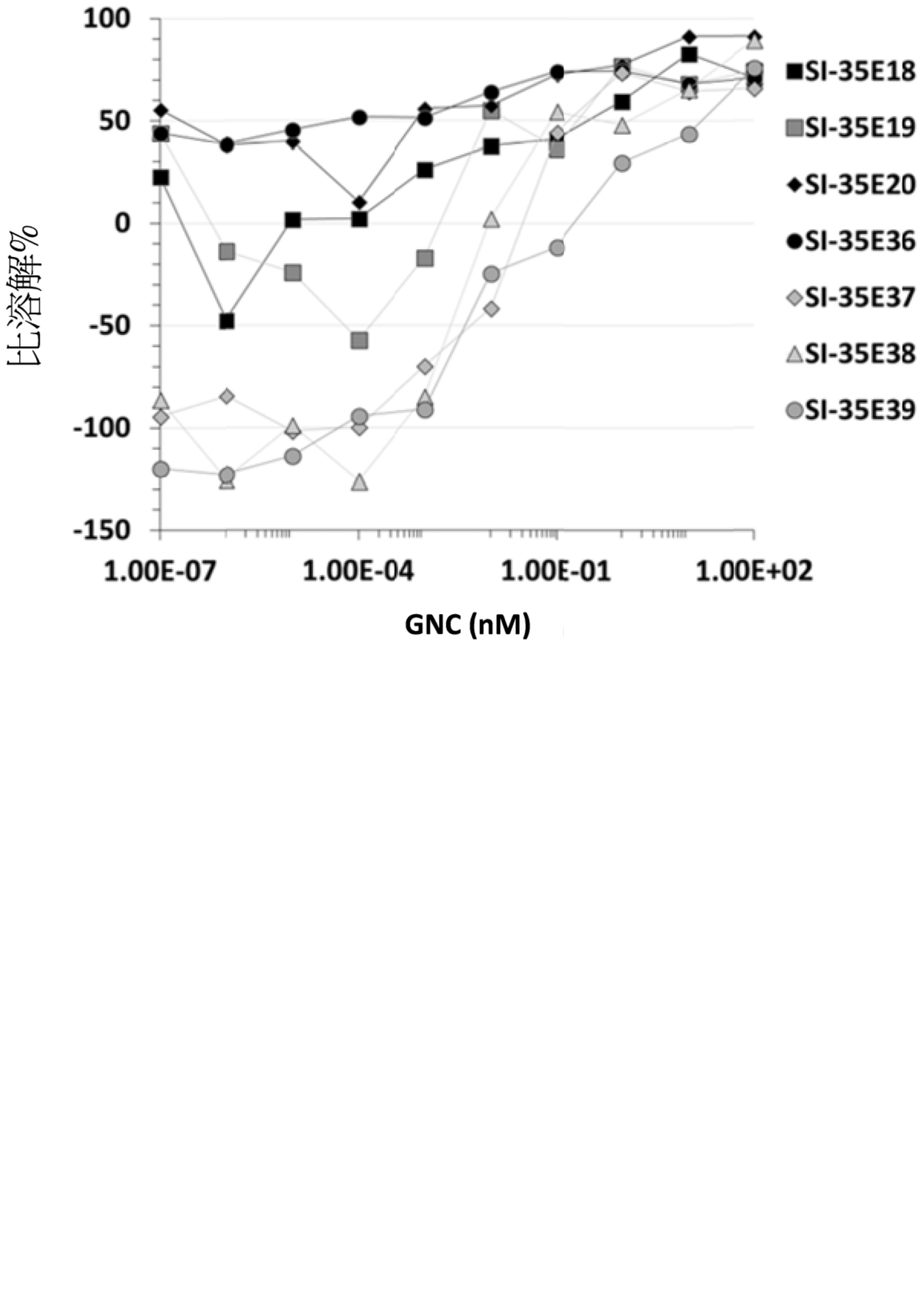
第5圖


300
250
200
150
100
50
0
0.1
1
10
GNC (nM)
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E24
SI-35E25
SI-35E26
SI-27E12
SI-27E15
SI-27E13
SI-35E2

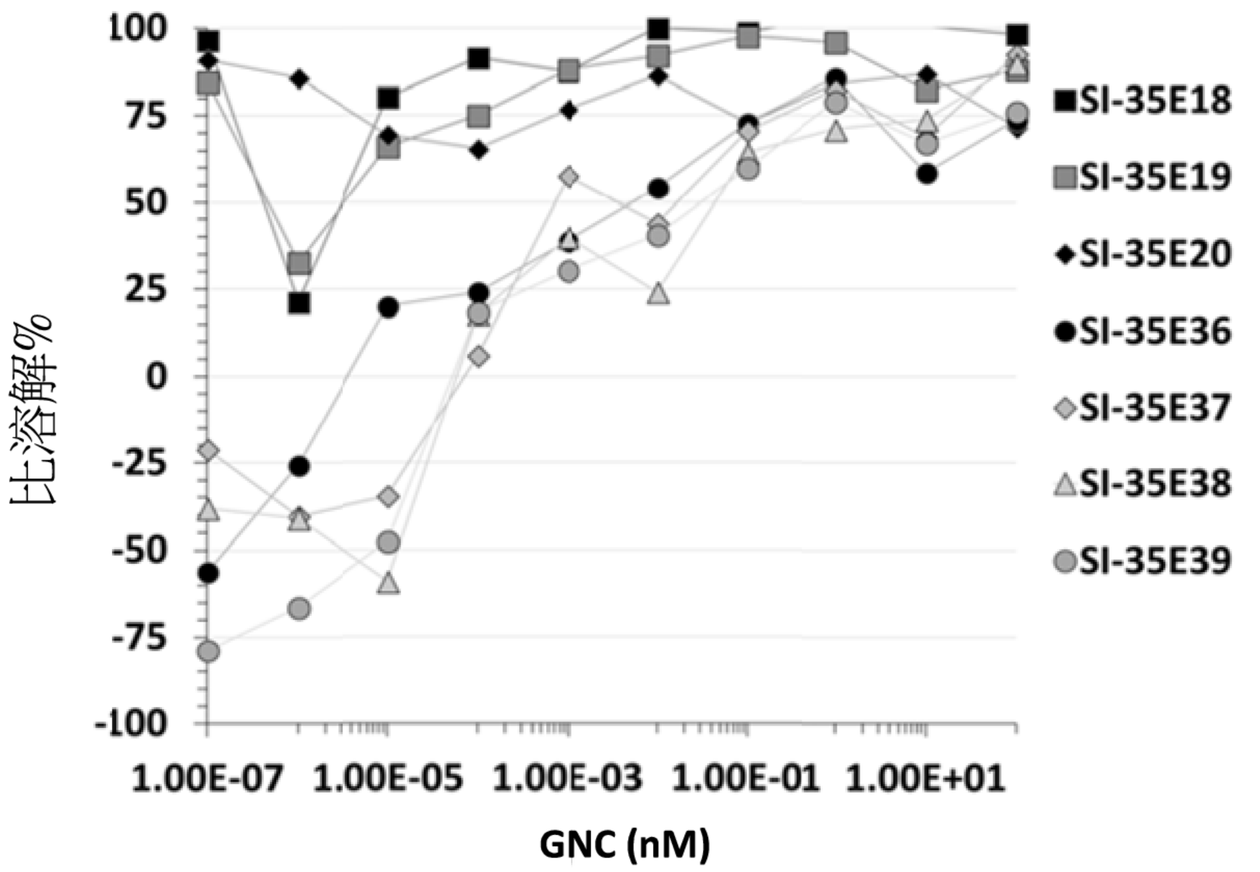
第6圖


1500
1000
500
0
0.1
1
10
GNC (nM)
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E24
SI-35E25
SI-35E26
SI-27E12
SI-27E15
SI-27E13
SI-35E2

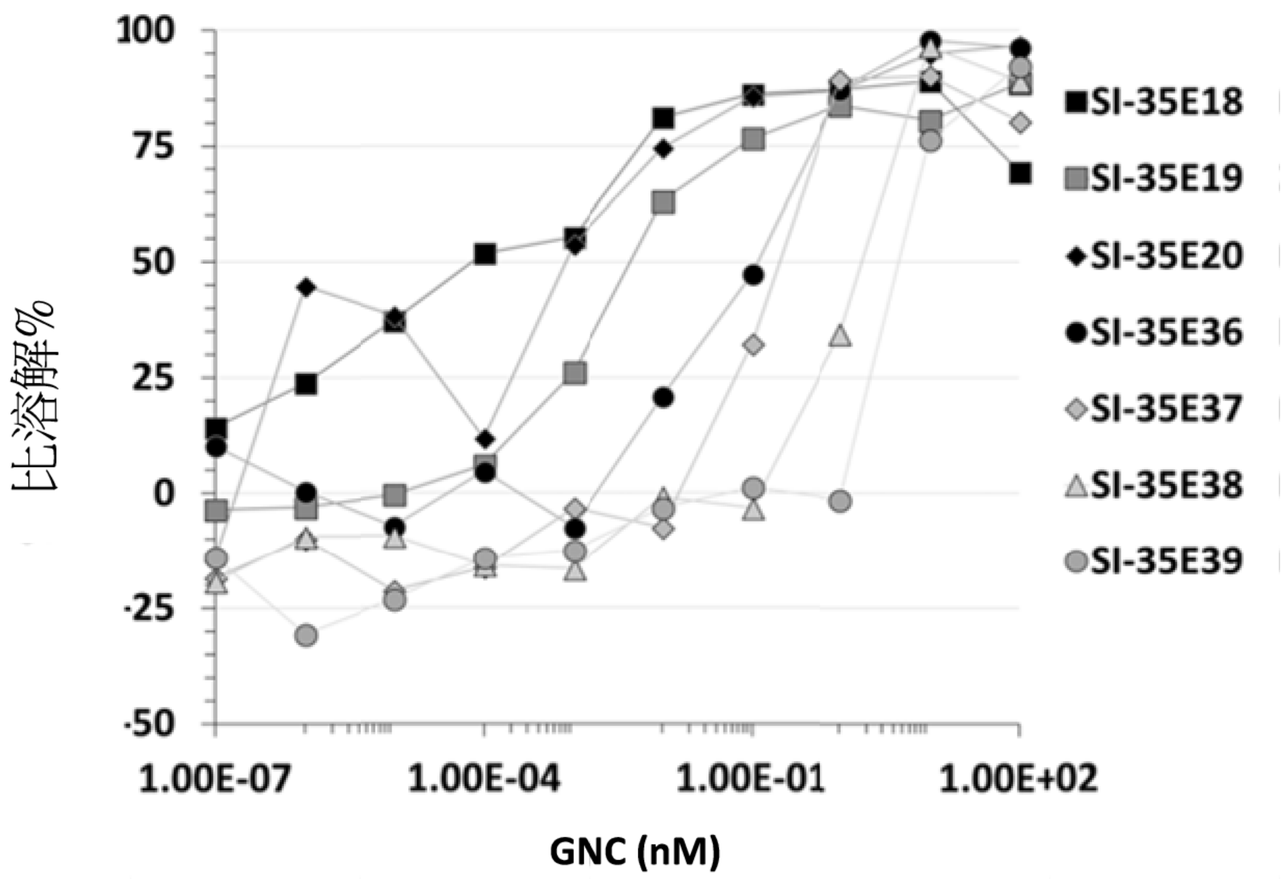
第7圖


100
50
0
-50
-100
-150
比溶解%
1.00E-07
1.00E-04
1.00E-01
1.00E+02
GNC (nM)
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39

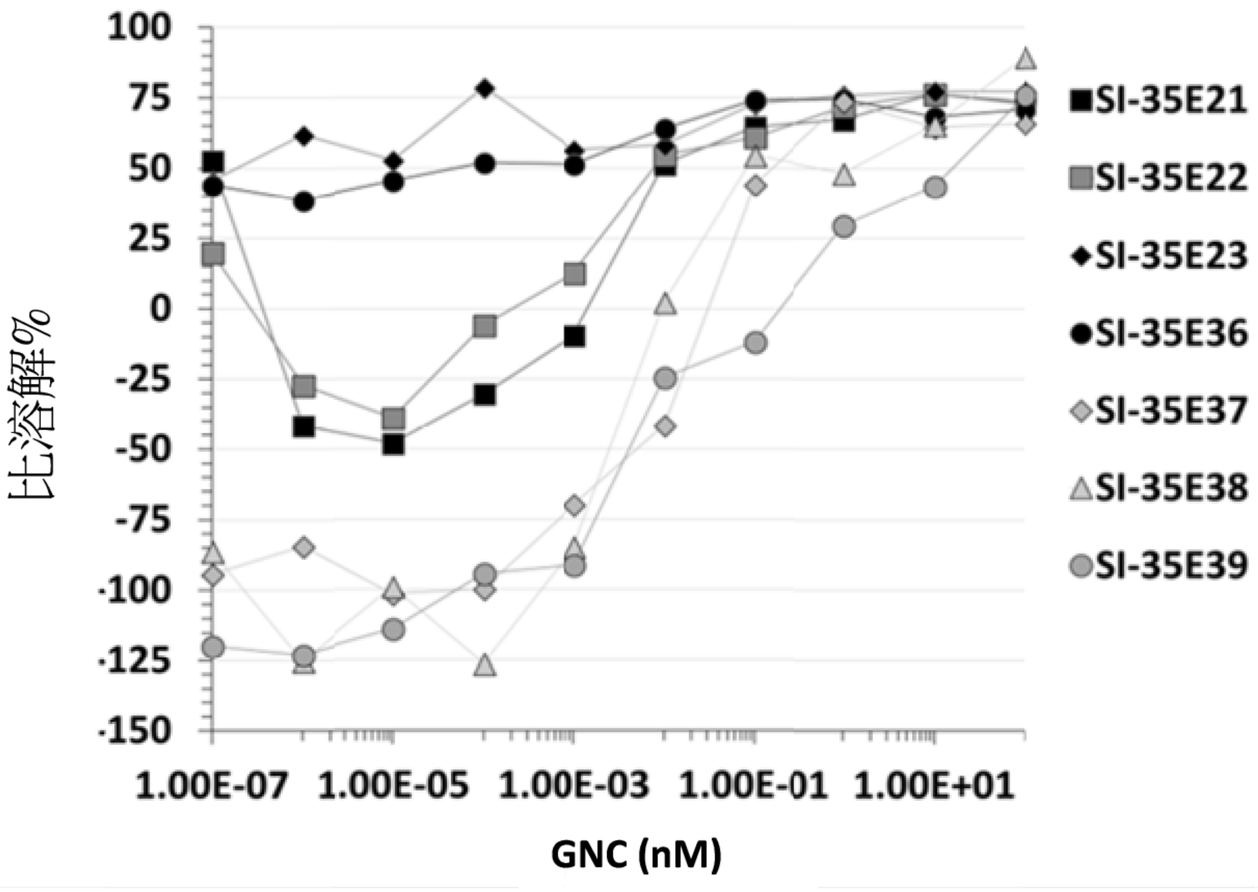
第8圖


100
75
50
25
0
-25
-50
-75
-100
比溶解%
1.00E-07
1.00E-05
1.00E-03
1.00E-01
1.00E+01
GNC (nM)
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39

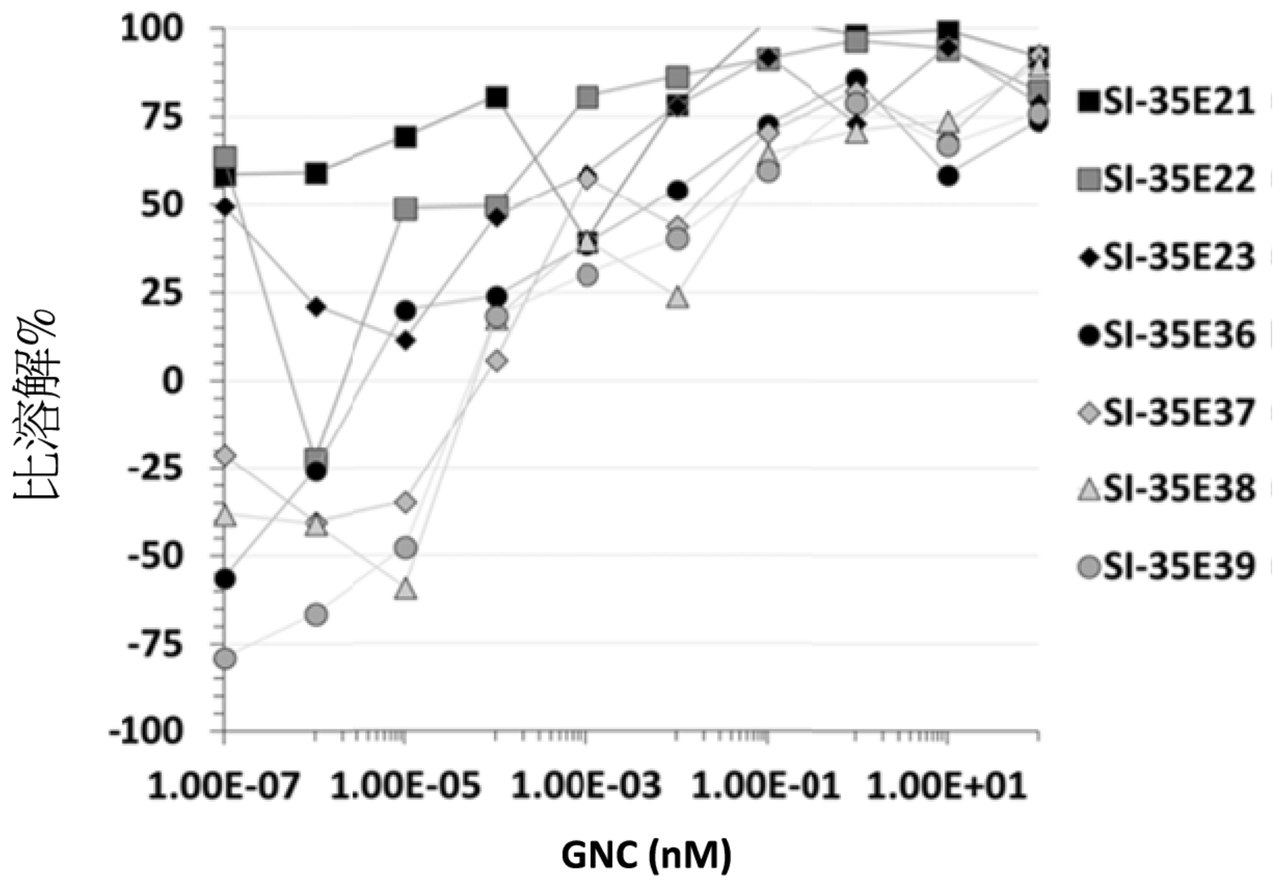
第9圖


100
75
50
25
0
-25
-50
比溶解%
SI-35E18
SI-35E19
SI-35E20
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39
1.00E-07
1.00E-04
1.00E-01
1.00E+02
GNC (nM)

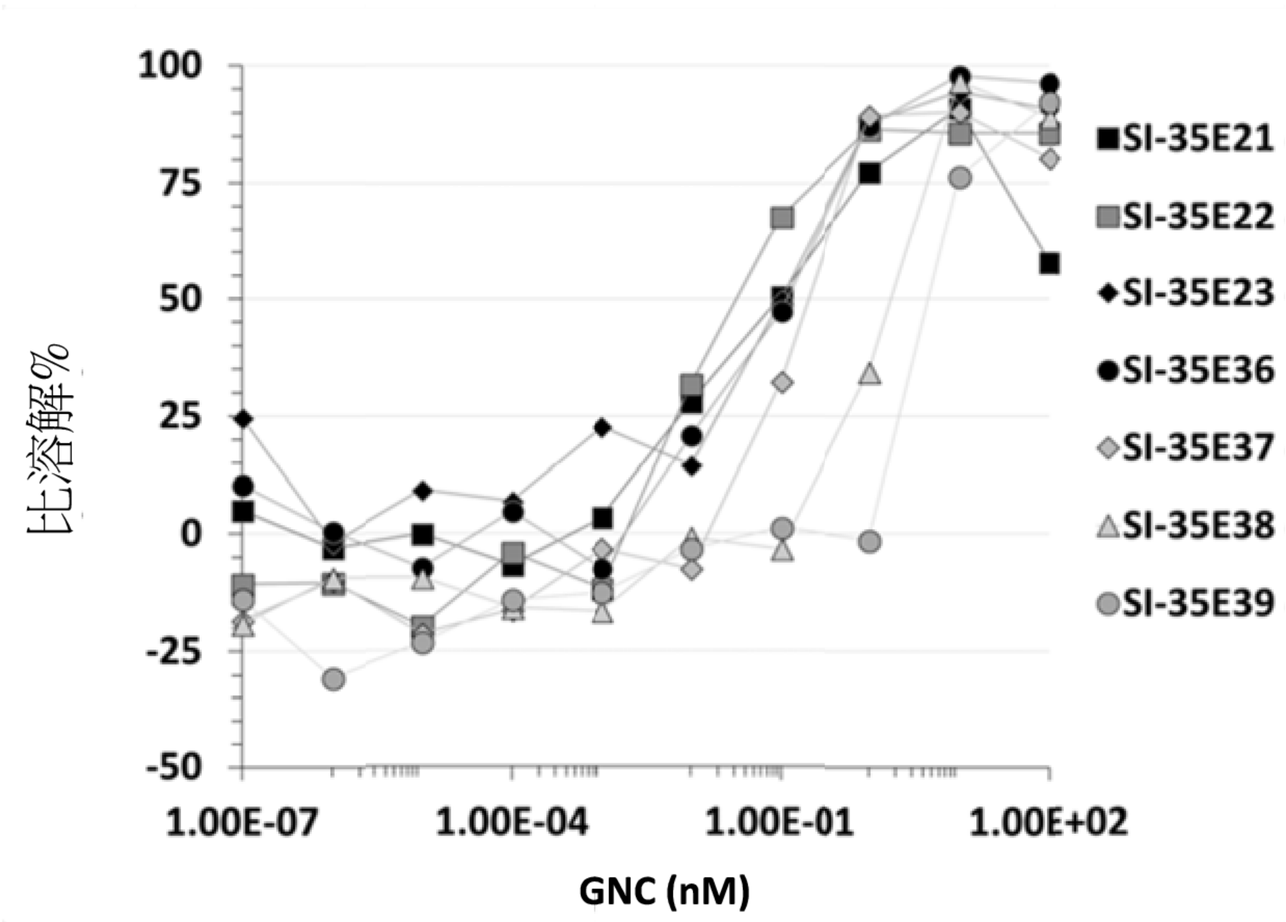
第10圖


100
75
50
25
0
-25
-50
-75
-100
-125
-150
比溶解%
1.00E-07
1.00E-05
1.00E-03
1.00E-01
1.00E+01
GNC (nM)
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39

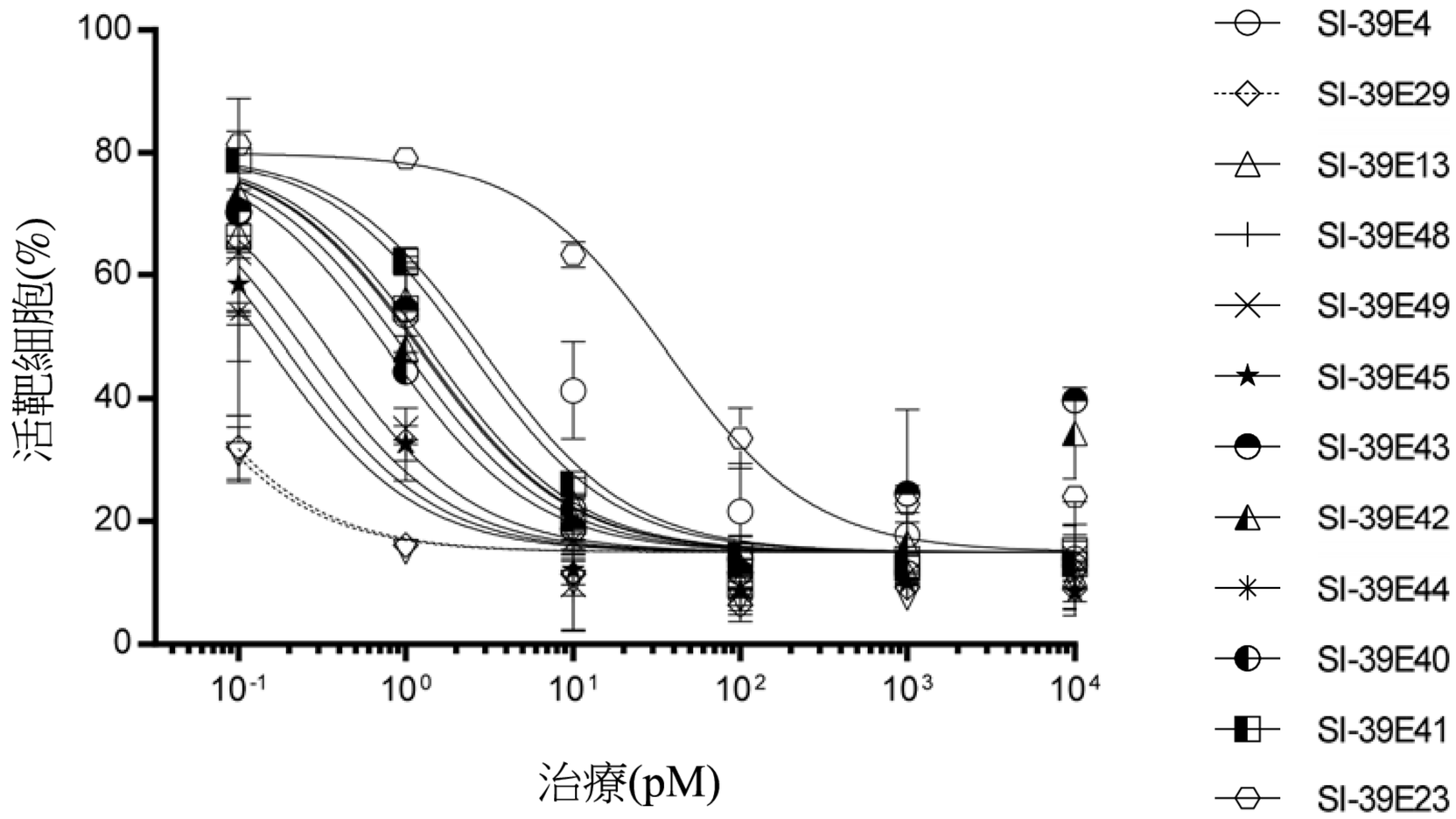
第11圖


100
75
50
25
0
-25
-50
-75
-100
比溶解%
1.00E-07
1.00E-05
1.00E-03
1.00E-01
1.00E+01
GNC (nM)
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39

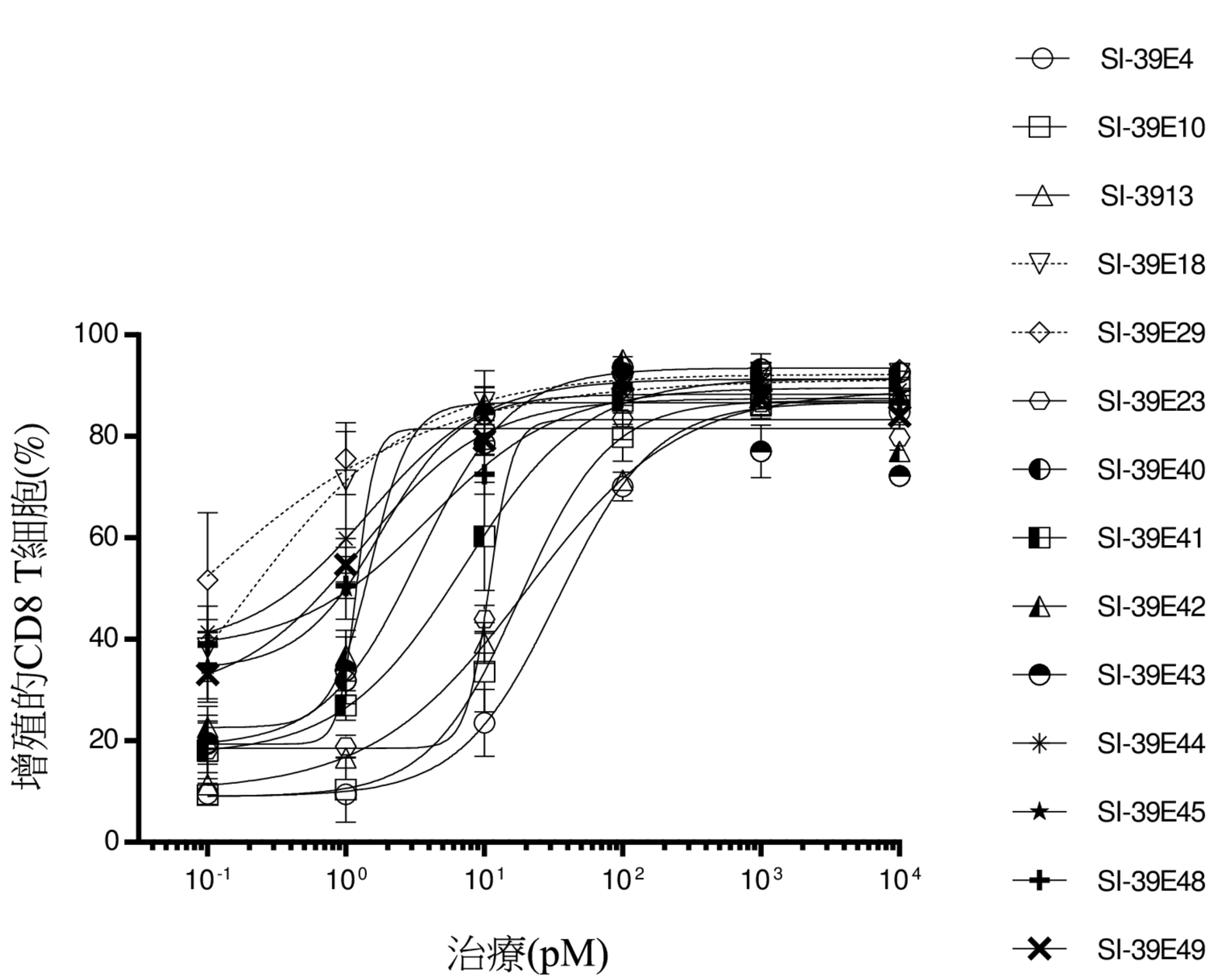
第12圖


100
75
50
25
0
-25
-50
比溶解%
SI-35E21
SI-35E22
SI-35E23
SI-35E36
SI-35E37
SI-35E38
SI-35E39
1.00E-07
1.00E-04
1.00E-01
1.00E+02
GNC (nM)

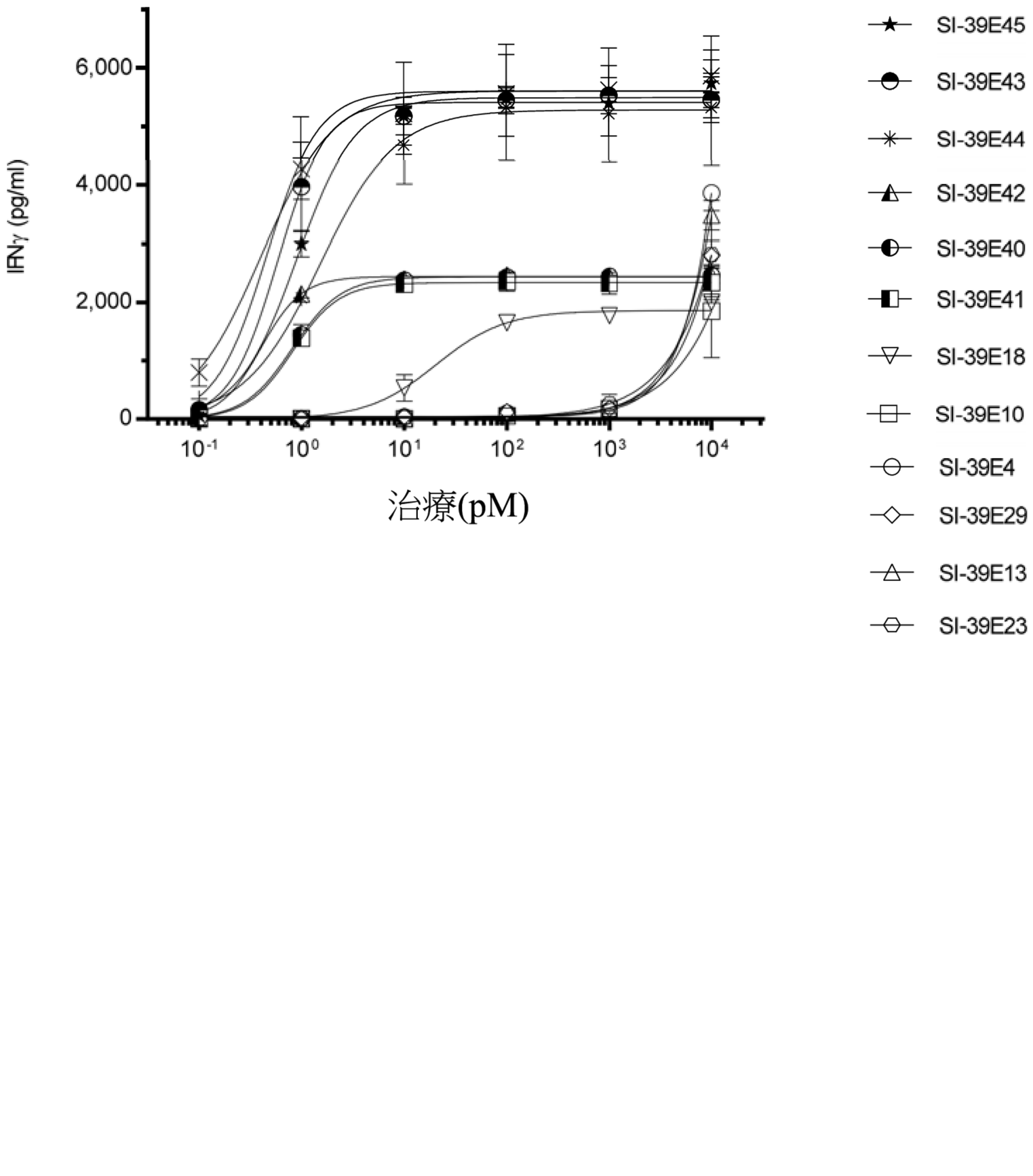
第13圖


100
80
60
40
20
0
活靶細胞(%)
10-1
100
101
102
103
104
治療(pM)
SI-39E18
SI-39E10
SI-39E4
SI-39E29
SI-39E13
SI-39E48
SI-39E49
SI-39E45
SI-39E43
SI-39E42
SI-39E44
SI-39E40
SI-39E41
SI-39E23

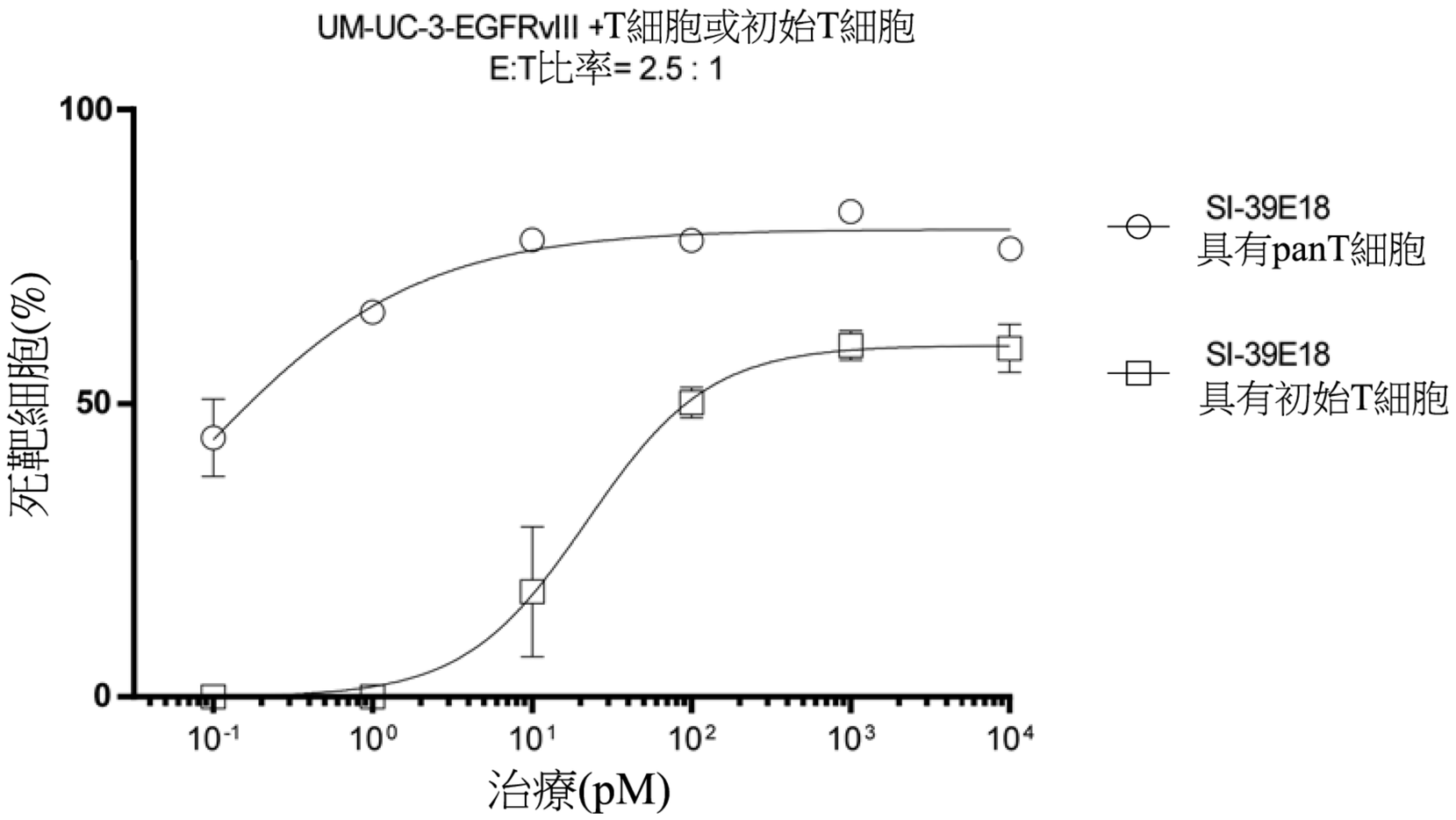
第14圖


100
80
60
40
20
0
增殖的CD8 T細胞(%)
10-1
100
101
102
103
104
治療(pM)
SI-39E4
SI-39E10
SI-3913
SI-39E18
SI-39E29
SI-39E23
SI-39E40
SI-39E41
SI-39E42
SI-39E43
SI-39E44
SI-39E45
SI-39E48
SI-39E49

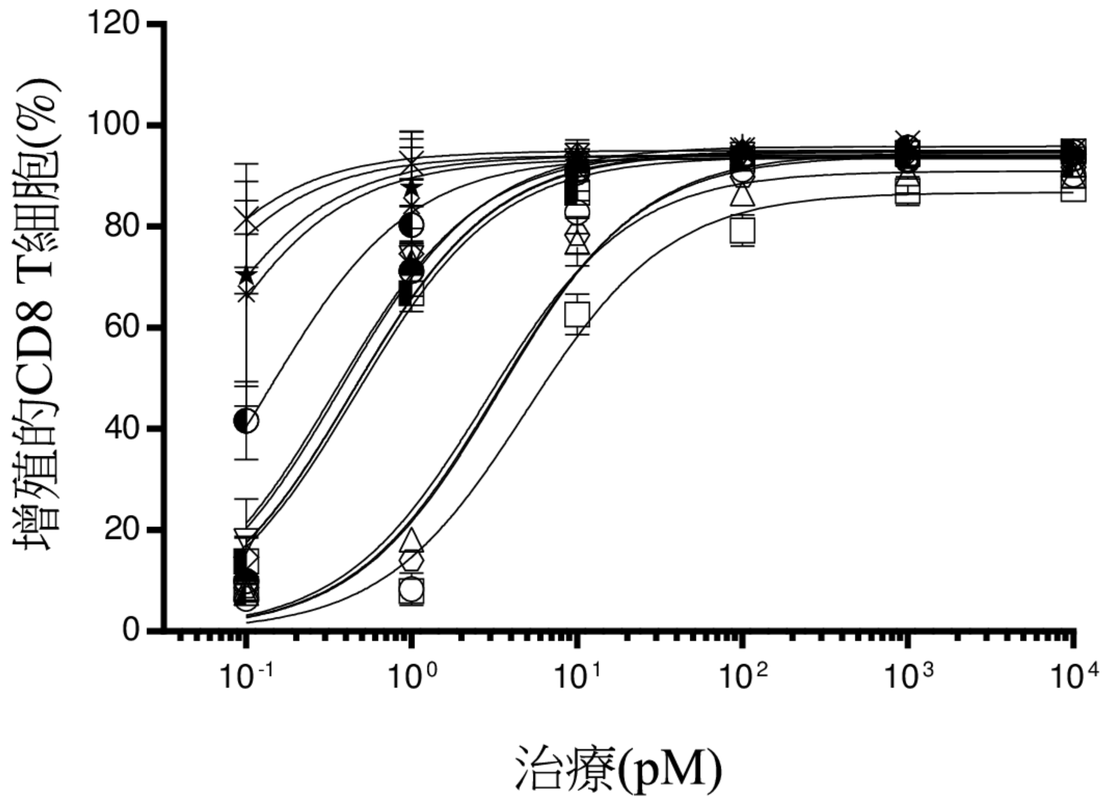
第15圖

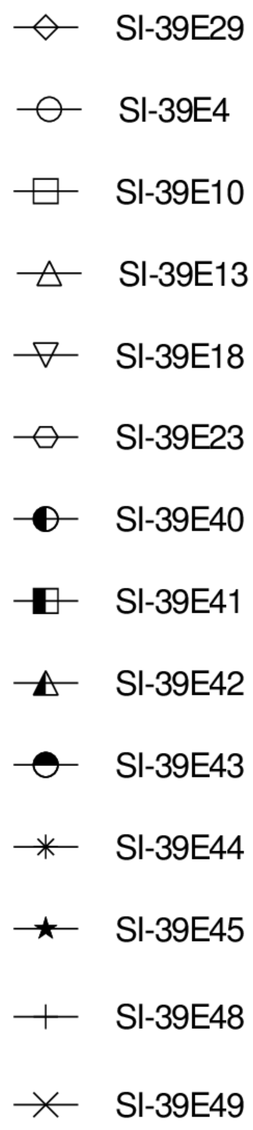

IFNγ (pg/ml)
6,000
4,000
2,000
0
10-1
100
101
102
103
104
治療(pM)
SI-39E48
SI-39E49
SI-39E45
SI-39E43
SI-39E44
SI-39E42
SI-39E40
SI-39E41
SI-39E18
SI-39E10
SI-39E4
SI-39E29
SI-39E13
SI-39E23

第16圖

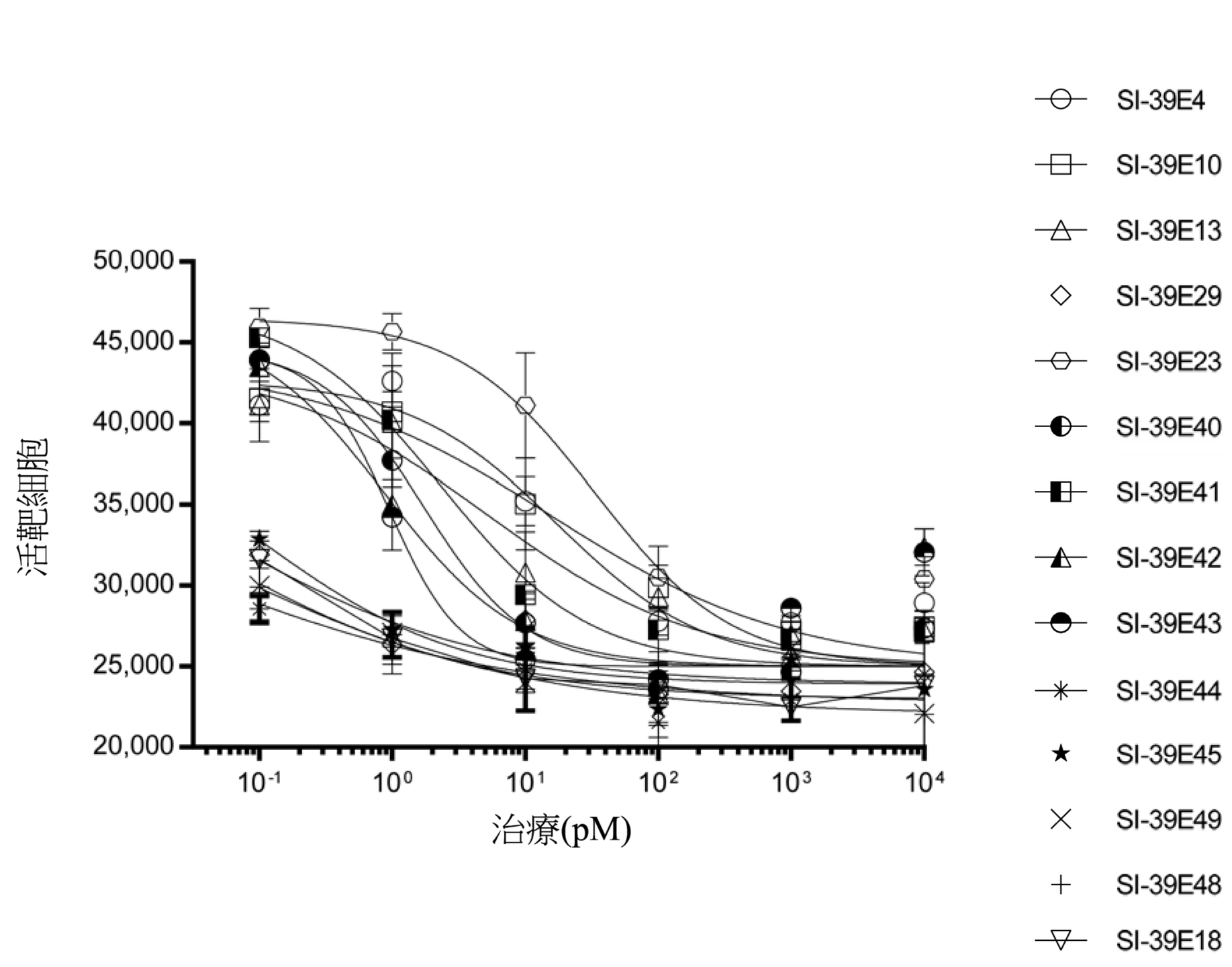

UM-UC-3-EGFRvIII +T細胞或初始T細胞
E:T比率= 2.5 : 1
死靶細胞(%)
100
50
0
10-1
100
101
102
103
104
治療(pM)
SI-39E18
具有panT細胞
SI-39E18
具有初始T細胞

第17圖

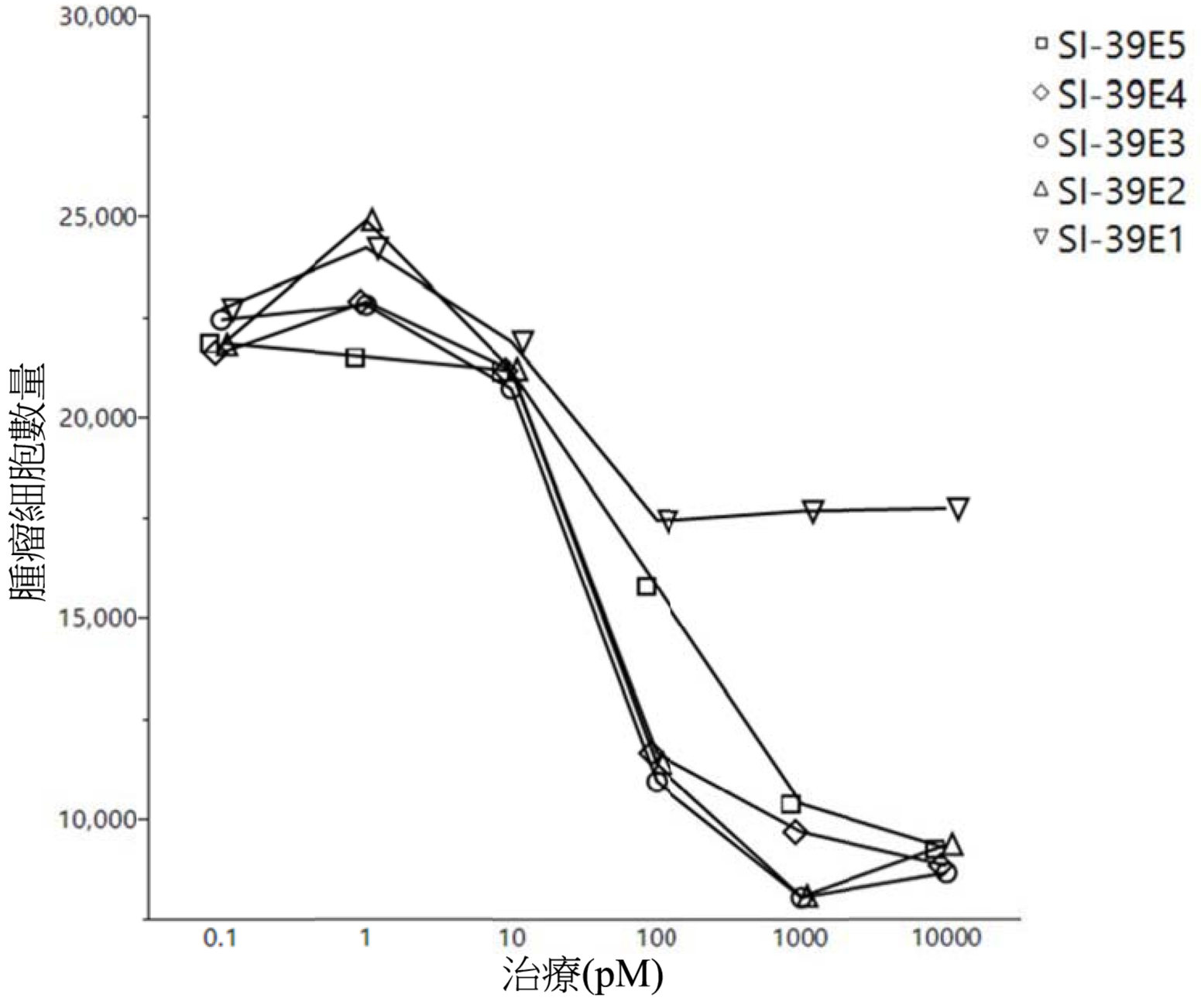

增殖的CD8 T細胞(%)
120
100
80
60
40
20
0
10-1
100
101
102
103
104
治療(pM)


SI-39E29
SI-39E4
SI-39E10
SI-39E13
SI-39E18
SI-39E23
SI-39E40
SI-39E41
SI-39E42
SI-39E43
SI-39E44
SI-39E45
SI-39E48
SI-39E49

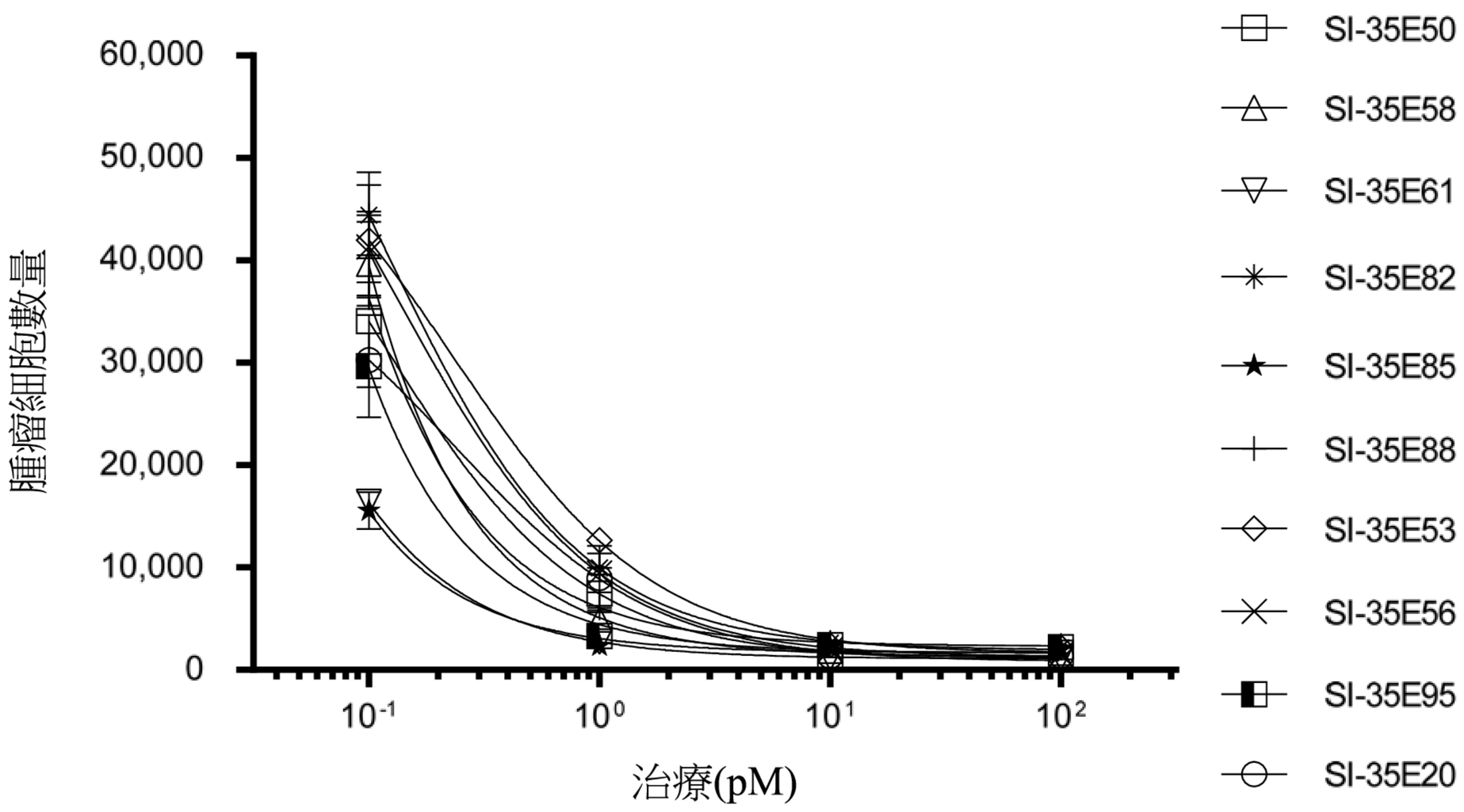
第18圖


50,000
45,000
40,000
35,000
30,000
25,000
20,000
活靶細胞
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
治療(pM)
SI-39E4
SI-39E10
SI-39E13
SI-39E29
SI-39E23
SI-39E40
SI-39E41
SI-39E42
SI-39E43
SI-39E44
SI-39E45
SI-39E49
SI-39E48
SI-39E18

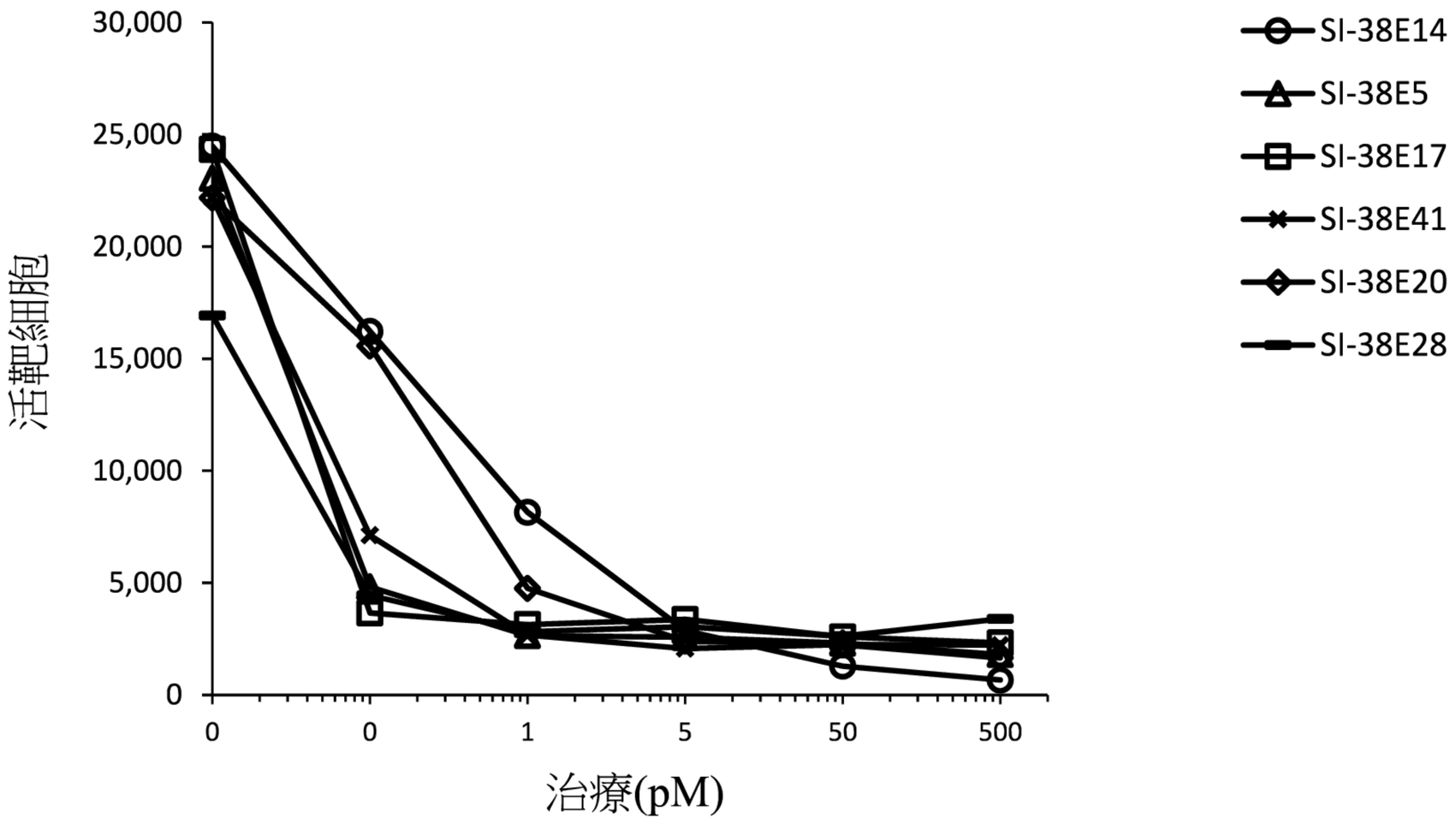
第19圖


30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
腫瘤細胞數量
0.1
1
10
100
1000
10000
治療(pM)
SI-39E5
SI-39E4
SI-39E3
SI-39E2
SI-39E1

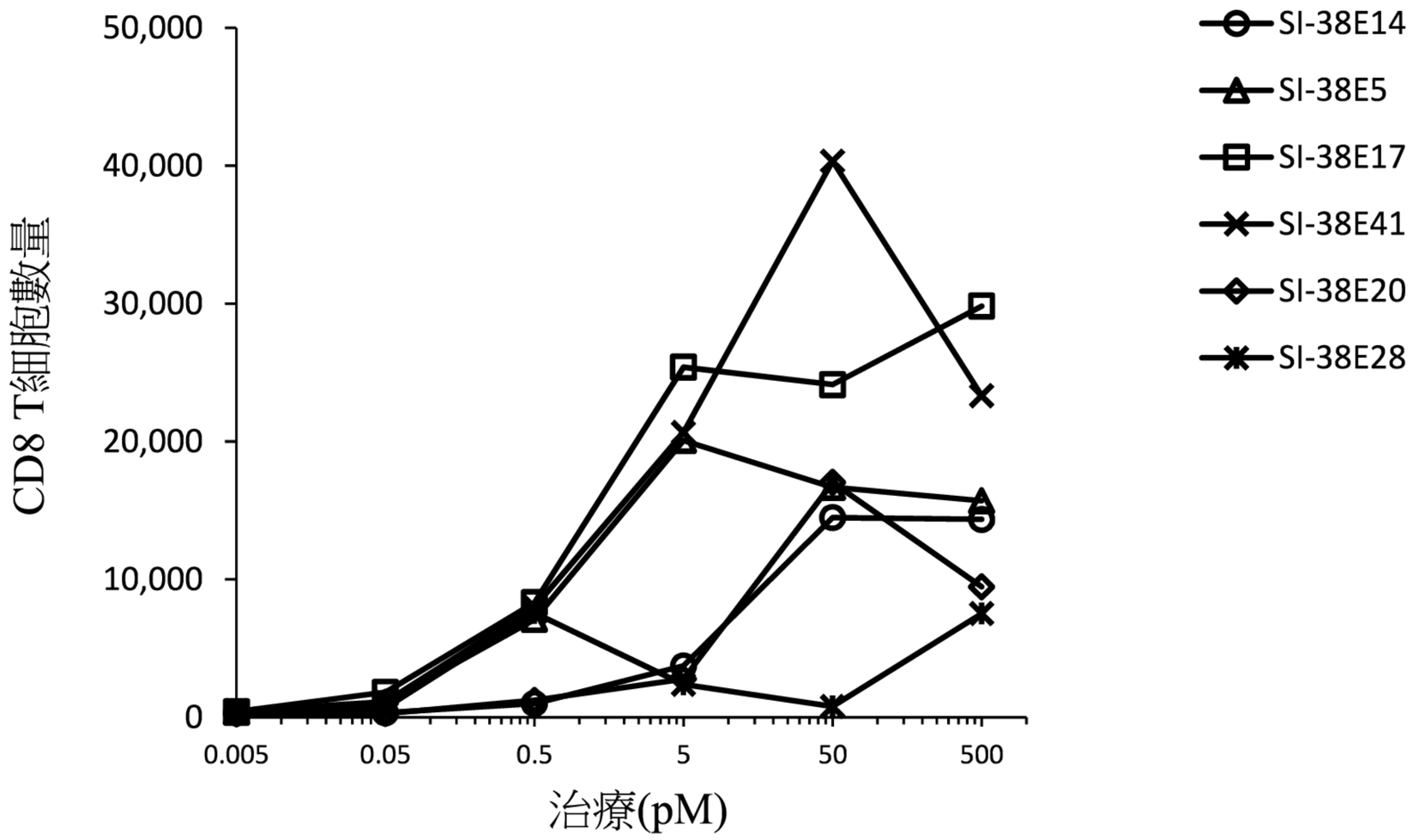
第20圖


60,000
50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
腫瘤細胞數量
10-1
100
101
102
治療(pM)
SI-35E50
SI-35E58
SI-35E61
SI-35E82
SI-35E85
SI-35E88
SI-35E53
SI-35E56
SI-35E95
SI-35E20

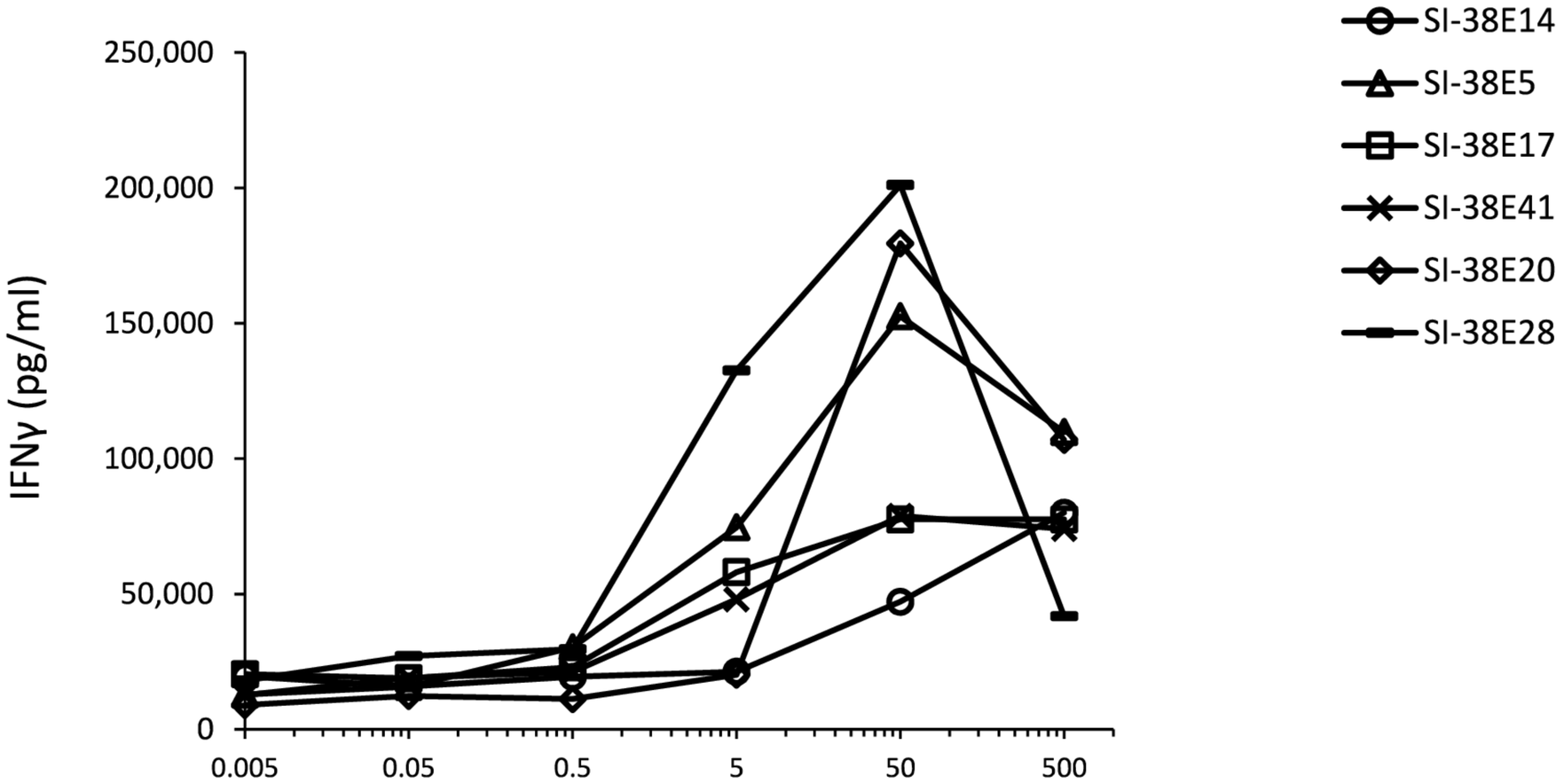
第21圖


30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
活靶細胞
0
0
1
5
50
500
治療(pM)
SI-38E14
SI-38E5
SI-38E17
SI-38E41
SI-38E20
SI-38E28

第22圖


50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
CD8 T細胞數量
0.005
0.05
0.5
5
50
500
治療(pM)
SI-38E14
SI-38E5
SI-38E17
SI-38E41
SI-38E20
SI-38E28

第23圖


250,000
200,000
150,000
100,000
50,000
0
IFNγ (pg/ml)
0.005
0.05
0.5
5
50
500
SI-38E14
SI-38E5
SI-38E17
SI-38E41
SI-38E20
SI-38E28

治療(pM)