202304992

(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 202304992 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111112186 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C07K16/46 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/31 美國 63/168,605
2021/03/31 美國 63/168,611
2021/03/31 美國 63/168,618
2021/03/31 美國 63/168,621
2021/03/31 美國 63/168,628

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

(72)發明人：林 潔凡 LIN-SCHMIDT, XIEFAN (US)；懷特 依安 WHITE, IAN (US)；茲沃拉克 亞當 ZWOLAK, ADAM (US)；加內桑 拉庫馬 GANESAN, RAJKUMAR (US)；侯 傑森 HO, JASON (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：9 共 491 頁

(54)名稱

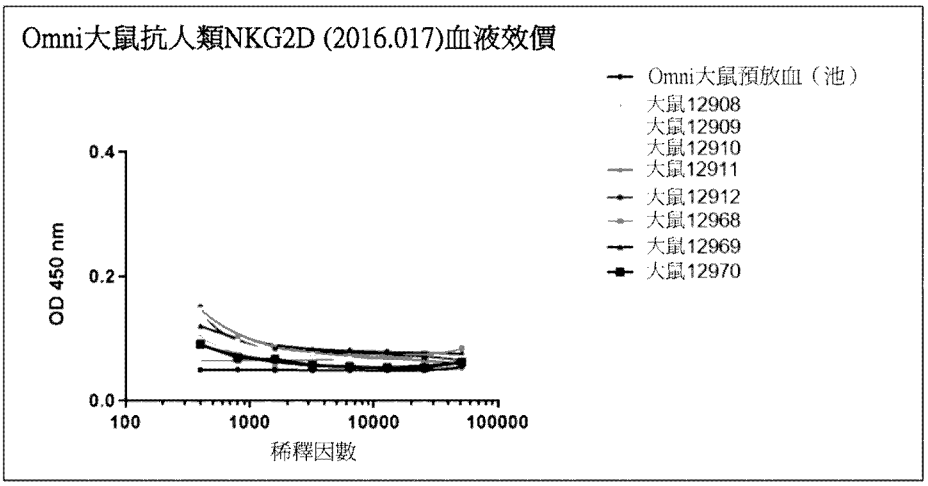
用於免疫效應細胞重導向的材料及方法

(57)摘要

本文揭示一種分子，其包含：用於接合或活化自然殺手(NK)細胞之第一構件；及用於結合腫瘤細胞之第二構件，其中該分子能夠誘導針對該腫瘤細胞之 NK 細胞依賴性細胞毒性。

A molecule comprising a first means for engaging or activating a Natural Killer (NK) cell, and a second means for binding a tumor cell, wherein the molecule is capable of inducing NK cell dependent cytotoxicity against the tumor cell.

指定代表圖：


Omni大鼠抗人類NKG2D (2016.017)血液效價
Omni大鼠預放血（池）
大鼠12908
大鼠12909
大鼠12910
大鼠12911
大鼠12912
大鼠12968
大鼠12969
大鼠12970
OD 450 nm
0.4
0.2
0.0
100
1000
10000
100000
稀釋因數

【圖1】

專利案號：111112186
202304992

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於免疫效應細胞重導向的材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR IMMUNE EFFECTOR CELLS REDIRECTION

【中文】

本文揭示一種分子，其包含：用於接合或活化自然殺手(NK)細胞之第一構件；及用於結合腫瘤細胞之第二構件，其中該分子能夠誘導針對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【英文】

A molecule comprising a first means for engaging or activating a Natural Killer (NK) cell, and a second means for binding a tumor cell, wherein the molecule is capable of inducing NK cell dependent cytotoxicity against the tumor cell.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於免疫效應細胞重導向的材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR IMMUNE EFFECTOR CELLS REDIRECTION

【技術領域】

【0001】 本揭露尤其關於自然殺手細胞接合體，其包括抗NKG2d分子、抗NKp46分子、及包含該等分子或其片段之多特異性分子，以及編碼該等分子之核酸及表現載體、含有該等載體之重組細胞、及包含該等分子之組成物。亦提供製備該等分子的方法以及使用該等分子以針對腫瘤細胞重導向免疫效應細胞的方法。

【先前技術】

【0002】 腫瘤細胞可被抗體治療性地靶向以實現破壞。治療性抗體可使用許多機制來接合免疫效應細胞以靶向腫瘤細胞以實現破壞。可使用雙特異性抗體(bispecific antibody, bsAb)，針對腫瘤細胞重導向效應細胞，雙特異性抗體結合腫瘤細胞及效應細胞，使其等緊密相鄰。替代地，單株抗體(monoclonal antibody, mAb)可經由其可變區來接合腫瘤細胞，且經由介於Fc區與主要在單核球、巨噬細胞、及NK細胞上表現之Fc g受體之間的交互作用來募集效應細胞。

【發明內容】

【0003】 發明人首先發現本文所述之多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至自然殺手(Natural Killer, NK)細胞上表現之第一抗原；

及第二結合域，其結合至腫瘤細胞上表現之第二抗原。

【0004】 在一個態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0005】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一抗原係NK細胞活化受體。

【0006】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一抗原係NKG2d。

【0007】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：重鏈可變區(heavy chain variable region, VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(complementarity determining region, CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；及輕鏈可變區(light chain variable region, VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL

CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3。

【0008】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。

【0009】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：(i)重鏈可變區(VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR) 1、

具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

【0010】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【0011】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一抗原係NKp46。

【0012】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：(i)重鏈可變區(VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；(c)具有胺基酸序

列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

【0013】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【0014】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二抗原係在細胞表面上。

【0015】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二抗原在

腫瘤細胞上表現。

【0016】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二抗原係腫瘤特異性抗原(tumor specific antigen, TSA)或腫瘤相關抗原(tumor associated antigen, TAA)。

【0017】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二抗原係BCMA。

【0018】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二抗原係GPRC5d。

【0019】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域係人源化的。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第二結合域係人源化的。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域及第二結合域兩者均係人源化的。

【0020】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體係IgG抗體。

【0021】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

【0022】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。

【0023】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG1包含緘默突變。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG1包含AAS突變。在一些實施例中，包含AAS突變之多特異性抗體可誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0024】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG1包含用

於增強抗體之效應功能的突變。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IgG1包含K248E/T437R突變。在一些實施例中，包含K248E/T437R突變之多特異性抗體缺乏抗NK細胞細胞毒性。

【0025】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的(afucosylated)。

【0026】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。

【0027】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，雙特異性抗體係處於雙足支架(bipod-scaffold)組態。

【0028】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。

【0029】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

【0030】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。

【0031】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體缺乏抗NK細胞細胞毒性。

【0032】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之

NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0033】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IC_{50}係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0034】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約10比1。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0035】 在另一態樣中，提供一種核酸，其編碼本文提供之多特異性抗體。亦提供一種載體，其包含編碼本文提供之多特異性抗體之核酸。亦提供一種宿主細胞，其包含載體，該載體包含編碼本文提供之多特異性抗體之核酸。亦提供一種套組，其包含載體及該載體之包裝，該載體包含編碼本文提供之多特異性抗體之核酸。

【0036】 在另一態樣中，本文提供一種結合NKG2d之抗體，其包含：(i)重鏈可變區(VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID

NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3。

【0037】 在本文提供之結合NKG2d之抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。

【0038】 在另一態樣中，本文提供一種結合NKG2d之抗體，其包含：(i)重鏈可變區(VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具

有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

【0039】 在本文提供之結合NKG2d之抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【0040】在另一態樣中，本文提供一種結合NKp46之抗體，其包含：(i)重鏈可變區(VH)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含(a)具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；(b)具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；(c)具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；(d)具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或(e)具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

【0041】在本文提供之結合NKp46之抗體之一些實施例中，第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【0042】在另一態樣中，本文提供一種核酸，其編碼本文提供之抗體。亦提供一種載體，其包含編碼本文提供之抗體之核酸。亦提供一種宿主細胞，其包含載體，該載體包含編碼本文提供之抗體之核酸。亦提供一種套組，其包含載體及該載體之包裝，該載體包含編碼本文提供之抗體之核酸。

【0043】在又一態樣中，本文提供一種醫藥組成物，其包含本文提供之多特異性抗體及醫藥上可接受之載劑，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0044】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一抗原係NK細胞活化受體。

【0045】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一抗原係NKG2d。

【0046】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一抗原係NKp46。

【0047】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二抗原係在細胞表面上。

【0048】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二抗原在腫瘤細胞上表現。

【0049】在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二抗原係腫

瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

【0050】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二抗原係BCMA。

【0051】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二抗原係GPRC5d。

【0052】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一結合域係人源化的。在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第二結合域係人源化的。在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一結合域及第二結合域兩者均係人源化的。

【0053】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，多特異性抗體係IgG抗體。

【0054】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

【0055】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。

【0056】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG1包含緘默突變。在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG1包含AAS突變。

【0057】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG1包含用於增強抗體之效應功能的突變。在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IgG1包含K248E/T437R突變。

【0058】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的。

【0059】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，多特異性抗體

係雙特異性抗體。

【0060】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

【0061】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。

【0062】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

【0063】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。

【0064】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0065】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，IC_{50}係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0066】 在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，效應細胞與目

標細胞比係約0.01比1至約10比1。在本文提供之醫藥組成物之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0067】 在又一態樣中，本文提供一種用於製備多特異性抗體之製程，其包含向宿主細胞中引入一或多種核酸，該一或多種核酸編碼：第一結合域，其結合至NK細胞上表現之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0068】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一抗原係NK細胞活化受體。

【0069】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，其中多特異性抗體係本文提供之多特異性抗體。

【0070】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一抗原係NKp46。在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一抗原係NKG2d。

【0071】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二抗原係在細胞表面上。

【0072】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二抗原在腫瘤細胞上表現。

【0073】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

【0074】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二抗原係BCMA。

【0075】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二抗原係GPRC5d。

【0076】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一結合域係人源化的。在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第二結合域係人源化的。在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一結合域及第二結合域兩者均係人源化的。

【0077】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，多特異性抗體係IgG抗體。

【0078】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、IgG4抗體。

【0079】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。

【0080】在本文提供之製程之一些實施例中，IgG1包含緘默突變。在本文提供之製程之一些實施例中，IgG1包含AAS突變。

【0081】在本文提供之製程之一些實施例中，IgG1包含用於增強抗體之效應功能的突變。在本文提供之製程之一些實施例中，IgG1包含K248E/T437R突變。

【0082】在本文提供之製程之一些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的。

【0083】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。

【0084】在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例

中，雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

【0085】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。

【0086】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

【0087】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。

【0088】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0089】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，IC_{50}係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0090】 在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約10比1。在本文提供之用於製備多特異性抗體之製程之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01

比1至約5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0091】 在另一態樣中，本文提供一種將NK細胞導向至目標細胞之方法，其包含使NK細胞與多特異性抗體接觸，從而將NK細胞導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

【0092】 在另一態樣中，本文提供一種將NK細胞導向至目標細胞的多特異性抗體之用途，其包含使NK細胞與多特異性抗體接觸，從而將NK細胞導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

【0093】 在另一態樣中，本文提供一種活化NK細胞之方法，其包含使NK與多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

【0094】 在另一態樣中，本文提供一種活化NK細胞的多特異性抗體之用途，其包含使NK與多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

【0095】 在另一態樣中，本文提供一種抑制在細胞表面上表現第二抗原的目標細胞之生長或增生之方法，該方法包含使目標細胞與多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0096】 在另一態樣中，本文提供一種抑制在細胞表面上表現第二抗原的目標細胞之生長或增生的多特異性抗體之用途，多特異性抗體之用途包含使目標細胞與多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0097】 在另一態樣中，本文提供一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療全部或部分由表現第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之方法，其包含向對象投予有效量的多特異性抗體，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0098】 在另一態樣中，本文提供一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療全部或部分由表現第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之多特異性抗體之用途，其包含向對象投予有效量的多特異性抗體，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

【0099】 在一些實施例中，對象係有需要之對象。在一些實施例中，對象係人類。

【0100】 在一些實施例中，疾病或病症係癌症。在一些實施例中，癌症係血癌。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤癌症。

【0101】 在本文提供之方法之一些實施例中，第一抗原係NK細胞活化受體。

【0102】 在本文提供之方法之一些實施例中，第一抗原係NKG2d。在本文提供之方法之一些實施例中，第一抗原係NKp46。在一些實施例

中，多特異性抗體係本文提供之多特異性抗體。

【0103】在本文提供之方法之一些實施例中，第二抗原係在細胞表面上。

【0104】在本文提供之方法之一些實施例中，第二抗原在腫瘤細胞上表現。

【0105】在本文提供之方法之一些實施例中，第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

【0106】在本文提供之方法之一些實施例中，第二抗原係BCMA。

【0107】在本文提供之方法之一些實施例中，第二抗原係GPRC5d。

【0108】在本文提供之方法之一些實施例中，第一結合域係人源化的。在本文提供之方法之一些實施例中，第二結合域係人源化的。在本文提供之方法之一些實施例中，第一結合域及第二結合域兩者均係人源化的。

【0109】在本文提供之方法之一些實施例中，多特異性抗體係IgG抗體。

【0110】在本文提供之方法之一些實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、IgG4抗體。

【0111】在本文提供之方法之一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。

【0112】在本文提供之方法之一些實施例中，IgG1包含緘默突變。在本文提供之方法之一些實施例中，IgG1包含AAS突變。

【0113】在本文提供之方法之一些實施例中，IgG1包含用於增強抗

體之效應功能的突變。在本文提供之方法之一些實施例中，IgG1包含K248E/T437R突變。

【0114】在本文提供之方法之一些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的。

【0115】在本文提供之方法之一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。

【0116】在本文提供之方法之一些實施例中，雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

【0117】在本文提供之方法之一些實施例中，第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。

【0118】在本文提供之方法之一些實施例中，雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

【0119】在本文提供之方法之一些實施例中，第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。

【0120】在本文提供之方法之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細

胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之IC50體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0121】 在本文提供之方法之一些實施例中，IC50係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0122】 在本文提供之方法之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約10比1。在本文提供之方法之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0123】 在另一態樣中，本文提供一種分子，其包含：用於接合或活化NK細胞之第一構件；用於結合腫瘤細胞之第二構件，其中該分子能夠誘導針對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0124】 在本文提供之分子之一些實施例中，第一構件包含結合至NK細胞上表現之第一抗原的第一結合域，且第二構件包含結合至腫瘤細胞上表現之第二抗原的第二結合域。

【0125】 在本文提供之分子之一些實施例中，第一抗原係NK細胞活化受體。

【0126】 在本文提供之分子之一些實施例中，第一抗原係NKG2d。

【0127】 在本文提供之分子之一些實施例中，第一抗原係NKp46。

【0128】 在本文提供之分子之一些實施例中，第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

【0129】 在本文提供之分子之一些實施例中，第二抗原係BCMA。

【0130】 在本文提供之分子之一些實施例中，第二抗原係

GPRC5d。

【0131】 在另一態樣中，本文提供一種用於製備結合至多於一種目標分子的分子之製程，其包含：用於執行獲得能夠結合至NK細胞上之第一抗原的結合域的功能之步驟；用於執行獲得能夠結合至腫瘤細胞上之第二抗原的結合域的功能之步驟；及用於執行提供能夠結合至第一抗原及第二抗原的分子的功能之步驟。

【0132】 在另一態樣中，本文提供一種將NK細胞導向至目標細胞之方法，其包含使NK細胞與本文提供之分子接觸。

【0133】 在另一態樣中，本文提供一種活化NK細胞之方法，其包含使NK細胞與本文提供之分子接觸。

【0134】 在另一態樣中，本文提供一種抑制目標細胞之生長或增生之方法，該方法包含使目標細胞與本文提供之分子接觸。

【0135】 在另一態樣中，本文提供一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療全部或部分由表現第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之方法，其包含投予有效量的本文提供之分子。

【圖式簡單說明】

【0136】

〔**圖1**〕繪示用NKGW1免疫之Omnirat之血清效價之結果。

〔**圖2**〕繪示針對NK細胞促效作用之基於珠粒之檢定。

〔**圖3**〕繪示用NKp46免疫之Omnirat之血清效價之結果。

〔**圖4**〕繪示bsAb之組態。

〔**圖5A**〕至〔**圖5D**〕繪示對BsAb介導基於NK細胞之細胞毒性的能力之分析結果。

〔**圖6**〕繪示額外BCMA結合單價mAb及bsAb之組態。

〔**圖7**〕繪示藉由用1 ng/ml TGFb預處理72小時的NK細胞之ADCC之去增強及藉由在效應分子N46B10.AFU中併入NKp46結合臂的ADCC之功能性補救。

〔**圖8A**〕至〔**圖8C**〕繪示與不含有NKp46結合臂之BCMB1106.AFU相比，藉由在效應分子N46B10.AFU中併入NKp46結合臂的在缺氧條件下NK細胞之ADCC之增強。

〔**圖9**〕繪示與顯示可滴定的抗NK CDC殺滅之抗CD38陽性對照mAb相比，在存在人類血清之情況下，BCMA x NKp46雙特異性分子缺乏抗NK CDC活性。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0137】本申請案主張以下之優先權：於2021年3月31日申請之美國案序號63/168,605；於2021年3月31日申請之美國案序號63/168,611；於2021年3月31日申請之美國案序號63/168,618；於2021年3月31日申請之美國案序號63/168,621；於2021年3月31日申請之美國案序號63/168,628，其各者全文係以引用方式併入本文中。

電子提交序列表之參照

【0138】本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式序列表經由EFS-Web電子提交，檔案為「14620-648-228_SEQ_LISTING」且創建日期為2022年3月24日，且檔案大小為181,332位元組。經由EFS-Web提交之序列表係本說明書之一部分，其全文以引用方式併入本文中。

【0139】本揭露部分基於結合至NK細胞上之抗原的新穎分子及包

含該等分子或其片段之多特異性結合分子，以及此等新穎分子之高等性質，諸如包含以下之分子：第一構件，其能夠結合至NK細胞上存在之第一抗原；及第二構件，其能夠結合至例如腫瘤細胞上之第二抗原。

5.1. 定義

【0140】本文所述或參照之技術及程序包括所屬技術領域中具有通常知識者通常熟知及/或經常使用習知方法採用者，諸如例如以下所述之廣泛利用的方法：**Molecular Cloning: A Laboratory Manual** (Sambrook, *et al.*, 3d ed. 2001)；**Current Protocols in Molecular Biology** (Ausubel, *et al.* eds., 2003)；Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An, ed. 2009)；**Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols** (Albitar, ed. 2010)；及**Antibody Engineering** Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel, eds., 2d ed. 2010)。

【0141】除非在本文中另有定義，否則本說明書中所用之技術及科學用語具有所屬技術領域中具有通常知識者通常理解的含義。出於解釋本說明書之目的，用語之以下描述將適用，且於適當時，以單數使用之用語亦將包括複數，且反之亦然。若闡述之用語之任何描述與以引用方式併入本文中之任何文件衝突，則應以下文闡述之用語之描述為準。

【0142】用語「抗體(antibody)」、「免疫球蛋白(immunoglobulin)」、或「Ig」在本文中可互換使用，並以最廣泛的意義使用，且具體地涵蓋例如單株抗體（包括促效劑、拮抗劑、中和抗體、全長或完整單株抗體）、具有多表位或單表位特異性之抗體組成物、多株或單價抗體、多價抗體、及如下文所述之由至少兩種完整抗體形成之多特異性抗體（例如，雙特異性抗體，只要其等展現所欲之生物活性）。抗體可

係人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、及/或親和力成熟抗體、以及來自其他物種（例如，小鼠及兔等）之抗體。用語「抗體」意欲包括在多肽之免疫球蛋白類別內的B細胞之多肽產物，其能夠結合至具體分子抗原且由兩對同一的多肽鏈構成，其中各對具有一條重鏈（約50至70 kDa）及一條輕鏈（約25 kDa），各鏈之各胺基端部分包括約100個至約130個或更多個胺基酸之可變區，且各鏈之各羧基端部分包括恆定區。參見例如 **Antibody Engineering** (Borrebaeck, ed., 2d ed. 1995)；及 Kuby, **Immunology** (3d ed. 1997)。在具體實施例中，具體分子抗原可由本文提供之抗體（包括多肽或表位）結合。抗體亦包括但不限於合成抗體、經重組生產之抗體、駱駝源化(camelized)抗體或其人源化變體、胞內抗體(intrabody)、及抗獨特型(anti-idiotypic)（抗Id）抗體。如本文中所使用，用語「抗體」亦包含具有上文中任一者之Fc區及功能片段（例如，抗原結合片段）之任何結合分子，其係指保留衍生該片段的抗體之一些或全部結合活性的抗體重鏈或輕鏈多肽之一部分。功能片段（例如，抗原結合片段）之非限制性實例包括單鏈Fv (single-chain Fv, scFv)（例如，包括單特異性、雙特異性等）、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、經雙硫鍵連接之Fv (disulfide-linked Fv, dsFv)、Fd片段、Fv片段、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、及微抗體(minibody)。特定而言，本文提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如，含有結合至抗原的抗原結合部位之抗原結合域或分子（例如，抗體之一或多個CDR）。此類抗體片段可見於例如 Harlow and Lane, **Antibodies: A Laboratory Manual** (1989)；**Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference** (Myers,

ed., 1995)；Huston, *et al.*, 1993, *Cell Biophysics* 22:189-224；Plückthun and Skerra, 1989, *Meth. Enzymol.* 178:497-515；及Day, **Advanced Immunochemistry** (2d ed. 1990)。本文提供之抗體可屬於免疫球蛋白分子之任何類別（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、及IgA）或任何子類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）。抗體可係促效性抗體或拮抗性抗體。

【0143】「抗原(antigen)」係抗體可選擇性結合的結構。目標抗原可係多肽、碳水化合物、核酸、脂質、半抗原、或其他天然存在或合成之化合物。在一些實施例中，目標抗原係多肽。在某些實施例中，抗原與細胞相關聯，例如存在於細胞上或細胞中。

【0144】「完整(intact)」抗體係包含抗原結合部位以及恆定域(CL)及至少重鏈恆定區CH1、CH2、及CH3之抗體。恆定區可包括人類恆定區或其胺基酸序列變體。在某些實施例中，完整抗體具有一或多種效應功能。

【0145】用語「結合(binds)」或「結合(binding)」係指分子之間的交互作用，包括例如形成複合物。交互作用可係例如非共價交互作用，其包括氫鍵、離子鍵、疏水性交互作用、及/或凡得瓦交互作用。複合物亦可包括藉由共價或非共價鍵、交互作用、或力保持在一起的二或更多個分子之結合。介於抗體上之單一抗原結合部位與目標分子（諸如抗原）之單一表位之間的總非共價交互作用之強度係抗體或功能片段對該表位的親和力。結合分子（例如，抗體）與單價抗原之解離速率(k_{off})與締合速率(k_{on})之比率(k_{off}/k_{on})係解離常數K_D，其與親和力逆相關。K_D值越低，抗體之親和力越高。K_D值因抗體與抗原之不同複合物而不同，且取決於k_{on}

及k_{off}兩者。本文提供之抗體之解離常數K_D可使用本文提供之任何方法或所屬技術領域中具有通常知識者熟知之任何其他方法判定。在一個結合部位處的親和力不總是反映抗體與抗原之間的交互作用之真實強度。當含有多個重複的抗原決定位之複合抗原（諸如多價抗原）與含有多個結合部位之抗體接觸時，抗體與抗原在一個部位處的交互作用將增加在第二部位處的反應機率。多價抗體與抗原之間的此類多種交互作用之強度稱為親合力(avidity)。

【0146】 關於本文所述之抗體，用語諸如「結合至(bind to)」、「特異性結合至(that specifically bind to)」、及類似用語在本文中亦可互換使用，且係指特異性結合至抗原的抗原結合域之抗體，諸如多肽。結合至或特異性結合至抗原之抗體或抗原結合域可與相關抗原具有交叉反應性。在某些實施例中，結合至或特異性結合至抗原之抗體或抗原結合域不與其他抗原交叉反應。結合至或特異性結合至抗原之抗體或抗原結合域可例如藉由免疫檢定、Octet®、Biacore®、或所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他技術識別。在一些實施例中，當使用實驗技術（諸如放射免疫檢定(RIA)及酶聯免疫吸附檢定(ELISA)）判定之抗體或抗原結合域結合至抗原的親和力高於任何交叉反應性抗原時，該抗體或抗原結合域結合至或特異性結合至抗原。一般而言，特異性或選擇性反應將係背景信號或雜訊之至少兩倍，且可係背景之多於10倍。關於結合特異性之討論，參見例如Fundamental Immunology 332-36 (Paul, ed., 2d ed. 1989)。在某些實施例中，抗體或抗原結合域與「非目標(non-target)」蛋白之結合程度小於抗體或抗原結合域與其特定目標抗原之結合之約10%，例如，如藉由螢光活化細胞分選(fluorescence activated cell sorting, FACS)分析或RIA所

判定。關於諸如「特異性結合(specific binding)」、「特異性結合至(specifically binds to)」、或「對...具有特異性(is specific for)」之用語，意謂與非特異性交互作用顯著不同的結合。特異性結合可藉由例如判定分子之結合相較於對照分子之結合來測量，對照分子通常係具有類似結構但不具有結合活性之分子。例如，特異性結合可藉由與類似於目標的對照分子（例如，過量非標記目標）競爭來判定。在此情況下，若經標記之目標與探針之結合藉由過量未經標記之目標競爭性地抑制，則指示特異性結合。結合至抗原之抗體或抗原結合域包括能夠以足夠親和力結合該抗原之抗體或抗原結合域，使該抗體可例如用作為靶向該抗原的診斷或治療劑。在某些實施例中，結合至抗原之抗體或抗原結合域具有小於或等於1000 nM、800 nM、500 nM、250 nM、100 nM、50 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、或0.1 nM之解離常數(K_D)。在某些實施例中，抗體或抗原結合域結合至抗原之表位，該抗原在來自不同物種的抗原之間係保守的（例如，在人類與食蟹獼猴物種之間）。

【0147】「結合親和力(binding affinity)」通常係指分子（例如結合蛋白質，諸如抗體）之單一結合部位與其結合夥伴（例如抗原）之間非共價交互作用之總和的強度。除非另有指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指反映結合對的成員（例如抗體及抗原）之間1:1交互作用的固有結合親和力。結合分子X對其結合夥伴Y的親和力通常可藉由解離常數(K_D)表示。親和力可藉由所屬技術領域中已知的常見方法測量，包括本文所述者。低親和力抗體通常緩慢地結合抗原，且傾向於容易解離，而高親和力抗體通常更快地結合抗原，且傾向於保持更久的結合。多種測量

結合親和力之方法係所屬技術領域中已知的，其任一者均可用於本揭露之目的。具體說明性實施例包括以下。在一個實施例中，「K_D」或「K_D值(K_D value)」可藉由所屬技術領域中已知的檢定（例如藉由結合檢定）量測。K_D可在RIA中測量，例如以所關注抗體之Fab版本及其抗原執行(Chen, *et al.*, *J. Mol Biol*, 1999, 293:865-81)。K_D或K_D值亦可藉由使用生物層干涉法(biolayer interferometry, BLI)或表面電漿共振(surface plasmon resonance, SPR)檢定來測量，其係藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®、或藉由使用例如Biacore® 2000或Biacore® 3000之Biacore®。「結合速率(on-rate)」、或「締合速率（rate of association或association rate）」、或「k_{on}」亦可用上述之相同的生物層干涉法(BLI)或表面電漿共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore® 2000、或Biacore® 3000系統判定。

【0148】 在某些實施例中，抗體可包含「嵌合(chimeric)」序列，其中重鏈及/或輕鏈之一部分係與衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列同一或同源，而（多個）鏈之其餘部分係與衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體中的對應序列同一或同源，只要其等展現所欲生物活性（請參見美國專利第4,816,567號；及Morrison, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-55）。嵌合序列可包括人源化序列。

【0149】 在某些實施例中，抗體可包含非人類（例如，鼠類）抗體的「人源化(humanized)」形式之部分，其係包括人類免疫球蛋白（例如，接受者抗體）之嵌合抗體，其中天然CDR殘基經來自具有所欲特異性、親和力、及能力的非人類物種（諸如小鼠、大鼠、兔、或非人類靈長

類）之對應CDR（例如，捐贈者抗體）的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之一或多個FR區殘基經對應的非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含在接受者抗體中或在捐贈者抗體中未發現的殘基。進行這些修飾以進一步精進抗體性能。人源化抗體重鏈或輕鏈可包含實質上全部的至少一或多個可變區，其中全部或實質上全部的CDR對應於非人類免疫球蛋白之CDR，且全部或實質上全部的FR係人類免疫球蛋序列之FR。在某些實施例中，人源化抗體將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，一般為人類免疫球蛋白之該部分。關於進一步細節，請參見Jones, *et al.*, *Nature*, 1986, 321:522-25；Riechmann, *et al.*, *Nature*, 1988, 332:323-29；Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-96；Carter, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89:4285-89；美國專利第6,800,738號；第6,719,971號；第6,639,055號；第6,407,213號；及第6,054,297號。

【0150】在某些實施例中，抗體可包含「完全人類抗體(fully human antibody)」或「人類抗體(human antibody)」之部分，其中該等用語在本文中可互換使用，且係指包含人類可變區及例如人類恆定區之抗體。在具體實施例中，該等用語係指包含人類來源之可變區及恆定區之抗體。在某些實施例中，「完全人類(fully human)」抗體亦可涵蓋結合多肽且由核酸序列編碼之抗體，該等核酸序列係人類生殖系免疫球蛋白核酸序列之天然存在之體細胞變體。用語「完全人類抗體」包括具有對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體，如Kabat, *et al.*所述（參見Kabat, *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。「人類抗體(human antibody)」係具備

對應於人類生產之抗體及/或使用任何用於製造人類抗體之技術所製造的胺基酸序列之抗體。人類抗體之此定義明確地排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。人類抗體可使用所屬技術領域中已知的各種技術生產，包括噬菌體展示庫(Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381; Marks, *et al.*, 1991, *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581)及酵母展示庫(Chao, *et al.*, *Nature Protocols*, 2006, 1: 755-68)。亦可用於製備人類單株抗體的方法係描述於Cole, *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985)；Boerner, *et al.*, *J. Immunol.*, 1991, 147(1):86-95；及van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001, 5: 368-74。人類抗體可藉由向基因轉殖動物投予抗原來製備，該基因轉殖動物經修飾以回應於抗原挑戰而生產此類抗體，但其內源性基因座已失能，例如小鼠（請參見例如，Jakobovits, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 1995, 6(5):561-66；Brüggemann and Taussing, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 1997, 8(4):455-58；及關於XENOMOUSE™技術之美國專利第6,075,181及6,150,584號）。亦請參見例如Li, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:3557-62，其係關於經由人類B細胞融合瘤技術所產生之人類抗體。

【0151】在某些實施例中，抗體可包含「重組人類抗體(recombinant human antibody)」之部分，其中該片語包括藉由重組手段製備、表現、建立、或單離之人類抗體，諸如使用經轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現的抗體；自重組組合式人類抗體庫單離之抗體；自經人類免疫球蛋白基因基因轉殖及/或染色體轉殖之動物（例如，小鼠或牛）單離之抗體（參見例如Taylor, L. D., *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992 20:6287-6295)，或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA

序列的任何其他手段製備、表現、建立、或單離之抗體。此類重組人類抗體可具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區（參見Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。然而，在某些實施例中，使此類重組人類抗體經受體外誘變（或，當使用經人類Ig序列基因轉殖之動物時，使其經受體內體細胞誘變），且因此重組抗體之VH區及VL區的胺基酸序列雖然係衍生自且與人類生殖系VH及VL序列相關，但可係不天然存在於體內人類抗體生殖系貯庫(repertoire)內的序列。

【0152】在某些實施例中，抗體可包含「單株抗體(monoclonal antibody)」之部分，其中如本文中所使用，該用語係指獲自實質上均質抗體群之抗體，例如構成該群之個別抗體除了可少量存在之可能天然發生的突變以外係相同的，且各單株抗體一般將辨識抗原上的單一表位。在具體實施例中，如本文所用，「單株抗體」係由單一融合瘤或其他細胞生產之抗體。用語「單株(monoclonal)」不限於用於製備抗體之任何特定方法。例如，可用於本揭露之單株抗體可藉由首先由Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495描述之融合瘤方法製備，或可在細菌或真核動物或植物細胞中使用重組DNA方法製成（參見例如美國專利第4,816,567號）。「單株抗體」亦可使用例如下列所述之技術自噬菌體抗體庫單離：Clackson, *et al.*, *Nature*, 1991, 352:624-28及Marks, *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-97。用於製備殖株細胞系及由此表現之單株抗體之其他方法係所屬技術領域中熟知的。參見例如Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002)。

【0153】 典型的4鏈抗體單元係由兩條同一的輕(L)鏈及兩條同一的重(H)鏈構成之異四聚體醣蛋白。在IgG之情況下，4鏈單元通常係約150,000道耳頓。各L鏈藉由一個共價雙硫鍵連接至H鏈，而兩條H鏈藉由一或多個雙硫鍵（取決於H鏈同型）彼此連接。各H鏈及L鏈亦具有規則間隔的鏈內雙硫橋。各H鏈在N端具有可變域(VH)，接著是對於α及γ鏈中之各者的三個恆定域(CH)及對於μ及ε同型的四個CH域。各L鏈在N端具有可變域(VL)，接著是在其另一端的恆定域(CL)。VL與VH對準，且CL與重鏈之第一恆定域(CH1)對準。咸信特定胺基酸殘基在輕鏈與重鏈可變域之間形成界面。VH與VL的配對一起形成單一抗原結合部位。關於不同類別的抗體之結構及性質，請參見例如Basic and Clinical Immunology 71 (Stites, *et al.* eds., 8th ed. 1994)；及Immunobiology (Janeway, *et al.* eds., 5th ed. 2001)。

【0154】 用語「Fab」或「Fab區(Fab region)」係指結合至抗原的抗體區。習知IgG通常包含兩個Fab區，其各自位於Y形IgG結構之兩個臂中之一者上。各Fab區一般由重鏈及輕鏈中之各者之一個可變區及一個恆定區構成。更具體言之，Fab區中重鏈之可變區及恆定區係VH及CH1區，且Fab區中輕鏈之可變區及恆定區係VL及CL區。Fab區中之VH、CH1、VL、及CL可以各種方式配置以賦予根據本揭露之抗原結合能力。例如，VH及CH1區可在一個多肽上，且VL及CL區可在分開的多肽上，類似於習知IgG的Fab區。替代地，VH、CH1、VL、及CL區可全部在同一多肽上且以不同順序定向，如下文各節中更詳細地描述。

【0155】 用語「可變區(variable region)」、「可變域(variable domain)」、「V區(V region)」、或「V域(V domain)」係指抗體之輕鏈

或重鏈之一部分，其通常位於輕鏈或重鏈之胺基端，且其重鏈長度係約120至130個胺基酸且輕鏈長度係約100至110個胺基酸，且用於各特定抗體對其特定抗原的結合及特異性。重鏈之可變區可稱為「VH」。輕鏈之可變區可稱為「VL」。用語「可變(variable)」係指可變區之某些區段之序列於抗體之間廣泛不同。V區介導抗原結合且定義特定抗體對其特定抗原的特異性。然而，變異性未在可變區之110個胺基酸跨度內均勻地分佈。取而代之地，V區係由稱為架構區(FR)之約15至30個胺基酸的較不可變（例如，相對不變異的）片段及分開該等片段之具有較高變異性（例如，極度變異性）且稱為「高度變異區(hypervariable region)」之較短區域所組成，該等較短區域各約9至12個胺基酸長。重鏈及輕鏈之可變區各自包含四個FR，其主要採用β褶板組態，由三個高度變異區連接，該等高度變異區形成連接β褶板結構之環且在一些情況下形成β褶板結構之一部分。各鏈中之高度變異區藉由FR緊密相鄰地保持在一起，且與另一鏈之高度變異區一起有助於形成抗體之抗原結合部位（參見例如Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)）。恆定區不直接涉及抗體與抗原的結合，但展現各種效應功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞性細胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)及補體依賴性細胞毒性(complement dependent cytotoxicity, CDC)。可變區之序列於不同抗體之間廣泛不同。在具體實施例中，可變區係人類可變區。

【0156】用語「根據Kabat之可變區殘基編號(variable region residue numbering according to Kabat)」或「如Kabat中之胺基酸位置編號(amino acid position numbering as in Kabat)」、及其變化型係指上述

Kabat, *et al.*中用於抗體彙編之重鏈可變區或輕鏈可變區的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外的對應於可變域之FR或CDR之縮短或插入的胺基酸。例如，重鏈可變域可包括在殘基52之後的單一胺基酸插入（根據Kabat之殘基52a）及在殘基82之後的三個插入殘基（例如，根據Kabat之殘基82a、82b、及82c等）。給定抗體之Kabat殘基編號可藉由比對抗體序列與「標準(standard)」Kabat編號序列之同源性區來判定。當提及可變域中之殘基（近似地，輕鏈之殘基1至107及重鏈之殘基1至113）時，通常使用Kabat編號系統（例如，上述Kabat, *et al.*）。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時，通常使用「EU編號系統(EU numbering system)」或「EU索引(EU index)」（例如，上述Kabat, *et al.*中報導之EU索引）。「如Kabat中之EU索引(EU index as in Kabat)」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。其他編號系統已例如藉由AbM、Chothia、Contact、IMGT、及AHon描述。

【0157】 當用於提及抗體時，用語「重鏈(heavy chain)」係指約50至70 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約120至130個或更多個胺基酸之可變區，且羧基端部分包括恆定區。恆定區可係五種不同類型（例如，同型）中之一者，基於重鏈恆定區之胺基酸序列，該等類型被稱為α、δ、ε、γ、及μ。不同重鏈之大小不同：α、δ、及γ含有大約450個胺基酸，而μ及ε含有大約550個胺基酸。當與輕鏈組合時，此等不同類型的重鏈分別產生熟知的五種類別（例如，同型）的抗體IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM，包括四種子類別的IgG，即IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4。

【0158】 當用於提及抗體時，用語「輕鏈(light chain)」係指約25 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約100至約110個或更多個胺基酸之可

變區，且羧基端部分包括恆定區。輕鏈之大約長度係211至217個胺基酸。有兩種不同的類型，基於恆定域之胺基酸序列，該等類型被稱為κ或λ。

【0159】 如本文所用，用語「高度變異區」、「HVR」、「互補決定區」、及「CDR」可互換使用。「CDR」係指免疫球蛋白（Ig或抗體）VH β褶板架構之非架構區內三個高度變異區（H1、H2、或H3）中之一者，或抗體VL β褶板架構之非架構區內三個高度變異區（L1、L2、或L3）中之一者。因此，CDR係穿插在架構區序列內的可變區序列。

【0160】 CDR區係所屬技術領域中具有通常知識者熟知的，且已藉由熟知的編號系統定義。例如，Kabat互補決定區(CDR)係基於序列變異性且係最常用的（參見例如上述Kabat, *et al.*）。Chothia則係指結構環之位置（參見例如Chothia and Lesk, *J. Mol.Biol.*, 1987, 196:901-17）。當使用Kabat編號慣例編號時，Chothia CDR-H1環之末端取決於環之長度而於H32與H34之間變化（此係因為Kabat編號方案將插入放置於H35A及H35B處；若35A及35B均不存在，則環結束於32處；若僅35A存在，則環結束於33處；若35A及35B兩者均存在，則環結束於34處）。AbM高度變異區表示介於Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷，且藉由Oxford Molecular之AbM抗體模型化軟體使用（參見例如Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel, eds., 2d ed. 2010)）。「contact」高度變異區係基於對可用複合物晶體結構的分析。已開發並廣泛採納的另一通用編號系統係ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc, *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27(1):55-77)。IMGT係專門針對人類及其他脊椎動物之免疫球蛋白(IG)、T細胞受體(TCR)、及主要組織相容性

複合體(major histocompatibility complex, MHC)的整合式資訊系統。在本文中，CDR依據胺基酸序列及在輕鏈或重鏈內的位置兩者進行指稱。由於免疫球蛋白可變域之結構內CDR之「位置」於物種之間係保守的，且存在於稱為環的結構中，因此藉由使用根據結構特徵比對可變域序列的編號系統，容易識別CDR及架構殘基。此資訊可用於將來自一種物種之免疫球蛋白之CDR殘基移植及置換到一般來自人類抗體之受體架構中。Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309: 657-70開發了額外的編號系統(AHon)。編號系統（包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統）之間的對應性係所屬技術領域中具有通常知識者熟知的（參見例如上述Kabat；上述Chothia and Lesk；上述Martin；上述Lefranc, *et al.*）。下文記載來自此等高度變異區或CDR中之各者的殘基。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR H1	H31--H35B（Kabat編號）	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35（Chothia編號）	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

【0161】給定CDR之邊界可取決於用於識別之方案而變化。因此，除非另有說明，給定抗體或其區域（諸如可變區）之用語「CDR」及「互補決定區」以及該抗體或其區域之個別CDR（例如，CDR-H1、CDR-H2）應理解為涵蓋由如上文所述之任何已知方案所界定的互補決定區。在一些情況下，指定用於識別特定CDR或多個CDR之方案，諸如，如藉由Kabat、Chothia、或Contact方法所定義之CDR。在其他情況下，給定CDR之特定胺基酸序列。

【0162】 高度變異區可包含如下之「延伸高度變異區」：VL中之24至36或24至34 (L1)、46至56或50至56 (L2)、及89至97或89至96 (L3)；及VH中之26至35或26至35A (H1)、50至65或49至65 (H2)、及93至102、94至102、或95至102 (H3)。

【0163】 用語「恆定區(constant region)」或「恆定域(constant domain)」係指輕鏈及重鏈之羧基端部分，其未直接涉及抗體與抗原的結合，但展現各種效應功能（諸如與Fc受體的交互作用）。該用語係指免疫球蛋白分子之一部分，其相對於免疫球蛋白之含有抗原結合部位的另一部分（可變域）具有更保守的胺基酸序列。恆定區可含有重鏈之CH1區、CH2區、及CH3區及輕鏈之CL區。

【0164】 用語「架構(framework)」或「FR」係指側接接接CDR的可變區殘基。FR殘基存在於例如嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、域抗體、雙鏈抗體、線性抗體、及雙特異性抗體。FR殘基係高度變異區殘基或CDR殘基以外的可變域殘基。VH區及VL區之各者中一般有四個FR區。VH中之FR區係VH FR1、VH FR2、VH FR3、及VH FR4（或FR H1、FR H2、FR H3、及FR H4）。VL中之FR區係VL FR1、VL FR2、VL FR3、及VL FR4（或FR L1、FR L2、FR L3、及FR L4）。

【0165】 本文中之用語「Fc區(Fc region)」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，包括例如天然序列Fc區、重組Fc區、及變體Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可不同，但通常將人類IgG重鏈Fc區定義成從在位置Cys226處的胺基酸殘基或從Pro230伸長至其羧基端。Fc區之C端離胺酸（殘基447，根據EU編號系統）可例如在抗體之產生或純化期間，或藉由重組工程改造編碼抗體重鏈之核酸來移除。因此，完整抗體之組成可包

含移除所有K447殘基的抗體群體、未移除K447殘基的抗體群體、及具有含及不含K447殘基之抗體之混合物的抗體群體。「功能性Fc區(functional Fc region)」具有天然序列Fc區之「效應功能(effector function)」。例示性「效應功能」包括：C1q結合；CDC；Fc受體結合；ADCC；吞噬作用；細胞表面受體（例如，B細胞受體）之下調等。此類效應功能通常需要Fc區與結合區或結合域（例如，抗體可變區或可變域）組合且可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的各種檢定評估。「變體Fc區(variant Fc region)」包含與天然序列Fc區有至少一個胺基酸修飾（例如，取代、添加、或缺失）之差異的胺基酸序列。在某些實施例中，相較於天然序列Fc區或親本多肽之Fc區，變體Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如在天然序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中具有約一至約十個胺基酸取代或約一至約五個胺基酸取代。本文中之變體Fc區可與天然序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區具有至少約80%同源性，或與其具有至少約90%同源性，例如與其具有至少約95%同源性。

【0166】 當與抗原或抗體一起使用時，用語「變體(variant)」可指相較於天然或未經修飾之序列，包含一或多個（諸如例如約1至約25個、約1至約20個、約1至約15個、約1至約10個、或約1至約5個）胺基酸序列取代、缺失、及/或添加之肽或多肽。

【0167】 用語「同一性(identity)」係指二或更多個多肽分子或二或更多個核酸分子之序列之間的關係，如藉由比對及比較該等序列來判定。關於參考多肽序列的「胺基酸序列同一性百分比(%) (percent (%) amino acid sequence identity)」係定義為經下列步驟後與參考多肽序列中之胺基酸殘基同一的候選序列中之胺基酸殘基的百分比：比對該等序列並引入缺

口(gap)（若有需要），以達到最大序列同一性百分比，且不將任何保守性取代視為該序列同一性的一部分。可採用所屬技術領域中通常知識內的各種方式，例如使用公開可得電腦軟體（諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、或MEGALIGN (DNAStar, Inc.)軟體）來達成以判定胺基酸序列同一性百分比為目的之比對。所屬技術領域中具有通常知識者可判定用於比對序列的適當參數，包括為了在經比較序列全長上達到最大比對而需要的任何演算法。

【0168】 胺基酸殘基/位置的「修飾(modification)」係指一級胺基酸序列相較於起始胺基酸序列的改變，其中該改變係由涉及該胺基酸殘基/位置之序列變化所致。例如，典型的修飾包括以另一胺基酸取代殘基（例如保守性或非保守性取代）、插入一或多個（例如，通常少於5、4、或3個）相鄰於該殘基/位置的胺基酸、及/或該殘基/位置缺失。

【0169】 如本文中所使用，「表位(epitope)」係所屬技術領域中之用語，且係指抗體可特異性結合之抗原的局部區。表位可係線性表位或構形、非線性、或不連續表位。例如，在多肽抗原的情況下，表位可係多肽之連續胺基酸（「線性」表位），或表位可包含來自多肽之二或更多個非連續區域的胺基酸（「構形(conformational)」、「非線性(non-linear)」、或「不連續(discontinuous)」表位）。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，通常，線性表位可取決於或可不取決於二級、三級、或四級結構。例如，在一些實施例中，抗體結合至胺基酸之群組，無論其等是否被摺疊成天然三維蛋白質結構。在其他實施例中，抗體需要補足表位以展現特定構形（例如，彎曲、扭轉、轉彎、或摺疊）的胺基酸殘基，以辨識並結合表位。

【0170】 用語「多肽(polypeptide)」、及「肽(peptide)」、及「蛋白(protein)」在本文中可互換使用且指代任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可係線性或分枝的，其可包含經修飾之胺基酸，且其可由非胺基酸中斷。該用語亦涵蓋具有經天然修飾或插入修飾的胺基酸聚合物；例如，雙硫鍵形成、醣基化、脂化、乙醯化、磷酸化、或任何其他操縱或修飾。定義內亦包括例如含有胺基酸（包括但不限於非天然胺基酸）之一或多種類似物以及所屬技術領域中已知的其他修飾之多肽。應理解，因為本揭露之多肽可基於免疫球蛋白超家族之抗體或其他成員，所以在某些實施例中，「多肽」可呈單鏈或呈二或更多個經締合之鏈而存在。

【0171】 用語「載體(vector)」係指用於攜帶或包括核酸序列之物質，包括例如編碼如本文所述之抗體的核酸序列，以將核酸序列引入宿主細胞中。適於使用之載體包括例如表現載體、質體、噬菌體載體、病毒載體、游離基因體、及人工染色體，其可包括可操作用於穩定整合至宿主細胞染色體中的選擇序列或標記。此外，載體可包括一或多個可選擇標記基因及適當的表現控制序列。可包括的可選擇標記基因例如提供對抗生素或毒素的抗性，補充營養缺陷型缺陷，或供應不在培養基中的關鍵營養素。表現控制序列可包括組成型及誘導型啟動子、轉錄增強子、轉錄終止子、及類似者，其係所屬技術領域中熟知的。當欲共表現二或更多個核酸分子（例如，抗體重鏈及輕鏈或抗體VH及VL）時，可將兩個核酸分子插入至例如單一表現載體中或分開的表現載體中。對於單載體表現，可將編碼核酸可操作地連接至一個常見的表現控制序列或連接至不同的表現控制序列，諸如一個誘導型啟動子及一個組成型啟動子。核酸分子引入宿主細胞可使用所屬技術領域中熟知之方法來確認。該等方法包括例如核酸分析諸

如北方墨點法或聚合酶連鎖反應(PCR)擴增mRNA、針對基因產物表現的免疫墨點法、或其他適合的分析方法，以測試引入核酸序列或其對應基因產物之表現。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，核酸分子係以足以生產所欲產物的量表現，且應進一步理解，表現水平可使用所屬技術領域中熟知之方法最佳化以獲得足夠表現。

【0172】 如本文中所使用，用語「宿主(host)」係指動物，諸如哺乳動物（例如，人類）。

【0173】 如本文中所使用，用語「宿主細胞(host cell)」係指可用核酸分子轉染的特定對象細胞及該細胞之後代或潛在後代。該細胞之後代可能由於可能發生在後繼世代或核酸分子整合至宿主細胞基因體時發生的突變或環境影響，而不與經核酸分子轉染的親本細胞同一。

【0174】 「經單離之核酸(isolated nucleic acid)」係實質上與其他基因體DNA序列以及天然伴隨天然序列的蛋白質或複合物（諸如核糖體及聚合酶）分離的核酸，例如RNA、DNA、或混合核酸。「經單離之(isolated)」核酸分子係與存在於核酸分子之天然來源中的其他核酸分子分離的核酸分子。此外，「經單離之」核酸分子（諸如cDNA分子）在藉由重組技術生產時可實質上不含其他細胞材料或培養基，或當化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學品。在一具體實施例中，編碼如本文所述之抗體的一或多個核酸分子經單離或純化。該用語包括已自其自然發生之環境移除的核酸序列，且包括重組或經選殖之DNA單離物及經化學合成之類似物或藉由異源系統生物合成的類似物。實質上純分子可包括分子的單離形式。

【0175】 「多核苷酸(polynucleotide)」、「核苷酸

(nucleotide)」、或「核酸(nucleic acid)」在本文中可互換使用，其係指任何長度之核苷酸的聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可係去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基、及/或其類似物、或任何可藉由DNA或RNA聚合酶或藉由合成反應併入聚合物中之受質。多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如經甲基化之核苷酸及類似物。如本文所用之「寡核苷酸(oligonucleotide)」係指短的、通常單股的合成多核苷酸，其長度通常但不一定小於約200個核苷酸。用語「寡核苷酸」及「多核苷酸」不互斥。上文對於多核苷酸的描述同等地且完全適用於寡核苷酸。生產本揭露之抗體的細胞可包括親本融合瘤細胞，以及已引入編碼抗體之核酸的細菌及真核宿主細胞。除非另有指定，否則本文揭示之任何單股多核苷酸序列之左手端係5'端；雙股多核苷酸序列之左手方向稱為5'方向。5'至3'添加新生RNA轉錄物的方向稱為轉錄方向；DNA股上具有與RNA轉錄物相同的序列、在RNA轉錄物之5'端的5'的序列區稱為「上游序列(upstream sequence)」；DNA股上具有與RNA轉錄物相同的序列、在RNA轉錄物之3'端的3'的序列區稱為「下游序列(downstream sequence)」。

【0176】如本文所用，用語「多特異性抗體(multispecific antibody)」係指包含複數個免疫球蛋白可變域序列之抗體，其中該複數個序列之第一免疫球蛋白可變域序列具有對第一表位之結合特異性，且該複數個序列之第二免疫球蛋白可變域序列具有對第二表位之結合特異性。在一實施例中，第一及第二表位不重疊或實質上不重疊。在一實施例中，第一及第二表位係在不同抗原（例如，不同蛋白質（或多聚體蛋白質之不同次單元））上。在一實施例中，多特異性抗體包含第三、第四、或第五

免疫球蛋白可變域。在一實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子、或四特異性抗體分子。

【0177】 如本文所用，用語「雙特異性抗體(bispecific antibody)」係指結合不多於兩個表位或兩種抗原的多特異性抗體。雙特異性抗體之特徵在於具有：對第一表位（例如，NKG2d或NKp46抗原上之表位）之結合特異性的第一免疫球蛋白可變域序列；及具有對第二表位（例如，腫瘤相關抗原（例如，BCMA或GPRC5d抗原）上之表位）之結合特異性的第二免疫球蛋白可變域序列。在一實施例中，第一及第二表位係在不同抗原（例如，不同蛋白質（或多聚體蛋白質之不同次單元））上。在一實施例中，雙特異性抗體包含對第一表位具有結合特異性之重鏈可變域序列及輕鏈可變域序列、以及對第二表位具有結合特異性之重鏈可變域序列及輕鏈可變域序列。在一實施例中，雙特異性抗體包含對第一表位具有結合特異性之半抗體或其片段、以及對第二表位具有結合特異性之半抗體或其片段。在一實施例中，雙特異性抗體包含對第一表位具有結合特異性之scFv或其片段、以及對第二表位具有結合特異性之scFv或其片段。在一實施例中，第一表位係位於NKG2d上，且第二表位係位於BCMA上。在一實施例中，第一表位係位於NKG2d上，且第二表位係位於GPRC5d上。在一實施例中，第一表位係位於NKp46上，且第二表位係位於BCMA上。在一實施例中，第一表位係位於NKp46上，且第二表位係位於GPRC5d上。

【0178】 如本文所用，用語「NKG2d」係指NKG2-D II型整合膜蛋白。NKG2d亦可稱為「NK細胞受體D (NK cell receptor D)」、「NKG2-D活化NK受體(NKG2-D-activating NK receptor)」、「CD314」。用語「NKG2d」包括任何NKG2d變體、異構體、及物種同源物，其由細胞

（包括NK細胞）天然表現，或可在經編碼彼等多肽之基因或cDNA轉染之細胞上表現，除非另有說明，否則在具體實施例中，「NKG2d」係人類「NKG2d」。

【0179】 如本文所用，用語「NKp46」係指自然殺手細胞p46相關蛋白。NKp46亦可稱為「自然細胞毒性觸發受體1 (Natural cytotoxicity triggering receptor 1)」、「NK-p46」、「CD335」。用語「NKp46」包括任何NKp46變體、異構體、及物種同源物，其由細胞（包括NK細胞）天然表現，或可在經編碼彼等多肽之基因或cDNA轉染之細胞上表現，除非另有說明，否則在具體實施例中，「NKp46」係人類「NKp46」。

【0180】 如本文所用，用語「BCMA」係指B細胞成熟抗原，亦稱為TNFRSF17或CD269，係腫瘤壞死因子受體(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族之成員。用語「BCMA」包括任何BCMA變體、異構體、及物種同源物，其由細胞（包括癌細胞）天然表現，或者可在經編碼彼等多肽之基因或cDNA轉染之細胞上表現，除非另有說明，否則在具體實施例中，「BCMA」係人類「BCMA」。

【0181】 如本文所用，用語「GPRC5d」係指G蛋白偶聯受體C家族5群成員D。用語「GPRC5d」包括任何GPRC5d變體、異構體、及物種同源物，其由細胞（包括癌細胞）天然表現，或者可在經編碼彼等多肽之基因或cDNA轉染之細胞上表現，除非另有說明，否則在具體實施例中，「GPRC5d」係人類「GPRC5d」。

【0182】 如本文中所使用，用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意謂經美國聯邦或州政府之管理機關批准，或列在美國藥典(**United States Pharmacopeia**)、歐洲藥典(**European Pharmacopeia**)、

或其他公認的藥典中以用於動物及更特定地人類。

【0183】「賦形劑(excipient)」意謂醫藥上可接受之材料、組成物、或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、溶劑、或封裝材料。賦形劑包括例如封裝材料或添加劑，諸如吸收加速劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗布劑、著色劑、稀釋劑、崩散劑、乳化劑、增效劑、填料、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、甜味劑、增溶劑、潤濕劑、及其混合物。用語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑（例如，弗氏佐劑(Freunds' adjuvant)（完全或不完全））、或媒劑。

【0184】在一些實施例中，賦形劑係醫藥上可接受之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑之實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量（例如，少於約10個胺基酸殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、雙醣、及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露醇或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)、及PLURONICS™。醫藥上可接受之賦形劑之其他實例描述於Remington and Gennaro, **Remington's Pharmaceutical Sciences** (18th ed. 1990)中。

【0185】在一個實施例中，各組分在與醫藥配方之其他成分相容的意義上係「醫藥上可接受的」，且適合用於與人類及動物之組織或器官接觸而沒有過量毒性、刺激、過敏反應、免疫原性、或其他問題或併發症，符合合理之效益/風險比。參見例如Lippincott Williams & Wilkins:

Philadelphia, PA, 2005；Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.；Rowe *et al.*, Eds.；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.；Ash and Ash Eds.；Gower Publishing Company: 2007；Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.；Gibson Ed.；CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑在採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒。在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑係pH緩衝水溶液。

【0186】 在一些實施例中，賦形劑係無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、蔬菜、或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。當靜脈內投予組成物（例如，醫藥組成物）時，水係例示性賦形劑。鹽水溶液以及右旋糖及甘油水溶液亦可用作液體賦形劑，尤其用於可注射溶液。賦形劑亦可包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇、及類似者。所欲時，組成物亦可含有少量濕潤劑、或乳化劑、或pH緩衝劑。組成物可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放配方、及類似者之形式。口服組成物（包括配方）可包括標準賦形劑，諸如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

【0187】 組成物（包括醫藥化合物）可含有例如呈單離或純化形式之抗體、連同合適量的賦形劑。

【0188】 如本文中所使用，用語「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指足以導致所欲結果

的本文提供之抗體或醫藥組成物之量。

【0189】 用語「對象(subject)」及「患者(patient)」可互換使用。如本文所用，在某些實施例中，對象係哺乳動物，諸如非靈長類動物（例如，牛、豬、馬、貓、狗、大鼠等）或靈長類動物（例如，猴及人類）。在具體實施例中，對象係人類。在一個實施例中，對象係經診斷患有病況或病症的哺乳動物，例如人類。在另一實施例中，對象係處於發展病況或病症之風險中的哺乳動物，例如人類。

【0190】 「投予(administer/administration)」係指將存在於體外之物質注射或以其他物理方式遞送至患者中的動作，諸如經黏膜、皮內、靜脈內、肌內、皮下遞送、及/或本文所述或所屬技術領域中已知的任何其他物理遞送方法。

【0191】 如本文所用，用語「治療(treat/treatment/treating)」係指疾病或病況之進展、嚴重性及/或持續時間由於投予一或多種療法而減少或改善。治療可藉由評估與潛在病症相關聯的一或多種症狀是否已減少、減輕、及/或緩解，使得觀察到患者之改善來判定，但是患者可能仍然受潛在病症折磨。用語「治療」包括管理及改善疾病兩者。用語「管理(manage/managing/management)」係指對象自療法獲得之有益效果，該療法不一定導致疾病治愈。

【0192】 用語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指降低疾病、病症、病況、或（多種）相關症狀之發作（或復發）之可能性。

【0193】 用語「約(about)」及「大約(approximately)」意謂在給定值或範圍之20%內、15%內、10%內、9%內、8%內、7%內、6%內、5%內、4%內、3%內、2%內、1%內、或更少。

【0194】 如本揭露及申請專利範圍中所用，除非內文另有明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數形式。

【0195】 應理解，每當在本文中以用語「包含(comprising)」描述實施例時，亦提供以用語「由...組成(consisting of)」及/或「基本上由...組成(consisting essentially of)」描述之其他類似實施例。亦應理解，每當在本文中以片語「基本上由...組成」描述實施例時，亦提供以用語「由...組成」描述之其他類似實施例。

【0196】 如在諸如「在A與B之間(between A and B)」或「在A至B之間(between A-B)」之片語中使用之用語「在...之間(between)」係指包括A及B兩者之範圍。

【0197】 如在諸如「A及/或B (A and/or B)」之片語中使用之用語「及/或(and/or)」意欲包括A及B兩者；A或B；A（單獨）；及B（單獨）。同樣地，如在諸如「A、B、及/或C (A, B, and/or C)」之片語中使用之用語「及/或(and/or)」意欲涵蓋以下實施例中之各者：A、B、及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A（單獨）；B（單獨）；及C（單獨）。

5.2. 結合分子

5.2.1. NK細胞結合分子

【0198】 在一個態樣中，本文提供結合分子，諸如抗體或其片段，其結合至NK細胞之細胞表面抗原。在一些實施例中，抗原係NKG2d。在一些實施例中，抗原係NKp46。

【0199】 在一個態樣中，本文提供一種結合至NKG2d的抗體。在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，

NKG2d抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係人源化抗體。

【0200】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKG2d且可調節NK細胞活性的抗體。在一些實施例中，本文提供之NKG2d抗體可調節NK細胞之接合。在一些實施例中，本文提供之NKG2d抗體可活化NK細胞。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0201】 在某些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含：本文所述之抗體中任一者之VH區；及本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d抗體，其包含：本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。序列表以及表3、表4、表7、及表8中提供本文提供之NKG2d抗體之代表性VH及VL胺基酸序列，包括VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列。

【0202】 在一些實施例中，抗體係人源化抗體。在某些實施例中，

抗體係IgG抗體。在其他實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體。在某些實施例中，抗體係多價的。在其他實施例中，抗體能夠結合至少三種抗原。在一些實施例中，抗體能夠結合至少五種抗原。

【0203】在某些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其係完整抗體。在其他實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其係抗NKG2d抗體之抗原結合片段。在一些實施例中，抗NKG2d抗體之抗原結合片段係功能性片段。在一些實施例中，抗原結合片段係雙鏈抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係Fab。在一些實施例中，抗原結合片段係Fab'。在一些實施例中，抗原結合片段係$F(ab')_2$。在一些實施例中，抗原結合片段係Fv片段。在一些實施例中，抗原結合片段係經雙硫鍵穩定之Fv片段(disulfide stabilized Fv fragment, dsFv)。在一些實施例中，抗原結合片段係$(dsFv)_2$。在一些實施例中，抗原結合片段係雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')。在一些實施例中，抗原結合片段係經雙硫穩定之雙鏈抗體（ds雙鏈抗體）。在一些實施例中，抗原結合片段係單鏈抗體分子(scFv)。在一些實施例中，抗原結合片段係單域抗體(single domain antibody, sdAb)。在一些實施例中，抗原結合片段係scFv二聚體（二價雙鏈抗體）。在一些實施例中，抗原結合片段係由包含一或多個CDR之抗體之一部分形成之多特異性抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係二價域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係結合至抗原但不包含完整的抗體結構的抗體片段。

【0204】在具體實施例中，NKG2d抗體包含VH區及VL區。在一些實施例中，NKG2d抗體係單鏈抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係單

域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係駱駝源化單域抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係奈米抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體係VHH抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體係駱馬抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單鏈抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單域抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是奈米抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體不是VHH抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體不是駱馬抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係多特異性抗體。在其他實施例中，NKG2d係雙特異性抗體。在某些實施例中，多特異性抗體包含本文提供之NKG2d抗體之抗原結合片段。在其他實施例中，雙特異性抗體包含本文提供之NKG2d抗體之抗原結合片段。在一些實施例中，NKG2d抗體係促效性抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體活化NK細胞。在一些實施例中，NKG2d抗體調節NK細胞之活性。在一些實施例中，NKG2d抗體活化或不活化NK細胞之活性。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0205】在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Kabat編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Chothia編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據例示性編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Contact編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據IMGT編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序

列係根據AbM編號系統。本文中提供某些抗體實施例之6個CDR（VH CDR1至3及VL CDR1至3）之例示性組。其他CDR組係經設想且在本文提供之抗體實施例的範圍內。

【0206】 在一些實施例中，本文提供之抗體結合NKG2d。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:2之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:3之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:2之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:3之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，CDR1、CDR2、或CDR3係根據Kabat編號方案、IMGT編號方案、AbM編號方案、Chothia編號方案、Contact編號方案、或其組合判定。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。

【0207】 在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:4、5、及6之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:7、8、

及9之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:10、11、及12之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:13、14、及15之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:16、17、及18之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:19、20、及21之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:22、23、及24之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:25、26、及27之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:28、29、及30之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:31、32、及33之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0208】 在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO:2及/或SEQ ID NO:3之一或多個架構區。在一些實施例中，本文提供之抗體係人源化抗體。本文所述之架構區係基於CDR編號系統之邊界判定。換言之，若CDR係藉由例如Kabat、IMGT、或Chothia判定，則架構區係在自N端至C端呈FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4之形式的可變區中圍繞CDR的胺基酸殘基。例如，FR1定義為於CDR1胺基酸殘基N端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統

所定義，FR2定義為介於CDR1與CDR2胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，FR3定義為介於CDR2與CDR3胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，且FR4定義為於CDR3胺基酸殘基C端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義。

【0209】 在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:34之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:35之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:34之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:35之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，CDR1、CDR2、或CDR3係根據Kabat編號方案、IMGT編號方案、AbM編號方案、Chothia編號方案、Contact編號方案、或其組合判定。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【0210】 在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包

含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:36、37、及38之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:39、40、及41之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:42、43、及44之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:45、46、及47之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:48、49、及50之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:51、52、及53之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:54、55、及56之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:57、58、及59之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKG2d的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:60、61、及62之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:63、64、及65之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0211】在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO:34及/或SEQ ID NO:35之一或多個架構區。在一些實施例中，本文提供之抗體係人源化抗體。本文所述之架構區係基於CDR編號系統之邊界判定。換言之，若CDR係藉由例如Kabat、IMGT、或Chothia判定，則架構區係在自N端至C端呈FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4之形式的可變區中圍

繞CDR的胺基酸殘基。例如，FR1定義為於CDR1胺基酸殘基N端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，FR2定義為介於CDR1與CDR2胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，FR3定義為介於CDR2與CDR3胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，且FR4定義為於CDR3胺基酸殘基C端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義。

【0212】 在某些實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段包含相對於上文所述之抗體中任一者具有某一同一性百分比的胺基酸序列。

【0213】 兩個序列（例如，胺基酸序列或核酸序列）之間的同一性百分比之判定可使用數學演算法完成。用於比較兩個序列的數學演算法之非限制性實例係以下之演算法：Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268 (1990)，修飾如Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877 (1993)。此一演算法併入Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 215:403 (1990)之NBLAST及XBLAST程式中。可執行BLAST核苷酸搜索，其中NBLAST核苷酸程式參數設定為例如評分=100，字長=12以獲得與本文所述之核酸分子同源的核苷酸序列。可執行BLAST蛋白質搜索，其中XBLAST程式參數設定為例如評分50，字長=3以獲得與本文所述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為獲得缺口比對(gapped alignment)以實現比較目的，可利用如Altschul *et al.*, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402 (1997)中所述之Gapped BLAST。替代地，可使用PSI BLAST執行迭代搜索，其偵測分子之間的距離關係(*Id.*)。當利用

BLAST、Gapped BLAST、及PSI Blast程式時，可使用各別程式（例如，XBLAST及NBLAST）的預設參數（參見例如，全球資訊網上之美國國家生物技術資料中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)，ncbi.nlm.nih.gov）。用於比較序列之數學演算法之另一非限制性實例係Myers and Miller, CABIOS 4:11-17 (1998)之演算法。此一演算法合併至ALIGN程式（2.0版）中，其係GCG序列比對軟體套件之部分。當利用ALIGN程式來比較胺基酸序列時，可使用PAM120加權殘基表、缺口長度罰分12、及缺口罰分4。兩個序列之間的同一性百分比可使用與上文所述之技術類似的技術，在允許或不允許缺口的情況下判定。在計算同一性百分比時，一般僅計數精確匹配。

【0214】 在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:2具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH。在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:3具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含：與胺基酸序列SEQ ID NO:2具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH；及與胺基酸序列SEQ ID NO:3具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。

【0215】在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:34具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH。在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:35具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。在一些實施例中，提供一種抗NKG2d抗體，其包含：與胺基酸序列SEQ ID NO:34具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH；及與胺基酸序列SEQ ID NO:35具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。

【0216】在一些實施例中，具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性中任一者的VH或VL序列相對於參考序列含有取代（例如，保守性取代）、插入、或缺失，但包含該序列之抗體保留結合至NKG2d的能力。在一些實施例中，總計1至10個胺基酸已經取代、插入、及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入、或缺失發生在CDR外的區域中（亦即，FR中）。

【0217】在另一態樣中，本文提供一種抗體，其與本文所述之NKG2d抗體中任一者競爭結合至NKG2d。在另一態樣中，本文提供一種抗體，其結合至與本文所述之NKG2d抗體中任一者相同的表位。在另一

態樣中，提供一種NKG2d抗體，其結合NKG2d上之表位，該表位與本文所述之NKG2d抗體所結合的NKG2d上之表位重疊。

【0218】 在一個態樣中，提供一種抗體，其與NKG2d參考抗體競爭結合至NKG2d。在另一態樣中，提供一種NKG2d抗體，其結合至與NKG2d參考抗體相同的NKG2d表位。在另一態樣中，提供一種NKG2d抗體，其結合NKG2d上之表位，該表位與NKG2d參考抗體所結合的NKG2d上之表位重疊。

【0219】 在一個實施例中，NKG2d參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一個實施例中，NKG2d參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0220】 在一個態樣中，本文提供一種結合至NKp46的抗體。在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係人源化抗體。

【0221】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKp46且可調節

NK細胞活性的抗體。在一些實施例中，本文提供之NKp46抗體可調節NK細胞之接合。在一些實施例中，本文提供之NKp46抗體可活化NK細胞。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0222】 在某些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含：本文所述之抗體中任一者之VH區；及本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46抗體，其包含：本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。序列表、以及14至表15中提供本文提供之NKp46抗體之代表性VH及VL胺基酸序列，包括VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列。

【0223】 在一些實施例中，抗體係人源化抗體。在某些實施例中，抗體係IgG抗體。在其他實施例中，IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體。在某些實施例中，抗體係多價的。在其他實施例中，抗體能夠結合至少三種抗原。在一些實

施例中，抗體能夠結合至少五種抗原。

【0224】 在某些實施例中，提供一種NKp46抗體，其係完整抗體。在其他實施例中，提供一種NKp46抗體，其係NKp46抗體之抗原結合片段。在一些實施例中，NKp46抗體之抗原結合片段係功能性片段。在一些實施例中，抗原結合片段係雙鏈抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係Fab。在一些實施例中，抗原結合片段係Fab'。在一些實施例中，抗原結合片段係$F(ab')_2$。在一些實施例中，抗原結合片段係Fv片段。在一些實施例中，抗原結合片段係經雙硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)。在一些實施例中，抗原結合片段係$(dsFv)_2$。在一些實施例中，抗原結合片段係雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')。在一些實施例中，抗原結合片段係經雙硫穩定之雙鏈抗體（ds雙鏈抗體）。在一些實施例中，抗原結合片段係單鏈抗體分子(scFv)。在一些實施例中，抗原結合片段係單域抗體(sdAb)。在一些實施例中，抗原結合片段係scFv二聚體（二價雙鏈抗體）。在一些實施例中，抗原結合片段係由包含一或多個CDR之抗體之一部分形成之多特異性抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係二價域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係結合至抗原但不包含完整的抗體結構的抗體片段。

【0225】 在具體實施例中，NKp46抗體包含VH區及VL區。在一些實施例中，NKp46抗體係單鏈抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係單域抗體。在一些實施例中，抗原結合片段係駱駝源化單域抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係奈米抗體。在某些實施例中，NKp46抗體係VHH抗體。在某些實施例中，NKp46抗體係駱馬抗體。在一些實施例中，NKp46抗體不是單鏈抗體。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗

體。在一些實施例中，NKp46抗體不是奈米抗體。在某些實施例中，NKp46抗體不是VHH抗體。在某些實施例中，NKp46抗體不是駱馬抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係多特異性抗體。在其他實施例中，NKp46係雙特異性抗體。在某些實施例中，多特異性抗體包含本文提供之NKp46抗體之抗原結合片段。在其他實施例中，雙特異性抗體包含本文提供之NKp46抗體之抗原結合片段。在一些實施例中，NKp46抗體係促效性抗體。在某些實施例中，NKp46抗體活化NK細胞。在一些實施例中，NKp46抗體調節NK細胞之活性。在一些實施例中，NKp46抗體活化或不活化NK細胞之活性。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0226】在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Kabat編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Chothia編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據例示性編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據Contact編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據IMGT編號系統。在一些實施例中，VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3序列係根據AbM編號系統。本文中提供某些抗體實施例之6個CDR（VH CDR1至3及VL CDR1至3）之例示性組。其他CDR組係經設想且在本文提供之抗體實施例的範圍內。

【0227】在一些實施例中，本文提供之抗體結合NKp46。在一些實

施例中，結合NKp46的抗體包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:67之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:68之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:67之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:68之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，CDR1、CDR2、或CDR3係根據Kabat編號方案、IMGT編號方案、AbM編號方案、Chothia編號方案、Contact編號方案、或其組合判定。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【0228】 在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:69、70、及71之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:72、73、及74之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:75、76、及77之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:78、79、及80之VL

CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:81、82、及83之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:84、85、及86之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:87、88、及89之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:90、91、及92之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，結合NKp46的抗體包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:93、94、及95之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:96、97、及98之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0229】在一些實施例中，抗體進一步包含SEQ ID NO:67及/或SEQ ID NO:68之一或多個架構區。在一些實施例中，本文提供之抗體係人源化抗體。本文所述之架構區係基於CDR編號系統之邊界判定。換言之，若CDR係藉由例如Kabat、IMGT、或Chothia判定，則架構區係在自N端至C端呈FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4之形式的可變區中圍繞CDR的胺基酸殘基。例如，FR1定義為於CDR1胺基酸殘基N端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，FR2定義為介於CDR1與CDR2胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，FR3定義為介於CDR2與CDR3胺基酸殘基之間的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義，且

FR4定義為於CDR3胺基酸殘基C端的胺基酸殘基，如藉由例如Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義。

【0230】 在某些實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段包含相對於上文所述之抗體中任一者具有某一同一性百分比的胺基酸序列。在一些實施例中，提供一種抗NKp46抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:67具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH。在一些實施例中，提供一種抗NKp46抗體，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:68具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。在一些實施例中，提供一種抗NKp46抗體，其包含：與胺基酸序列SEQ ID NO:67具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VH；及與胺基酸序列SEQ ID NO:68具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性中任一者的VL。

【0231】 在一些實施例中，具有至少約75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性中任一者的VH或VL序列相對於參考序列含有取代（例如，保守性取代）、插入、或缺失，但包含該序列之抗體保留結合至NKp46的能力。在一些實施例中，總計1至10個胺基酸已經取代、插入、及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入、或缺失發生在CDR外的區域

中（亦即，FR中）。

【0232】在另一態樣中，本文提供一種抗體，其與本文所述之NKp46抗體中任一者競爭結合至NKp46。在另一態樣中，本文提供一種抗體，其結合至與本文所述之NKp46抗體中任一者相同的表位。在另一態樣中，提供一種NKp46抗體，其結合NKp46上之表位，該表位與本文所述之NKp46抗體所結合的NKp46上之表位重疊。

【0233】在一個態樣中，提供一種抗體，其與NKp46參考抗體競爭結合至NKp46。在另一態樣中，提供一種NKp46抗體，其結合至與NKp46參考抗體相同的NKp46表位。在另一態樣中，提供一種NKp46抗體，其結合NKp46上之表位，該表位與NKp46參考抗體所結合的NKp46上之表位重疊。

【0234】在一個實施例中，NKp46參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0235】本文提供之抗體可來自任何動物來源，包括鳥及哺乳動物（例如，人類、猴子、鼠類、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬、或雞）。在某些實施例中，本文提供之抗體係人類或人源化單株抗體。如本文所用，「人類」抗體包括具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列的抗體，且包括自人類免疫球蛋白庫或自由人類基因表現抗體之小鼠單離之抗體。

【0236】在某些實施例中，抗體係完全小鼠抗體。在某些實施例

中，抗體係小鼠-人類嵌合抗體。在某些實施例中，抗體係人源化抗體。在某些實施例中，抗體係完全人類抗體。在其他實施例中，本文提供之抗體係人源化抗體（例如，包含人類恆定區及架構區）。本文提供之抗體可係雙特異性、三特異性、或具有更多特異性。

【0237】 在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1000nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於100nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於50nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於40nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於30nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於20nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於10nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於9 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於8 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於7 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於6 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於5 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於4 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於3 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於2 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體

或抗原結合片段以小於0.1 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.01 nM之K_D結合NKG2d。K_D或K_D值亦可藉由所屬技術領域中之任何已知方法，例如使用生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)檢定，藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®或藉由使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000之Biacore®測量。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」、或「kon」亦可用上文所述之相同的生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000、或Biacore®TM-3000系統判定。在一具體實施例中，K_D藉由Biacore®檢定判定。在一些實施例中，NKG2d係人類NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係食蟹獼猴NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係大鼠NKG2d。在其他實施例中，NKG2d係小鼠NKG2d。

【0238】在其他實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1000nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於100nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於50nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於40nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於30nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於20nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於10nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於9 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於8 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體

或抗原結合片段以小於7 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於6 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於5 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於4 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於3 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於2 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.1 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.01 nM之K_D結合NKp46。K_D或K_D值亦可藉由所屬技術領域中之任何已知方法，例如使用生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)檢定，藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®或藉由使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000之Biacore®測量。「締合速率(on-rate/rate of association/association rate)」、或「kon」亦可用上文所述之相同的生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000、或Biacore®TM-3000系統判定。在一具體實施例中，K_D藉由Biacore®檢定判定。在一些實施例中，NKp46係人類NKp46。在一些實施例中，NKp46係食蟹獼猴NKp46。在一些實施例中，NKp46係大鼠NKp46。在其他實施例中，NKp46係小鼠NKp46。

【0239】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKG2d且可調節NK細胞活性的抗體。在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKG2d且可調節NKG2d表現免疫效應細胞活性的抗體。

【0240】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKp46且可調節NK細胞活性的抗體。

【0241】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKp46且可調節NKp46表現免疫效應細胞活性的抗體。在一些實施例中，NKp46表現免疫效應細胞係T細胞。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴細胞之黏膜群體。

【0242】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKp46且可調節T細胞活性的抗體。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴細胞之黏膜群體。

【0243】 在一些實施例中，本文所述之抗體可活化NK細胞。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約10%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約20%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約30%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約40%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約50%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約60%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約70%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約80%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約90%。在一些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約95%。在某些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約20%至約65%。在某些實施例中，本文所述之抗體活化NK細胞活性至少約30%至約65%。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0244】在一些實施例中，本文所述之抗體可促進NK細胞之IFNg產生。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少10%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少20%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少30%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少40%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少50%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少60%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少70%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少80%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少90%。在一些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少95%。在某些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少約20%至約65%。在某些實施例中，本文所述之抗體促進NK細胞之IFNg產生至少約30%至約65%。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

5.2.2. 多特異性分子

【0245】本文提供之多特異性分子包含能夠結合至NK細胞上存在之抗原的結合域。在一些實施例中，抗原係NKG2d。在一些實施例中，抗原係NKp46。在一些實施例中，第一結合域如上文所述或衍生自上文所述之抗體。

【0246】除上文所述之域以外，本文提供之多特異性分子包含能夠結合至第二抗原的額外域。在一些實施例中，第二結合域能夠結合至腫瘤

細胞上表現之抗原。在一些實施例中，第二結合域能夠結合至腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。在一些實施例中，第二結合域能夠結合至BCMA。在一些實施例中，第二結合域能夠結合至GPRC5d。

【0247】 腫瘤抗原係腫瘤細胞生產之可引發免疫反應，特別是T細胞介導之免疫反應的蛋白質。例示性腫瘤抗原包括但不限於神經膠瘤相關抗原、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、β-人類絨毛膜促性腺素、α胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)、凝集素反應性AFP、甲狀腺球蛋白、RAGE-1、MN-CAIX、人類端粒酶反轉錄酶、RU1、RU2 (AS)、腸羧基酯酶、mut hsp70-2、M-CSF、前列腺酶(prostase)、前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-la、p53、前列腺素(prostein)、PSMA、HER2/neu、生存素(survivin)、及端粒酶、前列腺癌腫瘤抗原-1 (telomerase, prostate-carcinoma tumor antigen-1, PCTA-1)、MAGE、ELF2M、嗜中性球彈性蛋白酶、ephrinB2、胰島素生長因子(insulin growth factor, IGF)-I、IGF-II、IGF-I受體、及間皮素。

【0248】 在一些實施例中，腫瘤抗原包含與惡性腫瘤相關之一或多種抗原癌症表位。惡性腫瘤表現多種蛋白質，其可充當免疫攻擊之目標抗原。此等分子包括但不限於組織特異性抗原，諸如黑色素瘤中之MART-1、酪胺酸酶、及gp100；及前列腺癌中之前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase, PAP)及前列腺特異性抗原(PSA)。其他目標分子屬於轉形相關分子之群組，諸如致癌基因HER2/Neu/ErbB-2。又另一組目標抗原係癌胚胎抗原，諸如癌胚抗原(CEA)。

【0249】 在一些實施例中，腫瘤抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。TSA對於腫瘤細胞係獨特的且不發生在體內其他細胞

上。TAA相關抗原對於腫瘤細胞不是獨特的，且相反，亦在未能誘導針對抗原的免疫耐受狀態的條件下在正常細胞上表現。抗原在腫瘤上之表現可在使免疫系統能夠對抗原由有反應的條件下發生。TAA可係在胎兒發育期間，當免疫系統未成熟且不能有反應時在正常細胞上表現之抗原，或者其可係通常在正常細胞上以極低水準存在但在腫瘤細胞上以高得多的水準表現的抗原。

【0250】 TSA或TAA抗原之非限制性實例包括：分化抗原諸如MART-1/MelanA (MART-I)、gp 100 (Pmel 17)、酪胺酸酶、TRP-1、TRP-2、及腫瘤特異性多系抗原諸如MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15；經過度表現之胚胎抗原諸如CEA；經過度表現之致癌基因及經突變之腫瘤抑制基因諸如p53、Ras、HER2/neu；由染色體易位產生之獨特腫瘤抗原；諸如BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR；以及病毒抗原，諸如艾司坦-巴爾病毒抗原EBVA及人類乳突病毒(HPV)抗原E6及E7。

【0251】 在一些實施例中，本文提供之多特異性分子係多特異性抗體。本文提供之抗體包括但不限於合成抗體、單株抗體、經重組生產之抗體、人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體等。

【0252】 特定而言，本文提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，即含有免疫特異性結合至抗原的抗原結合部位的分子。本文提供之免疫球蛋白分子可屬於免疫球蛋白分子之任何類型（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及IgY）、類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）或子類別。在一些實施例中，抗體係IgG抗體。在一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。在一些實施例中，

IgG抗體係IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

【0253】在本文提供之各種多特異性分子一些實施例中，包含抗體之變體及/或衍生物，其包括保留特異性結合至表位的能力的抗體片段。在本文提供之各種多特異性分子之其他實施例中，第一結合域及/或第二結合域係抗體之變體及/或衍生物，其包括保留特異性結合至表位的能力的抗體片段。例示性片段包括：Fab片段（含有抗原結合域且包含由雙硫鍵橋聯之輕鏈及重鏈之一部分的抗體片段）；Fab'（含有單一抗結合域之抗體片段，其包含Fab及通過鉸鏈區的重鏈之額外部分）；F(ab')2（在重鏈之鉸鏈區中由鏈內雙硫鍵接合之兩個Fab'分子；Fab'分子可導向朝向相同或不同表位）；雙特異性Fab（具有兩個抗原結合域之Fab分子，其各者可導向至不同表位）；包含可變區之單鏈Fab鏈，亦稱為scFv（藉由10至25個胺基酸之鏈連接在一起的抗體之單一輕鏈及重鏈之可變抗原結合決定區）；經雙硫鍵連接之Fv或dsFv（藉由雙硫鍵連接在一起的抗體之單一輕鏈及重鏈之可變抗原結合決定區）；駱駝源化VH（抗體之單一重鏈之可變抗原結合決定區，在其中處於VH界面的一些胺基酸係天然存在之駱駝抗體之重鏈中存在之胺基酸）；雙特異性scFv（具有兩個抗原結合域之scFv或dsFv分子，其各者可導向至不同表位）；雙鏈抗體（當第一scFv之VH域與第二scFv之VL域組裝，且第一scFv之VL域與第二scFv之VH域組裝時形成之二聚化scFv；雙鏈抗體之兩個抗原結合區可導向朝向相同或不同表位）；三鏈抗體（三聚化scFv，以類似於雙鏈抗體之形式形成，但其中在單一複合物中產生三個抗原結合域；三個抗原結合域可導向朝向相同或不同表位）；及四鏈抗體（四聚化scFv，以類似於雙鏈抗體之形式形成，但其中在單一複合物中產生四個抗原結合域；四個抗原結合域

可導向朝向相同或不同表位）。抗體之衍生物亦包括抗體組合部位之一或多個CDR序列。當存在二或更多個CDR序列時，CDR序列可在支架上連接在一起。在某些實施例中，本文提供之抗體包含單鏈Fv(「scFv」)。scFv係包含抗體之VH及VL域之抗體片段，其中此等域存在於單一多肽鏈中。通常，scFv多肽進一步包含VH與VL域之間的多肽連接子，其使scFv能夠形成抗原結合之所欲結構。關於scFv之綜述，參見Pluckthun in **The Pharmacology of Monoclonal Antibodies**, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)。

【0254】在具體實施例中，結合至NKG2d的抗體包含VH區及VL區。在一些實施例中，NKG2d抗體係單鏈抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係單域抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係奈米抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體係VHH抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體係駱馬抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單鏈抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單域抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體不是奈米抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體不是VHH抗體。在某些實施例中，NKG2d抗體不是駱馬抗體。在一些實施例中，NKG2d抗體係多特異性抗體。在其他實施例中，NKG2d抗體係雙特異性抗體。在某些實施例中，多特異性抗體包含本文提供之NKG2d抗體之抗原結合片段。在其他實施例中，雙特異性抗體包含本文提供之NKG2d抗體之抗原結合片段。

【0255】在具體實施例中，本文提供一種結合NKG2d之多特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係四特異性抗體。在一個實施例中，多特異性NKG2d抗體包含：(a)結合NKG2d之

第一結合域、及(b)結合至第二目標之第二結合域。在一個實施例中，多特異性NKG2d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至第二目標；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKG2d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至第二目標；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0256】 在某些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至不是NKG2d的第二目標。在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至第二目標，該第二目標結合至腫瘤細胞上表現之抗原。在一些實施例中，第二結合域結合至BCMA。在一些實施例中，第二結合域結合至GPRC5d。

【0257】 在某些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VH區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d結合的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合域，該結合域具有：本文所述之抗體中任一者之VH區；及本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合

域，該結合域具有所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKG2d雙特異性抗體，其包含結合至NKG2d的結合域，該結合域具有：本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0258】在某些實施例中，抗NKG2d抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗BCMA抗體之VH區；及本文提供之抗BCMA抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至

BCMA的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗BCMA抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文提供之抗BCMA抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0259】 在某些實施例中，抗NKG2d抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區；及本文提供之抗GPRC5d抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，抗NKG2d雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗GPRC5d抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文提供之抗GPRC5d抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0260】 在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域如上文所述或

衍生自上文所述之抗體。在本文提供之多特異性抗體之一些具體實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:4、5、及6之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:7、8、及9之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:10、11、及12之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:13、14、及15之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:16、17、及18之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:19、20、及21之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:22、23、及24之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:25、26、及27之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:28、29、及30之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:31、32、及33之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:2之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、

及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:3之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:2之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:3之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH。在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:2具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:3具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:2具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:3具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0261】在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID

NO:36、37、及38之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:39、40、及41之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:42、43、及44之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:45、46、及47之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:48、49、及50之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:51、52、及53之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:54、55、及56之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:57、58、及59之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:60、61、及62之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:63、64、及65之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:34之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:35之VL CDR1、VL

CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:34之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:35之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:34具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:35具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:34具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:35具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0262】在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0263】 在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKG2d抗原。在一些實施例中，第一結合域結合NKG2d表位。在一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKG2d。在一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之抗原的結合部位。在一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之表位的結合部位。在一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。

【0264】 在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其與本文所述之NKG2d抗體中任一者競爭結合至NKG2d。在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其結合至與本文所述之NKG2d抗體中任一者相同的表位。在另一態樣中，提供一種多特異性NKG2d抗體，其結合NKG2d上之表位，該表位與本文所述之NKG2d抗體所結合的NKG2d上之表位重疊。

【0265】 在一個態樣中，提供一種多特異性抗體，其與NKG2d參考

抗體競爭結合至NKG2d。在另一態樣中，提供一種多特異性NKG2d抗體，其結合至與NKG2d參考抗體相同的NKG2d表位。在另一態樣中，提供一種多特異性NKG2d抗體，其結合NKG2d上之表位，該表位與NKG2d參考抗體所結合的NKG2d上之表位重疊。

【0266】 在一個實施例中，NKG2d參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一個實施例中，NKG2d參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0267】 在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d抗原，且第三目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d抗原，且第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原，且第四目

標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d抗原，第三目標不是NKG2d抗原，且第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d表位，且第三目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d表位，且第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位，且第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標不是NKG2d表位，第三目標不是NKG2d表位，且第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標係BCMA。在本文提供之多特異性NKG2d抗體之一些實施例中，第二目標係GPRC5d。

【0268】本文提供之多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，本文提供之多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致NK細胞之活化。在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至存在於癌細胞表面上之癌症抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤特異性抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤相

關抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係新抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKG2d及癌細胞表面上之抗原時，癌細胞遭殺滅。

【0269】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至BCMA。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，BCMA係在細胞表面上。在某些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上，且BCMA係在細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKG2d及細胞表面上之BCMA時，在表面上具有BCMA之細胞遭殺滅。在一些實施例中，BCMA係在癌細胞表面上。在某些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上，且BCMA係在癌細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKG2d及癌細胞表面上之BCMA時，癌細胞遭殺滅。在某些實施例中，設想包含任何本文提供之NKG2d抗體作為第一結合域的雙特異性抗體。此外，在某些實施例中，亦設想包含下列之雙特異性抗體：任何本文提供之NKG2d抗體作為第一結合域；及第二結合域，其結合至BCMA。

【0270】 在一些實施例中，本文提供之多特異性抗體係雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至BCMA，其中結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:101、102、及103之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:104、

105、及106之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:107、108、及109之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:110、111、及112之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:113、114、及115之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:116、117、及118之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:119、120、及121之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:122、123、及124之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:125、126、及127之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:128、129、及130之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:100具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:100具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0271】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，GPRC5d係在細胞表面上。在某些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表

面上，且GPRC5d係在細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKG2d及細胞表面上之GPRC5d時，在表面上具有GPRC5d之細胞遭殺滅。在一些實施例中，GPRC5d係在癌細胞表面上。在某些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上，且GPRC5d係在癌細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKG2d及癌細胞表面上之GPRC5d時，癌細胞遭殺滅。在某些實施例中，設想包含任何本文提供之NKG2d抗體作為第一結合域的雙特異性抗體。此外，在某些實施例中，亦設想包含下列之雙特異性抗體：任何本文提供之NKG2d抗體作為第一結合域；及第二結合域，其結合至GPRC5d。

【0272】在一些實施例中，本文提供之多特異性抗體係雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d，其中結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:133、134、及135之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:136、137、及138之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:139、140、及141之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:142、143、及144之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:145、146、及147之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:148、149、及150之VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:151、152、及153之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:154、155、及156之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:157、158、及159之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:160、161、及162之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特

異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:131具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:132具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:131具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:132具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0273】 在具體實施例中，提供一種多特異性抗體，其包含呈孔中鈕(knob-in-hole)形式的本文提供之NKG2d抗體。在具體實施例中，提供一種雙特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKG2d抗體。在具體實施例中，提供一種三特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKG2d抗體。在具體實施例中，提供一種四特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKG2d抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，製造多特異性抗體之其他形式及方法在所屬技術領域中亦係已知的且經設想。在一些實施例中，本文提供之NKG2d抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0274】在某些實施例中，本文提供之多特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；及第二結合域，其結合至第二表位，其中第一NKG2d表位及第二表位不相同。在某些實施例中，本文提供之雙特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；及第二結合域，其結合至第二表位，其中第一NKG2d表位及第二表位不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其結合至第二表位；及第三結合域，其結合至第三表位，其中第一NKG2d表位、第二表位、及第三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其結合至第二表位；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中第一NKG2d表位、第二表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施例中，本文提供之多特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；及第二結合域，其結合至第二抗原，其中第一NKG2d抗原及第二抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之雙特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；及第二結合域，其結合至第二抗原，其中第一NKG2d抗原及第二抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其結合至第二抗原；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中第一NKG2d抗原、第二抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異

性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其結合至第二抗原；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中第一NKG2d抗原、第二抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在一具體實施例中，本文提供之NKG2d抗體或其抗原結合片段特異性結合至NKG2d。

【0275】 在一些實施例中，多特異性抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0276】 在某些實施例中，NKG2d多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKG2d上之第一表位及第二目標抗原之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其結合至第二目標抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至第二目標抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至第二目標抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結合至第二目標抗原上之第二表位。

【0277】在具體實施例中，NKG2d抗原係在NK細胞表面上。在某些實施例中，第二目標抗原不是NKG2d。NKG2d多特異性抗體與存在NK細胞表面上之NKG2d的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，NKG2d多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0278】在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至NKG2d；及第二結合域，其結合至BCMA（「多特異性NKG2d/BCMA抗體」）。在一些實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體係四特異性抗體。

【0279】在一些實施例中，本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至BCMA。在一個實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至BCMA；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至BCMA；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0280】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列

的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。

【0281】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【0282】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據

Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0283】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKG2d。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之抗原的結合部位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之表位的結合部位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。

【0284】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序

列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。

【0285】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0286】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域結合BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域結合BCMA表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域特異性結合至BCMA。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對BCMA之抗原的結合部位。在一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對BCMA之表位的結合部位。在一些實施例中，BCMA係存在於腫瘤細胞表面上。

【0287】在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原，且第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA抗原，且第四目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位，且第四目標不是NKG2d表位。在本文提

供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是BCMA表位。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA表位，且第四目標不是BCMA表位。

【0288】 在一具體實施例中，目標係來自哺乳動物。在一具體實施例中，目標係來自大鼠。在一具體實施例中，目標係來自小鼠。在一具體實施例中，目標係來自靈長類動物。在一具體實施例中，目標係來自人類。

【0289】 在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的多特異性NKG2d/BCMA抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的雙特異性NKG2d/BCMA抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的三特異性抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的四特異性抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，製造多特異性抗體之其他形式及方法在所屬技術領域中亦係已知的且經設想。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/BCMA抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/BCMA抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/BCMA抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/BCMA雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0290】 在某些實施例中，本文提供之三特異性NKG2d/BCMA抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA表位的本文提供之BCMA抗體；及第三結合域，其結合至第三表位，其中NKG2d表位、BCMA表位、及第

三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA表位的本文提供之BCMA抗體；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中NKG2d表位、BCMA表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA抗原的本文提供之BCMA抗體；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中NKG2d抗原、BCMA抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體，其結合至NKG2d抗原；第二結合域，其包含結合至BCMA抗原的本文提供之BCMA抗體；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中NKG2d抗原、BCMA抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之某些實施例中，結合至NKG2d的第一結合域特異性結合至NKG2d。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之其他實施例中，結合至BCMA的第二結合域特異性結合至BCMA。在本文提供之多特異性NKG2d/BCMA抗體之又其他實施例中，結合至NKG2d的第一結合域特異性結合至NKG2d，且結合至BCMA的第二結合域特異性結合至BCMA。

【0291】 在一些實施例中，多特異性NKG2d/BCMA抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單

域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0292】在某些實施例中，NKG2d/BCMA多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKG2d上之第一表位及位於BCMA上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其結合至BCMA抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至BCMA抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至BCMA抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結合至BCMA抗原上之第二表位。

【0293】在具體實施例中，NKG2d抗原係在NK細胞表面上。在具體實施例中，BCMA抗原係在腫瘤細胞表面上。NKG2d/BCMA多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d及存在於腫瘤細胞上之BCMA的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKG2d/BCMA多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d及存在於腫瘤細胞表面上之BCMA的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0294】在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至NKG2d；及第二結合域，其結合至GPRC5d（「多特異性NKG2d/GPRC5d抗體」）。在一些實施例中，多特異性

NKG2d/GPRC5d抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體係四特異性抗體。

【0295】 在一個實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d。在一個實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKG2d；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0296】 在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之

胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL。

【0297】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH。在本文提供之多特異性

NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【0298】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKG2d的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0299】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKG2d表位。在

本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKG2d。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之抗原的結合部位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKG2d之表位的結合部位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，NKG2d係存在於NK細胞表面上。

【0300】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH。在

本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。

【0301】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0302】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域結合GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域結合GPRC5d表位。

在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域特異性結合至GPRC5d。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對GPRC5d之抗原的結合部位。在一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對GPRC5d之表位的結合部位。在一些實施例中，GPRC5d係存在於腫瘤細胞表面上。

【0303】在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d抗原，且第四目標不是NKG2d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d抗原，且第四目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKG2d表位，且第四目標不是NKG2d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d表位。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是GPRC5d表位。在本文提供之多特異性NKG2d

GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d表位，且第四目標不是GPRC5d表位。

【0304】在一具體實施例中，目標係來自哺乳動物。在一具體實施例中，目標係來自大鼠。在一具體實施例中，目標係來自小鼠。在一具體實施例中，目標係來自靈長類動物。在一具體實施例中，目標係來自人類。

【0305】在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的多特異性NKG2d/GPRC5d抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的雙特異性NKG2d/GPRC5d抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的三特異性抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的四特異性抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，製造多特異性抗體之其他形式及方法在所屬技術領域中亦係已知的且經設想。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/GPRC5d抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/GPRC5d抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/GPRC5d抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKG2d/GPRC5d雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0306】在某些實施例中，本文提供之三特異性NKG2d/GPRC5d抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d表位的本文提供之GPRC5d抗體；及第三結合域，其結合至第三表位，其中NKG2d表位、GPRC5d表位、及第三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包

含：第一結合域，其包含結合至NKG2d表位的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d表位的本文提供之GPRC5d抗體；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中NKG2d表位、GPRC5d表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKG2d抗原的本文提供之NKG2d抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d抗原的本文提供之GPRC5d抗體；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中NKG2d抗原、GPRC5d抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體，其結合至NKG2d抗原；第二結合域，其包含結合至GPRC5d抗原的本文提供之GPRC5d抗體；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中NKG2d抗原、GPRC5d抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之某些實施例中，結合至NKG2d的第一結合域特異性結合至NKG2d。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之其他實施例中，結合至GPRC5d的第二結合域特異性結合至GPRC5d。在本文提供之多特異性NKG2d/GPRC5d抗體之又其他實施例中，結合至NKG2d的第一結合域特異性結合至NKG2d，且結合至GPRC5d的第二結合域特異性結合至GPRC5d。

【0307】 在一些實施例中，多特異性NKG2d/GPRC5d抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKG2d抗體不是單

域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0308】 在某些實施例中，NKG2d/GPRC5d多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKG2d上之第一表位及位於GPRC5d上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至GPRC5d抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKG2d抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結合至GPRC5d抗原上之第二表位。

【0309】 在具體實施例中，NKG2d抗原係在NK細胞表面上。在具體實施例中，GPRC5d抗原係在腫瘤細胞表面上。NKG2d/GPRC5d多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d及存在於腫瘤細胞上之GPRC5d的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKG2d/GPRC5d多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKG2d及存在於腫瘤細胞表面上之GPRC5d的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0310】 在具體實施例中，NKp46抗體包含VH區及VL區。在一些實施例中，NKp46抗體係單鏈抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係單域抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係奈米抗體。在某些實施例中，

NKp46抗體係VHH抗體。在某些實施例中，NKp46抗體係駱馬抗體。在一些實施例中，NKp46抗體不是單鏈抗體。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗體。在一些實施例中，NKp46抗體不是奈米抗體。在某些實施例中，NKp46抗體不是VHH抗體。在某些實施例中，NKp46抗體不是駱馬抗體。在一些實施例中，NKp46抗體係多特異性抗體。在其他實施例中，NKp46係雙特異性抗體。在某些實施例中，多特異性抗體包含本文提供之NKp46抗體之抗原結合片段。在其他實施例中，雙特異性抗體包含本文提供之NKp46抗體之抗原結合片段。

【0311】 在具體實施例中，本文提供一種結合NKp46之多特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係四特異性抗體。在一個實施例中，多特異性NKp46抗體包含：(a)結合NKp46之第一結合域、及(b)結合至第二目標之第二結合域。在一個實施例中，多特異性NKp46抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至第二目標；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKp46抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至第二目標；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0312】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至不是NKp46的第二目標。在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至第二目標，該第二目標結合至腫瘤細胞上表現之抗原。在一些實施例中，第二結合域

結合至BCMA。在一些實施例中，第二結合域結合至GPRC5d。

【0313】 在某些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VH區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46結合的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有：本文所述之抗體中任一者之VH區；及本文所述之抗體中任一者之VL區。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，本文提供一種抗NKp46雙特異性抗體，其包含結合至NKp46的結合域，該結合域具有：本文所述之抗體中任一者之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文所述之抗體中任一者之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0314】 在某些實施例中，抗NKp46抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL

CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗BCMA抗體之VH區；及本文提供之抗BCMA抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗BCMA抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至BCMA的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗BCMA抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文提供之抗BCMA抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0315】在某些實施例中，抗NKp46抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區、VL區、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之

VL區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗GPRC5d抗體之VH區；及本文提供之抗GPRC5d抗體之VL區。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有本文提供之抗GPRC5d抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在一些實施例中，抗NKp46雙特異性抗體進一步包含結合至GPRC5d的第二結合域，該第二結合域具有：本文提供之抗GPRC5d抗體之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及本文提供之抗GPRC5d抗體之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。

【0316】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域如上文所述或衍生自上文所述之抗體。在本文提供之多特異性抗體之一些具體實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:69、70、及71之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:72、73、及74之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:75、76、及77之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:78、79、及80之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:81、82、及83之VH CDR1、VH

CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:84、85、及86之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:87、88、及89之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:90、91、及92之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:93、94、及95之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:96、97、及98之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:67之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:68之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:67之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:68之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具

有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:67具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:68具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:67具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:68具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0317】在一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothi編號系統。在一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0318】在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKp46抗原。在一些實施例中，第一結合域結合NKp46表位。在一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKp46。在一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之抗原的結合部位。在一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之表位的結合部位。在一些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。

【0319】在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其與本文所述之NKp46抗體中任一者競爭結合至NKp46。在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其結合至與本文所述之NKp46抗體中任一者相同的表位。在另一態樣中，提供一種多特異性NKp46抗體，其結合NKp46上之表位，該表位與本文所述之NKp46抗體所結合的NKp46上之表位重疊。

【0320】在一個態樣中，提供一種多特異性抗體，其與NKp46參考抗體競爭結合至NKp46。在另一態樣中，提供一種多特異性NKp46抗體，其結合至與NKp46參考抗體相同的NKp46表位。在另一態樣中，提供一種多特異性NKp46抗體，其結合NKp46上之表位，該表位與NKp46參考抗體所結合的NKp46上之表位重疊。

【0321】在一個實施例中，NKp46參考抗體包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。

【0322】在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46抗原，且第三目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46抗原，且第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原，且第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46抗原，第三目標不是NKp46抗原，且第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46表位，且第三目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46表位，且第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位，且第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標不是NKp46表位，第三目標不是NKp46表位，且第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，第二目標係BCMA。在本文提供之多特異性NKp46抗體之一些實施例中，

第二目標係GPRC5d。

【0323】本文提供之多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，本文提供之多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致NK細胞之活化。在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至存在於癌細胞表面上之癌症抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤特異性抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤相關抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係新抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKp46。在一些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKp46及癌細胞表面上之抗原時，癌細胞遭殺滅。

【0324】本文提供之多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，本文提供之多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致T細胞之活化。在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至存在於癌細胞表面上之癌症抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤特異性抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係腫瘤相關抗原。在一些實施例中，癌細胞表面上之抗原係新抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKp46。在一些實施例中，NKp46係存在

於T細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至T細胞表面上之NKp46及癌細胞表面上之抗原時，癌細胞遭殺滅。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴細胞之黏膜群體。

【0325】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至BCMA。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKp46。在一些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，BCMA係在細胞表面上。在某些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上，且BCMA係在細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKp46及細胞表面上之BCMA時，在表面上具有BCMA之細胞遭殺滅。在一些實施例中，BCMA係在癌細胞表面上。在某些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上，且BCMA係在癌細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKp46及細胞表面上之BCMA時，癌細胞遭殺滅。在某些實施例中，設想包含任何本文提供之NKp46抗體作為第一結合域的雙特異性抗體。此外，在某些實施例中，亦設想包含下列之雙特異性抗體：任何本文提供之NKp46抗體作為第一結合域；及第二結合域，其結合至BCMA。

【0326】 在一些實施例中，本文提供之多特異性抗體係雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至BCMA，其中結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:101、102、及103之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:104、

105、及106之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:107、108、及109之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:110、111、及112之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:113、114、及115之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:116、117、及118之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:119、120、及121之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:122、123、及124之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:125、126、及127之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:128、129、及130之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:100具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:99具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:100具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0327】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d。在某些實施例中，雙特異性抗體之第一結合域特異性結合NKp46。在一些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。在一些實施例中，GPRC5d係在細胞表面上。在某些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上，且

GPRC5d係在細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKp46及細胞表面上之GPRC5d時，在表面上具有GPRC5d之細胞遭殺滅。在一些實施例中，GPRC5d係在癌細胞表面上。在某些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上，且GPRC5d係在癌細胞表面上。在一些實施例中，當雙特異性抗體結合至NK細胞表面上之NKp46及癌細胞表面上之GPRC5d時，癌細胞遭殺滅。在某些實施例中，設想包含任何本文提供之NKp46抗體作為第一結合域的雙特異性抗體。此外，在某些實施例中，亦設想包含下列之雙特異性抗體：任何本文提供之NKp46抗體作為第一結合域；及第二結合域，其結合至GPRC5d。

【0328】 在一些實施例中，本文提供之多特異性抗體係雙特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d，其中結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:133、134、及135之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:136、137、及138之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:139、140、及141之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:142、143、及144之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:145、146、及147之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:148、149、及150之VL CDR1、VL CDR2、及VL

CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:151、152、及153之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:154、155、及156之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:157、158、及159之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有胺基酸序列SEQ ID NO:160、161、及162之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特

異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:131具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:132具有至少95%同一性的胺基酸序列。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：VH，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:131具有至少95%同一性的胺基酸序列；及VL，其包含與胺基酸序列SEQ ID NO:132具有至少95%同一性的胺基酸序列。

【0329】 在具體實施例中，提供一種多特異性抗體，其包含呈孔中鈕(knob-in-hole)形式的本文提供之NKp46抗體。在具體實施例中，提供一種雙特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKp46抗體。在具體實施例中，提供一種三特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKp46抗體。在具體實施例中，提供一種四特異性抗體，其包含呈孔中鈕形式的本文提供之NKp46抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，製造多特異性抗體之其他形式及方法在所屬技術領域中亦係已知的且經設想。在一些實施例中，本文提供之NKp46抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0330】 在某些實施例中，本文提供之多特異性抗體包含：第一結

合域，其包含結合至第一NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；及第二結合域，其結合至第二表位，其中第一NKp46表位及第二表位不相同。在某些實施例中，本文提供之雙特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；及第二結合域，其結合至第二表位，其中第一NKp46表位及第二表位不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其結合至第二表位；及第三結合域，其結合至第三表位，其中第一NKp46表位、第二表位、及第三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其結合至第二表位；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中第一NKp46表位、第二表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施例中，本文提供之多特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；及第二結合域，其結合至第二抗原，其中第一NKp46抗原及第二抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之雙特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；及第二結合域，其結合至第二抗原，其中第一NKp46抗原及第二抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其結合至第二抗原；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中第一NKp46抗原、第二抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至第一NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其結

合至第二抗原；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中第一NKp46抗原、第二抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在一具體實施例中，本文提供之NKp46抗體或其抗原結合片段特異性結合至NKp46。

【0331】 在一些實施例中，多特異性抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0332】 在某些實施例中，NKp46多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKp46上之第一表位及第二目標抗原之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其結合至第二目標抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至第二目標抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至第二目標抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結合至第二目標抗原上之第二表位。

【0333】 在具體實施例中，NKp46抗原係在NK細胞表面上。在某

些實施例中，第二目標抗原不是NKp46。NKp46多特異性抗體與存在NK細胞表面上之NKp46的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0334】 在具體實施例中，NKp46抗原係在T細胞表面上。在某些實施例中，第二目標抗原不是NKp46。NKp46多特異性抗體與存在T細胞表面上之NKp46的結合、及與存在於第二目標細胞表面上之第二目標抗原的結合可例如導致第二目標細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46的結合、及與第二目標抗原的結合可例如導致T細胞之活化。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴細胞。

【0335】 在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至NKp46；及第二結合域，其結合至BCMA（「多特異性NKp46/BCMA抗體(multispecific NKp46/BCMA antibody)」）。在一些實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗體係四特異性抗體。

【0336】 在一些實施例中，本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至BCMA。在一個實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至BCMA；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗

體包含：(a)第一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至BCMA；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0337】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【0338】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例

中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0339】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKp46。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之抗原的結合部位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之表位的第一結合部位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一

些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。

【0340】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:99之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:100之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:99之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:100之VL。

【0341】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第

二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，結合BCMA的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0342】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域結合BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域結合BCMA表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域特異性結合至BCMA。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對BCMA之抗原的結合部位。在一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對BCMA之表位的結合部位。在一些實施例中，BCMA係存在於腫瘤細胞表面上。

【0343】在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性

NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原，且第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA抗原，且第四目標不是BCMA抗原。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位，且第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第四目標不是BCMA表位。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之一些實施例中，第三目標不是BCMA表位，且第四目標不是BCMA表位。

【0344】在一具體實施例中，目標係來自哺乳動物。在一具體實施例中，目標係來自大鼠。在一具體實施例中，目標係來自小鼠。在一具體實施例中，目標係來自靈長類動物。在一具體實施例中，目標係來自人類。

【0345】在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的多特異性NKp46/BCMA抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的雙特異性NKp46/BCMA抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的三特異性抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的四特異性抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將

其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，多特異性抗體之其他形式及製備方法亦係所屬技術領域中已知的且考慮在內。在一些實施例中，本文提供之NKp46/BCMA抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/BCMA抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/BCMA抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/BCMA雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0346】在某些實施例中，本文提供之三特異性NKp46/BCMA抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA表位的本文提供之BCMA抗體；及第三結合域，其結合至第三表位，其中NKp46表位、BCMA表位、及第三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA表位的本文提供之BCMA抗體；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中NKp46表位、BCMA表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至BCMA抗原的本文提供之BCMA抗體；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中NKp46抗原、BCMA抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體，其結合至NKp46抗原；第二結合域，其包含結合至BCMA抗原的本文提供之BCMA抗體；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中NKp46抗原、BCMA抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之某些實施例中，

結合至NKp46的第一結合域特異性結合至NKp46。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之其他實施例中，結合至BCMA的第二結合域特異性結合至BCMA。在本文提供之多特異性NKp46/BCMA抗體之又其他實施例中，結合至NKp46的第一結合域特異性結合至NKp46，且結合至BCMA的第二結合域特異性結合至BCMA。

【0347】 在一些實施例中，多特異性NKp46/BCMA抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0348】 在某些實施例中，NKp46/BCMA多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKp46上之第一表位及位於BCMA上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其結合至BCMA抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至BCMA抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/BCMA抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至BCMA抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結

合至BCMA抗原上之第二表位。

【0349】 在具體實施例中，NKp46抗原係在NK細胞表面上。在具體實施例中，BCMA抗原係在腫瘤細胞表面上。NKp46/BCMA多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞上之BCMA的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46/BCMA多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞表面上之BCMA的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0350】 在具體實施例中，NKp46抗原係在T細胞表面上。在某些實施例中，BCMA抗原係在腫瘤細胞表面上。NKp46/BCMA多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞上之BCMA的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46/BCMA多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞表面上之BCMA的結合可例如導致T細胞之活化。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴樣細胞。

【0351】 在另一態樣中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：第一結合域，其結合至NKp46；及第二結合域，其結合至GPRC5d（「多特異性NKp46/GPRC5d抗體(multispecific NKp46/GPRC5d antibody)」）。在一些實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體係雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體係三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體係四特異性抗體。

【0352】 在一些實施例中，本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d。在一個實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體包含：(a)第

一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d；及(c)第三結合域，其結合至第三目標。在一個實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體包含：(a)第一結合域，其結合NKp46；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d；(c)第三結合域，其結合至第三目標；及(d)第四結合域，其結合至第四目標。

【0353】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：(i) VH，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域包含：

具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【0354】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合NKp46的第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0355】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域結合NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域特異性結合至NKp46。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL

CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之抗原的結合部位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第一結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對NKp46之表位的第一結合部位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，NKp46係存在於NK細胞表面上。

【0356】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：(i) VH，其包含分別具有SEQ ID NO:131之VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3；及(ii) VL，其包含分別具有SEQ ID NO:132之VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3之胺基酸序列的VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:132之VL。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:131之VH；及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:132之VL。

【0357】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Kabat編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Chothia編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據AbM編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據Contact編號系統。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，結合GPRC5d的第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3胺基酸序列係根據IMGT編號系統。

【0358】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域結合GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域結合GPRC5d表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域特異性結合至GPRC5d。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對GPRC5d之抗原的結合部位。在

一些實施例中，第二結合域之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及VL CDR3形成針對GPRC5d之表位的結合部位。在一些實施例中，GPRC5d係存在於腫瘤細胞表面上。

【0359】在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46抗原，且第四目標不是NKp46抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d抗原，且第四目標不是GPRC5d抗原。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是NKp46表位，且第四目標不是NKp46表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第四目標不是GPRC5d表位。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之一些實施例中，第三目標不是GPRC5d表位，且第四目標不是GPRC5d表位。

【0360】在一具體實施例中，目標係來自哺乳動物。在一具體實施例中，目標係來自大鼠。在一具體實施例中，目標係來自小鼠。在一具體

實施例中，目標係來自靈長類動物。在一具體實施例中，目標係來自人類。

【0361】在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的多特異性NKp46/GPRC5d抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的雙特異性NKp46/GPRC5d抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的三特異性抗體。在具體實施例中，提供一種呈孔中鈕形式的四特異性抗體。可以使用所屬技術領域中熟知的方法（例如，將scFv添加至N端或C端）將其他特異性添加至呈孔中鈕形式的抗體。此外，多特異性抗體之其他形式及製備方法亦係所屬技術領域中已知的且考慮在內。在一些實施例中，本文提供之NKp46/GPRC5d抗體包含於雙特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/GPRC5d抗體包含於三特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/GPRC5d抗體包含於四特異性抗體中。在一些實施例中，本文提供之NKp46/GPRC5d雙特異性抗體包含於多特異性抗體中。

【0362】在某些實施例中，本文提供之三特異性NKp46/GPRC5d抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d表位的本文提供之GPRC5d抗體；及第三結合域，其結合至第三表位，其中NKp46表位、GPRC5d表位、及第三表位不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46表位的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d表位的本文提供之GPRC5d抗體；第三結合域，其結合至第三表位；及第四結合域，其結合至第四表位，其中NKp46表位、GPRC5d表位、第三表位、及第四表位不相同。在某些實施

例中，本文提供之三特異性抗體包含：第一結合域，其包含結合至NKp46抗原的本文提供之NKp46抗體；第二結合域，其包含結合至GPRC5d抗原的本文提供之GPRC5d抗體；及第三結合域，其結合至第三抗原，其中NKp46抗原、GPRC5d抗原、及第三抗原不相同。在某些實施例中，本文提供之四特異性抗體，其結合至NKp46抗原；第二結合域，其包含結合至GPRC5d抗原的本文提供之GPRC5d抗體；第三結合域，其結合至第三抗原；及第四結合域，其結合至第四抗原，其中NKp46抗原、GPRC5d抗原、第三抗原、及第四抗原不相同。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之某些實施例中，結合至NKp46的第一結合域特異性結合至NKp46。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之其他實施例中，結合至GPRC5d的第二結合域特異性結合至GPRC5d。在本文提供之多特異性NKp46/GPRC5d抗體之又其他實施例中，結合至NKp46的第一結合域特異性結合至NKp46，且結合至GPRC5d的第二結合域特異性結合至GPRC5d。

【0363】 在一些實施例中，多特異性NKp46/GPRC5d抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第一結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區，且第二結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，NKp46抗體不是單域抗體或奈米抗體。在一些實施例中，第三結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，第四結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0364】 在某些實施例中，NKp46/GPRC5d多特異性抗體或其抗原結合片段結合至位於NKp46上之第一表位及位於GPRC5d上之第二表位。

在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原；及(b)第二結合域，其特異性結合至GPRC5d抗原。在一些實施例中，本文提供一種多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其結合至GPRC5d抗原上之第二表位。在一些實施例中，本文提供一種多特異性抗體，其包含：(a)第一結合域，其特異性結合至NKp46抗原上之第一表位；及(b)第二結合域，其特異性結合至GPRC5d抗原上之第二表位。

【0365】 在具體實施例中，NKp46抗原係在NK細胞表面上。在具體實施例中，GPRC5d抗原係在腫瘤細胞表面上。NKp46/GPRC5d多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞上之GPRC5d的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46/GPRC5d多特異性抗體與存在於NK細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞表面上之GPRC5d的結合可例如導致NK細胞之活化。

【0366】 在具體實施例中，NKp46抗原係在T細胞表面上。在某些實施例中，GPRC5d抗原係在腫瘤細胞表面上。NKp46/GPRC5d多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞上之GPRC5d的結合可例如導致腫瘤細胞之殺滅。在其他實施例中，NKp46/GPRC5d多特異性抗體與存在於T細胞表面上之NKp46及存在於腫瘤細胞表面上之GPRC5d的結合可例如導致T細胞之活化。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴樣細胞。

【0367】在一些具體實施例中，本文提供在下文第7節中生成之雙特異性抗體，例如，如下文表21及表22中所示。

【0368】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:2之第一VH及SEQ ID NO:3之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:99之第二VH及SEQ ID NO:100之第二VL。

【0369】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:2之第一VH及SEQ ID NO:3之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:131之第二VH及SEQ ID NO:132之第二VL。

【0370】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:34之第一VH及SEQ ID NO:35之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:99之第二VH及SEQ ID NO:100之第二VL。

【0371】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:34之第一VH及SEQ ID NO:35之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:131之第二VH及SEQ ID NO:132之第二VL。

【0372】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:67之第一VH及SEQ ID NO:68之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:99之第二VH及SEQ ID NO:100之第二VL。

【0373】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含：

第一抗原結合域，其結合至NK細胞上之抗原，包含SEQ ID NO:67之第一VH及SEQ ID NO:68之第一VL；及第二結合域，其結合至腫瘤抗原，包含SEQ ID NO:131之第二VH及SEQ ID NO:132之第二VL。

【0374】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:164之第一多肽、SEQ ID NO:163之第二多肽、及SEQ ID NO:165之第三多肽。

【0375】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:164之第一多肽、SEQ ID NO:163之第二多肽、及SEQ ID NO:174之第三多肽。

【0376】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:168之第一多肽、SEQ ID NO:169之第二多肽、及SEQ ID NO:165之第三多肽。

【0377】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:173之第一多肽、SEQ ID NO:170之第二多肽、及SEQ ID NO:165之第三多肽。

【0378】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:168之第一多肽、SEQ ID NO:169之第二多肽、及SEQ ID NO:174之第三多肽。

【0379】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:173之第一多肽、SEQ ID NO:170之第二多肽、及SEQ ID NO:174之第三多肽。

【0380】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:177之第一多肽、SEQ ID NO:163之第二多肽、及SEQ ID

NO:180之第三多肽。

【0381】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:194之第一多肽、SEQ ID NO:163之第二多肽、及SEQ ID NO:196之第三多肽。

【0382】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:166之第一多肽及SEQ ID NO:163之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:166之多肽及兩個各自包含SEQ ID NO:163之多肽。

【0383】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:167之第一多肽及SEQ ID NO:163之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:167之多肽及兩個各自包含SEQ ID NO:163之多肽。

【0384】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:171之第一多肽及SEQ ID NO:170之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:171之多肽及兩個各自包含SEQ ID NO:170之多肽。

【0385】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:172之第一多肽及SEQ ID NO:169之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:172之多肽及兩個各自包含SEQ ID NO:169之多肽。

【0386】在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:175之第一多肽及SEQ ID NO:170之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:175之多肽及兩個各自包

含SEQ ID NO:170之多肽。

【0387】 在一些實施例中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含SEQ ID NO:176之第一多肽及SEQ ID NO:169之第二多肽。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個各自包含SEQ ID NO:176之多肽及兩個各自包含SEQ ID NO:169之多肽。

【0388】 本文提供之抗體可來自任何動物來源，包括鳥及哺乳動物（例如，人類、猴子、鼠類、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬、或雞）。在某些實施例中，本文提供之抗體係人類或人源化單株抗體。如本文所用，「人類」抗體包括具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列的抗體，且包括自人類免疫球蛋白庫或自由人類基因表現抗體之小鼠單離之抗體。

【0389】 在某些實施例中，抗體係完全小鼠抗體。在某些實施例中，抗體係小鼠-人類嵌合抗體。在某些實施例中，抗體係人源化抗體。在某些實施例中，抗體係完全人類抗體。在其他實施例中，本文提供之抗體係人源化抗體（例如，包含人類恆定區及架構區）。本文提供之抗體可係雙特異性、三特異性、或具有更多特異性。

【0390】 在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1000nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於100nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於50nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於40nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於30nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於20nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於10nM

之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於9 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於8 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於7 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於6 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於5 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於4 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於3 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於2 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.1 nM之K_D結合NKG2d。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.01 nM之K_D結合NKG2d。K_D或K_D值亦可藉由所屬技術領域中之任何已知方法，例如使用生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)檢定，藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®或藉由使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000之Biacore®測量。「締合速率(on-rate)」、或「締合速率(rate of association)」、或「締合速率(association rate)」、或「kon」亦可用上文所述之相同的生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000、或Biacore®TM-3000系統判定。在一具體實施例中，K_D藉由Biacore®檢定判定。在一些實施例中，NKG2d係人類NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係食蟹獼猴NKG2d。在一些實施例中，NKG2d係大鼠NKG2d。在其他實施例中，NKG2d係小鼠NKG2d。

【0391】在其他實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1000nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於100nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於50nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於40nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於30nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於20nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於10nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於9 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於8 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於7 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於6 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於5 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於4 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於3 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於2 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於1 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.1 nM之K_D結合NKp46。在一些實施例中，本文提供之抗體或抗原結合片段以小於0.01 nM之K_D結合NKp46。K_D或K_D值亦可藉由所屬技術領域中之任何已知方法，例如使用生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)檢定，藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®

或藉由使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000之Biacore®測量。「締合速率(on-rate)」、或「締合速率(rate of association)」、或「締合速率(association rate)」、或「kon」亦可用上文所述之相同的生物層干涉術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術，使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000、或Biacore®TM-3000系統判定。在一具體實施例中，K_D藉由Biacore®檢定判定。在一些實施例中，NKp46係人類NKp46。在一些實施例中，NKp46係食蟹獼猴NKp46。在一些實施例中，NKp46係大鼠NKp46。在其他實施例中，NKp46係小鼠NKp46。

【0392】 本揭露中可使用所屬技術領域中已知的任何多特異性抗體平台或形式，包括所屬技術領域中之任何已知的雙特異性抗體形式。

【0393】 在一些實施例中，本文提供之多特異性抗體係雙鏈抗體、交叉抗體(cross-body)、或經由如本文所述之受控Fab臂交換所獲得之多特異性抗體。

【0394】 在一些實施例中，多特異性抗體包括類IgG分子，其具有促進異二聚化的互補CH3域；重組類IgG雙靶向分子，其中該分子之兩側各包含至少兩種不同抗體之Fab片段或該Fab片段的一部分；IgG融合分子，其中全長IgG抗體係融合至額外Fab片段或Fab片段之部分；Fc融合分子，其中單鏈Fv分子或經穩定之雙鏈抗體係融合至重鏈恆定域、Fc區或其部分；Fab融合分子，其中不同之Fab片段係融合在一起；基於ScFv之抗體及基於雙鏈抗體之抗體及重鏈抗體（例如，域抗體、奈米抗體），其中不同單鏈Fv分子或不同雙鏈抗體或不同重鏈抗體（例如，域抗體、奈米抗體）係融合至彼此或融合至另一個蛋白質或載劑分子。

【0395】 在一些實施例中，具有互補CH3域分子之類IgG分子包括

Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotech)、Knobs-into-Holes (Genentech)、CrossMAbs (Roche)、及靜電匹配者(electrostatically-matched) (Amgen)、LUZ-Y (Genentech)、股交換工程改造域抗體(Strand Exchange Engineered Domain body, SEEDbody) (EMD Serono)、Biclonic (Merus)、及DuoBody (Genmab A/S)。

【0396】在一些實施例中，重組類IgG雙靶向分子包括Dual Targeting (DT)-Ig (GSK/Domantis)、二合一抗體(Two-in-one Antibody) (Genentech)、交聯單株抗體(Cross-linked Mabs) (Karmanos Cancer Center)、mAb2 (F-Star)及CovX-body (CovX/Pfizer)。

【0397】在一些實施例中，IgG融合分子包括雙可變域(Dual Variable Domain, DVD)-Ig (Abbott)、類IgG雙特異性抗體(IgG-like Bispecific) (ImClone/Eli Lilly)、Ts2Ab (MedImmune/AZ)、及BsAb (Zymogenetics)、HERCULES (Biogen Idec)、及TvAb (Roche)。

【0398】在一些實施例中，Fc融合分子可包括ScFv/Fc Fusions (Academic Institution)、SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS)、Dual Affinity Retargeting Technology (Fc-DART) (MacroGenics)、及Dual $(ScFv)_2$-Fab (National Research Center for Antibody Medicine--China)。

【0399】在一些實施例中，Fab融合雙特異性抗體包括$F(ab)_2$ (Medarex/AMGEN)、Dual-Action或Bis-Fab (Genentech)、Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics)、Bivalent Bispecific (Biotecnol)、及Fab-Fv (UCB-Celltech)。基於ScFv之抗體、基於雙鏈抗體之抗體及域抗體包括但不限於Bispecific T Cell Engager (BiTE) (Micromet)、Tandem

Diabody (Tandab) (Affimed)、Dual Affinity Retargeting Technology (DART) (MacroGenics)、Single-chain Diabody (Academic)、TCR-like Antibodies (AIT, ReceptorLogics)、Human Serum Albumin ScFv Fusion (Merrimack)及COMBODY (Epigen Biotech)、雙靶向奈米抗體(Ablynx)、僅雙靶向重鏈域抗體(dual targeting heavy chain only domain antibody)。

【0400】本文提供之全長雙特異性抗體可例如使用兩個單特異性二價抗體之間的Fab臂交換（或半分子交換）來產生，其藉由於各半分子中之重鏈CH3界面引入取代，以利於兩個具有不同特異性之抗體半分子的異二聚體在活體外無細胞環境中或者使用共表現形成。該Fab臂交換反應係雙硫鍵異構化反應及CH3域之解離-締合的結果。親本單特異性抗體之鉸鏈區中的重鏈雙硫鍵經還原。親本單特異性抗體中之一者之所得游離半胱胺酸與第二親本單特異性抗體分子之半胱胺酸殘基形成重鏈間雙硫鍵，且同時親本抗體之CH3域藉由解離-締合而釋放且重新形成。Fab臂之CH3域可經工程改造以利於異二聚化而非同二聚化。所得產物係具有兩個Fab臂或半分子之雙特異性抗體，這兩個Fab臂或半分子各自結合不同表位。已知且考慮了製備多特異性抗體之其他方法。

【0401】如本文所用之「同二聚化(homodimerization)」係指兩條具有同一的CH3胺基酸序列之重鏈之交互作用。如本文所用之「同二聚體(homodimer)」係指具有兩條有同一的CH3胺基酸序列之重鏈的抗體。

【0402】如本文所用之「異二聚化(heterodimerization)」係指兩條具有非同一的CH3胺基酸序列之重鏈之交互作用。如本文所用之「異二聚體(heterodimer)」係指具有兩條具有非同一的CH3胺基酸序列之重鏈的抗

體。

【0403】可使用「孔中鈕」策略（參見例如PCT公開案第WO2006/028936號）生成全長雙特異性抗體。簡言之，在人類IgG中形成CH3域界面之選定胺基酸可在影響CH3域交互作用的位置處突變，以促進異二聚體形成。將具有小側鏈之胺基酸（孔）引入特異性結合第一抗原之抗體的重鏈中，並將具有大側鏈之胺基酸（鈕）引入特異性結合第二抗原之抗體的重鏈中。在兩個抗體之共表現之後，具有「孔」之重鏈與具有「鈕」之重鏈優先交互作用而導致異二聚體形成。形成鈕和孔之例示性CH3取代對係（表現為第一重鏈之第一CH3域中的經修飾位置/第二重鏈之第二CH3域中的經修飾位置）：T366Y/F405A、T366W/ F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S及T366W/T366S_L368A_Y407V。

【0404】可使用其他策略，諸如使用靜電交互作用促進重鏈異二聚化，其藉由取代在一個CH3表面之帶正電荷的殘基及在第二CH3表面之帶負電荷的殘基來實現，如在美國專利公開案第US2010/0015133號；美國專利公開案第US2009/0182127號；美國專利公開案第US2010/028637號；或美國專利公開案第US2011/0123532號中所述。在其他策略中，異二聚化可藉由下列取代來促進（表現為第一重鏈之第一CH3域中的經修飾之位置/第二重鏈之第二CH3域中的經修飾之位置）：L351Y_F405AY407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F、或T350V_L351Y_F405A Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W，如在美國

專利公開案第US2012/0149876號或美國專利公開案第US2013/0195849號中所述。

【0405】除上文所述之方法之外，根據PCT專利公開案第WO2011/131746號中所述之方法，本文提供之雙特異性抗體可在無細胞環境中體外產生，其藉由在兩個單特異性同二聚體抗體之CH3區中引入非對稱突變，且在還原條件中（以讓雙硫鍵異構化）自兩個親本單特異性同二聚體抗體形成雙特異性異二聚體抗體來實現。在該等方法中，第一單特異性二價抗體及第二單特異性二價抗體係經工程改造以在CH3域具有某些促進異二聚體穩定性的取代；該等抗體係在足以讓鉸鏈區中之半胱胺酸進行雙硫鍵異構化的還原條件下一起培養；從而藉由Fab臂交換來產生該雙特異性抗體。孵育條件可任選地經回復為非還原條件。可使用的例示性還原劑係2-巰基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(DTT)、二硫赤藻糖醇(DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸、及β-巰基乙醇，還原劑較佳係選自由下列所組成之群組：2-巰基乙胺、二硫蘇糖醇、及參(2-羧乙基)膦。例如，可使用在至少20℃之溫度下，在存在至少25 mM 2-MEA之情況下或在存在至少0.5 mM二硫蘇糖醇之情況下，在5至8之pH下（例如在7.0之pH下或在7.4之pH下）孵育至少90 min。

【0406】在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體，其中雙特異性抗體係處於雙足支架組態。在一些實施例中，多特異性抗體係處於雙足支架組態的雙特異性抗體，其中第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。在一些實施例中，第一結合域結合至存在於NK細胞上之抗原。在一些實施例中，第一結合域結合至NKG2d。在一些實施例中，第一結合域結合至NKp46。在一些實施例中，第二結合域結合至存在於腫瘤

細胞上之抗原。在一些實施例中，第二結合域結合至BCMA。在一些實施例中，第二結合域結合至GPRC5d。

【0407】 在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體，其中雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。在一些實施例中，多特異性抗體係處於Morrison支架組態的雙特異性抗體，其中第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。在一些實施例中，第一結合域結合至存在於NK細胞上之抗原。在一些實施例中，第一結合域結合至NKG2d。在一些實施例中，第一結合域結合至NKp46。在一些實施例中，第二結合域結合至存在於腫瘤細胞上之抗原。在一些實施例中，第二結合域結合至BCMA。在一些實施例中，第二結合域結合至GPRC5d。

【0408】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，Fc區包含IgG1緘默突變。在一些實施例中，Fc區包含AAS突變。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，Fc區包含用於增強抗體之效應功能的突變。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，Fc區包含CDC强化突變。在一些實施例中，Fc區包含K248E及T437R突變。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的。

【0409】 在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKG2d且可調節NK細胞活性的抗體。在一些實施例中，本文提供特異性結合至NKp46且可調節NK細胞活性的抗體。

【0410】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至

NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在具體實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0411】 在一些實施例中，本文所述之結合至NKG2d的多特異性抗體活化NK細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKG2d的多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKG2d的多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之NKG2d；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在具體實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之NKG2d；及第二結合域，其結合至腫瘤細胞上之第二抗原。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0412】 在一些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體活化NK細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之NKp46；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在具體實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導對腫瘤細胞的

NK細胞依賴性細胞毒性，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之NKp46；及第二結合域，其結合至腫瘤細胞上之第二抗原。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0413】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體結合至NKp46表現免疫細胞上表現之NKp46。在一些實施例中，NKp46表現免疫細胞係T細胞。在一些實施例中，T細胞係γδT細胞。在一些實施例中，T細胞係先天性淋巴細胞之黏膜群體。

【0414】 在一些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體可活化NKp46表現免疫細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體接觸NKp46表現免疫細胞或將其導向至目標細胞。在某些實施例中，本文所述之結合至NKp46的多特異性抗體接觸NKp46表現免疫細胞或將其導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NKp46表現免疫細胞上之NKp46；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在具體實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導對腫瘤細胞的NKp46表現免疫細胞依賴性細胞毒性，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NKp46表現免疫細胞上之NKp46；及第二結合域，其結合至腫瘤細胞上之第二抗原。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0415】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體可藉由通過活化NK細胞受體及Fc受體而起作用來活化NK細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體接觸NK細胞或將其導向至腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體藉由通過活化NK細胞受體及Fc受體而起作用來誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性。在某些實施例中，本文

所述之多特異性抗體誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性，即使多特異性抗體之Fc區包含IgG1靜默突變亦如此。

【0416】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體可在免疫抑制腫瘤環境中活化NK細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體在免疫抑制腫瘤環境中接觸NK細胞或將其導向至腫瘤細胞。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體在免疫抑制腫瘤環境中誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體在免疫抑制腫瘤環境中誘導對腫瘤細胞的NK細胞依賴性細胞毒性，即使多特異性抗體之Fc區包含IgG1靜默突變亦如此。

【0417】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體不對NK細胞產生有害作用。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體缺乏抗NK細胞細胞毒性。在一些實施例中，具有WT IgG1主鏈之本文所述之多特異性抗體不造成NK細胞之CDC殺滅。在一些實施例中，具有CDC增強突變組（例如，K248E/T437R）之本文所述之多特異性抗體不造成NK細胞之CDC殺滅。在一些實施例中，多特異性抗體係NKp46 x BCMA雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係NKG2d x BCMA雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係NKp46 x GPRC5d雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體係NKG2d x GPRC5d雙特異性抗體。

【0418】 在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於25%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於20%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於15%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於10%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘

導小於5%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於3%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於2%的NK細胞裂解。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體誘導小於1%的NK細胞裂解。

【0419】在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約10%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約20%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約30%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約40%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約50%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約60%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約70%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約80%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約90%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約95%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約95%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約20%至約65%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體活化NK細胞活性至少約30%至約65%。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0420】在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之

IFNg產生至少10%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少20%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少30%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少40%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少50%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少60%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少70%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少80%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少90%。在一些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少95%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少約15%至約65%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少20%至約65%。在某些實施例中，本文所述之多特異性抗體促進NK細胞之IFNg產生至少30%至約65%。在具體實施例中，NK細胞係人類NK細胞。

【0421】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少10%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少20%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少30%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少40%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少

50%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少60%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少70%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少80%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少90%。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少95%。在本文提供之多特異性抗體之某些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少約15%至約65%。在本文提供之多特異性抗體之某些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少約20%至約65%。在本文提供之多特異性抗體之某些實施例中，多特異性抗體誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性至少約30%至約65%。

【0422】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依

賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0423】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，IC_{50}係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0424】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體以小於約2000 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體以小於約1000 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，多特異性抗體以小於約500 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約300 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約100 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約50 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約20 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約15 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。在一些實施例中，多特異性抗體以小於約10 pM之EC_{50}體外誘導對腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【0425】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，EC_{50}係用NK效應細胞及表現第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【0426】 在本文提供之多特異性抗體之一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約10比1。在本文提供之多特異性抗體之一些實

施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。在一些實施例中，效應細胞與目標細胞比係約1:1。在某些實施例中，效應細胞與目標細胞比可例如係0.01:1、0.02:1、0.03:1、0.04:1、0.05:1、0.06:1、0.07:1、0.08:1、0.09:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、或10:1。在某些實施例中，多特異性抗體或其抗原結合片段之濃度係約0.000005 ng/mL、約0.00005 ng/mL、約0.0005、約0.005 ng/mL、約0.01 ng/mL、約0.02 ng/mL、約0.03 ng/mL、約0.04 ng/mL、約0.05 ng/mL、約0.06 ng/mL、約0.07 ng/mL、約0.08 ng/mL、約0.09 ng/mL、約0.1 ng/mL、約0.5 ng/mL、約1.0 ng/mL、約10 ng/mL、約20 ng/mL、約30 ng/mL約40 ng/mL、約50 ng/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、或約1000 ng/mL。

5.2.3. 單株抗體

【0427】 本揭露之抗體可係單株抗體或衍生自單株抗體。單株抗體可使用首先由Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495-97描述之融合瘤方法製成，或可藉由重組DNA方法（參見例如美國專利第4,816,567號）製成。

【0428】 在融合瘤方法中，如上所述將小鼠或其他適當的宿主動物（諸如倉鼠）免疫以引發生產或能夠生產抗體的淋巴細胞，該等抗體將特異性結合至用於免疫的蛋白質。替代地，淋巴細胞可係體外免疫。免疫之後，將淋巴細胞單離，然後使用合適的融合劑（諸如聚乙二醇）與骨髓瘤細胞株融合，以形成融合瘤細胞(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 59-103 (1986))。

【0429】 將因此製備之融合瘤細胞接種並使其生長於合適的培養基

中，在某些實施例中，培養基含有一或多種抑制未經融合之親本骨髓瘤細胞（亦稱為融合夥伴）之生長或存活的物質。例如，若親本骨髓瘤細胞缺乏次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶（HGPRT或HPRT），則融合瘤之選擇性培養基一般將包括次黃嘌呤、胺蝶呤、及胸苷（HAT培養基），其等阻止缺乏HGPRT之細胞之生長。

【0430】 例示性融合夥伴骨髓瘤細胞係有效地融合、支持經選擇之產抗體細胞穩定高水準地產生抗體、且對針對未經融合之親本細胞選擇的選擇性培養基敏感的細胞。例示性骨髓瘤細胞系係鼠類骨髓瘤株，諸如SP-2及衍生物，例如可購自美國典型培養物保藏中心(Manassas, VA)之X63-Ag8-653細胞以及衍生自可購自沙克研究所細胞分配中心(Salk Institute Cell Distribution Center) (San Diego, CA)之MOPC-21及MPC-11小鼠腫瘤的細胞。亦已針對人類單株抗體之產生對人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞系進行描述（Kozbor, 1984, *Immunol.* 133:3001-05；及Brodeur *et al.*, 1987, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications* 51-63）。

【0431】 檢定融合瘤細胞生長的培養基中針對抗原的單株抗體之產生。融合瘤細胞生產之單株抗體之結合特異性藉由免疫沉澱或藉由體外結合檢定（諸如RIA或ELISA）判定。單株抗體之結合親和力可例如藉由Munson *et al.*, 1980, *Anal. Biochem.* 107:220-39中所述之Scatchard分析判定。

【0432】 一旦識別了生產具有所欲之特異性、親和力、及/或活性的抗體的融合瘤細胞，便可藉由限制性稀釋程序對殖株進行次選殖，且藉由標準方法（上述Goding）使其生長。用於此目的之合適的培養基包括例

如DMEM或RPMI-1640培養基。此外，融合瘤細胞可例如藉由將細胞i.p.注射至小鼠中而呈動物之腹水腫瘤來體內生長。

【0433】 將次殖株分泌之單株抗體藉由習知抗體純化程序適當地自培養基、腹水、或血清單離，抗體純化程序諸如例如親和層析法（例如，使用蛋白A或蛋白G-瓊脂糖）或離子交換層析法、羥磷灰石(hydroxylapatite)層析法、凝膠電泳、透析等。

【0434】 編碼單株抗體的DNA易於使用習知程序（例如，藉由使用能夠特異性結合至編碼鼠類抗體之重鏈及輕鏈的基因的寡核苷酸探針）單離並定序。融合瘤細胞可充當此類DNA之來源。一旦分離，便可將DNA放置於表現載體中，然後將其轉染至宿主細胞中以獲得在重組宿主細胞中單株抗體之合成，宿主細胞諸如大腸桿菌細胞、猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞或不以其他方式生產抗體蛋白質的骨髓瘤細胞。關於編碼抗體的DNA在細菌中重組表現的綜述論文包括Skerra *et al.*, 1993, Curr. Opinion in Immunol. 5:256-62及Plückthun, 1992, Immunol. Revs. 130:151-88。

【0435】 在另一實施例中，單株抗體或抗體片段可自使用例如Antibody Phage Display: Methods and Protocols (O'Brien and Aitken eds., 2002)中所述之技術生成之抗體噬菌體庫單離。在噬菌體顯示方法中，功能性抗體域顯示於細帶編碼它們的多核苷酸的噬菌體粒子表面上。可用於製備本文所述之抗體的噬菌體顯示方法之實例包括以下中所揭示者：Brinkman *et al.*, 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50；Ames *et al.*, 1995, J. Immunol. Methods 184:177-186；Kettleborough *et al.*, 1994, Eur. J. Immunol. 24:952-958；Persic *et al.*, 1997, Gene 187:9-18；Burton

et al., 1994, Advances in Immunology 57:191-280；PCT申請案第PCT/GB91/O1 134號；國際公開案第WO 90/02809號、第WO 91/10737號、第WO 92/01047號、第WO 92/18619號、第WO 93/1 1236號、第WO 95/15982號、第WO 95/20401號、及第WO97/13844號；以及美國專利第5,698,426號、第5,223,409號、第5,403,484號、第5,580,717號、第5,427,908號、第5,750,753號、第5,821,047號、第5,571,698號、第5,427,908號、第5,516,637號、第5,780,225號、第5,658,727號、第5,733,743號、及第5,969,108號。

【0436】 原則上，藉由篩選含有顯示融合至噬菌體外殼蛋白的抗體可變區(Fv)之各種片段的噬菌體之噬菌體庫選擇合成抗體殖株。針對所欲之抗原篩選此類噬菌體庫。表現能夠結合至所欲之抗原的Fv片段的殖株吸附至抗原且因此與庫中非結合殖株分離。然後將結合殖株自抗原沖提，且其可進一步藉由抗原吸附/沖提之額外循環富集。

【0437】 可變域可呈單鏈Fv (scFv)片段（其中VH及VL通過短的可撓性肽共價連接）或呈Fab（其中其等各自融合至恆定域且非共價地交互作用）功能性地顯示於噬菌體上，如例如Winter *et al.*, 1994, Ann. Rev. Immunol. 12:433-55中所述。

【0438】 VH及VL基因之組庫可藉由PCR單獨選殖且在噬菌體庫中隨機重組，然後可如上述Winter *et al.*中所述針對抗原結合殖株對其進行搜索。來自經免疫之來源之庫提供針對免疫原的高親和力抗體，而無需構築融合瘤。替代地，幼稚組庫(naive repertoire)可經選殖以便提供針對廣泛多種非自體以及自體抗原的人類抗體之單一來源而不進行任何免疫，如Griffiths *et al.*, 1993, EMBO J 12:725-34所述。最終，幼稚庫亦可藉由自

幹細胞選殖未經重排之V基因區段，且使用含有隨機序列之PCR引子以編碼高度可變的CDR3區並完成體外重排來合成製得，如例如Hoogenboom and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 227:381-88所述。

【0439】 庫之篩選可藉由所屬技術領域中已知的各種技術完成。例如，NKG2d或NKp46（例如，NKG2d或NKp46多肽、片段、或表位）可用於塗佈吸附盤之各孔，在貼附至吸附盤或用於細胞分選之宿主細胞上表現，接合至生物素以用於用經鏈親和素塗佈之珠粒的捕捉，或用於淘選展示庫的任何其他方法中。具有慢解離動力學（例如，良好的結合親和力）的抗體之選擇可藉由使用如Bass *et al.*, 1990, Proteins 8:309-14及WO 92/09690中所述之長時間洗滌及單價噬菌體顯示以及使用Marks *et al.*, 1992, Biotechnol. 10:779-83中所述之低抗原塗佈密度來促進。

【0440】 可藉由設計合適的抗原篩選程序來選擇所關注之噬菌體殖株，接著使用VH及/或VL序列（例如Fv序列）、或來自VH及VL序列的各種CDR序列，自所關注之噬菌體殖株及合適的恆定區（例如Fc）序列（描述於上述Kabat, *et al.*中）建構全長抗體殖株來獲得抗體。

【0441】 本文所述之抗體亦可例如包括嵌合抗體。嵌合抗體係抗體之不同部分衍生自不同免疫球蛋白分子的分子。例如，嵌合抗體可含有融合至人類抗體之恆定區的小鼠或大鼠單株抗體之可變區。用於產生嵌合抗體之方法係所屬技術領域中已知的。參見例如Morrison, 1985, Science 229:1202；Oi *et al.*, 1986, BioTechniques 4:214；Gillies *et al.*, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202；及美國專利第5,807,715號、第4,816,567號、第4,816,397號、及第6,331,415號。

【0442】 使用諸如本文所述者技術生產之抗體或抗原結合片段可使

用標準的、眾所周知的技術來單離。例如，抗體或抗原結合片段可適當地藉由習知免疫球蛋白純化程序（諸如，例如，蛋白A-瓊脂糖、羥磷灰石層析法、凝膠電泳、透析、或親和層析法）自例如培養基、腹水、血清、細胞裂解產物、合成反應材料、或其類似者分離。如本文所用，「經單離」或「經純化」之抗體實質上不含來自抗體來源的細胞或組織來源的細胞材料或其他蛋白質，或者當化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學品。

5.2.4. 抗體片段

【0443】 本揭露提供了包含結合至例如NKG2d及NKp46的抗體片段的抗體（例如，多特異性抗體）。

【0444】 已針對抗體片段之生產開發出各種技術。傳統上，此等片段經由完整抗體之蛋白水解消化獲得（參見例如，Morimoto *et al.*, 1992, J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-17；及BBrennan *et al.*, 1985, Science 229:81-83）。然而，這些片段現在可直接由重組宿主細胞生產。Fab、Fv、及scFv抗體片段全部可在大腸桿菌或酵母細胞中表現且自其分泌，因此允許容易地產生大量此等片段。抗體片段可自上文所討論之抗體噬菌體庫單離。替代地，Fab'-SH片段可直接自大腸桿菌回收並經化學偶合，以形成F(ab')2片段(Carter *et al.*, 1992, Bio/Technology 10:163-67)。根據另一方法，F(ab')2片段可直接自重組宿主細胞培養物單離。包含挽救受體(salvage receptor)結合表位殘基之體內半衰期增加的Fab及F(ab')2片段描述於例如美國專利第5,869,046號中。所屬技術領域中具有通常知識者將清楚明白其他用於產生抗體片段之技術。在某些實施例中，抗體係單鏈Fv片段(scFv)（參見例如WO 93/16185；美國專利第5,571,894號及第

5,587,458號）。Fv及scFv具有缺乏恆定區的完整組合部位；因此，其等可適合於在體內使用期間減少之非特異性結合。可構築scFv融合蛋白以得到在scFv之胺基或羧基端的效應蛋白之融合（參見例如上述Borrebaeck ed.）。抗體片段亦可係「線性抗體(linear antibody)」，如上文引用之參考文獻中所述。此類線性抗體片段可係單特異性或多特異性的，諸如雙特異性的。

【0445】 較小的抗體來源之結合結構係單獨的可變域（V域），亦稱為單可變域抗體(single variable domain antibody, sdAb)。某些類型的生物體，駱駝及軟骨魚，具有高親和力單V樣域，其安裝於Fc等效域結構上，作為其免疫系統之一部分。（Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101；及Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49）。V樣域（在駱駝中稱為VhH且在鯊魚中稱為V-NAR）一般顯示長表面環，其允許目標抗原之腔之穿透。其等亦藉由掩蓋疏水性表面區塊(patch)來穩定經單離之VH域。

【0446】 此等VhH及V-NAR域已用於工程改造sdAb。已使用自噬菌體庫選擇及導致穩定的高結合VL及VH來源之域的其他方法設計了人類V域變體。

【0447】 本文提供之抗體包括但不限於免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如，含有結合至例如NKG2d或NKp46表位的抗原結合部位的分子。本文提供之免疫球蛋白可以屬於免疫球蛋白分子之任何類別（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、及IgA）或任何子類別（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2）。在一些實施例中，抗體係IgG抗體。在一些實施例中，IgG抗體係IgG1抗體。在一些實施例

中，IgG抗體係IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

【0448】 抗體之變體及衍生物包括保留結合至例如NKG2d或NKp46表位的能力的抗體功能片段。例示性功能片段包括：Fab片段（例如，含有抗原結合域且包含由雙硫鍵橋聯之輕鏈及重鏈之一部分的抗體片段）；Fab'（例如，含有單一抗原結合域之抗體片段，其包含Fab及通過鉸鏈區的重鏈之額外部分）；F(ab')2（例如，在重鏈之鉸鏈區中由鏈內雙硫鍵接合之兩個Fab'分子；Fab'分子可導向至相同或不同表位）；雙特異性Fab（例如，具有兩個抗原結合域之Fab分子，其中之各者可導向至不同表位）；含有可變區之單鏈，亦稱為scFv（例如，藉由10至25個胺基酸之鏈連接在一起的抗體之單一輕鏈及重鏈之可變抗原結合決定區）；經雙硫鍵連接之Fv或dsFv（例如，藉由雙硫鍵連接在一起的抗體之單一輕鏈及重鏈之可變抗原結合決定區）；駱駝源化VH（例如，抗體之單一重鏈之可變抗原結合決定區，在其中處於VH界面的一些胺基酸係天然存在之駱駝抗體之重鏈中存在之胺基酸）；雙特異性scFv（例如，具有兩個抗原結合域之scFv或dsFv分子，其中之各者可導向至不同表位）；雙鏈抗體（例如，當第一scFv之VH域與第二scFv之VL域組裝，且第一scFv之VL域與第二scFv之VH域組裝時形成之二聚化scFv；雙鏈抗體之兩個抗原結合區可導向朝向相同或不同表位）；三鏈抗體（例如，三聚化scFv，以類似於雙鏈抗體之形式形成，但其中在單一複合物中產生了三個抗原結合域；三個抗原結合域可導向至相同或不同表位）；及四鏈抗體（例如，四聚化scFv，以類似於雙鏈抗體之形式形成，但其中在單一複合物中產生了四個抗原結合域；四個抗原結合域可導向至相同或不同表位）。

【0449】 在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體。

【0450】 在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體，其中雙特異性抗體係處於雙足支架組態。在一些實施例中，多特異性抗體係處於雙足支架組態的雙特異性抗體，其中第一結合域係Fab區，且第二結合域係scFv區。

【0451】 在一些實施例中，多特異性抗體係雙特異性抗體，其中雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。在一些實施例中，多特異性抗體係處於Morrison支架組態的雙特異性抗體，其中第一結合域包含兩個Fab區，且第二結合域包含兩個scFv區。

5.2.5. 人源化抗體

【0452】 本文所述之抗體（例如，多特異性抗體）可例如包括人源化抗體，例如經去免疫之人類抗體或複合人類抗體。

【0453】 人源化抗體可包含人類架構區及人類恆定區序列。例如，人源化抗體可包含人類恆定區序列。在某些實施例中，人源化抗體可選自：任何類別的免疫球蛋白，其包括IgM、IgG、IgD、IgA、及IgE；及任何同型，其包括IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4（例如，IgG4及IgG4空體(nullbody)之變體）。在某些實施例中，人源化抗體可包含κ或λ輕鏈恆定序列。

【0454】 人源化抗體可使用所屬技術領域中已知的多種技術生產，包括但不限於CDR移植（歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號、及第5,585,089號）、飾面(veneering)或表面重構(resurfacing)（歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498；Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814；及

Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973）、鏈改組(chain shuffling)（美國專利第5,565,332號）、及例如美國專利第6,407,213號；美國專利第5,766,886號；WO 93/17105；Tan *et al.*, J. Immunol. 169:1119 25 (2002)；Caldas *et al.*, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)；Morea *et al.*, Methods 20(3):267 79 (2000)；Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)；Roguska *et al.*, Protein Eng. 9(10):895 904 (1996)；Couto *et al.*, Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s- 5977s (1995)；Couto *et al.*, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)；Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)；及Pedersen *et al.*, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)中所揭示之技術。亦參見美國專利公開案第US 2005/0042664 A1號(Feb. 24, 2005)，其各自全文係以引用方式併入本文中。

【0455】在一些實施例中，本文提供之抗體可係結合NKG2d或NKp46（包括人類、食蟹獼猴、大鼠、及小鼠NKG2d或NKp46）的人源化抗體。例如，本揭露之人源化抗體可包含一或多個如本文提供之序列表中所示之CDR。用於人源化非人類抗體之各種方法係所屬技術領域中已知的。例如，人源化抗體具有一或多個自非人類來源引入其中的胺基酸殘基。此等非人類胺基酸殘基經常稱為「輸入」殘基，其一般取自「輸入」可變域。可例如根據Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25；Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27；及Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-36)之方法，藉由用高度變異區序列取代人類抗體之對應序列來進行人源化。

【0456】在一些情況下，藉由CDR移植構築人源化抗體，其中將親本非人類抗體（例如，嚙齒動物）之六個CDR之胺基酸序列移植至人類抗

體架構區上。例如，Padlan *et al.*判定CDR中僅約三分之一的殘基實際上接觸抗原，且將此等稱為「特異性決定殘基(specificity determining residue)」或SDR (Padlan *et al.*, 1995, FASEB J. 9:133-39)。在SDR移植之技術中，僅將SDR殘基移植至人類抗體架構上（參見例如Kashmiri *et al.*, 2005, Methods 36:25-34）。

【0457】 欲用於製備人源化抗體的人類可變域（輕鏈及重鏈）之選擇對於降低抗原性係重要的。例如，根據所謂的「最佳擬合(best-fit)」方法，針對整個已知人類可變域序列庫篩選非人類（例如，嚙齒動物）抗體之可變域序列。接近嚙齒動物之序列的人類序列可選擇為人源化抗體之人類架構（Sims *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2296-308；及Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17）。另一方法使用衍生自具有特定子群之輕鏈或重鏈的全部人類抗體之共通序列的特定架構。相同架構可用於若干不同的人源化抗體（Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89；及Presta *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2623-32）。在一些情況下，架構衍生自最豐富的人類子類VL6子群I (VL6I)及VH子群III (VHIII)之共通序列。在另一方法中，將人類生殖系基因用作架構區之來源。

【0458】 在基於CDR之比較的替代範例（稱為超人源化）中，FR同源性係無關緊要的。該方法由非人類序列與功能性人類生殖系基因組庫之比較組成。然後選擇編碼與鼠類序列相同或密切相關的典型結構的彼等基因。接下來，在與非人類抗體共享典型結構的基因內，選擇在CDR內具有最高同源性的基因作為FR供給者。最後，將非人類CDR接枝至此等FR上（參見例如Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-25）。

【0459】 通常更期望的是，經人源化之抗體保留其對抗原的親和力及其他有利的生物學性質。為達成此目標，根據一種方法，藉由使用親本及人源化序列之三維模型分析親本序列及各種概念性人源化產物之製程來製備人源化抗體。三維免疫球蛋白模型係可商購獲得的且係所屬技術領域中具有通常知識者熟悉的。說明並顯示所選候選免疫球蛋白序列之可能的三維構形結構的電腦程式係可獲得的。這些包括例如WAM (Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24)、Modeller (Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815)、及Swiss PDB Viewer (Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23)。此等顯示之檢查允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中可能的作用，例如，分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，FR殘基可自接受者及輸入序列選擇並組合，使得達成所欲之抗體特征，諸如（一或多種）靶抗原之親和力增加。通常，高度變異區殘基直接且幾乎實質上涉及影響抗原結合。

【0460】 抗體人源化之另一種方法係基於稱為人類串內容(Human String Content, HSC)的抗體人性(antibody humanness)之度量。此方法將小鼠序列與人類生殖系基因組庫進行比較，並呈HSC對差異進行評分。然後目標序列藉由最大化其HSC而不是使用全局同一性量度生成多種不同的人源化變體來人源化(Lazar *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98)。

【0461】 除上文所述之方法之外，可使用經驗方法生成並選擇人源化抗體。此等方法包括基於生成大型人源化變體庫以及使用富集技術或高通量篩選技術選擇最佳殖株的方法。抗體變體可自噬菌體、核醣體、及酵母展示庫以及藉由細菌聚落篩選經單離（參見例如Hoogenboom, 2005,

Nat. Biotechnol. 23:1105-16；Dufner *et al.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29；Feldhaus *et al.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70；及Schlapschy *et al.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60）。

【0462】在FR庫方法中，在FR之具體位置引入一批殘基變體，接著篩選庫以選擇最佳支持經接枝之CDR的FR。欲取代之殘基可包括識別為可能有助於CDR結構（參見例如Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. Biol. 224:487-99）或來自Baca *et al.* (1997, J. Biol. Chem. Chem. 272:10678-84)鑑定之更有限的一組目標殘基的「游標(Vernier)」殘基中之一些或全部。

【0463】在FR改組中，整個FR與非人類CDR組合，而不是產生所選殘基變體之組合庫（參見例如Dall'Acqua *et al.*, 2005, Methods 36:43-60）。可以兩步製程篩選庫之結合，首先人源化VL，接著係VH。替代地，可使用一步FR改組製程。此種製程已顯示比兩步篩選更有效，因為所得抗體表現出生化及物化性質改良，包括表現增強、親和力增加、及熱穩定性（參見例如Damschroder *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60）。

【0464】「人性改造(humaneering)」方法係基於對基本的最小特異性決定位(minimum specificity determinant, MSD)之實驗識別，且係基於人類片段向人類FR庫中之序列置換及對結合之評估。其以非人類VH及VL鏈之CDR3之各區開始，並逐漸將非人類抗體之其他區域置換成人類FR，包括VH及VL之CDR1及CDR2。此方法一般導致具有不同人類V-區段CDR之多個子類之抗體之表位保留及識別。人性改造允許單離與人類生殖系基因抗體具有91-96%同源性的抗體（參見例如Alfenito, Cambridge

Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007）。

【0465】「人類工程改造」方法涉及藉由對抗體之胺基酸序列作出具體變化來更改非人類抗體或抗體片段，諸如小鼠或嵌合抗體或抗體片段，以便生產在人類中免疫原性降低但仍然保留原始非人類抗體之所欲之結合性質的經修飾之抗體。通常，該技術涉及將非人類（例如，小鼠）抗體之胺基酸殘基分類為「低風險(low risk)」、「中風險(moderate risk)」、或「高風險(high risk)」殘基。使用全局風險/回報計算進行分類，該計算評估進行特定取代（例如，對於在人類中之免疫原性）相對於該取代將影響所得抗體折疊的風險的預測益處。可藉由比對非人類抗體可變區之胺基酸序列與具體或共通人類抗體序列之對應區，來選擇欲在非人類（例如，小鼠）抗體序列之給定位置（例如，低或中風險）處取代之特定人類胺基酸殘基。非人類序列中低或中風險位置處的胺基酸殘基可根據比對取代人類抗體序列中之對應殘基。用於製備人類經工程改造之蛋白質之技術更詳細地描述於Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14；美國專利第5,766,886號、第5,770,196號、第5,821,123號、及第5,869,619號；以及PCT公開案WO 93/11794中。

【0466】可使用例如Composite Human Antibody™技術(Antitope Ltd., Cambridge, United Kingdom)生成復合人類抗體。為了生成復合人類抗體，以避開T細胞表位的方式自多個人類抗體可變區序列之片段設計可變區序列，從而使所得抗體之免疫原性最小。此類抗體可包含人類恆定區序列，例如人類輕鏈及/或重鏈恆定區。

【0467】經去免疫之抗體係已移除T細胞表位的抗體。已描述了用

於製備經去免疫之抗體之方法。參見例如Jones *et al.*, Methods Mol Biol. 2009; 525:405-23, xiv 及 De Groot *et al.*, Cell. Immunol. 244:148-153(2006)。經去免疫之抗體包含T細胞表位缺乏可變區及人類恆定區。簡而言之，對抗體之VH及VL進行選殖，且隨後藉由在T細胞增生檢定中測試衍生自抗體之VH及VL的重疊肽來識別T細胞表位。經由電腦模擬方法識別T細胞表位，以識別與人類MHC II類之肽結合。在VH及VL中引入突變，以消除與人類MHC II類之結合。然後利用經突變之VH及VL生成經去免疫之抗體。

5.2.6. 人類抗體

【0468】 在具體實施例中，本文提供之多特異性抗體包含完全人類抗人類抗體或其片段。完全人類抗體可藉由所屬技術領域中已知的任何方法生產。本文提供之人類抗體可藉由將選自人類來源之噬菌體展示庫的（一或多個）Fv殖株可變域序列與（一或多個）已知人類恆定域序列組合來構築。替代地，本揭露之人類單株抗體可藉由融合瘤方法製成。例如Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001-05；Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987)；及Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:86-95已描述了用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞株。

【0469】 亦可能生產如下基因轉殖動物（例如，小鼠），其等在免疫之後能夠在不生產內源性免疫球蛋白之情況下生產完全人類抗體組庫。表現人類抗體組庫的基因轉殖小鼠已用於生成針對廣泛多種潛在藥物目標的高親和力人類序列單株抗體（參見例如Jakobovits, A., 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66；Brüggemann and Taussing, 1997, Curr.

Opin. Biotechnol. 8(4):455-58；美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；及Lonberg *et al.*, 2005, Nature Biotechnol. 23:1117-25）。

【0470】 替代地，可經由產生針對目標抗原的抗體之人類B淋巴球之永生化製備人類抗體（例如，此類B淋巴球可自個體回收或可體外經免疫）（參見例如Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy (1985)；Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95；及美國專利第5,750,373號）。

【0471】 亦可使用基因改組自非人類（例如，嚙齒動物）抗體得到人類抗體，其中人類抗體具有與起始非人類抗體類似的親和力及特異性。根據此方法（其亦稱為「表位印跡(epitope imprinting)」或「導引選擇(guided selection)」），如本文所述之藉由噬菌體顯示技術獲得之非人類抗體片段之重鏈或輕鏈可變區經人類V域基因組庫置換，產生非人類鏈/人類鏈scFv或Fab嵌合體群體。用抗原之選擇導致非人類鏈/人類鏈嵌合scFv或Fab之單離，其中在移除初代噬菌體顯示殖株中對應的非人類鏈之後，人類鏈恢復抗原結合部位（例如，表位導引人類鏈夥伴之選擇（留印跡））。當重複該製程以置換剩餘的非人類鏈時，獲得人類抗體（參見例如PCT WO 93/06213；及Osbourn *et al.*, 2005, Methods 36:61-68）。與傳統上藉由CDR移植對非人類抗體進行人源化不同，此技術提供完整的人類抗體，其不具有非人類來源之FR或CDR殘基。針對細胞表面抗原人源化小鼠抗體的導引選擇之實例包括卵巢癌細胞上存在之葉酸鹽結合蛋白（參見例如Figini *et al.*, 1998, Cancer Res. 58:991-96）及在肝細胞癌上高度表現之CD147（參見例如Bao *et al.*, 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1374-80）。

【0472】 導引選擇方法之潛在缺點係將一條抗體鏈改組而保持另一條抗體鏈恆定將導致表位漂變。為了維持非人類抗體識別之表位，可應用CDR保留（參見例如Klimka *et al.*, 2000, Br. J. Cancer. 83:252-60；及Beiboer *et al.*, 2000, J. Mol. Biol.2 96:833-49）。在此方法中，通常保留了非人類VH CDR3，因為此CDR可處於抗原結合部位之中心且可係抗體對於抗原識別之最重要區域。然而，在一些情況下，可以保留非人類抗體之VH CDR3及VL CDR3以及VH CDR2、VL CDR2、及VL CDR1。

5.2.7. Fc工程改造

【0473】 可能期望藉由Fc工程改造修飾本文提供之抗體。在某些實施例中，對抗體Fc區之修飾導致抗體效應功能之降低或消除。在某些實施例中，效應功能係ADCC、ADCP、及/或CDC。在一些實施例中，效應功能係ADCC。在其他實施例中，效應功能係ADCP。在其他實施例中，效應功能係CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCC及ADCP。在一個實施例中，效應功能係ADCC及CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCP及CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCC、ADCP、及CDC。此可藉由在抗體Fc區中引入一或多個胺基酸取代而達成。在一些實施例中，Fc區包含IgG1靜默突變。在一些實施例中，Fc區包含AAS突變。

【0474】 在某些實施例中，對抗體Fc區之修飾導致抗體效應功能之增強。在某些實施例中，效應功能係ADCC、ADCP、及/或CDC。在一些實施例中，效應功能係ADCC。在其他實施例中，效應功能係ADCP。在其他實施例中，效應功能係CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCC及ADCP。在一個實施例中，效應功能係ADCC及CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCP及CDC。在一個實施例中，效應功能係ADCC、

ADCP、及CDC。此可藉由在抗體Fc區中引入一或多個胺基酸取代而達成。在某些實施例中，Fc區包含CDC增強突變。在一些實施例中，Fc區包含K248E及T437R突變。

【0475】 在本文提供之抗體之某些實施例中，Fc區係非岩藻糖化的。

【0476】 為了延長抗體之血清半衰期，可將挽救受體結合表位引入至抗體（尤其是抗體片段）中，例如，如美國專利第5,739,277號中所述。用語「挽救受體結合表位(salvage receptor binding epitope)」係指負責延長IgG分子之體內血清半衰期的IgG分子（例如，IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4）Fc區之表位。

5.2.8. 替代結合劑

【0477】 本揭露涵蓋特異性結合至與本文揭示之抗體相同表位的非免疫球蛋白結合劑。在一些實施例中，非免疫球蛋白結合劑經識別為在競爭性結合檢定中替代本揭露之抗體或經其替代的劑。此等替代結合劑可包括例如所屬技術領域中已知的經工程改造之蛋白質支架中任一者。此類支架包括例如抗運載蛋白(anticalin)，其係基於lipocalin支架，特征為支持形成配體結合部位的四個高度變異環的剛性β-桶之蛋白質結構。可藉由環區中之目標隨機誘變以及功能顯示及導引選擇來對新穎的結合特異性進行工程改造（參見例如Skerra, 2008, FEBS J. 275:2677-83）。其他合適的支架可包括例如阿德奈汀(adnectin)或單價抗體，其基於人類纖網蛋白III之第十細胞外域（參見例如Koide and Koide, 2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109）；親合體(affibody)，其基於葡萄球菌蛋白A之Z域（參見例如Nygren *et al.*, 2008, FEBS J. 275:2668-76）；DARPin，其基於錨蛋白

重複蛋白（參見例如Stumpp *et al.*, 2008, Drug. Discov. Today 13:695-701）；fynomer，其基於人類Fyn蛋白質激酶之SH3域（參見例如Grabulovski *et al.*, 2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204）；affitin，其基於嗜酸硫化葉菌(Sulfolobus acidolarius)之Sac7d（參見例如Krehenbrink *et al.*, 2008, J. Mol. Biol. 383:1058-68）；affilin，其基於人類y-B-水晶體蛋白（參見例如Ebersbach *et al.*, 2007, J. Mol. Biol. 372:172-85）；avimer，其基於膜受體蛋白之A域（參見例如Silverman *et al.*, 2005, Biotechnol. 23:1556-61）；富含半胱胺酸之knottin肽（參見例如Kolmar, 2008, FEBS J. 275:2684-90）；及經工程改造之Kunitz型抑制劑（參見例如Nixon and Wood, 2006, Curr. Opin. Drug. Discov. Dev. 9:261-68）。關於綜述，參見例如Gebauer and Skerra, 2009, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55。

5.2.9. 抗體變體

【0478】在一些實施例中，考慮本文提供之結合至例如NKG2d、NKp46的抗體或抗原結合片段之（一或多個）胺基酸序列修飾。例如，可能期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質，包括但不限於特異性、熱穩定性、表現水準、效應功能、醣基化、免疫原性降低、或溶解度。因此，除本文所述之抗體之外，亦考慮可以製備抗體變體。例如，抗體變體可藉由將適當的核苷酸變化引入至編碼DNA中，及/或藉由合成所欲之抗體或多肽來製備。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，胺基酸變化可更改抗體之轉譯後加工，諸如改變醣基化部位之數目或位置或者更改膜錨定特征。

【0479】在一些實施例中，本文提供之抗體例如藉由將任一類型的

分子共價連接至抗體經化學修飾。抗體衍生物可包括已例如藉由醣基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/阻隔基之衍生化、蛋白酶切割、與細胞配體或其他蛋白之鍵聯等經化學修飾之抗體。可藉由已知技術進行許多化學修飾中之任一者，包括但不限於具體化學切割、乙醯化、甲醯化、衣黴素之代謝合成等。此外，抗體可含有一或多個非經典胺基酸。

【0480】 變異可係編碼抗體或多肽的一或多個密碼子之取代、缺失、或插入，其導致胺基酸序列相較於天然序列抗體或多肽之變化。胺基酸取代可係一個胺基酸經結構及/或化學性質類似的另一胺基酸置換（諸如白胺酸經絲胺酸置換，例如保守性胺基酸置換）的結果。可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的標準技術將突變引入編碼本文提供之分子的核苷酸序列中，包括例如定點誘變及導致胺基酸取代的PCR介導之誘變。插入或缺失可任選地在約1至5個胺基酸的範圍內。在某些實施例中，相對於原始分子，取代、缺失、或插入包括少於25個胺基酸取代、少於20個胺基酸取代、少於15個胺基酸取代、少於10個胺基酸取代、少於5個胺基酸取代、少於4個胺基酸取代、少於3個胺基酸取代、或少於2個胺基酸取代。在一具體實施例中，取代係在以或多個預測非必須胺基酸殘基處進行的保守性胺基酸取代。允許之變異可藉由在序列中系統地進行胺基酸之插入、缺失、或取代，並測試所得變體之由全長或成熟天然序列展現之活性來判定。

【0481】 胺基酸序列插入包括長度自一個殘基至含有一百或更多個殘基之多肽的胺基及/或羧基端融合以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其

他插入變體包括抗體之N或C端與酶（例如，用於抗體導向之酶前藥療法）或延長抗體之血清半衰期的多肽之融合。

【0482】「保守性胺基酸取代(conservative amino acid substitution)」係胺基酸殘基經側鏈具有類似變化的胺基酸殘基置換之情況。所屬技術領域中已定義了側鏈具有類似變化的胺基酸殘基之家族。此等家族包括具有以下之胺基酸：鹼性側鏈（例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸）；酸性側鏈（例如，天冬胺酸、麩胺酸）；不帶電荷的極性側鏈（例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）；非極性側鏈（例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）；β-分支側鏈（例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）；以及芳族側鏈（例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。替代地，可沿著全部或部分編碼序列，諸如藉由飽和誘變隨機引入突變，且篩選所得突變體之生物活性以識別保留活性的突變體。在誘變之後，可使經編碼之蛋白質表現，且可判定蛋白質之活性。

【0483】在抗體之生物學性質中的實質性修飾藉由選擇對維持以下之作用顯著不同的取代而實現：(a)多肽主鏈在取代之區域內的結構，例如作為褶板或螺旋構形；(b)在目標部位的分子之電荷或疏水性；或(c)側鏈之大小。替代地，可進行保守性（例如，在性質及/或側鏈類似的胺基酸基團內）取代，以便維持或不顯著改變性質。胺基酸可根據其側鏈性質之相似性進行分組（參見例如Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)）：(1)非極性：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；(2)不帶電荷極性：Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu

(E)；及(4)鹼性：Lys (K)、Arg (R)、His(H)。

【0484】 替代地，天然存在之殘基可基於常見側鏈性質分成各組：(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3)酸性：Asp、Glu；(4)鹼性：His、Lys、Arg；(5)影響鏈取向的殘基：Gly、Pro；及(6)芳香性：Trp、Tyr、Phe。

【0485】 非保守性取代需要將此等類別中之一者之成員換成另一類別。此類經取代之殘基亦可引入至保守性取代部位或引入至剩餘（非保守的）部位中。據此，在一個實施例中，結合至NKG2d表位的抗體或其抗原結合片段包含與本文所述之抗體之胺基酸序列具有至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%同一性的胺基酸序列。據此，在一個實施例中，結合至NKp46表位的抗體或其抗原結合片段包含與本文所述之抗體之胺基酸序列具有至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%同一性的胺基酸序列。

【0486】 可使用所屬技術領域中已知的方法進行變異，諸如寡核苷酸介導之（定點）誘變、丙胺酸掃描、及PCR誘變。可對經選殖之DNA進行定點誘變（參見例如Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7；及Zoller *et al.*, 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500）、盒式誘變（參見例如Wells *et al.*, 1985, Gene 34:315-23）、或其他已知技術，以生產抗NKG2d或抗NKp46抗體變體DNA。

【0487】 未參與維持本文提供之抗體之適當構形的半胱胺酸殘基可

經例如另一胺基酸（諸如丙胺酸或絲胺酸）取代，以改良分子之氧化穩定性並防止異常交聯。相反，可向抗體添加（一或多個）半胱胺酸鍵以改良其穩定性（例如，當抗體係諸如Fv片段之抗體片段時）。

【0488】 在一些實施例中，本揭露之抗體分子係「經去免疫之(de-immunized)」抗體。「經去免疫之」抗體係衍生自人源化或嵌合抗體的抗體，相較於各別的原始未經去免疫之抗體，其胺基酸序列具有一或多個更改，導致抗體免疫原性之降低。用於生成此類抗體突變體之程序之一涉及鑑別並移除抗體分子之T細胞表位。在第一步中，可藉由若干方法判定抗體分子之免疫原性，例如藉由體外判定T細胞表位或電腦模擬預測此類表位進行，如所屬技術領域中所已知。一旦識別了T細胞表位功能之關鍵殘基，可進行突變以移除免疫原性並保留抗體活性。關於綜述，參見例如Jones *et al.*, 2009, Methods in Molecular Biology 525:405-23。

5.2.10. 體外親和力成熟

【0489】 在一些實施例中，相較於親本抗體，諸如親和力、穩定性、或表現水準之特性改良的抗體變體可藉由體外親和力成熟製備。與自然原型一樣，體外親和力成熟係基於突變及選擇之原則。抗體庫在生物體（例如，噬菌體、細菌、酵母、或哺乳動物細胞）表面上或與其編碼mRNA或DNA締合（例如共價或非共價）顯示。所顯示之抗體之親和力選擇允許單離攜帶編碼抗體的遺傳資訊的生物體或複合物。使用諸如噬菌體顯示之顯示方法的二或三輪突變及選擇通常得到親和力在低奈莫耳範圍內的抗體片段。經親和力成熟之抗體對目標抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳親和力。

【0490】 噬菌體顯示係用於抗體之顯示及選擇之普遍方法。抗體呈

與噬菌體外殼蛋白之融合物顯示於Fd或M13噬菌體表面上。選擇涉及暴露於抗原以使噬菌體顯示之抗體結合其目標，此過程稱為「淘選(panning)」。將結合至抗原的噬菌體回收並用於感染細菌以生產噬菌體，以用於其他輪選擇。關於綜述，參見例如Hoogenboom, 2002, Methods. Mol. Biol. 178:1-37；及Bradbury and Marks, 2004, J. Immunol. Methods 290:29-49。

【0491】在酵母顯示系統（參見例如Boder *et al.*, 1997, Nat. Biotech. 15:553–57；及Chao *et al.*, 2006, Nat. Protocols 1:755-68）中，抗體可與酵母凝集素蛋白Aga2p之黏附次單元融合，從而通過與Aga1p之雙硫鍵連接至酵母細胞壁。經由Aga2p顯示蛋白質使蛋白質遠離細胞表面突出，使與酵母細胞壁上之其他分子之潛在交互作用最少。使用磁性分離及流式細胞分析技術篩選庫以選擇親和力或穩定性改良的抗體。與關注之可溶性抗原的結合藉由用經生物素化之抗原及諸如接合至螢光團之鏈親和素之第二試劑標記酵母來判定。抗體之表面表現之變化可通過血球凝集素或側接scFv之c-Myc表位標籤之免疫螢光標記來測量。已顯示表現與經顯示之蛋白質之穩定性相關，且因此可對抗體進行選擇，以實現改良之穩定性以及親和力（參見例如Shusta *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56）。酵母顯示之另一優勢係經顯示之蛋白質在真核酵母細胞之內質網中折疊，利用了內質網伴護蛋白及質量控制機制。一旦成熟完成，便可便利地「滴定」抗體親和力，同時顯示於酵母表面，消除對各殖株之表現及純化的需求。酵母表面顯示之理論限制係功能庫大小可能小於其他顯示方法；然而，最近的方法使用酵母細胞之配對系統產生經估計大小係10^{14}的組合多樣性（參見例如美國專利公開案2003/0186374；及Blaise *et al.*, 2004,

Gene 342:211–18）。

【0492】 在核糖體顯示中，生成了抗體-核糖體-mRNA (antibody-ribosome-mRNA, ARM)複合物以供無細胞系統中之選擇。編碼特定抗體庫的DNA庫與缺少終止密碼子的間隔序列基因融合。當轉譯時，此間隔序列仍連接至肽基tRNA並佔據核糖體隧道(ribosomal tunnel)，且因此使關注之蛋白質自核糖體突出並折疊。所得mRNA、核糖體、及蛋白質之複合物可結合至表面結合之配體，允許通過與配體之親和力捕捉同時單離抗體及其編碼mRNA。然後將核糖體結合之mRNA反轉錄成cDNA，其然後可經歷誘變並用於下一輪選擇（參見例如Fukuda *et al.*, 2006, Nucleic Acids Res. 34:e127）。在mRNA顯示中，使用嘌呤黴素作為承接分子在抗體與mRNA之間建立共價鍵(Wilson *et al.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55)。

【0493】 因為此等方法完全係體外進行的，所以與其他選擇技術相比，它們提供兩個主要優勢。首先，庫之多樣性不受細菌細胞之轉形效率的限制，而僅受試管中存在之核糖體及不同mRNA分子之數目的限制。其次，在各輪選擇之後，例如藉由非校對聚合酶，可容易地引入隨機突變，因為在任何多樣化步驟之後，不需要對任何庫進行轉形。

【0494】 在一些實施例中，可使用哺乳動物顯示系統。

【0495】 亦可以靶向方式或經由隨機引入將多樣性引入至抗體庫之CDR中。前一種方法包括：經由高或低水準的誘變，順序地靶向抗體之所有CDR；或根據實驗基礎或結構原因，靶向體細胞超突變之經單離之熱點（參見例如Ho *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:607-17)或懷疑影響親和力的殘基。亦可經由DNA改組或類似技術，藉由置換天然多樣的區域引入

多樣性（參見例如Lu *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507；美國專利第5,565,332號及第6,989,250號）。替代技術靶向延伸至架構區殘基中的高度變異環（參見例如Bond *et al.*, 2005, J. Mol. Biol. 348:699-709），在CDR中採用環缺失及插入，或使用基於雜交的多樣化（參見例如美國專利公開案第2004/0005709號）。例如在美國專利第7,985,840號中，揭示了在CDR中生成多樣性之額外方法。可用於生成抗體庫及/或抗體親和力成熟之另外方法揭示於例如美國專利第8,685,897號及第8,603,930號、以及美國公開案第2014/0170705號、第2014/0094392號、第2012/0028301號、第2011/0183855號、及第2009/0075378號中，其各自以引用方式併入本文中。

【0496】 庫之篩選可藉由所屬技術領域中已知的各種技術完成。例如，抗體可固定至固體支持物、管柱、銷針(pin)、或纖維素/聚(二氟亞乙烯)膜/其他過濾器上，在貼附至吸附盤或用於細胞分選之宿主細胞上表現，或接合至生物素以用於用經鏈親和素塗佈之珠粒的捕捉，或用於淘選展示庫的任何其他方法中。

【0497】 關於體外親和力成熟方法之綜述，參見例如Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16；Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51；以及其中之參考文獻。

5.2.11. 抗體修飾

【0498】 本文提供之結合至例如NKG2d及NKp46的抗體之共價修飾包括在本揭露之範疇內。共價修飾包括使抗體之目標胺基酸殘基與有機衍生化劑反應，有機衍生化劑能夠與抗體之選定側鏈或N末端或C末端殘基反應。其他修飾包括：麩胺醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基分別去醯胺化為

對應的麩胺醯基及天冬胺醯基殘基；脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基之磷酸化；離胺酸、精胺酸、及組胺酸側鏈之α-胺基之甲基化（參見例如Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)）；N端胺之乙醯化；及任何C端羧基之醯胺化。

【0499】 包括在本揭露之範疇內的本文提供之抗體之共價修飾之其他類型包括更改抗體或多肽之天然醣基化模式（參見例如Beck *et al.*, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501；及Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80），以及將抗體連接至多種非蛋白質聚合物（例如，聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚丙二醇、或聚氧化烯）中之一者，其方式示出於例如美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號、或第4,179,337號中。

【0500】 本揭露之抗體亦可經修飾以形成嵌合分子，其包含融合至另一異源多肽或胺基酸序列的抗體，序列例如表位標籤（參見例如Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33）或IgG分子之Fc區（參見例如Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow and Ashkenazi eds., 1999)）。

【0501】 本文亦提供融合蛋白，其包含結合至例如NKG2d、NKp46的本文提供之抗體及異源多肽。

【0502】 本文亦提供結合至NKG2d、NKp46抗原的抗體組套(panel)。在具體實施例中，抗體組套具有不同的締合速率、不同的解離速率、不同的對NKG2d、NKp46抗原之親和力、及/或不同的對NKG2d、NKp46抗原之特異性。在一些實施例中，組套包含約10個、約25個、約50個、約75個、約100個、約125個、約150個、約175個、約200個、約

250個、約300個、約350個、約400個、約450個、約500個、約550個、約600個、約650個、約700個、約750個、約800個、約850個、約900個、約950個、或約1000個抗體或更多個抗體。抗體組套可用於例如96孔或384孔盤中，以用於諸如ELISA之檢定。

5.2.12. 免疫接合物

【0503】 本揭露亦提供包含本揭露之抗體中任一者之接合物，抗體由合成連接子共價結合至一或多種非抗體劑。

【0504】 在一些實施例中，本文提供之抗體接合或重組融合至例如治療劑（例如，細胞毒性劑）或者診斷性或可偵測分子。經接合或重組融合之抗體可用於例如治療或預防疾病或病症。經接合或重組融合之抗體可用於例如監測或預測疾病或病症之發作、發展、進展、及/或嚴重性。

【0505】 此類診斷及偵測可例如藉由將抗體偶合至可偵測物質來完成，可偵測物質包括但不限於：各種酶，諸如但不限於山葵過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如但不限於鏈親和素/生物素或抗生物素蛋白/生物素；螢光材料，諸如但不限於繖形酮、螢光素、螢光異硫氰酸鹽、玫瑰紅、二氯三吡胺螢光素(dichlorotriazinylamine fluorescein)、丹磺醯氯、或藻紅素；發光材料，諸如但不限於流明諾；生物發光材料，諸如但不限於蟲螢光素酶、蟲螢光素、或水母發光蛋白(aequorin)；化學發光材料，諸如但不限於基於吖啶之化合物或HALOTAG；放射性材料，諸如但不限於碘（131I、125I、123I、及121I）、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦（115In、113In、112In、及111In）、鎝(99Tc)、鉈(201Ti)、鎵（68Ga及67Ga）、鈀(103Pd)、鉬(99Mo)、氙(133Xe)、氟(18F)、153Sm、177Lu、159Gd、

149Pm、140La、175Yb、166Ho、90Y、47Sc、186Re、188Re、142Pr、105Rh、97Ru、68Ge、57Co、65Zn、85Sr、32P、153Gd、169Yb、51Cr、54Mn、75Se、113Sn、或117Sn；使用各種正電子發射斷層攝影術的正電子發射金屬；及非放射性順磁性金屬離子。

【0506】本文亦提供重組融合或化學接合（共價或非共價接合）至異源蛋白或多肽（或其片段，例如約10個、約20個、約30個、約40個、約50個、約60個、約70個、約80個、約90個、或約100個胺基酸之多肽）以生成融合蛋白的抗體以及其用途。特定而言，本文提供包含本文提供之抗體之抗原結合片段（例如，CDR1、CDR2、及/或CDR3）及異源蛋白、多肽、或肽之融合蛋白。在一個實施例中，與抗體融合的異源蛋白、多肽、或肽可用於使抗體靶向特定細胞型。

【0507】此外，本文提供之抗體可融合至標記或「標籤」序列（諸如肽），以促進純化。在具體實施例中，標記或標籤胺基酸序列係六組胺酸肽，尤其諸如pQE載體中提供之標籤（參見例如QIAGEN, Inc.），其中許多係可商購獲得的。例如，如Gentz *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-24中所述，六組胺酸提供融合蛋白之便利純化。可用於純化的其他肽標籤包括但不限於血球凝集素(「HA」)標籤，其對應於衍生自流感血球凝集素蛋白的表位(Wilson *et al.*, 1984, Cell 37:767-78)，以及「FLAG」標籤。

【0508】用於將部份（包括多肽）融合或接合至抗體之方法係已知的（參見例如Arnon *et al.*, Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld *et al.* eds., 1985)；Hellstrom *et al.*, Antibodies

for Drug Delivery, in Controlled Drug Delivery623-53 (Robinson *et al.* eds., 2d ed. 1987)；Thorpe, Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review, in Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera *et al.* eds., 1985)；Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin *et al.* eds., 1985)；Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58；美國專利第5,336,603號、第5,622,929號、第5,359,046號、第5,349,053號、第5,447,851號、第5,723,125號、第5,783,181號、第5,908,626號、第5,844,095號、及第5,112,946號；EP 307,434；EP 367,166；EP 394,827；PCT公開案WO 91/06570、WO 96/04388、WO 96/22024、WO 97/34631、及WO 99/04813；Ashkenazi *et al.*, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39；Traunecker *et al.*, 1988, Nature, 331:84-86；Zheng *et al.*, 1995, J. Immunol. 154:5590-600；及Vil *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41）。

【0509】 例如，可通過基因改組、模體改組、外顯子改組、及/或密碼子改組（統稱為「DNA改組(DNA shuffling)」）之技術生成融合蛋白。DNA改組可用於更改如本文提供之抗體之活性，包括例如親和力較高且解離速率較低的抗體（參見例如美國專利第5,605,793號、第5,811,238號、第5,830,721號、第5,834,252號、及第5,837,458號；Patten *et al.*, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hansson *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；and Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-

13）。抗體或經編碼之抗體可藉由在重組之前進行藉由易錯PCR、隨機核苷酸插入、或其他方法之隨機誘變來更改。編碼本文提供之抗體的多核苷酸可與一或多個異源分子之一或多種組分、模體、節段、部分、域、片段等重組。

【0510】 本文提供之抗體亦接合至第二抗體，以形成抗體雜接合物，如例如美國專利第4,676,980號中所述。

【0511】 如本文提供之抗體亦可連接至固體支持物，其特別可用於目標抗原之免疫檢定或純化。此類固體支持物包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、尼龍、聚苯乙烯、聚氯乙烯、或聚丙烯。

【0512】 連接子亦可係促進細胞中經接合之劑之釋放的「可切割連接子」，但本文中亦考慮不可切割連接子。用於本揭露之接合物的連接子包括但不限於酸不穩定連接子（例如，腙連接子）、含雙硫鍵之連接子、肽酶敏感性連接子（例如，包含胺基酸例如纈胺酸及/或瓜胺酸之肽連接子，諸如瓜胺酸-纈胺酸或苯丙胺酸-離胺酸）、光不穩定連接子、二甲基連接子（參見例如Chari *et al.*, 1992, Cancer Res. 52:127-31；及美國專利第5,208,020號）、硫醚連接子、或經設計以逃避多藥運輸蛋白介導之抗性的親水性連接子（參見例如Kovtun *et al.*, 2010, Cancer Res. 70:2528-37）。

【0513】 抗體及劑之接合物可使用多種雙功能蛋白質偶合劑製成，諸如BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC、磺基-SMPB、及SVSB（琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯）。本揭露進一步

考慮，抗體及劑之接合物可使用如所屬技術領域中所揭示之任何合適的方法製備（參見例如Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2d ed. 2008)）。

【0514】抗體及劑之習知接合策略已基於隨機接合化學，其涉及Lys殘基之ε-胺基或Cys殘基之硫醇基，得到異質接合物。最近開發的技術允許與抗體之部位特異性接合，得到均質負載且避開抗原結合或藥物動力學更改的接合物子群體。此等包括對在重鏈及輕鏈之提供反應性硫醇基且不破壞免疫球蛋白折疊及組裝或更改抗原結合的位置處包含半胱胺酸取代之「thiomab」進行工程改造（參見例如Junutula *et al.*, 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52；及Junutula *et al.*, 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32）。在另一方法中，藉由自終止至硒代半胱胺酸插入重新編碼終止密碼子UGA，將硒代半胱胺酸以共轉譯的方式插入至抗體序列中，實現在存在其他天然胺基酸之情況下在硒代半胱胺酸之親和性硒醇基處的部位特異性共價接合（參見例如Hofer *et al.*, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56；及Hofer *et al.*, 2009, Biochemistry 48(50):12047-57）。

5.3. 多核苷酸

【0515】在某些實施例中，本揭露涵蓋編碼本文所述之抗體的多核苷酸。用語「編碼多肽的多核苷酸(polynucleotides that encode a polypeptide)」涵蓋僅包括多肽之編碼序列的多核苷酸以及包括額外編碼及/或非編碼序列的多核苷酸。本揭露之多核苷酸可呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因體DNA、及合成DNA；且可係雙股或單股的，且若係單股，則可係編碼股或非編碼（反義）股。

【0516】在某些實施例中，多核苷酸包含在相同閱讀框中融合至幫

助例如多肽自宿主細胞表現及分泌的多核苷酸（例如，充當分泌序列以用於控制多肽之運輸的前導序列）的多肽之編碼序列。多肽可具有經宿主細胞切割之前導序列以形成「成熟」形式的多肽。

【0517】 在某些實施例中，多核苷酸包含在相同閱讀框中融合至標記或標籤序列的多肽之編碼序列。例如，在一些實施例中，標記序列係載體提供之六組胺酸標籤，在細菌宿主之情況下，其允許融合至標記物的多肽之有效純化。在一些實施例中，標記物與其他親和標籤結合使用。

【0518】 本揭露進一步關於本文所述之多核苷酸之變體，其中變體編碼例如多肽之片段、類似物、及/或衍生物。在某些實施例中，本揭露提供一種多核苷酸，其包含具有與編碼包含本文所述之抗體或其抗原結合片段之多肽的多核苷酸具有至少約80%同一性、至少約85%同一性、至少約90%同一性、至少約95%同一性，且在一些實施例中，至少約96%、97%、98%、或99%同一性的核苷酸序列的多核苷酸。

【0519】 如本文所用，片語「與參考核苷酸序列具有至少例如95%「同一性」的核苷酸序列的多核苷酸」意欲意謂多核苷酸之核苷酸序列與參考序列同一，除了多核苷酸序列可包括參考核苷酸序列每100個核苷酸至多五個點突變。換言之，為獲得具有與參考核苷酸序列具有至少95%同一性的核苷酸序列的多核苷酸，參考序列中至多5%的核苷酸可經缺失或經另一核苷酸取代，或者參考序列中總核苷酸之至多5%數目的核苷酸可插入至參考序列中。參考序列之此等突變可發生於參考核苷酸序列之5'或3'末端位置或彼等末端位置之間的任何位置，個別地散佈於參考序列中之核苷酸之間或以一或多個連續群組散佈於參考序列內。

【0520】 多核苷酸變體可含有編碼區、非編碼區、或兩者之變更。

在一些實施例中，多核苷酸變體含有生產緘默取代、添加、或缺失的變更，但不更改經編碼之多肽之性質或活性。在一些實施例中，多核苷酸變體包含緘默取代，其不導致多肽胺基酸序列之變化（由於遺傳編碼之簡併性）。可生產多核苷酸變體以實現多種原因，例如使特定宿主之密碼子表現最佳化（即，使人類mRNA之密碼子改變成諸如大腸桿菌之細菌宿主之較佳密碼子）。在一些實施例中，多核苷酸變體在序列之非編碼或編碼區中包含至少一個緘默突變。

【0521】 在一些實施例中，生產多核苷酸變體以調節或更改經編碼之多肽之表現（或表現水準）。在一些實施例中，生產多核苷酸變體以增加經編碼之多肽之表現。在一些實施例中，生產多核苷酸變體以減少經編碼之多肽之表現。在一些實施例中，相較於親本多核苷酸序列，多核苷酸變體之經編碼之多肽之表現增加。在一些實施例中，相較於親本多核苷酸序列，多核苷酸變體之經編碼之多肽之表現減少。

【0522】 在某些實施例中，本揭露提供一種多核苷酸，其包含與本文提供之序列表中列出之多核苷酸具有至少約80%同一性、至少約85%同一性、至少約90%同一性、至少約95%同一性，且在一些實施例中，至少約96%、97%、98%、或99%同一性的核苷酸序列。

【0523】 在某些實施例中，本揭露提供一種多核苷酸，其包含與選自本文提供之多核苷酸之多核苷酸具有至少約80%同一性、至少約85%同一性、至少約90%同一性、至少約95%同一性，且在一些實施例中，至少約96%、97%、98%、或99%同一性的核苷酸序列。

【0524】 在某些實施例中，多核苷酸經單離。在某些實施例中，多核苷酸係實質上純的。

【0525】 亦提供了包含本文所述之多核苷酸的載體及細胞。在一些實施例中，表現載體包含多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含一或多個表現載體，其包含多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含一或多個多核苷酸分子。

5.4. 製備抗體之方法或製程

【0526】 在又一態樣，本文提供用於製備本文提供之各種分子之方法或製程。在一些實施例中，本文提供一種用於製備結合至多於一種目標分子的分子之製程，其包含：用於執行獲得能夠結合至NK細胞表面上之第一抗原的結合域的功能之步驟；用於執行獲得能夠結合至第二抗原的結合域的功能之步驟；及用於執行提供能夠結合至該第一抗原及該第二抗原之分子的功能之步驟。

【0527】 本文提供之抗體之重組表現需要構築表現載體，其含有編碼該抗體或其抗原結合片段的多核苷酸。一旦獲得了編碼本文提供之抗體分子、抗體重鏈或輕鏈、或其片段（諸如但不一定含有重鏈及/或輕鏈可變域）的多核苷酸，便可以使用所屬技術領域中熟知的技術藉由重組DNA技術生產用於生產抗體分子之載體。因此，本文描述了用於藉由表現含有抗體編碼核苷酸序列之多核苷酸來製備蛋白質之方法。可使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方法構築含有抗體編碼序列及適當轉錄及轉譯控制信號之表現載體。此等方法包括例如體外重組DNA技術、合成技術、及體內基因重組。亦提供可複製載體，其包含可操作地連接至啟動子的核苷酸序列，該核苷酸序列編碼本文提供之抗體分子、抗體重鏈或輕鏈、抗體重鏈或輕鏈可變域或其片段、或重鏈或輕鏈CDR。此類載體可

包括編碼抗體分子之恆定區的核苷酸序列（參見例如國際公開案第WO 86/05807號及第WO 89/01036號；及美國專利第5,122,464號），且抗體之可變域可經選殖至此類載體中，以實現整個重鏈、整個輕鏈、或整個重鏈及輕鏈兩者之表現。

【0528】 藉由習知技術將表現載體轉移至宿主細胞，然後藉由習知技術培養經轉染之細胞以生產本文提供之抗體。因此，本文亦提供含有編碼本文提供之抗體或其片段、或其重鏈或輕鏈、或其片段、或本文提供之單鏈抗體的多核苷酸之宿主細胞，該多核苷酸可操作地連接至異源啟動子。在雙鏈抗體之表現之某些實施例中，編碼重鏈及輕鏈兩者的載體可在宿主細胞中共表現，以實現整個免疫球蛋白分子之表現，如下文詳述。

【0529】 可利用多種宿主表現載體系統表現本文提供之抗體（參見例如美國專利第5,807,715號）。此類宿主表現系統不僅代表可藉以產生並隨後純化所關注編碼序列之媒劑，亦代表當經適當核苷酸編碼序列轉形或轉染時可原位表現本文提供之抗體分子的細胞。此等包括但不限於微生物，諸如細菌（例如，大腸桿菌及枯草芽孢桿菌），其經含有抗體編碼序列之重組噬菌體DNA、質體DNA、或黏質體DNA表現載體轉形；酵母（例如，酵母菌畢赤酵母），其經含有抗體編碼序列之重組酵母表現載體轉形；昆蟲細胞系統，其經含有抗體編碼序列之重組病毒表現載體（例如，桿狀病毒）感染；植物細胞系統，其經重組病毒表現載體（例如，花椰菜嵌紋病毒CaMV、菸草嵌紋病毒TMV）感染或經含有抗體編碼序列之重組質體表現載體（例如，Ti質體）轉形；或哺乳動物細胞系統（例如，COS、CHO、BHK、293、NS0、及3T3細胞），其具有重組表現構築體，該等構築體含有衍生自哺乳動物細胞之基因體之啟動子（例如，金屬

硫蛋白啟動子）或衍生自哺乳動物病毒之啟動子（例如，腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5K啟動子）。尤其用於表現全重組抗體分子之細菌細胞（諸如，大腸桿菌）或真核細胞可用於表現重組抗體分子。例如，哺乳動物細胞（諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞），連同載體（諸如來自人類巨細胞病毒之主要中間早期基因啟動子元件），係抗體之有效表現系統(Foecking *et al.*, 1986, Gene 45:101; and Cockett *et al.*, 1990, Bio/Technology 8:2)。在一些實施例中，本文提供之抗體係在CHO細胞中生產。在一具體實施例中，編碼免疫特異性結合至NKG2d抗原的本文提供之抗體的核苷酸序列之表現藉由組成型啟動子、誘導型啟動子、或組織特異性啟動子調控。在一具體實施例中，編碼免疫特異性結合至NKp46抗原的本文提供之抗體的核苷酸序列之表現藉由組成型啟動子、誘導型啟動子、或組織特異性啟動子調控。

【0530】 在細菌系統中，可根據表現之抗體分子之預定用途有利地選擇許多表現載體。例如，當欲生產大量此類抗體時，關於抗體分子之醫藥組成物之生成，指導高水準的容易純化的融合蛋白產物之表現的載體可係所欲的。此類載體包括但不限於：大腸桿菌表現載體pUR278 (Ruther *et al.*, 1983, EMBO 12:1791)，其中抗體編碼序列可單獨與lac Z編碼區同框地連接至載體中，以使得生產融合蛋白；pIN載體(Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509)；及類似者。pGEX載體亦可用於將外來多肽表現為與麩胱甘肽5-轉移酶(GST)之融合蛋白。通常，此類融合蛋白係可溶的且可藉由吸附並結合至基質麩胱甘肽瓊脂糖珠粒，隨後在自由麩胱甘肽存在下洗提來由溶解細胞中容易地純化。pGEX載體經設計以包括凝血

酶或因子Xa蛋白酶切割部位，使得經選殖之目標基因產物可自GST部分釋放。

【0531】在昆蟲系統中，苜蓿銀紋夜蛾核多角體病毒(*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus, AcNPV)用作表現外來基因的載體。病毒生長在草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞中。可將編碼抗體之序列個別選殖至病毒的非必需區域（例如多角體蛋白基因）中，並置於AcNPV啟動子（例如多角體蛋白啟動子）之控制下。

【0532】在哺乳動物宿主細胞中，可使用許多基於病毒的表現系統。在使用腺病毒作為表現載體之情況下，可將所關注編碼抗體之序列連接至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，例如晚期啟動子及三聯前導序列(tripartite leader sequence)。此嵌合基因然後可藉由體外或體內重組來插入腺病毒基因體中。插入病毒基因體之非必需區（例如，區E1或E3）中將導致有活力且能夠在經感染之宿主中表現免疫球蛋白分子的重組病毒（例如參見Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8 1:355-359）。為了有效率的轉譯經插入的編碼抗體之序列，亦可能需要特定起始信號。此等信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所欲之編碼序列之閱讀框同相以確保整個插入物之轉譯。此等外源轉譯控制信號及起始密碼子可具有多種來源（天然及合成）。可藉由包括適當的轉錄增強子元件、轉錄終止子等增強表現效率（參見例如Bittner *et al.*, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544）。

【0533】此外，可選擇宿主細胞株，其調節經插入之序列之表現或以所欲之具體方式修飾及加工基因產物。蛋白產物之此類修飾（例如，醣基化）及加工（例如，切割）對於蛋白質之功能可係重要的。不同宿主細

胞具有關於蛋白質及基因產物之轉譯後加工及修飾之特有且具體機制。可選擇適當的細胞系或宿主系統以確保所表現之外來蛋白質之正確修飾及加工。為此，可使用具有用於初級轉錄物之適當加工、基因產物之醣基化及磷酸化之細胞機構的真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括但不限於CHO、VERY、BHK、Hela、COS、MDCK、293、3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O、及T47D、NS0（鼠類骨髓瘤細胞株，其不內源地生產任何免疫球蛋白鏈）、CRL7O3O、及HsS78Bst細胞。在一些實施例中，本文提供之完全人類單株抗體係在哺乳動物（諸如CHO細胞）中生產。

【0534】 對於重組蛋白之長期、高產率的產生，可利用穩定表現。例如，穩定地表現抗體分子的細胞系可經工程改造。不使用含有病毒複製起點之表現載體，而是可將宿主細胞用由適當表現控制元件（例如，啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、多腺核苷酸化部位等）控制之DNA及可選擇之標記轉形。在引入外來DNA之後，可使經工程改造之細胞在富集培養基中生長1至2天，然後切換至選擇性培養基。重組質體中之可選擇的標記賦予選擇抗性，且允許細胞將質體穩定整合至其染色體中並生長以形成細胞群落(foci)，其轉而可經選殖且擴增成細胞系。此方法可有利地用於工程改造表現抗體分子的細胞系。此類經工程改造之細胞系可特別適用於篩選及評價直接或間接地與抗體分子交互作用的組成物。

【0535】 可使用許多選擇系統，包括但不限於單純疱疹病毒胸苷激酶(Wigler *et al.*, 1977, Cell 11:223)、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202)、及腺嘌呤磷酸核糖轉移酶(Lowy *et al.*, 1980, Cell 22:8-17)基因，其可分別用

於tk細胞、hgprt細胞、或aprt細胞。此外，可將抗代謝物抗性用作選擇以下基因之基礎：*dhfr*，其賦予胺甲喋呤抗性(Wigler *et al.*, 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77:357; O'Hare *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527)；*gpt*，其賦予黴酚酸抗性(Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072)；neo，其賦予胺基糖苷G-418抗性（Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, 1993, Science 260:926-932；及Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; 1993, TIB TECH 11(5):155-2 15）；及*hygro*，其賦予潮黴素抗性(Santerre *et al.*, 1984, Gene 30:147)。可慣例地使用重組DNA技術之領域中通常已知的方法以選擇所欲之重組蜘蛛，且此類方法描述於例如Ausubel *et al.*(eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；及Chapters 12 and 13, Dracopoli *et al.*(eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)；Colberre-Garapin *et al.*, 1981, J. Mol. Biol. 150:1，其各自係以引用方式併入本文中。

【0536】抗體分子之表現水準可藉由載體擴增來增加（綜述參見Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)）。當表現抗體之載體系統中之標記物可擴增時，宿主細胞培養物中存在之抑制劑的水準之增加將增加標記基因之拷貝的數目。由於經擴增之區域與抗體基因相關聯，因此抗體

之產生亦將增加(Crouse *et al.*, Cell. Biol. 3:257)。

【0537】 宿主細胞可與二或更多個本文提供之表現載體共轉染。該二或更多個載體可含有同一的可選標記物，其等實現例如重鏈及輕鏈多肽之相等表現。替代地，可使用單一載體，其編碼且能夠表現本發明抗體之不同組分多肽，例如重鏈及輕鏈多肽兩者。編碼序列可包含cDNA或基因體DNA。

【0538】 一旦藉由重組表現生產了本文提供之抗體分子，便可藉由所屬技術領域中已知的用於純化免疫球蛋白分子之任何方法，例如，藉由層析法（例如，離子交換、親和力，尤其藉由蛋白A之後的針對具體抗原之親和力，及分級管柱層析）、離心、差異溶解性、或藉由蛋白質之純化之任何其他標準技術對其進行純化。此外，本文提供之抗體可融合至本文所述或另外在所屬技術領域中已知促進純化的異源多肽序列。

5.5. 醫藥組成物

【0539】 在一個態樣中，本揭露進一步提供醫藥組成物，其包含至少一種本揭露之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑。亦提供一種產生醫藥組成物之方法，其包含將本文提供之抗體或其抗原結合片段與醫藥上可接受之載劑組合以獲得醫藥組成物。

【0540】 在另一個一般態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含本文提供之多特異性抗體及醫藥上可接受之載劑。在某些實施例中，多特異性抗體係經單離。亦提供一種產生醫藥組成物之方法，其包含將多特異性抗體與醫藥上可接受之載劑組合以獲得醫藥組成物。在另一態樣中，本文提供一種醫藥組成物，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKG2d；及(b)第

二結合域，其結合至第二目標；及醫藥上可接受之載劑。在另一態樣中，本文提供一種醫藥組成物，其包含：(a)第一結合域，其結合至NKp46；及(b)第二結合域，其結合至第二目標；及醫藥上可接受之載劑。醫藥組成物中考慮本文提供之多特異性抗體中任一者。在某些實施例中，第二結合域結合至BCMA。在某些實施例中，第二結合域結合至GPRC5d。醫藥組成物中考慮本文提供之抗體中任一者。

【0541】 包含抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物藉由將具有所欲之純度的蛋白質與任選的生理上可接受之賦形劑（參見例如Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1980)）混合成水溶液或凍乾形式或其他乾燥形式來製備以供儲存。

【0542】 本揭露之抗體或其抗原結合片段可調配成適用於向目標細胞/組織遞送的任何形式，例如，呈微膠囊或巨乳液（上述Remington；Park *et al.*, 2005, Molecules 10:146-61；Malik *et al.*, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51）、呈持續釋放配方(Putney and Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57)、或呈脂質體(Maclean *et al.*, 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45)。

【0543】 本文提供之抗體或其抗原結合片段亦可包埋於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊（例如，分別羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙酸甲酯)微膠囊）中、膠狀藥物遞送系統（例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子、及奈米膠囊）中、或巨乳液中。此類技術揭示於例如上述Remington中。

【0544】 各種組成物及遞送系統係已知的，且可與如本文所述之抗體或其抗原結合片段一起使用，包括但不限於封裝於脂質體、微粒、微膠

囊中、能夠表現抗體或其抗原結合片段的重組細胞、受體介導之胞吞作用（參見例如Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32）、構築核酸作為反轉病毒或其他載體之一部分等。在另一實施例中，組成物可呈控制釋放或持續釋放系統提供。在一個實施例中，可使用泵達成控制或持續釋放（參見例如上述Langer；Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40；Buchwald *et al.*, 1980, Surgery 88:507-16；及Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74）。在另一實施例中，可使用聚合材料達成預防或治療劑（例如，如本文所述之抗體或其抗原結合片段）或本文提供之組成物之控制或持續釋放（參見例如Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984)；Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126；Levy *et al.*, 1985, Science 228:190-92；During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351-56；Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12；美國專利第5,679,377號、第5,916,597號、第5,912,015號、第5,989,463號、及第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號及第WO 99/20253號）。用於持續釋放配方之聚合物之實例包括但不限於聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、及聚原酸酯。在一個實施例中，用於持續釋放配方之聚合物係惰性的、不含可浸出雜質、儲存時穩定、無菌、且可生物降解的。

【0545】 在又一實施例中，控制或持續釋放系統可放置於特定目標

組織（例如，鼻道或肺）附近，因此僅需要全身劑量之一小部分（參見例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 (1984)）。例如Langer, 1990, Science 249:1527-33討論了控制釋放系統。所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何技術均可用於生產包含一或多種如本文所述之抗體或其抗原結合片段的持續釋放配方（參見例如美國專利第4,526,938號；PCT公開案第WO 91/05548號及第WO 96/20698號；Ning *et al.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89；Song *et al.*, 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97；Cleek *et al.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54；及Lam *et al.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60）。

5.6. 使用方法

【0546】 在又一態樣中，本文提供一種富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKG2d的細胞之方法，其包含提供包含表現NKG2d之細胞之樣本；使樣本與本文提供之NKG2d抗體接觸；及富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKG2d並結合至NKG2d抗體的細胞。

【0547】 在又一態樣中，本文提供一種本文所述之NKG2d抗體用於富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKG2d的細胞之用途，其包含提供包含表現NKG2d之細胞之樣本；使樣本與本文提供之NKG2d抗體接觸；及富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKG2d並結合至NKG2d抗體的細胞。

【0548】 在另一態樣中，本文提供一種富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKp46的細胞之方法，其包含提供

包含表現NKp46之細胞之樣本；使樣本與本文提供之NKp46抗體接觸；及富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKp46並結合至NKp46抗體的細胞。

【0549】 在另一態樣中，本文提供一種本文所述之NKp46抗體用於富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKp46的細胞之用途，其包含提供包含表現NKp46之細胞之樣本；使樣本與本文提供之NKp46抗體接觸；及富集、單離、分離、純化、分選、選擇、捕捉、偵測、或消耗表現NKp46並結合至NKp46抗體的細胞。

【0550】 在一些實施例中，細胞係NK細胞。在一些實施例中，樣本係血液樣本。在其他實施例中，樣本係組織樣本。

【0551】 在又一態樣中，本文提供一種將NK細胞導向至目標細胞之方法，其包含使NK細胞與本文提供之多特異性抗體接觸，從而將NK細胞導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在一些實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0552】 在又一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體用於將NK細胞導向至目標細胞之用途，其包含使NK細胞與本文提供之多特

異性抗體接觸，從而將NK細胞導向至目標細胞，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在一些實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0553】在又一態樣中，本文提供一種活化NK細胞之方法，其包含使NK細胞與本文提供之多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在一些實施例中，目標細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0554】在又一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體用於活化NK細胞之用途，其包含使NK細胞與本文提供之多特異性抗體接

觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0555】在又一態樣中，本文提供一種抑制在細胞表面上表現第二抗原的目標細胞之生長或增生之方法，該方法包含使目標細胞與本文提供之多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。在一些實施例中，第二抗原係在腫瘤細胞上表現。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0556】在又一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體用於抑制在細胞表面上表現第二抗原的目標細胞之生長或增生之用途，該用途包含使目標細胞與本文提供之多特異性抗體接觸，其中多特異性抗體包

含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d

【0557】在又一態樣中，本文提供一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療其全部或部分由表現第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之方法，其包含向對象投予有效量的本文提供之多特異性抗體，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。在一些實施例中，第二抗原係在腫瘤細胞上表現。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0558】在又一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療其全部或部分由表現第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之用途，其包含向對象投予有效量的本文

提供之多特異性抗體，其中多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/BCMA抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKG2d/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKG2d，且第二目標係GPRC5d。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/BCMA抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係BCMA。在某些實施例中，多特異性抗體係多特異性NKp46/GPRC5d抗體，其中第一目標係NKp46，且第二目標係GPRC5d。

【0559】 在又一態樣中，本文提供一種抑制或消耗患有癌症之對象之癌細胞之方法，其包含向對象投予本文提供之多特異性抗體。

【0560】 在又一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體用於抑制或消耗患有癌症之對象之癌細胞之用途，其包含向對象投予本文提供之多特異性抗體。

【0561】 在又一態樣中，本文提供一種治療對象之癌症之方法，其包含向對象投予本文提供之多特異性抗體。本文亦提供一種如本文所述之多特異性抗體，其用於治療對象之癌症。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤癌症。在其他實施例中，癌症係血癌。在又一態樣中，本文提供一種如本文所述之多特異性抗體，其用作藥劑。

【0562】 在另一態樣中，本文提供一種治療對象之疾病或病症之方法，其包含向對象投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。本文亦提供一種如本文所述之抗體或其抗原結合片段，其用於治療疾病或病症。

【0563】 在另一態樣中，本文提供一種治療對象之疾病或病症之方法，其包含向對象投予有效量的本文提供之多特異性抗體。本文亦提供一種如本文所述之多特異性抗體，其用於治療疾病或病症。

【0564】 本文亦提供一種治療疾病或病症之方法，其中向對象投予一或多種治療劑與本文提供之抗體或其抗原結合片段之組合。

【0565】 在另一態樣中，本文提供一種本文提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於治療對象之疾病或病症之藥劑中之用途。在另一態樣中，本文提供一種本文提供之多特異性抗體在製造用於治療對象之疾病或病症之藥劑中之用途。

【0566】 在另一態樣中，本文提供一種本文提供之醫藥組成物在製造用於治療對象之疾病或病症之藥劑中之用途。

【0567】 在一具體實施例中，本文提供一種用作藥劑之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一具體實施例中，本文提供一種用於預防及/或治療疾病或病況之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一個實施例中，本文提供一種用於預防疾病或病況之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一個實施例中，本文提供一種用於治療疾病或病況之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一個實施例中，本文提供一種用於治療癌症之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在某些實施例中，對象係有需要之對象。在一些實施例中，對象患有疾病或病況。在其他實施例中，對象處於患有疾病或病況之風險中。在一些實施例中，投予導致疾病或病況

之預防、管理、治療、或改善。

【0568】 在一個實施例中，本文提供一種用於預防及/或治療疾病或病況之症狀之組成物，其中組成物包含本文提供之抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一個實施例中，本文提供一種用於預防疾病或病況之症狀之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在一個實施例中，本文提供一種用於治療疾病或病況之症狀之組成物，其中組成物包含抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之賦形劑/載劑。在某些實施例中，對象係有需要之對象。在一些實施例中，對象患有疾病或病況。在其他實施例中，對象處於患有疾病或病況之風險中。在一些實施例中，投予導致疾病或病況之症狀之預防或治療。

【0569】 在另一態樣中，本文提供一種預防及/或治療對象之疾病或病況之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本文提供一種預防對象之疾病或病況之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本文提供一種治療對象之疾病或病況之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，對象係有需要之對象。在一些實施例中，對象患有疾病或病況。在其他實施例中，對象處於患有疾病或病況之風險中。在一些實施例中，投予導致疾病或病況之預防或治療。

【0570】 在另一態樣中，本文提供一種預防及/或治療對象之疾病或病況之症狀之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本文提供一種預防對象之疾病或病況之症狀之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在一個實施

例中，本文提供一種治療對象之疾病或病況之症狀之方法，其包含投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，對象係有需要之對象。在一些實施例中，對象患有疾病或病況。在其他實施例中，對象處於患有疾病或病況之風險中。在一些實施例中，投予導致疾病或病況之症狀之預防或治療。

【0571】 本文亦提供藉由向對象投予有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段或包含本文提供之抗體或其抗原結合片段之醫藥組成物預防及/或治療疾病或病況之方法。在一個態樣中，抗體或其抗原結合片段實質上經純化（即，實質上不含限制其作用或生產非所欲之副作用的物質）。投予療法之對象可係哺乳動物，諸如非靈長類動物或靈長類動物（例如，人類）。在一個實施例中，對象係人類。在另一實施例中，對象係患有疾病或病況的人類。

【0572】 各種遞送系統係已知的，且可用於投予預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段），包括但不限於封裝於脂質體中、微粒、微膠囊、能夠表現抗體或其抗原結合片段的重組細胞、受體介導之胞吞作用（參見例如Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)）、構築核酸作為反轉病毒或其他載體之一部分等。投予預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段）或醫藥組成物之方法包括但不限於腸胃外投予（例如，皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、及皮下）、硬膜外、及黏膜（例如，鼻內及口服途徑）。在一具體實施例中，預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段）或醫藥組成物經鼻內、肌肉內、靜脈內、或皮下投予。預防或治療劑或組成物可藉由任何便利途徑投予，例如藉由輸注或大劑量注射、藉由通過上皮或黏膜皮膚

內襯（例如，口腔黏膜、鼻內黏膜、直腸及腸黏膜等）之吸收，且可與其他生物活性劑一起投予。投予可係全身或局部的。此外，亦可採用肺部投予，例如藉由使用吸入器或噴霧器以及具有霧化劑之配方。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號、及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號、及第WO 99/66903號，其各自全文係以引用方式併入本文中。

【0573】 在一具體實施例中，向需要治療之區域局部投予預防或治療劑或本文提供之醫藥組成物可能係所欲的。此舉可藉由例如但不限於局部輸注、藉由外用投予（例如，藉由鼻內噴霧）、藉由注射、或藉助於植入物達成，該植入物係多孔的、無孔的、或凝膠狀材料，包括膜，諸如sialastic膜或纖維。在一些實施例中，當投予本文提供之抗體或其抗原結合片段時，必須小心使用抗體或其抗原結合片段不吸收的材料。

【0574】 在另一實施例中，預防或治療劑或本文提供之組成物可於囊泡，特別是脂質體中遞送（參見Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353- 365 (1989)；Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327；大致上參見ibid.）。

【0575】 在另一實施例中，預防或治療劑或本文提供之組成物可於控制釋放或持續釋放系統中遞送。在一個實施例中，可使用泵達成控制或持續釋放（參見上述Langer；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20；Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507；Saudek et al., 1989, N.

Engl. J. Med. 321:574）。在另一實施例中，可使用聚合材料達成預防或治療劑（例如，本文提供之抗體）或本文提供之組成物之控制或持續釋放（參見例如Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)；Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61；亦參見Levy et al., 1985, Science 228:190；During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 7 1:105）；美國專利第5,679,377號；美國專利第5,916,597號；美國專利第5,912,015號；美國專利第5,989,463號；美國專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號。用於持續釋放配方之聚合物之實例包括但不限於聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、及聚原酸酯。在一實施例中，用於持續釋放配方之聚合物係惰性的、不含可浸出雜質、儲存時穩定、無菌、且可生物降解的。在又一實施例中，控制或持續釋放系統可放置於目標（即，鼻道或肺）附近，因此僅需要全身劑量之一小部分（參見例如上述Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)）。Langer (1990, Science 249:1527-1533)在綜述中討論了控制釋放系統。所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何技術均可用於生產包含一或多種本文提供之抗體或其抗原結合片段的持續釋放配方。參見例如

美國專利第4,526,938號；PCT公開案WO 91/05548；PCT公開案WO 96/20698；Ning et al., 1996，「Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel」，Radiotherapy & Oncology 39:179- 189；Song et al., 1995，「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions」，PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397；Cleek et al., 1997，「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application」，Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854；及Lam et al., 1997，「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery，」Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760，其各自全文係以引用方式併入本文中。

【0576】在一具體實施例中，當本文提供之組成物係編碼預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段）的核酸時，核酸可體內投予以促進其編碼之預防或治療劑之表現，其藉由以下來進行：將其構築成適當的核酸表現載體之一部分並投予，使得其成為細胞內的，例如使用反轉病毒載體（參見美國專利第4,980,286號）；或直接注射；或使用微粒轟擊（例如，基因槍；Biolistic，Dupont）；或用脂質或細胞表面受體或轉染劑塗佈；或藉由將其與已知進入細胞核的同源匣樣肽鍵聯投予（參見例如，Joliot et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868）等。替代地，核酸可藉由同源重組引入細胞內並摻入宿主細胞DNA內以供表現。

【0577】在一具體實施例中，本文提供之組成物包含一種、兩種、

或更多種本文提供之抗體或其抗原結合片段。在另一實施例中，本文提供之組成物包含一種、兩種、或更多種本文提供之抗體或其抗原結合片段及除本文提供之抗體或其抗原結合片段之外的預防或治療劑。在一個實施例中，已知該等劑可用於、或已用於、或目前用於預防、管理、治療、及/或改善疾病或病況。除預防或治療劑之外，本文提供之組成物亦可包含賦形劑。

【0578】 本文提供之組成物包括可用於製造可用於製備單位劑型的醫藥組成物（例如，適用於向對象或患者投予的組成物）的原料藥組成物。在一實施例中，本文提供之組成物係醫藥組成物。此類組成物包含預防或治療有效量的一或多種預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段或其他預防或治療劑）及醫藥上可接受之賦形劑。醫藥組成物可經調配成適於向對象投予的途徑。

【0579】 在一具體實施例中，用語「賦形劑」亦可指代稀釋劑、佐劑（例如弗氏佐劑（完全或不完全））、或媒劑。醫藥賦形劑可係無菌液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。當靜脈內投予醫藥組成物時，水係例示性賦形劑。鹽水溶液以及右旋糖及甘油水溶液亦可用作液體賦形劑，尤其用於可注射溶液。合適的醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇、及類似者。所欲時，組成物亦可含有少量濕潤劑、或乳化劑、或pH緩衝劑。此等組成物可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放配方、及類似者之形式。口服配方可包括標準賦形劑，例如醫藥級甘露醇、

乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。合適的醫藥賦形劑之實例描述於Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA.中。此類組成物將含有預防或治療有效量的本文提供之抗體或其抗原結合片段，諸如經純化之形式，以及合適量的賦形劑，以提供適於向患者投予的形式。配方應適應投予模式。

【0580】 在一實施例中，根據常規程序將組成物調配成適於向人類靜脈內投予的醫藥組成物。一般，用於靜脈內投予的組成物係於無菌等張水性緩衝液中之溶液。必要時，組成物亦可包括助溶劑及局部麻醉劑（諸如利卡多因(lignocaine)）以減輕注射部位的疼痛。然而，此類組成物可藉由除靜脈內以外的途徑投予。

【0581】 通常，本文提供之組成物的成分係分開或以單位劑型混合在一起來供應，例如於氣密密封容器（諸如指示活性劑的量之安瓿或藥包(sachette)）中作為乾凍乾粉劑或無水濃縮物。當欲藉由輸注投予組成物時，其可用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶分配。在藉由注射投予組成物時，可提供無菌注射用水或鹽水之安瓿以使得可在投予之前混合各成分。

【0582】 可將本文提供之抗體或其抗原結合片段包裝於氣密密封容器中，諸如指示抗體的量之安瓿或藥包。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段係以乾滅菌凍乾粉劑或無水濃縮物於氣密密封容器中供應，且可例如用水或鹽水回溶至適當濃度以投予至對象。可將凍乾抗體或其抗原結合片段於其原始容器中在2與8℃之間儲存，且可在回溶之後12小時內、諸如6小時內、5小時內、3小時內、或1小時內投予抗體或其抗原結合片段。在一替代實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段以液體形式提

供於指示抗體之量及濃度的密封容器中。

【0583】 本文提供之組成物可調配成中性或鹽形式。醫藥上可接受之鹽包括：與陰離子形成的鹽，例如諸如自鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的鹽；以及與陽離子形成的鹽，諸如衍生自鈉、鉀、銨、鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普羅卡因等的鹽。

【0584】 將有效預防及/或治療疾病或病況的預防或治療劑（例如，本文提供之抗體或其抗原結合片段）或本文提供之組成物之量可藉由標準臨床技術判定。此外，可任選地採用體外檢定以幫助鑑別最佳劑量範圍。配方中所採用之精確劑量亦將取決於投予途徑以及疾病或病況之嚴重程度，且應根據執業醫師之判斷及各患者之情形來決定。

【0585】 有效劑量可自源於體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0586】 在某些實施例中，向患者投予本文提供之抗體或抗原結合片段之劑量的途徑係鼻內、肌肉內、靜脈內、皮下、或其組合，但本文所述之其他途徑亦可接受。各劑量可藉由或可不藉由同一投予途徑投予。在一些實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段可經由多個投予途徑，與相同或不同的本文提供之抗體或其抗原結合片段之其他劑量同時或在其之後投予。

【0587】 在某些實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段預防性或治療性地向對象投予。本文提供之抗體或其抗原結合片段可預防性或治療性地向對象投予，以便預防、減輕、或改善其疾病或症狀。

5.7. 基因療法

【0588】 在一具體實施例中，藉由基因療法，向對象投予包含編碼

抗體或其功能片段的序列之核酸，以用於本文提供之方法，例如，預防、管理、治療、及/或改善疾病、病症、或病況。此類療法涵蓋藉由向對象投予經表現或可表現之核酸進行的療法。在一實施例中，核酸生產其經編碼之抗體，且抗體介導預防或治療作用。可使用任何所屬技術領域中可用的重組基因表現（或基因療法）之方法。

【0589】 關於基因療法之方法之一般綜述，參見Goldspiel et al., 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505；Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596；Mulligan, 1993, Science 260:926-932；及Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217；May, 1993, TIBTECH 11(5):155-215。可使用的重組DNA技術之領域中通常已知的方法描述於Ausubel et al.(eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；及Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)。

【0590】 在一具體實施例中，組成物包含編碼本文提供之抗體的核酸，該等核酸係在合適的宿主中表現抗體或嵌合蛋白或者其重鏈或輕鏈的表現載體之一部分。特定而言，此類核酸具有啟動子，諸如異源啟動子，其可操作地連接至抗體編碼區，啟動子係誘導型或組成型的且任選地組織特異性的。在另一特定實施例中，使用核酸分子，其中抗體編碼序列及任何其他所欲之序列之側翼係促進基因體中所欲之部位處的同源重組的區域，因此提供抗體編碼核酸之染色體內表現(Koller and Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935; Zijlstra et al., 1989, Nature 342:435-438)。在一些實施例中，經表現之抗體分子係單鏈抗體；替代

地，核酸序列包括編碼抗體之重鏈及輕鏈或其片段的序列。

【0591】 將核酸遞送至對象中可係直接的，在此情況下，對象直接暴露於核酸或攜帶核酸的載體；或間接的，在此情況下，細胞首先體外用核酸轉形，然後移植至對象中。此兩種方法分別稱為體內或離體基因療法。

【0592】 在一具體實施例中，核酸序列經體內直接投予，其中序列經表現以生產經編碼之產物。此可藉由所屬技術領域中已知的許多方法中之任一種實現，例如藉由將其等構築為適當的核酸表現載體之一部分並投予載體，使得序列成為細胞內的，例如藉由使用缺陷性或減毒反轉病毒或其他病毒載體感染（參見美國專利第4,980,286號），或藉由直接注射裸DNA，或藉由使用微粒轟擊（例如，基因槍；Biolistic，Dupont），或用脂質或細胞表面受體或轉染劑塗佈，封裝於脂質體、微粒、或微膠囊中，或藉由將其等與已知進入細胞核的肽鍵聯投予，藉由將其與經受受體介導之胞吞作用的配體鍵聯投予（參見例如Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432）（其可用於靶向特異性表現受體的細胞型）等。在另一實施例中，可形成核酸-配體複合物，其中配體包含基因融合病毒肽以破壞內體，允許核酸避免溶酶體降解。在又一實施例中，核酸可藉由靶向具體受體來體內靶向細胞特異性攝取及表現（參見例如PCT公開案WO 92/06180；WO 92/22635；WO 92/20316；WO93/14188；WO 93/20221）。替代地，核酸可藉由同源重組引入細胞內並摻入宿主細胞DNA內以供表現（Koller and Smithies, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935；及Zijlstra et al., 1989, Nature 342:435-438）。

【0593】 在一具體實施例中，使用病毒載體，其含有編碼抗體之核

酸序列。例如，可使用反轉錄病毒載體（參見Miller et al., 1993, Meth. Enzymol. 217:581-599）。此等反轉病毒載體含有正確包裝病毒基因體並整合至宿主細胞DNA中所必需的成分。可將欲用於基因療法中的編碼抗體之核酸序列選殖至一或多個載體中，從而有助於將基因遞送至對象中。關於反轉病毒載體之更多席間可見於Boesen et al., 1994, Biotherapy 6:291-302，其描述了使用反轉病毒載體將MDR1基因遞送至造血幹細胞，以使幹細胞對化療更具有抗性。說明反轉病毒載體在基因療法中之使用的其他參考文獻係：Clowes et al., 1994, J. Clin. Invest. 93:644-651；Klein et al., 1994, Blood 83:1467-1473；Salmons and Gunzberg, 1993, Human Gene Therapy 4:129-141；及Grossman and Wilson, 1993, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114。

【0594】 腺病毒係可用於抗體之重組產生的其他病毒載體。腺病毒係向呼吸道上皮遞送基因的特別有吸引力的載體。腺病毒自然感染呼吸道上皮，在此處其等造成輕度疾病。基於腺病毒之遞送系統的其他目標係肝、中樞神經系統、內皮細胞、及肌肉。腺病毒具有能夠感染非分裂細胞的優勢。Kozarsky and Wilson, 1993, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503呈現對基於腺病毒之基因療法的綜述。Bout et al., 1994, Human Gene Therapy 5:3-10證明了使用腺病毒載體將基因轉移至恒河猴之呼吸道上皮。在基因療法中使用腺病毒之其他實例可見於Rosenfeld et al., 1991, Science 252:431-434；Rosenfeld et al., 1992, Cell 68:143-155；Mastrangeli et al., 1993, J. Clin. Invest. 91:225-234；PCT公開案WO94/12649；及Wang et al., 1995, Gene Therapy 2:775-783。在一具體實施例中，使用腺病毒載體。

【0595】亦可利用腺相關病毒(adeno-associated virus, AAV)（Walsh et al., 1993, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300；及美國專利第5,436,146號）。在一具體實施例中，使用AAV載體表現如本文提供之抗體。在某些實施例中，AAV包含編碼VH域的核酸。在其他實施例中，AAV包含編碼VL域的核酸。在某些實施例中，AAV包含編碼VH域及VL域的核酸。在本文提供之方法之一些實施例中，對象經投予包含編碼VH域的核酸之AAV及包含編碼VL域的核酸之AAV。在其他實施例中，對象經投予包含編碼VH域及VL域的核酸之AAV。在某些實施例中，VH及VL域係過表現的。

【0596】基因療法之另一方法涉及藉由諸如電穿孔、脂轉染(lipofection)、磷酸鈣介導之轉染、或病毒感染之方法將基因轉移至組織培養中之細胞。通常，轉移方法包括將可選標記物轉移至細胞。然後將細胞放置於選擇下以單離彼等已經吸收並表現經轉移之基因的細胞。然後將彼等細胞遞送至對象。

【0597】在此實施例中，在體內投予所得重組細胞之前，將核酸引入至細胞中。此類引入可藉由所屬技術領域中已知的任何方法進行，包括但不限於轉染、電穿孔、顯微注射、用含有核酸序列之病毒或噬菌體載體感染、細胞融合、染色體介導之基因轉移、微細胞介導之基因轉移、原生質球融合等。所屬技術領域中已知許多用於將外來基因引入至細胞中的技術（參見例如Loeffler and Behr, 1993, Meth. Enzymol. 217:599-618；Cohen et al., 1993, Meth. Enzymol. 217:618-644；Clin. Pharma. Ther. 29:69-92 (1985)），且其可根據本文提供之方法使用，條件是接受者細胞之必需的發育及生理功能不被破壞。該技術應提供核酸向細胞的穩定轉

移，使得核酸可由細胞表現，諸如可由其細胞後代遺傳及表現。

【0598】 可藉由所屬技術領域中已知的各種方法將所得重組細胞遞送至對象。重組血細胞（例如，造血幹細胞或前驅細胞）可經靜脈內投予。預期使用的細胞量取決於所欲之作用、患者狀態等，且可以由所屬技術領域中具有通常知識者判定。

【0599】 可出於基因療法之目的引入核酸的細胞涵蓋任何所欲之可用細胞型，且包括但不限於上皮細胞、內皮細胞、角質細胞、纖維母細胞、肌肉細胞、肝細胞；血細胞，諸如T淋巴球、B淋巴球、單核球、巨噬細胞、嗜中性球、嗜酸性球、巨核細胞、顆粒球；各種干細胞或前驅細胞，特別是造血幹細胞或前驅細胞，例如自骨髓、臍帶血、周邊血液、胎肝等獲得者。

【0600】 在一具體實施例中，用於基因療法之細胞係對象自體的。

【0601】 在將重組細胞用於基因療法的一實施例中，將編碼抗體的核酸序列引入至細胞中，使得其等由細胞或其後代表現，然後體內投予重組細胞以實現治療作用。在一具體實施例中，使用幹細胞或先驅細胞。可根據本文提供之方法之此實施例潛在地使用可單離並體外維持的任何幹細胞及/或前驅細胞（參見例如PCT公開案WO 94/08598；Stemple and Anderson, 1992, Cell 7 1:973-985；Rheinwald, 1980, Meth. Cell Bio. 21A:229；及Pittelkow and Scott, 1986, Mayo Clinic Proc. 61:771）。

【0602】 在一具體實施例中，出於基因療法之目的欲引入的核酸包含誘導型啟動子，其可操作地連接至編碼區，使得核酸之表現可藉由控制適當的轉錄誘導物之存在或不存在來控制。

5.8. 診斷檢定及方法

【0603】 免疫特異性結合至本文提供之抗原的經標記之抗體及其衍生物及類似物可出於診斷目的用於偵測、診斷、或檢測疾病或病症。

【0604】 使用如本文所述或如所屬技術領域中具有通常知識者所知的經典免疫組織學方法，本文提供之抗體可用於檢定生物樣本中之抗原水準（例如參見Jalkanen et al., 1985, J. Cell. Biol. 101:976-985；及Jalkanen et al., 1987, J. Cell. Biol. 105:3087-3096）。可用於偵測蛋白質基因表現的其他基於抗體之方法包括免疫檢定，諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)及放射免疫檢定(RIA)。可使的抗體檢定標記係所屬技術領域中已知的且包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘(125I, 121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(121In)、及鎝(99Tc)；發光標記，諸如流明諾；及螢光標記，諸如螢光素及玫瑰紅，以及生物素。本文提供之一個態樣係偵測並診斷人類之疾病或病症。

【0605】 所屬技術領域中應理解，對象之體型及所用之成像系統將決定生產診斷圖像所需之成像部分之量。在放射性同位素部分之情況下，對於人類對象，所注射之放射性之量之範圍通常係約5至20毫居里的99Tc。然後經標記之抗體將在細胞之含有具體蛋白質之位置處累積。體內腫瘤成像描述於S.W. Burchiel et al.，「Immunopharmacokinetics of Radiolabeled Antibodies and Their Fragments.」(Chapter 13 in Tumor Imaging: The Radiochemical Detection of Cancer, S.W. Burchiel and B.A. Rhodes, eds., Masson Publishing Inc. (1982))。

【0606】 取決於若干變數，包括所用之標記類型及投予模式，投予之後允許經標記之抗體在對象之部位處集中及未結合之抗體經廓清至背景水準的時間間隔係6至48小時、或6至24小時、或6至12小時。在另一實施

例中，投予之後的時間間隔係5至20天或5至10天。

【0607】 在一個實施例中，例如初始診斷後一個月、初始診斷後六個月、初始診斷後一年等，藉由重複用於診斷疾病或病症之方法進行疾病或病症之監測。

【0608】 可使用所屬技術領域中已知的用於體內掃描的方法偵測對象之經標記之分子之存在。此等方法取決於所用之標記之類型。所屬技術領域中具有通常知識者將能夠判定用於偵測特定標記的適當方法。可用於本文提供之診斷方法的方法及裝置包括但不限於電腦斷層攝影(computed tomography, CT)、全身掃描諸如正電子發射斷層攝影(PET)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、及超音波掃描。

【0609】 在一具體實施例中，分子經放射性同位素標記並使用輻射反應性手術儀器在患者中偵測(Thurston et al., U.S. Patent No. 5,441,050)。在另一實施例中，分子經螢光化合物標記並使用螢光反應性掃描儀器在患者中偵測。在另一實施例中，分子經正電子發射金屬標記並使用正四案子發射斷層攝影在患者中偵測。在又一實施例中，分子經順磁性標記標記並使用磁共振成像(MRI)在患者中偵測。

5.9. 套組

【0610】 本文亦提供套組，其包含包裝至合適的包裝材料中的本文提供之抗體（例如，抗NKG2d多特異性抗體或抗NKp46多特異性抗體）或其組成物（例如，醫藥組成物）。套組可任選地包括標示或包裝插頁，包括組分之描述或其中組分之體外、體內、或離體使用說明書。

【0611】 用語「包裝材料」係指容納套組之組分的物理結構。包裝材料可無菌地維持組分，且可由通常用於此類目的的材料（例如，紙、瓦

楞纖維、玻璃、塑膠、箔、安瓿、小瓶、管等）製成。

【0612】 本文提供之套組可包括標示或插頁。標示或插頁包括「印刷品」，例如紙或卡紙板，單獨或貼附至組分、套組、或包裝材料（例如，盒子）上，或附接至例如含有套組組分之安瓿、管、或小瓶。標示或插頁另外可包括：電腦可讀取媒體，諸如磁碟（例如，硬碟、卡、記憶體磁碟）；光碟，諸如CD-或DVD-ROM/RAM；DVD；MP3；磁帶；或電子存儲媒體，諸如RAM及ROM；或此等媒體之混合，諸如磁/光存儲媒體、FLASH媒體、或存儲型卡。標示或插頁可包括識別製造商資訊、批號、製造商位置、及日期的資訊。

【0613】 本文提供之套組可另外包括其他組分。套組之各組分均可封裝於單獨的容器中，且所有各種容器均可在單一包裝內。套組亦可經設計用於冷藏。套組可經進一步設計以含有本文提供之抗體或含有編碼本文提供之抗體的核酸之細胞。套組中之細胞可在適當的儲存條件下維持，直至準備使用。

【0614】 本文亦提供免疫特異性結合至抗原例如NKG2d或NKp46的抗體之組套。在具體實施例中，本文提供具有不同的締合速率常數、不同的解離速率常數、不同的對抗原之親和力、及/或不同的對抗原之特異性的抗體之組套。在某些實施例中，本文提供約10個、較佳約25個、約50個、約75個、約100個、約125個、約150個、約175個、約200個、約250個、約300個、約350個、約400個、約450個、約500個、約550個、約600個、約650個、約700個、約750個、約800個、約850個、約900個、約950個、或約1000個抗體或更多個抗體之組套。抗體組套可用於例如96孔或384孔盤中，諸如以用於諸如ELISA之檢定。

【0615】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學用語均具有與所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解之含義相同的含義。儘管與本文所述者類似或等效的方法及材料可用於本發明之實踐或測試，但本文描述了合適的方法及材料。

【0616】 如本文所用，數值通常在整個文件中以範圍形式呈現。範圍形式之使用僅為了便利及簡潔，且不應解釋為對本發明之範疇的不靈活限制，除非上下文另有明確指示。據此，除非上下文另有明確指示，否則範圍之使用明示地包括所有可能的資範圍、該範圍內的所有個別數值、及包括此類範圍內的整數及範圍內值或整數之分數的所有數值或數值範圍。不管範圍之廣度且在整個此專利文件之所有上下文中，此解釋均適用。因此，例如，對範圍90%至100%的提及包括91%至99%、92%至98%、93%至95%、91%至98%、91%至97%、91%至96%、91%至95%、91%至94%、91%至93%等等。對範圍90%至100%的提及亦包括91%、92%、93%、94%、95%、95%、97%等，以及91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%等，92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%等，等等。

【0617】 此外，對範圍1至3、3至5、5至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至110、110至120、120至130、130至140、140至150、150至160、160至170、170至180、180至190、190至200、200至225、225至250的提及包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等。在另一實例中，對範圍25至250、250至500、500至1,000、1,000至2,500、2,500至5,000、5,000至25,000、25,000至50,000的提及包括在此類值內或涵蓋此類值的任何數值或範圍，例如25、26、

27、28、29...250、251、252、253、254.....500、501、502、503、504.....等。

【0618】亦如本文所用，整個文件中揭示了一系列範圍。一系列範圍之使用包括上限及下限之組合以提供另一範圍。不管範圍之廣度且在整個此專利文件之所有上下文中，此解釋均適用。因此，對一系列範圍諸如5至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至75、75至100、100至150的提及包括諸如5至20、5至30、5至40、5至50、5至75、5至100、5至150、及10至30、10至40、10至50、10至75、10至100、10至150、及20至40、20至50、20至75、20至100、20至150等等之範圍。

【0619】為簡潔起見，本文使用了某些縮寫。一個實例係表示胺基酸殘基的單字母縮寫。胺基酸及其對應的三字母及單字母縮寫如下：

丙胺酸	Ala	(A)
精胺酸	Arg	(R)
天冬醯胺酸	Asn	(N)
天冬胺酸	Asp	(D)
半胱胺酸	Cys	(C)
麩胺酸	Glu	(E)
麩醯胺酸	Gln	(Q)
甘胺酸	Gly	(G)
組胺酸	His	(H)
異白胺酸	Ile	(I)
白胺酸	Leu	(L)
離胺酸	Lys	(K)
甲硫胺酸	Met	(M)
苯丙胺酸	Phe	(F)
脯胺酸	Pro	(P)
絲胺酸	Ser	(S)
蘇胺酸	Thr	(T)
色胺酸	Trp	(W)
酪胺酸	Tyr	(Y)
纈胺酸	Val	(V)

【0620】本發明大致上在本文中使用肯定性語言描述眾多實施例來揭示。本發明亦明確包括完全或部分排除特定主題的實施例，諸如物質或材料、方法步驟及條件、方案、程序、檢定、或分析。因此，即使本發明在本文中通常未根據本發明不包括的內容來表述，本文中依然揭示了未明示包括在本發明中的態樣。

【0621】已描述本發明之許多實施例。然而，應瞭解可在不脫離本發明之精神及範疇之情況下作出各種修改。據此，以下實例意欲說明但不限制請求項中所述之發明範疇。

6. 實施例

【0622】本發明提供以下非限制性實施例。

【0623】在一組實施例（實施例A組）中，提供：

A1. 一種多特異性抗體，其包含：

(a) 第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原，及

(b) 第二結合域，其結合至第二抗原。

A2. 如實施例A1所述之多特異性抗體，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

A3. 如實施例A2所述之多特異性抗體，其中該第一抗原係NKG2d。

A4. 如實施例A3所述之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

A5. 如實施例A4所述之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

A6. 如實施例A2所述之多特異性抗體，其中該第一抗原係NKp46。

A7. 如實施例A6所述之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

A8. 如實施例A7所述之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

A9. 如實施例A1至A8中任一項所述之多特異性抗體，其中該第二抗原係在細胞表面上。

A10. 如實施例A1至A8中任一項所述之多特異性抗體，其中該第二抗原在腫瘤細胞上表現。

A11. 如實施例A10所述之多特異性抗體，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

A12. 如實施例A10所述之多特異性抗體，其中該第二抗原係BCMA。

A13. 如實施例A10所述之多特異性抗體，其中該第二抗原係GPRC5d。

A14. 如實施例A1至A13中任一項所述之多特異性抗體，其中該第一結合域係人源化的，該第二結合域係人源化的，或者該第一結合域及該

第二結合域兩者均係人源化的。

A15. 如實施例A1至A14中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體係IgG抗體。

A16. 如實施例A15所述之多特異性抗體，其中該IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

A17. 如實施例A16所述之多特異性抗體，其中該IgG抗體係IgG1抗體。

A18. 如實施例A1至A17中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體係雙特異性抗體。

A19. 如實施例A18所述之多特異性抗體，其中該雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

A20. 如實施例A19所述之多特異性抗體，其中該第一結合域係Fab區，且該第二結合域係scFv區。

A21. 如實施例A18所述之多特異性抗體，其中該雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

A22. 如實施例A21所述之多特異性抗體，其中該第一結合域包含兩個Fab區，且該第二結合域包含兩個scFv區。

A23. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A24. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A25. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性

抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A26. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A27. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A28. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A29. 如實施例A10至A22中任一項所述之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

A30. 如實施例A23至A29中任一項所述之多特異性抗體，其中該IC_{50}係用NK效應細胞及表現該第二抗原之目標細胞之混合物評估。

A31. 如實施例A30所述之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。

A32. 如實施例A30所述之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。

A33. 如實施例A30所述之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約1:1。

A34. 一種核酸，其編碼實施例A1至A33中任一項之多特異性抗體。

A35. 一種載體，其包含實施例A34之核酸。

A36. 一種宿主細胞，其包含實施例A35之載體。

A37. 一種套組，其包含實施例A35之載體及該載體之包裝。

A38. 一種結合NKG2d之抗體，其包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序

列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)

1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

A39. 如實施例A38所述之抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

A40. 一種結合NKp46之抗體，其包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

A41. 如實施例A40所述之抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

A42. 一種核酸，其編碼如實施例A38至A41中任一項所述之抗體。

A43. 一種載體，其包含實施例A42之核酸。

A44. 一種宿主細胞，其包含實施例A43之載體。

A45. 一種套組，其包含實施例A43之載體及該載體之包裝。

【0624】 在一組實施例（實施例B組）中，提供：

B1. 一種醫藥組成物，其包含多特異性抗體及醫藥上可接受之載劑，其中該多特異性抗體包含：

(a) 第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原，及

(b) 第二結合域，其結合至第二抗原。

B2. 如實施例B1所述之醫藥組成物，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

B3. 如實施例B2所述之醫藥組成物，其中該第一抗原係NKG2d。

B4. 如實施例B3所述之醫藥組成物，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)

1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

B5. 如實施例B4所述之醫藥組成物，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

B6. 如實施例B2所述之醫藥組成物，其中該第一抗原係NKp46。

B7. 如實施例B6所述之醫藥組成物，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺

基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:98之VL CDR3。

B8. 如實施例B7所述之醫藥組成物，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

B9. 如實施例B1至B8中任一項所述之醫藥組成物，其中該第二抗原係在細胞表面上。

B10. 如實施例B1至B8中任一項所述之醫藥組成物，其中該第二抗原在腫瘤細胞上表現。

B11. 如實施例B10所述之醫藥組成物，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

B12. 如實施例B10所述之醫藥組成物，其中該第二抗原係BCMA。

B13. 如實施例B10所述之醫藥組成物，其中該第二抗原係GPRC5d。

B14. 如實施例B1至B13中任一項所述之醫藥組成物，其中該第一結合域係人源化的，該第二結合域係人源化的，或者該第一結合域及該第二結合域兩者均係人源化的。

B15. 如實施例B1至B14中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體係IgG抗體。

B16. 如實施例B15所述之醫藥組成物，其中該IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

B17. 如實施例B16所述之醫藥組成物，其中該IgG抗體係IgG1抗體。

B18. 如實施例B1至B17中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體係雙特異性抗體。

B19. 如實施例B18所述之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體係處於雙足支

架組態。

B20. 如實施例B19所述之醫藥組成物，其中該第一結合域係Fab區，且該第二結合域係scFv區。

B21. 如實施例B18所述之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

B22. 如實施例B21所述之醫藥組成物，其中該第一結合域包含兩個Fab區，且該第二結合域包含兩個scFv區。

B23. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約500 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B24. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約300 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B25. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約100 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B26. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約50 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B27. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約20 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B28. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗

體以小於約15 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B29. 如實施例B10至B22中任一項所述之醫藥組成物，其中該多特異性抗體以小於約10 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

B30. 如實施例B23至B29中任一項所述之醫藥組成物，其中該IC50係用NK效應細胞及表現該第二抗原之目標細胞之混合物評估。

B31. 如實施例B30所述之醫藥組成物，其中效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。

B32. 如實施例B30所述之醫藥組成物，其中效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。

B33. 如實施例B30所述之醫藥組成物，其中效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0625】 在一組實施例（實施例C組）中，提供：

C1. 一種用於製備多特異性抗體之製程，其包含向宿主細胞中引入一或多種核酸，該一或多種核酸編碼：第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原；及第二結合域，其結合至第二抗原。

C2. 如實施例C1所述之製程，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

C3. 如實施例C2所述之製程，其中該第一抗原係NKG2d。

C4. 如實施例C3所述之製程，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸

序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺

基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

C5. 如實施例C4所述之製程，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

C6. 如實施例C2所述之製程，其中該第一抗原係NKp46。

C7. 如實施例C6所述之製程，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

C8. 如實施例C7所述之製程，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

C9. 如實施例C1至C8中任一項所述之製程，其中該第二抗原係在細胞表面上。

C10. 如實施例C1至C8中任一項所述之製程，其中該第二抗原在腫瘤細胞上表現。

C11. 如實施例C10所述之製程，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

C12. 如實施例C10所述之製程，其中該第二抗原係BCMA。

C13. 如實施例C10所述之製程，其中該第二抗原係GPRC5d。

C14. 如實施例C1至C13中任一項所述之製程，其中該第一結合域係人源化的，該第二結合域係人源化的，或者該第一結合域及該第二結合

域兩者均係人源化的。

C15. 如實施例C1至C14中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體係IgG抗體。

C16. 如實施例C15所述之製程，其中該IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

C17. 如實施例C16所述之製程，其中該IgG抗體係IgG1抗體。

C18. 如實施例C1至C17中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體係雙特異性抗體。

C19. 如實施例C18所述之製程，其中該雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

C20. 如實施例C19所述之製程，其中該第一結合域係Fab區，且該第二結合域係scFv區。

C21. 如實施例C18所述之製程，其中該雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

C22. 如實施例C21所述之製程，其中該第一結合域包含兩個Fab區，且該第二結合域包含兩個scFv區。

C23. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C24. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C25. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小

於約100 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C26. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C27. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C28. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C29. 如實施例C10至C22中任一項所述之製程，其中該多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

C30. 如實施例C23至C29中任一項所述之製程，其中該IC_{50}係用NK效應細胞及表現該第二抗原之目標細胞之混合物評估。

C31. 如實施例C30所述之製程，其中效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。

C32. 如實施例C30所述之製程，其中效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。

C33. 如實施例C30所述之製程，其中效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0626】 在一組實施例（實施例D組）中，提供：

D1. 一種將NK細胞導向至目標細胞之方法，其包含使該NK細胞與多特

異性抗體接觸，從而將該NK細胞導向至該目標細胞，其中該多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

D2. 一種活化NK細胞之方法，其包含使該NK與多特異性抗體接觸，其中該多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至該NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至目標細胞上之第二抗原。

D3. 一種抑制在細胞表面上表現第二抗原的目標細胞之生長或增生之方法，該方法包含使該目標細胞與多特異性抗體接觸，其中該多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至該第二抗原。

D4. 一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療其全部或部分由表現該第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之方法，其包含向該對象投予有效量的多特異性抗體，其中該多特異性抗體包含：第一結合域，其結合至NK細胞上之第一抗原；及第二結合域，其結合至該第二抗原。

D5. 如實施例D4所述之方法，其中該對象係有需要之對象。

D6. 如實施例D4或實施例D5所述之方法，其中該對象係人類。

D7. 如實施例D4至D6中任一項所述之方法，其中該疾病或病症係癌症。

D8. 如實施例D7所述之方法，其中該癌症係血癌。

D9. 如實施例D7所述之方法，其中該癌症係實體腫瘤癌症。

D10. 如實施例D1至D9中任一項所述之方法，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

D11. 如實施例D10所述之方法，其中該第一抗原係NKG2d。

D12. 如實施例D11所述之方法，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)

1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

D13. 如實施例D12所述之方法，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列

SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

D14. 如實施例D10所述之方法，其中該第一抗原係NKp46。

D15. 如實施例D14所述之方法，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

D16. 如實施例D15所述之方法，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

D17. 如實施例D1至D16中任一項所述之方法，其中該第二抗原係在細胞表面上。

D18. 如實施例D1至D17中任一項所述之方法，其中該第二抗原在腫瘤細胞上表現。

D19. 如實施例D18所述之方法，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

D20. 如實施例D19所述之方法，其中該第二抗原係BCMA。

D21. 如實施例D19所述之方法，其中該第二抗原係GPRC5d。

D22. 如實施例D1至D21中任一項所述之方法，其中該第一結合域係人源化的，該第二結合域係人源化的，或者該第一結合域及該第二結合域兩者均係人源化的。

D23. 如實施例D1至D21中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體係IgG抗體。

D24. 如實施例D23所述之方法，其中該IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

D25. 如實施例D24所述之方法，其中該IgG抗體係IgG1抗體。

D26. 如實施例D1至D25中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體係雙特異性抗體。

D27. 如實施例D26所述之方法，其中該雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

D28. 如實施例D27所述之方法，其中該第一結合域係Fab區，且該第二結合域係scFv區。

D29. 如實施例D26所述之方法，其中該雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

D30. 如實施例D29所述之方法，其中該第一結合域包含兩個Fab區，且該第二結合域包含兩個scFv區。

D31. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約500 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D32. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約300 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D33. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約100 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D34. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約50 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D35. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約20 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D36. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約15 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D37. 如實施例D18至D30中任一項所述之方法，其中該多特異性抗體以小於約10 pM之IC50體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

D38. 如實施例D31至D37中任一項所述之方法，其中該IC50係用NK效應細胞及表現該第二抗原之目標細胞之混合物評估。

D39. 如實施例D38所述之方法，其中效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。

D40. 如實施例D38所述之方法，其中效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至

約2比1。

D41. 如實施例D38所述之方法，其中效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【0627】 在一組實施例（實施例E組）中，提供：

E1. 一種分子，其包含：第一構件，其用於接合或活化自然殺手(NK)細胞；及第二構件，其用於結合腫瘤細胞，其中該分子能夠誘導針對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

E2. 如實施例E1所述之分子，其中該第一構件包含結合至該NK細胞上表現之第一抗原的第一結合域，且該第二構件包含結合至該腫瘤細胞上表現之第二抗原的第二結合域。

E3. 如實施例E2所述之分子，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

E4. 如實施例E2所述之分子，其中該第一抗原係NKG2d。

E5. 如實施例E2所述之分子，其中該第一抗原係NKp46。

E6. 如實施例E2所述之分子，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

E7. 如實施例E6所述之分子，其中該第二抗原係BCMA。

E8. 如實施例E6所述之分子，其中該第二抗原係GPRC5d。

E9. 一種用於製備結合至多於一種目標分子的分子之製程，其包含：用於執行獲得能夠結合至NK細胞上之第一抗原的結合域的功能之步驟；用於執行獲得能夠結合至腫瘤細胞上之第二抗原的結合域的功能之步驟；及用於執行提供能夠結合至該第一抗原及該第二抗原之分子的功能之步驟。

E10. 一種將NK細胞導向至目標細胞之方法，其包含使該NK細胞與如實施例E1至E8中任一項所述之分子接觸。

E11. 一種活化NK細胞之方法，其包含使該NK與如實施例E1至E8中任一項所述之分子接觸。

E12. 一種抑制目標細胞之生長或增生之方法，該方法包含使該等目標細胞與如實施例E1至E8中任一項所述之分子接觸。

E13. 一種用於消除對象之表現第二抗原之目標細胞或治療其全部或部分由表現該第二抗原之目標細胞引起之疾病或病症之方法，其包含向該對象投予有效量的如實施例E1至E8中任一項所述之分子。

【0628】 本文描述本發明之特定實施例。在閱讀前述說明後，所揭示實施例之變化對於所屬技術領域中具有通常知識者而言可變得顯而易見，且預期該等技術領域中具有通常知識者可視情況採用此類變化。據此，意欲本發明以不同於本文明確描述之方式實踐，且本發明包括如適用法律所允許的對其所附請求項中所述之主題的所有修改及等效物。此外，除非本文另有指示或上下文另外明顯相抵觸，否則本發明涵蓋其所有可能變化中上述要素之任何組合。已描述本發明之許多實施例。然而，應瞭解可在不脫離本發明之精神及範疇之情況下作出各種修改。據此，實例部分中之描述意欲說明但不限制請求項中所述之發明範疇。

7. 實例

7.1 實例1：結合NK細胞的抗NKG2D抗體之產生

7.1.1： 藉由免疫產生抗NKG2D抗體(NKGB125)。

【0629】 為了獲得人類NKG2d之結合物，藉由用NKGW1（NKG2d80-216細胞外域）免疫進行抗體發現。OmniRat經人類NKGW1（**表1**）免疫，並在7週內藉由每週免疫進行加強，然後自經安樂死之動物收集血清。

〔**表1.**〕用於免疫之抗原

抗原	描述	序列
NKGW1	具有N末端六組胺酸標籤之人類NKG2d$_{80-216}$細胞外區	HHHHHHNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNC YQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLL KLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIE MQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO: 1)

【0630】 無菌地採集腹股溝及腸淋巴結並匯集。亦採集所有8隻動物之下頜淋巴結。將來自2隻動物的全血收集至RNA管中。亦將此2隻動物之股骨之骨髓收集至冷的無菌1xPBS中(HYB:212, Jen Pitcher ELN: NKG2d-00011)。測量血清滴度以判定對免疫的免疫反應（**圖1**）。

【0631】 將經免疫之大鼠之總淋巴球合併成兩組，且活細胞計數經測量為約60% (Hai Sheng, ELN: NKG2d-00023)。藉由離心收集細胞。收集1:1融合比之FO細胞。簡而言之，非分泌Balb/c小鼠骨髓瘤融合夥伴FO細胞之細胞庫獲自通過Janssen's Cell Biology Services (CBS)庫存之ATCC（目錄號CRL-1646）。收到一個冷凍小瓶，且使用DMEM + glutamax（Invitrogen目錄號10569，批號1676884）/10% FBS（Invitrogen 16140，批號1671884）進行培養。細胞以1:2至1:10每隔幾天保持對數相分裂。細胞藉由離心收集，在1 X PBS中洗滌一次並計數，各組融合使用5 x 10^7個96.4%活的細胞的FO。淋巴球及FO細胞一起加入並在1 X PBS中洗滌，且棄去上清液，並藉由輕彈使細胞沉澱物重新懸浮。向各混合細胞群中，每10^8個細胞（最大）1 mL加入1 mL 37℃的PEG 4000（2 g PEG（EMD目錄號9727.2）、2 mL DMEM（Invitrogen目錄號11995，批號1676884）、400 µL DMSO (sigma D2650)。將細胞混合物在37℃水浴中旋轉一分鐘。在一分鐘內加入37℃的DMEM+Glutamax（Invitrogen目錄號11995，批號1676884）(40 mL)以停止反應。細胞在

室溫下靜置5分鐘，之後進行離心以收集細胞沉澱物。將細胞重新懸浮於MediumE（StemCell Technologies目錄號15A60952，批號15F64268）+HAT（Gibco目錄號21060-017）中，然後以200 µL/孔鋪板，得到1.13 x 10^4個淋巴球/孔。將細胞在37℃、5% CO2下孵育7天。然後用200 µL新鮮培養基（StemCell Technologies目錄號03805，批號15A60952）重新餵養細胞。

【0632】使用經固定之人類及食蟹獼猴NKG2d對上清液進行基於ELISA之篩選檢定(Mike Miller, ELN: NKG2d Oncology-00001)。對於經固定之抗原形式，簡而言之，在1 µg/mL下以50 µg/孔的NKG2d塗佈各盤。各盤藉由加入200 µL/孔的0.4% BSA-PBS封閉，並在4℃下孵育隔夜，然後使用300 µL/孔的1xPBS+0.02% Tween 20洗滌三次。然後將50 µL測試上清液及培養基對照加入各孔，在室溫下孵育1小時。加入50 µL/孔的來自AFP2016.017.JP之混合血清（於封閉緩衝液中1:2000稀釋）作為陽性對照。背景對照孔中加入FO培養基（50 µL/孔）。將各孔於1xPBS+0.02% Tween 20中洗滌3次，然後加入50 µL/孔的山羊抗大鼠IgG Fc-HRP（Jackson目錄號112-036-071，於封閉緩衝液中經1:10K稀釋），在室溫下孵育30分鐘，於1xPBS+0.02% Tween 20中洗滌3次，加入50 µL/孔的TMB受質緩衝液（Thermo目錄號34022），並於黑暗中孵育約10分鐘，然後藉由向所有孔中加入25 µL/孔的4N H2SO4停止反應。使用Biotek（Gen5軟體）以450 nm讀取各盤。選擇OD值大於2x培養基背景對照平均值的命中以供對人類NKG2d的結合確認。

【0633】總而言之，篩選95個融合盤之培養物上清液之抗體對人類NKG2d的結合。以兩種ELISA形式篩選上清液；經直接塗佈之NKG2d及

經生物素化之NKG2d。使用R分析分析兩次主要篩選之ELISA資料，並生成各形式之單獨的盤圖(platemap)。移除在兩個命中盤圖之間的重複命中，以生成最終編譯盤圖，其由結合確認之259個命中組成。移除兩個清單之間的重複命中，以生成最終的168次經確認之人類NKG2d特異性命中之清單（**表2**）。對命中之對食蟹獼猴NKG2d的交叉反應性結合進行表征（MPB移交之後）。以兩種形式篩選抗原：直接塗佈及生物素化。陽性結合經判定為OD值大於2x平均背景對照。168個命中中有163次對以兩種檢定形式中之至少一種（經直接塗佈之抗原及/或經生物素化之抗原）的食蟹獼猴NKG2d蛋白有交叉反應性。

〔**表2.**〕融合瘤對人類NKG2d的命中之匯總

融合	經直接塗佈之NKG2d之經確認之命中數	經生物素化之NKG2d之經確認之命中數	合併清單
第1組	97	82	100
第2組	65	52	68
總計	162	134	168

【0634】 自衍生自經人類NKG2d免疫之OmniRat的NKGY1融合融合瘤單離RNA (Maria MacWilliams, ELN: Biologics Research Requests – 2016-00387)。將RNA用作模板以在反轉錄酶反應中製備cDNA，然後將cDNA用作模板以供Ig可變區之PCR擴增。簡而言之，首先將各盤以500 x g離心5分鐘。將培養基彈掉，並輕輕地放置各盤與乾淨區域接觸，以移除額外培養基。重複此等步驟以自各孔移除殘餘培養基。各孔加入140 µL RLT + 143 mM 2-巯基乙醇。將各盤於工作台表面上來回快速移動10秒，然後翻轉90度，並再次振蕩10秒。使用RNeasy 96方案，在Qiagen Biorobot 8000上單離RNA（關於程序資訊，參見後設資料欄標之RNeasy 96 Biorobot 8000 Kit）。就在RLT+BME細胞裂解步驟之後開始自動化程

序。最終洗提體積係100 μL。BioMek機器人將8 μL各RNA樣本轉移至cDNA合成之微量滴定盤中並將80 μL轉移至微量滴定盤中。立即將8 μL等分試樣用作cDNA合成之模板。將80 μL盤各自覆蓋密封膜，然後包裹於箔紙中。將此等盤儲存在-80℃下。為了製備cDNA，根據製造商之說明書使用Invitrogen Superscript III First Strand合成系統（目錄號18080-051）。簡而言之，在20 μL反應中使用8 μL RNA。基因特異性引子（vH、vK、及vL mRNA各一）靶向抗體可變區。為了偵測抗體基因mRNA並判定正表現之抗體鏈上存在之可變區序列，進行PCR。對於各融合瘤，運行兩次單獨的反應：一次針對IgG重鏈且一次針對λ輕鏈。反應之引子序列列出於RT-PCR欄標之子欄標中。將Platinum Pfx聚合酶（Invitrogen目錄號11708-021）用於自製造商修改的程序中。經免疫之動物僅生產λ輕鏈，且因此不運行κ反應。進行瓊脂糖凝膠分析以確認PCR產物之存在。基於對人類及食蟹獼猴NKG2d的特異性結合，選擇殖株NKGY1_045_F04。

【0635】總而言之，在128個融合瘤中，約125個具有可見的vH及vL PCR產物。藉由Sanger定序對樣本進行定序，以獲得v區序列，然後將v區選殖至人類IgG1 σ及λ恆定區中。殖株NKGY1_045_F04因此獲得mAb標識符NKGB125。NKGB125之可變區序列提供於下文**表3**中。NKGB125之CDR序列提供於**表4**中。抗體組以2 mL規模表現，且NKGB125得到最終抗體0.37 mg，其在抗體產量的前約6%內(Mike Diem, ELN: Biologics Research Requests – 2016-00739)且係約97%單體(Ed Swift, ELN: Biologics Research Requests - 2016-00796)。

〔表3.〕 NKGB125之V區

mAb	V區	VH	VL
NKGB125	VR000002381	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMTWVRQAPGKGLEWVSIISGSGDHTFYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCAKEGKWVQLSHFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGRSDHVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 3)

〔表4.〕NKGB125之CDR胺基酸序列

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
AbM	GFTFSIYAMT (SEQ ID NO: 4)	IISGSGDHTF (SEQ ID NO: 5)	EGKWVQLSHFAN (SEQ ID NO: 6)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO: 7)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 8)	QVWDGRSDHVV (SEQ ID NO: 9)
Kabat	IYAMT (SEQ ID NO: 10)	IISGSGDHTFYADSVKG (SEQ ID NO: 11)	EGKWVQLSHFAN (SEQ ID NO: 12)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO: 13)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 14)	QVWDGRSDHVV (SEQ ID NO: 15)
Chothia	GFTFSIY (SEQ ID NO: 16)	SGSGDH (SEQ ID NO: 17)	EGKWVQLSHFA (SEQ ID NO: 18)	NNIGSKS (SEQ ID NO: 19)	DDS (SEQ ID NO: 20)	WDGRSDHV (SEQ ID NO: 21)
Contact	SIYAMT (SEQ ID NO: 22)	WVSIISGSGDHTF (SEQ ID NO: 23)	AKEGKWVQLSHFA (SEQ ID NO: 24)	SKSVHWY (SEQ ID NO: 25)	LVVYDDSDRP (SEQ ID NO: 26)	QVWDGRSDHV (SEQ ID NO: 27)
IMGT	GFTFSIYA (SEQ ID NO: 28)	ISGSGDHT (SEQ ID NO: 29)	AKEGKWVQLSHFAN (SEQ ID NO: 30)	NIGSKS (SEQ ID NO: 31)	DDS (SEQ ID NO: 32)	QVWDGRSDHVV (SEQ ID NO: 33)

7.1.2. 藉由NKL細胞系上之免疫獲得之抗NKG2D抗體之結合活性之檢定

【0636】篩選該組抗體結合表現NKG2d的NKL細胞(Lamar Blackwell, ELN: NKG2d-00048)的能力。簡而言之，將細胞洗滌並以約1 x 10^6個細胞/ml重新懸浮於PBS中，向其中加入1 μL綠色活-死染色劑(L-23101 Thermo)，並在4℃下以100 μL/孔鋪板細胞達30分鐘。將細胞重新懸浮於200 μL染色緩衝液中，400g旋轉5分鐘，並用50 μL NKG2d抗體或同型對照處理，此兩者均以60、6、及0.6 nM於PBS中稀釋。將各盤在4℃

下孵育1小時。然後將細胞重新懸浮於150 μL染色緩衝液中，400g旋轉5分鐘，輕彈，重新懸浮於200 μL染色緩衝液中，400g旋轉5分鐘，並將於PBS中之山羊抗hu-Fc AF647（Jackson 109-606-098，批號122473）加入至2 μg/ml，並加入50 μL/孔，在4℃下達30分鐘。在HyperCyt® Autosampler (Intellicyte)上獲得樣本。使用ForeCyt™篩選軟體分析資料。將來自ForCyte的幾何平均螢光強度（幾何平均數）值用於分析（**表5**）。沒有抗體顯示與不表現NKG2d的HEK293細胞的顯著結合。

〔**表5.**〕抗NKG2d抗體與NKL細胞結合的能力之分析。(Lamar Blackwell, ELN: NKG2d-00048)

	[抗體] (nM)					[抗體] (nM)		
抗體	**60**	**6**	**0.6**		**抗體**	**60**	**6**	**0.6**
NKGB118	71.4	169.3	502.9		NKGB174	1197.2	95.6	97.3
NKGB126	61.8	132.5	124		NKGB181	197.7	74.9	84.5
NKGB134	59.2	118.7	97.2		NKGB189	112.2	88.5	357.5
NKGB142	109	189.5	234.2		NKGB198	982.1	94.7	94.2
NKGB150	59.5	149.1	90.9		NKGB205	132.7	93.2	113.9
NKGB158	84.7	157.3	91.5		NKGB213	1674.6	102.6	125.1
NKGB166	65.1	108.5	130.2		NKGB221	41809.7	23164.9	5322.3
同型	76.5	105.4	108.7		NKGB173	1664.1	96.5	89.2
NKGB119	82	418.8	366.6		NKGB182	194.5	98	85
NKGB128	36.1	113.1	103.6		NKGB190	140.3	89.1	84.4
NKGB135	76.6	103.2	87.1		NKGB197	1076.7	101.4	108.9
NKGB143	65.9	187.4	232.2		NKGB206	39749.6	31376.9	7966.9
NKGB151	72.8	125.2	161		NKGB214	122.9	93.4	84.8
NKGB159	93.4	123.5	88.1		NKGB222	115.1	110.4	91.1
NKGB167	86.9	116	111.5		NKGB175	117.9	90.4	88.2
同型	64.9	138	121.6		NKGB183	102.8	82.3	88.1
NKGB120	64.5	116.3	85.8		NKGB191	111.7	80.6	103.2
NKGB127	60.4	94	95.7		NKGB199	153.5	88.8	101.6
NKGB136	75	112	92.8		NKGB207	155.4	107.1	80.8
NKGB144	73.1	112.5	96.2		NKGB215	110.6	92.7	91.8
NKGB152	79	117.5	77.1		同型	119.6	75.7	121.4
NKGB160	66	103.7	96.2		NKGB176	108.9	78.9	90.2
NKGB168	74.4	124.2	105.7		NKGB184	104.3	108.3	89.3
同型	91.2	192.2	99.8		NKGB192	111.8	87.4	86.8
NKGB121	58.3	95.5	89.9		NKGB200	25974.2	85.3	131.6
NKGB129	10004.7	560.1	133.6		NKGB208	1786.9	166	183.7

	[抗體] (nM)					[抗體] (nM)		
抗體	**60**	**6**	**0.6**		**抗體**	**60**	**6**	**0.6**
NKGB137	417.6	137.9	91.3		NKGB216	140.5	132.8	120.9
NKGB145	65.3	144.4	84		同型	124	104.3	108.9
NKGB153	99.4	129.5	112.1		NKGB177	92	88.2	82.7
NKGB161	385.6	124.8	89		NKGB185	118.7	82.3	93.6
NKGB169	70.2	144.4	103.9		NKGB194	108.9	102	127.4
同型	70.5	117.4	87.6		NKGB201	100.5	127.4	88.4
NKGB122	60.7	180.7	92.5		NKGB209	68.1	90.3	107.7
NKGB130	43603.4	36221.2	9031.2		NKGB217	183.8	115.5	130.8
NKGB138	21084.9	474.3	132.9		同型	196.4	97.9	136.9
NKGB146	52.5	141.6	97.2		NKGB178	109.3	73.9	73.1
NKGB154	86.2	96.5	97.5		NKGB186	120.7	96.5	97.5
NKGB162	72.1	126.2	108.1		NKGB193	1317.8	109	109.4
NKGB170	74.9	137.6	117.2		NKGB202	14597.9	796.4	111.5
同型	83	122.1	119.6		NKGB210	121.8	95.9	143.1
NKGB123	24.9	138.9	74.9		NKGB218	334.5	97.4	120.3
NKGB131	59.5	132.4	102.2		同型	138.2	111.4	121.1
NKGB139	61.8	92.6	95.4		NKGB179	104.9	96.3	72
NKGB147	49.9	109.5	97.7		NKGB187	113.9	89.7	198.7
NKGB155	87	103.7	155.6		NKGB195	119.9	88.3	90.4
NKGB163	79.7	105.9	107.3		NKGB203	45180.9	26710.6	4601
NKGB171	81.9	95.3	99.8		NKGB211	6859.8	273.4	131.9
同型	87.9	130.2	125.3		NKGB219	42256.1	30438.7	5129.4
NKGB124	69.9	119.2	85		同型	393	116.8	95.1
NKGB132	45.2	124.3	92.5		NKGB180	90.9	86.1	65.4
NKGB140	69.4	106.8	76.5					
NKGB148	157.2	119.9	120					
NKGB156	60	125	99.4					
NKGB164	109.5	107.7	111.9					
NKGB172	78.4	113	125.8					
同型	61.8	110.3	111.1					
NKGB125	36401.8	24367.3	2693.3					
NKGB133	65.6	95.6	95.7					
NKGB141	78.9	118.2	87.1					
NKGB149	84.7	329.1	111.3					
NKGB157	72.2	107	89.8					
NKGB165	61.9	93.3	97.7					
同型	59.8	77	111.6					

【0637】總而言之，10種抗體顯示與NKL細胞的劑量依賴性、NKG2d特異性結合：NKGB129、NKGB130、NKGB138、NKGB125、NKGB221、NKGB206、NKGB200、NKGB202、NKGB203、及

NKGB219（**表5**）。

7.1.3. 藉由篩選噬菌體展示庫產生抗NKG2D抗體(NKGB83)

【0638】 為了獲得人類NKG2d之結合物，藉由篩選噬菌體展示庫進行抗體發現(Rama Reddy, ELN: Biologics Research Requests - 2016-00137)。所使用之庫係：De novo Fab-pIX噬菌體庫(WO 2009/085462 A1)。

【0639】 De novo Fab-pIX噬菌體庫(WO 2009/085462 A1)：

V2.1 –重鏈(1-69, 3-23, 5-51)；生殖系輕鏈(A27, B3, L6, 012)

V3.0 –重鏈(1-69, 3-23, 5-51)；多樣化輕鏈(A27, B3, L6, 012)

匯集100uL重鏈之各庫，例如{1-69 + (A27, B3, L6, 012)}以生成6個庫池

V5.0 –選殖重鏈(1-69, 3-23, 5-51)；生殖系輕鏈(A27, B3, L6, 012)

【0640】 （ELN: De Novo 2010噬菌體庫SRI-005、De Novo 2010噬菌體庫、SRI- 006及De Novo 2010噬菌體庫SRI-007）

庫自各Hc/Lc對之各H3長度匯集10 uL，得到110 μL噬菌體庫以供淘選。然後匯集各HC對，得到3個庫以供淘選。

【0641】 簡而言之，將抗體庫顯示在PIX噬菌體表面上，並藉由基於ELISA的與經固定之人類生物素化NKGW1的結合來選擇殖株。

【0642】 使噬菌體在大腸桿菌中擴增，並使用Sanger方法藉由v區進行定序。總體而言，45個獨特的抗體v區經識別為能夠結合NKG2d。然後將V區選殖至靜默的人類IgG1/κ恆定區並以2 mL規模表現。

7.1.4. 藉由篩選NKL細胞系上之噬菌體展示庫庫獲得之抗NKG2D抗體之結合活性之檢定

【0643】 以與實例1.2中之抗體相同的方式，測試抗體結合NKL細

胞的能力(Lamar Blackwell, ELN: NKG2d-00035)(**表6**)。

〔**表6.**〕抗NKG2d抗體與NKL細胞結合的能力之分析。(Lamar Blackwell, ELN: NKG2d-00048)

抗體	**60 nM**	**6 nM**	**0.6 nM**
NKGB108.001	7583.2	1574.0	164.5
NKGB116.001	9039.5	281.4	174.7
NKGB73.001	84.3	899.6	63.5
NKGB83.001	5082.3	343.3	90.1
NKGB89.001	2016.2	199.3	72.4
NKGB90.001	1306.2	4202.7	73.6
NKGB95.001	18517.1	5109.6	275.4
NKGB99.001	12200.0	0.0	540.5
NKGB100.001	10586.3	2744.3	252.5
NKGB101.001	133.9	92.4	59.4
NKGB104.001	92.4	106.4	59.9
NKGB105.001	33.5	72.4	58.6
NKGB107.001	47.4	64.4	65.4
NKGB110.001	52.6	63.7	62.8
NKGB113.001	45.2	76.5	64.0
NKGB117.001	53.8	110.4	59.1
NKGB74.001	259.7	82.8	70.1
NKGB78.001	94.6	92.4	65.2
NKGB84.001	183.9	134.1	74.9
NKGB87.001	53.4	71.7	68.5
NKGB88.001	6259.3	2194.4	236.8
NKGB92.001	112.1	74.9	62.7
NKGB93.001	11337.0	1970.1	182.4
NKGB97.001	62.2	75.8	67.1
NKGB103.001	100.1	65.7	65.6
NKGB111.001	82.8	70.8	71.6
NKGB112.001	403.9	165.0	72.8
NKGB77.001	60.9	85.6	64.1
NKGB85.001	87.2	104.8	69.2
NKGB86.001	215.0	165.2	71.2
NKGB106.001	465.2	122.7	64.5
NKGB109.001	295.2	109.8	74.3
NKGB114.001	418.6	129.6	79.3
NKGB82.001	293.3	120.8	96.5
NKGB94.001	1464.8	271.7	87.4
NKGB96.001	431.2	132.9	72.0
NKGB75.001	12352.7	9388.0	5186.8

抗體	60 nM	6 nM	0.6 nM
NKGB76.001	90.1	94.8	74.4
NKGB79.001	219.4	155.2	85.3
NKGB80.001	234.1	117.1	80.2
NKGB81.001	29.6	88.6	80.2
NKGB91.001	1421.5	287.9	114.4
NKGB98.001	25567.7	22713.6	9497.4
NKGB102.001	13446.3	3883.4	314.6
NKGB115.001	105.6	98.1	88.3
同型	63.9	93.0	87.0
僅第二	63.8	114.7	92.6

【0644】 總而言之，11種抗體顯示出與NKL細胞的顯著的特異性結合：NKGB108、NKGB116、NKGB83、NKGB95、NKGB99、NKGB100、NKGB88、NKGB93、NKGB75、NKGB98、及NKGB102。

【0645】 NKGB83之可變區序列提供於下文**表7**中。NKGB83之CDR序列提供於**表8**中。

〔**表7.**〕 NKGB83之V區

mAb	V區	VH	VL
NKGB83	VR000044290	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGVSASGNYRALDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 34)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 35)

〔**表8.**〕 NKGB83之CDR胺基酸序列

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
AbM	GYSFTSYWIG (SEQ ID NO: 36)	IIYPGDSYTR (SEQ ID NO: 37)	GGVSASGNYRALDY (SEQ ID NO: 38)	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 39)	WASTRES (SEQ ID NO: 40)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO: 41)
Kabat	SYWIG (SEQ ID NO: 42)	IIYPGDSYTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 43)	GGVSASGNYRALDY (SEQ ID NO: 44)	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 45)	WASTRES (SEQ ID NO: 46)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO: 47)
Chothia	GYSFTSY(SEQ ID NO: 48)	YPGDSY (SEQ ID NO: 49)	GGVSASGNYRALD (SEQ ID NO: 50)	SQSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO: 51)	WAS (SEQ ID NO: 52)	YYSTPL (SEQ ID NO: 53)

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
Contact	TSYWIG (SEQ ID NO: 54)	WMGIIYP GDSYTR (SEQ ID NO: 55)	ARGGVSA SGNYRAL D (SEQ ID NO: 56)	LYSSNNK NYLAWY (SEQ ID NO: 57)	LLIYWAS TRE (SEQ ID NO: 58)	QQYYSTP L (SEQ ID NO: 59)
IMGT	GYSFTSY W (SEQ ID NO: 60)	IYPGDSYT (SEQ ID NO: 61)	ARGGVSA SGNYRAL DY (SEQ ID NO: 62)	QSVLYSS NNKNY (SEQ ID NO: 63)	WAS (SEQ ID NO: 64)	QQYYSTP LT (SEQ ID NO: 65)

7.1.5： 藉由免疫及篩選噬菌體展示庫獲得之抗NKG2D抗體對NKG2D的結合活性之檢定

【0646】 然後將藉由免疫(HYB:212)及藉由噬菌體顯示(APD182)獲得之靶向NKG2d的抗體組合成單一組，然後測試對人類及食蟹獼猴NKG2d的結合親和力，藉由表面電漿子共振進行測量(Joseph Bourghol, ELN: NKG2d-00074)（**表9**）。

〔**表9.**〕抗NKG2d抗體對人類及食蟹獼猴NKG2d的結合親和力

蛋白質ID	人類NKG2d (NKGW1)			食蟹獼猴NKG2d (NKGW2.001)		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
NKGB100	1.42E+05	1.17E-03	8.3	1.06E+05	1.92E-03	18.1
NKGB102	1.41E+05	6.45E-04	4.6	1.33E+05	1.17E-03	8.8
NKGB108	1.11E+05	1.32E-03	11.9	1.09E+05	1.59E-03	14.6
NKGB116	1.48E+05	9.21E-04	6.2	1.28E+05	2.34E-03	18.2
NKGB118	9.11E+03	2.11E-04	23.2	1.07E+04	1.45E-04	13.5
NKGB125	7.51E+05	3.85E-05	0.05	5.71E+05	5.84E-05	0.10
NKGB129	1.35E+04	2.52E-04	18.7	1.12E+04	1.93E-04	17.1
NKGB130	9.26E+05	9.68E-05	0.11	5.83E+05	1.43E-04	0.25
NKGB137	2.35E+04	3.63E-04	15.5	1.95E+04	3.29E-04	16.9
NKGB138	無/低結合反應			無/低結合反應		
NKGB148	無/低結合反應			無/低結合反應		
NKGB149	4.72E+03	1.96E-04	41.5	1.23E+04	2.22E-04	17.8
NKGB173	無/低結合反應			3.85E+03	1.63E-04	42.3
NKGB174	3.71E+03	1.37E-04	36.8	1.76E+04	2.52E-04	16.2
NKGB193	無/低結合反應			5.57E+03	2.64E-04	47.5
NKGB196	4.22E+03	2.15E-04	50.8	1.87E+04	2.56E-04	15.1
NKGB197	2.44E+04	2.15E-04	8.8	1.92E+04	1.54E-04	8.0
NKGB198	無/低結合反應			無/低結合反應		
NKGB200	確認結合，擬合無效			確認結合，擬合無效		
NKGB202	確認結合，擬合無效			無/低結合反應		
NKGB203	2.79E+06	1.12E-04	0.04	1.88E+06	2.28E-04	0.12
NKGB204	3.72E+06	2.65E-04	0.07	3.14E+06	7.91E-04	0.25

蛋白質ID	人類NKG2d (NKGW1)			食蟹獼猴NKG2d (NKGW2.001)		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
NKGB206	3.49E+06	5.80E-04	0.17	3.01E+06	9.89E-04	0.33
NKGB208	4.28E+04	8.08E-04	18.9	7.01E+03	8.38E-04	120.0
NKGB211	無/低結合反應			無/低結合反應		
NKGB213	無/低結合反應			1.36E+04	2.70E-04	19.8
NKGB219	1.53E+06	3.70E-05	0.02	1.36E+06	2.52E-05	0.02
NKGB220	2.56E+04	8.00E-04	31.3	1.37E+04	5.60E-04	41.0
NKGB221	6.05E+05	1.02E-04	0.17	4.94E+05	9.85E-05	0.20
NKGB222	mAb捕捉不足			mAb捕捉不足		
NKGB54	8.41E+04	7.62E-04	9.1	6.85E+04	9.41E-04	13.7
NKGB56	2.77E+05	9.32E-04	3.4	2.27E+05	1.30E-03	5.7
NKGB63	2.10E+05	5.56E-04	2.7	1.68E+05	6.55E-04	3.9
NKGB65	2.38E+05	5.97E-04	2.5	1.97E+05	8.61E-04	4.4
NKGB75	確認結合，擬合無效			5.08E+04	9.01E-03	177.0
NKGB83	1.14E+05	9.41E-04	8.2	7.76E+04	2.12E-03	27.4
NKGB88	確認結合，擬合無效			無/低結合反應		
NKGB89	確認結合，擬合無效			1.78E+05	3.68E-03	20.7
NKGB90	確認結合，擬合無效			1.30E+05	3.32E-03	25.4
NKGB93	1.80E+05	5.29E-04	2.9	1.22E+05	7.42E-04	6.1
NKGB95	9.87E+04	1.05E-03	10.7	9.82E+04	2.18E-03	22.3
NKGB98	確認結合，擬合無效			無/低結合反應		
NKGB99	確認結合，擬合無效			1.29E+05	4.73E-03	36.6

【0647】 總而言之，7種抗體對人類及食蟹獼猴NKG2d的親和力小於1 nM：NKGB125、NKGB130、NKGB203、NKGB204、NKGB206、NKGB219、及NKGB221。NKGB83顯示較弱的親和力（KD約8 nM）。

7.2 實例2：抗NKG2D抗體之功能檢定

【0648】 將藉由免疫(HYB:212)及藉由噬菌體顯示(APD182)獲得之靶向NKG2d的抗體組合成單一組，然後藉由測量IFNg產生來測試其活化NK細胞的能力。**圖2**繪示經由交聯活化受體的NK細胞促效作用的基於珠粒之檢定。

【0649】 使用磁鐵將2000 µL珠粒於2-5 mL PBS/2% FBS中洗滌兩次，然後重新懸浮於2000 µL PBS中。然後將1000 µL經洗滌之珠粒等分於falcon管中並1:10稀釋。總體積係10 mL。然後將10 µL經稀釋之珠粒等分至檢定盤中。將100 µL抗體添加至含有10 µL珠粒之檢定盤中。將所得

複合物在4℃下搖動孵育120分鐘。使用磁鐵，將珠粒於200 μL PBS洗滌三次，然後重新懸浮於檢定培養基中。將10 μL於檢定培養基中之珠粒等分至96孔之指定孔中，且每孔加入1x10e5個NK細胞。每孔總體積係200 μL。將各盤在37℃/5% CO2下孵育16至24小時，然後在1300RPMI下旋轉3分鐘。收集上清液以供IFNg產生測量。

【0650】 總而言之，基於IFNg產生之誘導（**表10**），總計11種抗體（4種來自OMT大鼠，7種來自噬菌體顯示）顯示活化NK細胞的能力：使用OMT大鼠發現了NKGB125、NKGB130、NKGB208、NKGB202，且使用噬菌體顯示發現了NKGB116、NKGB83、NKGB89、NKGB90、NKGB99、NKGB63、NKGB65。

〔**表10.**〕抗NKG2d抗體活化NK細胞的能力之分析

盤1	**抗體(ug)**				**盤2**	**抗體(ug)**		
抗體	**1**	**0.1**	**0.01**		**抗體**	**1**	**0.1**	**0.01**
NKGB118.002	174.8	214.9	173.7		NKGB208.002	3850.4	788.2	226.8
NKGB125.002	2773.9	2588.2	291.2		NKGB211.002	330.1	134.1	181.6
NKGB129.002	259.7	151.1	153.1		NKGB213.002	205.1	135.5	177.8
NKGB130.002	2546.7	1091.1	152.3		NKGB219.002	1576.6	1108.7	309.4
NKGB137.002	139.0	151.6	143.7		NKGB220.002	139.5	123.4	178.9
NKGB138.002	322.7	141.9	140.3		NKGB221.002	1544.4	847.4	220.8
NKGB148.002	138.9	137.1	145.3		NKGB222.002	234.3	127.0	180.5
NKGB149.002	155.3	147.6	160.8		NKGB116.002	4434.5	637.8	204.5
NKGB174.002	151.9	190.7	169.3		NKGB83.002	4299.1	1863.4	208.0
NKGB173.002	130.8	152.2	148.7		NKGB89.002	3216.1	1281.5	184.7
NKGB193.002	135.0	149.0	148.1		NKGB90.002	2679.2	1041.5	177.0
NKGB196.002	145.7	140.7	142.7		NKGB99.002	3154.9	956.4	185.3
NKGB198.002	135.2	138.9	141.4		NKGB94.002	674.0	118.6	170.2
NKGB197.002	140.2	130.6	136.7		NKGB91.002	930.5	124.2	170.7
NKGB200.002	1277.0	277.1	141.5		NKGB54.002	1897.1	503.8	180.2
NKGB202.002	3706.1	482.7	160.8		NKGB63.002	3568.1	374.2	183.8
NKGB203.002	1604.5	2779.2	601.3		NKGB65.002	2746.4	1254.3	201.7
NKGB204.002	1673.4	1809.4	276.7		NKGB58.002	153.6	126.1	182.8
NKGB206.002	1267.6	1800.6	204.7		NKGB56.002	1981.6	1152.8	183.3
僅NKp46	140.8	145.9	141.4		僅NKp46	117.1	127.4	180.9
IgG1/NKp46	160.1	150.9	152.0		IgG1/NKp46	143.9	130.5	176.3
商業 NKp46/NKG2d	1238.4	909.9	236.5		PC	1291.2	817.6	317.0
僅NKG2d	192.2	198.0	168.7		僅NKG2d	186.3	167.2	182.9

盤1	抗體(ug)				盤2	抗體(ug)		
抗體	**1**	**0.1**	**0.01**		**抗體**	**1**	**0.1**	**0.01**
珠粒/細胞	122.7	120.1	148.0		珠粒/細胞	109.1	122.9	182.9
僅細胞			169.0					

【0651】 在此等之中，NKGB125及NKGB83顯示高水準的活化。儘管一些抗體顯示更高的誘導，但此兩種抗體亦顯示更高水準的細胞結合，表明其等更適於體內細胞結合。

7.3 實例3：結合NK細胞的抗NKP46抗體之產生

7.3.1： 藉由免疫產生抗NKp46抗體(N46B105)

【0652】 為了獲得人類NKp46之結合物，藉由免疫進行抗體發現。用於免疫的人類NKp46係5T4，購自R&D systems（目錄號1850-N）。

【0653】 Omnirat用人類NKp46（**表11**，R&D systems目錄號1850-NK）免疫，並在8週內藉由每週兩次的免疫來加強，之後自經安樂死之動物收集血清(Jen Pitcher, ELN: Oncology Target Discovery-00192)。

〔**表11.**〕用於免疫之抗原

抗原	描述	序列
$NKp46_{22-254}$（登錄號 AAH64806，R&D systems目錄號1850-NK	$NKp46_{22-254}$-Fc	QQQTLPKPFIWAEPHFMVPKEKQVTICCQGNYGAVEYQ LHFEGSLFAVDRPKPPERINKVKFYIPDMNSRMAGQYSC IYRVGELWSEPSNLLDLVVTEMYDTPTLSVHPGPEVISG EKVTFYCRLDTATSMFLLLKEGRSSHVQRGYGKVQAEF PLGPVTTAHRGTYRCFGSYNNHAWSFPSEPVKLLVTGDI ENTSLAPEDPTFPDTWGTYLLTTETGLQKDHALWDHTA QNIEGRMDPSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)

【0654】 如上所述獲得淋巴結。測量血清滴度以判定對免疫的免疫反應（**圖3**）。

【0655】 如上所述收集淋巴結及全血並生成融合瘤(Mike Miller,

ELN: Oncology Target Discovery-00217)。簡而言之，從淋巴結提取淋巴球並將其融合至FO細胞以供融合瘤生成。生成了100個融合盤。平均融合效率係150%。亦自全血獲得淋巴球並將其融合至FO細胞以供融合瘤生成。生成了10個融合盤。平均融合效率係78%。篩選110個融合盤之培養物上清液之抗體對NKp46的結合。使用R分析分析ELISA資料並基於合併之命中清單得到797個命中（使用R中位數平滑命中及2x背景）。R分析生成264個命中之盤圖，以供結合確認。總體而言，重新篩選來自初級篩選的264個命中以供對NKp46的結合確認，並針對B7-H6/Fc進行交叉篩選。258個命中(97%)經確認為免疫原NKp46的陽性結合物。117個（在258個中；45%）經證實之結合物特異性結合至NKp46，與B7-H6/Fc之Fc部分沒有交叉反應性。由於HitGroup分級"1之數量多，所以重新篩選來自初級篩選的額外158個命中之與NKp46的結合確認，且針對B7-H6/Fc進行交叉篩選。153個命中(97%)經確認為免疫原NKp46的陽性結合物。91個（在153個中；59%）經證實之結合物特異性結合至NKp46，與GITR/Fc之Fc部分沒有交叉反應性。總計208個經確認為NKp46之特異性結合物，與B7-H6/Fc或GITR/Fc之Fc部分沒有交叉反應。將命中擴展至48孔盤之後，藉由目測檢查識別169個匯合融合瘤，並移交v區選殖及定序。準備了安全性凍結。自初始組移除生長緩慢的融合瘤，並使其在移交之前達成更高匯合性。在另一輪結合確認之後，在第二輪v區選殖中提供35個額外命中。準備了安全性凍結。總而言之，將總計204個針對NKp46的特異性結合物移交至v區定序（Req8788及Req8799）。總計回收168個抗體序列(Lauren Peters, ELN: Biologics Research Requests - 2015-00839)並使其以2 mL規模表現。

【0656】藉由ELISA測試抗體結合重組NKp46的能力(Lamar Blackwell, ELN: ADIPOR-00126)。簡而言之，將重組NKp46於PBS中稀釋至2 μg/ml，並在4℃下加入50 μL/孔隔夜。用PBS洗滌各盤，加入50 μL封閉衝液(PBS 0.4% BSA)。將各盤在室溫下振蕩30分鐘。再次用PBS洗滌各盤，並將50 μL 15 ug/ml NKp46抗體加入各孔。將各盤在室溫下振蕩30分鐘。用PBS洗滌各盤，並加入50 μL山羊抗人類κ及λ二抗。將各盤在室溫下振蕩30分鐘。各盤用PBS洗滌，並加入50 μL Sigma受質，在室溫下孵育2至4分鐘。然後加入50 μL停止溶液。在Envision上以450 nm讀取各板以用於ELISA。總計28種抗體顯示顯著結合。

7.3.2： 藉由NKL細胞系上之免疫獲得之抗NKp46抗體之結合活性之檢定

【0657】然後如上文所述評定抗體之結合NKL細胞的能力(Lamar Blackwell, ELN: NKG2d-00022)。總體而言，104種抗體顯示與NKL細胞的顯著結合（**表12**）。

〔**表12.**〕抗NKp46抗體之NKL細胞結合

盤1	**10ug ml**	**1ug ml**	**0.1ug ml**
N46B5	858	269	113
N46B6	220	68	54
N46B7	70	59	92
N46B8	76	52	75
N46B9	256	52	83
N46B10	189	66	96
N46B11	202	59	95
N46B12	418	55	88
N46B13	270	56	97
N46B14	860	216	108
N46B15	516	64	102
N46B16	2876	1512	325
N46B17	2263	381	93
N46B18	1070	95	87
N46B19	405	62	112
N46B20	630	87	128
N46B21	59	50	100

盤1	10ug ml	1ug ml	0.1ug ml
N46B22	629	58	121
N46B23	250	71	115
N46B24	1892	94	121
N46B25	1601	65	117
N46B26	1588	232	139
N46B27	1689	254	128
N46B28	1668	257	119
N46B29	479	195	138
N46B30	666	236	119
N46B31	852	253	139
N46B32	1443	509	184
N46B33	1584	814	197
N46B34	1115	411	235
N46B35	2971	2021	1739
N46B36	2402	87	108
N46B37	2425	1393	864
N46B38	67	100	99
N46B39	242	80	113
N46B40	2788	1414	267
N46B41	74	78	106
N46B42	646	216	95
N46B43	172	71	106
N46B44	75	78	97
N46B45	1857	296	138
N46B46	70	82	96
N46B47	2674	1314	228
N46B48	75	93	106
N46B49	74	79	109
N46B50	80	85	98
N46B51	9296	331	130
N46B52	87	94	98
N46B53	1000	453	157
N46B54	723	236	106
N46B55	1883	728	153
N46B56	942	331	166
N46B57	2701	2100	1083
N46B58	2875	1902	530
N46B59	788	242	107
N46B60	348	144	99
N46B61	1219	415	172
N46B62	2630	1693	336
N46B63	2842	1776	260
N46B64	240	120	101
N46B65	2521	1476	245
N46B66	2921	1290	194
N46B67	104	114	80
N46B68	2393	507	160
N46B69	2869	1565	313

盤1	10ug ml	1ug ml	0.1ug ml
N46B70	104	112	90
N46B71	5404	2080	1628
N46B72	2792	1637	294
N46B73	2034	1299	237
N46B74	2155	1375	380
N46B75	91	103	106
N46B76	2343	1724	451
N46B77	3045	1427	231
N46B78	2138	1155	316
N46B79	3701	1591	284
N46B80	3282	2253	563
N46B81	2387	1155	147
N46B82	853	338	95
N46B83	1965	1085	419
N46B84	2235	1680	418
N46B85	3241	1892	393
N46B86	3177	1846	416
N46B87	1923	897	192
N46B88	2682	2055	664
N46B89	2620	2057	633
N46B90	2912	2371	532
N46B91	139	130	98
N46B92	7118	872	127
N46B93	2209	221	98
N46B94	2371	573	111
N46B95	2209	1454	277
N46B96	2387	1673	655
N46B97	361	98	62
N46B98	1252	359	92
N46B99	68	211	79
N46B100	1518	216	85
N46B101	1257	291	82
N46B102	1256	207	76
N46B103	1803	154	59
N46B104	662	426	166
N46B105	1457	215	95
N46B106	700	183	119
N46B107	2939	2161	317
N46B108	2808	1957	453
N46B109	1548	996	92
N46B110	1283	526	113
N46B111	2381	1460	291
N46B112	799	509	120
N46B113	50	81	65
N46B114	2342	869	91
N46B115	2482	1383	135
N46B116	1323	599	88
N46B117	1248	279	85

盤1	10ug ml	1ug ml	0.1ug ml
N46B118	1557	322	100
N46B119	1614	314	87
N46B120	1712	305	89
N46B121	1850	346	100
N46B122	1671	298	130
N46B123	2140	601	89
N46B124	2634	1712	269
N46B125	2610	1832	347
N46B126	1724	351	83
N46B127	86	74	74
N46B128	85	86	80
N46B129	1966	1531	485
N46B130	2787	1525	251
N46B131	2862	1824	310
N46B132	156	88	78
N46B133	2279	1653	378
N46B134	2544	1648	201
N46B135	2814	1574	214
N46B136	2905	2023	416
N46B137	2840	1885	423
N46B138	2331	1340	340
N46B139	1721	1077	242
N46B140	2303	1910	446
N46B141	1918	1452	302
N46B142	2202	1479	208
N46B143	2074	1315	207
N46B144	1864	1244	300
N46B145	1839	1096	174
N46B146	2296	1600	329
N46B147	1800	1016	249
N46B148	2269	1661	410
N46B149	481	194	123
N46B150	1380	370	92
N46B151	1449	255	110
N46B152	1305	265	181
N46B153	2041	267	110
N46B154	91	132	80
N46B155	1823	1189	420
N46B156	2104	1356	275
N46B157	3233	2262	1402
N46B158	71	100	133
N46B159	2760	1663	704
N46B160	414	118	156
N46B161	87	113	176
N46B162	548	242	130
N46B163	82	154	95
N46B164	98	110	105
N46B165	67	99	108

盤1	10ug ml	1ug ml	0.1ug ml
N46B166	100	136	113
N46B167	2524	1770	850
N46B168	3124	1977	1084
N46B169	141	148	118
N46B170	108	98	125
N46B171	77	136	108
N46B172	215	132	130
僅第二	87	115	239
僅第二	114	114	80
僅第二	96	138	101
僅第二	126	136	161
同型	129	133	86
同型	118	137	83
同型	131	91	108
同型	99	137	132

7.3.3： 抗NKP46抗體對N46W3 (NKP46 D1)之結合活性之檢定

【0658】另外測試了抗體結合重組全長NKp46 N46W1及NKp46 D1 N46W3的能力（**表13**）(Sanjib Dutta, ELN: NKG2d-00026)。N46B105及N46B76顯示出與N46W3之特異性結合，其僅含有NKp46之域1，KD值分別係3.5及70 nM（**表13**）。

〔**表13.**〕抗NKp46抗體對N46W3之結合親和力

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
N46B101	W1	4.6E+03	1.2E-04	2.7E-08
	W3	5.1E+04	3.8E-04	7.4E-09
N46B110	W1	2.0E+04	2.7E-03	1.3E-07
	W3	2.6E+04	3.4E-03	1.3E-07
N46B120	W1	1.2E+04	1.0E-04	8.5E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B133	W1	2.9E+04	1.2E-03	4.1E-08
	W3	3.5E+04	1.5E-03	4.3E-08
N46B143	W1	2.8E+04	1.5E-03	5.2E-08
	W3	3.4E+04	1.9E-03	5.6E-08
N46B155	W1	5.1E+04	1.2E-03	2.4E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B18	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B24	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B102	W1	5.6E+03	1.4E-04	2.6E-08

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
	W3	4.3E+04	9.2E-04	2.1E-08
N46B111	W1	4.3E+04	8.7E-04	2.0E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B122	W1	1.2E+04	1.0E-04	8.6E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B135	W1	1.8E+04	3.5E-04	1.9E-08
	W3	2.2E+04	4.1E-04	1.8E-08
N46B144	W1	2.5E+04	1.6E-03	6.2E-08
	W3	3.1E+04	2.0E-03	6.4E-08
N46B156	W1	2.0E+04	1.6E-03	8.1E-08
	W3	2.7E+04	3.3E-03	1.3E-07
N46B25	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B103	W1	3.0E+03	1.0E-04	3.9E-09
	W3	3.1E+03	1.0E-04	3.2E-08
N46B114	W1	1.9E+04	6.0E-04	3.2E-08
	W3	2.1E+04	7.4E-04	3.6E-08
N46B124	W1	2.1E+04	4.9E-04	2.3E-08
	W3	2.6E+04	7.7E-04	3.0E-08
N46B136	W1	2.9E+04	1.5E-04	5.2E-09
	W3	2.9E+04	2.1E-04	7.4E-09
N46B145	W1	2.5E+04	1.6E-03	6.3E-08
	W3	3.1E+04	1.9E-03	6.3E-08
N46B157	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B105	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	2.9E+04	1.0E-04	3.5E-09
N46B115	W1	2.3E+04	1.0E-04	4.3E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B126	W1	6.0E+03	1.0E-04	1.6E-08
	W3	3.6E+04	3.4E-04	9.4E-09
N46B137	W1	2.8E+04	3.7E-04	1.3E-08
	W3	3.2E+04	4.6E-04	1.5E-08
N46B146	W1	2.3E+04	9.6E-04	4.2E-08
	W3	2.6E+04	1.2E-03	4.5E-08
N46B159	W1	2.7E+04	7.1E-04	2.6E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B106	W1	3.8E+03	1.2E-04	3.1E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B116	W1	3.8E+03	2.4E-04	6.3E-08
	W3	4.8E+04	3.6E-04	7.6E-09
N46B127	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B138	W1	3.0E+04	1.0E-03	3.4E-08
	W3	3.4E+04	1.3E-03	3.8E-08

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
N46B147	W1	3.0E+04	1.9E-03	6.2E-08
	W3	3.7E+04	2.5E-03	6.8E-08
N46B16	W1	2.8E+04	5.2E-04	1.9E-08
	W3	3.1E+04	6.1E-04	2.0E-08
N46B36	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B107	W1	3.1E+04	1.5E-04	4.7E-09
	W3	3.8E+04	1.7E-04	4.5E-09
N46B117	W1	3.8E+03	1.0E-04	2.4E-08
	W3	4.4E+04	1.0E-04	2.1E-09
N46B128	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B139	W1	2.9E+04	2.0E-03	6.6E-08
	W3	3.5E+04	2.6E-03	7.3E-08
N46B150	W1	3.2E+03	1.0E-04	3.1E-08
	W3	6.9E+04	1.0E-04	1.5E-09
N46B160	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B37	W1	5.0E+04	3.3E-04	6.6E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B108	W1	1.3E+05	1.0E-04	7.6E-10
	W3	4.4E+04	1.0E-04	9.7E-10
N46B118	W1	4.5E+03	2.9E-04	6.4E-08
	W3	5.9E+04	7.7E-04	1.3E-08
N46B130	W1	2.8E+04	5.8E-04	2.1E-08
	W3	3.1E+04	6.8E-04	2.2E-08
N46B140	W1	3.3E+04	8.1E-04	2.5E-08
	W3	3.8E+04	1.0E-03	2.7E-08
N46B151	W1	6.6E+03	1.0E-04	1.5E-08
	W3	6.3E+04	1.0E-04	1.6E-09
N46B163	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B109	W1	2.0E+03	2.7E-04	1.4E-07
	W3	5.1E+04	5.5E-04	1.1E-08
N46B119	W1	5.0E+03	3.8E-04	7.6E-08
	W3	5.8E+04	1.0E-03	1.8E-08
N46B131	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B142	W1	3.1E+04	1.4E-03	4.4E-08
	W3	3.7E+04	1.8E-03	5.0E-08
N46B152	W1	6.7E+03	1.0E-04	1.5E-08
	W3	7.1E+04	1.0E-04	1.4E-09
N46B45	W1	3.2E+04	1.7E-04	5.1E-09
	W3	5.7E+04	2.3E-03	4.0E-08
N46B69	W1	2.4E+04	1.5E-04	6.4E-09

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
	W3	2.2E+04	2.8E-04	1.3E-08
N46B73	W1	2.1E+04	1.2E-03	5.9E-08
	W3	5.9E+04	1.0E-03	1.7E-08
N46B74	W1	7.2E+04	1.1E-03	1.6E-08
	W3	6.6E+04	2.0E-03	3.0E-08
N46B47	W1	3.4E+04	1.0E-04	2.7E-09
	W3	2.3E+04	1.8E-03	8.0E-08
N46B5	W1	2.5E+04	8.9E-04	3.5E-08
	W3	1.7E+04	1.3E-03	7.3E-08
N46B51	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B53	W1	2.2E+04	1.4E-03	6.6E-08
	W3	2.5E+04	3.2E-03	1.3E-07
N46B58	W1	1.2E+05	1.0E-04	8.4E-10
	W3	4.2E+04	1.4E-04	3.4E-09
N46B63	W1	1.8E+04	2.1E-04	1.2E-08
	W3	1.9E+04	2.5E-04	1.3E-08
N46B65	W1	1.4E+04	2.4E-04	1.7E-08
	W3	1.2E+04	9.3E-04	8.0E-08
N46B68	W1	1.2E+04	1.0E-04	7.9E-09
	W3	4.7E+04	2.7E-04	5.8E-09
N46B77	W1	3.1E+04	3.6E-04	1.2E-08
	W3	2.9E+04	6.2E-04	2.1E-08
N46B88	W1	4.2E+04	8.2E-04	2.0E-08
	W3	4.8E+04	1.1E-03	2.3E-08
N46B89	W1	3.7E+04	6.6E-04	1.8E-08
	W3	4.3E+04	8.6E-04	2.0E-08
N46B90	W1	4.5E+04	3.4E-04	7.4E-09
	W3	3.9E+04	5.6E-04	1.5E-08
N46B78	W1	3.9E+04	2.4E-03	6.2E-08
	W3	4.8E+04	3.6E-03	7.4E-08
N46B79	W1	2.2E+04	2.3E-04	1.0E-08
	W3	2.5E+04	2.7E-04	1.1E-08
N46B80	W1	3.9E+04	1.4E-04	3.6E-09
	W3	2.8E+04	2.5E-04	8.8E-09
N46B81	W1	1.8E+04	4.4E-04	2.5E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B82	W1	2.3E+04	2.7E-03	1.2E-07
	W3	2.4E+04	5.6E-03	2.3E-07
N46B84	W1	3.1E+04	1.3E-03	4.2E-08
	W3	3.7E+04	1.7E-03	4.6E-08
N46B85	W1	2.9E+04	1.0E-04	2.2E-09
	W3	3.3E+04	1.0E-04	2.9E-09
N46B87	W1	1.8E+04	2.0E-03	1.1E-07
	W3	2.4E+04	2.5E-03	1.1E-07

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
N46B95	W1	3.7E+04	1.5E-03	4.1E-08
	W3	4.3E+04	2.1E-03	4.9E-08
N46B148	W1	2.0E+04	1.1E-03	5.3E-08
	W3	2.3E+04	1.5E-03	6.2E-08
N46B153	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B96	W1	6.7E+04	1.7E-03	2.6E-08
	W3	8.1E+04	2.5E-03	3.1E-08
N46B100	W1	2.0E+06	1.0E-04	4.9E-11
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B121	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B123	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B125	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B129	W1	2.3E+04	9.3E-04	4.0E-08
	W3	2.7E+04	1.3E-03	4.8E-08
N46B134	W1	1.6E+04	1.1E-03	6.8E-08
	W3	2.0E+04	1.4E-03	6.7E-08
N46B141	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B167	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B32	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B33	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B168	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B17	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B216	W1	3.0E+02	4.6E-04	1.4E-06
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B217	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B218	W1	1.7E+04	1.4E-04	8.0E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B26	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B27	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B28	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B55	W1	N/A	N/A	N/A

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B86	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B92	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B93	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B57	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B61	W1	3.4E+04	2.8E-03	8.0E-08
	W3	4.8E+04	3.3E-03	7.0E-08
N46B62	W1	1.5E+04	2.9E-04	1.9E-08
	W3	2.5E+04	1.5E-03	5.9E-08
N46B66	W1	2.0E+04	4.2E-04	2.1E-08
	W3	2.5E+04	7.7E-04	3.1E-08
N46B71	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B72	W1	1.8E+04	4.2E-04	2.3E-08
	W3	2.6E+04	6.3E-04	2.5E-08
N46B76	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	3.9E+04	2.7E-03	7.0E-08
N46B83	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B94	W1	1.2E+04	7.2E-04	5.9E-08
	W3	8.7E+03	9.1E-04	1.1E-07
N46B208_p2	W1	1.7E+04	1.2E-04	7.0E-09
	W3	1.9E+04	1.6E-04	8.4E-09
	W1	3.6E+04	1.4E-04	3.8E-09
	W3	3.0E+04	2.3E-04	7.8E-09
	W1	1.0E+05	1.6E-04	1.6E-09
	W3	1.0E+05	1.8E-04	1.8E-09
N46B98	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B157_p2	W1	N/A	N/A	N/A
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B225_p2	W1	4.2E+03	1.0E-04	2.8E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B220_p2	W1	4.2E+03	1.0E-04	2.4E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B183_p2	W1	1.5E+04	1.0E-04	4.5E-09
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B131_p2	W1	3.8E+04	1.5E-03	3.9E-08
	W3	N/A	N/A	N/A
N46B34	W1	3.9E+04	2.3E-03	6.0E-08
	W3	4.9E+04	5.6E-03	1.1E-07

蛋白質AA ID	抗原	ka	kd	KD (M)
N46B35	W1	7.9E+04	4.2E-04	5.3E-09
	W3	9.3E+04	5.5E-04	5.9E-09

【0659】 N46B105之可變區序列提供於下文**表14**中。N46B105之CDR序列提供於**表15**中。

〔**表14.**〕N46B105之V區

mAb	V區	VH	VL
N46B105	VR000044289	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGSIYYTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYSSGWSIDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 67)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 68)

〔**表15.**〕N46B105之CDR胺基酸序列

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
AbM	GDSIRSSSYYWG (SEQ ID NO: 69)	SIYYTGSTY (SEQ ID NO: 70)	PGYSSGWSIDY (SEQ ID NO: 71)	RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 72)	VASTLQS (SEQ ID NO: 73)	QQLNSYPRMT (SEQ ID NO: 74)
Kabat	SSSYYWG (SEQ ID NO: 75)	SIYYTGSTYYNPSLMS (SEQ ID NO: 76)	PGYSSGWSIDY (SEQ ID NO: 77)	RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 78)	VASTLQS (SEQ ID NO: 79)	QQLNSYPRMT (SEQ ID NO: 80)
Chothia	GDSIRSSSY (SEQ ID NO: 81)	YYTGS (SEQ ID NO: 82)	PGYSSGWSID (SEQ ID NO: 83)	SQGISSY (SEQ ID NO: 84)	VAS (SEQ ID NO: 85)	LNSYPRM (SEQ ID NO: 86)
Contact	RSSSYYWG (SEQ ID NO: 87)	WIGSIYYTGSTY (SEQ ID NO: 88)	ASPGYSSGWSID (SEQ ID NO: 89)	SSYLAWY (SEQ ID NO: 90)	LLIYVASTLQ (SEQ ID NO: 91)	QQLNSYPRM (SEQ ID NO: 92)
IMGT	GDSIRSSSYY (SEQ ID NO: 93)	IYYTGST (SEQ ID NO: 94)	ASPGYSSGWSIDY (SEQ ID NO: 95)	QGISSY (SEQ ID NO: 96)	VAS (SEQ ID NO: 97)	QQLNSYPRMT (SEQ ID NO: 98)

7.4 實例4：雙特異性抗體之產生

【0660】 使用抗BCMA或抗GPRC5d scFv生成BsAb（**表16**）。分子經格式化為Morrison支架抗體，具有兩組同一的NK細胞結合Fab區及C端腫瘤靶向scFv部分。分子亦經格式化為雙足支架抗體，包含腫瘤靶向

scFv及NK細胞結合Fab區。所有分子均使用正常IgG1生成，抗體之組態如**圖4**所示。

〔**表16.**〕 bsAb之描述

名稱	NK接合體	腫瘤抗原	恆定區
NG2BB22	NKGB125	BCMB519	IgG1
NG2BB21	NKGB83	BCMB519	IgG1
N46BB6	N46B105	BCMB519	IgG1
NG2BB10	NKGB125	BCMB519	IgG1
NG2BB9	NKGB83	BCMB519	IgG1
N46BB4	N46B105	BCMB519	IgG1
NG2GB19	NKGB125	GC5B680 N68S, S69T	IgG1
NG2GB16	NKGB83	GC5B680 N68S, S69T	IgG1
N46GB9	N46B105	GC5B680 N68S, S69T	IgG1
NG2GB23	NKGB125	GC5B680 N68S, S69T	IgG1
NG2GB24	NKGB83	GC5B680 N68S, S69T	IgG1
N46GB6	N46B105	GC5B680 N68S, S69T	IgG1

【0661】 抗BCMAA抗體之可變區序列提供於下文**表17**中。抗BCMAA抗體之CDR序列提供於**表18**中。

〔**表17.**〕抗BCMA抗體之VH及VL胺基酸序列

mAb	VH	VL
抗BCMA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 99)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 100)

〔**表18.**〕抗BCMA抗體之CDR胺基酸序列

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
AbM	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 101)	AISGSGGSTY (SEQ ID NO: 102)	DEGYSSGHYYGMDV (SEQ ID NO: 103)	RASQSISSSFLT (SEQ ID NO: 104)	GASSRAT (SEQ ID NO: 105)	QHYGSSPMYT (SEQ ID NO: 106)
Kabat	SYAMS (SEQ ID NO: 107)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 108)	DEGYSSGHYYGMDV (SEQ ID NO: 109)	RASQSISSSFLT (SEQ ID NO: 110)	GASSRAT (SEQ ID NO: 111)	QHYGSSPMYT (SEQ ID NO: 112)
Chothia	GFTFSSY (SEQ ID NO: 113)	SGSGGS (SEQ ID NO: 114)	DEGYSSGHYYGMD (SEQ ID NO: 115)	SQSISSSF (SEQ ID NO: 116)	GAS (SEQ ID NO: 117)	YGSSPMY (SEQ ID NO: 118)

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
Contact	SSYAMS (SEQ ID NO: 119)	WVSAISG SGGSTY (SEQ ID NO: 120)	AKDEGYS SGHYYG MD (SEQ ID NO: 121)	SSSFLTW Y (SEQ ID NO: 122)	LLIYGASS RA (SEQ ID NO: 123)	QHYGSSP MY (SEQ ID NO: 124)
IMGT	GFTFSSY A (SEQ ID NO: 125)	ISGSGGST (SEQ ID NO: 126)	AKDEGYS SGHYYG MDV (SEQ ID NO: 127)	QSISSSF (SEQ ID NO: 128)	GAS (SEQ ID NO: 129)	QHYGSSP MYT (SEQ ID NO: 130)

【0662】 抗GPRC5d抗體之可變區序列提供於下文**表19**中。抗GPRC5d抗體之CDR序列提供於**表20**中。

〔**表19.**〕抗GPRC5d抗體之VH及VL胺基酸序列

mAb	VH	VL
抗GPRC5d	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSG FSLTNIRMSVSWIRQPPGKALEWLA HIFSNDEKSYSTSLKSRLTISRDTSKS QVVLTLTNVDPVDTATYYCARMRL PYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 131)	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQ SLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLL IYKISNRFFGVPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQATQFPHTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)

〔**表20.**〕抗GPRC5d抗體之CDR胺基酸序列

系統	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
AbM	GFSLTNIR MSVS (SEQ ID NO: 133)	HIFSNDEK S (SEQ ID NO: 134)	MRLPYG MDV (SEQ ID NO: 135)	RSSQSLV HSDGNTY LS (SEQ ID NO: 136)	KISNRFF (SEQ ID NO: 137)	MQATQFP HT (SEQ ID NO: 138)
Kabat	NIRMSVS (SEQ ID NO: 139)	HIFSNDEK SYSTSLKS (SEQ ID NO: 140)	MRLPYG MDV (SEQ ID NO: 141)	RSSQSLV HSDGNTY LS (SEQ ID NO: 142)	KISNRFF (SEQ ID NO: 143)	MQATQFP HT (SEQ ID NO: 144)
Chothia	GFSLTNIR M (SEQ ID NO: 145)	FSNDE (SEQ ID NO: 146)	MRLPYG MD (SEQ ID NO: 147)	SQSLVHS DGNTY (SEQ ID NO: 148)	KIS (SEQ ID NO: 149)	ATQFPH (SEQ ID NO: 150)
Contact	TNIRMSV S (SEQ ID NO: 151)	WLAHIFS NDEKS (SEQ ID NO: 152)	ARMRLPY GMD (SEQ ID NO: 153)	VHSDGNT YLSWL (SEQ ID NO: 154)	LLIYKISN RF (SEQ ID NO: 155)	MQATQFP H (SEQ ID NO: 156)
IMGT	GFSLTNIR MS (SEQ ID NO: 157)	IFSNDEK (SEQ ID NO: 158)	ARMRLPY GMDV (SEQ ID NO: 159)	QSLVHSD GNTY (SEQ ID NO: 160)	KIS (SEQ ID NO: 161)	MQATQFP HT (SEQ ID NO: 162)

【0663】 例示性雙特異性抗體（包括**圖4**中者）之序列提供於下文**表21及表22**中。

〔**表21.**〕 bsAb之VH及VL序列

名稱	VH1	VL1	VH2	VL2
N46BB4	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:68	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
N46BB6	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:68	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
N46GB6	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:68	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132
N46GB9	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:68	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132
NG2BB10	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
NG2BB21	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
NG2BB22	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
NG2BB9	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
NG2GB16	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132
NG2GB19	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132
NG2GB23	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132
NG2GB24	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:131	SEQ ID NO:132

〔**表22.**〕 bsAb之重鏈及輕鏈序列

名稱	HC1	LC1	HC2
N46BB4	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGSIYYTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYSSGWSIDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:163)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSF

名稱	HC1	LC1	HC2
	YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:164)		FLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:165)
N46BB6	QLQLQESGPGPVRPSET LSLTCTVSGDSIRSSSY YWGWIRQPPGKGLDWI GSIYYTGSTYYNPSLMS RVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCASP GYSSGWSIDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSEGKSS GSGSESKSTGGSEIVLT QSPGTLSLSPGERATLS CRASQSISSSFLTWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGGGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQ HYGSSPMYTFGQGTKL EIKGGSEGKSSGSGSES KSTGGSEVQLLESGGG LVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGST YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDEGYSSGH YYGMDVWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:166)	DIQLTQSPSFLSASVGD RVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYV ASTLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQLNSYPRMTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:163)	NA
N46GB	QLQLQESGPGPVRPSET	DIQLTQSPSFLSASVGD	DIVMTQTPLSSPVTLGQ

名稱	HC1	LC1	HC2
6	LSLTCTVSGDSIRSSSY YWGWIRQPPGKGLDWI GSIYYTGSTYYNPSLMS RVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCASP GYSSGWSIDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVYPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:164)	RVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYV ASTLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQLNSYPRMTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:163)	PASISCRSSQSLVHSDG NTYLSWLQQRPGQPPR LLIYKISNRFFGVPDRFS GSGAGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQATQFP HTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSQ VTLKESGPVLVKPTETL TLTCTVSGFSLTNIRMS VSWIRQPPGKALEWLA HIFSNDEKSYSTSLKSR LTISRDTSKSQVVLTLT NVDPVDTATYYCARM RLPYGMDVWGQGTTV TVSSEPKSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVLPPSREE MTKNQVSLLCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEN NYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:174)
N46GB 9	QLQLQESGPGPVRPSET LSLTCTVSGDSIRSSSY YWGWIRQPPGKGLDWI GSIYYTGSTYYNPSLMS RVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCASP GYSSGWSIDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKV	DIQLTQSPSFLSASVGD RVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYV ASTLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQLNSYPRMTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:163)	NA

名稱	HC1	LC1	HC2
	SNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGGGSEGKSS GSGSESKSTGGSDIVMT QTPLSSPVTLGQPASISC RSSQSLVHSDGNTYLS WLQQRPGQPPRLLIYKI SNRFFGVPDRFSGSGA GTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQATQFPHTFGQ GTKLEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSQVTLKES GPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLTNIRMSVSWIRQ PPGKALEWLAHIFSND EKSYSTSLKSRLTISRD TSKSQVVLTLTNVDPV DTATYYCARMRLPYG MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:167)		
NG2BB 10	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSIYA MTWVRQAPGKGLEWV SIISGSGDHTFYADSVK GRFTISRDNSRNTLYLQ MDSLRAEDTAVYYCA KEGKWVQLSHFANWG QGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDS	SYVLTQPPSVSVAPGQT ARITCGGNNIGSKSVH WYQQKAGQAPVLVVY DDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDGRSDHV VFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO:169)	EIVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSISSSFLT WYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGGGS GTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGSSPMYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSEVQLLE SGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDEGY SSGHYYGMDVWGQGT TVTVSSEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVLPPSR EEMTKNQVSLLCLVKG

名稱	HC1	LC1	HC2
	DGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:168)		FYPSDIAVEWESNGQPE NNYLTWPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:165)
NG2BB 21	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSYTRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCA RGGVSASGNYRALDY WGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SPGGGSEGKSSGSGSES KSTGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQS ISSSFLTWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDR FSGGGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQHYGSS PMYTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGG SEVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYC AKDEGYSSGHYYGMD	DIVMTQSPDSLAVSLGE RATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYS TPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:170)	NA

名稱	HC1	LC1	HC2
	VWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:171)		
NG2BB22	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMTWVRQAPGKGLEWVSIISGSGDHTFYADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCAKEGKWVQLSHFANWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:172)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGRSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:169)	NA
NG2BB9	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYW	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLT

名稱	HC1	LC1	HC2
	IGWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSYTRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCA RGGVSASGNYRALDY WGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQV YVYPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO:173)	NKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYS TPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:170)	WYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGGGS GTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGSSPMYTFG QGTKLEIKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSEVQLLE SGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDEGY SSGHYYGMDVWGQGT TVTVSSEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVLPPSR EEMTKNQVSLLCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPE NNYLTWPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:165)
NG2GB16	EVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKGSGYSFTSYW IGWVRQMPGKGLEWM GIIYPGDSYTRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCA RGGVSASGNYRALDY WGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI	DIVMTQSPDSLAVSLGE RATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYS TPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:170)	NA

名稱	HC1	LC1	HC2
	EKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SPGGGSEGKSSGSGSES KSTGGSDIVMTQTPLSS PVTLGQPASISCRSSQS LVHSDGNTYLSWLQQR PGQPPRLLIYKISNRFFG VPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCM QATQFPHTFGQGTKLEI KGGSEGKSSGSGSESKS TGGSQVTLKESGPVLV KPTETLTLTCTVSGFSL TNIRMSVSWIRQPPGK ALEWLAHIFSNDEKSY STSLKSRLTISRDTSKSQ VVLTLTNVDPVDTATY YCARMRLPYGMDVWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO:175)		
NG2GB19	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSIYA MTWVRQAPGKGLEWV SIISGSGDHTFYADSVK GRFTISRDNSRNTLYLQ MDSLRAEDTAVYYCA KEGKWVQLSHFANWG QGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDS	SYVLTQPPSVSVAPGQT ARITCGGNNIGSKSVH WYQQKAGQAPVLVVY DDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDGRSDHV VFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO:169)	NA

名稱	HC1	LC1	HC2
	DGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGG GSEGKSSGSGSESKSTG GSDIVMTQTPLSSPVTL GQPASISCRSSQSLVHS DGNTYLSWLQQRPGQP PRLLIYKISNRFFGVPD RFSGSGAGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQAT QFPHTFGQGTKLEIKGG SEGKSSGSGSESKSTGG SQVTLKESGPVLVKPTE TLTLTCTVSGFSLTNIR MSVSWIRQPPGKALEW LAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISRDTSKSQVVLT LTNVDPVDTATYYCAR MRLPYGMDVWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:176)		
NG2GB23	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSIYA MTWVRQAPGKGLEWV SIISGSGDHTFYADSVK GRFTISRDNSRNTLYLQ MDSLRAEDTAVYYCA KEGKWVQLSHFANWG QGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVYP PSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:168)	SYVLTQPPSVSVAPGQT ARITCGGNNIGSKSVH WYQQKAGQAPVLVVY DDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDGRSDHV VFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO:169)	DIVMTQTPLSSPVTLGQ PASISCRSSQSLVHSDG NTYLSWLQQRPGQPPR LLIYKISNRFFGVPDRFS GSGAGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQATQFP HTFGQGTKLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSQ VTLKESGPVLVKPTETL TLTCTVSGFSLTNIRMS VSWIRQPPGKALEWLA HIFSNDEKSYSTSLKSR LTISRDTSKSQVVLTLT NVDPVDTATYYCARM RLPYGMDVWGQGTTV TVSSEPKSSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVLPPSREE MTKNQVSLLCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEN NYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID

名稱	HC1	LC1	HC2
			NO:174)
NG2GB24	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGVSASGNYRALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:173)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:170)	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFFGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPHTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLTNIRMSVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISRDTSKSQVVLTLTNVDPVDTATYYCARMRLPYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:174)

7.5 實例5：雙特異性抗體之細胞毒性質之評估

【0664】 進一步評估了bsAb之細胞毒性性質。簡而言之，將內源性表現BCMA及GPRC5d的H929/GFP細胞用作目標細胞，且將人類PBMC（Hemcare，PB009C-50，批號19054456）用作效應細胞。製備了目標細胞、效應細胞、及抗體處理物(antibody treatment)，並將其加入至透明底盤（PerkinElmer編號6057300）之各孔中，效應物與目標比係6.6比1。使用即時活細胞成像系統Incucyte (Sartarious)每小時對細胞進行成像，且量化每孔總GFP積分信號。計算重複之平均值及標準偏差。當加入處理物

時，時間點資料經標準化為時間0。繪製此等分子之終點（47小時）劑量反應曲線，並藉由Graphpad Prism進行四參數非線性回歸以獲得IC50。

【0665】 總體而言，Morrison支架bsAb顯示弱活性，可能是由於與目標細胞的結合較弱。以此形式，僅NG2BB21及NG2GB26介導基於NK細胞的細胞毒性，IC50值在奈莫耳範圍內（**圖5A至圖5D**，**表23**）。

〔**表23.**〕 BsAb細胞毒性之IC50值

名稱	IC50 (nM)	名稱	IC50 (nM)
NG2BB22	太弱	NG2GB19	1.99E-11
NG2BB21	1.236E-09	NG2GB16	太弱
N46BB6	太弱	N46GB9	太弱
NG2BB10	2.095E-11	NG2GB23	3.37E-12
NG2BB9	7.224E-12	NG2GB24	1.44E-11
N46BB4	1.534E-12	N46GB6	太弱

【0666】 雙足支架分子儘管特征為單價，但仍顯示更有效的活性。以此形式，所有基於BCMA之bsAb均具有活性，NG2BB10（基於NKGB125）、NG2BB9（基於NKGB83）、及N46BB4（基於N46B105）之特征為IgG1恆定區正常，但NK細胞接合體不同。所有此等分子均具有幾乎同一的活性，IC_{50}值係約10 pM。此趨勢對於GPRC5d靶向雙足bsAb同樣如此，其中與NK細胞接合體之身份相比，恆定區之身份對IC50的影響更突出。

【0667】 結果說明，首先，三個NK細胞接合體NKGB125、NKGB83、及N46B105全部能夠介導NK細胞重導向類似活性。其次，與Morrison支架bsAb組態相比，基於雙足之組態適於NK細胞重導向。

7.6 實例6：雙特異性NK接合體藉由通過活化NK受體及FC受體起作用而具有優異的細胞毒性性質

【0668】 為了進一步研究雙特異性NK接合體之細胞毒性性質，將一種NKp46結合物N46B105與在常規及非岩藻糖化細胞中製成的具有靜

默或野生型Fc之BCMA結合物配對（**圖6**）。直接或在預期模擬免疫抑制腫瘤環境之條件下（諸如在存在TGFβ之情況下或在缺氧下）以NK細胞或PMBC對此等分子進行ADCC。

【0669】 在TGFβ研究中，將PBMC復活並靜置隔夜。自PBMC單離NK細胞($CD16^+/CD56^+$)之後，將其等用不同濃度的TGFβ處理或於沒有TGFβ之培養基中孵育72小時，且在加入經TGFβ處理或未經處理之NK細胞4小時之後進行使用DELFIA-EuTDA時間解析螢光細胞毒性套組(PerkinElmer)之ADCC檢定。

【0670】 **圖7**顯示NK細胞對BCMA內源表現H929細胞的ADCC活性。在沒有用TGFβ預處理效應細胞之情況下，雙特異性NK接合N46BB10。AFU優於對應的抗體BCMB1106。除由Fc受體，特別是CD16誘導之作用之外，AFU（指示NKp46臂）產生NK細胞之進一步細胞毒性作用。效應細胞於TGFβ中預處理之後，細胞毒性作用由於TGFβ之免疫抑制特定而降低。然而，雙特異性NK接合體仍然比對應的缺乏NKp46結合物之抗體更有效，表明具有NKp46之此益處轉化至免疫抑制環境中。

【0671】 在缺氧研究中，將PBMC（Hemacare PB009C-3，批號19055785）解凍，有反應，並於Avatar Hipoxia室(Xcellbio)中，在37°C、5% CO_2、2% O_2、3.0 PSI之條件下孵育四天。然後製備MM1R/GFP細胞、效應細胞、及抗體處理物，並將其加入至透明底盤（PerkinElmer編號6057300）之各孔中，PBMC與目標比係10比1。使用即時活細胞成像系統Incucyte (Sartarious)每小時對細胞進行成像，且量化每孔總GFP積分信號。計算重複之平均值及標準偏差。當加入處理物時，時間點資料經標準化為時間0。繪製此等分子之終點（48小時）劑量

反應曲線，並藉由Graphpad Prism進行四參數非線性回歸以獲得IC50。

【0672】缺氧細胞毒性動力學及終點劑量反應顯示於**圖8A、圖8B、及圖8C**中。對於雙特異性NK接合體N46BB10.AFU及對應的抗體BCMB1106.AFU，在加入抗體及效應細胞並在一天后鋪板之後數小時內觀察到ADCC活性（**圖8A及圖8B**）。單獨具有IgG1靜默突變之NK接合體變體(N46BB14)能夠誘導約47%的細胞毒性，EC50係約1.191 nM（**圖8C**），表示單獨NKp46重導向之細胞毒性作用之貢獻。通過活性野生型Fc (N46BB10)或通過非岩藻糖化Fc (N46BB10.AFU)加入Fc受體誘導之細胞毒性分別將最大百分比裂解增加至大約68%及72%，同時將EC50值分別降低至約0.07 nM及0.006 nM。將通過NKp46以及Fc受體起作用的非岩藻糖化雙特異性NK接合體(N46BB10.AFU)與對應的通過單獨Fc受體起作用的抗體(BCMB1106.AFU)相比較，最大裂解%及效力均增加，證明雙特異性及雙功能NK接合體作為治療劑之潛在功效優越性。

【0673】N46BB10之胺基酸序列資訊列於以下**表24**中。

〔**表24.**〕N46BB10之胺基酸序列

NKp46重鏈1	
完全AA 序列	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGS IYYTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYS SGWSIDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:177)
VH	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGS IYYTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYS SGWSIDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:67)
恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

	CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:178)
NKp46輕鏈1	
完全AA 序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO:163)
VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVAS TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO:68)
恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:179)
BCMA重鏈2	
完全AA 序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTK LEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSSEPK SSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:180)
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDE GYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:99)
連接子	GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SEQ ID NO:181)
VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:100)
恆定區	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:182)

【0674】 N46BB10之核酸序列資訊列於以下**表25**中。

〔**表25.**〕 N46BB10之核酸序列

NKp46重鏈1	
完全DNA 序列	CAGCTCCAGTTGCAGGAATCAGGTCCCGGTCCCGTCCGCCCCTCTGAGA CCCTTTCTTTGACCTGCACAGTATCCGGCGACTCTATCCGCAGCTCATC ATACTACTGGGGTTGGATTCGGCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTCGACTG GATCGGATCTATTTACTATACTGGCTCTACCTACTACAATCCTAGCTTG ATGAGCAGGGTTACCATTTCTGTCGACACCTCAAAAAATCAGTTCAGTC TTAAACTGTCCAGCGTCACTGCTGCAGACACTGCAGTGTATTATTGTGC

	CTCACCCGGATATTCATCCGGGTGGAGCATTGATTATTGGGGCCAAGGT ACACTCGTAACAGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCGGTTCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:183)
VH DNA	CAGCTCCAGTTGCAGGAATCAGGTCCCGGTCCCGTCCGCCCCTCTGAGA CCCTTTCTTTGACCTGCACAGTATCCGGCGACTCTATCCGCAGCTCATC ATACTACTGGGGTTGGATTCGGCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTCGACTG GATCGGATCTATTTACTATACTGGCTCTACCTACTACAATCCTAGCTTG ATGAGCAGGGTTACCATTTCTGTCGACACCTCAAAAAATCAGTTCAGTC TTAAACTGTCCAGCGTCACTGCTGCAGACACTGCAGTGTATTATTGTGC CTCACCCGGATATTCATCCGGGTGGAGCATTGATTATTGGGGCCAAGGT ACACTCGTAACAGTCTCTTCA (SEQ ID NO:184)
恆定區 DNA	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGGTTCACGCAGAAG

	AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:185)
NKp46輕鏈1	
完全DNA 序列	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGC GACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGTGGCCAGCACACTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGATTTAGCGGC AGCGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCCAGG ATGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:186)
VL DNA	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGC GACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGTGGCCAGCACACTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGATTTAGCGGC AGCGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCCAGG ATGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG (SEQ ID NO:187)
恆定區 DNA	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:188)
BCMA重鏈2	
完全DNA 序列	GAGATCGTGCTGACTCAGAGCCCTGGCACTCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGAGGGCCACTCTGAGCTGTAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCAGC TTCCTGACTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGA TCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACTGGCATCCCTGATAGGTTCAGCG GCGGCGGCAGCGGCACTGATTTCACTCTGACTATCAGCAGGCTGGAGC CTGAGGATTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCACTACGGCAGCAGCCCTAT GTACACTTTCGGCCAGGGCACTAAGCTGGAGATCAAGGGCGGCTCCGA GGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCA GCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGT GAGCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGT GAAGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTA CCTGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTG TGCCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAG CGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG

	CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ ID NO:189)
VH DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCGGC AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTACG CCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGA AGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTACC TGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGTG CCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGC (SEQ ID NO:190)
連接子 DNA	GGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAG CACCGGCGGCAGC (SEQ ID NO:191)
VL DNA	GAGATCGTGCTGACTCAGAGCCCTGGCACTCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGAGGGCCACTCTGAGCTGTAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCAGC TTCCTGACTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGA TCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACTGGCATCCCTGATAGGTTCAGCG GCGGCGGCAGCGGCACTGATTTCACTCTGACTATCAGCAGGCTGGAGC CTGAGGATTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCACTACGGCAGCAGCCCTAT GTACACTTTCGGCCAGGGCACTAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO:192)
恆定區 DNA	GAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAG CAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:193)

【0675】 N46BB14之胺基酸序列資訊列於以下**表26**中。

〔表26.〕 N46BB14之胺基酸序列

NKp46重鏈1	
完全AA序列	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGSIY YTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYSSGW SIDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:194)
VH	QLQLQESGPGPVRPSETLSLTCTVSGDSIRSSSYYWGWIRQPPGKGLDWIGSIY YTGSTYYNPSLMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPGYSSGW SIDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:67)
恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:195)
NKp46輕鏈1	
完全AA序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASTL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:163)
VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYVASTL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRMTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:68)
恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:179)
BCMA重鏈2	
完全AA序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIK GGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:196)
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYS SGHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:99)
連接子	GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SEQ ID NO:181)
VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSR

	ATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:100)
恆定區	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:197)

【0676】 N46BB14之核酸序列資訊列於以下**表27**中。

〔**表27.**〕 N46BB14之核酸序列

NKp46重鏈1	
完全DNA序列	CAGCTCCAGTTGCAGGAATCAGGTCCCGGTCCCGTCCGCCCCTCTGAGA CCCTTTCTTTGACCTGCACAGTATCCGGCGACTCTATCCGCAGCTCATC ATACTACTGGGGTTGGATTCGGCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTCGACTG GATCGGATCTATTTACTATACTGGCTCTACCTACTACAATCCTAGCTTG ATGAGCAGGGTTACCATTTCTGTCGACACCTCAAAAAATCAGTTCAGTC TTAAACTGTCCAGCGTCACTGCTGCAGACACTGCAGTGTATTATTGTGC CTCACCCGGATATTCATCCGGGTGGAGCATTGATTATTGGGGCCAAGGT ACACTCGTAACAGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCGAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG ATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCGGTTCACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA (SEQ ID NO:198)
VH DNA	CAGCTCCAGTTGCAGGAATCAGGTCCCGGTCCCGTCCGCCCCTCTGAGA CCCTTTCTTTGACCTGCACAGTATCCGGCGACTCTATCCGCAGCTCATC ATACTACTGGGGTTGGATTCGGCAGCCTCCAGGAAAAGGTCTCGACTG GATCGGATCTATTTACTATACTGGCTCTACCTACTACAATCCTAGCTTG ATGAGCAGGGTTACCATTTCTGTCGACACCTCAAAAAATCAGTTCAGTC TTAAACTGTCCAGCGTCACTGCTGCAGACACTGCAGTGTATTATTGTGC CTCACCCGGATATTCATCCGGGTGGAGCATTGATTATTGGGGCCAAGGT ACACTCGTAACAGTCTCTTCA (SEQ ID NO:184)
恆定區	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

DNA	TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCGAACAAAGC CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGGTTCACGCAGAAGT CTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA (SEQ ID NO:199)
NKp46輕鏈1	
完全DNA序列	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGC GACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGTGGCCAGCACACTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGATTTAGCGGC AGCGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCCAGG ATGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:186)
VL DNA	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGC GACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAAGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGTGGCCAGCACACTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGATTTAGCGGC AGCGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCCAGG ATGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG (SEQ ID NO:187)
恆定區DNA	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:188)
BCMA重鏈2	
完全DNA序列	GAGATCGTGCTGACTCAGAGCCCTGGCACTCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGAGGGCCACTCTGAGCTGTAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCAGC

	TTCCTGACTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGA TCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACTGGCATCCCTGATAGGTTCAGCG GCGGCGGCAGCGGCACTGATTTCACTCTGACTATCAGCAGGCTGGAGC CTGAGGATTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCACTACGGCAGCAGCCCTAT GTACACTTTCGGCCAGGGCACTAAGCTGGAGATCAAGGGCGGCTCCGA GGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCA GCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGT GAGCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGT GAAGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTA CCTGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTG TGCCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGCGAGCCCAAATCTAG CGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ ID NO:200)
VH DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCGGC AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTACG CCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGA AGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTACC TGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGTG CCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGC (SEQ ID NO:190)
連接子 DNA	GGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAG CACCGGCGGCAGC (SEQ ID NO:191)
VL DNA	GAGATCGTGCTGACTCAGAGCCCTGGCACTCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGAGGGCCACTCTGAGCTGTAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCAGC TTCCTGACTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGA TCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACTGGCATCCCTGATAGGTTCAGCG GCGGCGGCAGCGGCACTGATTTCACTCTGACTATCAGCAGGCTGGAGC CTGAGGATTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCACTACGGCAGCAGCCCTAT GTACACTTTCGGCCAGGGCACTAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO:192)
恆定區 DNA	GAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCA CCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT GAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT

	ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAG CAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:201)

【0677】 BCMB1106之胺基酸序列資訊列於以下**表28**中。

〔**表28.**〕 BCMB1106之胺基酸序列

僅Fc	
完全AA 序列	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPEDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYRQKSLSL SPGK (SEQ ID NO:202)
恆定區	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPEDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYRQKSLSL SPGK (SEQ ID NO:202)
BCMA重鏈2	
完全AA 序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPEDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFRQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:203)
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:99)
恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPEDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

	ALHNRFRQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:204)
BCMA輕鏈2	
完全AA序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYG SSPMYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:205)
VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYG SSPMYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:100)
恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:206)

【0678】 BCMB1106之核酸序列資訊列於以下**表29**中。

〔**表29.**〕 BCMB1106之核酸序列

僅Fc	
完全DNA序列	GACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTGCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCGAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC TGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACCGGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (SEQ ID NO:207)
恆定區DNA	GACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTGCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCGAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC TGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACCGGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (SEQ ID NO:207)
BCMA重鏈2	
完全DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCGGC

序列	AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTACG CCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGA AGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTACC TGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGTG CCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTGCTGG GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCGAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCGGTTCCGCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ ID NO:208)
VH DNA	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCAGGGGGCGGTCTGGTACAACCGGGCGGC AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCTACG CCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCGCCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGA AGGGCAGGTTCACTATCAGCAGGGATAATAGCAAGAATACTCTGTACC TGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGTG CCAAGGATGAGGGCTACAGCAGCGGCCACTACTACGGCATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACTACTGTGACTGTGAGCAGC (SEQ ID NO:190)
恆定區 DNA	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCA GCACCTGAACTGCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC CCGAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC

	CAAGAACCAGGTCAGCCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGGTTCCGCCAGAAGA GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:209)
BCMA輕鏈2	
完全DNA序列	GAGATAGTTCTTACCCAATCTCCTGGAACCCTCAGTCTCAGTCCAGGTG AGAGAGCTACTCTCTCATGTAGAGCAAGCCAATCTATTAGTTCTAGCTT TCTCACCTGGTATCAGCAAAAGCCAGGACAAGCTCCTCGTTTGCTTATT TATGGAGCATCATCTAGGGCCACTGGAATACCTGATCGTTTCAGTGGTG GCGGTTCAGGGACCGACTTTACACTGACTATAAGCAGATTGGAACCAG AAGACTTTGCTGTCTACTATTGTCAACATTACGGATCCTCCCCAATGTA CACATTTGGTCAAGGCACAAAATTGGAGATAAAGCGGACAGTGGCCGC TCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGC ACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAG AGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCCT CCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTT CAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO:210)
VL DNA	GAGATAGTTCTTACCCAATCTCCTGGAACCCTCAGTCTCAGTCCAGGTG AGAGAGCTACTCTCTCATGTAGAGCAAGCCAATCTATTAGTTCTAGCTT TCTCACCTGGTATCAGCAAAAGCCAGGACAAGCTCCTCGTTTGCTTATT TATGGAGCATCATCTAGGGCCACTGGAATACCTGATCGTTTCAGTGGTG GCGGTTCAGGGACCGACTTTACACTGACTATAAGCAGATTGGAACCAG AAGACTTTGCTGTCTACTATTGTCAACATTACGGATCCTCCCCAATGTA CACATTTGGTCAAGGCACAAAATTGGAGATAAAG (SEQ ID NO:211)
恆定區DNA	CGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCAC CTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCT GTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO:212)

7.7 實例7：缺乏抗NK細胞毒性

【0679】 雙特異性NK接合體(N46BB10.AFU)藉由ADCC機制而具有活性且優於（**圖7及圖8A至圖8C**）對應的抗體(BCMB1106.AFU)的發現亦證明雙特異性NK接合體不以自相殘殺的方式對NK細胞產生有害影響。

【0680】 為了評估含有NKp46結合物之雙特異性抗體是否將藉由CDC機制導致抗NK細胞毒性，將經純化之NK細胞與雙特異性抗體在存在

40%人類血清之情況下孵育12小時。然後如製造商所指示，使用Cell-Titerglo (Promega, Madison, WI)測量NK細胞之活力。將抗CD38抗體（已知其藉由CDC造成抗NK細胞毒性）及非特異性同型對照用作陽性及陰性對照。如**圖9**所示，抗CD38抗體顯示CDC介導之NK細胞之殺滅。相比之下，具有WT IgG1主鏈(N46BB10.AFU)或甚至CDC增強突變組(K248E/T437R，N46BB12)之NKp46 x BCMA雙特異性抗體不導致NK細胞之CDC殺滅。此等資料指示，所測試之雙特異性形式的NKp46結合物之併入不導致抗NK細胞毒性。

7.8 實例8：治療潛力

【0681】 在本發明中，顯示在靶向bsAb之腫瘤中併入抗NKp46結合物可增強NKp46表現免疫效應細胞對腫瘤目標的細胞毒性活性。隨著最近的研究開始發現，NKp46不僅在NK細胞上表現，而且亦在T細胞亞組（包括γδT細胞）(Mikulak et al, JCI Insight. 2019)以及黏膜先天性淋巴樣細胞群(Narni-Maninelli, et al, PNAS 2011)上表現，此等含有NKp46之分子具有誘導除NK細胞以外的其他NKp46表現免疫細胞型殺滅腫瘤目標的潛能。多種免疫效應細胞之此類作用機制可將本發明與單株及雙特異性治療性抗體之其他效應功能區分開。

【序列表】

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120>用於免疫效應細胞重導向的材料及方法

<130> 14620-648-228

<140> TW 111112186
<141> 2022-03-30

<150> US 63/168,628
<151> 2021-03-31

<150> US 63/168,621
<151> 2021-03-31

<150> US 63/168,618
<151> 2021-03-31

<150> US 63/168,611
<151> 2021-03-31

<150> US 63/168,605
<151> 2021-03-31

<160> 212

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 143
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

```
His His His His His His Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile
1               5                  10                  15


Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys
            20                  25                  30


Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr
```

35 40 45

Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val
50 55 60

Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His
65 70 75 80

Trp Met Gly Leu Val His Ile Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu
85 90 95

Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln
100 105 110

Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu
115 120 125

Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val
130 135 140

<210> 2
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ala Met Thr
1 5 10

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 5

Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe
1 5 10

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 6

Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 7

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9

Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10

Ile Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 11

Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 12

Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 13

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 14

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15

Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
1 5

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17

Ser Gly Ser Gly Asp His
1 5

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18

Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19

Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20

Asp Asp Ser
1

<210> 21

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 21

Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 22

Ser Ile Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 23
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 23

Trp Val Ser Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe
1 5 10

<210> 24
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 24

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25

Ser Lys Ser Val His Trp Tyr
1 5

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 26

Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27

Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val
1 5 10

<210> 28
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 28

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ala
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 29

Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr
1 5

<210> 30
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 30

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 31

Asn Ile Gly Ser Lys Ser

1 5

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 32

Asp Asp Ser
1

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 33

Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 36

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg
1 5 10

<210> 38
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38

Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 39

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 42

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 43

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 44
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 44

Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 45

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 45

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 46

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 47

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 48

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49

Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr
1 5

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50

Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp
1 5 10

<210> 51
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 51

Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 52
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 52

Trp Ala Ser
1

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 53

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 54

Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 55

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg
1 5 10

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 56

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp
1 5 10 15

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 57

Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
1 5 10

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 58

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
1 5 10

<210> 59

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 60

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 61

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr
1 5

<210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 62

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 63
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 63

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 64
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 64

Trp Ala Ser
1

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 65

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 66
<211> 467
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66

```
Gln Gln Gln Thr Leu Pro Lys Pro Phe Ile Trp Ala Glu Pro His Phe
1               5                  10                  15

Met Val Pro Lys Glu Lys Gln Val Thr Ile Cys Cys Gln Gly Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Ala Val Glu Tyr Gln Leu His Phe Glu Gly Ser Leu Phe Ala Val
        35                  40                  45

Asp Arg Pro Lys Pro Pro Glu Arg Ile Asn Lys Val Lys Phe Tyr Ile
    50                  55                  60

Pro Asp Met Asn Ser Arg Met Ala Gly Gln Tyr Ser Cys Ile Tyr Arg
65                  70                  75                  80

Val Gly Glu Leu Trp Ser Glu Pro Ser Asn Leu Leu Asp Leu Val Val
                85                  90                  95

Thr Glu Met Tyr Asp Thr Pro Thr Leu Ser Val His Pro Gly Pro Glu
            100                 105                 110

Val Ile Ser Gly Glu Lys Val Thr Phe Tyr Cys Arg Leu Asp Thr Ala
        115                 120                 125

Thr Ser Met Phe Leu Leu Leu Lys Glu Gly Arg Ser Ser His Val Gln
    130                 135                 140

Arg Gly Tyr Gly Lys Val Gln Ala Glu Phe Pro Leu Gly Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Thr Ala His Arg Gly Thr Tyr Arg Cys Phe Gly Ser Tyr Asn Asn His
                165                 170                 175
```

Ala Trp Ser Phe Pro Ser Glu Pro Val Lys Leu Leu Val Thr Gly Asp
180 185 190

Ile Glu Asn Thr Ser Leu Ala Pro Glu Asp Pro Thr Phe Pro Asp Thr
195 200 205

Trp Gly Thr Tyr Leu Leu Thr Thr Glu Thr Gly Leu Gln Lys Asp His
210 215 220

Ala Leu Trp Asp His Thr Ala Gln Asn Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Met Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 69

Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 70

Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr
1 5

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71

Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 72

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 73

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 74

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Met Thr
1 5 10

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 75

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76

Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 77

Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Met Thr
1 5 10

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81

Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82

Tyr Tyr Thr Gly Ser

1 5

<210> 83
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 83

Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp
1 5 10

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84

Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 85
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85

Val Ala Ser
1

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86

Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Met
1 5

<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87

Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 88
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 89
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89

Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp
1 5 10

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
1 5

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91

Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln
1 5 10

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Met
1 5

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93

Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94

Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr
1 5

<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 95

Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 96

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 97

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 97

Val Ala Ser
1

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 98

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Met Thr
1 5 10

<210> 99
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 101

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 102

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 103

Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 104

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 104

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Thr
1 5 10

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 105

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 106

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 107

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 108

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 109
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 109

Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Thr
1 5 10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 111

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 112

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 113

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 114
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 114

Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 115

Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 116

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe
1 5

<210> 117
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 117

Gly Ala Ser
1

<210> 118

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 118

Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr
1 5

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 119

Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 120
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 120

Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
1 5 10

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 121

Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 122

Ser Ser Ser Phe Leu Thr Trp Tyr
1 5

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 123

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
1 5 10

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 124

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 125

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 126

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 127

Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 128

Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 129
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 129

Gly Ala Ser
1

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 130

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile
20 25 30

Arg Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Leu Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 133
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 133

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser Val Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 134

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 135

Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 136

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 137

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 138

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr
1 5

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 139

Asn Ile Arg Met Ser Val Ser
1 5

<210> 140
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 140

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 141

Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 142
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 142

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 143

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 144

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 145

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met
1 5

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 146

Phe Ser Asn Asp Glu
1 5

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 147

Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp
1 5

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 148

Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 149

Lys Ile Ser
1

<210> 150

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 150

Ala Thr Gln Phe Pro His
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 151

Thr Asn Ile Arg Met Ser Val Ser
1 5

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 152

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser
1 5 10

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 153

Ala Arg Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp
1 5 10

<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 154

Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu
1 5 10

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 155

Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe
1 5 10

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 156

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His
1 5

<210> 157
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 157

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser
1 5 10

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 158

Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
1 5

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 159

Ala Arg Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 161
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 161

Lys Ile Ser
1

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 162

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr
1 5

<210> 163
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 163

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 164
<211> 451
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 164

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
```

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 165
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 165

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser
100 105 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 166
<211> 722
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 166

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
450 455 460

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
485 490 495

Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
500 505 510

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
515 520 525

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

530 535 540

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
545 550 555 560

His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
565 570 575

Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
580 585 590

Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
610 615 620

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
625 630 635 640

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
645 650 655

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
660 665 670

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
675 680 685

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly
690 695 700

His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
705 710 715 720

Ser Ser

<210> 167
<211> 721
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 167

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
```

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
450 455 460

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
465 470 475 480

Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
485 490 495

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln
500 505 510

Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn
515 520 525

Arg Phe Phe Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr
530 535 540

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly
565 570 575

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser
580 585 590

Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu
595 600 605

Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys
610 615 620

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser Val Ser Trp
625 630 635 640

Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe
645 650 655

Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr
660 665 670

Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Leu Thr Asn
675 680 685

Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Arg Leu
690 695 700

Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
705 710 715 720

Ser

<210> 168
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 168

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
```

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 169
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 169

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 170
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 170

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 171
<211> 724
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 171

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
450 455 460

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
465 470 475 480

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
485 490 495

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
500 505 510

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
515 520 525

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe
530 535 540

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

545 550 555 560

Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
565 570 575

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly
580 585 590

Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
595 600 605

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
610 615 620

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
625 630 635 640

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
645 650 655

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
660 665 670

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
675 680 685

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser
690 695 700

Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
705 710 715 720

Thr Val Ser Ser

<210> 172
<211> 722
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 172

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
```

```
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
```

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
450 455 460

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
485 490 495

Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
500 505 510

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
515 520 525

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
530 535 540

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
545 550 555 560

His Tyr Gly Ser Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
565 570 575

Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu
580 585 590

Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
595 600 605

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
610 615 620

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
625 630 635 640

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
645 650 655

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
660 665 670

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
675 680 685

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly
690 695 700

His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
705 710 715 720

Ser Ser

<210> 173
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 173

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
```

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 174
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 174

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val
130 135 140

Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser
180 185 190

Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Leu Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 175
<211> 723
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 175

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Gly Val Ser Ala Ser Gly Asn Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
```

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser
450 455 460

Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
465 470 475 480

Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
485 490 495

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp
500 505 510

Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile
515 520 525

Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala
530 535 540

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
545 550 555 560

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr Phe Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser
580 585 590

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu
595 600 605

Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu
610 615 620

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser Val
625 630 635 640

Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His
645 650 655

Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg
660 665 670

Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Leu
675 680 685

Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met
690 695 700

Arg Leu Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
705 710 715 720

Val Ser Ser

<210> 176
<211> 721
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 176

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Ser Gly Ser Gly Asp His Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Glu Gly Lys Trp Val Gln Leu Ser His Phe Ala Asn Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
```

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser
450 455 460

Lys Ser Thr Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
465 470 475 480

Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
485 490 495

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln
500 505 510

Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn
515 520 525

Arg Phe Phe Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr
530 535 540

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro His Thr Phe Gly Gln Gly
565 570 575

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser

580 585 590

Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu
595 600 605

Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys
610 615 620

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Ile Arg Met Ser Val Ser Trp
625 630 635 640

Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe
645 650 655

Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr
660 665 670

Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Leu Thr Asn
675 680 685

Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Arg Leu
690 695 700

Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
705 710 715 720

Ser

<210> 177
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 177

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 178
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 178

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 179

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 180
<211> 484
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 180

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
                165                 170                 175
```

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 181
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 181

Gly Gly Ser Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Gly Gly Ser
20

<210> 182

<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 182

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
```

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 183
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 183
cagctccagt tgcaggaatc aggtcccggt cccgtccgcc cctctgagac cctttctttg 60

acctgcacag tatccggcga ctctatccgc agctcatcat actactgggg ttggattcgg 120

cagcctccag gaaaaggtct cgactggatc ggatctattt actatactgg ctctacctac 180

tacaatccta gcttgatgag cagggttacc atttctgtcg acacctcaaa aaatcagttc 240

agtcttaaac tgtccagcgt cactgctgca gacactgcag tgtattattg tgcctcaccc 300

ggatattcat ccgggtggag cattgattat tggggccaag gtacactcgt aacagtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgtgg tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccggttc 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 184
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 184
cagctccagt tgcaggaatc aggtcccggt cccgtccgcc cctctgagac cctttctttg 60

acctgcacag tatccggcga ctctatccgc agctcatcat actactgggg ttggattcgg 120

cagcctccag gaaaaggtct cgactggatc ggatctattt actatactgg ctctacctac 180

tacaatccta gcttgatgag cagggttacc atttctgtcg acacctcaaa aaatcagttc 240

agtcttaaac tgtccagcgt cactgctgca gacactgcag tgtattattg tgcctcaccc 300

ggatattcat ccgggtggag cattgattat tggggccaag gtacactcgt aacagtctct 360

tca 363

<210> 185

<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 185
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcaggggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccggttcacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 186
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 186
gacatccagc tgacccagag ccccagcttt ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gggcatcagc agctacctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaagccc ccaagctgct gatctacgtg gccagcacac tgcagagcgg cgtgcctagc 180

agatttagcg gcagcggcag cggcacagag ttcaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ctgaacagct accccaggat gaccttcggc 300

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 187
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 187
gacatccagc tgacccagag ccccagcttt ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gggcatcagc agctacctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaagccc ccaagctgct gatctacgtg gccagcacac tgcagagcgg cgtgcctagc 180

agatttagcg gcagcggcag cggcacagag ttcaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ctgaacagct accccaggat gaccttcggc 300

ggcggcacca aggtggagat caag 324

<210> 188
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 188
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 189
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 189
gagatcgtgc tgactcagag ccctggcact ctgagcctga gccctggcga gagggccact 60

ctgagctgta gggccagcca gagcatcagc agcagcttcc tgacttggta ccagcagaag 120

cctggccagg cccctaggct gctgatctac ggcgccagca gcagggccac tggcatccct 180

gataggttca gcggcggcgg cagcggcact gatttcactc tgactatcag caggctggag 240

cctgaggatt tcgccgtgta ctactgtcag cactacggca gcagccctat gtacactttc 300

ggccagggca ctaagctgga gatcaagggc ggctccgagg gcaagagcag cggcagcggc 360

agcgagagca agagcaccgg cggcagcgaa gtgcagctgc tggagtcagg gggcggtctg 420

gtacaaccgg gcggcagcct gaggctgagc tgtgccgcca gcggcttcac tttcagcagc 480

tacgccatga gctgggtgag gcaggccccc ggcaagggcc tggagtgggt gagcgccatc 540

agcggcagcg gcggcagcac ttactacgcc gatagcgtga agggcaggtt cactatcagc 600

agggataata gcaagaatac tctgtacctg cagatgaata gcctgagggc cgaggatact 660

gccgtgtact actgtgccaa ggatgagggc tacagcagcg gccactacta cggcatggat 720

gtgtggggcc agggcactac tgtgactgtg agcagcgagc ccaaatctag cgacaaaact 780

cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctcctgggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgtcct gcgccgtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctcg tgagcaagct caccgtggac aagtctagat ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aa 1452

<210> 190
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 190
gaagtgcagc tgctggagtc agggggcggt ctggtacaac cgggcggcag cctgaggctg 60

agctgtgccg ccagcggctt cactttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcagcggca gcggcggcag cacttactac 180

gccgatagcg tgaagggcag gttcactatc agcagggata atagcaagaa tactctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag ggccgaggat actgccgtgt actactgtgc caaggatgag 300

ggctacagca gcggccacta ctacggcatg gatgtgtggg gccagggcac tactgtgact 360

gtgagcagc 369

<210> 191
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成核苷酸

<400> 191
ggcggctccg agggcaagag cagcggcagc ggcagcgaga gcaagagcac cggcggcagc 60

<210> 192
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 192
gagatcgtgc tgactcagag ccctggcact ctgagcctga gccctggcga gagggccact 60

ctgagctgta gggccagcca gagcatcagc agcagcttcc tgacttggta ccagcagaag 120

cctggccagg cccctaggct gctgatctac ggcgccagca gcagggccac tggcatccct 180

gataggttca gcggcggcgg cagcggcact gatttcactc tgactatcag caggctggag 240

cctgaggatt tcgccgtgta ctactgtcag cactacggca gcagccctat gtacactttc 300

ggccagggca ctaagctgga gatcaag 327

<210> 193
<211> 696
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 193
gagcccaaat ctagcgacaa aactcacaca tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 60

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 120

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 180

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 240

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 300

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 360

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 420

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tcctgcgccg tcaaaggctt ctatcccagc 480

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 540

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctcgtgagca agctcaccgt ggacaagtct 600

agatggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 660

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 696

<210> 194
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 194

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Pro Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 195
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 195

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 196
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 196

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser
100 105 110

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 197
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 197

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

```
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    130                 135                 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145                 150                 155                 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 198
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 198
cagctccagt tgcaggaatc aggtcccggt cccgtccgcc cctctgagac cctttctttg 60

acctgcacag tatccggcga ctctatccgc agctcatcat actactgggg ttggattcgg 120

cagcctccag gaaaaggtct cgactggatc ggatctattt actatactgg ctctacctac 180

tacaatccta gcttgatgag cagggttacc atttctgtcg acacctcaaa aaatcagttc 240

agtcttaaac tgtccagcgt cactgctgca gacactgcag tgtattattg tgcctcaccc 300

ggatattcat ccgggtggag cattgattat tggggccaag gtacactcgt aacagtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtgagcgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt gtcgaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgtgg tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcaga 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccggttc 1320

acgcagaagt ctctctccct gtctccggga aaa 1353

<210> 199
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 199
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgccgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt gagcgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtgtc gaacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagatgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccggttcacg 960

cagaagtctc tctccctgtc tccgggaaaa 990

<210> 200
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 200
gagatcgtgc tgactcagag ccctggcact ctgagcctga gccctggcga gagggccact 60

ctgagctgta gggccagcca gagcatcagc agcagcttcc tgacttggta ccagcagaag 120

cctggccagg cccctaggct gctgatctac ggcgccagca gcagggccac tggcatccct 180

gataggttca gcggcggcgg cagcggcact gatttcactc tgactatcag caggctggag 240

cctgaggatt tcgccgtgta ctactgtcag cactacggca gcagccctat gtacactttc 300

ggccagggca ctaagctgga gatcaagggc ggctccgagg gcaagagcag cggcagcggc 360

agcgagagca agagcaccgg cggcagcgaa gtgcagctgc tggagtcagg gggcggtctg 420

gtacaaccgg gcggcagcct gaggctgagc tgtgccgcca gcggcttcac tttcagcagc 480

tacgccatga gctgggtgag gcaggccccc ggcaagggcc tggagtgggt gagcgccatc 540

agcggcagcg gcggcagcac ttactacgcc gatagcgtga agggcaggtt cactatcagc 600

agggataata gcaagaatac tctgtacctg cagatgaata gcctgagggc cgaggatact 660

gccgtgtact actgtgccaa ggatgagggc tacagcagcg gccactacta cggcatggat 720

gtgtggggcc agggcactac tgtgactgtg agcagcgagc ccaaatctag cgacaaaact 780

cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa gcagcagggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtgagcgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgtcct gcgccgtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctcg tgagcaagct caccgtggac aagtctagat ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aa 1452

<210> 201
<211> 696
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 201
gagcccaaat ctagcgacaa aactcacaca tgtccaccgt gcccagcacc tgaagcagca 60

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 120

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtgagc gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 180

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 240

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 300

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 360

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 420

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tcctgcgccg tcaaaggctt ctatcccagc 480

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 540

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctcgtgagca agctcaccgt ggacaagtct 600

agatggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 660

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 696

<210> 202
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 202

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Glu Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Arg Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 203
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 203

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Glu Gly Tyr Ser Ser Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Glu Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Arg Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 204
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 204

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Glu Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Arg
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 205
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 205

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

```
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
        115                 120                 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
    130                 135                 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
                165                 170                 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
            180                 185                 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
        195                 200                 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 206
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 206

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 207
<211> 681
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 207
gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tgctgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc cgaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 420

aaccaggtca gcctgtggtg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 540

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agtctagatg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactaccg gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtaa a 681

<210> 208
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 208
gaagtgcagc tgctggagtc agggggcggt ctggtacaac cgggcggcag cctgaggctg 60

agctgtgccg ccagcggctt cactttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcagcggca gcggcggcag cacttactac 180

gccgatagcg tgaagggcag gttcactatc agcagggata atagcaagaa tactctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag ggccgaggat actgccgtgt actactgtgc caaggatgag 300

ggctacagca gcggccacta ctacggcatg gatgtgtggg gccagggcac tactgtgact 360

gtgagcagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaactg 720

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacccg aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgtcctgcg ccgtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctcgtga gcaagctcac cgtggacaag 1260

tctagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cggttccgcc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 209
<211> 990
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 209
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaact gctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc gaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgtcctgc gccgtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gtctagatgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccggttccgc 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 210
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 210
gagatagttc ttacccaatc tcctggaacc ctcagtctca gtccaggtga gagagctact 60

ctctcatgta gagcaagcca atctattagt tctagctttc tcacctggta tcagcaaaag 120

ccaggacaag ctcctcgttt gcttatttat ggagcatcat ctagggccac tggaatacct 180

gatcgtttca gtggtggcgg ttcagggacc gactttacac tgactataag cagattggaa 240

ccagaagact ttgctgtcta ctattgtcaa cattacggat cctccccaat gtacacattt 300

ggtcaaggca caaaattgga gataaagcgg acagtggccg ctccttccgt gttcatcttc 360

ccaccttccg acgagcagct gaagtccggc acagcttctg tcgtgtgcct gctgaacaac 420

ttctaccctc gggaagccaa ggtgcagtgg aaggtggaca atgccctgca gtccggcaac 480

tcccaagagt ctgtgaccga gcaggactcc aaggacagca cctacagcct gtcctccaca 540

ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag cacaaggtgt acgcctgcga agtgacccat 600

cagggcctgt ctagccctgt gaccaagtct ttcaaccggg gcgagtgt 648

<210> 211

<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 211
gagatagttc ttacccaatc tcctggaacc ctcagtctca gtccaggtga gagagctact 60

ctctcatgta gagcaagcca atctattagt tctagctttc tcacctggta tcagcaaaag 120

ccaggacaag ctcctcgttt gcttatttat ggagcatcat ctagggccac tggaatacct 180

gatcgtttca gtggtggcgg ttcagggacc gactttacac tgactataag cagattggaa 240

ccagaagact ttgctgtcta ctattgtcaa cattacggat cctccccaat gtacacattt 300

ggtcaaggca caaaattgga gataaag 327

<210> 212
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 212
cggacagtgg ccgctccttc cgtgttcatc ttcccacctt ccgacgagca gctgaagtcc 60

ggcacagctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc ctcgggaagc caaggtgcag 120

tggaaggtgg acaatgccct gcagtccggc aactcccaag agtctgtgac cgagcaggac 180

tccaaggaca gcacctacag cctgtcctcc acactgaccc tgtccaaggc cgactacgag 240

aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc catcagggcc tgtctagccc tgtgaccaag 300

tctttcaacc ggggcgagtg t 321

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種多特異性抗體，其包含：

(a) 第一結合域，其結合至自然殺手(NK)細胞上表現之第一抗原，及

(b) 第二結合域，其結合至第二抗原。

【請求項2】

如請求項1之多特異性抗體，其中該第一抗原係NK細胞活化受體。

【請求項3】

如請求項2之多特異性抗體，其中該第一抗原係NKG2d。

【請求項4】

如請求項3之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺

基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

【請求項5】

如請求項4之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:35之VL。

【請求項6】

如請求項2之多特異性抗體，其中該第一抗原係NKp46。

【請求項7】

如請求項6之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR)

1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

【請求項8】

如請求項7之多特異性抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之多特異性抗體，其中該第二抗原係在細胞表面上。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之多特異性抗體，其中該第二抗原在腫瘤細胞上表現。

【請求項11】

如請求項10之多特異性抗體，其中該第二抗原係腫瘤特異性抗原(TSA)或腫瘤相關抗原(TAA)。

【請求項12】

如請求項10之多特異性抗體，其中該第二抗原係BCMA。

【請求項13】

如請求項10之多特異性抗體，其中該第二抗原係GPRC5d。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之多特異性抗體，其中該第一結合域係人源

化的，該第二結合域係人源化的，或該第一結合域及該第二結合域兩者均係人源化的。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體係IgG抗體。

【請求項16】

如請求項15之多特異性抗體，其中該IgG抗體係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗體。

【請求項17】

如請求項16之多特異性抗體，其中該IgG抗體係IgG1抗體。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體係雙特異性抗體。

【請求項19】

如請求項18之多特異性抗體，其中該雙特異性抗體係處於雙足支架組態。

【請求項20】

如請求項19之多特異性抗體，其中該第一結合域係Fab區，且該第二結合域係scFv區。

【請求項21】

如請求項18之多特異性抗體，其中該雙特異性抗體係處於Morrison支架組態。

【請求項22】

如請求項21之多特異性抗體，其中該第一結合域包含兩個Fab區，且該第二結合域包含兩個scFv區。

【請求項23】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約500 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項24】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約300 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項25】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約100 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項26】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約50 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項27】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約20 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項28】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約15 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項29】

如請求項10至22中任一項之多特異性抗體，其中該多特異性抗體以小於約10 pM之IC_{50}體外誘導對該腫瘤細胞之NK細胞依賴性細胞毒性。

【請求項30】

如請求項23至29中任一項之多特異性抗體，其中該IC_{50}係用NK效應細胞及表現該第二抗原之目標細胞之混合物評估。

【請求項31】

如請求項30之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約0.01比1至約5比1。

【請求項32】

如請求項30之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約0.1比1至約2比1。

【請求項33】

如請求項30之多特異性抗體，其中效應細胞與目標細胞比係約1:1。

【請求項34】

一種核酸，其編碼如請求項1至33中任一項之多特異性抗體。

【請求項35】

一種載體，其包含如請求項34之核酸。

【請求項36】

一種宿主細胞，其包含如請求項35之載體。

【請求項37】

一種套組，其包含如請求項36之載體及該載體之包裝。

【請求項38】

一種結合NKG2d之抗體，其包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:4之VH互補決定區(CDR) 1、

具有胺基酸序列SEQ ID NO:5之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:6之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:10之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:11之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:12之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:16之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:17之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:18之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:22之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:23之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:24之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:28之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:29之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:30之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:7之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:8之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:15之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:19之VL CDR1、具有胺基酸

序列SEQ ID NO:20之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:21之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:25之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:26之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:27之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:31之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:32之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:33之VL CDR3；

或

(ii) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:36之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:37之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:42之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:43之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:44之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:48之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:54之VH互補決定區(CDR)1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:55之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:56之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之VH互補決定區(CDR)

1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:61之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:62之VH CDR3；

及

輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:39之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:40之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:41之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:45之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:46之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:47之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:57之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:63之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:64之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:65之VL CDR3。

【請求項39】

如請求項38之抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:2之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:3之VL，或其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:34之VH；及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:35之VL。

【請求項40】

一種結合NKp46之抗體，其包含：

(i) 重鏈可變區(VH)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:69之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:70之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:71之VH CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:75之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之VH CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:81之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:82之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:83之VH CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:87之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:88之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:89之VH CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:93之VH互補決定區(CDR) 1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:94之VH CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:95之VH CDR3；

及

(ii) 輕鏈可變區(VL)，其包含

(a) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:72之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:73之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ

ID NO:74之VL CDR3；

(b) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:79之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:80之VL CDR3；

(c) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:84之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:85之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:86之VL CDR3；

(d) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:90之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:91之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:92之VL CDR3；或

(e) 具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之VL CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之VL CDR2、及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之VL CDR3。

【請求項41】

如請求項40之抗體，其中該第一結合域包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:67之VH；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:68之VL。

【請求項42】

一種核酸，其編碼如請求項38至41中任一項之抗體。

【請求項43】

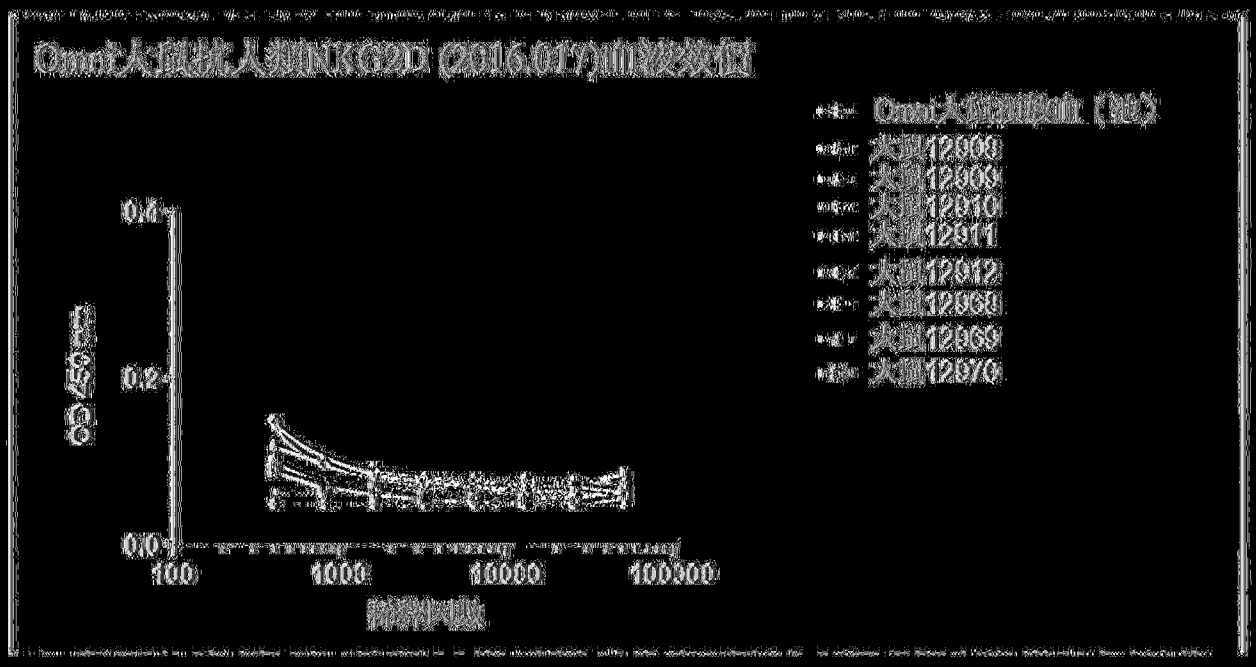
一種載體，其包含如請求項42之核酸。

【請求項44】

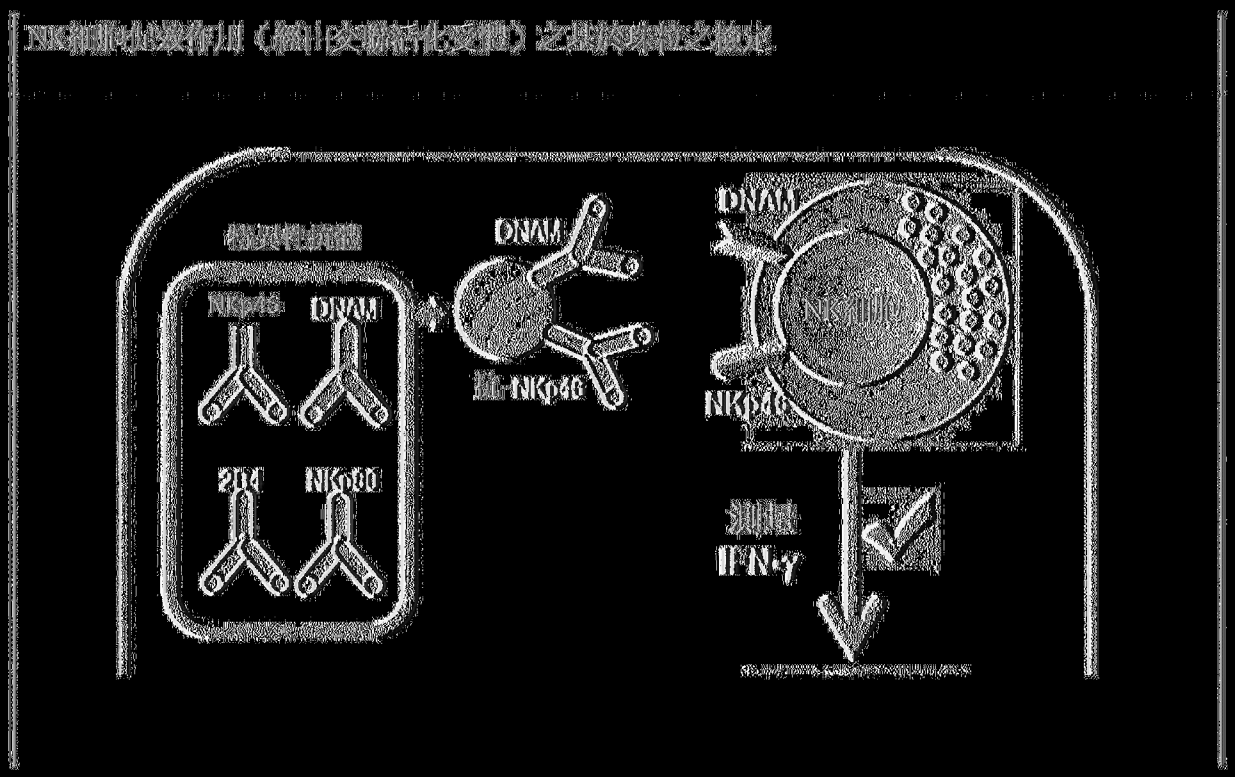
一種宿主細胞，其包含如請求項43之載體。

【請求項45】

一種套組，其包含如請求項43之載體及該載體之包裝。


Omni大區乾人類INKG2D (2016.01)的細胞表面
Omni大區細胞株（概念）
大區12908
大區12909
大區12910
大區12911
大區12912
大區12950
大區12969
大區12970
0.4
0.2
0.0
100
1000
10000
100000

(圖1)


NK細胞活化受體（經由交聯活化受體）之基因表現之檢定
特異性抗體
NKp46
DNAM
2B4
NKp80
DNAM
抗-NKp46
DNAM
NK細胞
NKp46
測量
IFN-γ

圖(圖2)

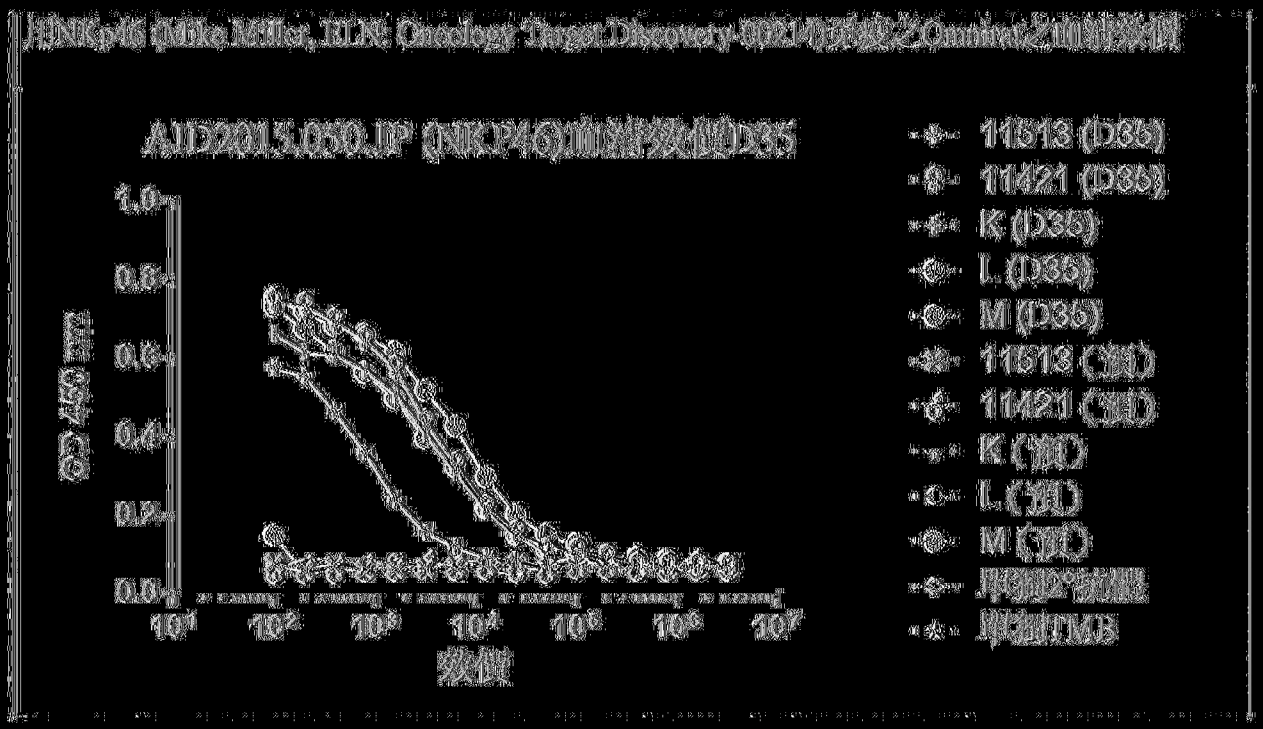
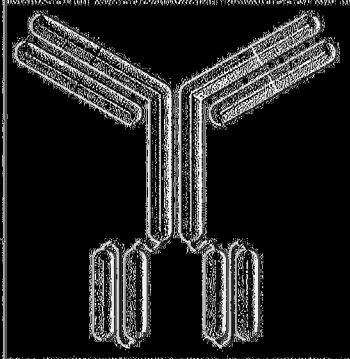
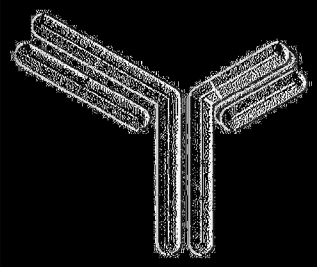
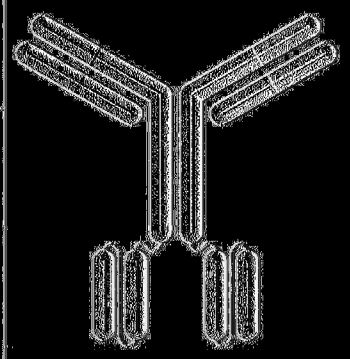
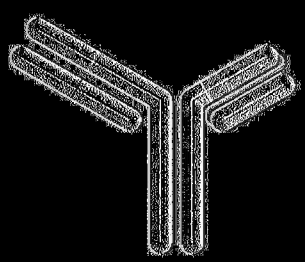
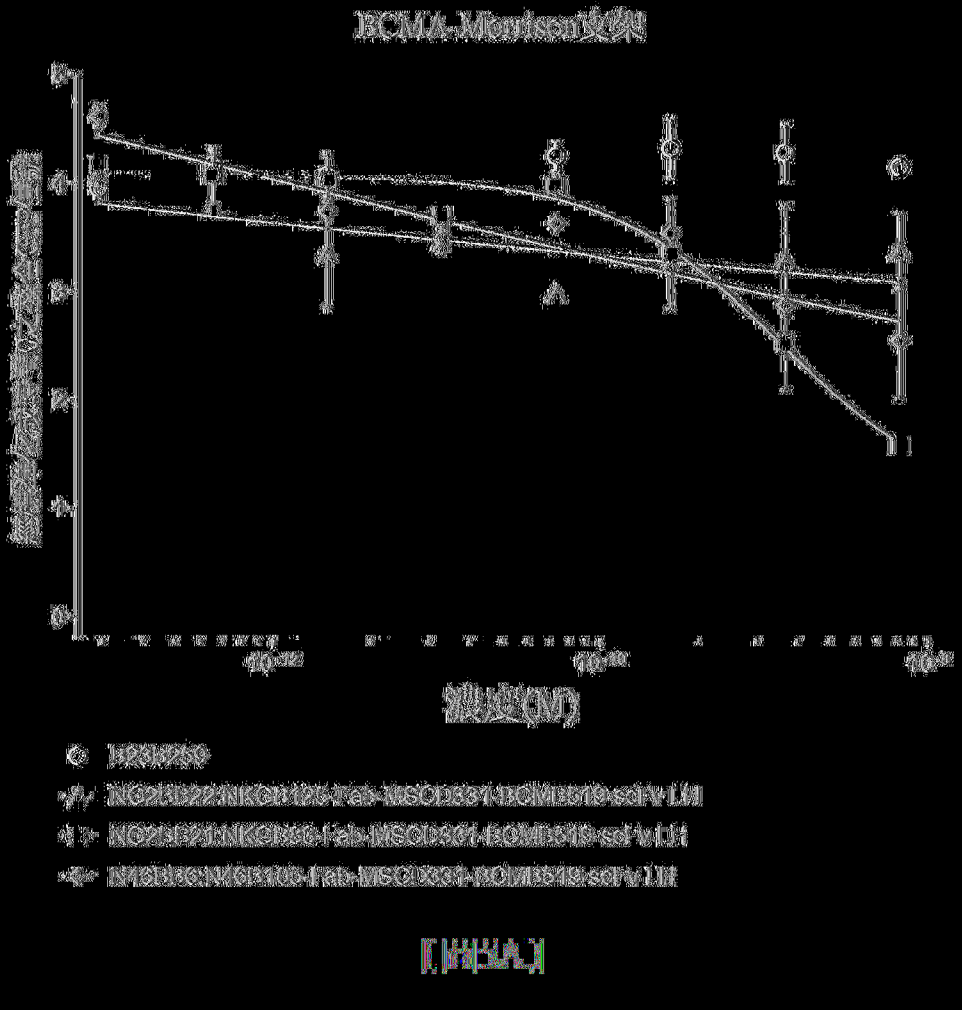

AID2015.050.JP (NK P46)細胞殺傷(D35
11513 (D35)
11421 (D35)
K (D35)
L (D35)
M (D35)
11513 (C1D1)
11421 (C1D1)
K (C1D1)
L (C1D1)
M (C1D1)
陰性コントロール
陽性コントロール
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
数値

図3

bsAb之排列組

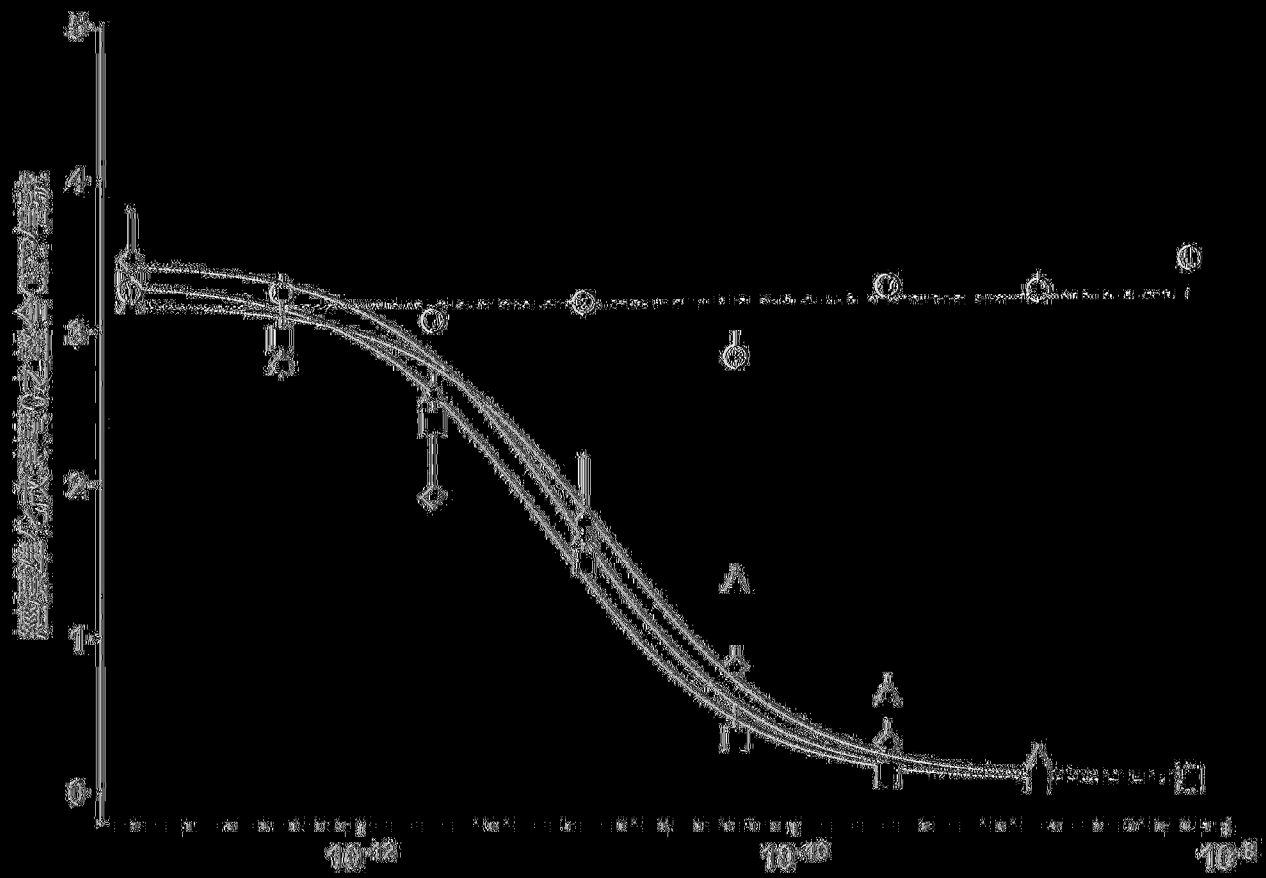
名稱	NK結合標	腫瘤抗原	恆定區	組態
NG2B329	NKG2D	BCMB5619	IgG1	
NG2B321	NKG2D	BCMB5619	IgG1	
N46B36	N46B105	BCMB5619	IgG1	
NG2B310	NKG2D	BCMB5619	IgG1	
NG2B39	NKG2D	BCMB5619	IgG1	
N46B34	N46B105	BCMB5619	IgG1	
NG2GB19	NKG2D	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	
NG2GB10	NKG2D	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	
N46GB9	N46B105	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	
NG2GB24	NKG2D	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	
NG2GB324	NKG2D	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	
N46GB6	N46B105	GC5B6680 N68S, S69T	IgG1	

[圖4]



[圖1A]

BCMA-雙特異抗體



- BI836359
- NG21B16::HC1 (ZW1A)::NKG1425-Fab_HC2 (ZW1A)::BCMA519-scFv-LH
- NG21B16-HG1 (ZW1A)::NKG1425-Fab_HC2 (ZW1A)::BCMA519-scFv-LH
- NG21B16-HG1 (ZW1A)::NKG1425-Fab_HC2 (ZW1A)::BCMA519-scFv-LH

[無]

GPRC5d蛋白支架

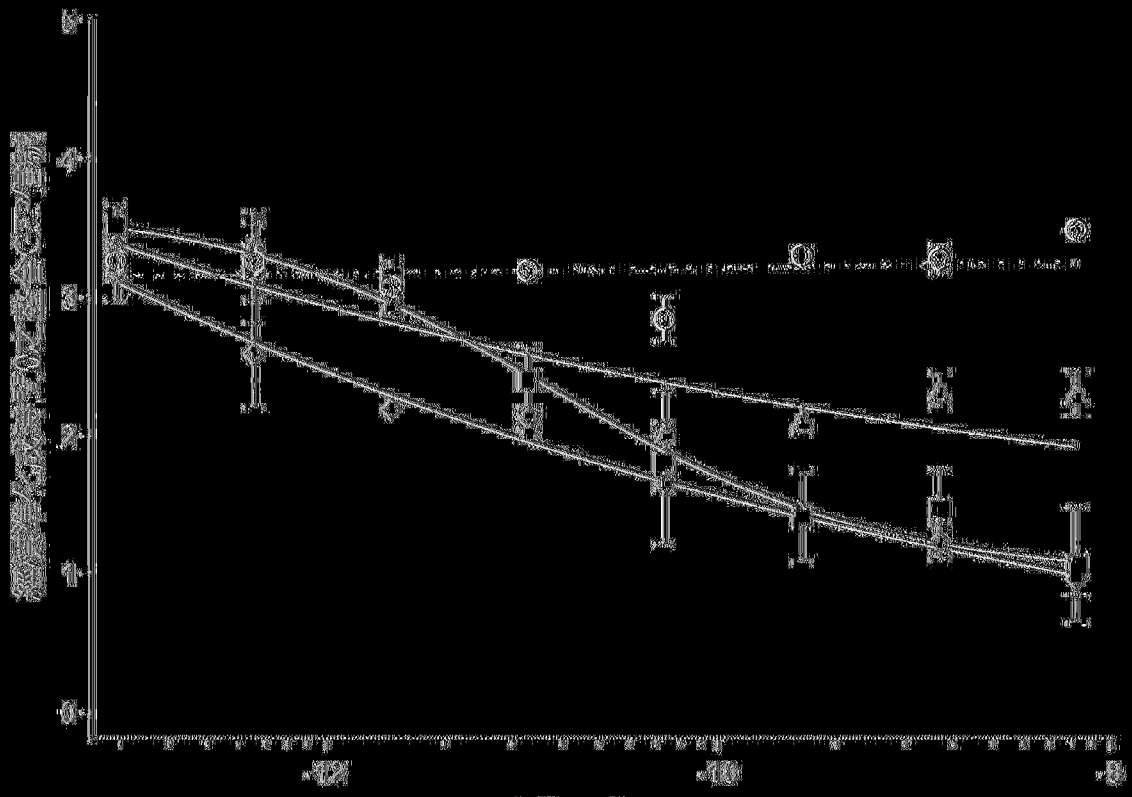
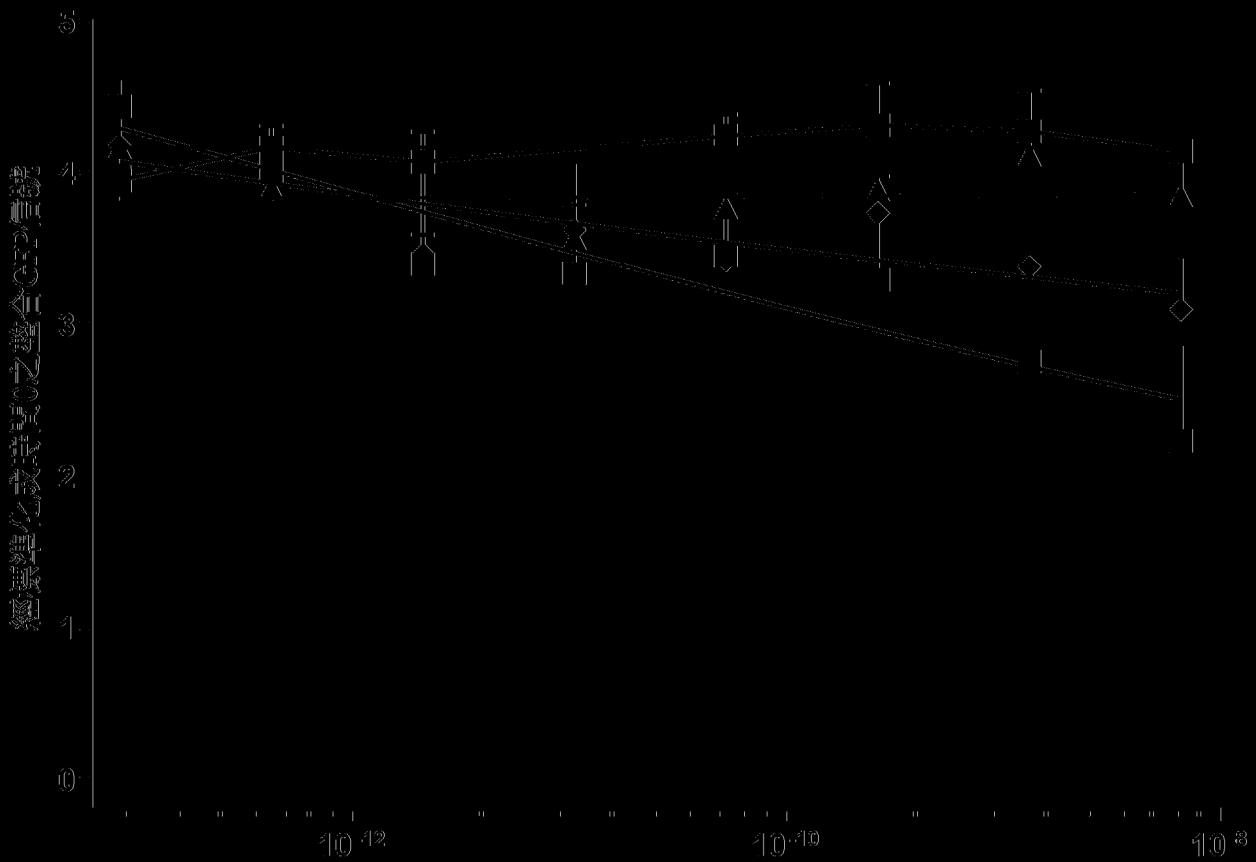


圖5C

GPRC5d-Morrison支架



[(圖5D)]

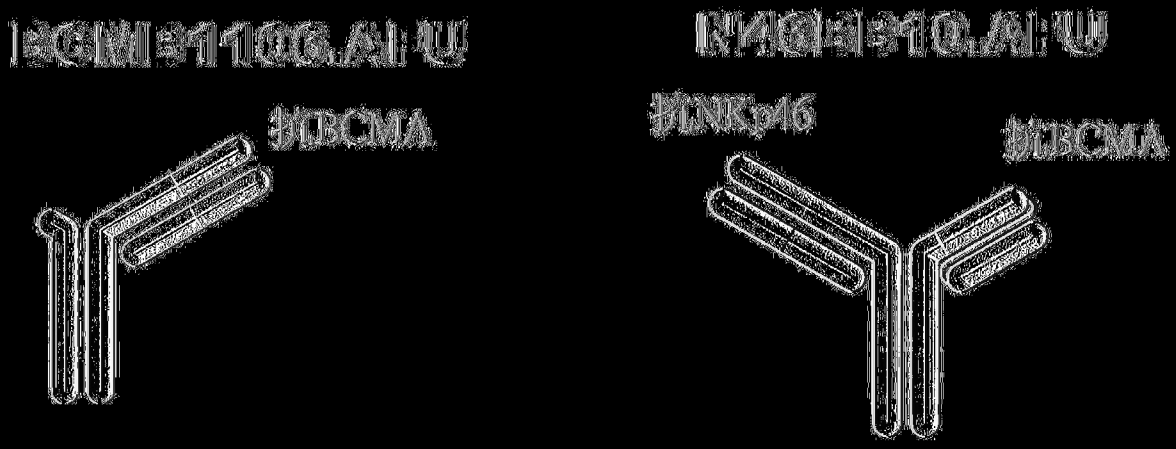
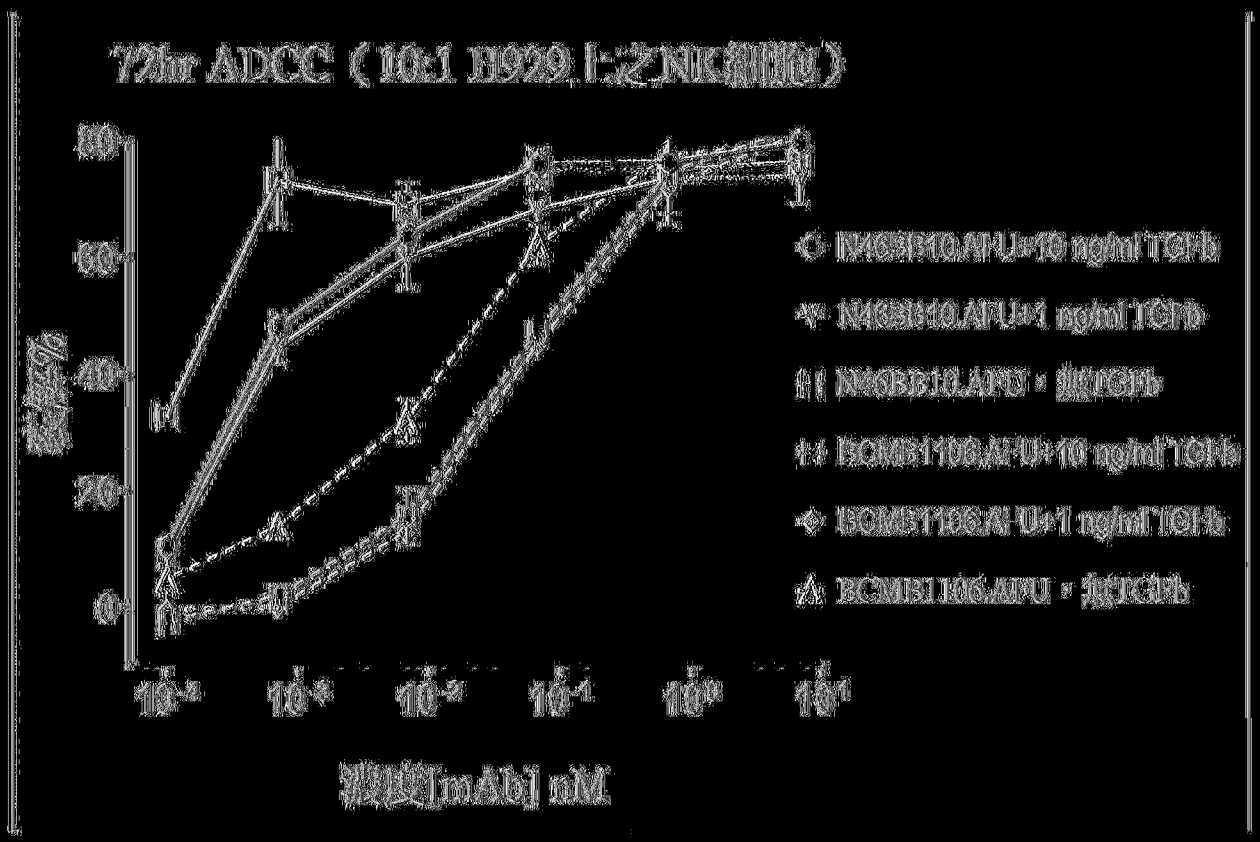
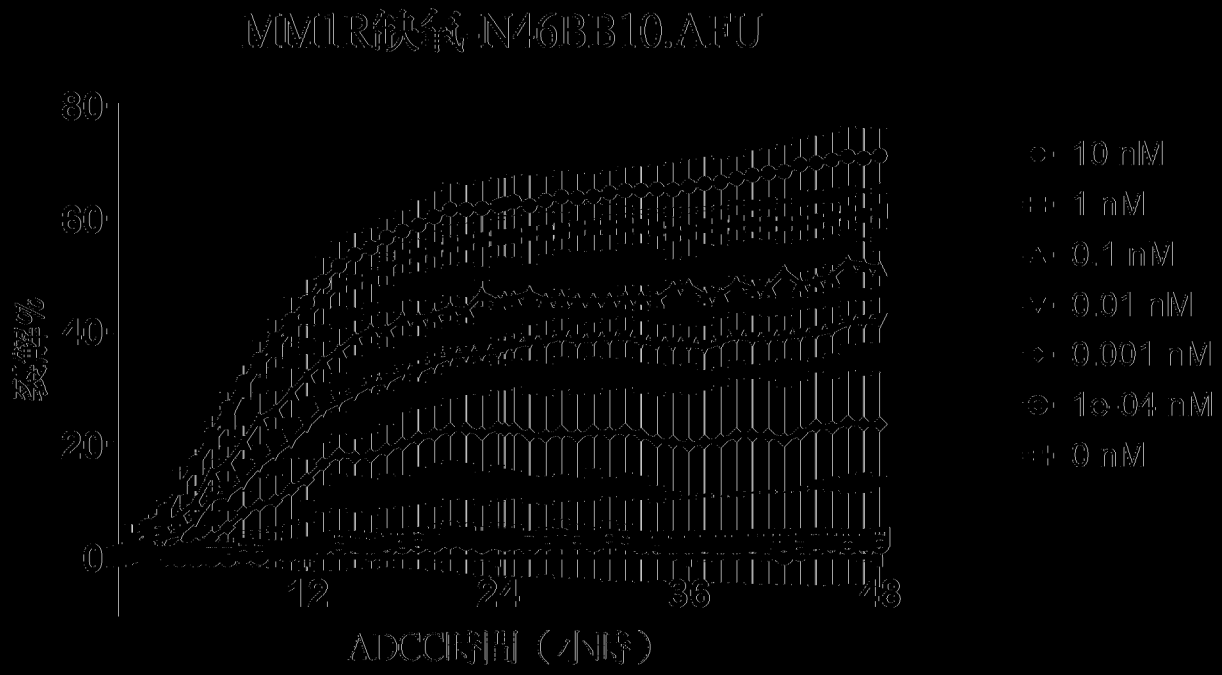


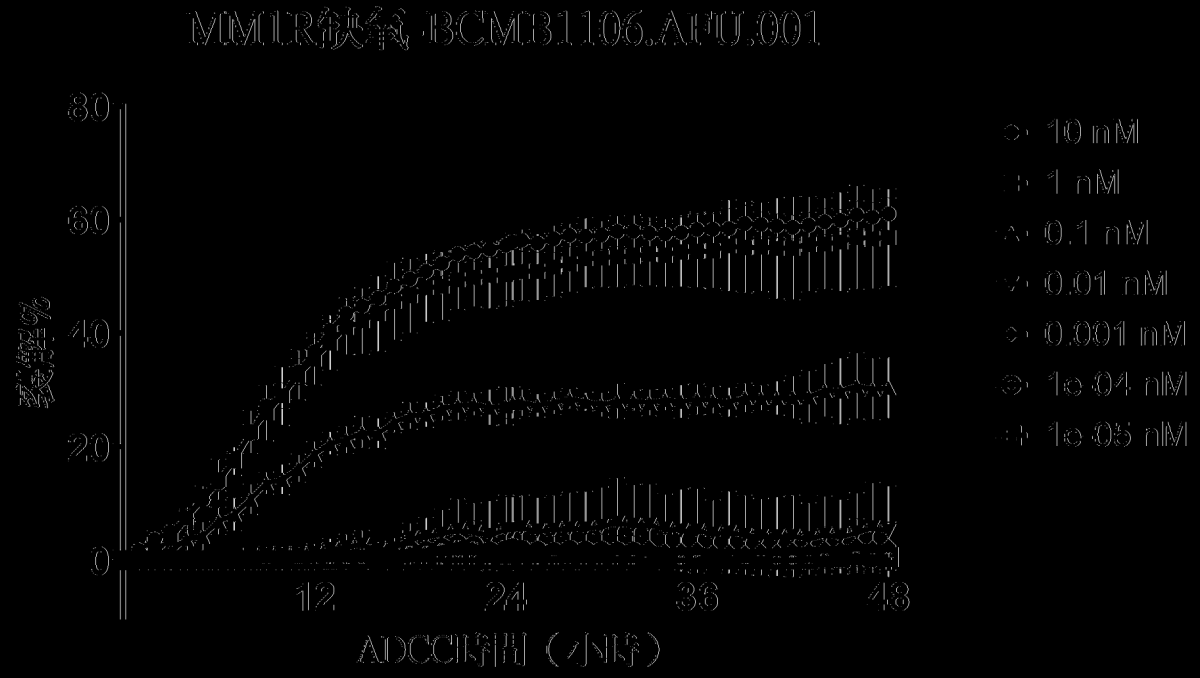
圖6



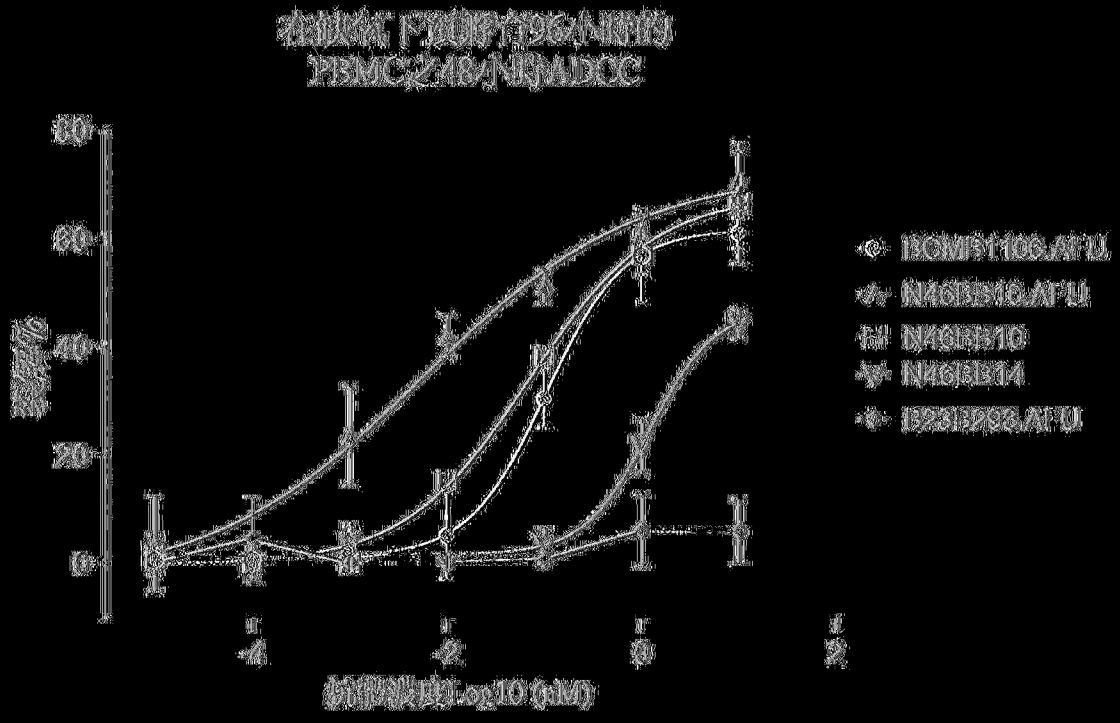
[図7]


MM1R缺氧 N46BB10.AFU
80
60
40
20
0
12
24
36
48
ADCC活性（小时）
10 nM
1 nM
0.1 nM
0.01 nM
0.001 nM
1e-04 nM
0 nM

|(|8A)|

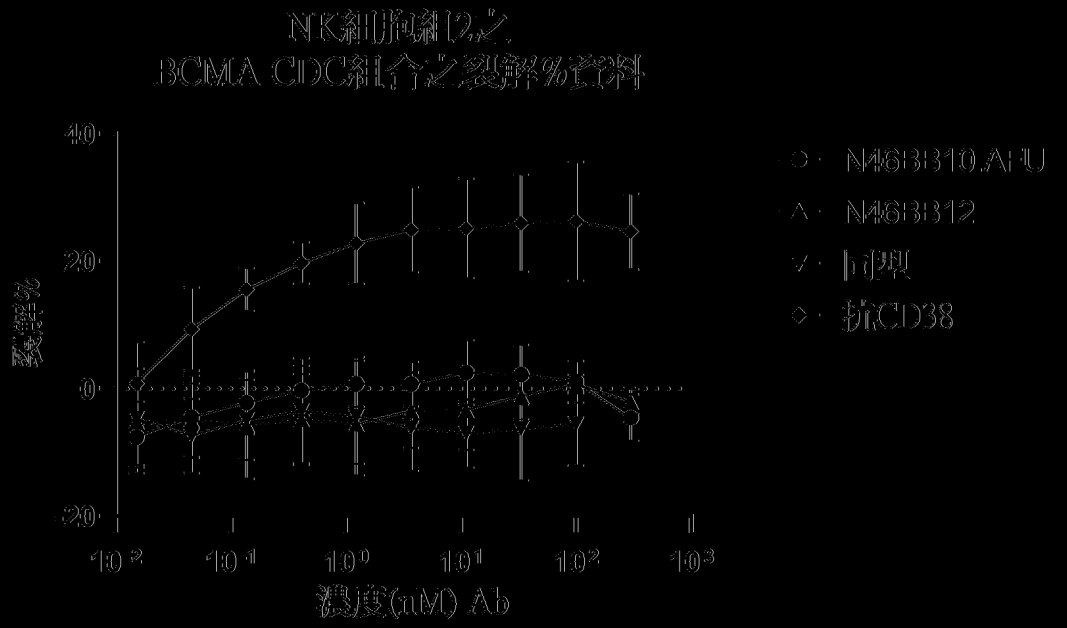

MM1R快氧 BCMB1106.AFU.001
80
60
40
20
0
12
24
36
48
ADCC時間（小時）
10 nM
1 nM
0.1 nM
0.01 nM
0.001 nM
1e-04 nM
1e-05 nM

|(圖8B)|



最大殺細胞活性(%)	15C8H1L1 106.AF U	N461H1L10.AF U	N461H1L10	N461H1L14
EC50(pM)	61.48 0.1051	72.22 0.0003521	67.32 0.0687	46.98 1.181

|(圖8C)|


NK細胞媒介之
BCMA CDC組合之裂解%資料
40
20
0
-20
特異性裂解%
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
濃度(nM) Ab
M6BB10.AFU
M6BB12
同型
抗CD38

圖(圖9)