



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105198997 B

(45)授权公告日 2018.08.31

(21)申请号 201510609700.5

(22)申请日 2009.04.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105198997 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据

61/190,067 2008.04.11 US

(62)分案原申请数据

200980122105.1 2009.04.11

(73)专利权人 阿普拜佛研发有限责任公司

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 菲利普·塔恩

桑迪·亚历山大·西蒙

查尔斯·G·塞尔维尼

克里斯蒂·安妮·尼尔桑

威廉·布莱蒂

杰弗里·A·莱德伯特

马萨·苏珊·海登-莱德伯特

彼得·阿姆斯特壮·汤普森

塞西尔·莫拉莱斯

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

C12N 15/13(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1446104 A, 2003.10.01,

WO 2007146968 A2, 2007.12.21,

US 2007059306 A1, 2007.03.15,

ZHAO 等.Targeting CD37-positive

lymphoid malignancies with a novel engineered small modular

immunopharmaceutical.《BLOOD》.2007,第110卷(第7期),第2569-2577页.

Francisco JA 等.Activity of a single-chain immunotoxin that selectively kills lymphoma and other B-lineage cells expressing the CD40 antigen.《CANCER RESEARCH》.1995,第55卷(第14期),第3099-3104页.

审查员 郝攀

权利要求书2页 说明书50页

序列表176页 附图25页

(54)发明名称

CD37免疫治疗剂及其与双功能化学治疗剂的联合

(57)摘要

本公开内容提供了用于治疗或预防B细胞相关的自身免疫、炎症或过度增殖性疾病的人源化抗CD37小模块化免疫药物(SMIP)分子以及可以同时给药或相继给药的CD37特异性结合分子(例如抗CD37SMIP蛋白或抗体)与双功能化学治疗剂(例如苯达莫司汀)的协同联合治疗。

序列

FR1.....FR2.....CDR1.....CDR2
AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST GYNM WVKQNGKSLWIG NIDFYGGTTTHKRFEG
EVQVDSGAEVKKPESLKISKSGSYST GYNM WVKQNGKSLWIG NIDFYGGTTTHKRFEG
-VQL-QSG-E--KPG-S-KISK-SGYSST GYNM WVK-Q--GR-LGW-G NIDFYGGTTTHKRFEG

FR3.....FR4.....CDR3.....FR4...
KATLVKQSSSTAYMQLKLTSDSAVYYCAR SVGRNDY WSGQTSVTVSS
QVTSADRSITATLQWESLRASDTANYCAR SVGFPEE WSGQTSVTVSS
--T--DKS-STAY-E--SL---D-R-TYCAR SVGF-D- WSGQT-VTVSS

序列

FR1.....FR2.....CDR1.....CDR2
DIQMTQSEKSLASVGGTVYTC RTSENVYSILA WYQKQKSPQLIVS FAKTLAE
SIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVYSILA WYQKQKSPQLIVS FAKTLAE
-Y--TQSEATLS-S-GE--T--C R-SENVYSILA WYQK-G-P-LL-- FAKTLAE

FR3.....FR4.....CDR3.....FR4...
GVPSRFSGSGSGTQFSLKISLQPEDSGSYFC QHESINPWT FQGTATVEIK
GIPARFSGSGSGTQFSLKISLQPEDSGSYFC QHESINPWT FQGTATVEIK
G-P-RFSQSGSGT-F-L-TSSL-FED---Y-C QHESINPWT FQGTATVEIK

1. CD37特异性结合分子,其包含:
 - (a) CD37特异性单链Fv (scFv),其从氨基末端至羧基末端包含:
 - (i) 人源化重链可变区,所述人源化重链可变区包含由SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列组成的重链CDR1、由SEQ ID NO:65所示的氨基酸序列组成的重链CDR2以及由SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列组成的重链CDR3;和
 - (ii) 人源化轻链可变区,所述人源化轻链可变区包含由SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列组成的轻链CDR1、由SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列组成的轻链CDR2、由SEQ ID NO:66所示的氨基酸序列组成的轻链CDR3;
 - (b) 铰链区,以及
 - (c) 免疫球蛋白CH2区和CH3区。
2. 如权利要求1所述的CD37特异性结合分子,其中所述CD37特异性scFv包含连接所述人源化重链可变区和所述人源化轻链可变区的连接子。
3. 如权利要求2所述的CD37特异性结合分子,其中所述连接子具有5-30个氨基酸。
4. 如权利要求3所述的CD37特异性结合分子,其中所述连接子包含如SEQ ID NO:229所示的序列。
5. 如权利要求1所述的CD37特异性结合分子,其中所述免疫球蛋白CH2区和CH3区为人IgG1 CH2区和CH3区。
6. 如权利要求1所述的CD37特异性结合分子,其由SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成。
7. 分离的核酸分子,其编码权利要求1所述的CD37特异性结合分子。
8. 包含如权利要求7所述的核酸分子的载体。
9. 包含如权利要求8所述的载体的宿主细胞。
10. 组合物,其包含权利要求1所述的CD37特异性结合分子和药学上可接受的载体。
11. 权利要求1所述的CD37特异性结合分子在制备用于减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病的药物中的用途。
12. 如权利要求11所述的用途,其中所述与异常的B细胞活性相关的疾病是B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞骨髓瘤、特征为自身抗体产生的疾病或特征为与B细胞途径相关的不适当T细胞激活的疾病。
13. 如权利要求12所述的用途,其中所述特征为自身抗体产生的疾病是自身免疫性疾病。
14. 如权利要求12所述的用途,其中所述特征为自身抗体产生的疾病是特发性炎症性肌病、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、重症肌无力、格雷夫斯氏病、I型糖尿病、抗肾小球基底膜病、急进性肾小球性肾炎、伯格氏病(IgA肾病)、系统性红斑狼疮(SLE)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、抗磷脂抗体综合征、视神经脊髓炎、多发性硬化、皮炎、多肌炎或Waldenstrom巨球蛋白血症。
15. 如权利要求11所述的用途,其中所述与异常的B细胞活性相关的疾病是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、多毛细胞性白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织(MALT)的结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞

淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或者伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤/白血病。

CD37免疫治疗剂及其与双功能化学治疗剂的联合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求于2008年4月11日提交的美国临时专利申请第61/190,067号的权益,其中该临时申请通过引用的方式以其整体并入本文。

[0003] 关于序列表的声明

[0004] 以文本格式代替纸质版本提供了本申请相关的序列表,并且该序列表在此通过引用并入本说明书。含有本序列表的文本文件的名称是910180_420PC_SEQUENCE_LISTING.txt。该文本文件为286KB,于2009年4月10日创建,并且通过EFS-Web电子提交,其与本书明书的提交是同时的。

[0005] 背景

技术领域

[0006] 本公开内容一般地提供了用于治疗B细胞病症的组合物和方法,并且更具体地,提供了用于治疗或预防B细胞相关的自身免疫、炎症或过度增殖性疾病的人源化抗CD37小模块化免疫药物(SMIP)分子以及CD37特异性结合分子与双功能化学治疗剂的协同联合治疗。

[0007] 相关领域描述

[0008] 人免疫系统通常保护机体免受外源物质和病原体侵袭。免疫系统的一个组分是B淋巴细胞,也称为B细胞,其产生抗体,所述抗体通过与外源物质或病原体结合并且在某些情况下介导外源物质或病原体的破坏来保护机体。但是,在某些情况下,免疫系统功能可能出错并引起疾病。例如,存在很多涉及B细胞不受控制的增殖的癌症、自身免疫性疾病和炎症疾病。

[0009] B细胞可以通过其细胞表面上的分子例如CD37进行鉴定。CD37是大量糖基化的40-52kDa蛋白,属于四次跨膜蛋白的细胞表面抗原家族,其在正常产生抗体的B细胞上高表达,但不在前B细胞或浆细胞上表达。除正常B细胞以外,几乎所有B细胞来源的恶性肿瘤的CD37表达也都是阳性的,包括慢性淋巴细胞白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)和多毛细胞性白血病(Moore et al., J. Pathol. 152:13 (1987); Merson和Brochier, Immunol. Lett. 19: 269 (1988); 以及Faure et al., Am. J. Dermatopathol. 12:122 (1990))。

[0010] 已经开发出一些CD37特异性免疫疗法。特异性针对CD37的IgG1鼠源性单克隆抗体MB-1用¹³¹I进行标记并在在治疗NHL的临床试验中测试(参见, Press et al., J. Clin. Oncol. 7:1027 (1989); Bernstein et al., Cancer Res. (Suppl.) 50:1017 (1990); Press et al., Front. Radiat. Ther. Oncol. 24:204 (1990); Press et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303:91 (1991) 和Brown et al., Nucl. Med. Biol. 24:657 (1997))。MB-1抗体缺乏Fc效应功能,例如抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC),以及在体内异种移植模型中,裸露的MB-1抗体不抑制肿瘤生长(Buchsbaum et al., Cancer Res. 52:6476 (1992))。此外,具有连接到另一鼠源性单克隆抗CD37, G28-1的阿霉素的免疫偶联物(immunoconjugate)被给予小鼠并且表现出被内化,阿霉素细胞内在细胞内被释放(参见, Braslawsky et al., Cancer Immunol. Immunother. 33:367 (1991))。目前,在人体中测试了

针对CD37的经改造的融合蛋白,其被称为小模块化免疫药物(SMIP™)产品(参见,例如美国专利申请公布第2003/0133939号和第2007/0059306号)。

[0011] 尽管对基于抗体的治疗已经进行了大量的研究,但本领域仍需要用于治疗B细胞相关病症或疾病的可选的或改进的组合物和方法。

[0012] 概述

[0013] 在一方面中,本公开内容提供了人源化CD37特异性结合分子和减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体有效量的本文提供的人源化CD37特异性结合分子,所述个体需要减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病。

[0014] 在某些实施方案中,本公开内容提供了人源化CD37特异性结合分子,其从氨基末端到羧基末端包含:(i)人源化重链可变区、(ii)如SEQ ID NO:229所示的连接子、(iii)人源化轻链可变区、(iv)IgG1铰链、(v)人IgG1 CH2区和(vi)人IgG1 CH3区,其中(a)人源化重链可变区从氨基末端到羧基末端包含:人源化重链FR1、如SEQ ID NO:63所示的重链CDR1、人源化重链FR2、如SEQ ID NO:65所示的重链CDR2、人源化重链FR3、如SEQ ID NO:67、68或69所示的重链CDR3和人源化重链FR4,并且(b)人源化轻链可变区从氨基末端到羧基末端包含:人源化轻链FR1、如SEQ ID NO:61或62所示的轻链CDR1、人源化轻链FR2、如SEQ ID NO:64所示的轻链CDR2、人源化轻链FR3和如SEQ ID NO:66所示的轻链CDR3,以及人源化轻链FR4。

[0015] 在上述人源化CD37特异性结合分子的某些实施方案中,人源化重链FR1包含SEQ ID NO:144,人源化重链FR2包含SEQ ID NO:151,重链FR3包含SEQ ID NO:158以及重链FR4包含SEQ ID NO:161或162。

[0016] 在上述人源化CD37特异性结合分子的任何一个的某些实施方案中,人源化轻链FR1包含SEQ ID NO:171,轻链FR2包含SEQ ID NO:182,轻链FR3包含SEQ ID NO:195以及轻链FR4包含SEQ ID NO:206。

[0017] 在相关方面中,本公开内容提供了包含如SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列的CD37特异性结合分子。

[0018] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子基本上由如SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成。

[0019] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子由如SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成。

[0020] 在相关方面中,本公开内容还提供了包含编码本文提供的人源化CD37特异性结合分子的核苷酸序列的分离的核酸分子。

[0021] 在另一相关方面中,本公开内容提供包含编码本文提供的人源化CD37特异性结合分子的分离的核酸分子的载体。

[0022] 在另一相关方面中,本公开内容提供包含上述载体的宿主细胞。

[0023] 本公开内容还提供包含本文提供的人源化CD37特异性结合分子和药学上可接受的载体的组合物。

[0024] 在另一方面中,本公开内容提供了用于减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体有效量的本文提供的人源化CD37特异性结合分子,所述个体需要减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病。

[0025] 在某些实施方案中,与异常B细胞活性相关的疾病是B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞骨髓瘤、特征为自身抗体产生的疾病或特征为与B细胞途径相关的不适当T细胞激活的疾病。

[0026] 在某些实施方案中,特征为自身抗体产生的疾病是特发性炎症性肌病、类风湿性关节炎、重症肌无力、格雷夫斯氏病(Grave's disease)、I型糖尿病、多发性硬化、自身免疫性疾病、皮炎、多肌炎或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0027] 在某些实施方案中,与异常B细胞活性相关的疾病是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0028] 在另一方面中,本公开内容提供了用于CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂的联合使用以减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的组合物和方法。该组合的令人意想不到的结果是这些化合物协同作用,这导致了增加的B细胞减少。

[0029] 例如,本公开内容提供了包含CD37特异性结合分子和苯达莫司汀(bendamustine)的组合物。

[0030] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子是CD37特异性抗体或SMIP,例如人源化抗体或人源化SMIP。

[0031] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子在CD37特异性结合中与G28-1mAb竞争。

[0032] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子是本文提供的人源化CD37特异性结合分子,例如包含SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列的、基本上由SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成的或由SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成的人源化CD37特异性结合分子。

[0033] 在相关方面中,本公开内容提供了减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体有效量的CD37特异性结合分子和苯达莫司汀,所述个体需要减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病。

[0034] 在某些实施方案中,与异常B细胞活性相关的疾病是B细胞淋巴瘤、B细胞白血病、B细胞骨髓瘤、特征为自身抗体产生的疾病或特征为与B细胞途径相关的不适当的T细胞激活的疾病。

[0035] 在某些其他实施方案中,特征为自身抗体产生的疾病是特发性炎症性肌病、风湿性关节炎、重症肌无力、格雷夫斯氏病、I型糖尿病、多发性硬化、自身免疫性疾病、皮炎、多肌炎或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0036] 在某些其他实施方案中,与异常B细胞活性相关的疾病是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0037] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子和苯达莫司汀是同时给药。

[0038] 在某些其他实施方案中,CD37特异性结合分子和苯达莫司汀是相继给药。

[0039] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子和苯达莫司汀一起配制。

[0040] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子是CD37特异性抗体或SMIP,例如人源化抗体或人源化SMIP。

[0041] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子在CD37特异性结合中与G28-1mAb竞争。

[0042] 在某些实施方案中,CD37特异性结合分子是本文提供的人源化CD37特异性结合分子,例如包含SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列的、基本上由SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成的或由SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列组成的人源化CD37特异性结合分子。

[0043] 附图简要说明

[0044] 图1显示小鼠G28.1和CAS-024序列的重和轻链可变区氨基酸序列比对,以及共有的同一性序列。

[0045] 图2A-2D显示CAS-001、CAS-002、CAS-003和CAS-024的尺寸排阻色谱法(SEC)色谱图。目的峰(POI)具有98-99%的被纯化的SMIP分子。CAS-024具有非常尖锐的并且对称的峰(表明同质性),而CAS-001、CAS-002和CAS-003的峰具有缓的肩部(通过积分运算,肩部占有约35%的POI),这表明异质的分子群体。

[0046] 图3是显示多种抗CD37特异性SMIP蛋白如何与母体CAS-006分子(嵌合抗CD37SMIP蛋白,mVLmVH)竞争结合Ramos细胞上的CD37的图,其提供与母体分子相比的结合的亲和力的指示。CAS-024(hVHhVL)与CAS-006具有基本相同的对于CD37的亲和力,然而其他分子(CAS-001、CAS-002和CAS-003,都是hVLhVH)的亲和力降低2至4倍。

[0047] 图4A和4B是相对于CAS-006(在这些图中标为SMIP-016)的另外的结合竞争检测的图。这里,小鼠-人杂交SMIP分子(CAS-014mVHhVL和CAS-017hVLmVH)具有高于CAS-006的亲和力,然而CAS-024显示出与CAS-006相同的结合亲和力并且CAS-003(hVLhVH)具有更低的结合亲和力。

[0048] 图5A-5E显示出多种不同抗CD37抗体和CAS-006(嵌合的抗CD37SMIP分子)之间的竞争性结合。

[0049] 图6A和6B显示在滤泡性淋巴瘤的动物模型的体内治疗中,CAS-024在统计学上优于利妥昔单抗(Rituxan®),正如通过(A)存活率和(B)无肿瘤百分比所示出。

[0050] 图7显示出CAS-024与化学治疗剂氟达拉滨(fludarabine)和长春新碱协同作用杀死套细胞淋巴瘤(MCL)细胞Rec-1细胞。

[0051] 图8是显示用本公开内容的抗CD37SMIP分子治疗的人患者外周血淋巴细胞的消减水平的柱形图。

[0052] 图9显示出淋巴细胞消减和患者BJB的治疗进程。在第一周期中,在第一周的第1天、第3天和第5天以3.0mg/kg治疗BJB(队列7的部分),然后是3次每周一次的给药;并且在第二周期中给予相同的治疗。患者BJB表现出淋巴细胞的显著减少(48小时内),到第4天表现出可触淋巴结的减少,并持续响应于治疗。

[0053] 图10显示出淋巴细胞消减和患者GRP的治疗进程。以每周一次的1.0mg/kg持续4周治疗GRP(队列4的部分)作为第一周期;然后在两个月后,第二周期中以相同方式进行治疗。患者GRP表现出淋巴细胞显著减少(2周内),淋巴结大小通过CT扫描表现出36%的降低、脾体积降低、血红蛋白水平升高,并且持续响应于治疗。

[0054] 图11显示出CAS-024和苯达莫司汀对Rec-1细胞生长的抑制作用的联合指数(CI)图。

[0055] 图12显示出单独的苯丁酸氮芥(chlorambucil)和与CAS-024联合的苯丁酸氮芥对SU-DHL-6细胞生长的抑制作用。

[0056] 图13显示出CAS-024和苯丁酸氮芥对SU-DHL-6细胞生长的抑制作用的联合指数图。

[0057] 图14A显示出荷瘤小鼠中肿瘤体积的比较,所述荷瘤小鼠由注射DOHH2细胞导致并随后用huIgG(人IgG,R&D Systems)、CAS-024、苯达莫司汀以及CAS-024与苯达莫司汀的联合治疗。图14B显示出第13天相对于第0天的个体小鼠的肿瘤体积。

[0058] 图15显示出荷瘤小鼠随时间变化的平均肿瘤体积,所述荷瘤小鼠由注射DOHH2细胞导致并随后用huIgG、CAS-024、苯达莫司汀以及CAS-024与苯达莫司汀的联合治疗。值为每个测量日的平均值±平均值标准误差。对每组内一只或多只小鼠实施安乐死后,结束该组的曲线。

[0059] 图16显示出荷瘤小鼠随时间变化的存活百分比,所述荷瘤小鼠由注射DOHH2细胞导致并随后用huIgG、CAS-024、苯达莫司汀以及CAS-024与苯达莫司汀的联合治疗。

[0060] 图17显示出用huIgG、CAS-024、苯达莫司汀以及CAS-024与苯达莫司汀的联合治疗后,无肿瘤小鼠随时间变化的发生率。

[0061] 详细描述

[0062] 在一方面,本公开内容提供了CD37特异性结合分子CAS-024 (SEQ ID NO:253),其是人源化形式的CAS-006 (具有来自小鼠抗人CD37单克隆抗体G28-1的免疫球蛋白可变区的小模块化免疫药物 (SMIP) 蛋白)。出乎意料地,CAS-024SMIP蛋白 (1) 以高于其他人源化形式的CAS-006 (例如CAS-002,CAS-003;参见实施例2和5) 高达约25倍的水平表达,(2) 能够结合CD37以及CAS-006,而其他入源化形式则不能 (参见实施例4和5),以及 (3) 与其他入源化形式的异质性相比,是以同质的分子群体产生 (参见实施例3)。此外,本公开内容提供CD37特异性结合分子CAS-024 (SEQ ID NO:253) 用于减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体有效量的本文提供的CAS-024,所述个体需要减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病。

[0063] 在另一方面,本公开内容提供了用于任何CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂 (例如苯达莫司汀) 的联合使用以减少B细胞或治疗与异常B细胞活性相关的疾病的组合物和方法。该组合出人意料的结果是,化合物的这种联合协同作用并产生了本质上更有效的治疗方案。

[0064] 更详细地阐明本公开内容之前,提供本文使用的某些术语的定义对于本公开内容的理解是有帮助的。其他定义在本公开内容各处阐明。

[0065] 在本说明书中,任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围应理解为包括所列举的范围中的任何整数的值,以及如果适当,包括其分数 (例如整数的1/10和1/100),除非另作说明。此外,除非另作说明,本文列举的涉及任何物理特征例如聚合物亚基、大小或厚度的任何数值范围应理解为包括所列举的范围中的任何整数。如本文使用,“约”或“基本上由...组成”表示所指出的范围、值或结构的±20%,除非另作说明。应当理解,如本文使用的术语“a”和“an”是指“一个或多个”所列举的组分。可选的使用 (例如“或”) 应理解为表示供替代的选择中的一个、两者或其任何组合。如本文使用,术语“包括(include)”和“包含(comprise)”是同义使用的。此外,应当理解,本文所述的源自结构和取代基的不同组合的个体化合物或化合物组被本申请公开的程度如同每个化合物或化合物组被单独地展示的程度。因此,特定结构或特定取代基的选择在本公开内容的范围内。

[0066] 按照本公开内容,“结合结构域”或“结合区”可以是,例如具有以下能力的任何蛋白、多肽、寡肽或肽:特异性地识别和结合生物分子 (例如CD37) 或多于一个的相同或不同分子的复合物或组装体 (assembly) 或聚集体 (aggregate),无论是稳定的或瞬时的。结合区包括任何天然存在的、合成的、半合成的或重组产生的生物分子或其他目的靶标的结合伴侣。已知有多种用于鉴定特异性地结合特定靶标的本公开内容的结合结构域的检测,包括

Western印迹、ELISA或Biacore分析。

[0067] 本公开内容的结合结构域及其融合蛋白能够结合至所需的程度,包括“特异性地或选择地结合”靶标,而不显著结合测试样品中存在的其他组分,如果它们以例如大于或等于约 10^5M^{-1} 、 10^6M^{-1} 、 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 或 10^{13}M^{-1} 的亲合力或 K_a (即特定结合相互作用的平衡结合常数,单位为 $1/\text{M}$)结合靶分子。“高亲合力”结合结构域是指具有至少 10^7M^{-1} 、至少 10^8M^{-1} 、至少 10^9M^{-1} 、至少 10^{10}M^{-1} 、至少 10^{11}M^{-1} 、至少 10^{12}M^{-1} 、至少 10^{13}M^{-1} 或更高的 K_a 的那些结合结构域。“低亲合力”结合结构域是指具有高达 $5 \times 10^7\text{M}^{-1}$ 、高达 10^7M^{-1} 、高达 10^6M^{-1} 、高达 10^5M^{-1} 或更低的 K_a 的那些结合结构域。可选地,亲合力可以定义为特定结合相互作用的平衡解离常数(K_d),单位为 M (例如 10^{-5}M 至 10^{-13}M)。按照本公开内容,结合结构域多肽和融合蛋白的亲合力可以使用常规技术容易地确定(参见,例如Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660;和美国专利第5,283,173号、第5,468,614号,或等同的)。

[0068] 术语“CD37特异性结合分子”是指以至少约 10^6M^{-1} (例如至少约 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 或 10^{13}M^{-1})的 K_a 特异性地结合CD37的蛋白、多肽、寡肽或肽。

[0069] 术语“CD37特异性结合结构域”是指CD37特异性结合分子的部分或结构域,所述部分或结构域负责该分子的特异性CD37结合。CD37特异性结合结构域自身(即没有CD37特异性结合分子的任何其他部分)以至少约 10^6M^{-1} (例如至少约 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 或 10^{13}M^{-1})的 K_a 结合CD37。CD37特异性结合结构域自身可以足以作为CD37特异性结合分子。示例性的CD37特异性结合结构域包括CD37特异性scFv和Fab片段,其可以来自例如单克隆抗体G28-1的抗CD37抗体。

[0070] 本领域技术人员所理解的关于抗体技术的术语每个都按照该领域内获得的含义,除非本文特别限定。例如,术语“ V_L ”和“ V_H ”分别指来自抗体轻和重链的可变结合区。可变结合区是由称为“互补决定区”(CDR)和“框架区”(FR)的分离的、明确界定的亚区所组成。术语“ C_L ”和“ C_H ”是指“免疫球蛋白恒定区”,即分别来自抗体轻和重链的恒定区,重链恒定区被理解为进一步分为 C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 和 C_{H4} 恒定区结构域,这取决于该区所源自的抗体同种型(IgA、IgD、IgE、IgG、IgM)。部分的恒定区结构域组成Fc区(“可结晶段”区),其含有负责诸如ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)、CDC(补体依赖性细胞毒性)和补体结合的免疫球蛋白的效应功能、结合Fc受体、相对于缺乏Fc区的多肽有更长的体内半衰期、蛋白A结合以及甚至可能胎盘转移(参见Capon et al., Nature, 337:525 (1989))的结构域。此外,含有Fc区的多肽允许多肽的二聚化和多聚化。

[0071] “铰链区”是在融合蛋白中插入CD37特异性结合结构域和另一区(例如 C_{H2} 区)之间并连接它们的氨基酸序列,以致所述融合蛋白仍能够特异性结合CD37(即以至少约 10^6M^{-1} 、 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 或 10^{13}M^{-1} 的 K_a)。在某些实施方案中,铰链区是免疫球蛋白铰链区。

[0072] “免疫球蛋白铰链区”是指野生型免疫球蛋白铰链区或改变的野生型免疫球蛋白铰链区。

[0073] 按照晶体学研究,免疫球蛋白铰链区可以在功能上进一步再分为三个区:上游铰链区、核心区和下游铰链区。上游铰链区包括从 C_{H1} 的羧基末端至铰链中限制运动的第一个残基的氨基酸,所述第一个残基通常是在两条重链之间形成链间二硫键的第一个半胱氨酸

残基。上游铰链区的长度与抗体的节段柔性有关。核心铰链区含有重链间二硫桥,以及下游铰链区连接CH2结构域的氨基末端并且包括CH2中的残基。同上。人IgG1的核心铰链区含有序列Cys-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO:264),当通过二硫键形成而成为二聚体时,该序列形成被认为作为轴的环状八肽,从而提供柔性。

[0074] 如本文使用的“野生型免疫球蛋白铰链区”是指天然存在的插入抗体单链的CH1和CH2区之间并连接CH1和CH2区的氨基酸序列。它含有上游铰链区、核心铰链区和非CH2区的部分的下游铰链区的部分。示例性的野生型免疫球蛋白铰链区是如SEQ ID NO:90所示的人IgG1铰链区,其中从它的氨基末端至它的羧基末端,前10个氨基酸 (EPKSCDKTHT, SEQ ID NO:263) 形成上游铰链区,接下去的4个氨基酸 (CPPC, SEQ ID NO:264) 形成核心铰链区并且最后的氨基酸(即脯氨酸)是下游铰链区中的第一个氨基酸并且不是CH2的部分。

[0075] “改变的野生型免疫球蛋白铰链区”或“改变的免疫球蛋白铰链区”是指(a)具有多达30%的氨基酸改变的野生型免疫球蛋白铰链区(例如多达25%、20%、15%、10%或5%氨基酸取代或缺失), (b) 长度至少为10个氨基酸(例如至少12、13、14或15个氨基酸)的野生型免疫球蛋白铰链区的部分,具有多达30%的氨基酸改变(例如多达25%、20%、15%、10%或5%氨基酸取代或缺失),或(c)包含核心铰链区的野生型免疫球蛋白铰链区的部分(其长度可以是4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15,或至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸)。当改变的野生型免疫球蛋白铰链区被插入融合蛋白中CD37特异性结合结构域和另一区(例如CH2区)之间并连接它们时,它允许所述融合蛋白特异性地结合CD37(即具有至少约 10^6M^{-1} 、 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 或 10^{13}M^{-1} 的 K_a)。在某些实施方案中,野生型免疫球蛋白铰链区中的一个或多个半胱氨酸残基可以被一个或多个其他氨基酸残基(例如一个或多个丝氨酸残基)所取代。改变的免疫球蛋白铰链区可以可选地或另外地使野生型免疫球蛋白铰链区的脯氨酸残基被另一氨基酸残基(例如丝氨酸残基)所取代。

[0076] “连接子(linker)”是指将重链可变区和轻链可变区连接在一起并提供与两个亚结合结构域的相互作用相容的间隔子功能的氨基酸序列,这样使得到的多肽能够特异性结合CD37。

[0077] 如本文使用“衍生物(derivative)”是指化合物的以化学或生物方式修饰的形式,其在结构上与母体化合物相似并且(实际上或理论上)可以从母体化合物获得。通常,“衍生物”与“类似物(analogue)”的不同在于,母体化合物可以是生成“衍生物”的起始原料,然而母体化合物不必用作生成“类似物”的起始原料。衍生物可以具有不同于母体化合物的化学或物理性质。例如,与母体化合物或序列相比,衍生物可以是更亲水的或其可以是具有改变的反应性的突变的序列(例如具有氨基酸改变的CDR,所述氨基酸改变改变其对于靶标的亲和力)。

[0078] “B细胞相关的病症或疾病”是指异常的B细胞活性或偏离正常的、合适的或预期的进程的活性。例如,B细胞相关的病症或疾病可以包括具有受损的或缺陷的DNA或其他细胞组分的细胞的不适当增殖。异常的B细胞活性可以包括特征在于不适当高水平的细胞分裂、不适当低水平的凋亡或两者的细胞增殖。这些疾病可以具有例如细胞、细胞群或组织的单一或双重局部异常增殖,无论癌性或非癌性,良性的或恶性的。B细胞相关的病症或疾病还可以包括异常的抗体产生,例如自身抗体的产生或更希望以正常水平产生的抗体的过度产生。本文还考虑到异常的B细胞活性可以发生在B细胞的某些亚群中并不发生在其他亚群

中,或可以包括T细胞的不适当的激活,例如通过将不适当的抗原呈递给T细胞或通过其他B细胞途径。

[0079] “治疗(Treatment)”或“治疗(treating)”是指治疗性(therapeutic)治疗或预防性(prophylactic/preventative)治疗。治疗性治疗可以改善接受治疗的个体的至少一个疾病症状或可以延缓个体进行性疾病的恶化,或预防其他相关疾病的发作。

[0080] 特异性结合分子或化合物的“治疗有效量(或剂量)”或“有效量(或剂量)”是指足以引起正被治疗的疾病的一个或多个症状的改善的化合物的量。当用于单独活性成分,单独给药时,治疗有效剂量是指单独的该成分。当用于组合时,治疗有效剂量是指引起治疗效果的活性成分的组合物,无论是连续给药或同时给药。本发明特别考虑到,一个或多个特异性结合分子可以按照本发明的方法进行给药,每个都以有效剂量。

[0081] “具有或疑似具有与异常B细胞活性相关的疾病的个体”是个体,所述个体中的疾病或病症症状可以由异常的B细胞活性或B细胞增殖所导致,可以通过异常的B细胞活性而恶化,或可以通过B细胞活性的调节而减轻。这些疾病的实例是B细胞恶性肿瘤或B细胞癌(例如B细胞淋巴瘤、B细胞白血病或B细胞骨髓瘤)、以自身抗体产生为特征的疾病或以由不适当的B细胞抗原呈递给T细胞所导致或由其他涉及B细胞的途径所导致的不适当的T细胞刺激为特征的疾病。

[0082] 其他定义提供在本公开内容的以下详细描述中。

[0083] 人源化CD37特异性结合分子

[0084] 在一方面中,本公开内容提供人源化CD37特异性结合分子。这些分子可以是含有人源化CD37特异性结合结构域的任何形式,包括人源化抗CD37抗体、人源化抗CD37抗体的Fab片段、人源化CD37特异性单链Fv(scFv)、人源化CD37特异性SMIP蛋白、人源化CD37特异性PIMS蛋白(在反方向包含SMIP组分的融合蛋白)、人源化CD37特异性SCORPION蛋白和包含至少一个人源化CD37特异性结合结构域的其他双特异性或多特异性结合蛋白。SMIP蛋白和制备SMIP蛋白的方法的详细描述可以见于,例如美国专利公布第2003/0133939号、第2003/0118592号和第2005/0136049号以及WO 2005017148。制备PIMS蛋白的构建体和方法描述于美国申请第12/168,875号中。制备SCORPION蛋白的方法可以见于,例如PCT申请公布第WO 2007/146968号。其他示例性的多功能融合蛋白可以见于,例如美国专利申请公布第2006/0051844号和美国专利第7,166,707号。某些双特异性或多特异性结合蛋白可以包含CD37特异性scFv和一个或多个不是源自免疫球蛋白的其他结合结构域。

[0085] 人源化CD37特异性结合结构域

[0086] 示例性的“人源化CD37特异性结合结构域”是特异性针对CD37的免疫球蛋白可变区,其包含至少一个人框架区。

[0087] “人框架区”是指人免疫球蛋白可变区的野生型(即天然存在的)框架区,具有该区内少于约50%(例如优选地少于约45%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%)的氨基酸缺失或被取代(例如在对应位置用一个或多个非人免疫球蛋白框架区的氨基酸残基进行取代)的人免疫球蛋白可变区的改变的框架区,或具有该区内少于约50%(例如少于45%、40%、30%、25%、20%、15%、10%或5%)的氨基酸缺失或被取代(例如在暴露的残基位置的和/或在对应位置用一个或多个非人免疫球蛋白框架区的氨基酸残基进行取代)的非人免疫球蛋白可变区的改变的框架区,这样,在一方面中,降低了免疫原性。

[0088] 在某些实施方案中,人框架区是人免疫球蛋白可变区的野生型框架区。在某些其他实施方案中,人框架区是具有在1个、2个、3个、4个或5个位置的氨基酸缺失或取代的人免疫球蛋白可变区的改变的框架区。在某些实施方案中,人框架区是具有在1个、2个、3个、4个或5个位置的氨基酸缺失或取代的非人免疫球蛋白可变区的改变的框架区。

[0089] 在某些实施方案中,人源化CD37特异性结合结构域包含至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个选自人轻链FR1、人重链FR1、人轻链FR2、人重链FR2、人轻链FR3、人重链FR3、人轻链FR4和人重链FR4的人框架区(FR)。

[0090] 示例性的人FR如以下所示:SEQ ID NOS:140-146(人重链FR1)、SEQ ID NOS:147、150和151(人重链FR2)、SEQ ID NOS:154-160(人重链FR3)、SEQ ID NOS:161-163、168和169(人重链FR4)、SEQ ID NOS:170-172、175和177-181(人轻链FR1)、SEQ ID NOS:182、184-188和191(人轻链FR2)、SEQ ID NOS:194-198、203和205(人轻链FR3)和SEQ ID NOS:206-210(人轻链FR4)。其他示例性的人FR区可以见于本文提供的CD37特异性SMIP蛋白中的FR区,所述SMIP蛋白例如CAS-001、CAS-002、CAS-003或CAS-024。

[0091] 可能存在于CD37特异性结合结构域的人FR还包括本文提供的示例性的FR的变体,其中示例性的FR的1个或2个氨基酸被取代或缺失。

[0092] 在某些实施方案中,人源化CD37特异性结合结构域包含(a)包含人轻链FR1、人轻链FR2、人轻链FR3和人轻链FR4的人源化轻链可变区,和(b)包含人重链FR1、人重链FR2、人重链FR3和人重链FR4的人源化重链可变区。

[0093] 本文提供的CD37特异性结合结构域还包含1个、2个、3个、4个、5个或6个CDR。这些CDR可以是选自轻链的CDR1、CDR2和CDR3以及重链的CDR1、CDR2和CDR3的非人CDR或改变的非人CDR。在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域包含(a)包含轻链CDR1、轻链CDR2和轻链CDR3的轻链可变区,和(b)包含重链CDR1、重链CDR2和重链CDR3的重链可变区。

[0094] 示例性的CDR包括如SEQ ID NO:61(RASENVYSYLA)或SEQ ID NO:62(RTSENVYSYLA)所示的轻链的CDR1、如SEQ ID NO:63(GYNMN)所示的重链的CDR1、如SEQ ID NO:64(FAKTLAE)所示的轻链的CDR2、如SEQ ID NO:65(NIDPYYGGTTYNRKFKG)所示的重链的CDR2、如SEQ ID NO:66(QHSDNPWT)所示的轻链的CDR3、如SEQ ID NO:67(SVGPFDDY)所示的重链的CDR3、如SEQ ID NO:68(SVGPFDS)所示的重链的CDR3和如SEQ ID NO:69(SVGPMDDY)所示的重链的CDR3。优选的轻链CDR1是SEQ ID NO:61(RASENVYSYLA)并且优选的重链CDR3包括SEQ ID NO:68(SVGPFDS)或SEQ ID NO:69(SVGPMDDY)。

[0095] 其他示例性的CDR包括如SEQ ID NO:128(RTSQNVYSYLA)、129(RTSESVYSYLA)、130(RASQSVYSYLA)、131(RASQSVSSYLA)和132(RASQSVSYLA)所示的轻链的CDR1,如SEQ ID NOS:133(SYMMN)和134(SYWIG)所示的重链的CDR1,如SEQ ID NOS:135(AASSLQS)、136(GASTRAT)和137(DASNRAT)所示的轻链的CDR2,如SEQ ID NOS:138(IIYPGDS DTRYSPSFQG)和139(RIDPSDSYTNYS PPSFQG)所示的重链的CDR2,如SEQ ID NO:220(QHSDNPWT)所示的轻链的CDR3以及如SEQ ID NOS:211(SVGPMDDY)、212(SVGPFDDY)、213(SVGPMDDV)、214(SVGPFDS)、215(SVGPFDDP)、216(SVGPFQH)、217(SVGPFDDV)、218(SVGPFDDI)和219(SVGPFDDL)所示的重链的CDR3。其他示例性的CDR包括本文提供的CD37特异性SMIP蛋白中的CDR。

[0096] 在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域包含人源化轻链可变区,所述人源化轻链可变区从其氨基末端至羧基末端包含:人轻链FR1、轻链CDR1、人轻链FR2、轻链CDR2、人

轻链FR3、轻链CDR3和人轻链FR4。

[0097] 在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域包含人源化轻链可变区,所述人源化轻链可变区从其氨基末端至羧基末端包含:人轻链FR1、如SEQ ID NO:61或62所示的轻链CDR1、人轻链FR2、如SEQ ID NO:64所示的轻链CDR2、人轻链FR3、如SEQ ID NO:66所示的轻链CDR3和人轻链FR4。在其他实施方案中,CD37特异性结合结构域包含以下人源化轻链可变区,基本上由以下人源化轻链可变区组成或由以下人源化轻链可变区组成,所述人源化轻链可变区从其氨基末端至羧基末端包含:如SEQ ID NO:171所示的人轻链FR1、如SEQ ID NO:61所示的轻链CDR1、如SEQ ID NO:182所示的人轻链FR2、如SEQ ID NO:64所示的轻链CDR2、如SEQ ID NO:195所示的人轻链FR3、如SEQ ID NO:66所示的轻链CDR3、和如SEQ ID NO:206所示的人轻链FR4。其他示例性的人源化轻链如SEQ ID NOS:237-240所示并且包括本文提供的人源化CD37特异性SMIP蛋白中的轻链。

[0098] 在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域包含人源化重链可变区,所述人源化重链可变区从其氨基末端至羧基末端包含:人重链FR1、重链CDR1、人重链FR2、重链CDR2、人重链FR3、重链CDR3和人重链FR4。

[0099] 在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域包含人源化重链可变区,所述人源化重链可变区从其氨基末端至羧基末端包含:人重链FR1、如SEQ ID NO:63所示的重链CDR1、人重链FR2、如SEQ ID NO:65所示的重链CDR2、人重链FR3、如SEQ ID NO:67、68或69所示的重链CDR3和人重链FR4。在其他实施方案中,CD37特异性结合结构域包含以下人源化重链可变区,基本上由以下人源化重链可变区组成或由以下人源化重链可变区组成,所述人源化重链可变区包含从其氨基末端至羧基末端包含:如SEQ ID NO:144所示的人重链FR1、如SEQ ID NO:63所示的重链CDR1、如SEQ ID NO:151所示的人重链FR2、如SEQ ID NO:65所示的重链CDR2、如SEQ ID NO:158所示的人重链FR3、如SEQ ID NO:67、68或69所示的重链CDR3和如SEQ ID NO:161所示的人重链FR4。其他示例性的人源化轻链如SEQ ID NOS:242-245所示并且包括本文提供的人源化CD37特异性SMIP蛋白中的轻链。

[0100] 在某些实施方案中,CD37特异性结合结构域可以是Fab或scFv片段的形式。在优选的实施方案中,CD37特异性结合结构域是人源化CD37特异性scFv,所述scFv包含通过连接子连接在一起的轻链可变区和重链可变区。在其他实施方案中,轻和重链可变区是人源化的,并且可以包含如SEQ ID NO:238所示的人源化轻链可变区和如SEQ ID NO:245所示的人源化重链可变区两者。

[0101] 在其他实施方案中,仅轻或重链可变区是人源化的。例如,CD37特异性结合结构域可以包含人源化轻链可变区(即包含至少1个人FR的轻链可变区)和非人重链可变链区(例如小鼠或大鼠)。可选地,CD37特异性结合结构域可以包含非人轻链可变区(例如小鼠或大鼠)和人源化重链可变链区(即包含至少1个人FR的重链可变区)。两种类型的CD37特异性结合结构域都可以称为“杂交的人-非人CD37特异性结合结构域”或“嵌合的CD37特异性结合结构域”。

[0102] 在某些实施方案中,人源化CD37特异性scFv中轻链可变区的羧基末端通过连接子连接到重链可变区的氨基末端。因此,得到的scFv从其氨基末端至其羧基末端具有:轻链可变区、连接子和重链可变区。在某些其他实施方案中,人源化CD37特异性scFv中重链可变区的羧基末端通过连接子连接到轻链可变区的氨基末端。因此,得到的scFv从其氨基末端至

其羧基末端具有：重链可变区、连接子和重链可变区。

[0103] 在某些实施方案中，连接子具有5-30个氨基酸，例如15-25个氨基酸。在某些实施方案中，连接子包含 $(\text{Gly}_n\text{Ser})_m$ ，其中n和m可以是独立选自1至5的整数。例如，在某些实施方案中，n为4并且m为1、2、3、4或5。在某些实施方案中，1个或2个除了Gly或Ser的氨基酸可以存在于氨基末端、羧基末端或两个末端。在某些其他实施方案中，1或2个除了Gly或Ser的氨基酸可以用于取代连接子中的Gly或Ser，所述连接子包含 $(\text{Gly}_n\text{Ser})_m$ ，m和n如上文所述。示例性的连接子具有如SEQ ID NO:229所示的序列 $(\text{Gly}_4\text{S})_5$ 。其他示例性的连接子序列展示在SEQ ID NOS:225-228中。

[0104] 在某些实施方案中，人源化CD37特异性结合结构域或CD37特异性结合分子与G28-1mAb竞争对CD37的结合。换言之，在这些实施方案中，与CD37特异性结合结构域或CD37特异性结合分子不存在时的G28-1mAb的CD37结合相比，在其他CD37特异性结合结构域（例如抗CD37单克隆抗体）或CD37特异性结合分子存在时，G28-1mAb的CD37结合减少。竞争性结合检测是本领域内已知的，诸如实施例4-6中描述的那些，并且可以用于确定给定的CD37特异性结合结构域或CD37特异性结合分子是否能够与G28-1mAb竞争对CD37的结合。

[0105] 人源化CD37特异性SMIP多肽

[0106] 在某些实施方案中，CD37特异性结合分子是CD37特异性小模块化免疫药物（SMIP）多肽。SMIP蛋白是结合结构域-免疫球蛋白融合蛋白，所述SMIP蛋白通常从其氨基末端至羧基末端包含：源自免疫球蛋白的结合结构域（例如scFv）、铰链区和效应结构域（例如IgG CH2和CH3区）。在优选的实施方案中，所述CD37特异性结合SMIP多肽是人源化的。

[0107] 人源化CD37特异性结合SMIP多肽的铰链区可以是免疫球蛋白铰链区。在某些实施方案中，所述铰链区是野生型免疫球蛋白铰链区，诸如IgG铰链、IgA铰链、IgD铰链、IgE铰链或其包含核心铰链区的片段（例如长度为4至20或5至15个氨基酸）。在某些优选的实施方案中，铰链区可以是选自人IgG1、人IgG2、人IgG3、人IgG4或其片段或变体的抗体铰链区。在一些实施方案中，所述铰链区是野生型免疫球蛋白铰链区或其部分，例如人免疫球蛋白铰链区。这些实施方案的示例性的铰链是如SEQ ID NO:90所示的野生型人IgG1铰链区、如SEQ ID NO:115所示的野生型人IgA1铰链、如SEQ ID NO:116所示的野生型人IgA2铰链、如SEQ ID NO:118所示的野生型人IgG3铰链、如SEQ ID NO:258所示的人IgG3铰链的部分和如SEQ ID NO:127所示的人IgD铰链。在某些实施方案中，可以将一个或多个氨基酸残基添加到野生型免疫球蛋白铰链区的氨基或羧基末端作为融合蛋白构建体设计的一部分。这些氨基酸残基被称为“接头（junction）氨基酸”（参见表4）。

[0108] 在某些实施方案中，所述铰链区是改变的（突变的）野生型免疫球蛋白铰链区，诸如改变的野生型IgG免疫球蛋白铰链区或野生型免疫球蛋白铰链区的改变的部分。例如，所述野生型人IgG1铰链区含有3个半胱氨酸残基-最N末端的半胱氨酸被称为第一半胱氨酸，而铰链区中最C末端的半胱氨酸是第三半胱氨酸。在某些实施方案中，突变的人IgG1铰链区仅具有两个半胱氨酸残基，例如第一半胱氨酸被丝氨酸取代的人IgG1铰链区。在某些其他实施方案中，突变的人IgG1铰链区仅具有一个半胱氨酸残基。在某些实施方案中，人IgG1铰链区中的第三半胱氨酸C-末端的脯氨酸被例如丝氨酸取代。示例性的突变的人IgG1铰链区如SEQ ID NOS:92、94、102、104、255、256、106、108、257、96、110、112、98和100所示。示例性的突变的部分的人IgG3铰链区如SEQ ID NOS:120、126、259-261、122和124所示。在某些实

施方案中,可以将一个或多个氨基酸残基添加到突变的免疫球蛋白铰链区的氨基或羧基末端作为融合蛋白构建体设计的一部分。这些修饰的铰链区的实例在SEQ ID NOS:231-235中以斜体字表示。

[0109] 在某些实施方案中,铰链区包含或具有与野生型免疫球蛋白铰链区至少80%,至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%同一的序列,所述野生型免疫球蛋白铰链区例如野生型人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD和IgE铰链。

[0110] 在其他实施方案中,改变的铰链区可以基于野生型免疫球蛋白铰链区(例如IgG1铰链区)并且当与野生型免疫球蛋白铰链区相比,含有一个或多个(例如1、2、3或4)插入、一个或多个(例如1、2、3或4)缺失、一个或多个(例如1、2、3或4)氨基酸取代(例如保守型氨基酸取代或非保守型氨基酸取代),或上述突变的组合,但前提是修饰的铰链保留适于使融合蛋白的结合结构域正确定向以与其靶标相互作用的柔性或刚性。所述插入、缺失或取代可以在野生型免疫球蛋白铰链区的任何位置,包括位于氨基或羧基末端或两者。

[0111] 如本文所述,CD37特异性SMIP多肽可以包含免疫球蛋白C_{H2}区。在某些实施方案中,所述免疫球蛋白C_{H2}区是野生型免疫球蛋白C_{H2}区,诸如野生型人免疫球蛋白C_{H2}区,包括野生型人IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4和IgM C_{H2}区。在某些实施方案中,所述免疫球蛋白C_{H2}区是人IgG1 C_{H2}区。

[0112] 在某些其他实施方案中,所述免疫球蛋白C_{H2}区是改变的野生型免疫球蛋白C_{H2}区。例如,所述改变的野生型免疫球蛋白C_{H2}区可以是人IgG1 C_{H2}区,但在位置234至238、253、279、310、318、320、322和331具有1个、2个、3个、4个或5个突变(EU编号,Ward et al., 1995Therap. Immunol. 2:77-94)。这些位置的突变降低或消除抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性,Fc受体结合能力和/或补体结合。

[0113] 如本文所述,人源化CD37特异性SMIP多肽可以包含免疫球蛋白C_{H3}区。在某些实施方案中,免疫球蛋白C_{H3}区多肽是野生型免疫球蛋白C_{H3}区多肽,包括来自不同物种(即人、小鼠、大鼠或其他哺乳动物)的不同免疫球蛋白同种型(例如IgA、IgD、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE或IgM)的任何一个的野生型C_{H3}区。在其他实施方案中,免疫球蛋白C_{H3}区多肽是突变的免疫球蛋白C_{H3}区多肽。免疫球蛋白C_{H3}区中的突变可以在一个或多个参与补体结合的位置,例如位于H433或N434。

[0114] 在某些实施方案中,人源化CD37特异性SMIP多肽可以含有一个或多个其他区。这些其他区可以是位于氨基末端用于表达的SMIP多肽的分泌的前导序列、其他Fc亚区(例如IgM或IgE的野生型或突变的C_{H4}区)、位于其羧基末端用于鉴定或纯化用途的尾部序列(例如用于检测或纯化的表位标签,包括6组氨酸标签或FLAG表位)或由特异性表达系统的使用产生的其他氨基酸残基。本公开内容的示例性的前导肽包括天然前导序列或其他,例如如SEQ ID NOS:223和224所示的那些序列。

[0115] 本公开内容包括表现出与SEQ ID NO:2中所示的多肽至少80%同一性(例如82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的CD37特异性SMIP多肽,其中所述CD37特异性SMIP多肽结合CD37。在其他实施方案中,与SEQ ID NO:2具有至少80%同一性的这些多肽还可以被人源化。示例性的人源化CD37特异性SMIP多肽包含选自

以下的任何氨基酸序列、基本上由选自以下的任何氨基酸序列组成或由选自以下的任何氨基酸序列组成:SEQ ID NOS:6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、52、80、82、84、86、88和222,其中所述前导序列是缺失的,以及SEQ ID NOS:247-254和266-269。

[0116] 如本文所用的“序列同一性”是指在比对序列并且如果需要的话引入空位以达到最大序列同一性百分比后,并且不将任何保守型取代视为序列同一性的部分,一个序列中的氨基酸残基与另一参考多肽序列中的氨基酸残基一致的百分比。通过NCBI BLAST2.0软件,如Altschul et al. (1997) “Gapped BLAST and PSI-BLAST:a new generation of protein database search programs”,Nucleic Acids Res.25:3389-3402所定义的,使用设定为默认值的参数,生成所述序列同一性百分比值。

[0117] 在优选的实施方案中,本公开内容提供了人源化CD37特异性SMIP多肽,其从氨基末端至羧基末端包含:人源化重链可变区(V_H)、(G₄S)₅连接子(SEQ ID NO:229)、人源化轻链可变区(V_L)、改变的IgG1铰链、人IgG1 CH2区和人IgG1 CH3区。所述人源化重链可变区从其氨基末端至其羧基末端包含:人重链FR1、如SEQ ID NO:63所示的重链CDR1、人重链FR2、如SEQ ID NO:65所示的CDR2、人重链FR3、如SEQ ID NO:67、68或69所示的CDR3和人重链FR4。所述人源化轻链可变区从其氨基末端至其羧基末端包含:人轻链FR1、如SEQ ID NO:61或62所示的轻链CDR1、人轻链FR2、如SEQ ID NO:64所示的轻链CDR2、人轻链FR3和如SEQ ID NO:66所示的轻链CDR3和人轻链FR4。

[0118] 在某些以上优选的实施方案中,人重链FR1、FR2和FR3分别包含SEQ ID NOS:144、151和158,并且所述重链FR4包含SEQ ID NO:161或162。在其他优选的实施方案中,人轻链FR1、FR2、FR3和FR4分别包含SEQ ID NOS:171、182、195和206。可选地,所述重链和轻链都含有这些序列。

[0119] 出人意料地,CAS-024SMIP蛋白(1)以比其他人源化形式的CAS-006(例如CAS-002、CAS-003;参见实施例2和5)高达约25倍的水平表达,(2)能够结合CD37以及CAS-006,而其他入源化形式则不能(参见实施例4和5),和(3)相比于其他人源化形式的异质性,以同质的分子群产生(参见实施例3)。在优选的实施方案中,本公开内容提供了CD37特异性结合蛋白,其包含CAS-024(SEQ ID NO:253)或由CAS-024(SEQ ID NO:253)组成。特别是,该入源化CD37特异性结合分子与其他入源化分子相反,与其母体嵌合分子(CAS-006,具有来自小鼠抗人CD37单克隆抗体G28-1的免疫球蛋白可变区的SMIP蛋白)具有基本相同的CD37结合亲和力和,与其他入源化分子相比,以高水平表达,和/或与其他入源化分子相反,当例如通过尺寸排阻色谱法(SEC)纯化时,显示出高度的同质性。此外,该CAS-024CD37特异性结合分子已显示出在抑制肿瘤生长和导致长期肿瘤消退中是有效的。

[0120] 本公开内容还包括分离的核酸分子,其包含编码入源化CD37特异性结合分子及其组分的核苷酸序列,所述组分包括人或入源化FR、CDR、入源化轻链可变区、入源化重链可变区、入源化scFv和入源化SMIP多肽。编码入源化CD37特异性SMIP多肽的示例性的分离的核酸分子包括包含SEQ ID NOS:5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、51、79、81、83、85、87和221的那些核酸分子。在一个实施方案中,本公开内容包括包含这些核酸分子的载体和包含所述载体的宿主细胞。

[0121] 本公开内容还包括产生本文所述的多肽的过程,其包括在适合条件下培养所述

宿主细胞以表达所述多肽,并任选地从培养物分离所述多肽。

[0122] 用于联合治疗的化合物

[0123] 本公开内容还提供了使用本领域已知的或本文公开的任何CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂的联合治疗(例如苯达莫司汀)。

[0124] 用于联合治疗的CD37特异性结合分子可以是含有CD37特异性结合结构域的任何形式,包括抗CD37抗体、抗CD37抗体的Fab片段、CD37特异性单链Fv(scFv)、CD37特异性SMIP、CD37特异性PIMS、CD37特异性SCORPION和其他包含至少一种CD37特异性结合蛋白的双特异性或多特异性结合蛋白。

[0125] 在某些实施方案中,用于与双功能化学治疗剂的联合治疗的CD37特异性结合分子是CD37特异性抗体。这种抗体包括在第3届人类白细胞分化抗原国际会议(Third HLDA Workshop)中用于表征CD37抗原的那些抗体,即HD28、G28-1、HH1、BI14、WR17和F93G6(参见,Ling and MacLennan,pp.302-335于Leucocyte Typing III.White Cell Differentiation Antigens(III型白细胞.白细胞分化抗原),Oxford University Press(1987))。其他用于联合治疗的CD37特异性抗体包括RFB-7、Y29/55、MB-1、M-B371、M-B372和IPO-24(参见,Moldenhauer,J.Biol.,Regul.Homeost.Agents,14:281-283(2000),说明了所有这些抗体仅识别一个CD37表位,和Schwartz-Albiez et al.,14:905-914(1988),指出了所述表位位于CD37的糖类部分中)。可以用于联合治疗的另一CD37特异性抗体是S-B3(Biosys)。

[0126] 在某些实施方案中,用于与双功能化学治疗剂的联合治疗的CD37特异性结合分子是CD37特异性SMIP多肽。示例性的SMIP多肽包含SEQ ID NO:2。其他示例性的SMIP多肽包括WO 2005017148中描述的那些多肽,诸如(1)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和野生型人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv(SSS-S)H WCH2 WCH3,在所述改变的人IgG1铰链中,人IgG1铰链区中所有三个半胱氨酸残基和第三半胱氨酸羧基末端的脯氨酸被突变为丝氨酸残基;(2)包含G28-1 scFv、人IgA铰链的部分和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv IgAH WCH2 WCH3;(3)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VHL11S(SSS-S)H WCH2CH3,其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代,在所述改变的人IgG1铰链中,铰链区中所有三个半胱氨酸残基和第三半胱氨酸羧基末端的脯氨酸被突变为丝氨酸残基;(4)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VHL11S(CSS-S)H WCH2 CH3,其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代,在所述改变的人IgG1铰链中,位于第二和第三位置的半胱氨酸残基和第三半胱氨酸羧基末端的脯氨酸被丝氨酸残基取代;(5)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VHL11S(CSC-S)H WCH2 CH3,其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代,在所述改变的人IgG1铰链中,位于第二位置的半胱氨酸残基和位于第三位置的半胱氨酸羧基末端的脯氨酸被丝氨酸残基取代;(6)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VH11S(SSC-P)H WCH2 WCH3,其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代,在所述改变的人IgG1铰链中,铰链区中第一和第二半胱氨酸残基被突变为丝氨酸残基;(7)包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VH11S(SCS-S)H WCH2 WCH3,其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代,在所述改变的人IgG1铰链中,铰链区中

第一和第三半胱氨酸残基和第三半胱氨酸羧基末端的脯氨酸被突变为丝氨酸残基；(8) 包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人IgG1 CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VHL11S (CCS-P) H WCH2 WCH3, 其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代, 在所述改变的人IgG1铰链中, 铰链区中第三半胱氨酸残基被丝氨酸取代；(9) 包含G28-1 scFv、改变的人IgG1铰链和人CH2和CH3结构域的G28-1 scFv VHL11S (SCC-P) H WCH2 WCH3, 其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代, 在所述改变的人IgG1铰链中, 第一半胱氨酸残基被丝氨酸取代；(10) G28-1 scFv VHL11S mIgE CH2 CH3 CH4, 其包含G28-1 scFv和小鼠IgE CH2、CH3和CH4区, 其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代；(11) G28-1 scFv VHL11S mIgA WIgACH2 T4CH3, 其包含G28-1 scFv、小鼠IgA铰链和野生型IgA CH2和缺乏4个羧基氨基酸GTCY的截短的IgA CH3结构域 (SEQ ID NO:265)；(12) G28-1 scFv VHL11S hIgE CH2 CH3CH4, 其包含G28-1 scFv和人IgE CH2、CH3和CH4区；其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代；和(13) G28-1 scFv VHL11S hIgAH WIgACH2 TCH3, 其包含G28-1 scFv、人IgA铰链的部分、野生型IgACH2和缺乏4个羧基氨基酸GTCY的截短的IgA CH3结构域 (SEQ ID NO:265), 其中位于重链可变区的位置11的亮氨酸被丝氨酸取代。

[0127] 在某些实施方案中, 用于与双功能化学治疗剂的联合治疗的CD37特异性结合分子是本文所述的人源化CD37特异性结合分子, 包括人源化抗CD37抗体、人源化抗CD37抗体的Fab片段、人源化CD37特异性PIMS蛋白、人源化CD37特异性SCORPION蛋白和其他包含至少一种人源化CD37特异性结合蛋白的双特异性或多特异性结合蛋白, 特别是人源化CD37特异性单链Fv (scFv) 和人源化CD37特异性SMIP多肽。

[0128] 本公开内容中考虑的某些CD37特异性结合分子具有对于CD37的约0.5至约10nM的亲合力。本公开内容中考虑的某些CD37结合分子的另一特征是它们表现出约5至约30天的循环半衰期。

[0129] 在某些实施方案中, CD37特异性结合分子能够在CD37特异性结合中与G28-1 mAb竞争。

[0130] 苯达莫司汀 (4-[5-[双(2-氯乙基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-2-基]丁酸) 是具有烷化剂 (alkylator) 和抗代谢物活性的氮芥。苯达莫司汀具有烷化基团和苯并咪唑环。该烷化基团允许苯达莫司汀代谢产物烷基化和交联大分子, 这导致DNA、RNA和蛋白合成抑制, 以及随后的凋亡。苯并咪唑环可以允许苯达莫司汀作为嘌呤类似物。盐酸苯达莫司汀具有商品名TREANDA[®]和RIBOMUSTIN[®]。

[0131] 尽管苯达莫司汀或其盐类是可以与CD37特异性结合分子联合使用的优选的治疗剂, 但包含一个或多个烷化基团并能够作为嘌呤类似物发挥功能的其他治疗剂也可以与按照本公开内容的CD37特异性结合分子联合使用。

[0132] 如本文所用的术语“烷化基团”是指能够使包含该基团的化合物将烷基基团连接到DNA的基团。所述包含烷化基团的化合物可以被称为“烷化剂”。在某些实施方案中, 烷化剂是氮芥。

[0133] 术语“嘌呤类似物”是指抗代谢物, 其模拟代谢嘌呤 (例如腺嘌呤和鸟嘌呤) 的结构并在嘌呤环具有不同于代谢嘌呤的1个、2个、3个或4个取代基。示例性的嘌呤类似物包括硫唑嘌呤、疏基嘌呤、疏鸟嘌呤、氟达拉滨、喷司他丁和克拉曲滨。

[0134] 治疗剂“能够作为嘌呤类似物发挥功能”, 如果其具有嘌呤类似物的至少一个功

能。示例性的嘌呤类似物的功能包括干扰或抑制嘌呤核苷酸合成、嘌呤核苷酸代谢、核酸合成、核酸加工或核酸功能,诸如抑制核糖核苷酸还原酶、DNA聚合酶、腺苷脱氨酶,和被合并入DNA或RNA。

[0135] 组合物和方法

[0136] 在一方面中,本公开内容提供了减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体(即具有或疑似具有与异常的B细胞活性相关的疾病的个体)有效量的本文提供的人源化CD37特异性结合分子(例如CAS-024),所述个体需要减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病。

[0137] 在另一方面,本公开内容提供了减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病的方法,所述方法包括给予个体有效量的CD37特异性结合分子(例如CAS-024)和双功能化学治疗剂(例如苯达莫司汀),所述个体需要减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病。如上文所述,用于与双功能化学治疗剂的联合治疗的CD37特异性结合分子不限于人源化CD37特异性结合分子,还包括其他未被人源化的CD37特异性结合分子。

[0138] 在一个实施方案中,包含CD37治疗剂和双功能化学治疗剂的组合物在减少B细胞或治疗与异常的B细胞活性相关的疾病中协同作用。协同作用的2种或更多化合物相互作用,这样使得化合物的联合效应大于每种化合物单独给药时的个别效应之和(参见,例如Berenbaum,Pharmacol.Rev.41:93,1989)。例如,可以通过多种机械和经验模型分析靶向CD37的小模块化免疫药物和另一试剂或化合物之间的相互作用(参见,例如Ouzounov et al.,Antivir.Res.55:425,2002)。分析试剂组合之间相互作用的常用方法采用构建等效图(等效曲线,也称为等效线图解法),其中所述试剂组合(d_a 、 d_b)在图上由点表示,所述图的轴是个别试剂的剂量轴(参见,例如Ouzounov et al.,同上;也可参见Tallarida, J.Pharmacol.Exp.Therap.298:865,2001)。

[0139] 本领域已知的用于分析药物-药物相互作用的另一方法(拮抗作用、相加作用、协同作用)包括按照中效原理测定联合指数(CI),从而提供化合物单独给药和联合给药的 IC_{50} 值的估计(参见,例如Chou.In Synergism and Antagonism Chemotherapy(协同作用和拮抗作用化学治疗).Eds.Chou and Rideout.Academic Press,San Diego Calif.,pages 61-102,1991;CalcuSynTM软件)。小于1的CI值代表协同活性,等于1代表相加活性,并且大于1代表拮抗作用。

[0140] 仍然另一示例性的方法是独立效应法(Pritchard and Shipman,Antiviral Res.14:181,1990;Pritchard and Shipman,Antiviral Therapy 1:9,1996;MACSYNERGYTM II软件,University of Michigan,Ann Arbor,Mich.)。MACSYNERGYTM II软件通过将计算的相加表面与观察到的数据比较以生成显示统计学上大于预期(协同)或小于预期(拮抗)的化合物相互作用的区(以体积的形式)的差异绘图,允许化合物相互作用的3维(3-D)检测。例如,包含CD37特异性结合分子和改变病毒复制的双功能化学治疗剂的组合物会被视为具有协同活性或具有协同效应,当通过协同峰的体积计算而产生的协同的体积优选地大于相加效应(即,每种试剂单独的效应加在一起)约15%,或优选地大于相加效应约2倍至10倍,或优选地约大于相加效应3倍至5倍或更多倍。

[0141] 在其他实施方案中,可以给予CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂,从而在B细胞恶性肿瘤或B细胞癌症的治疗中协同作用。B细胞恶性肿瘤或B细胞癌症包括B细胞淋巴

瘤[诸如不同形式的霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤]、白血病[诸如急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、多毛细胞性白血病和慢性骨髓细胞白血病]和骨髓瘤(诸如多发性骨髓瘤)。其他B细胞癌症包括小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血浆细胞骨髓瘤、骨的孤立性浆细胞瘤、骨外浆细胞瘤、粘膜相关(MALT)淋巴样组织的结外边缘区B细胞淋巴瘤,结边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤,原发性渗出性淋巴瘤、伯基特(Burkitt)淋巴瘤/白血病,不确定恶性潜能的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿病和移植后淋巴增殖性疾病。

[0142] 伯基特淋巴瘤(或“伯基特B细胞恶性肿瘤”或“伯基特肿瘤”或“恶性淋巴瘤,伯基特型”)是淋巴系统癌症(特别是B淋巴细胞)。其可以分为三种主要临床变异型:地方性、散发性和免疫缺陷相关变异型。

[0143] 非伯基特B细胞恶性肿瘤包括但不限于,B-细胞慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(包括但不限于,Waldenstrom巨球蛋白血症)、边缘区淋巴瘤(包括但不限于,脾边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区淋巴瘤和粘膜相关淋巴组织(MALT)的结外边缘区B细胞淋巴瘤型),多毛细胞性白血病、浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥散性大细胞B细胞淋巴瘤、转化性大B细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤和非伯基特非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0144] 以自身抗体产生为特征的病症通常视为自身免疫性疾病。自身免疫性疾病包括但不限于:关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、多软骨炎、牛皮癣性关节炎、牛皮癣、皮炎、多肌炎/皮肌炎、包涵体肌炎、炎性肌炎、中毒性表皮坏死松解症、系统性硬皮病和硬化症、CREST综合征、炎性肠病相关应答、克罗恩病、溃疡性结肠炎、呼吸窘迫综合征、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑(脊)膜炎、脑炎、眼色素层炎、结肠炎、肾小球肾炎、变应性疾病状态、湿疹、哮喘、涉及T细胞浸润和慢性炎症应答的疾病状态、动脉粥样硬化、自身免疫性心肌炎、白细胞粘附缺陷、系统性红斑狼疮(SLE)、亚急性皮肤红斑狼疮、盘状狼疮、狼疮脊髓炎、狼疮脑炎、青少年发作型糖尿病、多发性硬化、变应性脑脊髓炎、视神经脊髓炎、风湿热、小舞蹈病(Sydenham's chorea)、细胞因子和T淋巴细胞介导的急性和延迟性超敏反应相关的免疫应答、结核病、结节病、包括韦格纳(氏)肉芽肿病和Churg-Strauss病在内的肉芽肿病、粒细胞缺乏症、血管炎(包括超敏反应血管炎/脉管炎、ANCA和类风湿性脉管炎)、再生障碍性贫血、戴-布二氏贫血(Diamond Blackfan anemia)、包括自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的免疫性溶血性贫血、恶性贫血、纯红细胞再生障碍(PRCA)、因子VIII缺陷、血友病A、自身免疫性嗜中性白血球减少症、全血细胞减少症、白血球减少症、涉及白细胞血细胞渗出的疾病、中枢神经系统(CNS)炎症病症、多器官损伤综合征、重症肌无力、抗原-抗体复合物介导的疾病、抗肾小球基底膜病、抗磷脂抗体综合征、变应性神经炎、白塞氏病、Castleman综合征、Goodpasture综合征、Lambert-Eaton肌无力综合征、Reynaud综合征、Sjorgen综合征、Stevens-Johnson综合征、实体器官移植排斥、移植抗宿主病(GVHD)、大疱性类天疱疮、天疱疮、自身免疫性多内分泌腺病、血清阴性脊柱关节病、Reiter病、僵人综合征、巨细胞动脉炎、免疫复合物肾炎、IgA肾病、IgM多神经病或IgM介导的神经病、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、亨-舍二氏紫

癜 (Henoch-Schonlein purpura)、自身免疫性血小板减少症、包括自身免疫性睾丸炎和卵巢炎的睾丸和卵巢的自身免疫性疾病、原发性甲状腺机能低下;自身免疫性内分泌疾病,包括自身免疫性甲状腺炎、慢性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)、亚急性甲状腺炎、特发性甲状腺机能减退(症)、爱迪生氏病(Addison's disease)、格雷夫斯氏病(Grave's disease)、自身免疫性多腺体综合征(或多腺体内分泌病综合征)、也称为胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的I型糖尿病和Sheehan综合征;自身免疫性肝炎、淋巴细胞间质性肺炎(HIV)、梗阻性细支气管炎(非移植)vs NSIP、Guillain-Barre综合征、大血管血管炎(包括风湿性多肌病和巨细胞(高安氏(Takayasu's))动脉炎)、中血管血管炎(包括川崎氏病(Kawasaki's disease)和结节性多动脉炎)、结节性多动脉炎(PAN)强直性脊柱炎、伯格氏病(IgA肾病)、急进性肾小球性肾炎、原发性胆汁性肝硬变、乳糜泻(麸质肠病)、冷球蛋白血症、肝炎相关的冷球蛋白血症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、冠状动脉病、家族性地中海热、显微镜下多血管炎、Cogan综合征、Whiskott-Aldrich综合征和血栓闭塞性血管炎、自身免疫性甲状腺疾病(例如格雷夫斯氏病和桥本甲状腺炎)、Sjogren综合征和特发性炎症性肌病(MM)、包括皮炎(DM)和多肌炎(PM)。也可以用人源化CD37特异性结合分子或CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂的组合治疗以上自身免疫性疾病。

[0145] 在本公开内容的一方面,人源化CD37特异性结合分子或CD37特异性结合分子与双功能化学治疗剂的组合在药物组合物中给药。为了将人源化CD37特异性结合分子或CD37特异性结合分子与双功能化学治疗剂的组合给予人或测试动物,优选将所述结合分子或所述组合配制在包含一个或多个药学上可接受的载体的组合物中。短语“药学上或药理学上可接受的”如下文所述,是指当使用本领域熟知的途径给药时,不产生变应性或其他不利反应的分子实体和组分。“药学上可接受的载体”包括任何和全部临床上有用的溶剂、分散介质、包被、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。此外,化合物可以与水或常见有机溶剂形成溶剂化物。也包括这些溶剂化物。

[0146] 取决于给药途径,含有本公开内容方法中使用的人源化CD37特异性结合分子或CD37特异性结合分子与双功能化学治疗剂的组合本公开内容的药物组合物可以含有药学上可接受的载体或添加剂。这些载体或添加剂的实例包括水、药学可接受的有机溶剂、胶原、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、羧基乙烯聚合物、羧甲基纤维素钠、丙酸钠、藻酸钠、水溶葡聚糖、羧甲基淀粉钠、果胶、甲基纤维素、乙基纤维素、黄胞胶、阿拉伯胶、酪素、明胶、琼脂、双甘油、甘油、丙二醇、聚乙二醇、凡士林、石蜡、硬脂醇、硬脂酸、人血清白蛋白(HSA)、甘露醇、山梨醇、乳糖、药学可接受的表面活性剂等。取决于本公开内容的剂型,使用的添加剂选自,但不限于以上的物质或其组合,视情况而定。

[0147] 药物组合物的剂型根据选择的给药途径会不同(例如溶液、乳状液)。包含待给予的抗体的合适的组合物可以在生理上可接受的媒介或载体中制备。对于溶液或乳状液,合适的载体包括,例如,水溶液或醇/水溶液、乳状液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。胃肠外媒介可以包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏或不挥发性油。静脉内媒介可以包括各种添加剂、防腐剂或流体、营养素或电解质补充剂。

[0148] 多种水性载体,例如水、缓冲水、0.4%盐水、0.3%甘氨酸或水性悬浮液可以含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性化合物。这种赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分

散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七乙烯氧基十六醇(heptadecaethyl-eneoxycetanol),或氧化乙烯与源自脂肪酸和己糖醇的部分酯类的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或氧化乙烯与源自脂肪酸和己糖醇酸酐的部分酯类的缩合产物,例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。所述水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂,例如乙基、或正丙基、对羟基苯甲酸酯。

[0149] CD37特异性结合分子、CD37特异性结合分子与双功能化学治疗剂的组合或包含所述结合分子或所述组合的组合物可以冻干用于储存,并且使用前在合适的载体中复原(reconstitution)。该技术已显示出对于常规免疫球蛋白有效。可以使用任何合适的冻干和复原技术。本领域技术人员应当理解到,冻干和复原可能导致不同程度的活性丢失,因此可能需要调整使用水平来补偿。

[0150] 适于通过添加水制备水性悬浮液的可分散的粉末和颗粒提供活性化合物,与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂形成混合物。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文已提及的那些作为举例说明。

[0151] 这些制剂中CD37特异性结合分子或双功能化学治疗剂的浓度可以广泛变化,例如按重量计从少于约0.5%,通常为1%或至少约1%到多至15或20%,主要根据液体体积、粘度等,按照选择的特定给药模式进行选择。因此,用于胃肠外注射的典型药物组合物可以配制为含有1ml无菌缓冲水和50mg抗体。用于静脉内输注的典型组合物可以配制为含有250ml无菌林格氏液和150mg抗体。制备胃肠外可给药的组合物的实际方法对于本领域技术人员是已知的或显而易见的,并且更详细地描述于,例如Remington's Pharmaceutical Science(雷明顿药物科学),15th ed.,Mack Publishing Company,Easton,Pa.(1980)中。每次给药的有效剂量的CD37特异性结合分子(包括人源化CD37特异性结合分子)在0.01mg至1000mg每公斤体重的范围内。

[0152] 所述药物组合物可以是以下形式:无菌可注射的水性、油状悬液,用于临时制备无菌可注射溶液或分散剂的分散剂或无菌粉末。可以按照已知领域,使用上文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制所述悬液。所述无菌可注射制剂也可以是无毒的胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液,例如1,3-丁二醇中的溶液。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),其合适的混合物,植物油,林格氏液和等渗氯化钠溶液的溶剂或分散介质。此外,无菌、不挥发性油常规作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,例如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0153] 在所有情况下,所述剂型必须是无菌的并且必须流动的,流动的程度是存在易注射性。例如,通过使用例如卵磷脂的包被、通过在分散的情况下保持所需颗粒的大小和通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。所述剂型在生产和储存条件下必须是稳定的并且必须针对例如细菌和真菌的微生物的污染作用进行防腐。通过各种抗菌剂或抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯,氯丁醇,苯酚,山梨酸,硫柳汞等,实现微生物作用的预防。在很多情况下,包括例如糖类或氯化钠的等渗剂是理想的。通过在组合物中使用例如单硬脂酸铝和明胶的延迟吸收的试剂可以实现可注射组合物的延长的吸收。

[0154] 用于给药的组合物可以与摄取或吸收增强剂配制以增加其功效。这些增强剂包

括,例如水杨酸盐、甘氨酸盐/亚油酸盐、乙醇酸盐、抑酞酶、杆菌肽、SDS、葵酸盐等。参见,例如J.Pharm.Sci.,85:1282-1285,1996)和Oliyai and Stella (Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.,32:521-544,1993)。

[0155] 此外,使考虑在本公开内容中使用的组合物的亲水性和疏水性性质良好平衡,从而增强其体外并且特别是体内用途的效用,而缺乏此平衡的其他组合物具有显著降低的效用。具体而言,考虑在本公开内容中使用的组合物在水性介质中具有合适程度的可溶性,这允许体内的吸收和生物利用度;在脂质中也具有一定程度的可溶性,这允许所述化合物穿过细胞细胞膜到达推定的作用位点。因此,所考虑的抗体组合物,当它们可以被递送到靶抗原活性的位点时,是最大程度上有效的。

[0156] 在一方面中,本公开内容的方法包括CD37特异性结合分子组合物的给药的步骤。在某些实施方案中,所述化合物的组合可以同时给药,在同一药学上可接受的载体一起给药或分别地(但同时)给药。在其他实施方案中,CD37免疫治疗剂(即CD37特异性结合分子)和双功能化学治疗剂可以以任何顺序以及任何组合相继给药。

[0157] 结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物可以口服给药、局部给药、经皮给药、胃肠外给药、通过吸入喷雾给药、阴道给药、经直肠给药或通过颅内注射给药或其任何组合进行给药。在一个实施方案中,所述CD37特异性结合分子和双功能化学治疗剂经胃肠外同时或相继给药。如本文使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、脑池内注射或输注技术。也考虑通过静脉内注射、真皮内注射、肌肉内注射、乳房内注射、腹膜内注射、鞘内注射、眼球后注射、肺内注射和或在特定部位的手术植入的给药。通常,组合物基本上无热原质以及可能对受体有害的其他杂质。优选为注射,特别是静脉内注射。

[0158] 在一个实施方案中,通过直接注射入所述部位或通过可以内部递送制剂的持续递送或持续释放机制,在癌症部位或需要治疗的受侵袭的组织进行给药。例如,生物可降解微球或胶囊或能够持续递送组合物的其他生物可降解聚合物构型(例如可溶多肽、抗体或小分子)可以包括在癌症附近植入的本公开内容的制剂中。

[0159] 还可以将治疗组合物递送到患者多个部位。所述多重给药可以同时给予或在一段时间给药。在某些情况下,提供治疗组合物的连续供给是有利的。可以周期性给予其他治疗,例如每小时、每天、每周或每月。

[0160] 结合分子、双功能化学治疗剂或本公开内容的联合组合物可以包含一个或多个结合分子、双功能化学治疗剂或其任何组合。本公开内容也考虑的是结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物与其他治疗剂的联合给药。本公开内容考虑的其他治疗在下文段落中列出。

[0161] 其他治疗剂可以是B细胞相关分子。本公开内容考虑的其他B细胞相关分子包括与不是CD37的B细胞表面分子结合的结合分子。B细胞相关分子包括CD19(B淋巴细胞抗原CD19,也称为B淋巴细胞表面抗原B4或Leu-12)、CD20、CD21、CD22(B细胞受体CD22,也称为Leu-14、B淋巴细胞细胞粘附分子或BL-CAM)、CD23、CD40(B细胞表面抗原CD40,也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员5、CD40L受体或Bp50)、CD80(T淋巴细胞活化抗原CD80,也称为活化B7-1抗原、B7、B7-1或BB1)、CD86(T淋巴细胞活化抗原CD86,也称为活化B7-2抗原、B70、FUN-1或BU63)、CD137(也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员9)、CD152(也称为细胞毒性T淋巴细胞蛋白4或CTLA-4)、L6(肿瘤相关抗原L6,也称为跨膜4超家族成员1,膜组分表面标记1

或M3S1)、CD30(淋巴细胞活化抗原CD30,也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员8、CD30L受体或Ki-1)、CD50(也称为细胞间粘附分子3(ICAM3)或ICAM-R)、CD54(也称为细胞间粘附分子1(ICAM1),或主要类别鼻病毒属受体)、B7-H1(活化的T细胞、B细胞和骨髓细胞表达的免疫抑制受体的配体,也称为PD-L1;参见Dong,et al.,*"B7-H1,a third member of the B7 family,co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10secretion,"* Nat.Med.,5:1365-1369(1999),CD134(也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员4、OX40、OX40L受体、ACT35抗原或TAX转录活化糖蛋白1受体)、41BB(4-1BB配体受体、T细胞抗原4-1BB或T细胞抗原ILA)、CD153(也称为肿瘤坏死因子配体超家族成员8、CD30配体或CD30-L)、CD154(也称为肿瘤坏死因子配体超家族成员5、TNF相关活化蛋白、TRAP或T细胞抗原Gp39)、Toll受体等。

[0162] 考虑为其他治疗剂的化学治疗剂的实例包括烷化剂,例如氮芥(例如二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺、异磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥);亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)和司莫司汀(甲基CCNU));乙撑亚胺和甲基氰尿酸酰胺(例如三亚胺嗪(TEM)、三亚乙基硫代磷酰胺(塞替派)和六甲密胺(hexamethylmelamine)(HMM、六甲密胺(altrretamine));烷基磺酸盐(例如白消安);和三嗪(例如达卡巴嗪(dacabazine)(DTIC));抗代谢物、例如叶酸类似物(例如甲氨喋呤、曲美沙特和培美曲塞(多靶向抗叶酸剂));嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿嘧啶脱氧核苷、吉西他滨、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)(AraC、阿糖胞苷(cytarabine))、5-氮胞苷和2,2'-二氟脱氧胞苷酸);和嘌呤类似物(例如、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、2'-脱氧柯福霉素(喷司他丁)、赤羟基壬基腺嘌呤(erythrohydroxynonyladenine)(EHNA)、磷酸氟达拉滨、2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨、2-CdA));I型拓扑异构酶抑制剂,例如喜树碱(CPT)、托泊替康和伊立替康;天然产物、例如表鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷);和长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱和长春瑞滨);抗肿瘤抗生素,例如放线菌素D、阿霉素和博来霉素;放射增敏剂,例如5-溴脱氧尿苷、5-碘去氧尿苷和溴脱氧胞苷;铂配位络合物,例如顺铂、碳铂和奥沙利铂;取代脲,例如羟基脲;和甲基胍衍生物,例如N-甲基胍(MIH)和丙卡巴肼。

[0163] 本公开内容考虑的用于自身免疫性疾病治疗的其他治疗剂称为免疫抑制剂,其作用为抑制或屏蔽所治疗的个体的免疫系统。免疫抑制剂包括,例如,非甾体抗炎药物(NSAID)、镇痛药、糖皮质激素、用于关节炎治疗的缓解疾病的抗风湿性药物(DMARD)或生物反应调节剂。DMARD说明中的组分还可以用于治疗除RA之外的许多其他自身免疫性疾病。

[0164] 示例性的NSAID选自布洛芬、甲氧萘丙烯酸、甲氧萘丙酸钠、例如万络(Vioxx)和西乐葆(Celebrex)的Cox-2抑制剂和唾液酸化剂(sialylates)。示例性的镇痛药选自对乙酰氨基酚、羟考酮、盐酸丙氧芬的曲马多。示例性的糖皮质激素选自可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基氢化泼尼松、泼尼松龙或泼尼松。示例性的生物反应调节剂包括针对细胞表面标记(例如CD4,CD5等)的分子,细胞因子抑制剂,例如TNF拮抗剂(例如依那西普(Enbrel),阿达木单抗(Humira)和英夫利昔单抗(Remicade)),化学因子抑制剂和粘附分子抑制剂。生物反应调节剂包括单克隆抗体以及重组形式分子。示例性的DMARD包括硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢霉素、甲氨喋呤、青霉胺、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹、金(口服(金诺芬)和肌肉内)和米诺环素。

[0165] 考虑到结合分子组合物和其他治疗剂可以在同一制剂中同时给药。可选地,药剂

在分别的制剂中同时给药,同时是指例如药剂彼此在数分钟内、数小时内或数天内给药。

[0166] 在另一方面,在结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物给药前,给予所述其他治疗剂。在先给药是指在用所述结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物治疗之前数分钟、数小时或一周的范围内给予所述其他治疗剂。还考虑到在所述结合分子组合物的给药之后给予所述其他治疗剂。在后给药意在描述结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物治疗或给药后多于数分钟、数小时或数周的给药。

[0167] 还考虑到当结合分子与其他治疗剂联合给药时,其中所述其他治疗剂是细胞因子或生长因子或化学治疗剂,所述给药还可以包括使用放射治疗剂或放射疗法。与抗体组合物联合给予的放射疗法按照治疗医师决定的给予,剂量为通常给予治疗癌症的患者的剂量。

[0168] 可以以单一剂量或多剂量给予这些组合物。首先在动物模型中并且然后在临床试验中的标准剂量反应研究揭示对于特定疾病状态和患者群体的最佳剂量。

[0169] 单一剂量治疗后,结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物的给药减少了至少20%的B细胞群体。在一个实施方案中,B细胞群体减少了至少约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100%。B细胞减少定义为绝对B细胞计数减少至低于正常范围的下限。B细胞恢复定义为绝对B细胞计数恢复至个体的基线值或正常范围的例如70%、80%、90%。此外,本公开内容的结合分子、双功能化学治疗剂或联合组合物的给药带来接受治疗的疾病或病症中的理想临床效应。

[0170] 在一些实施方案中,根据本领域内熟知的并常用的临床标准以及如下文所述的临床标准,接受按照本公开内容的治疗的患有异常的B细胞活性相关疾病的患者可以表现出对于所述治疗的总体有益反应。

[0171] 例如,在受累于风湿性关节炎的患者中,所述给药可以以临床显著程度改善患者的疾病状态[例如达到American College of Rheumatology Preliminary Detection of Improvement (美国风湿病学院改善的初步检测) (ACR20)],和/或触痛的和肿胀的关节中20%的改善和3/5其他ACR测量中20%的改善 (Felson et al., Arthritis Rheum. 1995, 38: 727-35)。在CD37特异性和CD20特异性结合分子的给药后,RA患者中对于改善的生物测量包括通过蛋白或RNA水平测量的细胞因子水平的测量改变。感兴趣的细胞因子包括但不限于,TNF- α 、IL-1、干扰素、Blys和APRIL。细胞因子改变可以是由于减少的B细胞数或减少的活化的T细胞。在RA患者中,在CD20特异性结合分子的给药之前和之后,测量骨更新(骨再吸收或侵蚀)相关的标记。相关的标记包括但不限于,碱性磷酸酶、骨钙蛋白、胶原分解片段、羧基脯氨酸、耐酒石酸盐酸性磷酸酶,和RANK配体(RANKL)。RA的改善相关的其他指标包括C反应蛋白(CRP)水平、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子、CCP(瓜氨酸环肽)抗体的测量和通过流式细胞仪的系统B细胞水平和淋巴细胞计数的评价。也可以从RA患者的滑膜测量特异性因子,包括来自滑膜活检的滑膜中B细胞水平、RANKL和上文列出的其他骨因子和细胞因子的水平的评价。

[0172] 在相关方面,可以按照本领域内已知标准测量联合给药对于其他疾病的效果。例如,考虑到按照本发明治疗的克罗恩病患者实现克罗恩病活动指数(Crohn's Disease Activity Index) (CDAI) 中的约50至约70单位的范围的改善,其中缓解是在150单位 (Simonis et al, Scand. J Gastroent. 1998, 33: 283-8)。150或200的评分视为正常,而450

的评分视为严重疾病评分。更理想的是CD37特异性和CD20特异性结合分子的给药导致受累于炎性肠病的个体中核周抗嗜中性粒细胞抗体 (pANCA) 和抗酿酒酵母抗体 (ASCA) 的减少。

[0173] 还考虑到按照本公开内容治疗的成年和青少年肌炎患者可以实现核心系列评价的改善,例如所测量的核心系列的6个中的3个改善约20%,伴随不多于2个核心测量值恶化约25%(参见Rider et al.,*Arthritis Rheum.*2004,50:2281-90)。

[0174] 还考虑到按照本公开内容治疗的SLE患者可以实现至少1分的系统性红斑狼疮活动测定(Systemic Lupus Activity Measure) (SLAM) 或系统性红斑狼疮疾病活动性指标(SLE Disease Activity Index) (SLEDAI) 评分的改善(Gladman et al.,*J Rheumatol* 1994,21:1468-71) (Tan et al.,*Arthritis Rheum.*1982,25:1271-7)。>5的SLAM评分或>2的SLEDAI评分被视为临床活动性疾病。对于治疗的反应可以定义为2种疾病活动性测量(SLE疾病活动性指标[SLEDAI]和系统性红斑狼疮活动测定)和2种生活质量测量(患者整体评价和Krupp疲劳程度量表(Krupp Fatigue Severity Scale))的改善或稳定(Petri et al.,*Arthritis Rheum.*2004,50:2858-68.)。还考虑到将结合分子给予SLE患者导致抗双链DNA抗体的减少。可选地,可以使用使用大不列颠群岛狼疮评估组标准(British Isles Lupus Assessment Group Criteria (BILAG))评估改善。

[0175] 还考虑到按照本公开内容治疗的多发性硬化症患者可以实现至少0.5的Kurtzke扩充致残量表(Kurtzke Expanded Disability status scale) (EDSS) (Kurtzke,F.,*Neurology* 1983,33:1444-52)上的临床评分的改善,或Kurtzke量表(Rudick et al.,*Neurology* 1997,49:358-63)上至少1.0的临床疾病恶化的延迟。

[0176] 还考虑到按照本公开内容治疗的患有IIM的患者可以实现特发性炎症性肌病标准(IIMC) (Miller,F.,同上)评价中列出的5个标准中的至少1个的减少。还考虑到对于IIM患者的给药可以导致选自以下的IIM相关因子的减少:肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶、醛缩酶,C反应蛋白,天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),和抗细胞核自身抗体(ANA)、肌炎特异性抗体(MSA)和对于可提取核抗原的抗体。可选地,患者满足Rider et al.,*Arthritis Rheum.*,50 (7):2281-2290 (2004)中列出6个标准中的3个,而有不超过2个的标准恶化。

[0177] 在一些实施方案中,根据本领域内熟知的和常用的临床标准以及如下文所述的临床标准,接受按照本公开内容的治疗的患有B细胞癌症的患者可以表现出对于所述治疗的总体有益的反应,例如肿瘤体积的减小、肿瘤数量的减少和/或疾病症状的改善。

[0178] 示例性的临床标准由美国国立癌症研究所(U.S.National Cancer Institute (NCI))提供,美国国立癌症研究所已将某些种类的癌症分为“惰性(indolent)”和“侵略性(aggressive)”淋巴瘤的临床类别。惰性淋巴瘤包括滤泡细胞淋巴瘤,其被分为细胞学“等级(grades)”,弥漫小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴浆细胞样/Waldenstrom巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤和多毛细胞性白血病。侵略性淋巴瘤包括弥漫混合和大细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤/弥漫小无核裂细胞淋巴瘤、成淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和AIDS相关淋巴瘤。在某些情况下,国际预后指数(International Prognostic Index (IPI))被用于侵略性和滤泡性淋巴瘤的情况。IPI中考虑的因素包括年龄(<60岁的年龄对>60岁的年龄)、血清乳酸脱氢酶(正常水平对升高水平)、体力状况(0或1对2-4)(参见下文定义)、疾病阶段(I或II对III或IV)和结外部位受累(0或1对2-4)。具有2种或更多风险

因素的患者具有少于50%的无复发和5年的总存活时间的机会。

[0179] 侵略性IPI中的表现状态按照以下定义:分级描述:0活动能力完全正常,能够进行所有疾病前活动而不受限制;1身体重体力活动受限,但能够走动并且能够进行轻松性质或坐式性质的工作,例如轻家务劳动、办公室工作;2能够走动并且能够全部自理但不能进行任何工作活动,达到和约大于50%的清醒时间;3仅能够有限的自理,受限床或椅子,大于50%的清醒时间;4完全丧失劳动力,不能进行任何自理,完全受限床或椅子;以及5死亡。(参见,The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (国际非霍奇金淋巴瘤预后因素计划.侵略性非霍奇金淋巴瘤的预测模型).N.Engl.J.Med.329:987-94,1993.)

[0180] 通常,使用以下标准在临床上评估淋巴瘤的分级:低分级淋巴瘤通常表现为结节性疾病并且通常为惰性的或缓慢生长的。中分级和高分级疾病通常表现为更具侵略性的疾病,伴随大的结外大块肿瘤。

[0181] Ann Arbor分类系统也用于测量肿瘤的进展,特别是非霍奇金淋巴瘤。在该系统中,根据患者具有(B)还是不具有(A)界定明确的全身症状,成人NHL的阶段I、II、III和IV可以被分为A和B类别。具有以下症状的患者指定为B:诊断前的6个月中不明原因的大于10%的体重丢失、不明原因的温度高于38℃的发热和湿透性盗汗。阶段的定义如下:阶段I-单一淋巴结区的受累或单一淋巴外器官或部位的局部受累。阶段II-膈膜同侧2个或更多淋巴结区域的受累或单一相关淋巴外器官或部位及其区域性淋巴结的局部受累,伴随或不伴随膈膜同侧的其他淋巴结区域。阶段III-膈膜双侧的淋巴结区域的受累,可能伴随淋巴外器官或部位的局部受累、脾的受累或以上两者。阶段IV-一个或多个淋巴外部位的散布的(多病灶)受累,伴随或不伴随相关淋巴结受累或伴随远处(非区域性)结节受累的孤立的淋巴外器官受累。对于更多细节,参见The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (国际非霍奇金淋巴瘤预后因素计划.侵略性非霍奇金淋巴瘤的预测模型).N.Engl.J.Med. (1993) 329:987-994。

[0182] 在一方面中,通过反应水平测定按照本公开内容的方法的治疗效果,例如,部分反应被定义为肿瘤减小至小于其原始大小的1/2。完全反应被定义为通过临床或放射学评价的疾病的全部根除。在一个实施方案中,接受按照本发明的治疗的个体表现出至少对于治疗的部分反应。

[0183] 按照与国家癌症研究所(National Cancer Institute)合作开发的用于评价NHL的Cheson标准(Cheson et al.,J Clin Oncol.1999,17:1244;Grillo-Lopez et al.,Ann Oncol.2000,11:399-408),当疾病和疾病相关症状的所有可检测的临床和放射照相证据完全消失、所有淋巴结恢复正常大小、脾体积退回和骨髓清除淋巴瘤时,获得完全反应。

[0184] 当患者显示出疾病的完全消失和脾体积退回,但淋巴结退回大于75%并且骨髓不确定时,获得未经确认的完全反应。未经确认的完全反应满足并超出用于部分反应的标准。全部反应被定义为全部肿瘤负担的至少50%的减少。

[0185] 已经开发用于各种其他形式的癌症或过度增殖性疾病的相似的标准并且对于本领域技术人员是可容易获得的。参见,例如Cheson et al.,Clin Adv Hematol Oncol.2006,4:4-5,其描述了用于评估CLL的标准;Cheson et al.,J Clin Oncol.2003,

21:4642-9,其描述了用于AML的标准;Cheson et al.,Blood 2000,96:3671-4,其描述了用于骨髓发育不良综合征的标准。

[0186] 在另一方面,与未接受治疗的患者相比,患有B细胞癌症的患者中的治疗反应显示为疾病进展的减缓。可以使用本领域熟知的技术进行减缓的疾病进展或任何以上因素的测量,包括骨扫描、CT扫描、镓扫描、淋巴管造影照片、MRI、PET扫描、超声等。

[0187] 作为其他方面,本公开内容包括试剂盒,其包含一种或多中在本公开内容的方法中有用的化合物或组合物,所述化合物或组合物按照便于其用于实践本公开内容的方法的方式进行包装。在最简单的实施方案中,该试剂盒包括本文所述的用于实践本公开内容的方法的化合物或组合物,其包装在例如密封瓶或容器的容器中,具有附着在所述容器的标签或包括在所述包装内的标签,所述标签描述所述化合物或组合物以实践本公开内容的方法的用途。优选地,所述化合物或组合物被包装在单位剂型中。所述试剂盒还可以包括适于按照优选的给药途径给予所述组合物或适于实践筛选检测的装置。所述试剂盒可以包括描述结合分子组合物在本公开内容的方法中的用途的标签。

实施例

[0188] 实施例1

[0189] CD37特异性结合分子

[0190] 可以用表2-4中提供的示例性的组分制备多种CD37特异性结合蛋白。例如,可以制备抗体或SMIP分子,并且这些分子可以是嵌合的、人源化的或人的。更具体地,优选的轻链可变区CDR见于SEQ ID NOS:236-240和247-254并且优选的重链可变结构域CDR包括SEQ ID NOS:241-245和247-254。同样,优选的轻和重链可变区分别提供在SEQ ID NOS:236-240和SEQ ID NOS:241-245中。优选的轻和重链可变区还可以见于SEQ ID NOS:247-254。优选的可变结构域连接子包括SEQ ID NOS:225-229,同时优选的铰链包括SEQ ID NOS:230-235。

[0191] 特别优选的实施方案是CAS-024[G28-1VH(M99F,Y102S)-VL(T25A) scFv(SSC-P)H WCH2WCH3],其是结合人CD37的重组的483个氨基酸单链融合蛋白。该结合结构域包含基于G28-1抗体可变区CDR的人源化scFv,包括重链CDR3和轻链CDR1中的突变。所述可变结构域由(G₄S)₅(25个氨基酸)序列(SEQ ID NO:229)连接,其通过三个氨基酸的接头(GDQ)连接到修饰的上游和核心IgG1铰链区的氨基末端(其中存在于这些铰链区的3个半胱氨酸的前2个每个都被丝氨酸取代)。该铰链的羧基末端融合到包含IgG1的CH2和CH3结构域的效应结构域。CAS-024的氨基酸序列在SEQ ID NO:253中列出。图1显示出小鼠G28.1和CAS-024序列的重链和轻链可变区氨基酸序列比对,以及共有的同一性序列。

[0192] 表1. 示例性的CD-37特异性SMIP构建体

[0193]

构建体	描述†	连接子	铰链*	AA SEQ ID NO.
CAS-001	Vk3:VH5-51	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	6
CAS-002	Vk3:VH5 JH4 <i>CDRL1 (T25A)</i> ; <i>CDRH3 (M99F)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	48
CAS-003	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A)</i> ; <i>CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	52
CAS-007	Vk3:VH5-51 (连接子 <i>TG→SS</i>)	16aa (G ₄ S) ₃ S	SSC-P	8
CAS-008	Vk3:VH5-51 <i>VH VIIIS</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	10
CAS-009	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1 (E27Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	12

[0194]

构建体	描述†	连接子	铰链*	AA SEQ ID NO.
CAS-010	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1 (N28S)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	14
CAS-011	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1 (T25A)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	16
CAS-012	mVk:VH5-5a	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	18
CAS-013	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	22
CAS-014	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SSC-P	24
CAS-015	Vk3:mVH (<i>2H7 前导序列</i>)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	26
CAS-016	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SCC-P	28
CAS-017	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	30
CAS-018	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	32
CAS-019	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	34
CAS-020	Vk3:VH5 <i>VII3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	38
CAS-021	Vk3:VH5 <i>VH3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	40
CAS-022	Vk3:VH5 <i>VH3-13 VII3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	42
CAS-023	Vk3:VH5 <i>VH3-13 VII3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	44
CAS-024	VHVL	25aa (G ₄ S) ₅	SSC-P	253
CAS-060	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	36
CAS-061	Vk3:VH5 <i>CDRL1 (T25A, E27Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	46
CAS-062	Vk3:CDR-H3 JH6 <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	254
CAS-063	Vk3:VH5 JH5b <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102P)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	266
CAS-064	Vk3:VH5 JH1 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (D101E; Y102H)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	267
CAS-065	Vk3:CDR-H3 JH3a <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	268
CAS-066	Vk3:CDR-H3 JH3b <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102I)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	269
CAS-067	Vk3:CDR-H3 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102L)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	80
CAS-068	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59N; N61A; R62Q;</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	82

	构建体	描述†	连接子	铰链*	AA SEQ ID NO.
[0195]		<i>K65Q</i>)			
	CAS-069	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A)</i> <i>CDRH2 (T59G; N61A; R62Q;</i> <i>K65Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	262
	CAS-070	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A);</i> <i>CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	20aa (G ₄ S) ₃ (G ₃ A)S	CPPCP	84

[0196] *词目代表关于IgG1铰链的缩写,所述IgG1铰链具有见于上游区和核心区内的仅第一半胱氨酸或第一和第二半胱氨酸的突变。仅有的例外是SEQ ID NO:84,其描述了使用的全长铰链氨基酸(CPPCP,SEQ ID NO:230)序列(基本上,仅为在末端具有脯氨酸的核心IgG1序列)。

[0197] †CDR突变编码是基于Kabat编码制。

[0198] 下表中提供可以用于例如SMIP分子或抗体的CD-37特异性结合分子的其他铰链区。

[0199] 表2.CD37特异性结合蛋白的示例性铰链区

	铰链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
[0200]	ccc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	90
	scc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	92
	scc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	94
	csc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	102
	csc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	104
	ccs(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSP	255
	ccs(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSS	256
	ssc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	106
	ssc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	108
	scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	257
	scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	96
	css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPSP	110
	css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPSS	112
	sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPSP	98
	sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPSS	100
	hIgA1	VPSTPPTPSPSTPPTSPS	115

[0201]

铰链描述	氨基酸序列	SEQ ID NO:
hIgA2	VPPPPP	116
hIgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP EPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	118
hIgG3(ccc)	EPKSCDTPPPCPRCP	258
hIgG3(scc)	EPKSSDTPPPCPRCP	120
hIgG3(csc)	EPKSCDTPPPSPRCP	126
hIgG3(ccs)	EPKSCDTPPPCPRSP	259
hIgG3(ssc)	EPKSCDTPPPSPRCP	260
hIgG3(scs)	EPKSCDTPPPCPRSP	261
hIgG3(css)	EPKSCDTPPPSPRSP	122
hIgG3(sss)	EPKSSDTPPPSPRSP	124
hIgD	ESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATT RNTGRGGEEKKKKEKEKEEQEERETKTP	127

[0202] 下表中提供可以用于例如SMIP分子或抗体的CD-37特异性结合分子的其他框架区。

[0203] 表3A.CD-37特异性结合蛋白的人重链框架区

[0204]

V 区	人 VH 框架区	SEQ ID NO.
	FR1	
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	140
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS	141
VH1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	143
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	144
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFT	145
VH7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT	146
	FR2	
VH1	WVRQAPGQGLEWMG	147
VH1	WVQQAPGKGLEWMG	150
VH5	WVRQMPGKGLEWMG	151
	FR3	
VH1	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	154

[0205]

V 区	人 VH 框架区	SEQ ID NO.
VH1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	155
VH1	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	156
VH1	RVTITADTSTDVAVYYCAT	157
VH5	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	158
VH5	HVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	159
VH7	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDVAVYYCAR	160
	FR4	
JH1, JH4, JH5a, JH5b	WGQGTLLVTVSS	161
JH2	WGRGTLLVTVSS	162
JH3a, JH3b	WGQGTMVTVSS	163
JH6	WGQGTTVTVSS	168
	WGKGTTVTVSS	169

[0206] 表3B.CD-37特异性结合蛋白的人轻链框架区

V 区	人 VK 框架区	SEQ ID NO.
	FR1	
VK3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	170
VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	171
VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	172
VK1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC	175
VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	177
VK1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	178
VK1	AIRMTQSPFSLASVGDRVTITC	179
VK1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	180
VK1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	181
	FR2	
VK3	WYQQKPGQAPRLLIY	182
VK1	WYQQKPGKAPKLLIY	184
VK1	WYQQKPGKVPKLLIY	185
VK1	WYQQKPGKAPKRLIY	186
VK1	WFQQKPGKVPKHLLIY	187

[0207]

[0208]

V 区	人 VK 框架区	SEQ ID NO.
VK1	WFQQKPGKAPKSLIY	188
VK1	WYQQKPAKAPKLFYIY	191
	FR3	
VK3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	194
VK3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC	195
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	196
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	197
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	198
VK1	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC	203
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYC	205
	FR4	
JK1	FGQGTKVEIK	206
	FGQGTKLEIK	207
	FGPGTKVDIK	208
	FGGGTKVEIK	209
	FGQGTRLEIK	210

[0209] 表4中提供优选的示例性的CD-37特异性SMIP分子(包括用于表达和输出的前导序列,但是当从细胞输出时,从成熟融合蛋白移除;用于连接轻链和重链可变结构域以形成scFv结合结构域的连接子序列;用于将scFv结合结构域连接到效应结构域的铰链;和效应结构域)的组成部分,以及包括优选的CAS-024融合蛋白的某些CD-37特异性SMIP分子。

[0210] 表4. SMIP组成部分和选择CD37特异性SMIP多肽

[0211]

构建体编号	SEQ ID NO.	氨基酸序列
前导序列	223	MDFQVQIFSLLISASVIIARGV
前导序列	224	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG
可变结构域 连接子	225	GGGGSGGGSGGGGSS
可变结构域 连接子	226	GGGGSGGGSGGGGAS

[0212]

构建体编号	SEQ ID NO.	氨基酸序列
可变结构域 连接子	227	GGGSGSGSGSGGGGAS
可变结构域 连接子	228	GGGSGGGGSGGGGTG
可变结构域 连接子	229	GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
铰链	230	CPPCP
铰链(接头氨基酸为斜体)	231	SEPKSSDKTHTSPPCP
铰链(接头氨基酸为斜体)	232	<i>D</i> LEPKSSDKTHTSPPCP
铰链(接头氨基酸为斜体)	233	<i>DQ</i> EPKSSDKTHTSPPCP
铰链(接头氨基酸为斜体)	234	<i>GDQ</i> EPKSSDKTHTSPPCP
铰链(接头氨基酸为斜体)	235	GSSEPKSSDKTHTSPPCP
小鼠 CD37 VL (CDR 突出显示)	236	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <i>RTSENVYSY</i> LAWY QQKQGKSPQLLV <i>SFAKTLA</i> EGVPSRFSGSGSGTGQF SLKISSLPEDSGSYFC <i>QHHS</i> DNPWTFGGGTELEIK
人源化 CD37 VL (CDR 突出显示)a	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSENVYSY</i> LAWY QQKPGQAPRLLIY <i>FAKTLA</i> EGIPARFSGSGSGTGDF LTISSELPEDFAVYYC <i>QHHS</i> DNPWTFGQGTKVEIK
人源化 CD37 VL (CDR 突出显示)b	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RASENVYSY</i> LAWY QQKPGQAPRLLIY <i>FAKTLA</i> EGIPARFSGSGSGTGDF LTISSELPEDFAVYYC <i>QHHS</i> DNPWTFGQGTKVEIK
人源化 CD37 VL (CDR 突出显示)c	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSQNVYSY</i> LAWY QQKPGQAPRLLIY <i>FAKTLA</i> EGIPARFSGSGSGTGDF LTISSELPEDFAVYYC <i>QHHS</i> DNPWTFGQGTKVEIK
人源化 CD37 VL (CDR 突出显示)d	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSESVYSY</i> LAWY QQKPGQAPRLLIY <i>FAKTLA</i> EGIPARFSGSGSGTGDF LTISSELPEDFAVYYC <i>QHHS</i> DNPWTFGQGTKVEIK
小鼠 CD37 VH (CDR 突出显示)	241	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMN WVKQNGKSLEWIGNIDPYYGGTTYNRKFKGKAT LTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR <i>SVGPM</i> <i>DI</i> WVGQGTSTVSS
人源化 CD37 VH (CDR 突出显示)a	242	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMN WVRQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR <i>SVGPM</i> <i>DI</i> WVGQGTSTVSS

[0213]

构建体编号	SEQ ID NO.	氨基酸序列
人源化 CD37 VH (CDR 突出 显示)a	243	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMGN IDPYYGGTTYNRKFKGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPM DV WGQGTLLTVSS
人源化 CD37 VH (CDR 突出 显示)b	244	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMGN IDPYYGGTTYNRKFKGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DY WGQGTLLTVSS
人源化 CD37 VH (CDRs 突出 显示)c	245	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMGN IDPYYGGTTYNRKFKGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DS WGQGTLLTVSS
IgG1 CH2CH3	246	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
CAS-006(嵌 合抗 CD37 SMIP)	247	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RTSENVYSYLAWY QQKQKGKSPQLLV SFAKTLA EGVPSRFSGSGSGTQF SLKISSLPEDSGSYFC QHHS DNPW TFGGGTELEIK GGGGSGGGGSGGGGSSAVQLQQSGPESEKPGASVK ISCKASGYST GYNMN WVKQNNGKSLEWIG NIDPY YGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSE DSAVYYCAR SVGPM DI WGQGTSTVTVSS DLEPKSS DKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-001	248	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRTSENVYSYLAWY QQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYC QHHS DNPW TFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGTGEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMGN I DPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCAR SVGPM DI WGRGTLTVTVSS DQE PKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0214]

构建体编号	SEQ ID NO.	氨基酸序列
CAS-002	249	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SENVYSY LAWY QQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFT LTISPLEPEDFAVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGTGEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMG NI DPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCAR SVGPFD YWGGQGLTVTVSS DQEP KSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-003	250	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SENVYSY LAWY QQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFT LTISPLEPEDFAVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGTGEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMG NI DPYYGGTTYNRKFKG QVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCAR SVGPFD SWGQGLTVTVSS DQEP KSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-014 (小鼠-人杂 交分子)	251	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFT GYNMN WVKQNNGKSLEWIGN IDPYYGGTTYNRKFKG KAT LTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPM DYWGQGT SVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSA SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RTSENVYSY LAWY QQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFT LTISPLEPEDFAVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIK GSSEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-017 (人-小鼠杂 交分子)	252	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RTSENVYSY LAWY QQKPGQAPRLLIY FAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFT LTISPLEPEDFAVYYC QHHS DN PWTF GQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSAVQLQQSGPESEKPGASV KISCKASGYSFT GYNMN WVKQNNGKSLEWIGN ID PYYGGTTYNRKFKG KATLTVDKSSSTAYMQLKSLT

[0215]

构建体编号	SEQ ID NO.	氨基酸序列
		SEDSAVYYCAR SVGPM DIWGGQTSVTVSS SEPKSS DKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-024	253	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMGN IDPYYGGTTYNRKFKGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPF DS WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVYSYL AWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC QHHS DNPWTFGQGTK VEIK GDOEPKSSDKTHTSPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0216] 实施例2

[0217] CAS-024和其他CD37特异性结合蛋白的表达

[0218] 将CAS-024和其他CD37特异性结合SMIP分子克隆到中国仓鼠卵巢 (CHO) 哺乳动物细胞表达系统中。产生SMIP分子的转染的CHO细胞在摇瓶中培养并且使用Octec Q蛋白A感应器滴定收获的细胞培养上清。

[0219] 表5显示出CAS-024构建体 (具有25个氨基酸的可变结构域连接子的VHVL形式) 具有预料不到的高的表达水平, 高达强于其他人源化抗CD37 SMIP分子 (大部分是具有15个氨基酸的可变结构域连接子的VLVH形式) 约10倍。实际上, 所有完全人源化的VLVH构建体弱表达 (数据未显示), 以任一方向的小鼠-人杂交分子同样弱表达 (参见实施例5)。

[0220] 表5. SMIP表达

[0221]

SMIP蛋白	筛选的克隆	蛋白滴定度范围 (μg/ml)
CAS-001	492	65-80
CAS-002	425	200-280
CAS-003	611	300-360
CAS-024	203	500-650

[0222] 实施例3

[0223] CAS-024和其他CD37特异性结合蛋白的纯化和尺寸排阻色谱法

[0224] 为了产生更多蛋白, 将编码CAS-024和数个其他CD37特异性结合SMIP分子的核酸克隆到中国仓鼠卵巢 (CHO) 哺乳动物细胞表达系统中。产生SMIP分子的转染的CHO细胞在摇

瓶中培养。

[0225] 通过蛋白A亲和力和色谱法从CHO培养物上清纯化所有的CD37特异性结合SMIP分子。用dPBS以5.0mls/min (150cm/hr) 平衡50ml的rProtein A FF琼脂糖柱(GE Healthcare), 平衡1.5倍柱体积(CV)。使用AKTA Explorer 100Air(GE healthcare)以1.7mls/min的流速将培养物上清上样至rProtein A琼脂糖FF柱, 捕获重组SMIP分子。用dPBS洗涤该柱5倍柱体积(CV), 然后用1.0M NaCl、20mM磷酸钠、pH6.0洗涤, 并且然后用25mM NaCl、25mM NaOAc, pH5.0洗涤。用100mM甘氨酸、pH3.5从柱中洗脱重组CD37特异性结合分子。回收洗脱产物的组分(10mL), 然后用20%的洗脱体积的0.5M 2-(N-吗啉代) 乙磺酸(MES)、pH6.0调整到pH5.0。将该洗脱产物浓缩至约25mg/mL蛋白并过滤灭菌。

[0226] 通过GPC尺寸排阻色谱法(SEC)进一步纯化该浓缩灭菌蛋白以实现从较高分子量聚集物分离SMIP(二聚体)分子。用dPBS以12.6ml/min (38cm/min) 平衡含有1L的Superdex 200FF琼脂糖的XK50/100柱(GE healthcare), 平衡1.5倍柱体积(CV)。将54ml (3%CV) 样品的最大体积施加到柱上。该柱以12.6ml/min持续运行并且洗脱的蛋白被分在40ml组分中。使用分析HPLC分析每种组分的产物质量, 并且将洗脱的蛋白合并为大于约95%的目的蛋白(非聚集的)。得到的合并物以0.22 μ m进行过滤灭菌、浓缩, 然后用20mM磷酸钠、240mM蔗糖、pH6.0进行配制。

[0227] CAS-001 (SEQ ID NO:6)、CAS-002 (SEQ ID NO:48)、CAS-003 (SEQ ID NO:52) 和CAS-024 (SEQ ID NO:253) 显示含有目的蛋白(POI)的峰的SEC追踪分别显示在图2A-2D中。CAS-024峰比CAS-001、CAS-002和CAS-003样品(更宽并且不对称)更窄并且更为对称。CAS-006(嵌合的)分子产生类似于CAS-024的尖锐峰。CAS-001、CAS-002和CAS-003样品都具有缓的拖尾肩部, 如果进行积分, 其占据约35%的POI区域。该“肩部”难以从POI分离并且可能代表错误折叠的构象异构体或异质分子群体(例如具有不同糖基化水平)。这表明CAS-024不仅表达得较高, 而且该构象体还产生更同质的分子群体。

[0228] 实施例4

[0229] CAS-024细胞结合出乎意料地高于其他CD37特异性结合蛋白

[0230] 竞争检测被用于比较不同抗CD37特异性小模块化免疫药物(SMIP)分子对存在于Ramos细胞(源自伯基特淋巴瘤的B成淋巴细胞细胞系)上的CD-37的结合亲和力。SEC纯化的嵌合抗CD37SMIP分子(CAS-006, SEQ ID NO:247)用FMATBlue®荧光染料(Applied Bio系统)标记并用作标准物与纯化的未标记的嵌合抗CD37SMIP分子(阳性对照)和纯化的未标记的人源化抗CD37SMIP测试分子竞争。较高的亲和力显示为较弱的荧光信号, 并且FL1荧光值被用于产生竞争曲线。简言之, 试剂FMATBlue®标记的嵌合抗CD37SMIP分子在FACS封闭缓冲液被稀释到2 μ g/ml并且将纯化的蛋白样品(CAS-001 (SEQ ID NO:6)、CAS-002 (SEQ ID NO:48)、CAS-003 (SEQ ID NO:52) 和CAS-024 (SEQ ID NO:253))以1:2连续稀释至范围为50 μ g/ml至0.02 μ g/ml的浓度。以1000rpm收获Ramos细胞5分钟并以 4×10^6 细胞/10ml缓冲液重悬于FACS封闭缓冲液。将下述物质添加至避光96孔板的每个孔中: 50 μ l样品、50 μ l FMATBlue®标记的嵌合抗CD37 SMIP分子和50 μ l Ramos细胞(4×10^4 /孔)。将板在室温孵育30分钟并在8200细胞检测系统(Applied Biosystems)上读取, 将门设为中等细胞大小和低信号。

[0231] 该FMAT竞争检测显示出CAS-024(具有VHVL scFv的人源化抗CD37 SMIP分子, 具有

25个氨基酸的可变结构域连接子)具有与母体嵌合抗CD37 SMIP分子相同的对CD37的亲合力,与之相对,CAS-024具有预料不到的超过人源化抗CD37 SMIP分子高达4倍的对CD37的亲合力(参见图3),所述人源化抗CD37 SMIP分子具有反向VLVH结构和较短的16个氨基酸的可变结构域连接子。最好的结合,尽管仍显著弱于CAS-006或CAS-024,见于VLVH构建体,其不具有任何CDR突变(CAS-001)。但是,CAS-001始终是最差的表达构建体并且产生纯化的分子的非同质群体-即使对于该构建体,CAS-024结合强于CAS-001 1.5至2倍。

[0232] 该结果令人意外还因为CAS-024的重链CDR3中的M99和Y102被突变-Y102位置通常是保守的,并且预测该位置单独的改变会减少或甚至消除结合(例如在位置Y102突变的CAS-062,与CAS-001或CAS-024相比,具有可检测的但严重降低的结合,而当添加位置M99或D101突变时,CAS-063至CAS-067的每个在该检测中具有几乎检测不到的结合活性至没有结合活性,数据未显示)。因此,CAS-024的结构提供出人意料结合的分子以及嵌合的分子,CAS-006。

[0233] 实施例5

[0234] CAS-024与小鼠-人杂交CD37特异性结合蛋白相比的表达和细胞结合

[0235] CAS-024和其他CD37特异性结合SMIP分子通过重组DNA技术产生,并被转染到HEK293细胞中7天。第7天收获细胞培养物上清并使用Octec Q蛋白A感应器进行滴定。

[0236] 与实施例2中所见结果相似,表6显示出CAS-024(具有25个氨基酸的可变结构域连接子的VHVL形式)表达高于其他人源化或小鼠-人杂交抗CD37 SMIP分子约5倍至约27倍。小鼠-人杂交分子未良好表达,无论是VHVL方向或VLVH方向。

[0237] 表6.SMIP表达

[0238]

SMIP蛋白	蛋白滴定度(μg/ml)
CAS-002 (hVLhVH)	0.47
CAS-003 (hVLhVH)	2.39
CAS-014 (mVHhVL)	2.16
CAS-017 (hVLmVH)	0.70
CAS-006 (mVLmVH)	9.3
CAS-024 (hVHhVL)	12.7

[0239] 如实施例4中所示的竞争检测被用于比较不同小鼠-人杂交抗CD37 SMIP分子相比CAS-024与Ramos细胞的结合的结合亲和力。SEC纯化的嵌合抗CD37 SMIP分子(CAS-006,SEQ ID NO:247)用FMAT **Blue**® 荧光染料(Applied Biosystems)标记,并被用作标准物与纯化的未标记的嵌合抗CD37 SMIP分子(CAS-006,阳性对照)和纯化的未标记的人源化抗CD37 SMIP测试分子-CAS-002(SEQ ID NO:48)、CAS-003(SEQ ID NO:52)、CAS-014(SEQ ID NO:251)、CAS-017(SEQ ID NO:252)和CAS-024(SEQ ID NO:253)竞争。

[0240] 该FMAT竞争检测再次显示出CAS-024(具有25个氨基酸的连接子的VHVL人源化分子)具有与母体嵌合抗CD37 SMIP分子(CAS-006)相同的对CD37的亲合力,而CAS-002和CAS-003(具有16个氨基酸的连接子的VLVH人源化分子)没有很好结合(显示出2至3倍的减少)(参见图4A)。小鼠-人杂交分子,不管可变结构域方向(具有22个氨基酸的连接子的小鼠VH-人源化VL或具有16个氨基酸的连接子的人源化VL-小鼠VH),结合与CAS-006和CAS-024同样

好或甚至好于CAS-006和CAS-024 (1.5至2倍) (参见图4B)。这些数据显示,无突变的小鼠-人杂交分子结合与CAS-006同样好或甚至好于CAS-006,不管方向如何,并且无CDR突变的完全人源化的VLVH构建体比其他来源化分子更好地结合,但与CAS-006或CAS-024相比仍具有减少的结合。总之,这些数据提示对于该分子,CDR中没有突变会是更好的结合剂。同样,特定顺序(VLVH或VHVL)看起来未解决表达问题,即使在使用更长的可变结构域连接子时(参见CAS-014)。因此,选择具有CAS-024结构和相似于母体分子CAS-006的性质的分子是预料不到的。

[0241] 实施例6

[0242] CAS-006和多种CD37特异性抗体结合CD37上的相同或重叠表位

[0243] 进行实验来鉴定CAS-006和其他之前描述的CD37特异性抗体所结合的CD37表位。未偶联的MB371 (#555457) 和FITC偶联的MB371 (#555456) 获自BD Pharmingen (San Jose, CA), FITC偶联的BL14 (#0457) 来自Immunotech/Beckman Coulter (Fullerton, CA), FITC偶联的NMN46 (#RDI-CBL 136FT) 和未偶联的NMN46 (#RDI-CBL 136) 来自RDI (Flanders, NJ), FITC偶联的IP024 (#186-040) 和未偶联的IP0-24 (#186-020) 来自Ancell Corporation (Bayport, MN), FITC偶联的HHI (#3081) 和未偶联的HH1 (#3080) 来自DiaTec.Com (Oslo, Norway) 以及FITC偶联的WR17 (YSRTMCA483F) 和未偶联的WR17 (YSRTMCA483S) 来自Accurate Chemical&Scientific (Westbury, NY)。按照实施例2中所述产生CAS-006SMIP蛋白。

[0244] 使用分子探针荧光报告子FITC标记试剂盒 (Molecular Probes Fluororeporter FITC Labeling Kit, F6434), 按照生产商的使用说明书如下将CAS-006与FITC偶联: 用PBS将13.5mg/mL的CAS-006蛋白目的峰 (POI) 调整至5mg/mL。用搅拌棒将1mg (200 μ l) 添加到试剂盒管中, 并加入1M NaHCO₃ (用6N NaOH调整至pH 8.5) 至0.1M的终浓度。将50 μ l DMSO添加到370 μ g FITC并以15、20、30和40FITC:蛋白的摩尔比添加到管中, 使用以下公式确定加入的FITC的微升数: [加入的FITC溶液的微升数 = 5mg/mL蛋白 $\times$ 0.2ml $\times$ 389 $\times$ 100 $\times$ 所需摩尔比/CAS-006的分子量 (110,000)]。

[0245] 避光进行反应并在室温持续搅动75分钟。将反应添加到按照试剂盒描述制备的离心柱并以1100g离心5分钟, 从而缓冲液更换至含有叠氮化物的PBS并去除未偶联的FITC。用2 μ l小滴在Nanodrop上测定280nm和494nm的OD; 通过读取起始未偶联的SMIP分子的稀释液, 实验测定CAS-016对于该仪器的消光系数, 每种偶联物的浓度为4.25mg/ml并且测定以下FITC:蛋白比例: 2.7FITC/CAS-016的比例为15; 3.7FITC/CAS-016的比例为20; 4.4FITC/CAS-016的比例为30; 并且5.1FITC/CAS-016的比例为40。

[0246] 添加BSA至3mg/mL以帮助稳定蛋白。以100-24300 $\times$ 的稀释范围评价每种组分在Ramos上的结合, 以及以3200-25600的稀释范围评价每种组分在人PBMC上的结合。所有都结合, 但是选择MR30比用于进一步使用, 因为它给出在使用的滴定范围被良好保持的高MFI, 这表明结合活性在该反应中受最少的影响。

[0247] 在开始的结合研究中, 从10ng/mL至10 μ g/mL滴定FITC标记的抗体偶联物以确定在阻断研究中使用的最佳量。选择的水平恰低于饱和量, 并在后续检测中保持不变, 同时阻断抗体的水平增加至超过10倍范围。以最大结合的百分比对阻断抗体的浓度将数据绘图, 这样较高水平表示较无效的阻断, 而较低水平表示较有效的阻断活性。所有测试的抗体显示出无未标记的试剂所观察到的最大结合的阻断活性 (图5)。

[0248] 然后用一组抗CD37 mAb的不同克隆对BJAB细胞,一种成淋巴细胞样B细胞系进行染色,所述不同克隆包括MB371、BL14、NMN46、IP024、HH1、WR17和嵌合的CAS-006 SMIP。

[0249] 对于竞争性结合检测, 2.5×10^5 BJAB细胞在96孔V型底板、在染色培养基(具有2%小鼠血清的PBS)中用1.25 μ g/mL的FITC偶联的抗CD37 mAb(在指示浓度(2.5、1.25、0.6或0.3 μ g/ml)的未偶联的抗CD37 MAb存在下)或用染色培养基于冰上避光孵育45分钟。在添加细胞前,将阻断抗体和FITC标记的抗体偶联物加入反应。然后,用PBS洗涤细胞2.5次并且用1%多聚甲醛(USB, Cleveland, Ohio)固定。通过流式细胞仪、使用FACsCalibur仪器和CellQuest软件(BD Biosciences, San Jose, CA)分析处理过的细胞。

[0250] 对于FACs交叉阻断检测, 2.5×10^5 BJAB细胞在96孔V型底板、在5 μ g/ml的未偶联的抗CD37 MAb存在下的染色培养基(具有2%小鼠血清的PBS)中或染色培养基中于室温避光孵育45分钟。添加FITC偶联的抗CD37 mAb至2 μ g/ml的终浓度,导致未标记的试剂稀释至3.3 μ g/ml。将反应在室温避光再孵育45分钟,然后用PBS洗涤2.5次,并最终在PBS中的1%多聚甲醛中(USB, Cleveland, Ohio)固定。通过流式细胞仪、在FACsCalibur仪器上、使用Cell Quest软件(BD Biosciences, San Jose, CA)分析细胞。

[0251] 对于细胞结合检测,在含有2%FBS(Gibco/Invitrogen)的PBS(Gibco/Invitrogen, Grand Island NY), (染色培养基)以约 4×10^6 细胞/mL的浓度悬浮细胞。然后,将细胞铺板,然后将染色培养基中稀释的测试样品以1:1添加至最终指定的浓度。在冰上孵育反应45分钟。离心样品并用PBS洗涤2次。以1:50的最终稀释添加FITC山羊抗人IgG(CalTag, Burlingame CA),并且在冰上孵育45分钟。离心样品,在PBS中洗涤,然后在200 μ l的PBS中的1%多聚甲醛(USB, Cleveland, Ohio)中固定。通过流式细胞仪、在FACsCalibur仪器上、使用Cell Quest软件(BD Biosciences, San Jose, CA)分析细胞。

[0252] 每种抗体显示出剂量依赖性的结合抑制,表明所有测试分子与相同的或密切相关的表位结合。对于每种抗体,观察到不同的对于结合抑制的效价。CAS-006 SMIP具有所有测试分子中的最高水平的阻断活性,同时HH1给出中等水平的阻断活性,并且WR17、IP024比MB371更好地阻断,但显示出比另外两个未标记的分子更低效的阻断(图5)。

[0253] 在阻断活性的分析之外,进行相似系列的实验,其中测试多种CD37靶向的抗体彼此竞争与CD37受体的结合的能力。来自这些实验的结果,与对于所有测试分子的阻断研究中获得的结果相似,表明多种CD37靶向的抗体和CAS-006具有相同或紧密重叠的表位。

[0254] 实施例7

[0255] SCID小鼠中建立的皮下人肿瘤(D0HH2)异种移植物模型中的CAS-024的剂量反应

[0256] 该实验的目的是测定在SCID小鼠中建立的皮下人肿瘤(D0HH2)异种移植物模型中用CAS-024处理的剂量反应。D0HH2是源自患有滤泡性淋巴瘤的患者的CD20⁺CD37⁺人B成淋巴细胞样细胞系(Kluin-Nelemans et al., Leukemia 5:221, 1991)。因此, D0HH2源自患有非伯基特NHL的患者。

[0257] 将5百万个D0HH2细胞皮下注射至雌性CB-17SCID小鼠(Harlan, Somerville, NJ)的侧腹,所述小鼠为6.5周龄,平均重量为 18.0 ± 0.1 g(范围从14.6至22.6g)。肿瘤接种后第8天,多数小鼠中出现可触及的肿瘤。将荷瘤小鼠分为具有相当平均肿瘤体积的4组(每组n=14;对于每组,2笼5只小鼠和1笼4只小鼠)。分组当天定义为第0天。用一对测径器测量肿瘤直径并使用以下公式计算肿瘤体积: $V = 1/2[\text{长度} \times (\text{宽度})^2]$ 。基线平均肿瘤体积为228mm³,

中位基线肿瘤大小为224mm³,并且范围为179至284mm³。

[0258] 表7. 体内使用的试剂

[0259]	试剂	% POI	浓度和内毒素	用于注射的制备
	PBS	NA	1× 内毒素<0.03 EU/mg	NA
	人 IgG (huIgG)	未检测	10 mg/mL 内毒素=10 EU/mg	稀释至 1.0 mg/mL PBS
	CAS-024	100	9.6 mg/mL 毒素=0.01 EU/mg	对于 200 µg 剂量, 稀释至 1.0 mg/mL PBS; 然后 1:2 稀 释以制备 100 µg 剂量, 然后 1:3 连 续稀释以制备其他 剂量溶液

[0260] 在第0天、第4天和第8天,通过IP注射0.2ml含有200µg huIgG(阴性对照)或200、100、30、10或3µg CAS-024的PBS治疗荷瘤组SCID小鼠。在注射当天配制两个最低剂量的CAS-024溶液以避免需要向最大稀释的溶液添加载体蛋白。药物溶液按照下文所述进行颜色编码(参见下文表8)。

[0261] 表8. 实验设计

[0262]

分组编号	小鼠数, 注射途 径和治疗天数	每次注 射剂量 (µg)	mg/kg 每次注 射 ^a	累积剂量 (µg)	累积剂量 (~mg/kg) ^a
huIgG	每组 14 只	200	11.1	600	33
CAS-024 200		200	11.1	600	33
CAS-024 100		100	5.6	300	16.7
CAS-024 30	第 0 天、第 4 天、第 8 天	30	1.7	90	5.0
CAS-024 10		10	0.6	30	1.7
CAS-024 3		3	0.2	9	0.5

[0263] ^a表示huIgG和CAS-024是按照µg/小鼠,而不是mg/kg进行递送的。标注大约的mg/kg是为了方便,并基于第0天小鼠的平均体重(18.0±0.1g)。本实验中的体重范围是14.6至22.6g。

[0264] 按相似体积制备剂量溶液并且在可去除的标签上记录管中的内容物。未进行治疗或评估小鼠的研究者在每只管上放置颜色编码并且在实验记录本上记录编码和管内容物的名份。每天通过视觉检查监测小鼠。每周测定重量,并且每周至少3次(M、W、F)由对于治疗组不知情的观察者(参见上文)测定肿瘤直径。如上文所述计算肿瘤体积。如果小鼠的肿瘤

体积达到大于 1500mm^3 (或星期五时 (on Fridays) 1200mm^3), 则小鼠被施以安乐死。在肿瘤实验设计中死亡不是终点, 并且除非另外说明, 由小鼠因为它的肿瘤体积达到预定限度而被施以安乐死的时间确定小鼠的“存活”。(如果 (1) 小鼠的肿瘤体积超出上文所述的参数, (2) 发生肿瘤的溃疡, (3) 肿瘤抑制小鼠的活动度, 和 (4) 体重降低超过20%的体重, 实验设计指示对小鼠施以安乐死)。

[0265] 在第35天, CAS-024 $100\mu\text{g}$ 治疗组中的1只小鼠由于体重降低 $>20\%$ 被施以安乐死。该小鼠在当时具有 266mm^3 的肿瘤体积, 被作为对于存活分析的检别数据对待 (不是在第35天时由于肿瘤生长而被施以安乐死)。对于研究结束时无肿瘤发生率的计算, 该小鼠被归为在研究期间由于其肿瘤的生长而被施以安乐死的一只 (其肿瘤在死亡时正在生长回来)。未发现其他小鼠死亡并且没有小鼠因为体重降低、肿瘤溃疡或受损的活动度而被施以安乐死。在任何治疗组中未观察到毒性或体重降低的明显迹象 (数据未显示)。

[0266] 使用GraphPad Prism软件进行所有统计分析。利用采用Dunn's 验后多重比较的用于非参数数据的单向方差分析 (Kruskal-Wallis 检验) 来确定平均肿瘤体积和平均相对肿瘤体积的显著差异。为了检测CAS-024治疗组和huIgG组每个之间的差异, 比较所有组。对于仅CAS-024组之间的比较, 排除huIgG组。此外, 将高和中剂量 (200 、 100 和 $30\mu\text{g}$) 组作为一个数据集进行分析, 并且将中和低剂量 (30 、 10 和 $3\mu\text{g}$) 组作为另一数据集进行分析。使用Kaplan-Meier 存活分析确定随时间小鼠存活的显著差异, 所述Kaplan-Meier 存活分析利用用于比较存活曲线的对数秩检验。使用Fisher's 精确检验确定无肿瘤小鼠的发生率的显著差异, p 值 <0.05 被视为具有显著性。

[0267] CAS-024对于D0HH2肿瘤的生长具有剂量依赖性抑制效应。除低 ($3\mu\text{g}$) 剂量方案组外, 每个CAS-024治疗组的平均肿瘤体积早至第5天就显著低于人IgG治疗组的平均肿瘤体积, 并且保持较低直至第12天。第12天起huIgG治疗的小鼠被施以安乐死; 因此, 对于较后的时间点, 未进行CAS-024治疗组与huIgG组的肿瘤体积的比较。在剂量反应方面, 在研究中的任何点, 两个最高剂量组的平均肿瘤体积无显著差异。相反, 从第12天直至第16天 (对于低剂量组, 第16天是最后一个评价时间点), 这两个组的平均肿瘤体积与三个较低剂量组中的每一组的平均肿瘤体积显著不同。相似地, 在该相同的时间段, $30\mu\text{g}$ 和 $10\mu\text{g}$ 剂量组的小鼠的平均肿瘤体积彼此不同并且不同于低剂量组。

[0268] 用huIgG治疗的小鼠中的肿瘤快速生长, 并且在第19天对该组中所有小鼠施以安乐死。如下文表9和10中所总结, 相对于huIgG治疗组, 用任何CAS-024剂量方案治疗的小鼠的存活延长 (在所有病例中 $p<0.0001$)。在剂量反应反面, 用最高 (200 和 $100\mu\text{g}$) 剂量方案治疗的小鼠的存活曲线无显著差异 ($p=0.7091$)。除了该组比较之外, 每个剂量组的存活曲线和用较低剂量方案治疗的每个组的存活曲线之间存在显著差异 (p 值范围从 0.0132 至小于 0.0001)。

[0269] 表9. 中位存活时间和无肿瘤小鼠的发生率

[0270]

治疗组 ^a	累积剂量	中位存活时间(天数) ^b	死亡(不是由于大肿瘤体积)	研究结束时的无肿瘤发生率	Fischer 精确检验的 p 值(无肿瘤发生率的比较) ^d
HuIgG 200	600 µg	14	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 200	600 µg	不明确的 ^{ef}	0/14	11/14 (79%) ^g	<0.0001
CAS-024 100	300 µg	不明确的	1/14 ^h	11/14 (79%)	<0.0001
CAS-024 30	90 µg	35	0/14	5/14 (36%)	0.0407
CAS-024 10	30 µg	28	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 3	9 µg	19	0/14	0/14 (0%)	NA

[0271] ^a在第0天、第4天和第8天通过腹膜内注射用所示的蛋白治疗小鼠。数字表示每天注射的蛋白的量(µg)。

[0272] ^b由小鼠因为肿瘤生长而被施以安乐死的那天确定小鼠的“存活”。在第35天,CAS-024 100µg剂量组中的1只小鼠由于体重降低>20%而被施以安乐死。该小鼠在当时具有266mm³的肿瘤体积,并且对于Kaplan Meier分析作为检别数据对待(到第35天肿瘤体积未达到预定限度)。没有其它小鼠因为除了其肿瘤体积未达到预定限度之外的原因而被施以安乐死。

[0273] ^c“无肿瘤”小鼠没有可触及的SC肿瘤;未通过组织学确认肿瘤细胞不存在。该研究至第61天时结束。

[0274] ^d每组与HuIgG治疗对照组比较。

[0275] ^e当大于50%的小鼠在观察期结束时存活时,中位存活时间是不明确的。。

[0276] ^f粗体的值表示标明的组的存活曲线显著不同于HuIgG对照的存活曲线(每个病例中p<0.0001,对数秩检验)。

[0277] ^g粗体的值显著不同于huIgG治疗的对照组。

[0278] ^h在第35天,1只小鼠由于体重降低>20%而被施以安乐死。该小鼠在当时具有266mm³的肿瘤体积,并且对于Kaplan Meier分析作为检别数据对待。

[0279] 表10.CAS-024治疗组之间存活曲线和无肿瘤发生率的比较的p值

组比较 ^a	标明的比较的 p 值	
	对数秩检验 (存活曲线的比较)	Fisher 精确检验 (无 肿瘤发生率的比较)
200 相比于 100	0.7091	1.0000
200 相比于 30	0.0132^b	0.0542
200 相比于 10	<0.0001	<0.0001
200 相比于 3	<0.0001	<0.0001
100 相比于 30	0.0035	0.0542
100 相比于 10	<0.0001	<0.0001
100 相比于 3	<0.0001	<0.0001
30 相比于 10	0.0002	0.0407
30 相比于 3	<0.0001	0.0407
10 相比于 3	<0.0001	NA

[0281] ^a对于各组的信息,参见表7的说明。

[0282] ^b粗体的p值<0.05是用于强调。

[0283] huIgG治疗组和两个最低(10和3μg) CAS-024剂量组中的所有小鼠由于其肿瘤的生长而被施以安乐死。相反,用200或100μg的CAS-024治疗的小鼠组中的大部分肿瘤消退到不存在可触及的肿瘤的情况。研究结束时,两个最高剂量组的每一组中11/14(79%)的小鼠和30μg剂量组中5/14(36%)的小鼠仍然无肿瘤(与huIgG组相比,p分别小于0.0001和0.0407)。

[0284] 因此,CAS-024表现出对SCID小鼠中建立的皮下人肿瘤(D0HH2)异种移植物的生长的剂量依赖性抑制作用。两个最高剂量方案(每次IP注射100或200μg;累积剂量为300或600μg,分别相当于约16.7或33mg/kg)具有相似的抑制作用并且在抑制肿瘤生长、延长存活和引起完全肿瘤消退方面是测试方案中最有效的。

[0285] 实施例8

[0286] CAS-024和利妥昔单抗®作为单一试剂在SCID小鼠中建立的人肿瘤(D0HH2)异种移植模型中的功效

[0287] 本研究的目的是检测CAS-024和利妥昔单抗作为单一试剂在SCID小鼠中建立的人肿瘤(D0HH2)异种移植模型中的功效。如上文所述,D0HH2是源自患有滤泡性淋巴瘤的患者的CD20⁺CD37⁺人B成淋巴细胞样细胞系。

[0288] 将5百万个D0HH2细胞皮下注射到6.5周龄的雌性CB-17SCID小鼠(Harlan, Somerville, NJ)的侧腹。肿瘤接种后第8天,在大部分小鼠中出现可触及的肿瘤。将荷瘤小鼠分为具有相当平均肿瘤体积的4个组(每组n=15;对于每组,每笼5只小鼠,共3笼)。分组当天被定义为研究的第0天。用一对测径器测量肿瘤直径并使用以下公式计算肿瘤体积: $V = 1/2[\text{长度} \times (\text{宽度})^2]$ 。基线平均肿瘤体积为228mm³;中位基线肿瘤体积为227mm³;并且范围从181至272mm³。在第0天、第4天和第8天,通过IP注射0.2ml的含有200μg人IgG、CAS-024或利妥昔单抗®(三次治疗后总共600μg)的PBS治疗小鼠(每治疗组15只)。对于huIgG、CAS-024和利妥昔单抗®IP治疗组,以相似体积制备溶液并且在可去除的标签上记录管

的内容物。未进行治疗或评估小鼠的研究者在每个管上放置颜色编码并且在实验记录本上记录编码和管内容物的名份。

[0289] 每天通过视觉检查监测小鼠。每周测定重量,并且每周至少3次(M、W、F)由对于治疗组不知情的观察者(参见上文)测定肿瘤直径。如上文所述计算肿瘤体积。每组中所有小鼠都活着的最后一天的肿瘤体积还使用以下公式表示为相对于第0天的肿瘤体积:

[0290] 第目的天的相对肿瘤体积=(第目的天的体积-第0天的体积)/第0天的体积

[0291] 如果小鼠的肿瘤体积达到大于 1500mm^3 (或星期五时 1200mm^3),则对小鼠施以安乐死。在我们的肿瘤实验设计中死亡不是终点,并且除非另外说明,由小鼠因为它的肿瘤体积达到预定限度而被施以安乐死的时间确定小鼠的“存活”。(如果小鼠的肿瘤体积超出上文所述的参数、发生肿瘤的溃疡、肿瘤抑制小鼠的活动度或体重降低超过20%,我们的实验设计指示对小鼠施以安乐死)。

[0292] 使用GraphPad Prism软件进行所有统计分析。使用采用Dunn's验后多重比较的用于非参数数据的单向方差分析(Kruskal-Wallis检验)来确定平均肿瘤体积和平均相对肿瘤体积的显著差异。使用Kaplan-Meier存活分析确定随时间小鼠存活的显著差异,所述Kaplan-Meier存活分析利用用于比较存活曲线的对数秩检验。使用Fisher's精确检验确定无肿瘤小鼠的发生率的显著差异(p值 <0.05 被视为具有显著性)。

[0293] 当小鼠的肿瘤体积达到上文所述限度时,小鼠被施以安乐死。在第45天,CAS-024治疗组中的1只小鼠由于体重降低 $>20\%$ 被施以安乐死。该小鼠在当时不具有明显的SC肿瘤,对于存活分析作为检剔数据对待(不是在第45天时由于肿瘤生长而被施以安乐死),并且不包括在研究结束时无肿瘤发生率的比较中。未发现其他小鼠死亡并且没有小鼠因为体重降低、肿瘤溃疡或受损的活动度而被施以安乐死。在任何治疗组中未观察到毒性或体重降低的明显迹象(数据未显示)。

[0294] CAS-024和利妥昔单抗治疗的小鼠表现出对于治疗的快速反应。早至第4天(单次药物注射后),CAS-024和利妥昔单抗®治疗组的平均肿瘤体积显著低于人IgG治疗组的平均肿瘤体积并且仍然低于人IgG治疗组的平均肿瘤体积直至第11天。直至第11天,CAS-024和利妥昔单抗®治疗组之间的平均肿瘤体积或平均相对肿瘤体积无显著差异。第11天起对huIgG治疗的小鼠施以安乐死;因此,在更后的时间点未进行肿瘤体积的比较。

[0295] 用huIgG治疗的小鼠中的肿瘤快速生长,并且到第15天对该组中所有小鼠施以安乐死。相反,到第15天,CAS-024和利妥昔单抗治疗组中的大部分肿瘤已消退到不存在可触及的肿瘤的情况。特别是,仅在CAS-024治疗组中对于治疗的反应是持久的。到研究结束时,所有利妥昔单抗治疗的小鼠由于其肿瘤生长而被施以安乐死,然而CAS-024治疗组中的10/14(71%)的小鼠仍然是无肿瘤的。参见表9。因此,在实验结束时,CAS-024治疗组中的存活曲线和无肿瘤小鼠的发生率与huIgG对照组和利妥昔单抗®治疗组显著不同。图6显示出在滤泡性淋巴瘤的该动物模型的体内治疗中,CAS-024统计学上优于利妥昔单抗。

[0296] 表11. 中位存活时间和无肿瘤小鼠的发生率

[0297]

治疗组	治疗天数 和 累积剂量	中位存活时 间(天数) ^a	对数秩 检验的 p 值 ^b	死亡(除由 于肿瘤大 小处死外)	第 81 天 时无肿 瘤小鼠 ^c	Fischer 精 确检验 (无肿瘤发 生率的比 较) ^b
HuIgG	第 0、4、8 天 600 µg	13	---	0/15	0/15 (0%)	NA
CAS-024 IP	第 0、4、8 天 600 µg	不明确的 ^{d, e}	<0.0001	1/15 ^f	10/14 (71%) ^f	<0.0001
利妥昔 单抗® IP	第 0、4、8 天 600 µg	43	<0.0001	0/15	0/15 (0%)	NA

[0298] ^a通过小鼠因为肿瘤生长而被施以安乐死的那天确定小鼠的“存活”。除CAS-024剂量组中的1只小鼠外(参见(f)),没有小鼠因为除了其肿瘤体积达到预定限度之外的原因而被施以安乐死。

[0299] ^b每组与HuIgG治疗的对照组比较。

[0300] ^c“无肿瘤”小鼠没有可触及的SC肿瘤;未通过组织学确认肿瘤细胞不存在。

[0301] ^d当大于50%的小鼠在观察期结束时存活时,中位存活时间是不明确的。

[0302] ^e粗体的值显著不同于HuIgG对照的值。

[0303] ^f在第45天,1只小鼠由于体重降低>20%而被施以安乐死。该小鼠在当时没有明显的SC肿瘤,并且被排除在第81天时用于无肿瘤小鼠比较的组之外。

[0304] 综上,CAS-024和利妥昔单抗作为单一试剂在SCID小鼠中的人肿瘤(DOHH2)异种移植模型中是有效的。尽管两种试剂都引起大部分小鼠中的初始肿瘤消退,仅在用CAS-024治疗的小鼠组中观察到长期的肿瘤消退,因为最佳的抗CD20治疗后肿瘤复发。因此,CAS-024,人源化抗CD37 SMIP,表现出在临床前肿瘤异种移植模型中的显著功效,所述模型包括证明了利妥昔单抗®治疗随时间无效的模型。因此,这些结果表明,B细胞淋巴瘤和白血病患者的CAS-024治疗是有益的,并且对于利妥昔单抗®治疗无效的患者是可行的替代治疗。

[0305] 实施例9

[0306] CAS-024联合化学治疗剂的体外评价

[0307] 之前已证明,CAS-006与化学治疗剂氟达拉滨联合时协同作用,在体外杀死慢性淋巴细胞白血病(CLL)细胞(参见,例如美国专利申请公布第2007/0059306号)。由于CLL细胞在体外细胞培养中分裂不活跃,所以对于CAS-006或CAS-024与化学治疗剂的协同作用,该数据表明细胞增殖不是CAS-006或CAS-024的促凋亡作用所需要的。因此本研究的目的是确定CAS-024和各种化学治疗剂对于在体外细胞培养中活跃生长和分裂的套细胞淋巴瘤(MCL)细胞系Rec-1是否有效,以及CAS-024和化学治疗剂(药物)的联合会使套细胞淋巴瘤细胞对于不同化学治疗剂的反应脱敏还是增强该反应。测试的化学治疗剂为用于治疗非霍奇金淋巴瘤和其他淋巴样恶性肿瘤的阿霉素、长春新碱和氟达拉滨。

[0308] 测试了从患有套细胞淋巴瘤的患者建立的CD37⁺人B细胞系Rec-1细胞在存在或不

存在阿霉素、长春新碱或氟达拉滨的情况下应答交联的CAS-024的生长抑制(参见图7)。CAS-024与抗人IgG F(ab)₂预先孵育以交联蛋白。单独用培养基培养细胞或用含有不同浓度的交联的CAS-024蛋白的培养基、在存在或不存在不同浓度的阿霉素、长春新碱或氟达拉滨的情况下培养细胞。孵育细胞96小时并且使用ATP活性细胞检测系统评价生长抑制(即通过ATP释放定量活性细胞)。

[0309] 使用Chou和Talalay (Adv.Enzyme Regul.22:27,1984)的中位效应/联合指数(CI)方法用于数据分析。以预先定义的剂量水平分配给每种药物组合的数值使得能够进行不同药物组合之间的定量的药物/药物相互作用比较。结果表示为联合指数(CI)相比于效应水平,其中效应水平代表细胞生长的抑制百分比。将三次实验平均得到对于每个效应水平的平均CI±平均数标准误差(SEM)。CI<1.0被视为协同作用,CI=1.0为相加作用,以及CI>1.0为拮抗作用。提供的值为将三个独立检测进行平均的对于每个效应水平的平均值±SEM。

[0310] CAS-024与长春新碱或氟达拉滨的组合是协同的(CI<1.0)并且CAS-024和阿霉素的组合是相加的(CI与1.0无显著差异)。在所有效应水平中,CAS-024和化学治疗剂组合都不是拮抗的(CI>1.0)。因此,CAS-024与三种测试化学治疗剂中每一种的组合均未使靶细胞对于药物诱导的生长抑制不敏感,而是导致了对于靶细胞生长的协同或相加抑制作用。优选的实施方案为CAS-024(SEQ ID NO:253)与长春新碱或氟达拉滨的组合。这些数据表明当已建立的化学治疗与CAS-024联合使用时,其功效增加。

[0311] 实施例10

[0312] 初步临床1/2期结果

[0313] 如本文所提供的,临床前研究已表明,与CLL中使用的其他治疗抗体相比,CD37 SMIP分子介导显著增强的慢性淋巴细胞白血病(CLL)细胞的直接杀伤和自然杀伤(NK)细胞介导的杀伤。因此,在患有复发的慢性淋巴细胞白血病(CLL)的患者中开始1/2期开放式剂量递增研究。

[0314] 患有复发/难治性CLL或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的、具有足够的器官功能的、血小板>30,000/mm³的患者是合格的。已研究了或将会研究6个剂量和2个不同安排(队列1-10)。计划的剂量范围从0.03mg/kg至10mg/kg,每周一次静脉内给药,进行4次剂量(队列1-6和9)。第二安排(队列7、8和10)将在第一周的第1天、第3天和第5天测试3.0、6.0或10.0mg/kg,然后是3次每周剂量。剂量递增和剂量递减是基于常见毒性标准不良反应(Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTC AE))毒性分级。患者可以接受2个额外的周期,如果第一周期后是阳性生物效应。

[0315] 结果:迄今为止,22名患者已经进行登记(队列1-7和9)并完成治疗(所有都接受了事先氟达拉滨和利妥昔单抗治疗)。6名患者已进入第二周期并且2名患者已进入第三周期。正被治疗的患者已经经历了很多事先方案(例如队列4患者具有从6至10(中位数为6)个事先方案并且队列5具有5至13(中位数为9.5)个事先方案)。10个中的8个具有高风险基因组特征[del(17p13.1),n=5和del(11q22.3),n=3]。未发生限制剂量的毒性或严重不良反应。在三名患者中观察到轻度(1-2级)输注毒性。以0.3mg/kg剂量开始,所有8名患者表现出生物活性的证据,包括具有del(17p13.1)的患者。2名患者具有皮肤白血病的部分清除,并且外周淋巴细胞计数的中位减少为64%(参见图5)。1名患者具有外周淋巴细胞计数的99%的减少,未伴随严重不良反应,并且在3个月治疗后具有持续反应(参见图6)。1名患者具有

血红蛋白的40%的增加和按CT扫描测定的淋巴结大小的36%的减小,并且在3个月治疗后持续反应(参见图7)。2名患者具有血小板计数的显著增加。

[0316] **结论:**迄今为止,该CD37 SMIP分子是良好耐受的治疗,其具有最低限度的输注毒性和未观察到的限制剂量的毒性。似乎还存在任意补体参与,因为具有淋巴细胞计数严重降低的患者未表现出肿瘤溶解综合征的迹象。在低的、非饱和剂量的CD37 SMIP分子,已观察到鼓舞人心的肿瘤淋巴细胞血液计数的减少、淋巴结/脾体积的减小、皮肤白血病的清除和/或骨髓疾病的部分清除和/或具有高风险基因组CLL的患者中正常造血功能的改善。

[0317] 实施例11

[0318] CAS024联合苯达莫司汀的体外功效

[0319] 该研究是为了确定CAS024、苯达莫司汀和CAS024与苯达莫司汀的组合对Rec-1(套细胞淋巴瘤细胞系)和SU-DHL-6(弥漫大细胞淋巴瘤系)细胞的效应。

[0320] 使用以下表达CD37的人细胞系:Rec-1和SU-DHL-6(都来自DSMZ,Braunschweig, Germany)。苯达莫司汀(**TREANDA[®]**)购自华盛顿药科大学(University of Washington Pharmacy)(Seattle,WA)并且溶解于PBS并保存在-20℃直至使用。

[0321] 将Rec-1和SU-DHL-6细胞以 1×10^4 细胞/孔接种在黑色侧面、黑色底面的96孔板中的100μL培养基中。用不同浓度的CAS024处理已与抗人IgG F(ab)₂预先孵育的细胞并且在连续稀释的苯达莫司汀的存在下,在37℃,5%CO₂将板孵育96小时。每孔中的终体积为150μL。孵育后,将板冷却至室温并用100μL/孔的ATPlite检测试剂(Perkin Elmer,Boston,MA)进行标记。该检测测量作为活性细胞标志物的细胞ATP。通过使用Topcount NXT(Perkin Elmer,Waltham,MA)平板读数器检测发光来分析样品。使用Prism(版本4.0,Graphpad Software, San Diego,CA)中的4参数曲线拟合简化数据并且IC₅₀定义为与未处理的培养物相比导致50%抑制的浓度。

[0322] 对于协同作用测定,使用中位效应/联合指数(CI)方法用于数据分析(Chou和Talalay)。以预先定义的剂量水平分配给每种药物组合的数值使能够进行不同药物组合之间的定量性药物/药物相互作用比较。CI值将相互作用分为三类:协同作用、相加作用和拮抗作用(分别为CI<1.0、CI=1或CI>1.0)。标记和数据简化后,使用Calculusyn软件包(Biosoft,Cambridge,UK)测定联合指数(CI)值。两个单独实验的结果表明CAS024与苯达莫司汀的联合导致对于靶细胞生长的协同抑制作用(参见图11)。获得表明CAS024与苯达莫司汀的联合还协同地抑制SU-DHL-6细胞生长的相似的结果。

[0323] 如图12中所示,还使用上文所述的方法和浓度测定了CAS-024与另一烷化剂苯丁酸氮芥的联合效应。不同于苯达莫司汀,苯丁酸氮芥与CAS-024的联合未导致对于SU-DHL-6细胞生长的协同抑制作用(参见图13)。

[0324] 实施例12

[0325] 人肿瘤异种移植物模型中CAS024联合苯达莫司汀的功效

[0326] 该研究是为了比较对于SCID小鼠中皮下DOHH2人肿瘤异种移植物CAS024联合苯达莫司汀与每种试剂单独给药的功效。

[0327] 肿瘤异种移植物的建立和治疗组分组。如上文所述,DOHH2是源自患有滤泡性淋巴瘤的患者的CD20⁺CD37⁺人B成淋巴细胞样细胞系。将5百万个DOHH2细胞皮下注射入雌性CB-17SCID小鼠的侧腹。肿瘤接种后第8天,大部分小鼠中明显出现可触及的肿瘤。将荷瘤小鼠

分为具有同等平均肿瘤体积的5个组(每组 $n=15$;对于每组,每笼5只小鼠,共3笼)。分组当天被定义为第0天。用一对测径器测定肿瘤直径并使用以下公式计算肿瘤体积: $V=1/2[\text{长度} \times (\text{宽度})^2]$ 。基线平均肿瘤体积为 231mm^3 ,中位基线肿瘤大小为 229mm^3 ,并且范围为 201 至 261mm^3 。

[0328] 体内治疗。用 0.2ml 含有以下的PBS的注射剂治疗小鼠组: $10\mu\text{g}$ huIgG(第0天、第4天、第8天,IV)、 $10\mu\text{g}$ CAS024(第0天、第4天、第8天,IV)、 10mg/kg 苯达莫司汀(第0天、第2天、第4天、第7天、第9天,IP)或 $10\mu\text{g}$ CAS024(第0天、第4天、第8天,IV)和 10mg/kg 苯达莫司汀(第0天、第2天、第4天、第7天、第9天,IP)。

[0329] 监测和终点。每天通过视觉检查监测小鼠。每周测定重量,并且每周至少3次(M、W、F)由对于治疗组不知情的观察者(参见上文)测定肿瘤直径。如上文所述计算肿瘤体积。

[0330] 如果小鼠的肿瘤体积达到大于 1500mm^3 (或星期五时大于 1200mm^3),则对小鼠施以安乐死。在该研究中死亡不是终点,并且除非另外说明,由小鼠因为肿瘤体积达到预定限度而被施以安乐死的时间来确定小鼠的“存活”。如果小鼠的肿瘤体积超出上文所述的参数、发生肿瘤的溃疡、肿瘤抑制小鼠的活动度或体重降低超过20%,则对小鼠施以安乐死。

[0331] 统计分析。使用GraphPad Prism软件进行所有统计分析。使用采用Dunn's验后多重比较的用于非参数数据的单向方差分析(Kruskal-Wallis检验)来确定平均肿瘤体积和平均相对肿瘤体积的显著差异。使用Kaplan-Meier存活分析确定随时间小鼠存活的显著差异,所述Kaplan-Meier存活分析利用用于比较存活曲线的对数秩检验。使用Fisher's精确检验确定无肿瘤小鼠的发生率的显著差异。 p 值 <0.05 被视为具有显著性。

[0332] 在苯达莫司汀治疗组中,在第6天左右开始观察到皮毛不整和腹泻。在第10天,CAS024+苯达莫司汀治疗组中的1只小鼠由于 $\geq 20\%$ 的体重降低而被施以安乐死。该小鼠对于存活曲线分析作为检剔数据对待。在CAS024单独治疗组中未见毒性的临床迹象。

[0333] 与huIgG相比,所有治疗表现出对于DOHH2生长的抑制作用。在第13天(所有小鼠都存活的最后一天),所有治疗组的平均肿瘤体积和平均相对肿瘤体积显著不同于huIgG对照小鼠组(图14A和4B)。苯达莫司汀和CAS024+苯达莫司汀联合治疗组之间也观察到平均肿瘤体积和平均相对肿瘤体积的显著差异。任何2个其他治疗组之间不存在平均肿瘤体积或平均相对肿瘤体积的显著差异。随时间变化的4个组的平均肿瘤体积显示在图15中。

[0334] 用huIgG治疗的小鼠中的肿瘤快速生长,并且该组中所有小鼠到第17天都被施以安乐死。如图16中所示以及表12和13中所总结,与huIgG治疗组相比,以任何治疗组给药的小鼠的存活延长(对于所有组 $p<0.0001$)。所有三个治疗组之间以及互相之间的存活曲线也存在显著差异,CAS024/苯达莫司汀联合优于单一试剂。

[0335] 研究结束(第34天)时,huIgG治疗的小鼠都没有存活(因此没有小鼠是无肿瘤的)(图17和表12)。其他组中无肿瘤小鼠的发生率为:CAS024和苯达莫司汀治疗组中为 $0/15$ (0%),以及CAS024+苯达莫司汀联合治疗组中为 $2/14$ (14%)。任何治疗组之间的无肿瘤小鼠发生率不存在显著差异。

[0336] 表12. 观察期结束时中位存活时间和无肿瘤小鼠的发生率

[0337]

治疗组 ^a	治疗天数	中位存活时间 (天数) ^a	研究结束时 无肿瘤发生率
huIgG	第 0 天、第 4 天、第 8 天	15	0/15 (0%)
CAS024 10 µg	第 0 天、第 4 天、第 8 天	17 ^b	0/15 (0%)
苯达莫司汀 10 mg/kg	第 0 天、第 2 天、第 4 天、 第 7 天、第 9 天	17	0/15 (0%)
CAS024 + 苯达莫司汀	第 0 天、第 4 天、第 8 天 第 0 天、第 2 天、第 4 天、 第 7 天、第 9 天	24	2/14 (14%) ^d

[0338] ^a通过小鼠因为肿瘤生长而被施以安乐死的那天来确定小鼠的“存活”。在第10天，CAS024+苯达莫司汀联合组中的1只小鼠由于体重降低 $\geq 20\%$ 而被施以安乐死。当计算存活曲线时，该小鼠作为检别数据对待。无其它小鼠因为除了其肿瘤体积未达到预定限度之外的原因而被施以安乐死。

[0339] ^b粗体的值表示所示组的存活曲线显著不同于HuIgG对照的存活曲线(对于所有治疗组 $p < 0.0001$; 对数秩检验)。

[0340] ^c“无肿瘤”小鼠没有可触及的SC肿瘤。未通过组织学确认肿瘤细胞不存在。该研究至第34天时结束。

[0341] ^d在CAS024+苯达莫司汀联合组中，1只小鼠由于体重降低 $\geq 20\%$ 而被施以安乐死。无其它小鼠由于毒性原因而被施以安乐死。

[0342] 表13. 治疗组之间存活曲线比较的p值

[0343]

存活曲线比较的 p 值 (对数秩检验)				
	huIgG	TRU-016	苯达莫司汀	TRU-016+苯达莫司汀
huIgG	NA	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TRU-016	<0.0001^a	NA	0.0050	0.01
苯达莫司汀	<0.0001	0.0050	NA	<0.0001
TRU-016+ 苯达莫司汀	<0.0001	0.01	<0.0001	NA

[0344] 该研究表明CAS024联合苯达莫司汀表现出大于任一试剂单独观察到的对于SCID小鼠中DOHH2肿瘤生长的抑制作用。

[0345] 可以组合上文所述的各种实施方案以提供其他实施方案。本说明书中引用的和/或申请数据表中列出的所有的美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公布通过引用的方式以其整体并入本文。如果需要利用不同专利、申请和出版物的构想以提供其他实施方案,可以改动实施方案的各方面。

[0346] 根据上文详细的描述,可以对实施方案进行这些改变和其他改变。总的来说,在以下权利要求中,使用的术语不应解释为将本权利要求书限定为本说明书和本权利要求书所公开的具体实施方案,而应当解释为包括所有可能的实施方案以及这些权利要求所要求保护的等同物的全部范围。因此,本公开内容不限制权利要求书。

序列表

- <110> 特鲁比昂药品公司
 菲利普·塔恩
 桑迪·亚历山大·西蒙
 查尔斯·G·塞尔维尼
 克里斯蒂·安妮·尼尔桑
 威廉·布莱蒂
 杰弗里·A·莱德伯特
 马萨·苏珊·海登-莱德伯特
 彼得·阿姆斯特壮·汤普森
 塞西尔·莫拉莱斯
- <120> CD37免疫治疗剂及其与双功能化学治疗剂的联合
- <130> APV0-017/02CN 327714-2395
- <140> CN 201510609700.5
- <150> PCT/US2009/040288
 <151> 2009-04-11
- <150> US 61/190,067
 <151> 2008-04-11
- <160> 293
- [0001] <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1
 <211> 1510
 <212> DNA
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> CD37特异性结合蛋白
- <400> 1
 aagcttgccg ccatggattt tcaagtgcag attttcagct tcctgctaata cagtgttca 60
 gtcataattg ccagaggagt cgacatccag atgaactcagt ctccagcctc cctatctgea 120
 tctgtgggag agactgtcac catcacatgt cgaacaagtg aaaatgttta cagttatttg 180
 gcttggtatc agcagaaaca gggaaaatct cctcagctcc tggctctctt tgcaaaaacc 240
 ttagcagaag gtgtgccatc aaggttcagt ggcagtggat caggcacaca gttttctctg 300
 aagatcagca gcctgcagcc tgaagattct ggaagttatt tctgtcaaca tcattccgat 360
 aatccgtgga cgttcggtgg aggcaccgaa ctggagatca aaggtggcgg tggtctgggc 420
 ggtggtgggt cgggtggcgg cggatcgtca gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag 480
 tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt tcctgcaagg cttctgggta ctcatcact 540

	ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat	600
	attgatectt attatgggtg tactacctac aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg	660
	actgtagaca aatcctccag cacagectac atgcagctca agagtctgac atctgaggac	720
	tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc	780
	tcagtcaccg tctcttcaga tctggagccc aaatcttctg acaaaaactca cacatctcca	840
	ccgtgcccag cacctgaact ctgggtgga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc	900
	aaggacaccc tcatgatctc cggaccct gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc	960
	cacgaagacc ctgaggtea gtccaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	1020
	aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	1080
	gtcctgcacc aggactggt gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	1140
	ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag	1200
	gtgtacaccc tgcctccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1260
	ctggteaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcaaccg	1320
	gagaacaact acaagaccac gcctccgtg ctggaetccg acggtctctt ctctctctac	1380
[0002]	agcaagctea ccgtggacaa gaggcaggtg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1440
	atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaag cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa	1500
	tgagtctaga	1510

<210> 2
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 2

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Ile Ala Arg Gly Val Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala
20 25 30

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr
35 40 45

	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	
	50						55					60					
	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val	Ser	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	
	65					70					75					80	
	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Ser	Leu	
					85					90					95		
	Lys	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Gln	
				100					105					110			
	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu	
			115					120					125				
	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
		130					135					140					
	Ser	Ser	Ala	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Ser	Glu	Lys	Pro	
	145					150					155					160	
[0003]	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	
					165					170					175		
	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	
				180					185					190			
	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	
			195					200					205				
	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	
		210					215					220					
	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	
	225					230					235					240	
	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
					245					250					255		
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	
				260					265					270			
	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	

	275	280	285
	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 290 295 300		
	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro 305 310 315 320		
	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala 325 330 335		
	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val 340 345 350		
	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr 355 360 365		
	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr 370 375 380		
[0004]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 385 390 395 400		
	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 405 410 415		
	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 420 425 430		
	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp 435 440 445		
	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser 450 455 460		
	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 465 470 475 480		
	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 485 490 495		
	<210> 3		
	<400> 3		

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<211> 1482

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 5

[0005]

```

atggaagecc cagtcagct tctcttctc ctgtactct ggtcccca taccaccga      60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggga aagagccacc      120
ctctctgtcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct      180
ggccaggctc ctaggtctct catctatitt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc      240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct      300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac atteggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggtcgggcg gtggtggatc tggaggaggt      420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct      480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gtacaatat gaactgggtg      540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgacctta ttatggtggt      600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgcgacaa gtccatcagc      660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca      720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat      780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgccagc acctgaaetc      840
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc      900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag      960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc ggggaggag      1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg      1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa      1140
accatctcca aagccaaagg gcagcccaga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc      1200

```

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggctaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgagc tctgcacaac 1440
 cactacaagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaatt ga 1482

<210> 6
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 6

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

[0006]

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
 130 135 140

	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser
	145					150					155					160
	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
					165					170					175	
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
				180					185					190		
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
			195					200					205			
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
	210						215					220				
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
	225				230						235					240
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
					245					250					255	
[0007]	Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser
				260					265					270		
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
			275					280					285			
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
	290						295					300				
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
	305				310						315					320
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
					325					330					335	
	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
				340					345					350		
	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
			355					360					365			
	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys

	370	375	380	
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	385	390	395	400
	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
		405	410	415
	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
		420	425	430
	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
		435	440	445
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
		450	455	460
	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
		465	470	475
			475	480
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
		485	490	
[0008]				
	<210> 7			
	<211> 1482			
	<212> DNA			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> CD37特异性结合蛋白			
	<400> 7			
	atggaagecc cagetcagct tctettcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga			60
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc			120
	ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct			180
	ggccaggctc ctaggetcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagec			240
	aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct			300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa			360
	gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt			420
	gggagctctg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct			480
	ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg			540

cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatactta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagti caagggccag gtcactatet ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccaatgta ttaetgtgca	720
cgetcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggteactgt ctctctgat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccage acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtett cctcttcccc ccaaaacceca aggacaccct catgatctcc	900
eggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcage gtcctcaccg tcttgacca ggactggetg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcage ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccgtgc tggactccga cggtctcttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
[0009] agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tetgcacaa	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggtaaat ga	1482

<210> 8

<211> 493

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 8

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

	50					55					60					
	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
	65					70					75				80	
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
				85						90					95	
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
				100					105					110		
	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
			115					120					125			
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Glu
		130					135					140				
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser
	145					150					155					160
[0010]	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
					165					170					175	
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
				180					185					190		
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
			195					200					205			
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
		210					215					220				
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
	225					230					235					240
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				245						250					255	
	Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser
				260					265					270		
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
			275					280					285			

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

[0011]

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 9

<211> 1482

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 9

[0012] atggaagecc cagctcagct tctcttctct ctgtactctt ggtctccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggetc ctaggtctct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggtac cgggacagac ttactctctc ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420

gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagctt ggagcagagt cgaaaaagcc cggagagtct 480

ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcaetg gtacaaatat gaaactgggtg 540

cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600

actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660

acegcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720

cgtcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc cgtgcccage acctgaactc 840

ctgggtggac cgtcagtcct ctctctctcc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc 900

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggtgt 1080

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1200

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca 1260

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320

ctctccgtgc tggactccga cggctctctc ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag 1380

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgagc tctgcacaac 1440

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 10
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 10

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

[0013] Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
 130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ser Lys Lys Pro Gly Glu Ser
 145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

[0014]

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 11
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

[0015]

<400> 11
atggaagecc cagctcagct tetcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt etccaggcga aagagccacc 120
ctctctctgcc gaacaagtca aaatgtttac agetacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagttttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatectta ttatggtggt 600
actacetaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggctcaactgt ctctctgat 780
caggagccca aatctttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaacte 840

```

ctgggtggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg gcagcccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1320
cctcccgctg tggactccga cggctcctt ttcctetaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgeatgaggc tctgcacaa 1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cggggtaaat ga 1482

```

<210> 12
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0016]

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 12

```

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1          5          10          15

```

```

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
          20          25          30

```

```

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Asn
          35          40          45

```

```

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
          50          55          60

```

```

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65          70          75          80

```

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
          85          90          95

```

	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	
				100					105					110			
	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	
			130					135					140				
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	
	145					150					155					160	
	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
[0017]	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
					245					250					255		
	Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	
				260					265					270			
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
			275					280					285				
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
		290					295					300					
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
	305					310					315					320	
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	

	325	330	335
	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu 340 345 350		
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys 355 360 365		
	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys 370 375 380		
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser 385 390 395 400		
	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys 405 410 415		
	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln 420 425 430		
[0018]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly 435 440 445		
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln 450 455 460		
	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn 465 470 475 480		
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 485 490		
<210>	13		
<211>	1482		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	CD37特异性结合蛋白		
<400>	13		
	atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggetcccaga taccaccgga	60	
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120	
	ctctcctgcc gaacaagtga aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180	

	ggccaggctc ctaggtcct catctatitt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
	aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
	gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gfggtggatc tggaggaggt	420
	gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
	ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcaactg gctacaatat gaactgggtg	540
	cgccagatgc cgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcetta ttatggtggt	600
	actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
	accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca	720
	cgtcagtcg gccctatgga ctactggggc cgggcaccc ttgctactgt ctctctgat	780
	caggagecca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccage acctgaactc	840
	ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc	900
	cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggteaag	960
	ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcc aagacaaagcc gcgggaggag	1020
[0019]	cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtectaccg tctgcacca ggactggctg	1080
	aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
	accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc	1200
	cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatcca	1260
	agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaag	1320
	cctcccgtgc tggactccga cgctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
	agcagggtgc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagge totgcacaac	1440
	cactacaagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga	1482

<210> 14

<211> 493

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 14

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

	1		5					10					15				
	Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	
				20					25					30			
	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Ser	
			35					40					45				
	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	
	50						55					60					
	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	
	65					70					75				80		
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
				85						90					95		
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	
				100					105					110			
[0020]	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	
			130					135					140				
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	
	145					150					155					160	
	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
			210					215					220				
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

[0021]

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 15
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 15
atggaagccc cagtcagct tetcttctc ctgtactct ggtcccaga taccaccgga 60
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctctgcc gagcaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggtc ctaggctect catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
[0022] gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggtcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcatteactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc cgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcetta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cggggcacc ttggtcactgt ctctctgat 780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagtctt ctcttctccc ccaaaaceca aggacacct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggetg 1080
aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg geagcccca gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1200

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaag 1320
 cctcccgctgc tggactcega cggtcccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaat ga 1482

<210> 16
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 16

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

[0023]

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
 130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

[0024]

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

[0025]

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 17

<211> 1479

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 17

atggaagcac cagegcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga gactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga aaatgtttac agttatttgg cttggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctgagctctt ggtctctttt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag ttttctctga agatcagcag cctgcagcct 300

gaagattctg gaagttatit ctgtcaacat cattccgata atccgtggac gttcgggtgga 360

ggcaccgaac tggagatcaa aggtggcggt ggctegggcg gtgggtgggtc ggggtggcggc 420

ggagctagcg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480

	ctgaggattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
	cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatectta ttatgggtgg	600
	actacctaca accggaagtt caagggccag gtcaatatct ccgcegacaa gtccatcage	660
	accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca	720
	cgetcagteg gccctatgga ctactgggge cggggcacec tggtcactgt ctctcagage	780
	gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccageacc tgaactcctg	840
	ggtggaccgt cagtcttcct ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg	900
	acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagcccg	1020
	tacaacagea cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtc tgcaccagga ctggtgaat	1080
	ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1140
	atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1200
	gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaage	1260
	gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgect	1320
[0026]	ccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagage	1380
	aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	1440
	tacaagcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

<210> 18

<211> 492

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 18

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	
	50						55					60					
	Gln	Leu	Leu	Val	Ser	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	
	65					70					75					80	
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	
					85					90					95		
	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	His	Ser	
				100					105					110			
	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu	
		130					135					140					
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	
	145					150					155					160	
[0027]	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
					245					250					255		
	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	
				260					265					270			
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	

	275	280	285	
	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val 290 295 300			
	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe 305 310 315 320			
	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 325 330 335			
	Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr 340 345 350			
	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val 355 360 365			
	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala 370 375 380			
[0028]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 385 390 395 400			
	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly 405 410 415			
	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro 420 425 430			
	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser 435 440 445			
	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 450 455 460			
	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His 465 470 475 480			
	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 485 490			
	<210> 19			
	<211> 1479			

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 19

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcggcg gtagtggatc tggaggaggt	420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgttca	480
gtgaagattt cctgcaaggc ttctgggtac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt	600
[0029] actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc	660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720
agatcggctg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctctgagc	780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactctg	840
ggtggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	900
acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc	1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacagggtg acaccctgcc cccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct	1320
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctecg ggtaaatga	1479

<210> 20
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 20

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

[0030] Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala
 130 135 140

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser
 145 150 155 160

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

[0031]

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 21
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

[0032]

<400> 21
atggaageac cagcgcaget tctcttctctc etgtactctt ggtctccaga taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggetc ctaggcctct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tgggtccagcc tgggaggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgcgcacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccg tggctactgt ctctcagagc 780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactctctg 840

```

ggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg 900
accttgagg tcacatgctt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960
aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 1200
gatgagetga ccaagaacca ggtagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaage 1260
gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 1320
cccggtgtgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctaccgt ggacaagage 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagctctc cctgtctcgg ggtaaatga 1479

```

<210> 22
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0033]

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 22

```

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

```

```

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20           25           30

```

```

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35           40           45

```

```

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50           55           60

```

```

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65           70           75           80

```

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85           90           95

```

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

[0034]

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

[0035]

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 23

<211> 1503

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 23

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtctactet ggctcccaga taccaccggt 60

gcgggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaage ctggcgccttc agtgaagatt 120

	tcttgcaagg cttctggta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat	180
	aatggaaaaga gccttgagt gattggaaat attgatectt attatggtag tactacetac	240
	aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	300
	atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc	360
	ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcggtggc	420
	tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtg tagcgaaatt	480
	gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc	540
	tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggg accaacagaa acctggccag	600
	gctcctaggc tctcatcta ttttgcaaaa acctagcag aaggaattcc agccaggttc	660
	agtggcagtg gatccgggac agattcact ctcaccatca gcagcctaga gcctgaagat	720
	tttgcagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc	780
	aaggtggaaa tcaaaggtc gagcgagccc aaatcttctg acaaaactca cacatctcca	840
	ccgtgccagc cactgaact cctgggtgga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc	900
	aaggacaccc tcatgatctc ccggaccect gaggtcacat gcgtggtagt ggacgtgagc	960
[0036]	cacgaagacc ctgaggtcaa gtccaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	1020
	aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	1080
	gtcctgcacc aggactgget gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	1140
	ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1200
	gtgtacaccc tgccccate ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1260
	ctggteaag gettctatcc aagegacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1320
	gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg ctggactccg acggtctctt ctctctctac	1380
	agcaagctca ccgtggacaa gagecaggtg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1440
	atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1500
	tga	1503
<210>	24	
<211>	500	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	CD37特异性结合蛋白	

<400> 24

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ala Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser
85 90 95

[0037]

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe
195 200 205

Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

[0038]

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 25
<211> 1488
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 25
atggattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataattgcc 60
[0039] agaggagtcg aaattgtgtt gacacagtct ccagccaccc tgtctttgtc tccaggcgaa 120
agagccaccc tctcttgccg aacaagtga aatgtttaca gtacttagc ctggtacca 180
cagaaacctg gccaggtcc taggtcctc atctattttg caaaaacctt agcagaagga 240
attccagcca ggttcagtgg cagtggatcc gggacagact tcaactcacc catcagcagc 300
ctagagcctg aagattttgc agtttattac tgtcaacatc attccgataa tccgtggaca 360
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa ggtggcggtg gctcgggcgg tgggtgatct 420
ggaggaggtg gagctagcgc ggtccagctg cagcagctctg gacctgagtc ggaaaagcct 480
ggcgttcag tgaagatttc ctgcaaggt tctggttact cattcactgg ctacaatatg 540
aactgggtga agcagaataa tggaaagagc cttgagtga ttggaaatat tgatccttat 600
tatggtggta ctacctacaa ccggaagttc aagggaagc ccacattgac tgtagacaaa 660
tctccagca cagctacat gcagctcaag agtctgacat ctgaggactc tgcagtctat 720
tactgtgcaa gatcggtcgg ccttatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 780
tctcgagcg agcccaaata ttctgacaaa actcacacat ctccaccgtg cccagcacct 840
gaactcctgg gtggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

```

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggtgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagecctccc ageccccate 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc cctgctgga ctccgacggc tctttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1488

```

<210> 26
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

[0040] <400> 26

```

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1           5           10          15

Val Ile Ile Ala Arg Gly Val Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
20          25          30

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr
35          40          45

Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50          55          60

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly
65          70          75          80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
100         105         110

```

	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
			115					120					125			
	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Ala	Ser	Ala	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Ser	Glu	Lys	Pro
	145					150					155					160
	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr
					165					170					175	
	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu
				180					185					190		
	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg
			195					200					205			
	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr
		210					215					220				
[0041]	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr
	225					230					235					240
	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
					245					250					255	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
				260					265					270		
	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
			275					280					285			
	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
		290					295					300				
	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
	305					310					315					320
	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
				325						330					335	
	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser

	340	345	350
	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 355 360 365		
	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 370 375 380		
	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 385 390 395 400		
	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 405 410 415		
	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn 420 425 430		
	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser 435 440 445		
[0042]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg 450 455 460		
	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 465 470 475 480		
	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 485 490 495		
	<210> 27		
	<211> 1503		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> CD37特异性结合蛋白		
	<400> 27		
	atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60		
	gggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgttc agtgaagatt 120		
	tctgcaagg cttctggta ctcattcaet ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180		
	aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatectt attatggtgg tactacctac 240		
	aaccggaagt tcaagggcaa ggcacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300		

	atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc	360
	ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tetcttctgg tggcgggtggc	420
	tccggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag ggggagtgcc tagcgaatt	480
	gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc	540
	tgcgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag	600
	gtctctaggc tcctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aagggaattcc agccagggtc	660
	agtggcagtg gatecgggac agaattcaact ctcaccatca gcagcctaga gectgaagat	720
	tttgcagttt attactgtca acatcatctc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc	780
	aaggtggaaa tcaaaggctc gagegagccc aaatcttctg acaaaactca cactgcccc	840
	ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga cgtcagttct tctctctccc cccaaaaccc	900
	aaggacaccc tcattgatctc cgggacccct gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc	960
	cacgaagacc ctgagggtcaa gtccaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	1020
	aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctctacc	1080
[0043]	gtctctgacc aggactgget gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc	1140
	ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1200
	gtgtacaccc tgcccccatc cgggatgag ctgaccaaga accagggtcag cctgacctgc	1260
	ctgggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1320
	gagaacaact acaagaccac gctctccgtg ctggactccg acggtctctt ctctctctac	1380
	agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtctctct atgctccgtg	1440
	atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1500
	tga	1503

<210> 28

<211> 500

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 28

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ala Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

[0044]

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe
195 200 205

Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
225 230 235 240

	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	
					245					250						255	
	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
			275					280					285				
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
		290					295					300					
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
	305					310					315					320	
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
					325					330					335		
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
				340					345					350			
[0045]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
			355					360					365				
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
		370					375					380					
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
	385					390					395					400	
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
					405					410					415		
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
				420					425					430			
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
		435						440					445				
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
		450					455					460					
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	

465	470	475	480
Met His Glu Ala	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
	485	490	495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 29
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 29
atggaagcac cagcgcagct tetcttcttc etgtactctt ggtcccaga taccaccggt 60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtttttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgccc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagca acagaaacct 180
ggccaggctc etaggtccct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
[0046] aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactcttca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480
gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcaactg gctacaatat gaactgggtg 540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgaccta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagt caagggcaag gccacattga ctgtagaca atcctccagc 660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tetgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720
agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagc 780
gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg 900
accctgagg tcacatgctt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140

atctccaaag ccaaaggcca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaagc 1260
gacatgcceg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccggtgctgg actccgaagg ctctctcttc ctctacagea agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctc gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctcgg ggtaaata 1479

<210> 30
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 30

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

[0047] Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala

101

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

[0049]

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 31

<211> 1479

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 31

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgetactct ggetcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggetcct catctatctt gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggtac cgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420

	ggagctagcg cgggccagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca	480
	gtgaagattt cctgcaaggc ttctgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
	aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcetta ttatgggtgt	600
	actacctaca accggaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccage	660
	acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720
	agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgagc	780
	gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcaccctg gcccagcacc tgaactcctg	840
	ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	900
	acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
	aactggtaag tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag	1020
	tacaacagea cgtaccgtgt ggtcagegtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
	ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccatt cgagaaaacc	1140
	atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatccgg	1200
	gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
[0050]	gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
	cccgtgtgtg actecgaegg etctctcttc ctctacagea agctcaccgt ggacaagagc	1380
	aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	1440
	tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

<210> 32
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 32

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala
130 135 140

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser
145 150 155 160

[0051]

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

[0052]

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210>	33	
<211>	1479	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	CD37特异性结合蛋白	
<400>	33	
	atggaagcac cagcgeaget tctcttcctc ctgtactctt ggtcccaga taccaccggt	60
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
	ctctccigcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagca acagaaacct	180
	ggccaggctc ctaggtcctt catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
	aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
	gaagattttg cagttttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
	gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggtcggggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
	ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggaggtcc	480
	ctgagactct cctgtgcagc ctctggatcc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
[0053]	cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
	actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
	accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
	cgtcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc	780
	gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcctaccgt gccagcacc tgaactcctg	840
	ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccaca aaaccaagg acacctcat gatctcccg	900
	acctctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagtcc	960
	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
	tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtc tgcaccagga ctggctgaat	1080
	ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1140
	atctccaaag ccaaaggcca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg	1200
	gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
	gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct	1320
	cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc	1380
	aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	1440

tacacgcaga agagectctc cctgtctceg ggtaaata

1479

<210> 34

<211> 492

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 34

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

[0054]

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
					245					250					255		
	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
				260					265					270			
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
			275					280					285				
[0055]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
		290					295					300					
	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
	305					310					315					320	
	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
					325					330					335		
	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
				340					345					350			
	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
			355					360					365				
	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
		370					375					380					
	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
	385					390					395					400	
	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	

	405	410	415
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
	420	425	430
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
	435	440	445
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
	450	455	460
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
	465	470	475
			480
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	485	490	

<210> 35
 <211> 1479
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0056]

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 35
 atggaageac cagegcagct tetcttcctc ctgtactctt ggeteccaga taccaccggt 60
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctcaggcga aagagccacc 120
 ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
 ggccaggtct ctaggtcctt catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
 aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggag gtggtggatc tggaggaggt 420
 ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggtcagcc tgggaggtcc 480
 ctgagactct cctgtgcagc ctctggatct accttcagtg gtacaatat gaactgggtc 540
 cggcagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcetta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccg tggtcactgt ctccctcagc 780

```

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccccagcacc tgaactcctg      840
ggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccecaagg acaccctcat gatctcccgg      900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgcccaaga caaagccgcg ggaggagcag     1020
tacaacagea cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggttgaat     1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     1140
atctccaaag ccaaagggca gcccggagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaage     1260
gacatgcctg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1320
cccgtgetgg actecgaagg ctctctcttc ctctacagea agctcaccgt ggacaagagc     1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac     1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga                               1479

```

[0057] <210> 36
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白
 <400> 36

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

	85							90					95				
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	
				100					105					110			
	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	
		130					135						140				
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	
	145					150					155					160	
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
[0058]	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
					245					250					255		
	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	
				260					265					270			
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
			275					280					285				
	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
		290					295					300					
	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
	305					310					315					320	

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

[0059]

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 37

<211> 1476

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 37

atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgtactctt ggtcccaga taccacggt 60

	gaaatttgtg	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccaggcga	aagagccacc	120
	ctctcctgcc	gaacaagtga	aaatgtttac	agctaactag	cctggtacca	acagaaacct	180
	ggccaggetc	ctaggctect	catctatttt	gcaaaaacct	tagcagaagg	aattccagcc	240
	aggttcagtg	gcagtggatc	cgggacagac	ttaactctca	ccatcagcag	cctagagcct	300
	gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacat	cattccgata	atccgtggac	attcggccaa	360
	gggaccaagg	tggaaatcaa	aggtggcggt	ggctcgggcg	gtgggtggatc	tggaggaggt	420
	ggggctagcg	aggtgcagct	ggtggagtct	ggtggagget	tggtcagcc	tggagggtcc	480
	ctgagactct	cctgtgcagc	ctctggatcc	accttcagtg	gctacaatat	gaactgggtc	540
	cgcagatgc	ccgggaaagg	cctggagtgg	atgggcaata	tigatectta	ttatggtggt	600
	actacctaca	accggaagtt	caagggccag	gtcactatct	ccgccgacaa	gtccatcagc	660
	accgcctacc	tgcaatggag	cagcctgaag	gcctcggaca	ccgccatgta	ttactgtgca	720
	cgtcagtcg	gccctatgga	ctactggggc	cgcggcaccc	tggtcactgt	ctcctcgagc	780
	gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tctccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	840
	ggtggaccgt	cagtcttctc	cttcccccca	aaaccaagg	acacctcat	gatctcccgg	900
[0060]	acctctgagg	tcacatgcgt	ggtggtggac	gtgagccacg	aagacctga	ggtcaagttc	960
	aactggtacg	tggacggcgt	ggagggtgcat	aatgccaaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	1020
	tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	1080
	ggcaaggagt	acaagtgcaa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	1140
	atctccaaag	ccaaaggcca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acacctgcc	ccctccccgg	1200
	gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	1260
	gacatgcgcg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	1320
	ccgtgctgg	actcgaacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	1380
	aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggetct	gcacaaccac	1440
	tacacgcaga	agagctcttc	ctgtctctcg	ggtaaa			1476
	<210>	38					
	<211>	492					
	<212>	PRT					
	<213>	人工序列					
	<220>						
	<223>	CD37特异性结合蛋白					

<400> 38

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

[0061]

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

[0062]

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 39
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 39
atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgtactct ggtcccca taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagca acagaaacct 180
[0063] ggccaggctc ctaggtcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgcccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggtcggggc gtggtggatc tggaggaggt 420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggatc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgacctta ttatgggtgt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtactatct ccgccgaca gtccatcagc 660
accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgggcaccc tggtcactgt ctctcagagc 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tggccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttct ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900
accttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960
aactggtaag tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080

```

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccatt egagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaaggcca gcccgcagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaage 1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgaagg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

```

<210> 40
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 40

[0064]

```

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

```

```

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
          20           25           30

```

```

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
          35           40           45

```

```

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50           55           60

```

```

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65           70           75           80

```

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
          85           90           95

```

```

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
          100          105          110

```

```

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
          115          120          125

```

	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu
	130					135						140				
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	Asn
					165					170					175	
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
				180					185					190		
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
			195					200					205			
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
	210						215					220				
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
	225					230					235					240
[0065]	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
					245					250					255	
	Val	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
				260						265				270		
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
			275					280					285			
	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
		290					295					300				
	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
	305					310					315					320
	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
					325					330					335	
	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
				340					345					350		
	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val

	355	360	365	
	Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
	370	375	380	
	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
	385	390	395	400
	Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
		405	410	415
	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
		420	425	430
	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
		435	440	445
	Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
		450	455	460
[0066]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
	465	470	475	480
	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
		485	490	
	<210> 41			
	<211> 1476			
	<212> DNA			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> CD37特异性结合蛋白			
	<400> 41			
	atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc etgctaetct ggctcccaga taccaccggt			60
	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc			120
	ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct			180
	ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc			240
	aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct			300
	gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa			360
	gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt			420

ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgcagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgattctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttaetgtgca	720
cgtcagtcg gccctatgga ctactggggc cgggcacccc tggtcactgt ctctcgagc	780
gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg	840
ggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg	900
acctctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtaagtgc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacctgce ccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaagc	1260
[0067] gacatgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct	1320
ccgtgctgg actecgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa	1476

<210> 42

<211> 492

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 42

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn

	35	40	45
	Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro 50 55 60		
	Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala 65 70 75 80		
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser 85 90 95		
	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser 100 105 110		
	Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly 115 120 125		
	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu 130 135 140		
[0068]	Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser 145 150 155 160		
	Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn 165 170 175		
	Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly 180 185 190		
	Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys 195 200 205		
	Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu 210 215 220		
	Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala 225 230 235 240		
	Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr 245 250 255		
	Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro 260 265 270		

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

[0069]

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 43
 <211> 1476
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 43
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt 60
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
 ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
 ggccaggetc ctaggtcctt catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
 aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
 ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc 480
 ctgagactct cctgtgcagc ctctggatcc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
 [0070] cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
 cgtcagtcg gccctatgga ctactggggc cggcgccacc tggtaactgt ctctcagc 780
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840
 ggtggaccgt cagtcttcct ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg 900
 accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccag aagaccctga ggtcaagtcc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaaggcca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc ccatcccg 1200
 gatgagetga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaage 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 1320
 cccgtgctgg actccgaagg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa

1476

<210> 44

<211> 492

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 44

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

[0071]

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

[0072]

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 45
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列

[0073]

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 45
atggaagecc cagctcagct tctcttcctc ctgctaetct ggetcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtetttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gagcaagtca aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatittt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactetca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcatteactg gtacaaatga gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatactta ttatgggtgt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtactatct ccgcgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720

```

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780
caggagccca aatettctga caaaactcac acatctccac cgtgccccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcage gtctcaccg tcttgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcage ctgacctgcc tggtc aaagg ctctatcca 1260
agegacatcg ccgtggagtg ggagagcaat ggcagccgg agaacaacta caagaccag 1320
cctcccgctg tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgagc tctgcacaac 1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaa at ga 1482

```

[0074]

<210> 46
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 46

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	
				100					105					110			
	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	
		130						135					140				
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	
	145					150					155					160	
	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
[0075]	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
	225					230					235					240	
	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
					245					250					255		
	Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	
				260					265					270			
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
			275					280					285				
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
		290					295					300					
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	

	305		310		315		320
	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys						
	325				330		335
	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu						
	340				345		350
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys						
	355				360		365
	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys						
	370				375		380
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser						
	385				390		395
	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys						
	405				410		415
[0076]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln						
	420				425		430
	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly						
	435				440		445
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln						
	450				455		460
	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn						
	465				470		475
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys						
	485				490		
	<210> 47						
	<211> 1500						
	<212> DNA						
	<213> 人工序列						
	<220>						
	<223> CD37特异性结合蛋白						
	<400> 47						
	aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tcttgetact ctggtccca						60

	gataaccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc	120
	gaaagagcca cctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag	180
	caacagaaac ctggccaggc tcttaggetc ctcacttatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
	ggaattccag ccaggttcag tggcagtggg tccgggacag acttactct caccatcagc	300
	agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat taetgtcaac atcattecca taatccgtgg	360
	acatteggcc aagggaacca ggtggaaatc aaaggtggcg geggtcggg cgggtggtgga	420
	tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
	cccggagagt ctctgaagat ttctgttaag ggatccggtt actcatteac tggctacaat	540
	atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctcagat ggatgggcaa tattgatcct	600
	tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac	660
	aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
	tattactgtg cagctcagt cggcccttct gactactggg gccagggcac cctggtcact	780
	gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccc	840
	gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	900
[0077]	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	960
	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtggag tgcataatgc caagacaaag	1020
	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtectcac cgtcctgcac	1080
	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc	1140
	cccategaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtea gcctgacctg cctgggtcaaa	1260
	ggcttctatc caagegacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1320
	tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggtcct tcttctcta cagcaagctc	1380
	accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag	1440
	gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga	1500
	<210> 48	
	<211> 493	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> CD37特异性结合蛋白	

<400> 48

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

[0078]

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

[0079]

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<400> 50

000

<210> 51

<211> 1381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

[0080]

<400> 51

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggtcccca 60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccagge 120
gaaagagecca cctctcctg ccgagcaagt gaaaatgitt acagctactt agcctggtae 180
caacagaaac ctggccagge tctaggctc ctcctctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggg tccgggacag acttactct caccatcage 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaate aaaggtggcg gtggctcggg cgggtgtgga 420
tctggaggag gtgggaccg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatecgggt actcattcac tggtacaaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccggaag gccctcgagt ggatgggcaa tattgatcct 600
tattatgggt gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgcatg 720
tattactgtg cacgtcagt cggcccttcc gactcctggg gccagggcac cctggtcact 780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca 840

```

gcacctgaac tcttggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgattt cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctctac cgctctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 1260
ggctttctatc caagegacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgctctccgt getggactcc gacggctect tcttctctta cagcaagctc 1380
a 1381

```

<210> 52
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0081] <220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 52

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser

	100	105	110
	Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly 115 120 125		
	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu 130 135 140		
	Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser 145 150 155 160		
	Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn 165 170 175		
	Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly 180 185 190		
	Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys 195 200 205		
[0082]	Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu 210 215 220		
	Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala 225 230 235 240		
	Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr 245 250 255		
	Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser 260 265 270		
	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu 275 280 285		
	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu 290 295 300		
	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys 305 310 315 320		
	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys 325 330 335		

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

[0083]

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 53
<400> 53
000

<210> 54
<400> 54
000

<210> 55
<400> 55
000

<210> 56

	<400>	56
	000	
	<210>	57
	<400>	57
	000	
	<210>	58
	<400>	58
	000	
	<210>	59
	<400>	59
	000	
	<210>	60
	<400>	60
	000	
	<210>	61
	<211>	11
	<212>	PRT
[0084]	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	61
	Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala	
	1	5 10
	<210>	62
	<211>	11
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	62
	Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala	
	1	5 10
	<210>	63
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 63

Gly Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 64

Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

[0085]

<220>

<223> CDR

<400> 65

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 66

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 67

<211> 7

	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	67
	Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr	
	1	5
	<210>	68
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	68
	Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser	
	1	5
[0086]	<210>	69
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	69
	Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr	
	1	5
	<210>	70
	<400>	70
	000	
	<210>	71
	<400>	71
	000	
	<210>	72
	<400>	72
	000	
	<210>	73
	<400>	73
	000	
	<210>	74

	<400> 74 000	
	<210> 75 <400> 75 000	
	<210> 76 <400> 76 000	
	<210> 77 <400> 77 000	
	<210> 78 <400> 78 000	
	<210> 79 <211> 1500 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> CD37特异性结合蛋白	
[0087]	<400> 79 aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag ettetettcc tccctgctact ctggetecca 60 gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tetccagcca ccctgtcttt gtetccagge 120 gaaagagcca ccctctectg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag 180 caacagaaac ctggccagge tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240 ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300 agcctagage ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360 acattcggcc aagggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggetcggg cgggtggtgga 420 tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480 cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggtacaaat 540 atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctgagt ggatgggcaa tattgatcct 600 tattatgggt gtactacctt caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660 aagtcacatc gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720 tattactgtg cacgtcagt cggcccttgc gacctctggg gcagaggcac cctgggtcact 780 gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc 840	

```

gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca ggtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactgge tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagec 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtea gectgacctg cctggtcaaa 1260
ggctttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacea cgcctcccggt gctggactcc gacggetcct tcttctctta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1500

```

<210> 80
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0088]

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 80

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
145 150 155 160

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

[0089]

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

[0090]

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 81

<211> 1494

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 81

aagcttgccg ccattggaage cccagctcag ctctctctcc tctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccagge 120

	gaaagagcca cctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctacit agcctggtag	180
	caacagaaac ctggccagge tctaggetc ctcattctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
	ggaattccag ccaggttcag tggcagtggg tccgggacag acttcaetct caccatcage	300
	agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
	acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga	420
	tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
	cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tagctacaat	540
	atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgaggt ggatgggcaa tattgatcct	600
	tattatgggt gtactaacta cggccagaag ttccagggcc aggtcactat ctccgccgac	660
	aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
	tattactgtg cacgetcagt eggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggctact	780
	gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccc	840
	gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc	900
	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	960
[0091]	cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgaggag tgcataatgc caagacaaag	1020
	cgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac egtgtggtca ggcctctcac cgtcctgac	1080
	caggactgge tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc	1140
	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa	1260
	ggtttctatc caagcgacat cggcgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1320
	tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagetc	1380
	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1440
	gctctgcaca accactacac gcagaagage ctctccctgt ctccgggtaa atga	1494
	<210> 82	
	<211> 493	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> CD37特异性结合蛋白	
	<400> 82	

	Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro	
	1				5					10					15		
	Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	
				20					25					30			
	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	
			35					40					45				
	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	
	50						55					60					
	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	
	65					70					75					80	
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
				85						90					95		
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	
			100						105					110			
[0092]	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu	
		130					135					140					
	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	
	145					150					155				160		
	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr	Asn	
					165					170					175		
	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	
				180					185					190			
	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	
		195						200					205				
	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	
		210					215					220					
	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	

225	230	235	240
Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr	245	250	255
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser	260	265	270
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu	275	280	285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	290	295	300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys	305	310	315
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	325	330	335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	340	345	350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	355	360	365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys	370	375	380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser	385	390	395
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys	405	410	415
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln	420	425	430
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly	435	440	445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln	450	455	460

[0093]

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 83
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> CD37特异性结合蛋白

[0094] <400> 83
aagcttgccg ccattggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggtccca 60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccagge 120
gaaagagcca cctctctctg ccgagcaagt gagaatgttt acagctactt agcctggtac 180
caacagaaac ctggccaggc tctagcctc ctcctctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240
gggattccag ccagattcag tggcagtggc tccgggacag acttcaactc caccatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420
tctggaggag gtgggagcgg aggaggagct agcgagggtc agctggtgca gtctggagca 480
gaggtgaaaa agcccggaga gtctctgaag atttctgtta agggatccgg ttactcattc 540
actggtctaca atatgaactg ggtgcgccag atgcccgga aaggcctcga atggatgggc 600
aatattgatc cttattatgg tggctactacc tacaaccgga agttcaaggg ccaggctact 660
atctccgcgc acaagtcctat cagcaccgcc tacctgcaag gagcagcctg aaggcctcgg 720
acaccgccat gtattactgt gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca 780
ccctggteac tgtctcgagt tgtccaccgt gccagcacc tgaactcctg ggtggaccgt 840
cagtcttctc ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg 900
tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg 960
tggaaggcgt ggagggtgat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca 1020
cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggagt 1080
acaagtgeaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccct cgagaaaacc atctccaaag 1140

```

ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga 1200
ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggett ctatccaage gacatgcgag 1260
tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg 1320
actccgaagg ctctttcttc ctctacagca agctcacctt ggacaagagc aggtggcagc 1380
aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggetct gcacaaccac tacacgcaga 1440
agagcctctc cctgtctccg ggtaaataac tctaga 1476

```

<210> 84
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 84

```

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

```

[0095] Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

```

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

```

```

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

```

```

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

```

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

```

```

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
100 105 110

```

```

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

```

```

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

```

Gly Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145 150 155 160

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
165 170 175

Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
195 200 205

Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
210 215 220

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
245 250 255

[0096]

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

[0097]

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 85

<211> 1494

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 85

aagcttgccg ccatggaage cccagctcag cttctcttcc tctgctact ctggtccca 60

gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccageca cctgtcttt gtctccagge 120

gaaagageca cctctcctg cegaacaagt gaaaatgitt acagctactt agcctggtac 180

caacagaaac ctggccagge tctaggetc ctcctctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240

ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcaactc caccatcagc 300

agcctagage ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360

acattcggcc aagggaacca ggtggaaatc aaagggtggc gtggctcggg cgggtggtgga 420

tctggaggag gtgggaccgg tgagggtcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480

	cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccgggtt actcattcac tggtacaaat	540
	atgaactggg tgcgccagat gcccggaagaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct	600
	tattatgggt gtaetaccta caaccggaag ttcaagggtc aggtcactat ctccgccgac	660
	aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
	tattactgtg cacgetcagt cgccctatg gactactggg gccggggcac cctgggtcaat	780
	gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc	840
	gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc	900
	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac	960
	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020
	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgggtc gctcctcac cgtcctgcac	1080
	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccgacc	1140
	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
	ctgcccccat cccgggatga gtgaccaag aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa	1260
[0098]	ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1320
	tacaagacca cgcctccgt gtggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc	1380
	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatcatgag	1440
	gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga	1494

<210> 86

<211> 493

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 86

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
50						55					60				
Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70					75					80
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
				85					90					95	
Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
			100					105					110		
Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu
		130				135						140			
Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser
145					150					155					160
Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
				165					170					175	
Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
			180					185					190		
Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
		195					200					205			
Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
	210					215					220				
Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
225					230					235					240
Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				245					250					255	
Val	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser
			260					265					270		

[0099]

	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
			275					280					285				
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
		290					295					300					
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
	305					310					315					320	
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
					325					330					335		
	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
				340					345					350			
	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
		355						360					365				
	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	
		370					375					380					
[0100]	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	
	385					390					395					400	
	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	
					405					410					415		
	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	
				420					425					430			
	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	
			435					440					445				
	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	
		450					455					460					
	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	
	465					470					475					480	
	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
					485					490							
<210>	87																

<211>	1494	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	CD37特异性结合蛋白	
<400>	87	
	aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctcttcc tectgtact ctggctccca	60
	gataccaccg gtgaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc	120
	gaaagagcca cctctctctg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac	180
	caacagaaac ctggccaggc tcttaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
	ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcaactc caccatcagc	300
	agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat taactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
	acattcggcc aagggacca ggtggaaatc aaagggtggc gtggctcggg cgggtggtgga	420
	tctggaggag gtggggctag cgagggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
	cccgagagct ctctgaggat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggtacaat	540
	atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct	600
[0101]	tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac	660
	aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
	tattactgtg caegetcagt cgccctatg gactactggg gccgggcac cctggctact	780
	gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaacte acacatctcc accgtgcccc	840
	gcacctgaac tcttggtg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc	900
	ctcatgatct cccggaecce tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	960
	cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020
	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	1080
	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc	1140
	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
	ctgcccccat cccgggatga gtgaccaag aaccaggctc gectgaactg cctggtcaaa	1260
	ggcttctatc caagegacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1320
	tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gaeggtcct tcttctcta cagcaagctc	1380
	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1440
	gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga	1494

<210> 88
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 88

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

[0102] Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
 130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
 145 150 155 160

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

	180	185	190
	Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys 195 200 205		
	Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu 210 215 220		
	Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala 225 230 235 240		
	Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr 245 250 255		
	Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser 260 265 270		
	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu 275 280 285		
[0103]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu 290 295 300		
	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys 305 310 315 320		
	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys 325 330 335		
	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu 340 345 350		
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys 355 360 365		
	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys 370 375 380		
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser 385 390 395 400		
	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys 405 410 415		

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 89
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

[0104]

<400> 89
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgteccaccgt gccca

45

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 90

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 91
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 91

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca

45

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 92

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 93
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 93

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gctca

45

[0105]

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 94

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 95
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 95

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccga gctca

45

<210> 96
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 96

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 97

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0106]

<220>
<223> 铰链区

<400> 98

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 99
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 99

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gctca

45

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 100

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 101

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 101

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tetccaccgt gccc

45

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 102

[0107]

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 103

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 103

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tetccaccgt gctca

45

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 104

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 105
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 105
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca

45

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 106

Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10					15

[0108]

<210> 107
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 107
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca

45

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 铰链区

<400> 108

Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Ser
1				5					10					15

<210> 109
<211> 45
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 109

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 110

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 111

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

[0109]

<220>

<223> 铰链区

<400> 111

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gctca

45

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 112

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 115

Val	Pro	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Pro	Ser	Pro	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Pro
1				5				10						15	

Ser Pro Ser

<210> 116
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 116

[0110] Val Pro Pro Pro Pro Pro
1 5

<210> 117
 <211> 186
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 117

gagctcaaaa	ctcctctcgg	ggatacagacc	catacgtgtc	cccgtgtgcc	tgaaccgaag	60
tcttgcgata	cgcctccgcc	atgtccacgg	tgcccagagc	ccaaatcatg	cgatacgecc	120
ccaccgtgtc	cccgtgtgcc	tgaaccaaag	tcattgcgata	cccaccacc	atgtccaaga	180
tgccca						186

<210> 118
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 118

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 119

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

[0111]

<400> 119

gagcccaaat cttctgacac acctccccca tgcccaeggt gcccc

45

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 120

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
1 5 10 15

<210> 121

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 121

gagcccaaat cttgtgacac acctccccca tccccacggt cccca

45

<210> 122
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 122

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 123
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 123
 gagcccaaat cttctgacac acctccccca tccccacggt cccca

45

[0112]

<210> 124
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 124

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 125
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 125
 gagcccaaat cttgtgacac acctccccca tccccacggt gccca

45

<210> 126
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 126

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Ser	Pro	Arg	Cys	Pro
1				5					10					15

<210> 127

<211> 58

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 铰链区

<400> 127

Glu	Ser	Pro	Lys	Ala	Gln	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Ala	Gln	Pro	Gln
1				5					10					15	

Ala	Glu	Gly	Ser	Leu	Ala	Lys	Ala	Thr	Thr	Ala	Pro	Ala	Thr	Thr	Arg
			20					25					30		

[0113]	Asn	Thr	Gly	Arg	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	Glu	Lys	Glu	Lys	Glu
			35				40					45				

Glu	Gln	Glu	Glu	Arg	Glu	Thr	Lys	Thr	Pro
	50					55			

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 128

Arg	Thr	Ser	Gln	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 129

Arg	Thr	Ser	Glu	Ser	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 130

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

[0114] <400> 131

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 132

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Tyr	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 133

Ser Tyr Met Asn Met
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 134

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 135

[0115]

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 136

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 137

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 138

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0116]

<220>
<223> CDR

<400> 139

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 141
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 142
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 142

[0117]

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 143
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 143

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 144
<211> 30

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 144

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
20 25 30

<210> 145
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 145

[0118] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 146
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 147
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 147

Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
1				5					10				

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 150

[0119]	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
	1				5					10				

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 151

Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
1				5					10				

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 154

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 155
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 155

[0120]

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 156
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 156

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 157
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 157

Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
1				5					10					15	

Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr
			20					25					30		

<210> 158

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 158

Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

[0121]

Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 159

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 159

His	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 160

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 160

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 161

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

[0122]

<220>

<223> 框架区

<400> 162

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 163

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

	<400>	165	
	000		
	<210>	166	
	<400>	166	
	000		
	<210>	167	
	<400>	167	
	000		
	<210>	168	
	<211>	11	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	框架区	
	<400>	168	
	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	1	5	10
	<210>	169	
	<211>	11	
[0123]	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	框架区	
	<400>	169	
	Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	1	5	10
	<210>	170	
	<211>	23	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	框架区	
	<400>	170	
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
	1	5	10 15
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys		
		20	

<210> 171
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 171

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 172
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 172

[0124] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 173
<400> 173
000

<210> 174
<400> 174
000

<210> 175
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 175

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 176
<400> 176
000

<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 177

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

[0125]

<210> 178
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 178

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
20

<210> 179
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 179

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 180
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 180

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

[0126] <210> 181
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 182

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<400> 183
000

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 184

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 185

[0127]

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 186

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 187

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 188

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 189
<400> 189
000

<210> 190
<400> 190
000

[0128] <210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 191

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 192
<400> 192
000

<210> 193
<400> 193
000

<210> 194
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 194

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 195

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

[0129]

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 196

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 197

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 198
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 198

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

[0130] <210> 199
<400> 199
000

<210> 200
<400> 200
000

<210> 201
<400> 201
000

<210> 202
<400> 202
000

<210> 203
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 203

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 205

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

[0131]

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 206

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 框架区

<400> 207

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 208

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 208

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 209

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

[0132]

<210> 210
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 框架区

<400> 210

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 211

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 212
<211> 7

	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	212
	Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr	
	1 5	
	<210>	213
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	213
	Ser Val Gly Pro Met Asp Val	
	1 5	
[0133]	<210>	214
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	214
	Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser	
	1 5	
	<210>	215
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	CDR
	<400>	215
	Ser Val Gly Pro Phe Asp Pro	
	1 5	
	<210>	216
	<211>	7
	<212>	PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 216

Ser Val Gly Pro Phe Gln His
1 5

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 217

Ser Val Gly Pro Phe Asp Val
1 5

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

[0134] <213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 218

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ile
1 5

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 219

Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu
1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR

<400> 220

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 221

<211> 1530

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 221

[0135]

```

aagcttgccg ccattggaagc cccagctcag cttctcttcc tctgtctact ctggtcccca      60
gataccaccg gagaggtgca gctgggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccgagag      120
tctctgaaga ttctctgtaa gggtctccgt tactcattca ctggctacaa tatgaactgg      180
gtgcgccaga tgcccggaag aggcctcgag tggatgggca atattgatcc ttattatggt      240
ggtactacct acaaccggaa gttcaagggc caggtcacta tctccgccga caagtcacac      300
agcaccgcct acctgcaatg gacgagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt      360
gcacgctcag tcggcccttt cgactccctg gccagggca ccttggtcac tgtctctctt      420
gggggtggag gctctgggtg cgggtgctct ggccgaggtg gatccggtgg cggeggatct      480
ggcggggggtg gctctgaaat tgtgttgaca cagtctccag ccacctgtc ttgtctccca      540
ggcgaaagag ccacctctc ctgccgagca agtgaaaatg ttacagcta cttagcctgg      600
taccaacaga aacctggcca ggtccttagg ctctctatct attttgcaaa aaccttagca      660
gaaggaattc cagccaggtt cagtggcagt ggctccggga cagaattcac tctaccacac      720
agcagcctag agcctgaaga ttttgagtt tattactgtc aacatcattc cgataatccg      780
tgacattcgg gccaaaggac caaggtggaa atcaaagggtg atcaggagcc caaatcttct      840
gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc      900
ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggteaca      960
tgctgggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac     1020
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac     1080
cgtgtggtca gcgtctctac cgtctctcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag     1140

```

```

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa    1200
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag    1260
aaccaggtca gcttgacctg cctggtcaaa ggtttctatc caagegacat cgccgtggag    1320
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc    1380
gacggtectt ttttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg    1440
aacgttttct catgtccgtg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc    1500
ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga    1530

```

<210> 222
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 222

[0136]

```

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

```

```

Asp Thr Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20           25           30

```

```

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
35           40           45

```

```

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
50           55           60

```

```

Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr
65           70           75           80

```

```

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
85           90           95

```

```

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
100          105          110

```

```

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln
115          120          125

```

	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	145					150					155					160	
	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
					165					170					175		
	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	
				180					185					190			
	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	
			195					200					205				
	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	
	210						215					220					
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	
	225					230					235					240	
[0137]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	
				245						250					255		
	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Asp	Gln	Glu	
			260						265					270			
	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			275					280					285				
	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	290					295						300					
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
	305				310						315					320	
	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
				325						330					335		
	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
			340						345					350			
	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	

	355	360	365
	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu 370 375 380		
	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg 385 390 395 400		
	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys 405 410 415		
	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 420 425 430		
	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 435 440 445		
	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser 450 455 460		
[0138]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser 465 470 475 480		
	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser 485 490 495		
	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 500		
	<210> 223 <211> 23 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 连接子序列		
	<400> 223 Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser 1 5 10 15 Val Ile Ile Ala Arg Gly Val 20		
	<210> 224 <211> 20 <212> PRT <213> 人工序列		

<220>

<223> 连接子序列

<400> 224

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5				10						15	
Asp	Thr	Thr	Gly												
			20												

<210> 225

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子序列

<400> 225

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser
1				5				10						15	

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

[0139]

<220>

<223> 连接子序列

<400> 226

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser
1				5				10						15	

<210> 227

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子序列

<400> 227

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser
1				5				10						15	

<210> 228

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子序列

<400> 228
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly
 1 5 10 15

<210> 229
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 连接子序列

<400> 229
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

<210> 230
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

[0140]

<400> 230
 Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5

<210> 231
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

<400> 231
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 232
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

<400> 232
 Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys

1	5	10	15
Pro			

<210> 233
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

<400> 233															
Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys
1				5					10					15	
Pro															

<210> 234
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

[0141] <400> 234

Gly	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro
1				5					10					15	
Cys	Pro														

<210> 235
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链序列

<400> 235															
Gly	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro
1				5					10					15	
Cys	Pro														

<210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 可变轻链区

<400> 236

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
          35           40           45
Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变轻链区

<400> 237

[0142]

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 238

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变轻链区

<400> 238

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

```


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 241
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可变重链区

<400> 241
Ala Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110
[0144] Thr Val Ser Ser
115

<210> 242
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可变重链区

<400> 242
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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
50 55 60
Lys 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 Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 243
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 可变重链区

<400> 243
 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 Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Ser Val Gly Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

[0145]

<210> 244
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 可变重链区

<400> 244
 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 Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 245
 <211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变重链区

<400> 245

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	Gly	Tyr
			20					25					30		
Asn	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	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	Ser	Val	Gly	Pro	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105						110	
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 246

<211> 217

<212> PRT

[0146] <213> 人工序列

<220>

<223> 人IgG1 CH2和CH3区

<400> 246

Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15	
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20					25					30		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		35					40					45			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	50					55					60				
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
65					70					75				80	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
				85					90					95	
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
			100					105					110		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
		115					120					125			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
		130				135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155				160	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
				165					170					175	
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val

			180					185						190			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln		
		195					200					205					
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
	210					215											

<210> 247

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 247

	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
	1				5					10					15		
	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	
			20					25					30				
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val	
		35					40					45					
	Ser	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60							
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
	65				70					75					80		
	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	
				85					90					95			
[0147]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
			100						105				110				
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Ala	Val	Gln	Leu	Gln	
		115					120					125					
	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Ser	Glu	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	
	130					135					140						
	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	
	145				150					155					160		
	Lys	Gln	Asn	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	
				165					170					175			
	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	
		180						185					190				
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Lys	Ser	
		195					200					205					
	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly	
	210					215					220						
	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp	
	225				230					235						240	
	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	
				245					250					255			
	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
		260					265						270				
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
		275					280						285				
	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
	290					295					300						
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
	305				310					315					320		
	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	

```

          325          330          335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
          340          345          350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
          355          360          365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
          370          375          380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385          390          395          400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
          405          410          415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
          420          425          430
Tyr Scr Lys Leu Thr Val Asp Lys Scr Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
          435          440          445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
          450          455          460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465          470

```

<210> 248

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

[0148]

<400> 248

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1          5          10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
          20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35          40          45
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
          100          105          110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
          115          120          125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
          130          135          140
Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
145          150          155          160
Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
          165          170          175
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
          180          185          190
Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
          195          200          205
Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly

```

210 215 220
 Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

[0149]

<210> 249
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 249
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

				100					105					110			
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	
				115					120					125			
	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	
				130					135					140			
	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	
	145					150						155				160	
	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	
					165						170				175		
	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Gln	Val	Thr	
				180							185				190		
	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	
				195										200			
	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly	
				210										215			
	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp	
	225					230						235				240	
	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	
					245						250				255		
	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
				260							265				270		
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
				275										280			
	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				290				295					300				
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
	305					310						315				320	
[0150]	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
					325						330				335		
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
				340						345				350			
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
				355					360					365			
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
				370				375					380				
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
	385					390						395				400	
	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
				405							410				415		
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				420							425				430		
	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
				435					440					445			
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				450			455					460					
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
	465					470											

<210> 250

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 250	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr	
20 25 30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
35 40 45	
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
50 55 60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
65 70 75 80	
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp	
85 90 95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser	
100 105 110	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val	
115 120 125	
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser	
130 135 140	
Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val	
145 150 155 160	
Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro	
165 170 175	
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr	
180 185 190	
Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser	
195 200 205	
Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly	
210 215 220	
Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp	
225 230 235 240	
Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro	
245 250 255	
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
260 265 270	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
275 280 285	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
290 295 300	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
305 310 315 320	
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
325 330 335	
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
340 345 350	
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
355 360 365	
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
370 375 380	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
385 390 395 400	
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
405 410 415	
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu	
420 425 430	
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	
435 440 445	

[0151]

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 251
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 251
 Ala Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 145 150 155 160
 Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu
 180 185 190
 Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 245 250 255
 His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 260 265 270
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 275 280 285
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 290 295 300
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 305 310 315 320
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 325 330 335

[0152]

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 340 345 350
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 355 360 365
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 370 375 380
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 385 390 395 400
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 405 410 415
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 420 425 430
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 435 440 445
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 450 455 460
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475 480

<210> 252

<211> 472

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

[0153]

<400> 252

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala Val Gln Leu Gln
 115 120 125
 Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 180 185 190
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220

Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 [0154] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 253

<211> 483

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 253

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 Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115					120					125				
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	
		130					135					140					
	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	
	145					150					155					160	
	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	
				165					170						175		
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	
				180					185					190			
	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
			195					200					205				
	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	
		210					215					220					
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	
	225					230					235					240	
	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Asp	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	
				245						250					255		
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	
				260					265					270			
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	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		
[0155]	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	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
	385					390					395					400	
	Leu	Thr	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	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
			420						425					430			
	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	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> 254

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 254
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 [0156] Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 255
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 256
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

[0157] <400> 256
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 257
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 258
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 258
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 259
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 259
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 260
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 260
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro
 1 5 10 15

[0158]

<210> 261
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 铰链区

<400> 261
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 262
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 262
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn
 35 40 45
 Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

212

<210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 263
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 1 5 10

<210> 264
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 264
 Cys Pro Pro Cys
 1

<210> 265
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 265
 Gly Thr Cys Tyr
 1

[0160]

<210> 266
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 266
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140

Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 [0161] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 267

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 267

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30

[0162]

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Met Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 268
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CD37特异性结合蛋白

<400> 268

[0163] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

370	375	380
Thr Lys Asn Gln Val Ser	Leu Thr Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro
385	390	395
Ser Asp Ile Ala Val Glu	Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu Asn Asn
405	410	415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro	Val Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe Phe Leu
420	425	430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val	Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly Asn Val
435	440	445
Phe Ser Cys Ser Val Met	His Glu Ala Leu His	Asn His Tyr Thr Gln
450	455	460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser	Pro Gly Lys	
465	470	

<210> 269

<211> 473

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD37特异性结合蛋白

<400> 269

	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
	1 5 10 15
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
	20 25 30
[0164]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
	35 40 45
	Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
	65 70 75 80
	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
	85 90 95
	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
	100 105 110
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
	115 120 125
	Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
	130 135 140
	Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
	145 150 155 160
	Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
	165 170 175
	Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
	180 185 190
	Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
	195 200 205
	Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
	210 215 220
	Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp
	225 230 235 240
	Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
	245 250 255
	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

<221> 变体
<222> 12
<223> Xaa = Glu或Lys

<220>
<221> 变体
<222> 18
<223> Xaa = Val或Leu

<220>
<221> 变体
<222> 24
<223> Xaa = Ala或Gly

<220>
<221> 变体
<222> 38
<223> Xaa = Lys或Arg

<220>
<221> 变体
<222> 40
<223> Xaa = Asn或Met

<220>
<221> 变体
<222> 41
<223> Xaa = Asn或Pro

[0166]
<220>
<221> 变体
<222> 44
<223> Xaa = Ser或Gly

<220>
<221> 变体
<222> 48
<223> Xaa = Ile或Met

<220>
<221> 变体
<222> 67
<223> Xaa = Lys或Gln

<220>
<221> 变体
<222> 68, 72
<223> Xaa = Ala或Val

<220>
<221> 变体
<222> 70
<223> Xaa = Leu或Ile

<220>
<221> 变体
<222> 71, 91

- <223> Xaa = Thr或Ser
- <220>
<221> 变体
<222> 76
<223> Xaa = Ser或Ile
- <220>
<221> 变体
<222> 81
<223> Xaa = Met或Leu
- <220>
<221> 变体
<222> 83
<223> Xaa = Leu或Trp
- <220>
<221> 变体
<222> 84
<223> Xaa = Lys或Ser
- <220>
<221> 变体
<222> 87
<223> Xaa = Thr或Lys
- [0167] <220>
<221> 变体
<222> 88
<223> Xaa = Ser或Ala
- <220>
<221> 变体
<222> 89
<223> Xaa = Glu或Ser
- <220>
<221> 变体
<222> 93
<223> Xaa = Val或Met
- <220>
<221> 变体
<222> 103
<223> Xaa = Met或Phe
- <220>
<221> 变体
<222> 105
<223> Xaa = Tyr或Ser
- <220>
<221> 变体
<222> 111
<223> Xaa = Ser或Leu

<400> 270
 Xaa Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Xaa Lys Ile Ser Cys Lys Xaa Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Lys Xaa Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Asp Lys Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Xaa Gln Xaa Xaa Ser Leu Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Gly Pro Xaa Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 271
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 共有轻链序列

[0168]

<220>
 <221> 变体
 <222> 1
 <223> Xaa = Asp或Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> 3
 <223> Xaa = Gln或Val

<220>
 <221> 变体
 <222> 4
 <223> Xaa = Met或Leu

<220>
 <221> 变体
 <222> 13
 <223> Xaa = Ala或Leu

<220>
 <221> 变体
 <222> 15
 <223> Xaa = Val或Pro

<220>
 <221> 变体
 <222> 18
 <223> Xaa = Thr或Arg

- <220>
<221> 变体
<222> 19
<223> Xaa = Val或Ala
- <220>
<221> 变体
<222> 21
<223> Xaa = Ile或Leu
- <220>
<221> 变体
<222> 22, 72
<223> Xaa = Thr或Ser
- <220>
<221> 变体
<222> 25
<223> Xaa = Thr或Ala
- <220>
<221> 变体
<222> 40
<223> Xaa = Gln或Pro
- [0169] <220>
<221> 变体
<222> 42
<223> Xaa = Lys或Gln
- <220>
<221> 变体
<222> 43, 60
<223> Xaa = Ser或Ala
- <220>
<221> 变体
<222> 45
<223> Xaa = Gln或Arg
- <220>
<221> 变体
<222> 48, 58
<223> Xaa = Val或Ile
- <220>
<221> 变体
<222> 49
<223> Xaa = Ser或Tyr
- <220>
<221> 变体
<222> 70
<223> Xaa = Gln或Asp
- <220>
<221> 变体

<222> 74
 <223> Xaa = Lys或Thr

<220>
 <221> 变体
 <222> 79
 <223> Xaa = Gln或Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> 83
 <223> Xaa = Ser或Phe

<220>
 <221> 变体
 <222> 84
 <223> Xaa = Gly或Ala

<220>
 <221> 变体
 <222> 85
 <223> Xaa = Ser或Val

<220>
 <221> 变体
 <222> 87
 <223> Xaa = Phe或Tyr

[0170] <220>
 <221> 变体
 <222> 100
 <223> Xaa = Gly或Gln

<220>
 <221> 变体
 <222> 103
 <223> Xaa = Glu或Lys

<220>
 <221> 变体
 <222> 104
 <223> Xaa = Leu或Val

<400> 271
 Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Xaa Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Arg Xaa Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa
 35 40 45
 Xaa Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Ser Ser Leu Xaa Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Xaa Xaa Glu Ile Lys

	100	105
	<210> 272 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 连接子肽 <400> 272 Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 <210> 273 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 连接子肽 <400> 273 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10	
[0171]	<210> 274 <211> 15 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 连接子肽 <400> 274 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10 15 <210> 275 <211> 20 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 连接子肽 <400> 275 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15 Gly Gly Gly Ser 20 <210> 276 <211> 4 <212> PRT	

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 276

Gly Ser Gly Ser
1

<210> 277

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 277

Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0172]

<220>

<223> 连接子肽

<400> 278

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 279

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 279

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 280

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 280
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 281
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

[0173] <400> 282
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 283
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 284
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 284
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 285
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 286
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 286
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

[0174]

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 287
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 288
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 连接子肽

<400> 288
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 289
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 289

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 290

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 290

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 291

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

[0175]

<220>

<223> 连接子肽

<400> 291

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 292

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

<400> 292

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 293

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 连接子肽

[0176] <400> 293
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

重链	
G28-1	FR1..... CDR1 FR2..... CDR2
CAS-024	AVQLQSGPESEKPGASVKISKASGYST GYNMN WVKQNNKGSLEWIG NIDFYGGTTYNRKFKG
共有的	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYST GYNMN WVRQMPCKGLEWNG NIDFYGGTTYNRKFKG
	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISK-SGYSST GYNMN WV-Q--GK-LEW-G NIDFYGGTTYNRKFKG
G28-1	FR3..... CDR3 FR4...
CAS-024	KATLVDKSSSTAYINQLKSLTSEDSAVIYCAR SVGPMDY WQGTSTVTVSS
共有的	QVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYIYCAR SVGPFDS WQGTILVTVSS
	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YIYCAR SVGP-D- WQGT-VTVSS
轻链	
G28-1	FR1..... CDR1 FR2..... CDR2
CAS-024	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RTSENVYSYLA WYQKQKSPQLLVS FAKTLAE
共有的	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVYSYLA WYQKQKQAPHLIIY FAKTLAE
	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C R-SENVYSYLA WYQK-G--P-LL-- FAKTLAE
G28-1	FR3..... CDR3 FR4...
CAS-024	GVPSRFSGSGCTQFSLKISSLPEDSGSYFC QHSDNFWT FGGGTELEIK
共有的	GIPARFSGSGGIDFTLTISLSEPEDPAVIYC QHSDNFWT FGQGTKVEIK
	G-P-RFSGSGCT-F-L-L-ISSL-PED---Y-C QHSDNFWT FG-GT--EIK

图1

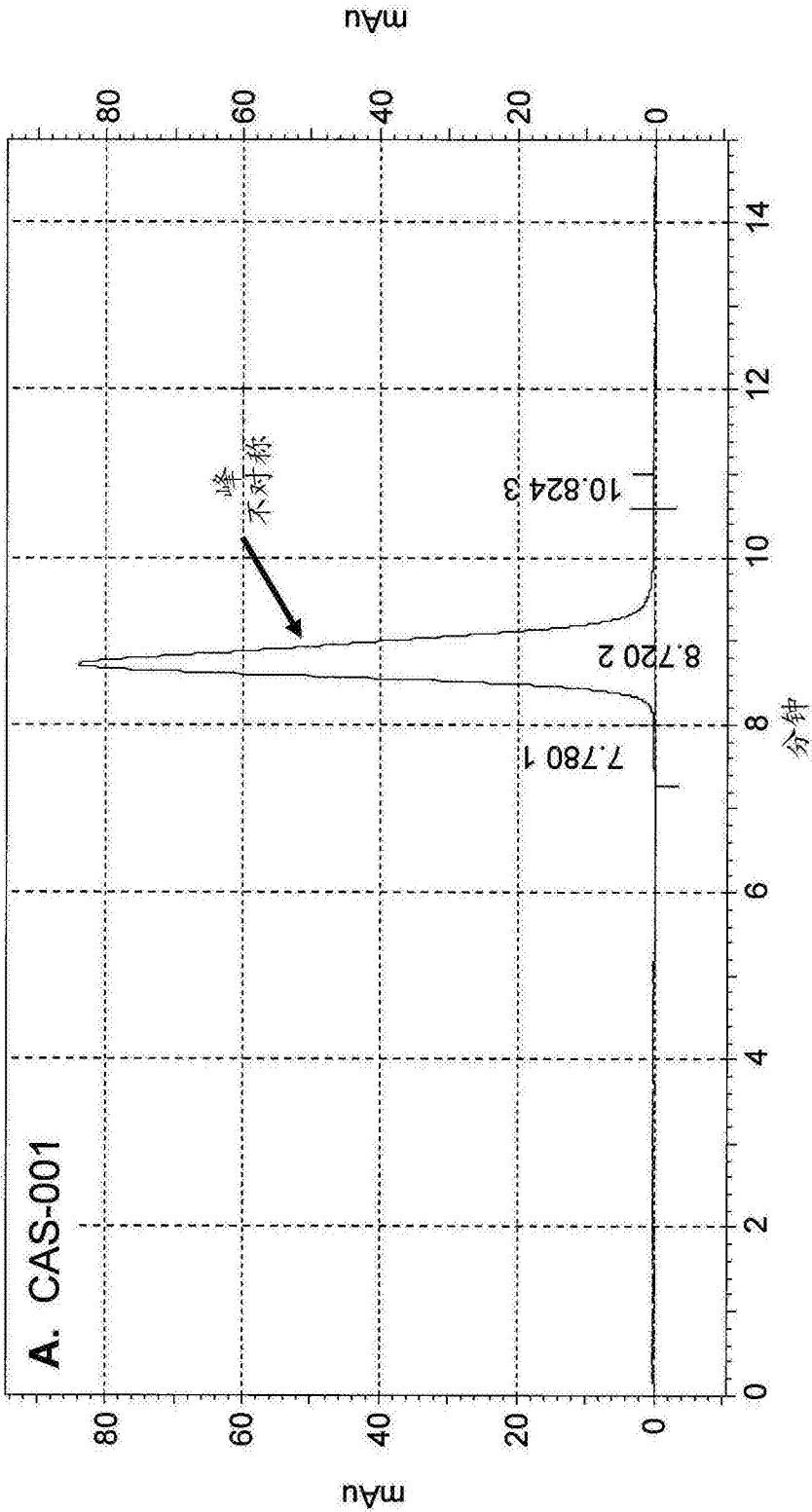


图2A

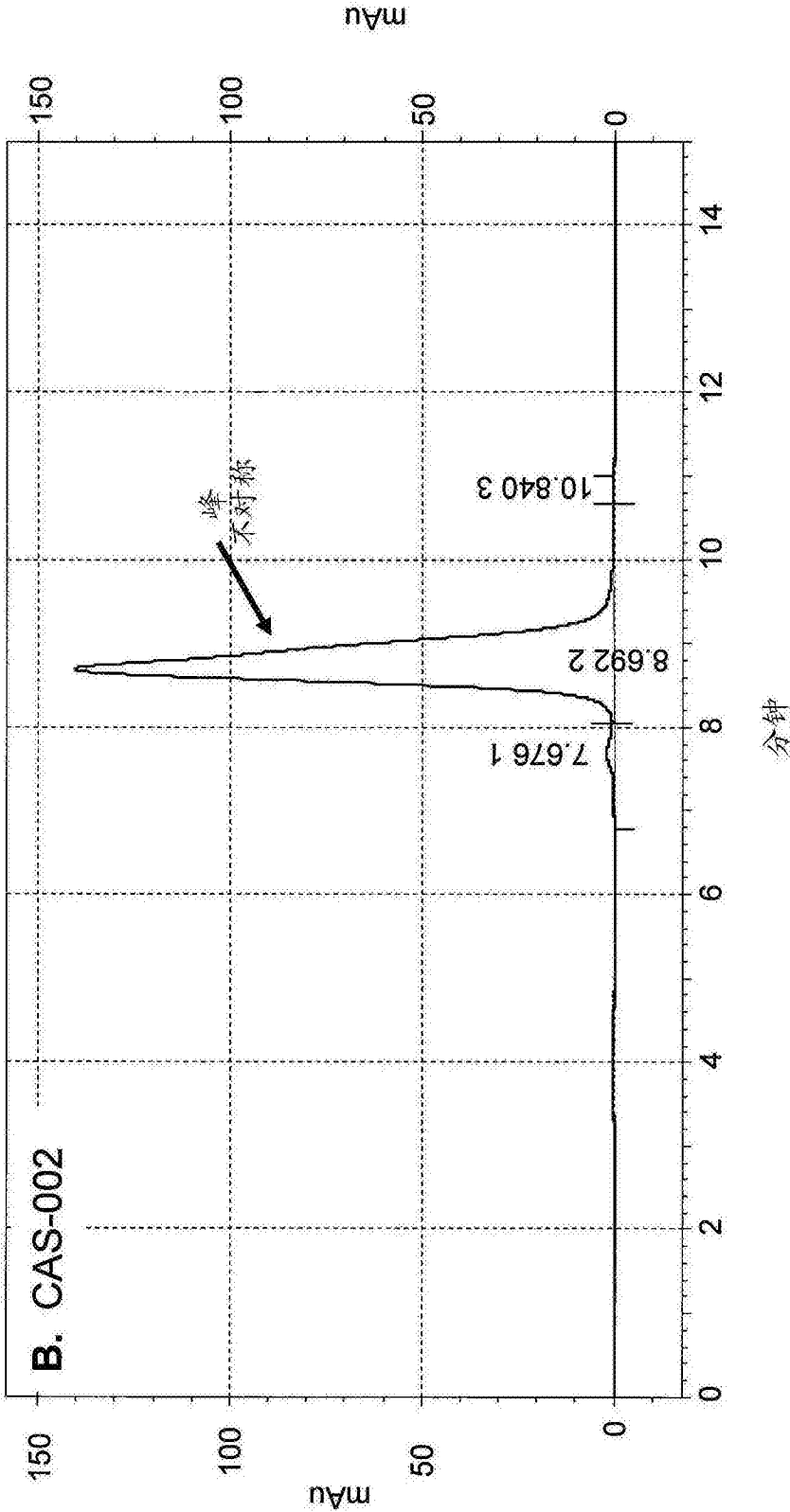


图2B

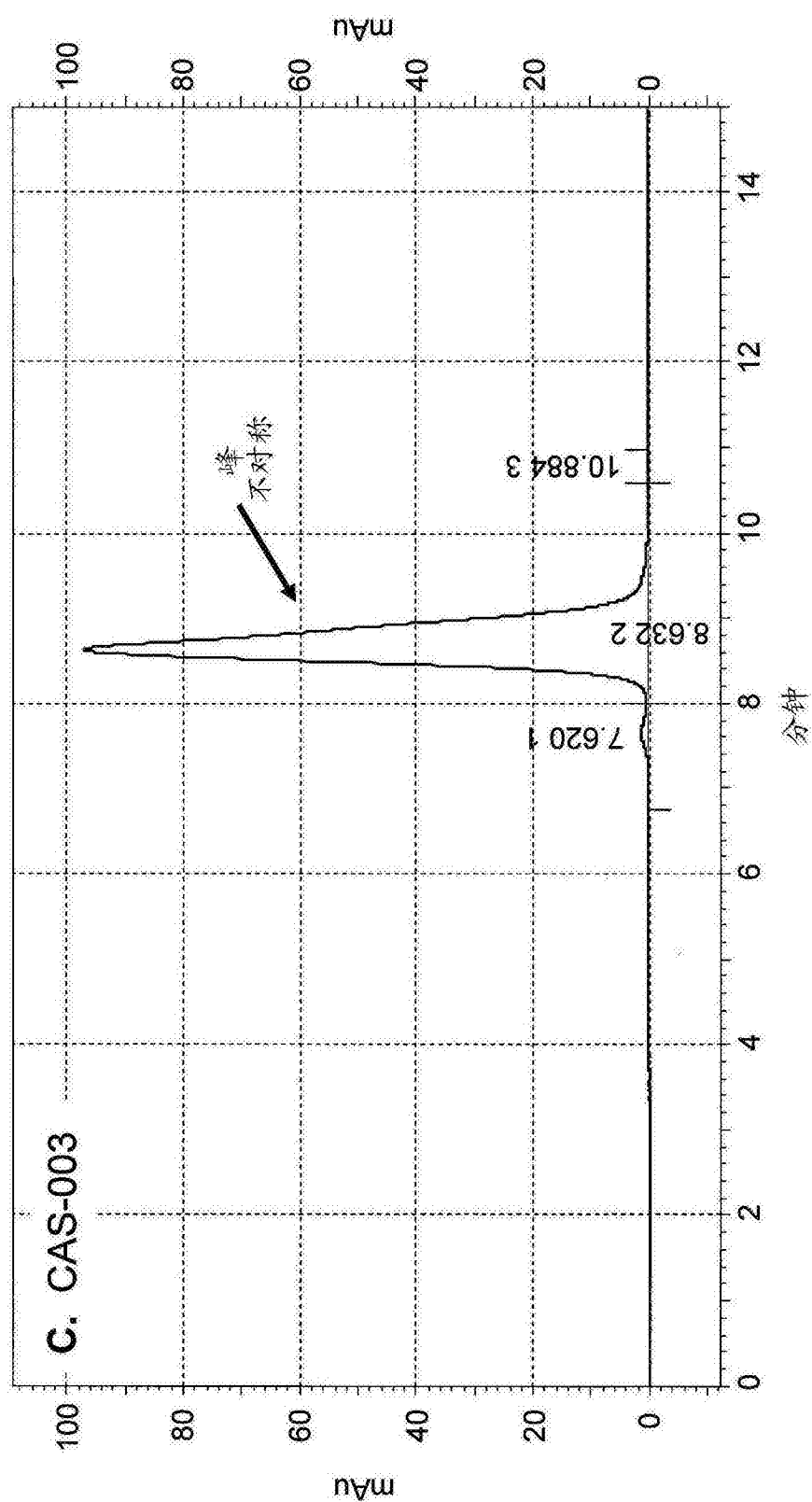


图2C

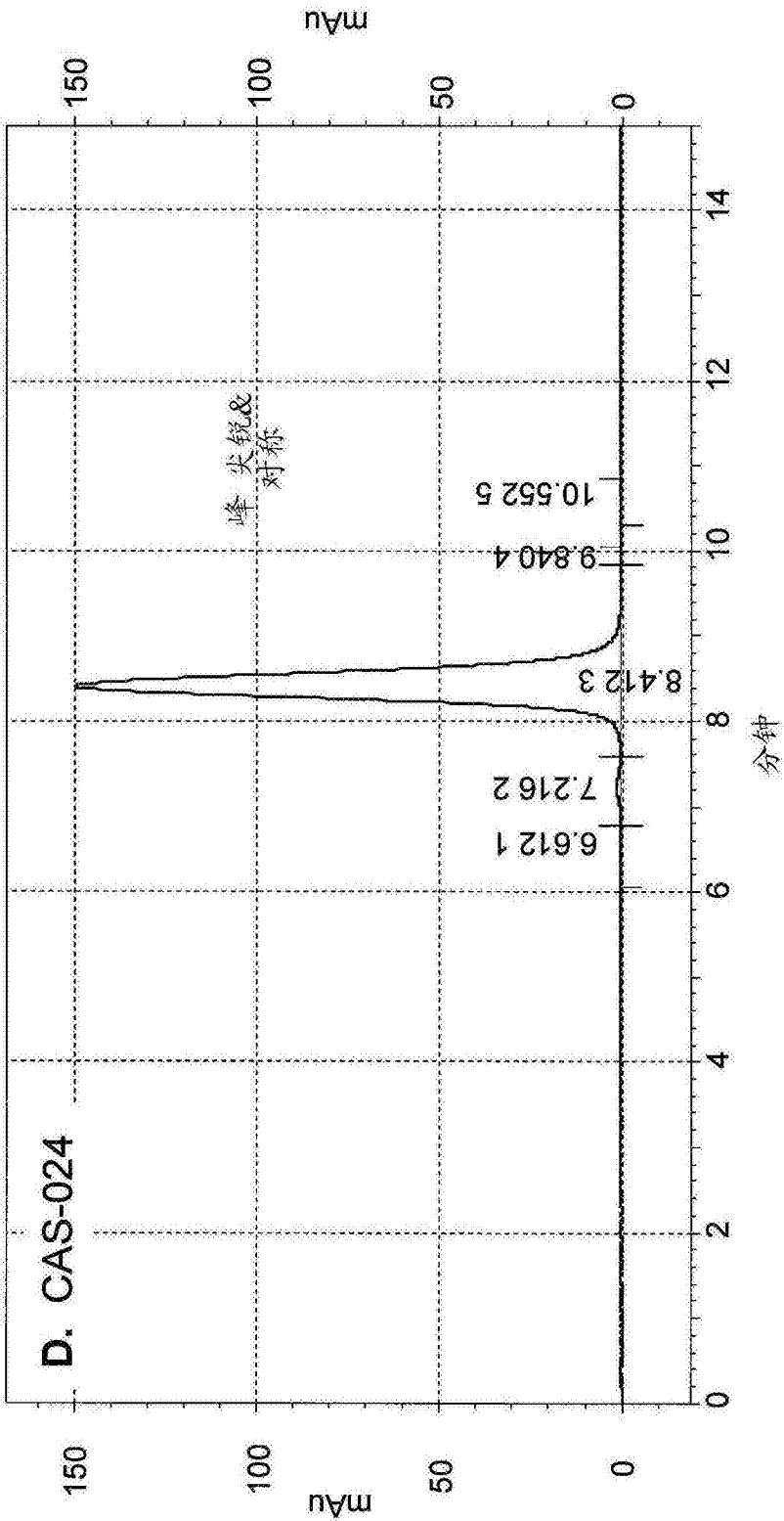


图2D

与 FMAT-蓝标记的 CAS-006 的竞争

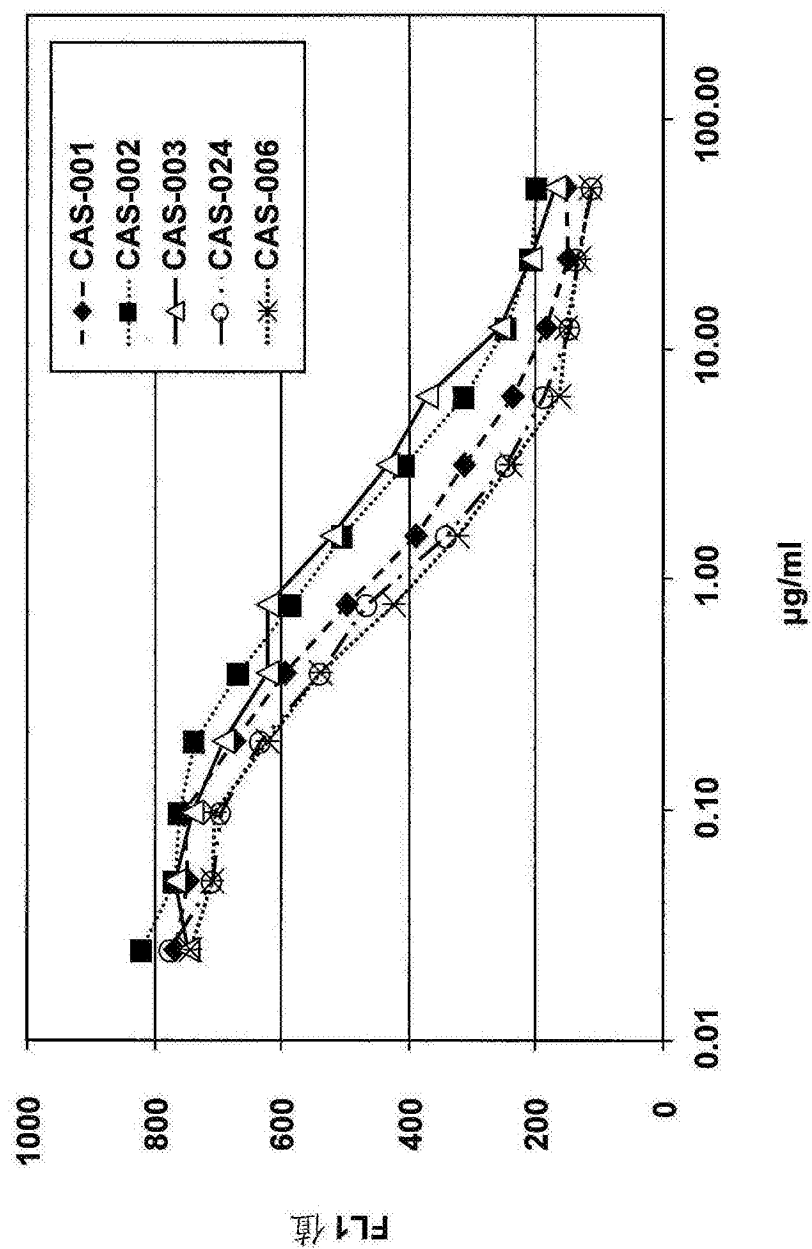
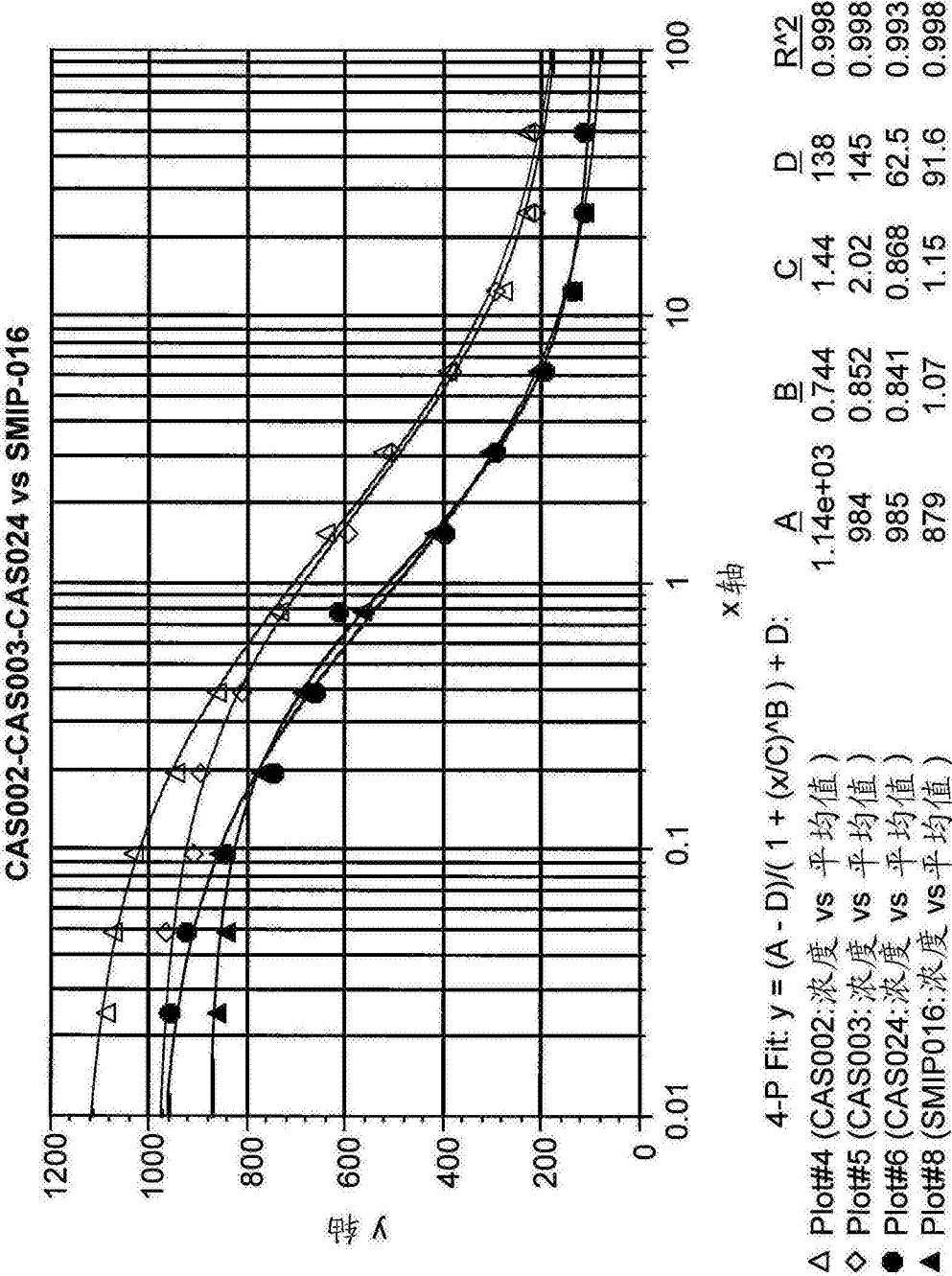
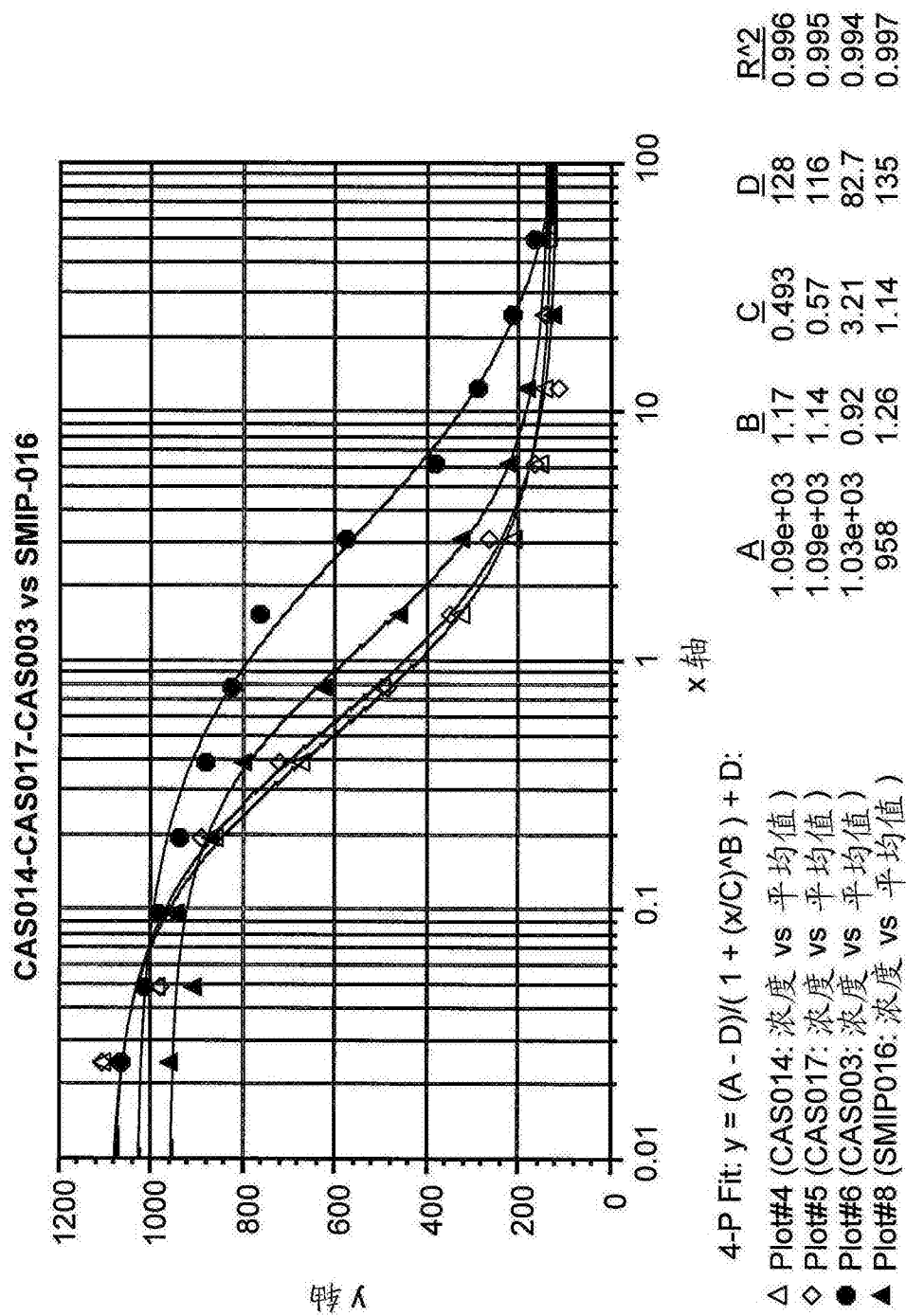


图3



曲线拟合选项 - 固定加权值

图4A



曲线拟合选项 - 固定加权值

图4B

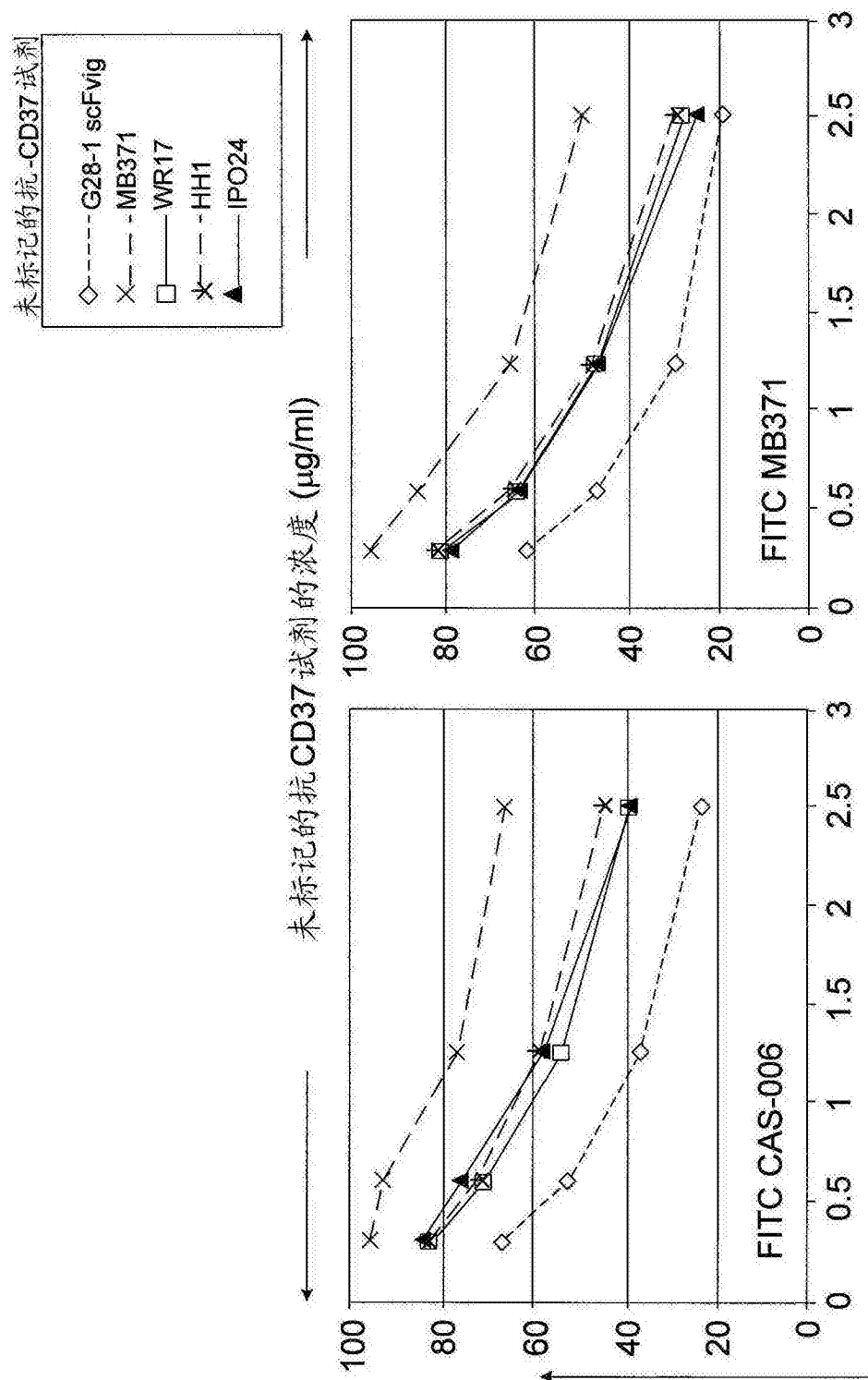


图 5B

图 5A

未标记的抗-CD37试剂

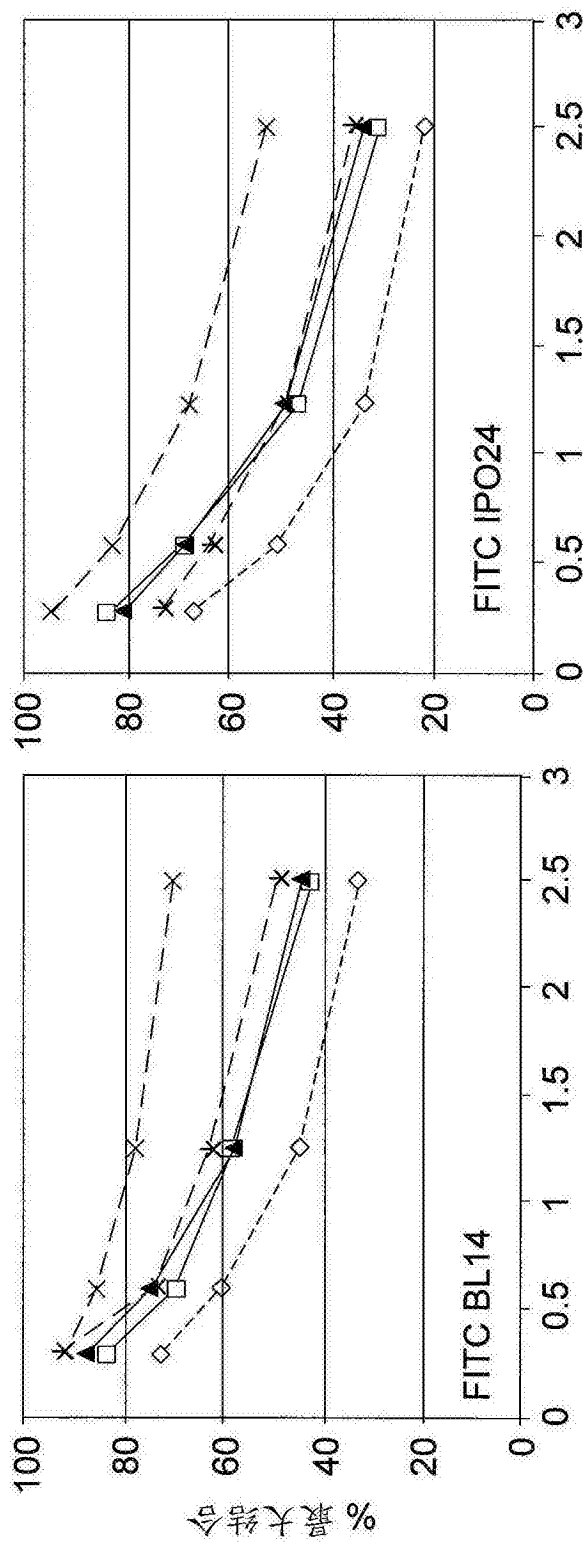
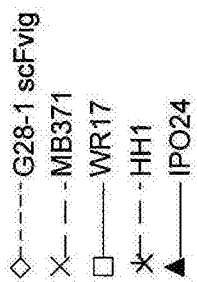


图 5D

图 5C

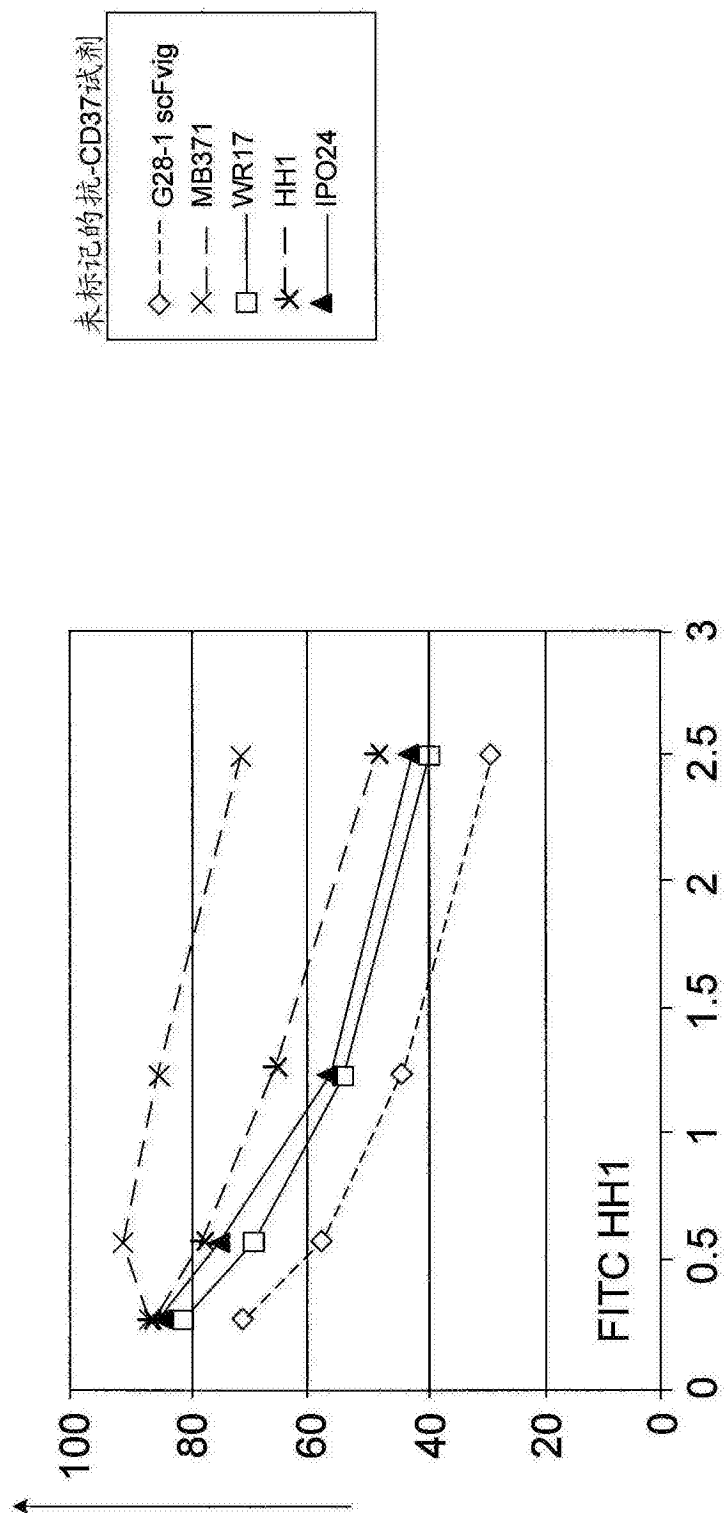


图5E

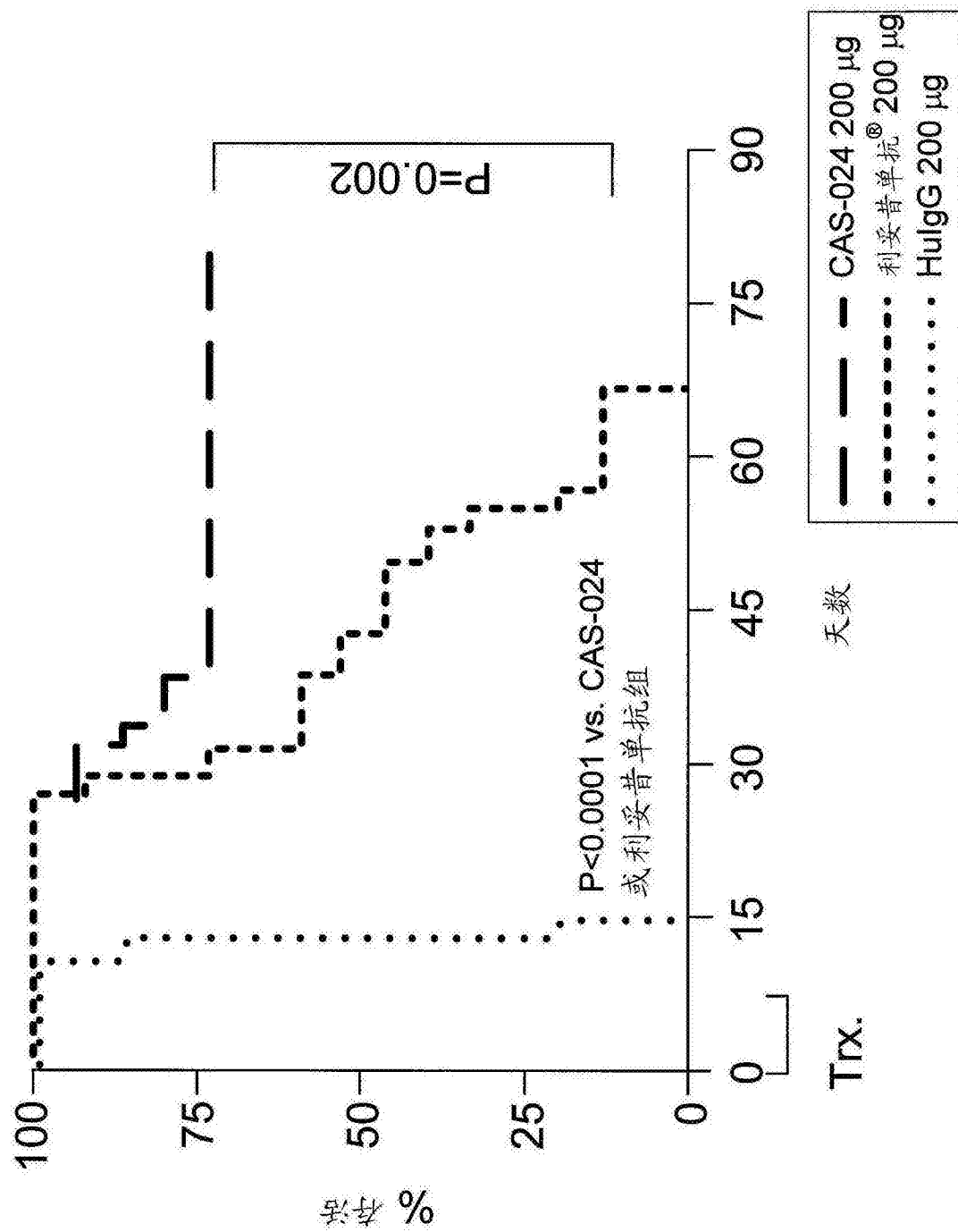


图6A

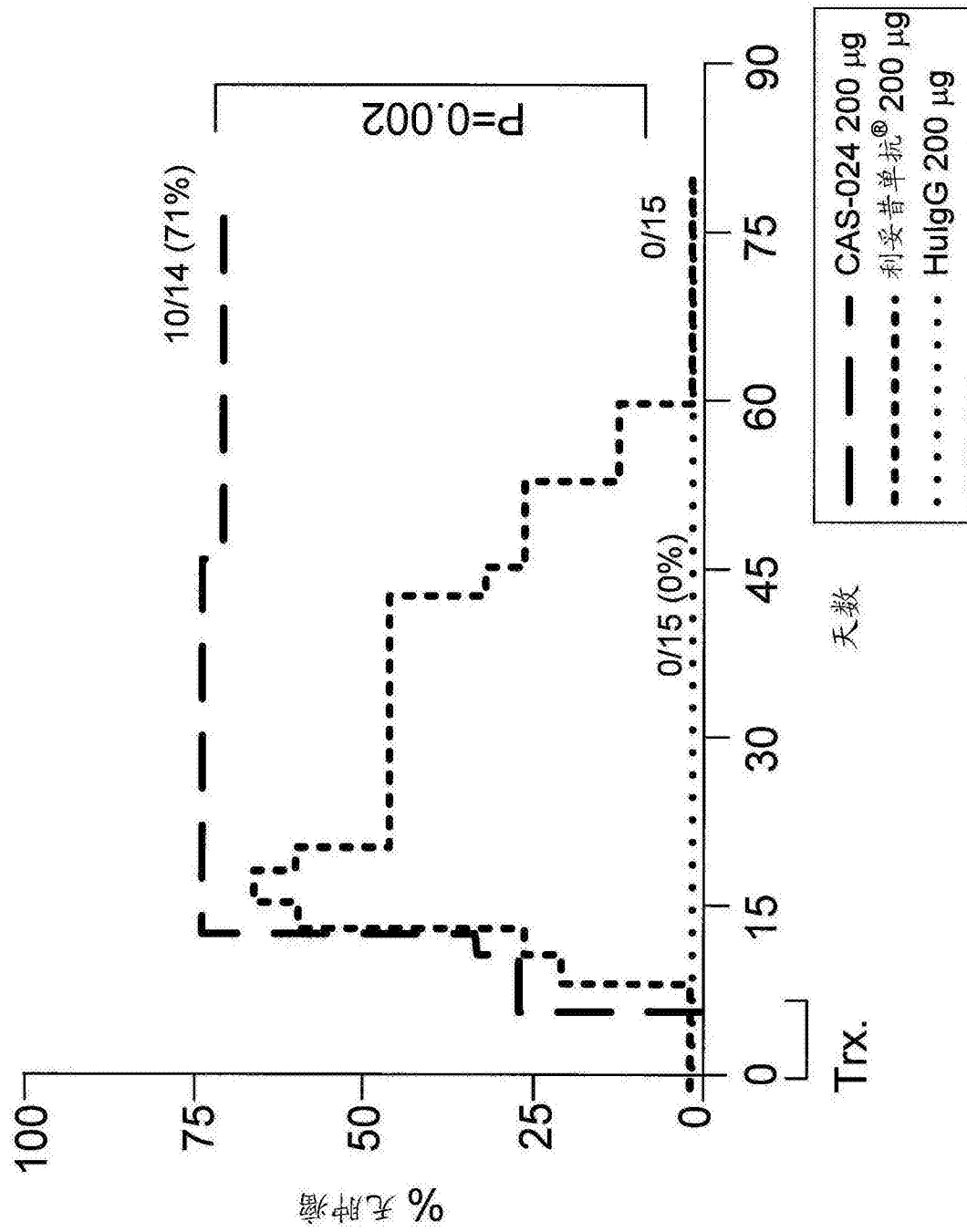


图6B

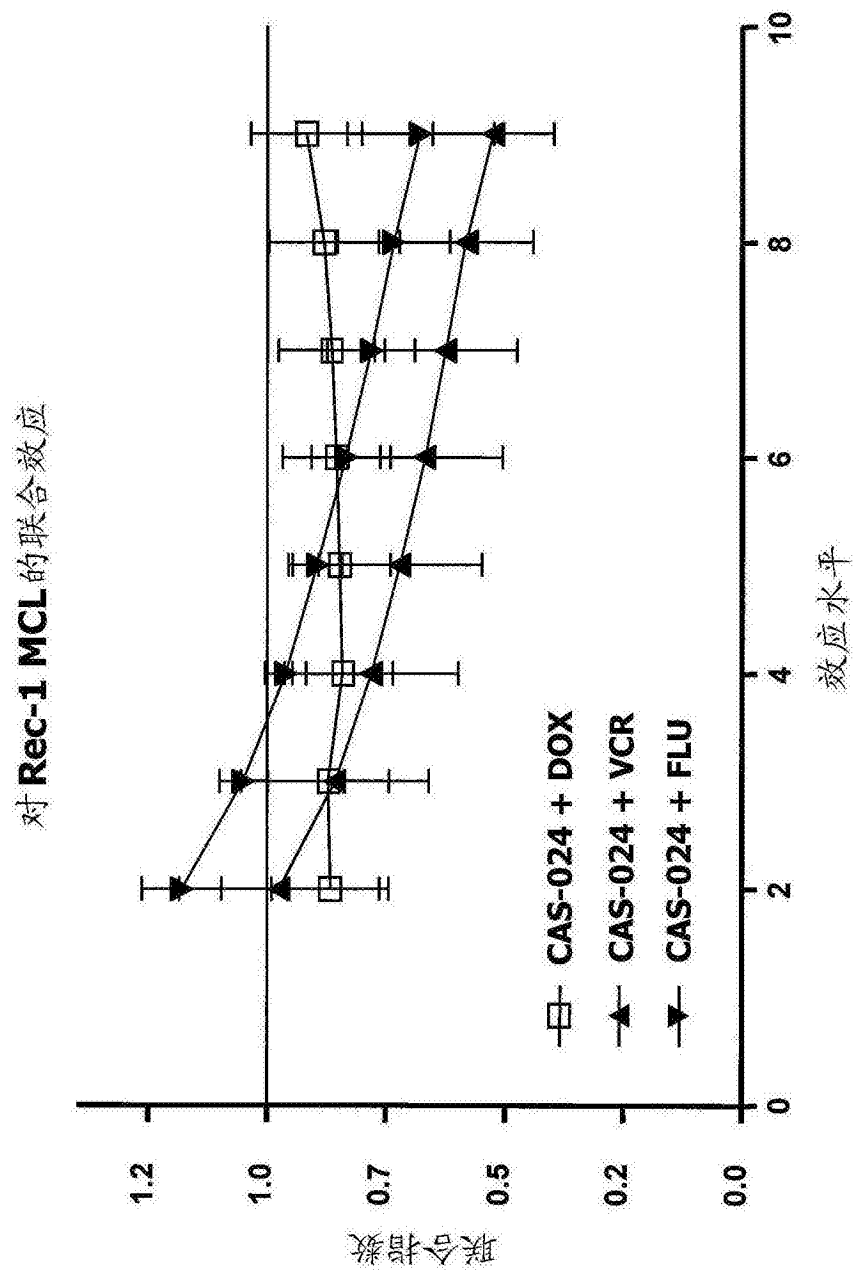


图7

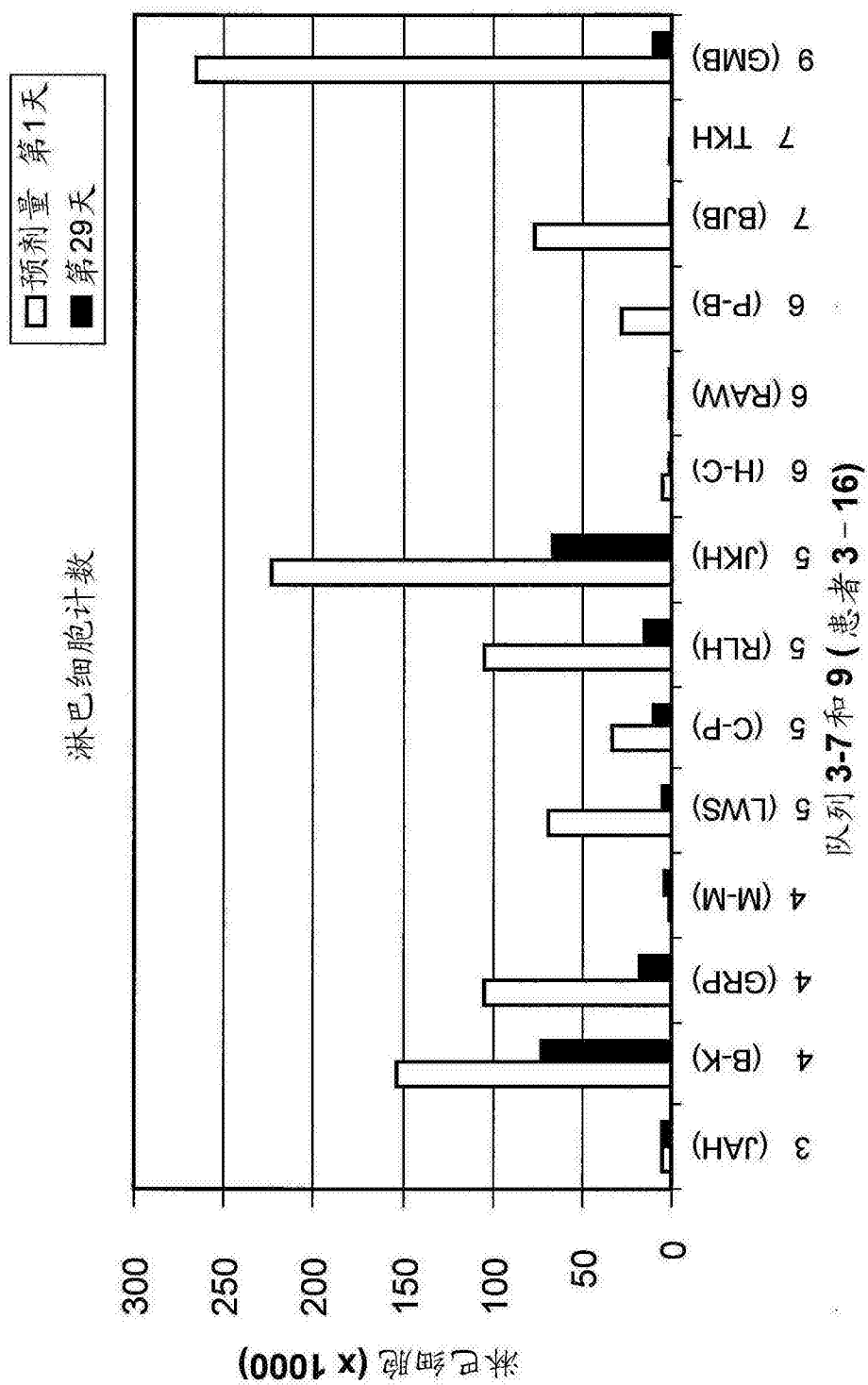


图8

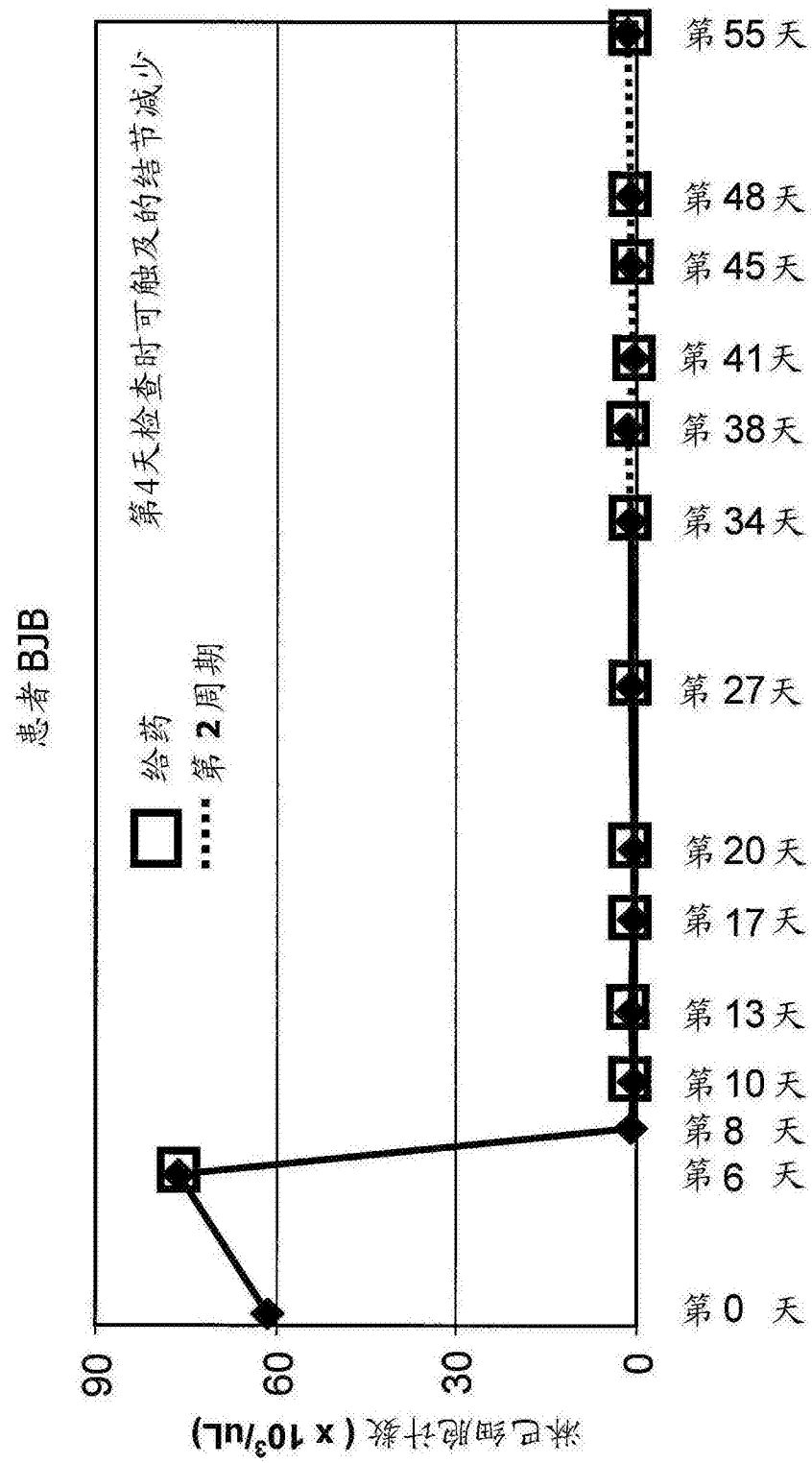


图9

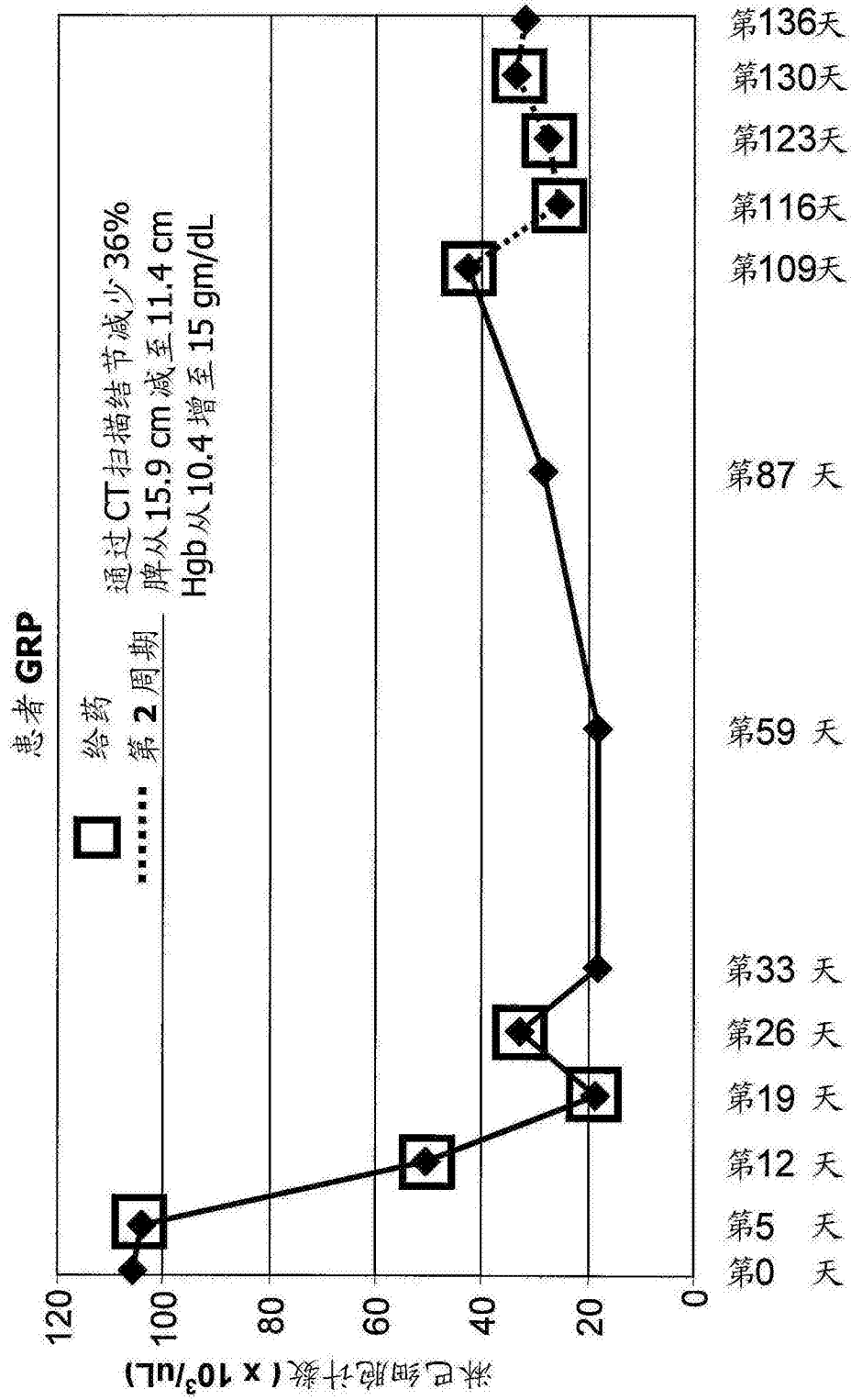


图10

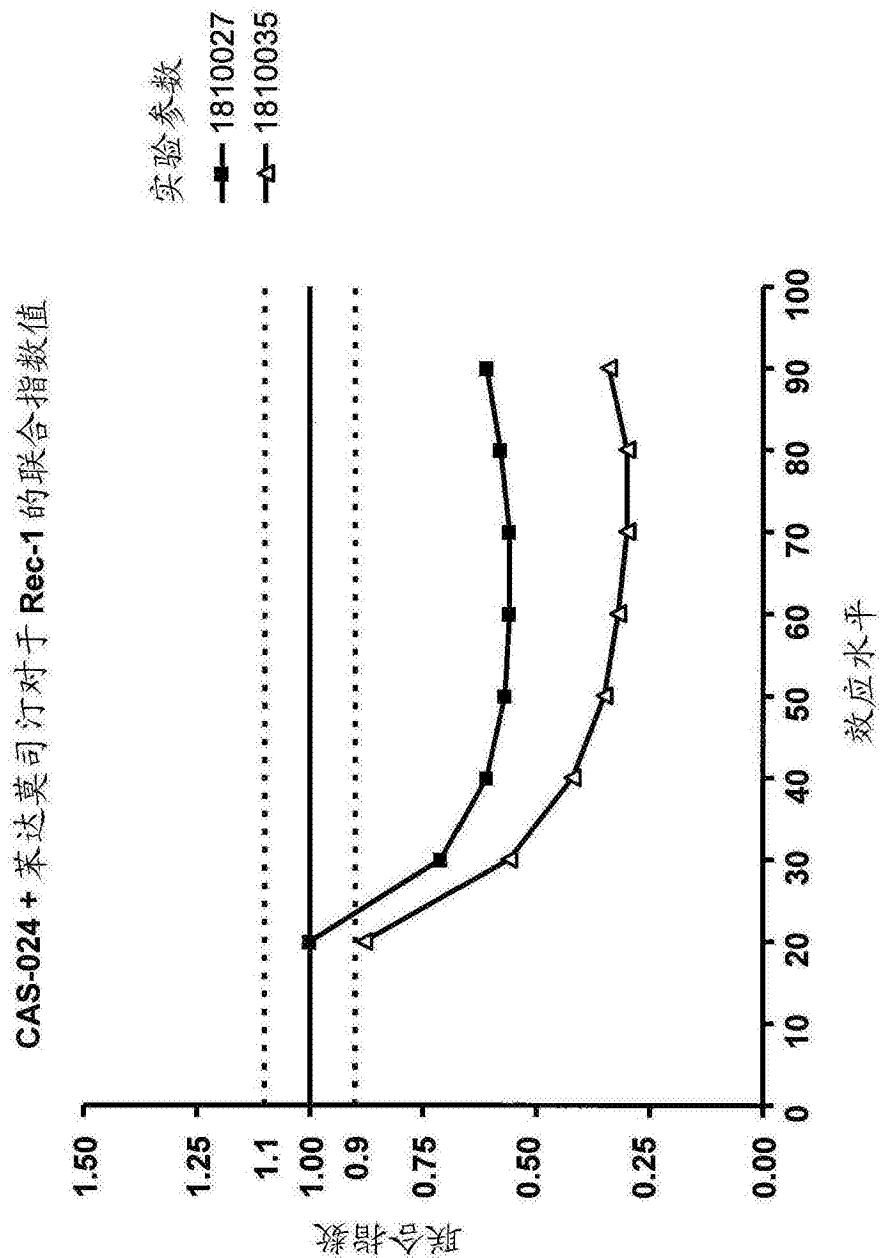


图11

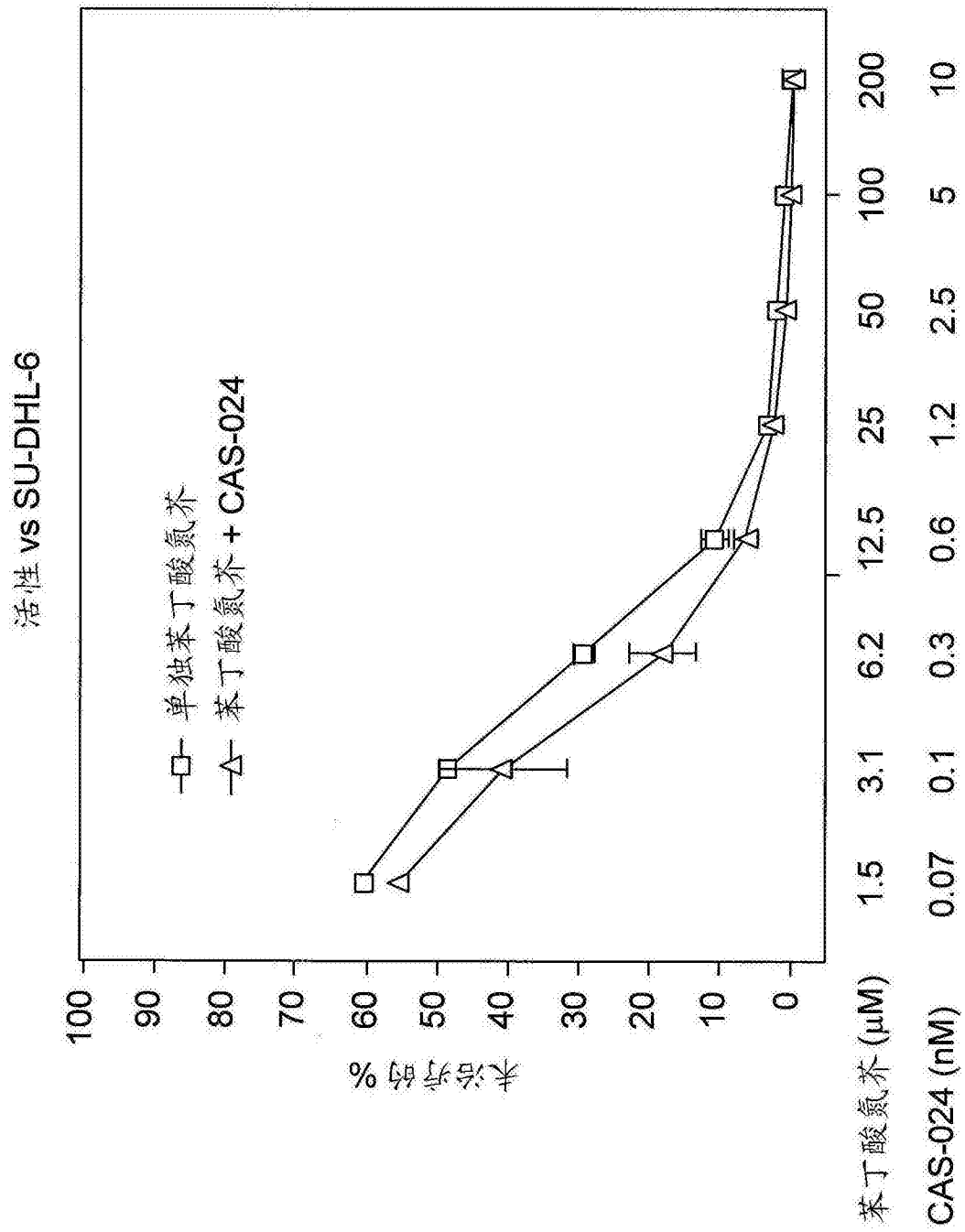


图12

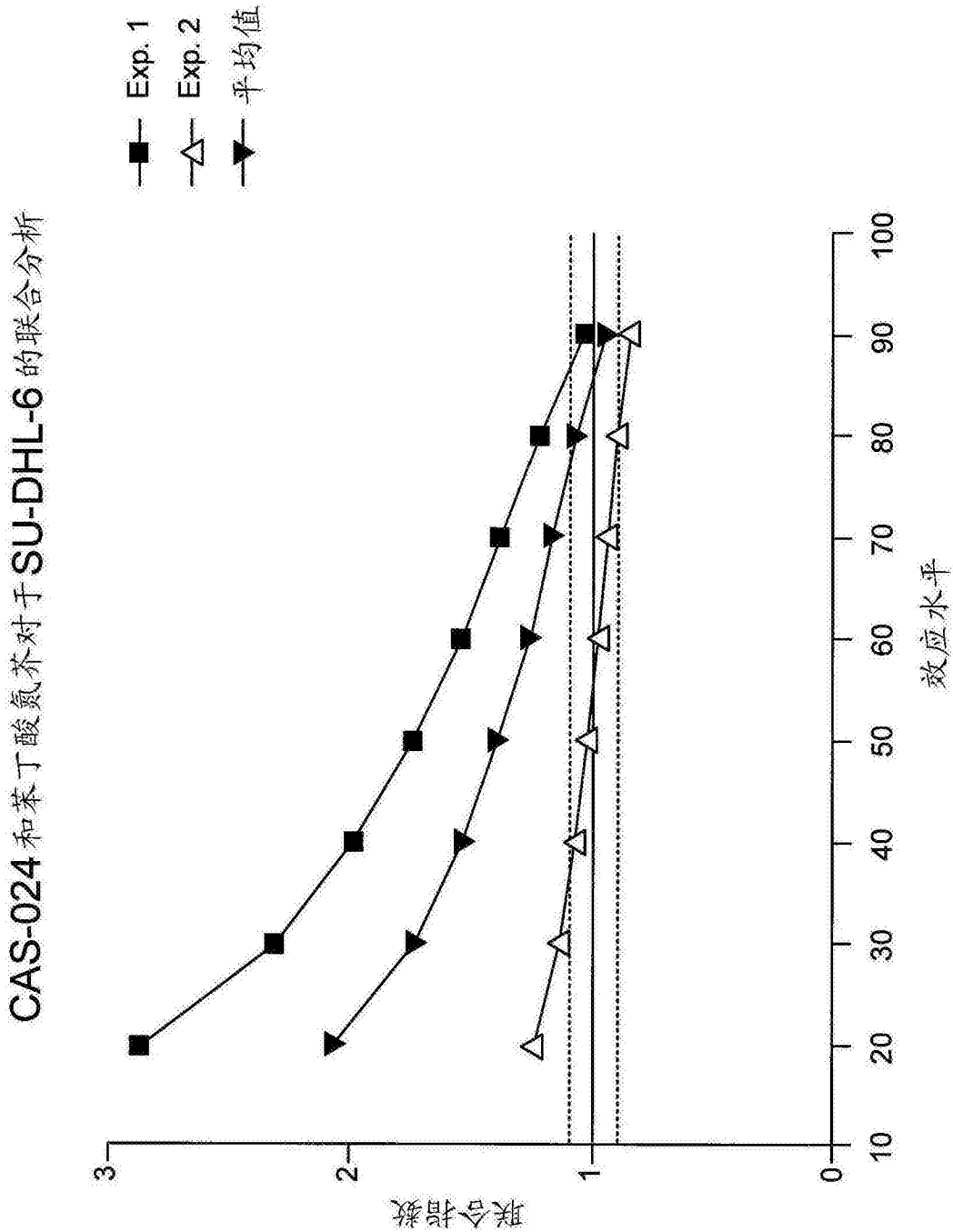


图13

利用Dunn's 验后多重比较的Kruskal-Wallis 检验中的比较	p 值
hulG vs CAS-024	< 0.001
hulG vs 苯达莫司汀	< 0.05
hulG vs CAS-024+ 苯达莫司汀	< 0.001
CAS-024 vs 苯达莫司汀	> 0.05
CAS-024 vs CAS-024+ 苯达莫司汀	> 0.05
苯达莫司汀 vs CAS-024+ 苯达莫司汀	< 0.01

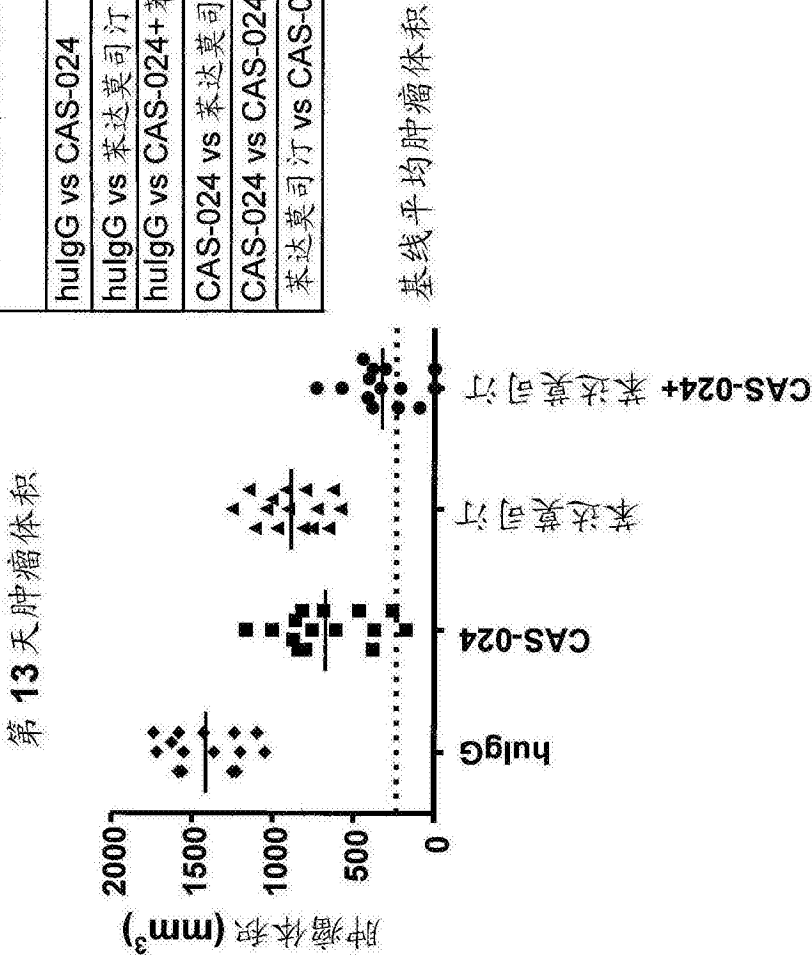


图14A

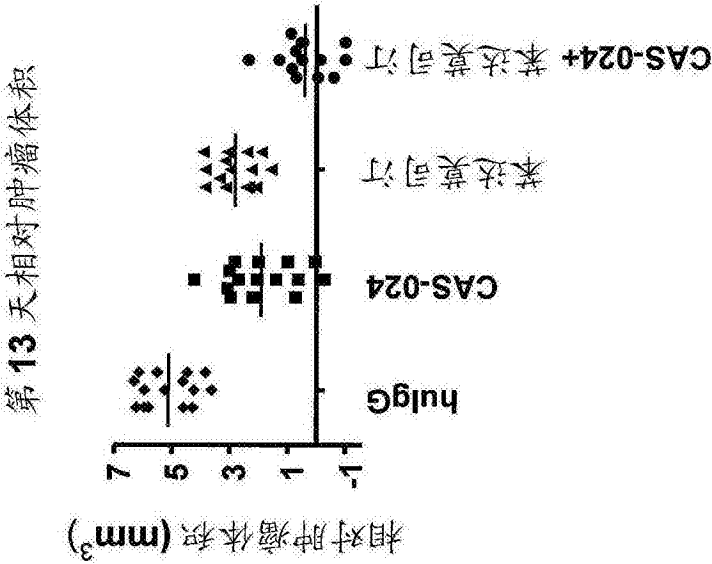


图14B

利用Dunn's 验后多重比较的 Kruskal-Wallis 检验中的比较	p 值
hulG vs CAS-024	< 0.001
hulG vs 苯达莫司汀	< 0.05
hulG vs CAS-024+ 苯达莫司汀	< 0.001
CAS-024 vs 苯达莫司汀	> 0.05
CAS-024 vs CAS-024+ 苯达莫司汀	> 0.05
苯达莫司汀 vs CAS-024+ 苯达莫司汀	< 0.01

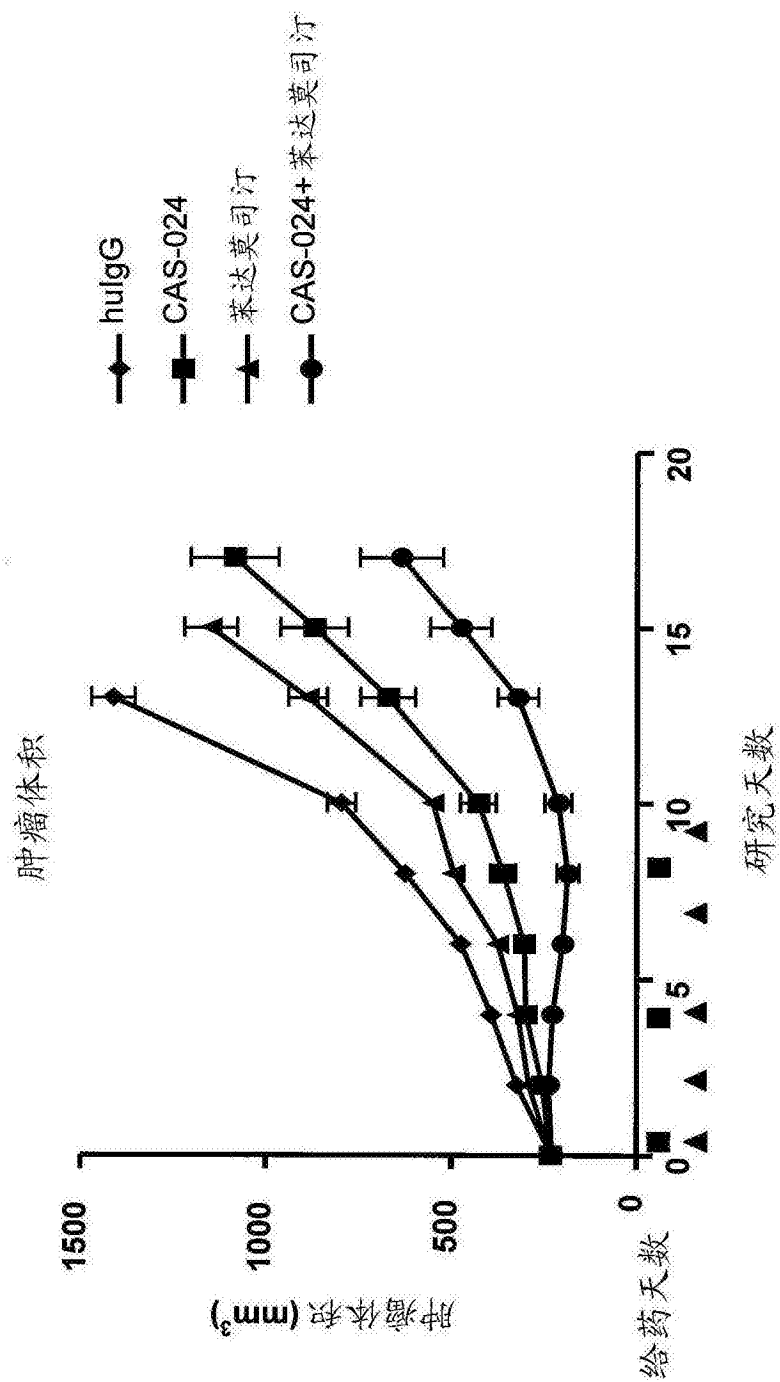


图15

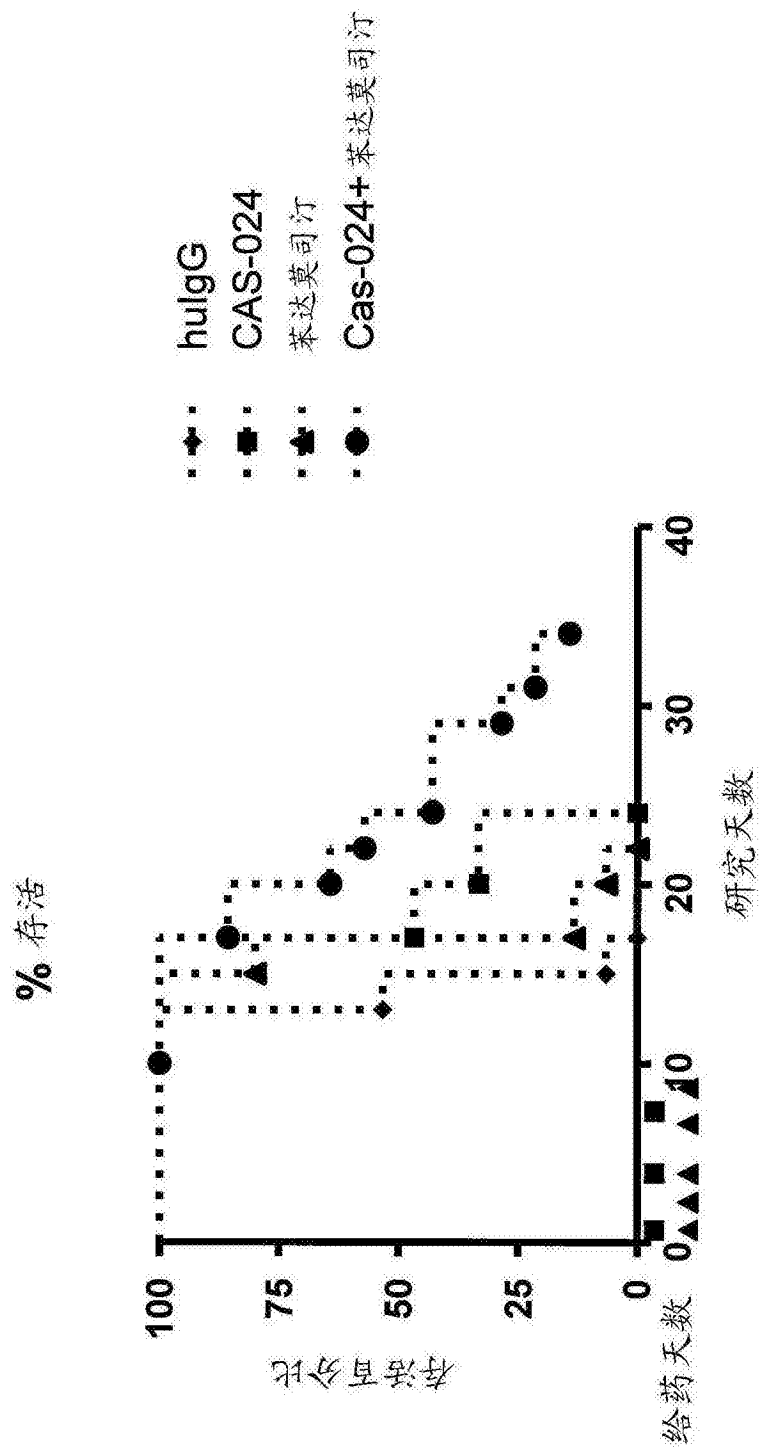


图16

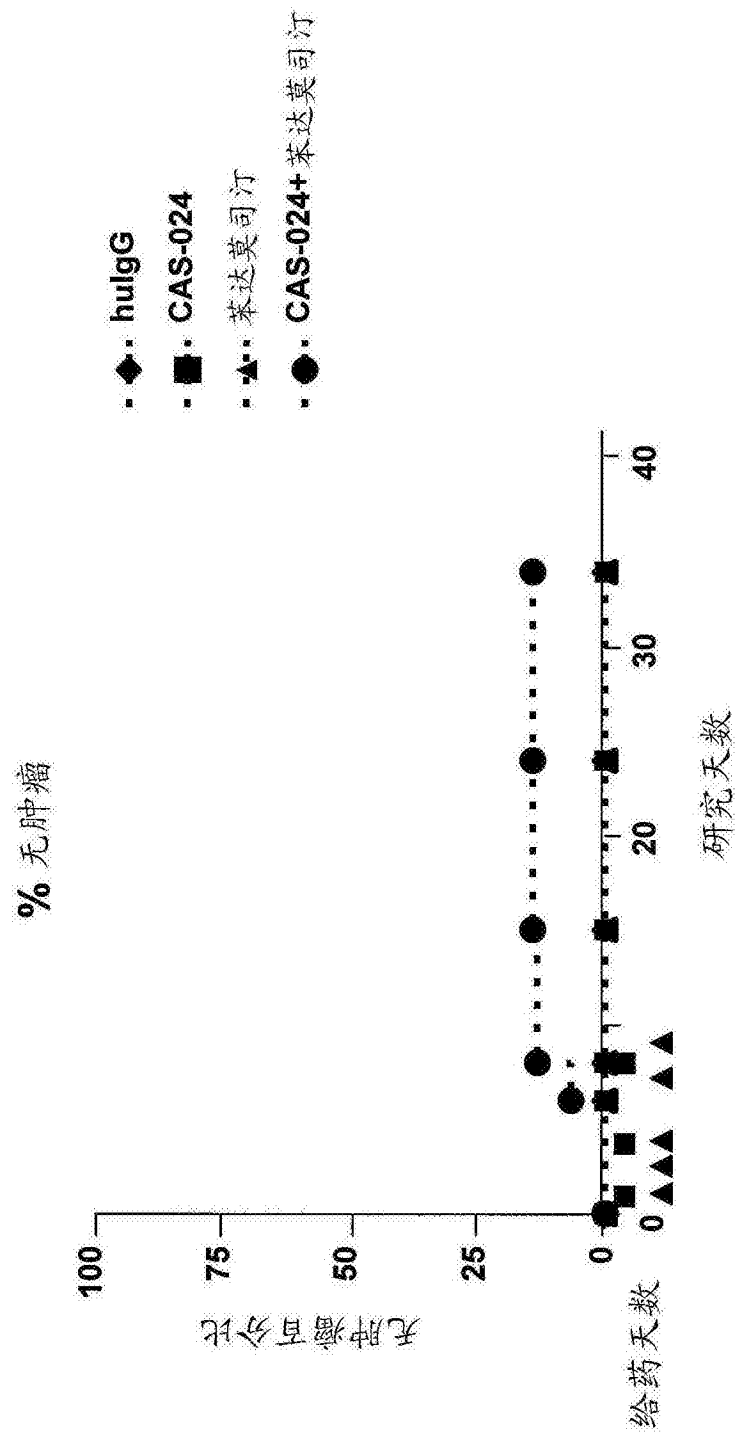


图17