202019964

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202019964 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108124778　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl.：*C07K16/28 (2006.01)*　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/12　英國　1811404.1

(71)申請人：英商 F 星貝塔有限公司 (英國) F-STAR BETA LIMITED　(GB)
英國

(72)發明人：皮曲歐庫瓦　薩爾卡 PECHOUCKOVA, SARKA (CZ)；沃勒湯　法蘭西斯卡 WOLLERTON, FRANCISCA (NL)；蓋斯帕　米古爾 GASPAR, MIGUEL (PT)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：23 項　圖式數：3　共 355 頁

(54)名稱

抗 CD137 抗體

(57)摘要

本申請案係有關於結合 CD137 的抗體分子。該抗體分子於治療與診斷疾病及障礙方面獲得應用，例如癌症及感染性疾病。

The present application relates to antibody molecules that bind CD137. The antibody molecules find application in the treatment and diagnosis of diseases and disorders, such as cancer and infectious diseases.

202019964

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗CD137抗體

【英文發明名稱】

ANTI-CD137 ANTIBODIES

【中文】

本申請案係有關於結合CD137的抗體分子。該抗體分子於治療與診斷疾病及障礙方面獲得應用，例如癌症及感染性疾病。

【英文】

The present application relates to antibody molecules that bind CD137. The antibody molecules find application in the treatment and diagnosis of diseases and disorders, such as cancer and infectious diseases.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗CD137抗體

【英文發明名稱】

ANTI-CD137 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係有關於結合CD137的抗體分子。該抗體分子於治療與診斷疾病及障礙方面獲得應用，例如癌症及感染性疾病。

【先前技術】

【0002】發明背景

細胞訊息傳導為所有生物生命中不可或缺的一部分且通常涉及細胞表面受體與可溶性或表面表現的配體之交互作用。此交互作用導致受體、配體或二者之變化。舉例而言，配體結合能誘發受體的構形變化而造成其等簇集在一起成為二聚體或寡聚體。此簇集效應接而導致細胞內訊息傳導途徑活化。許多種受體係以此方式活化，包括腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)的成員，例如CD137。

【0003】CD137(4-1BB；TNFRSF9)是一種腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)之共刺激分子。眾所周知$CD8^+$ T細胞上的CD137於活化後上調，且亦能表現於活化的$CD4^+$輔助T細胞、B細胞、調節性T細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T(NKT)細胞及樹突細胞(DCs)上

(Bartkowiak & Curran, 2015)。CD137於提升T細胞之細胞毒性的主要功能角色首次於1997(Shuford等人，1997)乙文描述，且不久以後抗CD137 mAbs被提議作為抗癌療法。

【0004】CD137為一種跨膜蛋白其帶有四個細胞外富含半胱胺酸域，稱為CRD1-4，及負責CD137訊息傳導的細胞質域。CD137的配體是CD137L。有人預測到了CD137會與CD137L形成三聚體/三聚體錯合物(complex)(Won等人，2010)，及CD137/CD137L錯合物之X射線結晶結構判定已確認三個單體CD137受體會結合CD137L三聚體(Li等人，2018)。CD137L的銜接導致受體三聚體形成及後續的多個受體三聚體之簇集，並導致CD137訊息傳導級聯(cascade)活化。此訊息傳導級聯提供存活的訊息給T細胞對抗活化誘發的細胞死亡(Hurtado等人，1997)藉此於支撐有效的T細胞免疫反應及產生免疫性記憶上扮演關鍵性的角色(Bartkowiak & Curran, 2015)。

【0005】由於CD137在腫瘤免疫學背後的角色有明確的生物學基礎，一般都很好理解其於白血球生物學的角色。活化的T細胞表現CD137且已經使用作為辨識抗原專一性$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞的指標。典型地，$CD8^+$ T細胞上CD137的表現比$CD4^+$ T細胞更高(Wen等人，2002)。就$CD8^+$ T細胞來說，經由生產干擾素γ及介白素2而增殖、存活及細胞毒性效應子功能已被歸因於CD137簇集。CD137簇集亦有助於記憶$CD8^+$ T細胞之分化及維持。就一些

$CD4^+$ T細胞亞群來說，CD137簇集同樣會造成增殖及活化並導致釋放細胞介素如介白素2(Makkouk等人，2016)。

【0006】由於*活體外*及*活體內*經由促效抗CD137單株抗體所致的CD137刺激，已經證明會提升經由腫瘤靶定mAbs之自然殺手(NK)媒介的抗體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC) (Bartkowiak & Curran, 2015)。NK細胞經由其等之Fc受體與抗體結合並且，取決於抗體同型，此能夠導致NK細胞活化、引發細胞毒性顆粒釋放及標靶細胞溶解(Kohrt等人，2012)。Kohrt及同事證明抗CD137促效劑抗體會透過提升ADCC而提高治療抗體利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及西妥昔單抗(cetuximab)之抗腫瘤活性，當隨其組合用劑時(Kohrt等人，2014；Kohrt等人，2011)。此外，人類NK細胞在遭遇細胞結合的抗體後經由其等之FcγR會上調CD137的表現。隨後以抗CD137抗體刺激此等NK細胞已經證明會提升其等對抗腫瘤細胞之ADCC(Chester等人，2015；Chester等人，2016)。

【0007】B淋巴細胞活化時亦表現CD137。CD137配體與CD137結合會提升B細胞增殖、存活及細胞介素生產。正常或惡性的人類B細胞於CD40結合其配體CD154(CD40配體)後亦誘發CD137表現，設若其後活化CD137會造成B細胞存活提升(Vinay and Kwon, 2011)。

【0008】也已經證明CD137表現於腫瘤浸潤型淋巴細胞(TILs)之腫瘤反應性亞群上。已經證明CD137單方療

法於數種臨床前免疫性腫瘤模式例如MC38、CT26及B細胞淋巴瘤上是有效的。CD137銜接與其他抗癌劑例如化學療法、細胞介素與其他查核點調節劑之組合已經證明會造成強化已確立的腫瘤生長減少。具體而言，抗CD137抗體與抗CD20、抗EGFR及抗HER-2抗體之組合已經證明於各種臨床前異種移植模式內會對腫瘤生長減少造成增效性效應(Kohrt等人，2014；Kohrt等人，2012；Kohrt等人，2011)。

【0009】偶合腫瘤靶定的單株抗體療法與抗CD137促效劑抗體治療於淋巴瘤(Kohrt等人，2011)、頭頸部癌症、結腸直腸癌(Kohrt等人，2014)及乳癌(Kohrt等人，2012)之臨床前模式上已顯示出有希望的結果。在臨床上亦已經測試一些腫瘤靶定單株抗體與CD137促效劑抗體之組合，包括抗CD20 mAb利妥昔單抗(NCT01307267，NCT02951156)、抗EGFR mAb西妥昔單抗(cetuximab)(NCT02110082)及抗CS1 mAb埃羅妥珠單抗(elotuzumab) (NCT02252263)。然而，臨床開發已顯示由於劑量限制性高度肝發炎與CD137促效劑抗體治療相關的。烏瑞魯單抗(Urelumab) (BMS-663513)，非配體阻斷性人類IgG4同型抗體(Chester等人，2018)為首個進入臨床試驗的抗CD137抗體，但是此等試驗於觀察到顯著的、達目標、劑量依賴性肝毒性之後中止(Chester等人，2018)。最近，重新開始實性癌症的烏瑞魯單抗治療之臨床試驗，該試驗以烏瑞魯單抗治療組合放射療法

(NCT03431948)或其他的治療抗體，例如利妥昔單抗(rituximab) (NCT01775631)、西妥昔單抗(cetuximab)(NCT02110082)、抗PD-1抗體納武單抗(nivolumab)(NCT02253992、NCT02534506、NCT02845323)，以及納武單抗及抗LAG-3抗體BMS986016(NCT02658981)之組合。然而，為了降低與烏瑞魯單抗治療相關的肝毒性，此等試驗中的烏瑞魯單抗用劑必須受到限制且功效結果是令人失望的(Chester等人，2018)。

【0010】輝瑞的抗CD137抗體烏托米單抗(utomilumab) (PF-05082566)，一種人類IgG2同型抗體，於晚期的癌症之第I期臨床試驗、於0.03 mg/kg高達10 mg/kg劑量範圍內觀察到沒有劑量限制性毒性(Chester等人之2016；Segal等人，2018)。然而，此抗體於患實性腫瘤患者的總客觀反應率(overall objective response rate)只有3.8%，可能表示烏托米單抗的效能及臨床功效比烏瑞魯單抗更弱，但具有更有利的安全性剖析(Chester等人，2018；Segal等人，2018)。已經測試烏托米單抗組合以放射療法(NCT03217747)或化學療法，以及組合以其他抗體療法，包括抗PD-L1抗體阿維魯單抗(avelumab)(NCT02554812)及抗PD-1抗體派姆單抗(pembrolizumab) (NCT02179918)，以評估不同治療組合的安全性、可耐受性、劑量限制性毒性(DLTs)、最大耐受劑量(MTD)及功效。此等試驗正在進行中且早期結果顯示

烏托米單抗及派姆單抗組合於高達5 mg/kg的劑量都沒有DLTs以及患者反應率為26%。烏托米單抗連同阿維魯單抗以及其他免疫腫瘤學療法之三重組合亦受測試(NCT02554812，NCT03217747)。

【0011】一些靶定CD137的雙專一性分子亦處於早期發展階段，其中很多是根據非抗體為基的架構或融合蛋白技術。使用DARPin架構蛋白為基的技術來開發靶定CD137及FAPalpha的雙專一性分子已經有報導(Link等人，2018；Reichen等人，2018)。使用HER2-及EphA2-靶定的DART分子、經由CD137致效作用之腫瘤靶定進行的T細胞活化也被證明了(Liu等人，2017)。CD137L融合蛋白經由實性腫瘤及淋巴瘤的FAPalpha或CD19來靶定腫瘤也正在發展中。臨床上最先進的CD137雙專一性(且只有一者含有全長抗體)為PRS-343，一種CD137/HER2雙專一性分子。關於此分子，CD137係經由人工結合蛋白(抗運載蛋白(anticalin))與呈IgG4格式的HER2-靶定抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)之Fc部分結合。據報導PRS-343在人化的小鼠模式HER2中過度表現的情況下，於淋巴細胞上提供了腫瘤標靶依賴性CD137活化，但是觀察到比起曲妥珠單抗單獨治療腫瘤生長抑制沒有改良(Hinner等人，2016及WO 2016/177802 A1)。PRS-343最近已進入一系列實性腫瘤治療的第I期臨床試驗以評估其之安全性、可耐受性及功效(NCT03330561)。

【發明內容】

【0012】發明概要

如以上的背景章節所述，因為劑量限制性高度肝發炎(烏瑞魯單抗)或臨床功效很低(烏托米單抗)都與治療有相關，所以CD137促效劑分子之臨床發展一直受阻礙。

【0013】本發明人了解到本技藝對於展現出改良的臨床功效但與劑量限制性肝發炎無關的CD137促效劑分子仍然有需要。此等分子能以最佳化該分子的效能及功效的劑量投予給個體，以及舉例而言，能用來治療癌症作為免疫治療藥物，或治療感染性疾病。

【0014】不希望受理論束縛，但一般認為肝內存在的T細胞有可能被抗CD137促效劑分子活化，導致肝發炎。已經證明CD8+ T細胞於敗血症/病毒感染之後會促進肝發炎及細胞凋亡(Wesche-Soldato等人，2007)。小鼠之抗CD137促效劑抗體療法已經證明會造成CD137-依賴性T細胞浸潤至肝臟內(Dubrot J等人，2010)。此等研究的結果，合起來表示有高活性之抗CD137促效劑抗體，例如烏瑞魯單抗，可能會造成活化的CD8+ T細胞浸潤至肝臟內，藉此導致肝發炎。烏托米單抗之活性對於此效應可能太低而無法觀察到。任擇地，烏瑞魯單抗治療觀察到的劑量限制性肝毒性可能起因於此抗體所結合的特定表位。

【0015】本發明人進行大規模的選擇計劃來單離以高親和力與二聚體人類CD137結合的抗體分子。鑒於所使用的選擇程序，預期該抗體分子與單體CD137結合的親和力比二聚體CD137觀察到的親和力更低，即預期以高總結

合性(avidity)與CD137結合。

【0016】如本文所述，‘親和力’可指以KD來測量之抗體分子與其同源抗原之間結合交互作用的強度。在抗體分子能與一抗原形成多重結合交互作用的情況下(例如在抗體分子能與抗原二價地結合且選擇性地，抗原為二聚體的情況下)，以KD來測量親和力可能也會受總結合性(avidity)影響，此對熟悉此藝者來說是顯而易見的，因此總結合性係指抗體-抗原錯合物之整體強度。

【0017】免疫細胞，例如T細胞於活化時會上調CD137的表現。不希望受理論束縛，但認為由於活化的免疫細胞上CD137的高表現，CD137於此等細胞表面上會呈二聚體、三聚體及更高階的多聚體形式。相反地，初始的免疫細胞，例如初始的T細胞，表現低或微不足道的CD137位準於其等之細胞表面上並且任何存在的CD137因而可能是呈單體形式。因而預期以高總結合性與CD137結合之抗體分子，會優先結合活化的免疫細胞，例如活化的T細胞，而不是初始的免疫細胞。

【0018】如以上的背景章節所述，CD137配體與其受體，CD137，起始的連接發起了一連串事件導致CD137三聚合作用，接著受體簇集，活化NFkB細胞內訊息傳導途徑及後續的免疫細胞活化。為了有效率活化CD137的治療劑，必須以模擬三聚配體的方式使數種CD137單體橋接在一起。

【0019】烏托米單抗為一種IgG2分子且其之促效劑

活性係依賴Fcγ受體之交聯作用。烏瑞魯單抗為一種帶有持續活性的IgG4分子且因而活性不需要Fcγ受體之交聯作用，雖然一些Fcγ受體之交聯會提升其之促效劑活性。發現Fcγ受體遍布整個人體。烏托米單抗及烏瑞魯單抗之免疫細胞的活化活性因而不限於身體的特定位址且因而可發生於肝臟或身體的其他地方。

【0020】本發明人已證明本發明的抗體分子需要交聯作用俾以簇集及活化CD137。如上所述，發現Fcγ受體遍布整個人體且因而CD137活化不限於特定的位址，此為Fcγ受體媒介的交聯作用之不利因素。本發明人因而導入突變至抗體分子的CH2域內以降低或廢除Fcγ受體的結合。因而，於通過Fcγ受體以外的製劑之交聯作用不存在的情況下，本發明的抗體分子不會展現出CD137促效劑活性且因而不預期會誘發肝發炎。

【0021】本發明的抗體分子已進一步證明能以高親和力與二聚體食蟹獼猴CD137結合。此人類及食蟹獼猴CD137二者之交叉反應性是有利的，因其允許於臨床前開發期間在食蟹獼猴執行抗體分子的用劑及安全性測試。這於結合CD137之抗體分子的情況中是特別有利的，因已經證明了此等分子於臨床上與肝毒性有關。

【0022】本發明的抗體分子亦已證明具有一系列的配體結合活性，且包括阻斷、不會阻斷或部分阻斷CD137L與CD137結合的抗體分子。已報導抗CD137抗體烏托米單抗及烏瑞魯單抗分別會阻斷或不會阻斷CD137L與CD137

結合(US專利申請案公開號2012/0237498與US專利案號7288638)。本發明人亦確認烏托米單抗此方面的功能，但是與之前的報導相反，發現烏瑞魯單抗也會阻斷配體結合。不希望受理論束縛，但一般認為不會阻斷或只會部分阻斷CD137L與CD137結合的抗體分子是有益的，因於抗體分子存在的情況下，CD137表現免疫細胞通過結合CD137L之天然活化途徑不受抑制或只會部分受抑制。這情況因而可允許表現CD137的免疫細胞，除了通過抗體分子所驅動的CD137簇集及活化之免疫細胞活化之外，還可天然活化。

【0023】鑒於本發明的抗體分子阻斷CD137L與CD137結合以及與二聚體食蟹獼猴CD137結合的能力，一般預料此等抗體分子和烏托米單抗及烏瑞魯單抗結合CD137上不同的表位。如上所述，烏瑞魯單抗治療造成的高度肝發炎可能是此抗體結合的特定表位的結果。考慮到該等分子似乎有不同的效能所以一般認為烏托米單抗和烏瑞魯單抗結合CD137上不同的表位的事實，以及因為烏托米單抗進行的治療與任何劑量限制性毒性無關的事實而支持以上說法。

【0024】本發明人已經辨識出本發明的抗CD137抗體能用於製備結合CD137以外的第二抗原，例如腫瘤抗原之多專一性，例如雙專一性分子。多專一性分子較佳與第二抗原二價地結合，雖然一般預料在第二抗原為一種細胞結合的腫瘤抗原的情況下，單價結合抗原會足以交聯抗體

分子及誘發CD137簇集及活化。具體而言，本發明人已製備抗體分子其包含額外的抗原結合位址於抗體分子的各CH3域內且因而能與第二抗原二價地結合。此等雙專一性抗體分子預期於該第二抗原存在之下能有條件地活化CD137，而不需要例如慣用的抗體分子要求的Fcγ受體媒介的交聯作用。一般認為抗體分子與第二抗原結合會造成該抗體分子在該抗原所在之處交聯，此又會導致免疫細胞表面上的CD137簇集及活化。因而預期抗體分子之促效劑活性取決於第二抗原與CD137二者均存在。換句話說，預期促效劑活性是有條件的。此外，認為於第二抗原的存在下交聯抗體會會經由抗體分子的恆定域抗原結合位址而協助所結合的CD137簇集。在第二抗原為疾病抗原，例如腫瘤抗原的情況下，抗體分子因而預期能以疾病依賴性方式，舉例而言於腫瘤微環境內活化免疫細胞。此靶定的免疫細胞活化預期在避免，舉例而言烏瑞魯單抗治療所見的肝發炎上是有益的。

【0025】包含一抗CD137 Fab及對第二抗原專一的CH3域結合位址之抗體分子，較佳會與CD137及與第二抗原二者二價地結合。這是有利的，因二種標靶之二價結合預料會使表現CD137及第二抗原的免疫細胞之間的橋接更穩定並藉此延長免疫細胞定位在特定位址，例如腫瘤微環境的時間，以及能作用於疾病，諸如腫瘤。這與絕大多數慣用的雙專一性抗體格式不同，慣用的雙專一性抗體格式為異質二聚體且經由一Fab臂與各標靶抗原單價結合。

此一單價交互作用預料不只較不穩定而且在很多情況下還不足以從一開始誘導TNFRSF受體例如CD137之簇集。

【0026】本發明包含對第二抗原專一的CH3域結合位址之抗體分子另外的特徵是該抗體結構自身內含有CD137及第二抗原的二個抗原結合位址二者。具體而言，該抗體分子不需要經由鏈接子或其他構件來融合其他蛋白與該抗體分子而導致產生二價結合其之二種標靶的分子。這具有許多優點。具體而言，該抗體分子能用生產標準抗體使用的方法相似的該等方法來生產，因其等不含任何額外的融合部分。該結構也預料會導致抗體穩定性改良，因鏈接子可能隨著時間降解，造成非均質的抗體分子族群。族群中只有融合一種蛋白的該等抗體將無法如有融合二種蛋白的抗體一般有效率的誘發TNFRSF受體例如CD137之有條件的致效作用。鏈接子之裂解/降解可在治療劑投予給患者之前或投予給患者之後發生(例如通過酵素裂解或患者之*活體內*pH)，藉此導致其於患者體內循環時的效用減少。因本發明的抗體分子內沒有鏈接子，預料抗體分子在投予前或後會保留相同數目的結合位址。此外，本發明的抗體分子的結構從分子免疫原性(immunogenicity)的角度來看也是較偏好的，因抗體分子投予給患者時導入融合蛋白或鏈接子或二者可能誘發免疫原性，會導致治療效用降低。

【0027】因而，本發明提供：

【0028】[1] 一種結合CD137之抗體分子，其中該

抗體分子之該抗原結合位址包含下列之互補性決定區域(CDRs)1-6：

(i) 抗體**FS30-10-16**之互補性決定區域(CDRs)1-6，其分別列於序列辨識編號**30、32、38、17、19及22**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之互補性決定區域(CDRs)1-6，其分別列於序列辨識編號**30、32、34、17、19及22**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之互補性決定區域(CDRs)1-6，其分別列於序列辨識編號**30、32、36、17、19及22**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之互補性決定區域(CDRs)1-6，其分別列於序列辨識編號**62、64、66、17、19及23**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之互補性決定區域(CDRs)1-6，其分別列於序列辨識編號**7、9、11、17、19及21**內；

其中該CDR序列係根據ImMunoGeneTics(IMGT)編號方式來定義。

【0029】[2] 一種結合CD137之抗體分子，其中該抗體分子之該抗原結合位址包含下列之CDRs 1-6：

(i) 抗體**FS30-10-16**之CDRs 1-6，其分別列於序列辨識編號**31、33、39、18、20及22**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之CDRs 1-6，其分別列於序列辨識編號**31、33、35、18、20及22**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之CDRs 1-6，其分別列於序列辨識編號**31、33、37、18、20及22**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之CDRs 1-6，其分別列於序列辨識編號**63、65、67、18、20及23**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之CDRs 1-6，其分別列於序列辨識編號**8、10、12、18、20及21**內；

其中該CDR序列係根據Kabat編號方式來定義。

【0030】[3] 如[1]或[2]之抗體分子，其中該抗體分子包含一重鏈可變異(VH)域及/或輕鏈可變異(VL)域。

【0031】[4] 如[1]至[3]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含一免疫球蛋白重鏈及/或一免疫球蛋白輕鏈。

【0032】[5] 如[3]至[4]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含下列之該VH域及/或VL域：

(i) 抗體**FS30-10-16**之VH域及/或VL域，其分別列於序列辨識編號**54**及**48**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之VH域及/或VL域，其分別列於序列辨識編號**28**及**48**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之VH域及/或VL域，其分別列於序列辨識編號**44**及**48**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之VH域及/或VL域，其分別列於序列辨識編號**60**及**70**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之VH域及/或VL域，其分別列於序列辨識編號**5**及**15**內。

【0033】[6] 如[1]至[5]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含：

(i) 序列辨識編號：**52或50**內列出的抗體**FS30-10-16**之重鏈，及/或序列辨識編號：**46**內列出的抗體**FS30-10-16**之輕鏈；

(ii) 序列辨識編號：**26或24**內列出的抗體**FS30-10-3**之重鏈，及/或序列辨識編號：**46**內列出的抗體**FS30-10-3**之輕鏈；

(iii) 序列辨識編號：**42或40**內列出的抗體**FS30-10-12**之重鏈，及/或序列辨識編號：**46**內列出的抗體**FS30-10-12**之輕鏈；

(iv) 序列辨識編號：**58或56**內列出的抗體**FS30-35-14**之重鏈，及/或序列辨識編號：**68**內列出的抗體**FS30-35-14**之輕鏈；或

(v) 序列辨識編號：**3或1**內列出的抗體**FS30-5-37**之重鏈，及/或序列辨識編號：**13**內列出的抗體**FS30-5-37**之輕鏈。

【0034】[7] 如[1]至[6]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含下列之重鏈及輕鏈：

(i) 抗體**FS30-10-16**之重鏈及輕鏈，其分別列於序列辨識編號：**52及46**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之重鏈及輕鏈，其分別列於序列辨識編號：**26及46**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之重鏈及輕鏈，其分別列於序列辨識編號：**42及46**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之重鏈及輕鏈，其分別列於序列

辨識編號：**58及68**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之重鏈及輕鏈，其分別列於序列辨識編號：**3及13**內。

【0035】[8] 如[1]至[7]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**之CDRs 1-6、VH域、VL域、輕鏈及/或重鏈。

【0036】[9] 如[1]至[8]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**之CDRs 1-6、VH域、VL域、輕鏈及/或重鏈。

【0037】[10] 如[1]至[9]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含抗體**FS30-10-16**之CDRs 1-6、VH域、VL域、輕鏈及/或重鏈。

【0038】[11] 如[8]至[10]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子不會阻斷或部分阻斷CD137配體(CD137L)與CD137之結合。

【0039】[12] 如[9]至[11]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子部分阻斷CD137L與CD137之結合。

【0040】[13] 如[11]或[12]之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係低於一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列。

【0041】[14] 如[11]至[13]中任一項之抗體分子，

其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係低於或等於下列之80%，低於或等於下列之70%，或低於或等於下列之60%：一種包含序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0042】[15] 如[11]至[14]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係下列之至少20%，至少30%，或至少40%：一種包含序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0043】[16] 如[11]至[15]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係在下列之20%至80%之間，在下列之30%至70%之間，或在下列之40%至60%之間：一種包含序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0044】[17] 如[11]至[16]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係低於一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列

及輕鏈序列。

【0045】[18] 如[11]至[17]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係低於或等於下列之80%，低於或等於下列之70%，或低於或等於下列之60%：一種包含序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0046】[19] 如[11]至[18]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係下列之至少20%，至少30%，或至少40%：一種包含序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0047】[20] 如[11]至[19]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係在下列之20%至80%之間，在下列之30%至70%之間，或在下列之40%至60%之間：一種包含序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**104**及**106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0048】[21] 如[10]之抗體分子，其中該抗體分子之CD137L阻斷活性係在下列之70%至130%之間，在下列

之80%至120%之間，或在下列之90%至110%之間：一種包含序列辨識編號**79**及**46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈序列及輕鏈序列或由序列辨識編號**79**及**46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0049】[22] 如[1]至[7]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含抗體**FS30-5-37**之CDRs 1-6、VH域、VL域、輕鏈及/或重鏈。

【0050】[23] 如[22]之抗體分子，其中該抗體分子阻斷CD137L與CD137之結合。

【0051】[24] 如[11]至[23]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之配體阻斷活性使用酶聯免疫吸附分析(ELISA)可測量。

【0052】[25] 如[1]至[24]中任一項之抗體分子，其中該CD137為人類CD137。

【0053】[26] 如[25]之抗體分子，其中該CD137為人類CD137之細胞外域。

【0054】[27] 如[26]之抗體分子，其中該CD137係由序列辨識編號：112內列出之序列所組成或包含序列辨識編號：112內列出之序列。

【0055】[28] 如[1]至[24]中任一項之抗體分子，其中該CD137為食蟹獼猴CD137。

【0056】[29] 如[28]之抗體分子，其中該CD137為食

蟹獼猴CD137之細胞外域。

【0057】[30] 如[29]之抗體分子，其中該CD137係由序列辨識編號：113內列出之序列所組成或包含序列辨識編號：113內列出之序列。

【0058】[31] 如[11]至[27]中任一項之抗體分子，其中該CD137L為人類CD137L。

【0059】[32] 如[11]至[27]中任一項之抗體分子，其中該CD137L為人類CD137L。

【0060】[33] 如[1]至[32]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子為一種多專一性抗體分子。

【0061】[34] 如[33]之抗體分子，其中抗體分子為雙專一性、三專一性或四專一性抗體分子。

【0062】[35] 如[34]之抗體分子，其中該抗體分子為雙專一性抗體分子。

【0063】[36] 如[33]至[35]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含一第二抗原結合位址座落於該抗體分子的恆定域內。

【0064】[37] 如[36]之抗體分子，其中該第二抗原結合位址結合一免疫細胞抗原、腫瘤抗原或感染性疾病抗原。

【0065】[38] 如[37]之抗體分子，其中該免疫細胞抗原為腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)之成員。

【0066】[39] 如[38]之抗體分子，其中該TNFRSF之成員為OX40。

【0067】[40] 如[37]之抗體分子，其中該腫瘤抗原為

腫瘤關聯性抗原。

【0068】[41] 如[37]之抗體分子，其中該感染性疾病抗原為細菌或病毒抗原。

【0069】[42] 如[36]至[41]中任一項之抗體分子，其中該第二抗原結合位址包含一第一序列、一第二序列及/或一第三序列，其中該第一序列、第二序列及第三序列係分別座落於該恆定域的該AB結構環、該CD結構環及該EF結構環內。

【0070】[43] 如[36]至[42]中任一項之抗體分子，其中該恆定域為CH3域。

【0071】[44] 如[36]至[43]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子於該第二抗原存在下、能活化免疫細胞上的CD137。

【0072】[45] 如[36]至[44]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子結合CD137及該第二抗原導致免疫細胞上的CD137簇集。

【0073】[46] 如[44]或[45]之抗體分子，其中該免疫細胞為T細胞。

【0074】[47] 如[1]至[46]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子不會結合Fcγ受體。

【0075】[48] 如[1]至[47]中任一項之抗體分子，其中該抗體分子已經修飾以降低或廢除該抗體分子的該CH2域或該抗體分子與一個或更多個Fcγ受體的結合。

【0076】[49] 如[47]至[48]之抗體分子，其中該Fcγ

受體係選自於下列所組成的群組：FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb及FcγRIII。

【0077】[50] 一種複合物(conjugate)，其包含如[1]至[49]中任一項之抗體分子及一生物活性分子。

【0078】[51] 一種複合物，其包含如[1]至[49]中任一項之抗體分子及一可偵測的標記。

【0079】[52] 一種核酸分子或多種核酸分子，其編碼如[1]至[49]中任一項之抗體分子。

【0080】[53] 如[52]之核酸分子，其中該核酸分子包含：

(i) 序列辨識編號：**55**內列出的抗體**FS30-10-16**之VH域cDNA序列**或**，及/或序列辨識編號：**49**內列出的抗體**FS30-10-16**之VL域cDNA序列；或

(ii) 序列辨識編號：**29**內列出的抗體**FS30-10-3**之VH域cDNA序列，及/或序列辨識編號：**49**內列出的抗體**FS30-10-3**之VL域cDNA序列；

(iii) 序列辨識編號：**45**內列出的抗體**FS30-10-12**之VH域cDNA序列，及/或序列辨識編號：**49**內列出的抗體**FS30-10-12**之VL域cDNA序列；

(iv) 序列辨識編號：**61**內列出的抗體**FS30-35-14**之VH域cDNA序列，及/或序列辨識編號：**69**內列出的抗體**FS30-35-14**之VL域cDNA序列；或

(v) 序列辨識編號：**6** 內列出的抗體 **FS30-5-37** 之 VH 域 cDNA 序列，及/或序列辨識編號：**14** 內列出的抗體 **FS30-5-37** 之 VL 域 cDNA 序列。

【0081】[54] 如[52]或[53]之核酸分子，其中該核酸分子包含：

(i) 序列辨識編號：**53或51**內列出的抗體**FS30-10-16**之重鏈cDNA序列，及/或序列辨識編號：**47**內列出的抗體**FS30-10-16**之輕鏈cDNA序列；

(ii) 序列辨識編號：**27或25**內列出的抗體**FS30-10-3**之重鏈cDNA序列，及/或序列辨識編號：**47**內列出的抗體**FS30-10-3**之輕鏈cDNA序列；

(iii) 序列辨識編號:**43或41**內列出的抗體**FS30-10-12**之重鏈cDNA序列，及/或序列辨識編號：**47**內列出的抗體**FS30-10-12**之輕鏈cDNA序列；

(iv) 序列辨識編號:**59或57**內列出的抗體**FS30-35-14**之重鏈cDNA序列，及/或序列辨識編號：**69**內列出的抗體**FS30-35-14**之輕鏈cDNA序列；或

(v) 序列辨識編號：**4 或 2** 內列出的抗體 **FS30-5-37** 之重鏈 cDNA 序列，及/或序列辨識編號：**14** 內列出的抗體 **FS30-5-37** 之輕鏈 cDNA 序列。

【0082】[55] 一種載體或多種載體，其包含如[52]至[54]中任一項之核酸分子或多種核酸分子。

【0083】[56] 一種重組宿主細胞，其包含如[52]至[54]中任一項之核酸分子或如[55]之載體。

【0084】[57] 一種生產如[1]至[49]中任一項之抗體分子之方法，其包含於用於生產該抗體分子的條件下培養[56]之重組宿主細胞。

【0085】[58] 如[57]之方法，其進一步包含單離及/或純化該抗體分子。

【0086】[59] 一種藥學組成物，其包含如[1]至[51]中任一項之抗體分子或複合物(conjugate)及一藥學上可接受的賦形劑。

【0087】[60] 如[1]至[51]中任一項之抗體分子或複合物，供用於一種通過療法來治療人類身體的方法。

【0088】[61] 如[1]至[51]中任一項之抗體分子或複合物，供用於一種治療一個體癌症或感染性疾病的方法。

【0089】[62] 一種治療一個體的一疾病的方法，其包含投予一治療有效量的如[1]至[51]中任一項之抗體分子或複合物至該個體。

【0090】[63] 如[62]之方法，其中該疾病係癌症或感染性疾病。

【0091】[64] 如[1]至[51]中任一項之抗體分子或複合物於製備一藥劑之用途。

【0092】[65] 如[64]之用途，其中該藥劑係用於治療癌症或感染性疾病。

【0093】[66] 如[60]或[61]之供用的抗體分子或複合物，其中該治療方法包含投予組合以第二治療劑之該抗體分子或複合物至該個體。

【0094】 [67]如[62]或[63]之方法，其中該方法進一步包含投予一治療有效量的第二治療劑至該個體。

【0095】[68] 如[1]至[49]或[51]中任一項之抗體分子或複合物，供用於於人類或動物身體上實施的診斷方法。

【0096】[69] 一種偵測一個體的一疾病的方法，該方法包含使用如[1]至[49]或[51]中任一項之抗體分子或複合物。

【0097】[70] 如[1]至[49]或[51]中任一項之抗體分子或複合物於製造一診斷產品之用途。

【圖式簡單說明】

【0098】**圖1**顯示於漸增濃度的抗人類CD137 FS30 mAbs的存在下，於初級T細胞活化分析中的IL-2釋放。測試呈IgG1格式、包括LALA突變的FS30 mAbs(G1AA/FS30-5、G1AA/FS30-6、G1AA/FS30-10、G1AA/FS30-15及G1AA/FS30-16)。包括抗CD137 mAbs，MOR7480.1及20H4.9，各者呈IgG1格式及帶有LALA突變，作為陽性對照(G1AA/MOR7480.1及G1AA/20H4.9)，而包括呈IgG1 LALA格式的抗-母雞卵白溶菌酶抗體作為陰性對照(G1AA/HelD1.3)。所有的mAbs都在缺乏及存在交聯劑的情況下測試，除了G1AA/MOR7480.1及G1AA/HelD1.3之外，其等僅於交聯時測試。**圖1A**顯示於交聯的陽性對照mAbs(G1AA/MOR7480.1及G1AA/20H4.9)及抗CD137 FS30 mAbs (G1AA/FS30-5、G1AA/FS30-6、

G1AA/FS30-10、G1AA/FS30-15及G1AA/FS30-16)的存在下，T細胞活化有濃度依賴式的增高，如IL-2釋放增高所證明的，但是於陰性對照mAb(G1AA/HelD1.3)存在下沒有。G1AA/FS30-5、G1AA/FS30-10、G1AA/FS30-15及G1AA/FS30-16之T細胞活化活性比G1AA/FS30-6的更高。**圖1B**顯示在缺乏交聯的情況下，FS30 mAbs (G1AA/FS30-5 、 G1AA/FS30-6 、 G1AA/FS30-10 、 G1AA/FS30-15及G1AA/FS30-16)顯現出沒有T細胞活化，如測得的低基線IL-2位準所證明的。相反地，陽性對照mAb(G1AA/20H4.9)在缺乏交聯的情況下顯示出有效力的活性，如IL-2釋放增高所證明的。測試二種濃度抗人類CD137 mAbs及對照抗體對於IL-2釋放之效應(25 nM及100nM)。

圖 2 顯示於含抗人類OX40 Fcab (FS20-22-49AA/FS30-5-37 、 FS20-22-49AA/FS30-10-3 、 FS20-22-49AA/FS30-10-12 、 FS20-22-49AA/FS30-10-16 及 ， 僅 於 **圖 2A** 內 ， FS20-22-49AA/FS30-35-14)、呈mAb^2格式的抗CD137 mAbs的存在下，人類CD137L與人類CD137受體結合之代表圖，與作為CD137結合及配體阻斷活性之陽性對照的抗CD137 mAbs(**圖2A**內的G1/MOR7480.1 及G1/20H4.9以及僅於**圖2B**內的G1/MOR7480.1)，作為OX40結合之陰性對照mAb^2的mAb^2 FS20-22-49AA/4420，以及作為同型/

陰性對照的抗OX40 mAb G1/11D4相比。測試一種濃度的mAbs及mAb^2(**圖2A**為100 nM且**圖2B**為200nM)。顯示正規化數值。此等結果證明抗CD137對照抗體及FS20-22-49AA/FS30-5-37 mAb^2二者均完全阻斷人類CD137L與人類CD137受體之間的交互作用。包含FS30-10譜系衍生的抗CD137 Fabs之mAb^2，即FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12及FS20-22-49AA/FS30-10-16，部分阻斷人類CD137L與人類CD137受體之間的交互作用，而FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb^2(只有**圖2A**)及G1/11D4 mAb及FS20-22-49AA/4420 mAb^2對照缺乏明顯抑制受體配體的交互作用的能力且因而認為未顯現出任何配體阻斷活性。

圖3顯示於漸增濃度、含抗人類OX40 Fcab(FS20-22-49AA/FS30-5-37、FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14)、呈mAb^2格式的抗人類CD137 FS30 mAb的存在下，於DO11.10-hCD137 T細胞活化分析中的小鼠IL-2釋放之代表圖。使用抗CD137抗體G2/MOR7480.1作為陽性對照；使用抗OX40 mAb G1/11D4及mAb^2殖株FS20-22-49AA/4420作為陰性對照；以及使用抗FITC mAb G1/4420作為同型陰性對照。

所有的mAbs及mAb^2都在缺乏及存在交聯劑的情況下測試。**圖3A**顯示於交聯的陽性對照mAbs(G2/MOR7480.1)及抗CD137 FS30 mAb^2(FS20-22-49AA/FS30-5-37、FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14)的存在下，DO11.10-hCD137細胞活化有濃度依賴式的增高，如小鼠IL-2釋放增高所證明的，但是於陰性對照mAbs及mAb^2(G1/4420、FS20-22-49AA/4420及G1/11D4)存在下沒有。**圖3B**顯示在缺乏交聯的情況下，陽性對照G2/MOR7480.1、mAb^2 FS20-22-49AA/FS30-5-37、FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14，以及陰性對照G1/4420、FS20-22-49AA/4420與G1/11D4顯現出沒有至很弱的T細胞活化，如測得的低基線IL-2位準所證明的。

【實施方式】

【0099】較佳實施例之詳細說明

本發明係有關於結合CD137的抗體分子。CD137也被稱為腫瘤壞死因子受體超家族的成員9(TNFRSF9)或4-1BB。該抗體分子較佳結合人類CD137，更佳為人類及食蟹獼猴CD137，再更佳為二聚體人類及食蟹獼猴

CD137。該抗體分子結合的CD137部分較佳為CD137細胞外域。人類及食蟹獼猴CD137之細胞外域可以包含序列辨識編號112及113內分別列出之序列或由其等所組成。本發明之抗體分子較佳能與細胞表面上表現的CD137結合。細胞較佳為免疫細胞，例如$CD8^+$或$CD4^+$ T細胞或調節性T(Treg)細胞，較佳為$CD8^+$ T細胞或B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T(NKT)細胞、樹突細胞(DC)或腫瘤浸潤型淋巴細胞(TIL)。

【0100】該抗體分子較佳專一地與CD137結合。術語“專一的”可以指抗體分子與其專一的結合伙伴，於此為CD137，以外的分子不會表現出任何明顯結合的情況。術語“專一的”也可適用於抗體分子對一些抗原所攜帶的特定表位，如CD137上的表位為專一的情況，在這種情況下抗體分子能與攜帶該表位的各種抗原結合。抗體分子較佳與TNFRSF1A、TNFRSF1B、GITR、NGFR、CD40及/或DR6不會結合，或不顯示出任何明顯結合。

【0101】如以上的背景章節所述，以抗CD137抗體烏瑞魯單抗治療患者係與劑量限制性高度肝發炎有相關。不希望受理論束縛，但認為烏瑞魯單抗治療所見的肝發炎可能是由於肝內存在的T細胞之活化，或活化的T細胞浸潤且蓄積於患者的肝臟內。為了挑選肝發炎降低或沒有肝發炎的分子，本發明人選擇預期具有高的CD137總結合性(avidity)之抗體分子。具體而言，本發明人選擇以高親和力與二聚體CD137結合的抗體分子。T細胞於引發

(priming)及活化時會上調CD137的表現。一般認為由於活化的T細胞上CD137較高的表現，CD137於此等細胞表面上會呈二聚體、三聚體或更高階的多聚體(multimer)形式。相反地，非活性T細胞之CD137表現很低甚或偵測不到。因而認為CD137，到此等T細胞表面上表現的全體的程度，可能是呈單體形式。因而認為以高總結合性與CD137結合之抗體分子會優先結合活化的T細胞，而不是非活性T細胞，舉例而言肝臟內存在的非活性T細胞，且因而展現出肝發炎降低或沒有肝發炎。

【0102】抗體分子較佳以10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM或0.2 nM的親和力(K_D)或更大的親和力與二聚體人類CD137結合。抗體分子可以比單體CD137更高的親和力與二聚體CD137結合。

【0103】本發明之抗體分子也已經證明會與二聚體食蟹獼猴CD137結合。認為結合食蟹獼猴CD137以及人類CD137對於以抗體分子在食蟹獼猴進行功效及毒性研究是有利的，此可預測該抗體分子於人類的功效及毒性。

【0104】於較佳的具體例中，抗體分子可以10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM或0.2 nM的親和力(K_D)或更大的親和力與二聚體食蟹獼猴CD137結合。

【0105】該抗體分子可以相似的親和力與二聚體人類CD137及二聚體食蟹獼猴CD137結合。認為此點對於確

保食蟹獼猴進行抗體分子之功效及毒性研究可預測該抗體分子於人類的功效及毒性是有利的。

【0106】因而，於較佳的具體例中，抗體分子與二聚體食蟹獼猴CD137結合的親和力比抗體分子與二聚體人類CD137結合的親和力更低或更高不超過10倍，較佳為不超過5倍，更佳為不超過2倍。

【0107】抗體分子與同源抗原，諸如人類或食蟹獼猴CD137的結合親和力能由，舉例而言表面電漿子共振(SPR)，如Biacore來判定。

【0108】抗體分子可以為嵌合、人化或人類的。較佳地，抗體分子為人類抗體分子。

【0109】抗體分子較佳為單株的。

【0110】就沒有汙染物的意義上，抗體分子可以為單離的，例如能結合其他多肽及/或血清組分的抗體。

【0111】抗體分子可以為天然或部分或完全合成生產的。舉例而言，抗體分子可以為重組抗體分子。

【0112】抗體分子可以包含用於CD137之一個或更多個CDR-為基的抗原結合位址。

【0113】抗體分子可以為一種免疫球蛋白或其抗原結合片段。舉例而言，抗體分子可以為一種IgG、IgA、IgE或IgM分子，較佳為IgG分子，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子，更佳為IgG1或IgG2分子，最佳為IgG1分子或其片段。於較佳的具體例中，抗體分子為一種完整的免疫球蛋白分子。

【0114】在其他的具體例中，抗體分子可以為一種包含用於CD137之CDR-為基的抗原結合位址之抗原結合片段。適用於本發明之抗體分子的CDR-為基的抗原結合片段會是本技藝熟悉此藝者已知的。例示性CDR-為基的抗原結合片段係舉例而言，描述於Brinkmann and Kontermann, 2017以及Powers等人，2012乙文內。舉例而言，抗原結合片段可為IgGΔCH2、片段抗原結合(Fab)、$F(ab')_2$、單鏈Fab(scFab)、二硫化物穩定的可變異片段(dsFv)、單鏈可變異片段(scFv)、$(scFv)_2$、scFv-CH3(微型抗體(minibody))、scFv-Fc、scFv-拉鏈、雙價抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、或單域抗體(sdAb)，例如V_HH域或奈米抗體(nanobody)。較佳的抗原結合片段包含一種以上用於CD137之CDR-為基的抗原結合位址，即其等可以為多價的。因而，抗原結合片段較佳為可以為IgGΔCH2、$F(ab')_2$、雙價抗體、三鏈抗體或四鏈抗體。*

【0115】抗體及用於建構其等的方法與用途為本技藝熟知的且描述於，舉例而言，Holliger and Hudson, 2005乙文內。取得單株及其他抗體並使用重組DNA科技技術來生產保留原始抗體專一性的其他抗體或嵌合分子是有可能的。此等技術可涉及導入一種抗體分子的CDRs或可變異區域至不同的抗體分子內(EP-A-184187、GB 2188638A及EP-A-239400)。

【0116】CDR-為基的抗原結合位址係一種於抗體可

變異區域內之抗原結合位址。CDR-為基的抗原結合位址可由三個CDRs形成，例如三個輕鏈可變異域(VL)CDRs或三個重鏈可變異域(VH) CDRs。CDR-為基的抗原結合位址較佳由六個CDRs形成；三個VL CDRs及三個VH CDRs。不同CDRs對抗原結合之貢獻在不同的抗原結合位址可能會有所不同。

【0117】抗原結合位址的三個VH域CDRs可座落於免疫球蛋白VH域且三個VL域CDRs可座落於免疫球蛋白VL域。舉例而言，CDR-為基的抗原結合位址可座落於一抗體可變異區域。

【0118】抗體分子具有一種或較佳一種以上，舉例而言二種，用於CD137之CDR-為基的抗原結合位址。抗體分子因而可包含一種VH及一種VL域但較佳包含二種VH及二種VL域，即二種VH/VL域對，如舉例而言天然存在的IgG分子的情況。

【0119】CDR-為基的抗原結合位址可包含抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**，之三種VH CDRs或三種VL CDRs，較佳為三種VH CDRs及三種VL CDRs。

【0120】CDRs的序列可容易地利用例行的技術而從抗體分子的VH及VL域序列來判定。本文說明抗體

FS30-10-16、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之VH及VL域序列，以及因而可從該等序列來決定該等抗體之三種VH及三種VL域CDRs。CDR序列可舉例而言，依據Kabat等人，1991或國際ImMunoGeneTic資訊系統(IMGT) (Lefranc等人，2015)來判定。

【0121】根據IMGT編號之抗體分子的VH域CDR1、CDR2及CDR3序列可以分別為座落於該抗體分子的VH域之位置27-38、56-65及105-117處的序列。

【0122】根據Kabat編號之抗體分子的VH域CDR1、CDR2及CDR3序列可以分別為座落於該VH域之位置31-35、50-65及95-102處的序列。

【0123】根據IMGT編號之抗體分子的VL域CDR1、CDR2及CDR3序列可以分別為座落於該VL域之位置27-38、56-65及105-117處的序列。

【0124】根據Kabat編號之抗體分子的VL域CDR1、CDR2及CDR3序列可以分別為座落於該VL域之位置24-34、50-56及89-97處的序列。

【0125】舉例而言：

(i) 抗體**FS30-10-16**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**30**、**32**及**38**內列出者；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**30**、**32**及**34**內列出者；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**30**、**32**及**36**內列出者；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**62、64及66**內列出者；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**7、9及11**內列出者；

其中該CDR序列係根據ImMunoGeneTics(IMGT)編號方式來定義。

【0126】(i) 抗體**FS30-10-16**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**17、19及22**內列出者；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**17、19及22**內列出者；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**17、19及22**內列出者；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**17、19及23**內列出者；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**17、19及21**內列出者；

其中該CDR序列係根據IMGT編號方式來定義。

【0127】(i) 抗體**FS30-10-16**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**31、33及39**內列出者；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**31、33及34**內列出者；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之VH域CDR1、CDR2及CDR3

之序列可以分別如序列辨識編號**31**、**33**及**37**內列出者；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**63**、**65**及**67**內列出者；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之VH域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**8**、**10**及**12**內列出者；

其中該CDR序列係根據Kabat編號方式來定義。

【0128】(i) 抗體**FS30-10-16**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**18**、**20**及**22**內列出者；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**18**、**20**及**22**內列出者；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**18**、**20**及**22**內列出者；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**18**、**20**及**23**內列出者；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之VL域CDR1、CDR2及CDR3之序列可以分別如序列辨識編號**18**、**20**及**21**內列出者；

其中該CDR序列係根據Kabat編號方式來定義。

【0129】抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**及**FS30-10-12**之重及輕鏈序列為同一的，除了根據IMGT編號方式之VH域的位置109處之殘基(根據Kabat編號方式之VH域的殘基97)之外。此胺基酸改變均係位於VH域CDR3內。因而，該抗體分子可包含抗體**FS30-10-16**之VH域CDR1、CDR2及CDR3序列及/或VL域CDR1、CDR2

及CDR3序列、VH域序列及/或VL域序列、重鏈序列及/或輕鏈序列，其中該抗體分子選擇地包含選自於下列所組成的群組：天冬醯胺酸(N)及蘇胺酸(T)之一胺基酸取代於根據IMGT編號方式之VH域的位置109處(根據Kabat編號方式之VH域的殘基97)。

【0130】該CDR-為基的抗原結合位址可包含抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**，之VH或VL域，較佳為VH及VL域。

【0131】抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之VH域分別可具有序列辨識編號**54**、**28**、**44**、**60**或**5**內列出的該序列。抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之VL域分別可具有序列辨識編號**46**、**46**、**46**、**68**或**13**內列出的該序列。

【0132】該抗體分子可包含下列之重鏈或輕鏈，較佳為下列之重鏈及輕鏈：抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**。

【0133】[有LALA的序列]抗體**FS30-10-16**、

FS30-10-3、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**及**FS30-5-37**之重鏈可分別具有序列辨識編號**52**、**26**、**42**、**58**及**3**內列出的該序列。

【0134】抗　體　**FS30-10-16**　、　**FS30-10-3**　、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**及**FS30-5-37**之輕鏈可分別具有序列辨識編號**46**、**46**、**46**、**68**及**13**內列出的該序列。

【0135】該抗體分子亦可包含於此所述的一CDR、VH域、VL域、重鏈或輕鏈序列之變異體。可藉由序列改變或突變及篩選的方法來得到合適的變異體。於較佳的具體例中，一種包含一或更多此等變異體序列的抗體分子保留親代抗體分子的一或更多功能特徵，例如CD137，較佳為人類及/或食蟹獼猴CD137之結合專一性及/或結合親和力。舉例而言，一種包含一或更多變異體序列的抗體分子較佳以如該(親代)抗體分子相同的親和力，或比該(親代)抗體分子更高的親和力與CD137結合。該親代抗體分子為一種抗體分子其不含已經併入變異體抗體分子內的胺基酸取代、缺失及/或插入。

【0136】該抗體分子可包含一VH域、VL域、重鏈或輕鏈，其與抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**，之VH域、VL域、重鏈或輕鏈，有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、

至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

【0137】序列同一性一般係參考演算法GAP(Wisconsin GCG軟體包，Accelerys Inc, San Diego USA)來定義。GAP使用Needleman及Wunsch演算法來排列兩個完整序列，其使得匹配數目最大且間隙數目最小。一般而言，使用預設參數，且空格創造罰分(gap creation penalty)等於12以及空格擴展罰分等於4。使用GAP可能是較佳的，但是也可使用其他的演算法例如BLAST(其使用Altschul等人，1990的方法、FASTA(其使用Pearson and Lipman，1988的方法)，或Smith-Waterma演算法(Smith and Waterman，1981)，或之前的Altschul等人，1990之TBLASTN程式，一般使用預設參數。具體而言，可以使用psi-Blast演算法(Altschul等人，1997)。

【0138】該抗體分子可包含一VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3，其與抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**，之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及/或VL CDR3相比，具有一或更多

個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。

【0139】該抗體分子可包含一VH域、VL域、重鏈或輕鏈，其與抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**，之VH域、VL域、重鏈或輕鏈，具有一或更多個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳20個改變或更少、15個改變或更少、10個改變或更少、5個改變或更少、4個改變或更少、3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。具體而言，胺基酸序列改變可座落於抗體分子之一或更多框架區域內，例如抗體分子之重及/或輕鏈的一或更多框架區域內。

【0140】抗體分子之重鏈可選擇性地包含一額外的離胺酸殘基(K)於最接近該重鏈CH3域序列之C端處。

【0141】在一或更多個胺基酸係由另一個胺基酸取代的較佳具體例中，該等取代可以為舉例而言如下表之保留式取代。在一些具體例中，中間欄位同一類別的胺基酸係彼此取代，即，舉例而言非極性胺基酸係以另一個非極性胺基酸取代。在一些具體例中，最右邊的欄位同一行的胺基酸係彼此取代。

脂肪族的	非極性	G A P
		I L V
	極性-不帶電的	C S T M
		N Q

	極性-帶電的	D E
		K R
芳香族的		H F W Y

【0142】在一些具體例中，取代可以為功能上保留型。亦即，在一些具體例中包含該取代的抗體分子的一或更多種功能性質(如結合親和力)與等效未經取代的抗體分子相比，可能不受該取代影響(或可能不實質影響)。

【0143】該抗體分子之CH2域可包含一個或更多個突變其能減少或廢除CH2域與一個或更多個Fcγ受體，例如FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIII及/或補體的結合作用。本發明人假設與Fcγ受體的結合作用減少或廢除會降低或消除該抗體分子所媒介的ADCC。相似地，與補體的結合作用減少或廢除預期會降低或消除該抗體分子所媒介的CDC。減少或廢除CH2域與一個或更多個Fcγ受體及/或補體之結合作用的突變為本技藝已知的(Wang等人，2018)。此等突變包括Bruhns等人，2009及Hezareh等人，2001之內描述的"LALA突變"，其涉及以丙胺酸取代CH2域之IMGT位置1.3及1.2之白胺酸殘基(L1.3A及L1.2A)。任擇地，經由藉著使CH2域之IMGT位置84.4之天冬醯胺酸(N)突變為丙胺酸、甘胺酸或麩醯胺酸(N84.4A、N84.4G或N84.4Q)，而使保守的N-鍵接醣基化位址突變來產生無醣苷基(a-glycosyl)的抗體，亦已知會降低IgG1效應子功能(Wang等人，2018)。作為另一種選擇，已知經由使CH2域之IMGT位置114之脯胺酸突變為丙胺酸或甘胺酸(P114A或P114G)會降低補體活化(C1q結合)及ADCC(Idusogie等人，2000；Klein等人，2016)。

亦可組合此等突變俾以產生具有進一步降低或沒有ADCC或CDC活性的抗體分子。

【0144】因而，該抗體分子可包含一CH2域，其中該CH2域較佳包含：

(i) 丙胺酸殘基於位置1.3及1.2處；及/或

(ii) 一丙胺酸或甘胺酸於位置114處；及/或

(iii) 一丙胺酸、麩醯胺酸或甘胺酸於位置84.4處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0145】於較佳的具體例中，該抗體分子包含一CH2域，其中該CH2域較佳包含：

(i) 丙胺酸殘基於位置1.3及1.2處；及/或

(ii) 一丙胺酸或甘胺酸於位置114處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0146】於較佳的具體例中，該抗體分子包含一CH2域，其中該CH2域包含：

(i) 一丙胺酸殘基於位置1.3處；及

(ii) 一丙胺酸殘基於位置1.2處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0147】舉例而言，該CH2域可具有序列辨識編號：107內列出的該序列。

【0148】於任擇較佳的具體例中，該抗體分子包含一CH2域，其中該CH2域包含：

(i) 一丙胺酸殘基於位置1.3處；

(ii) 一丙胺酸殘基於位置1.2處；及

(iii) 一丙胺酸於位置114處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0149】舉例而言，該CH2域可具有序列辨識編號：**108**內列出的該序列。

【0150】亦預期一種抗體分子，其包含用於CD137之一CDR-為基的抗原結合位址且其與如本文所述之抗體分子競爭，或其與如本文所述之抗體分子結合CD137上相同的表位。用於決定二種抗體競爭一抗原之方法係本技藝已知的。舉例而言，二種抗體與一抗原結合之競爭能藉由表面電漿子共振來判定，諸如使用Biacore儀器。用於測繪一種抗體結合的表位之方法同樣為已知的。

【0151】該抗體分子已顯示於配體結合方面有各種活性。舉例而言，該抗體分子可能能夠阻斷、可能不能阻斷、或可能能夠部分阻斷CD137L與CD137之結合。

【0152】較佳地，該抗體分子可能能夠阻斷、可能不能阻斷、或可能能夠部分阻斷CD137L與CD137之結合。更佳地，該抗體分子能夠部分阻斷CD137L與CD137之結合。

【0153】該抗體分子阻斷CD137L與CD137結合的能力可參考一種抗體分子來判定，其包含下列或由下列所組成：**序列辨識編號99及101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈，或包含下列或由下列所組成：**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈。

【0154】任擇地，該抗體分子阻斷CD137L與CD137結合的能力，於此亦稱為CD137L阻斷活性，可參考一種包含下列或由下列所組成之抗體分子來判定：**序列辨識編號79及46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈及輕鏈。

【0155】舉例而言，該抗體分子可具有低於一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：**序列辨識編號99及101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈，或**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈。

【0156】舉例而言，該抗體分子可具有之CD137L阻斷活性係低於或等於下列之80%，低於或等於下列之70%，或低於或等於下列之60%：一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：**序列辨識編號99及101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈，或**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈。

【0157】該抗體分子可具有之CD137L阻斷活性係下列之至少20%，至少30%，或至少40%：一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：**序列辨識編號99及101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈，或**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈。

【0158】該抗體分子可具有之CD137L阻斷活性係在

下列之20%至80%之間，在下列之30%至70%之間，或在下列之40%至60%之間：一種包含下列或由下列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性：**序列辨識編號99**及**101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈，或**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈。

【0159】該抗體分子可具有之CD137L阻斷活性係在下列之70%至130%之間，在下列之80%至120%之間，或在下列之90%至110%之間：一種包含**序列辨識編號79及46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈序列及輕鏈序列或由**序列辨識編號79及46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈序列及輕鏈序列所組成之抗體分子的CD137L阻斷活性。

【0160】於一態樣中，本發明係有關於一種抗體分子，其具有如上所述之部分CD137L阻斷能力且與人類及食蟹獼猴CD137二者結合。

【0161】適用於判定一種抗體分子阻斷CD137L與CD137結合能力的方法為本技藝已知的且包括ELISAs及細胞為基的分析，例如使用過度表現CD137或CD137配體的細胞用於測試分別標記的，諸如生物素化的CD137L或CD137的結合之分析。

【0162】舉例而言，該用於判定一種抗體分子阻斷CD137L與CD137結合能力的方法可以包含：

(a)

(i)使CD137固定於一固態撐體上；

(ii) 該固態撐體與該抗體分子一起孵育；

(iii)步驟(a)(ii)中製備的該固態撐體與CD137L一起孵育；以及

(iv) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；

以及

(b)

(i) 使CD137固定於一固態撐體上；

(ii) 該固態撐體與對照抗體分子一起孵育；

(iii) 步驟(b)(ii)中製備的該固態撐體與CD137L一起孵育；以及

(iv) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；

以及比較(a)得到的該測量值與(b)得到的該測量值。

【0163】舉另一個實例，該用於判定一種抗體分子阻斷CD137L與CD137結合能力的方法可以包含：

(a)

(i) 使CD137L固定於一固態撐體上；

(ii) CD137與該抗體分子一起孵育；

(iii) 步驟(a)(i)中製備的該固態撐體與步驟a(ii)中製備的CD137及該抗體分子的混合物一起孵育；以及

(iv) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；

以及

(b)

(i) 使CD137L固定於一固態撐體上；

(ii) CD137與對照抗體分子一起孵育；

(iii) 步驟(b)(i)中製備的該固態撐體與步驟b(ii)中製備的CD137及該對照抗體分子的混合物一起孵育；以及

(iv) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；以及比較(a)得到的該測量值與(b)得到的該測量值。

【0164】舉另外的實例，該用於判定一種抗體分子阻斷CD137L與CD137結合能力的方法可以包含：

(a)

(i) CD137與該抗體分子一起孵育；

(ii) 該抗體分子及CD137的混合物與表現CD137L的細胞一起孵育；以及

(iii) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；以及

(b)

(i) CD137與對照抗體分子一起孵育；

(ii) 該對照抗體分子及CD137的混合物與表現CD137L的細胞一起孵育；以及

(iii) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；以及比較(a)得到的該測量值與(b)得到的該測量值。

【0165】舉再另外的實例，該用於判定一種抗體分子阻斷CD137L與CD137結合能力的方法可以包含：

(a)

(i) 該抗體分子與表現CD137的細胞一起孵育；

(ii) 該抗體分子及表現CD137的細胞的混合物與

CD137L一起孵育；以及

(iii) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；以及

(b)

(i) 對照抗體分子與表現CD137的細胞一起孵育；

(ii) 該對照抗體分子及表現CD137的細胞的混合物與CD137L一起孵育；以及

(iii) 測量CD137L與CD137之結合以得到一測量值；以及比較(a)得到的該測量值與(b)得到的該測量值。

【0166】對照抗體較佳會阻斷CD137L與CD137結合的。舉例而言，對照抗體可以包含下列或由下列所組成：**序列辨識編號99及101**內分別列出的抗體G1/MOR7480.1之重鏈及輕鏈、**序列辨識編號104及106**內分別列出的抗體G1/20H4.9之重鏈及輕鏈，或**序列辨識編號79及46**內分別列出的抗體FS20-22-49AA/FS30-10-16之重鏈序列及輕鏈序列。因而，一種抗體分子其於步驟(a)判定的測量值與步驟(b)判定的對照抗體之測量值相同或更高，會阻斷CD137L與CD137結合達到與對照抗體相同或更大的程度。

【0167】於較佳的具體例中，本發明之抗體分子除了CD137之CDR-為基的抗原結合位址之外，還可包含與一個或更多個另外的抗原結合的一個或更多個另外的抗原結合位址。該一個或更多個另外的抗原結合位址較佳與其等同源抗原專一地結合。

【0168】該一個或更多個另外的抗原結合位址較佳不會與CD137結合。該抗體分子因而可為多專一性，例如雙專一性、三專一性或四專一性分子，較佳為雙專一性分子。於較佳的具體例中，該抗體分子能同時與CD137以及該一個或更多個另外的抗原結合。

【0169】抗體分子具有模組架構，其包含離散的域，其可以多種不同方式組合以創造多專一性，例如雙專一性、三專一性或四專一性抗體格式。例示性多專一性抗體格式係舉例而言，描述於Spiess等人(2015) and Kontermann (2012)內。本發明之抗體分子可以此種多專一性格式來使用。

【0170】舉例而言，本發明的抗體分子可為異質二聚體抗體分子，例如異質二聚體完整免疫球蛋白分子或其片段。在這種情況下，抗體分子的一部份會具有如本文所述之一序列或多個序列。舉例而言，於本發明的抗體分子為雙專一性異質二聚體抗體分子的情況下，該抗體分子可包含一重鏈及一如本文所述與一重鏈配對之輕鏈，及分別含有VH域及VL域之輕鏈，該輕鏈係與MSLN以外的抗原結合。製備異質二聚體抗體的技術為本技藝已知的且包括旋鈕至孔洞(knobs-into-holes (KIHs))技術，其涉及工程處理抗體分子的CH3域來創造“旋鈕”或“孔洞”以促進鏈的異質二聚合。任擇地，異質二聚體抗體製備可通過導入電荷對(charge pairs)至抗體分子內以藉由靜電排斥避免CH3域之同質二聚合且藉由靜電吸引而直接異質二聚

合。異質二聚體抗體格式之實例包括CrossMab、mAb-Fv、種子小體(SEED-body)及kih IgG。

【0171】任擇地，多專一性抗體分子可以包含完整免疫球蛋白分子或其片段及額外的抗原結合部份(moiety)或部份(moieties)。該抗原結合部份舉例而言可以為Fv、scFv或單域抗體，且可以與完整免疫球蛋白分子或其片段融合。包含與完整免疫球蛋白分子融合之額外的抗原結合部份之多專一性抗體分子之實例包括DVD-IgG、DVI-IgG、scFv4-IgG、IgG-scFv及scFv-IgG分子(Spiess等人，2015；圖1)。包含與免疫球蛋白片段融合之額外的抗原結合部份之多專一性抗體分子之實例包括舉例而言，BiTE分子、雙價抗體(diabodies)及DART分子(Spiess等人，2015；圖1)。

【0172】其他合適的格式對本技術人員來說是顯而易見的。

【0173】於較佳的具體例中，該抗體分子包含一種與第二抗原結合的第二抗原結合位址，其中該第二抗原結合位址較佳座落於該抗體分子的恆定域。舉例而言，抗體分子可以為一種mAb^2(TM)雙專一性抗體。一種如本文所述之mAb^2雙專一性抗體為一種IgG免疫球蛋白，其包括一種CDR-為基的抗原結合位址於其之各個可變異區域及至少一抗原結合位址於該抗體分子的恆定域。

【0174】於較佳的具體例中，抗體為一種結合CD137及第二抗原之抗體分子，該抗體分子包含：

(i) 二個用於CD137之CDR-為基的抗原結合位址，各者由一免疫球蛋白VH域及一免疫球蛋白VL域形成；以及

(ii) 座落於該抗體分子的二個CH3域內的二個結合第二抗原的抗原結合位址。

【0175】於更佳的具體例中，抗體為一種完整的免疫球蛋白分子，諸如一種完整的IgG1分子，其結合CD137及第二抗原，該抗體分子包含：

(i) 二個用於CD137之CDR-為基的抗原結合位址，各者由一免疫球蛋白VH域及一免疫球蛋白VL域形成；以及

(ii) 座落於該抗體分子的二個CH3域內的二個結合第二抗原的抗原結合位址；以及

其中該免疫球蛋白分子進一步包含CH1、CH2及CL域。

【0176】第二抗原的抗原結合位址可座落於該抗體分子的任一恆定域內。舉例而言，第二抗原的抗原結合位址可座落於CH4、CH3、CH2、CH1或CL域之一或更多者內，較佳為CH3或CH2域，最佳為CH3域。

【0177】抗原結合位址可由該抗體分子的恆定域之一或更多個，舉例而言一、二、三或更多個結構環組成。

【0178】抗體恆定域之結構環包括AB、BC、CD、DE、EF及FG結構環。抗原結合位址可包含恆定域之AB、BC、CD、DE、EF及FG結構環之二或更多者，較佳為AB及EF結構環，或AB、CD及EF結構環。

【0179】抗體恆定域之結構環的位置為本技藝熟知

的。舉例而言，CH3域之結構環座落於CH3域之位置10與19(AB環)、28與39(BC環)、42與79(CD環)、82與85(DE環)、91與102(EF環)以及106與117(FG環)之間，其中殘基係根據IMGT編號方式予以編號。可以容易地確定其他恆定域之結構環的位置之所在。

【0180】恆定域之結構環可以包含一或更多個胺基酸修飾俾以形成第二抗原的抗原結合位址。一或更多個胺基酸修飾可包括胺基酸取代、加入或缺失。導入一胺基酸修飾至抗體恆定域之結構環區域內以創造標靶抗原的抗原結合位址為本技藝熟知的且描述於舉例而言，Wozniak-Knopp G等人，2010，以及專利公開號WO2006/072620及WO2009/132876內。以下提供恆定域結合位址之實例。

【0181】於較佳的具體例中，抗體分子包含一或更多個胺基酸修飾(取代、加入及/或缺失)於AB、CD及/或EF結構環，較佳為AB及EF結構環或AB、CD及EF結構環。舉例而言，抗體分子可包含一或更多個胺基酸修飾(取代、加入及/或缺失)於CH3域的位置10及19、42及79，以及/或91及102之間，較佳為CH3域的位置10及19，以及91及102之間，或位置10及19、42及79，以及91及102之間，以提供本文列出的第二抗原之抗原結合位址。更佳地，抗體分子包含一或更多個胺基酸修飾(取代、加入及/或缺失)於CH3域的位置11及19、45及78、91及95，及/或96及102之間，更佳為CH3域的位置11及19、91及95，及96及102

之間，或位置11及19、45及78、91及95，及96及102之間，以提供本文列出的第二抗原之抗原結合位址。未經修飾的CH3域較佳包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：**109**內列出之序列。殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0182】CD137活化需要CD137簇集於免疫細胞表面上，諸如T細胞表面，此接而刺激細胞內訊息傳導途徑及免疫細胞活化。抗體分子與免疫細胞表面上的CD137結合在缺乏抗體分子交聯的情況下可能不會導致CD137形成團簇，且因而可能不會導致免疫細胞活化。

【0183】本發明人已證明本發明的抗體分子在缺乏抗體分子交聯的情況下不會導致T細胞活化(見**實施例7**)。

【0184】如上所說明，抗體分子通過結合Fcγ受體之交聯是低效率且無法靶定至特定的位置例如疾病的位址，因整個人體都存在Fcγ受體表現細胞。第二抗原結合位址所結合的第二抗原因而較佳不是Fcγ受體。

【0185】於較佳的具體例中，本發明的抗體分子因而包含與第二抗原結合的第二抗原結合位址，其中該第二抗原能結合並交聯多重的抗體分子。

【0186】舉例而言，本發明人已證明使用包含CD137與第二抗原二者的結合位址之其他雙專一性分子，特別是包含二種CD137的恆定域結合位址及二種第二抗原之CDR-為基的抗原結合位址之mAb^2分子(CD137/第二抗原mAb^2)，在第二抗原為多聚體分子的情況下，該抗體分子與第二抗原的結合導致或提升T細胞的活化。第二抗原因

而較佳為多聚體抗原，例如二聚體、三聚體及更高階的多聚體，且因而能交聯數種抗體分子。

【0187】本發明人也已證明使用CD137/第二抗原mAb^2分子，在第二抗原為表面抗原例如細胞表面抗原的情況下，其可以為單體或多聚體且以高濃度存在及/或簇集於表面諸如細胞表面上，抗體分子與第二抗原的結合導致或提升T細胞的活化。不希望受理論束縛，但認為抗體分子與豐富的細胞表面抗原結合，舉例而言會導致細胞表面結合高濃度的抗體分子，其使抗體分子放置得很接近而足以驅動CD137簇集及免疫細胞活化。於較佳的具體例中，第二抗原因而為一表面抗原，其以高濃度存在於表面上諸如細胞表面上。

【0188】一種抗體分子亦稱為有條件的促效劑，其包含如本文所述結合第二抗原的第二抗原結合位址，且其只在結合第二抗原時活化免疫細胞，例如T細胞，或其之免疫細胞活化活性在結合第二抗原時會提升。此種在結合第二抗原時之免疫細胞活化活性係獨立於該抗體分子與Fcγ受體及/或外部交聯劑之結合，例如蛋白A或G或二級抗體，以及因而該抗體分子之有條件的促效劑活性允許靶定至第二抗原存在的位址。舉例而言，在第二抗原為疾病抗原的情況下，該抗體分子可於疾病位址而不是個體的其他地方選擇性地活化免疫細胞。

【0189】此外，一種只在結合第二抗原時活化免疫細胞，例如T細胞，的抗體分子可具有增高的免疫細胞活化

活性，在與倚賴其他機轉，例如外部交聯劑交聯或經由Fcγ受體交互作用交聯的抗體分子相比之下。因為CD137活化是更有效率的，所以相對於其他抗體分子，本文所述的抗體分子可以以更低濃度來達成免疫細胞活化。

【0190】因而，當本發明之抗體分子諸如通過結合第二抗原交聯時，該抗體分子較佳比該抗體分子未交聯時，誘發免疫細胞，例如T細胞更增高的活化。

【0191】抗體分子活化T細胞的能力可用T細胞活化分析來測量。T細胞於活化時會釋放IL-2。T細胞活化分析因而能測量IL-2釋放來判定由抗體分子誘發的T細胞活化位準。

【0192】舉例而言，抗體分子活化T細胞的能力可藉由測量T細胞活化分析中抗體分子交聯時，要求達到T細胞之IL-2半最大釋放的抗體分子的濃度。以下稱此為抗體分子的EC_{50}。EC_{50}較低表示於T細胞活化分析中要達到T細胞之IL-2半最大釋放需要的抗體分子的濃度較低，且因而該抗體分子具有較高的T細胞活化活性。該抗體分子可使用舉例而言，抗CH2抗體予以交聯。

【0193】於較佳的具體例中，該抗體分子於T細胞活化分析內所具有的EC_{50}，為**FS20-22-49AA/FS30-10-16**(包含LALA突變)於相同分析內之EC_{50}的50倍、40倍、30倍、20倍、10倍、5倍、4倍、3倍或2倍之內，其中**FS20-22-49AA/FS30-10-16**(LALA)係由下列組成或包

含下列：序列辨識編號：**79**內列出的重鏈及序列辨識編號：**46**內列出的輕鏈。

【0194】舉例而言，該抗體分子於T細胞活化分析內可具有20 nM或更小、15 nM或更小、10 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、或0.5 nM或更小的EC_{50}。

【0195】此外，或任擇地，抗體分子活化T細胞的能力可藉由測量T細胞活化分析中、於該抗體分子存在下，T細胞釋放的最大IL-2的濃度來判定，其中該抗體分子為交聯的。

【0196】於較佳的具體例中，於T細胞活化分析中、在交聯存在的該抗體分子存在下，T細胞釋放的最大IL-2的濃度，為**FS20-22-49AA/FS30-10-16**(包含LALA突變)存在下，T細胞釋放的最大IL-2的濃度之10倍、5倍、4倍、3倍、2倍或1.5倍之內。於T細胞活化分析中、在交聯存在的該抗體分子存在下，T細胞釋放的最大IL-2的濃度，比相同分析內於交聯的G1/MOR7480.1存在下，T細胞活化分析中T細胞釋放的最大IL-2的濃度，較佳更高舉例而言至少1.1倍或至少1.2倍。

【0197】T細胞活化分析可以為如本文所述之T細胞分析，例如本實施例中所述之CD8+T細胞分析，參見例如**實施例2**。

【0198】舉例而言，T細胞活化分析可以為一種以從人類末梢血液單核細胞(PBMCs)單離的CD8+ T細胞為基

的IL-2釋放分析。舉例而言，T細胞活化分析可包含從白血球耗乏椎(cones)單離人類PBMCs。單離PBMCs的方法為本技藝已知的且描述於本實施例內。繼而可從PBMCs單離CD8+ T細胞。從PBMCs單離CD8+ T細胞的方法為本技藝已知的且描述於本實施例內。

【0199】CD8+ T細胞接而添加至塗覆抗人類CD3抗體的多孔平盤。可製備各測試抗體分子合適的稀釋並添加至孔。T細胞接而可與測試抗體於5% CO_2、37℃下孵育歷時24小時。可收集上清液且予以分析來判定上清液內的IL-2濃度。判定溶液內的IL-2濃度之方法為本技藝已知的且描述於本實施例內。可以繪製人類IL-2濃度相對於抗體分子的log濃度的圖。產生的曲線可以使用log(促效劑)相對反應方程式來擬合。

【0200】抗體分子的第二抗原結合位址所結合的第二抗原可以是免疫細胞抗原或疾病抗原。疾病抗原包括病原性抗原及腫瘤抗原。

【0201】抗體分子所結合的免疫細胞抗原與CD137可存在於相同的免疫細胞或不同的免疫細胞上。

【0202】免疫細胞抗原可以為一種CD137以外的腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)的成員。TNFRSF受體為膜結合的細胞介素受體其包含細胞外富含半胱胺酸域，該域會結合腫瘤壞死因子超家族(TNFSF)的一或更多個配體。

【0203】TNFRSF受體可座落於免疫細胞表面上。一

旦結合TNFRSF配體，TNFRSF受體於免疫細胞表面上形成團簇而活化免疫細胞。舉例而言，配體結合的TNFRSF受體可形成多聚體，例如三聚體，或是多聚體之團簇。配體結合的TNFRSF受體之團簇存在會刺激細胞內訊息傳導途徑而活化免疫細胞。

【0204】不希望受理論束縛，但認為透過銜接免疫細胞表面上的CD137及第二TNFRSF受體，抗體分子會造成CD137及第二TNFRSF受體二者簇集且活化免疫細胞。換句話說，抗體分子當結合二種標靶時將作用為一種TNFRSF受體促效劑。

【0205】TNFRSF受體包括CD27、CD40、EDA2R、EDAR、FAS、LTBR、RELT、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TNFRSF4、TNFRSF6B、TNFRSF8、TNFRSF10A-10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFRSF13C、TNFRSF14、TNFRSF17、TNFRSF18、TNFRSF19、TNFRSF21及TNFRSF25。

【0206】於較佳的具體例中，TNFRSF受體為TNFRSF4(OX40)。

【0207】CD27(TNFRSF7：基因ID 939)具有NP_001233.1之參考胺基酸序列且可由NM_001242.4之參考核苷酸序列所編碼。CD40(TNFRSF5：基因ID 958)具有NP_001241.1之參考胺基酸序列且可由NM_001250.5之參考核苷酸序列所編碼。EDA2R(TNFRSF27：基因ID 60401)具有

NP_001186616.1之參考胺基酸序列且可由NM_001199687.2之參考核苷酸序列所編碼。EDAR(基因ID 10913)具有NP_071731.1之參考胺基酸序列且可由NM_022336, 3之參考核苷酸序列所編碼。FAS(TNFRSF6：基因ID 355)具有NP_000034.1之參考胺基酸序列且可由NM_000043.5之參考核苷酸序列所編碼。LTBR(TNFRSF3：基因ID 4055)具有NP_001257916.1之參考胺基酸序列且可由NM_001270987.1之參考核苷酸序列所編碼。RELT(TNFRSF19L：基因ID 84957)具有NP_116260.2之參考胺基酸序列且可由NM_032871.3之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF1A(基因ID 7132)具有NP_001056.1之參考胺基酸序列且可由NM_001065.3之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF1B(基因ID 7133)具有NP_001057.1之參考胺基酸序列且可由NM_001066.2之參考核苷酸序列所編碼。

【0208】TNFRSF4(基因ID 7293)具有NP_003318之參考胺基酸序列且可由NM_003327)之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF6B(基因ID 8771)具有NP_003814.1之參考胺基酸序列且可由NM_003823.3之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF8(基因ID 943)具有NP_001234.3之參考胺基酸序列且可由NM_001243.4之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF10A(基因ID 8797)具有NP_003835.3之參考胺基酸序列且可由NM_003844.3之參考核苷酸序列所

編碼。TNFRSF10B(基因ID 8795)具有NP_003833.4之參考胺基酸序列且可由NM_003842.4之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF10C(基因ID 8794)具有NP_003832.2之參考胺基酸序列且可由NM_003841.4之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF10D(基因ID 8793)具有NP_003831.2之參考胺基酸序列且可由NM_003840.4之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF11A(基因ID 8792)具有XP_011524547.1之參考胺基酸序列且可由XM_11526245.2之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF11B(基因ID 4982)具有NP_002537.3之參考胺基酸序列且可由NM_002546.3之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF12A(基因ID 51330)具有NP_057723.1之參考胺基酸序列且可由NM_016639.2之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF13B(基因ID 23495)具有NP_0036584.1之參考胺基酸序列且可由NM_012452.2之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF13C(基因ID 115650)具有NP_443177.1之參考胺基酸序列且可由NM_052945.3之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF14(基因ID 8764)具有NP_001284534.1之參考胺基酸序列且可由NM_001297605.1之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF17(基因ID 608)具有NP_001183.2之參考胺基酸序列且可由NM_001192.2之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF18(基因ID 8784)具有NP_004195.2之參考胺基酸序列且可由NM_004186.1之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF19(基因ID 55504)具有

NP_001191387.1之參考胺基酸序列且可由NM_001204458.1之參考核苷酸序列所編碼。NFRSF21(基因ID 27242)具有NP_055267.1之參考胺基酸序列且可由NM_014452.4之參考核苷酸序列所編碼。TNFRSF25(DR3：基因ID 8718)結合配體TNFSF15(TL1A)具有NP_001034753.1之參考胺基酸序列且可由NM_001039664.1之參考核苷酸序列所編碼。

【0209】任擇地，第二抗原結合位址結合的免疫細胞抗原可以為TNFRSF分子以外、調控免疫系統功能之分子，諸如免疫共刺激分子或抑制性查核點分子。此等其他的免疫調節分子之實例包括ICOS(CD278)、LAG3、PD1、PD-L1、PD-L2、B7H3、B7H4、CTLA4、TIGIT、BTLA、HVEM、T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域-3(mucin-domain containing-3) (TIM-3)、CD47、CD73、A2aR、CD200、CD200R及群落刺激因子1受體(CSF-1R)、VISTA、CD28、CD80、LLT1、乳醣凝集素9、NKG2A、NKG2D，及KIR。

【0210】其上存在免疫細胞抗原的免疫細胞可以屬於任何免疫細胞亞群且可以為T細胞、腫瘤浸潤型白血球(TIL)、骨髓譜系細胞如抗原呈現細胞(APC)、NK細胞及/或B細胞。當免疫細胞抗原為TNFRSF受體時，其上存在TNFRSF受體的免疫細胞較佳為T細胞。

【0211】任擇地，第二抗原結合位址可以結合如上所述之疾病抗原。不希望受理論束縛，但認為抗體分子與

CD137及疾病抗原結合會導致疾病附近的T細胞活化。活化的T細胞繼而可能起始、促進或參與免疫反應，舉例而言對抗病原體或癌細胞的免疫反應。Chen and Mellman (2013)乙文提供免疫系統於辨識及根除癌細胞中扮演的角色之概述。

【0212】於較佳的具體例中，疾病抗原為腫瘤抗原。腫瘤抗原為主要存在於腫瘤環境中的抗原，且並非無處不在地存在於個體的其他地方。舉例而言，腫瘤抗原可存在於腫瘤細胞表面或可存在於腫瘤微環境的其他基質細胞或腫瘤附近的生物流體內。腫瘤抗原因而為腫瘤細胞在個體的位置之指標。

【0213】在一些具體例中，腫瘤抗原可為座落於癌細胞表面上的抗原。較佳地，腫瘤細胞上的腫瘤抗原為上調或過度表現的，然而來自沒有腫瘤、相同組織的相應正常基質細胞並未大量地表現腫瘤抗原。

【0214】在一些具體例中，與沒有腫瘤、相應的正常組織的基質細胞相比，腫瘤微環境的基質細胞上的腫瘤抗原是上調或過度表現的。

【0215】較佳的腫瘤抗原存在於細胞表面上且不會被快速內化。

【0216】適合該抗體分子靶定的腫瘤抗原可使用本技藝已熟知的方法來確認。舉例而言，靶定CD137受體及腫瘤抗原的抗體分子可以於一種分析中使用，其係共培養CD137表現細胞與腫瘤抗原表現細胞以及，舉例而言藉由

T細胞活化分析、增殖分析或細胞毒性分析來測定CD137表現細胞之活化。

【0217】細胞表面腫瘤抗原可能為腫瘤關聯性抗原(TAA)或腫瘤專一性抗原(TSA)。

【0218】癌細胞表現的腫瘤抗原可包括，舉例而言，癌生殖細胞系基因編碼的癌睪丸(cancer-testis) (CT)抗原、例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、GAGE-I、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、BAGE-I、RAGE-1、LB33/MUM-1、PRAME、NAG、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1/CT7、MAGE-C2、NY-ESO-I、LAGE-I、SSX-I、SSX-2(HOM-MEL-40)、SSX-3、SSX-4、SSX-5、SCP-I及XAGE以及其免疫性片段或變異體(Simpson等人，2005；Gure等人，2005；Velazquez等人，2007；Andrade等人，2008；Tinguely等人，2008；Napoletano等人，2008)。

【0219】其他細胞表面腫瘤抗原包括，舉例而言，AFP、$\alpha_v\beta_3$(玻連蛋白(vitronectin)受體)、$\alpha_v\beta_6$、B細胞成熟劑(BCMA)、CA125 (MUC16)、CD4、CD20、CD22、CD33、CD52、CD56、CD66e、CD80、CD140b、CD227 (MUC1)、EGFR (HER1)、EpCAM、GD3神經節苷酯、

HER2、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、前列腺特異性抗原(PSA)、CD5、CD19、CD21、CD25、CD37、CD30、CD33、CD45、HLA-DR、抗個體遺傳型(anti-idiotype)、癌胚抗原(carcinoembyronic antigen) (CEA)，諸如癌胚抗原相關的細胞黏著分子5 (CEACAM5)、TAG-72、葉酸鹽結合蛋白、A33、G250、鐵蛋白、醣脂類如神經節苷酯、醣類如CA-125、IL-2受體、纖維母細胞活化蛋白(FAP)、IGF1R、B7H3、B7H4、PD-L1、CD200、EphA2及間皮素或其變異體。此等及其他細胞表面腫瘤抗原於Carter等人，2004；Scott and Renner, 2001；及Cheever等人，2009；Tai and Anderson, 2015；及Podojil and Miller, 2017中有描述。

【0220】其他的腫瘤抗原包括“受壓力的(stressed)”癌細胞利用的非AUG轉譯起始機轉所產生的框失調(out-of-frame)胜肽-MHC錯合物(Malarkannan等人，1999)。

【0221】其他的腫瘤抗原包括腫瘤細胞或腫瘤微環境的細胞的表面上的胜肽-MHC錯合物，其中胜肽-MHC錯合物包含突變的細胞內腫瘤抗原之腫瘤專一性新抗原胜肽片段的情況下，以及其中胜肽新抗原帶有一或更多腫瘤專一性突變(Gubin等人，2015)。其他的腫瘤抗原為本技藝熟知的(參見例如WO00/20581；Cancer Vaccines and Immunotherapy (2000) Eds Stern, Beverley and Carroll, Cambridge University Press, Cambridge)。可

從公用數據庫很容易地得到此等腫瘤抗原的序列但也可於WO1992/020356 A1、WO1994/005304 A1、WO1994/023031 A1、WO1995/020974 A1、WO1995/023874 A1及WO1996/026214 A1中找到。

【0222】較佳的腫瘤抗原包括HER2、FAP、EpCAM、CEACAM5、CD20、CD73、PSMA、間皮素、EphA2、IGF1R、CD200、$\alpha_v\beta_6$、BCMA、PD-L1、B7H3、B7H4及EGFR。

【0223】HER2(ERBB2；基因ID 2064)可具有NP_001005862.1之參考胺基酸序列且可由NM_001005862.2之參考核苷酸序列所編碼。FAP(基因ID 2191)可具有NP_001278736.1之參考胺基酸序列且可由NM_001291807.1之參考核苷酸序列所編碼。EpCAM(基因ID 4072)可具有NP_002345.2之參考胺基酸序列且可由NM_002354.2之參考核苷酸序列所編碼。

【0224】CEACAM5(基因ID 1048)可具有NP_001278413.1之參考胺基酸序列且可由NM_001291484.2之參考核苷酸序列所編碼。CD20(MS4A1；基因ID 931)可具有NP_068769.2之參考胺基酸序列且可由NM_021950.3之參考核苷酸序列所編碼。CD73(NT5E；基因ID 4907)可具有NP_001191742.1之參考胺基酸序列且可由NM_001204813.1之參考核苷酸序列所編碼。PSMA(FOLH1；基因ID 2346)可具有NP_001014986.1之參考胺基酸序列且可由

NM_001014986.1之參考核苷酸序列所編碼。間皮素(MSLN；基因ID 10232)可具有NP_001170826.1之參考胺基酸序列且可由NM_001177355.2之參考核苷酸序列所編碼。EphA2(基因ID 1969)可具有NP_001316019.1之參考胺基酸序列且可由NM_001329090.1之參考核苷酸序列所編碼。IGF1R(基因ID 3480)可具有NP_000866.1之參考胺基酸序列且可由NM_000875.4之參考核苷酸序列所編碼。CD200(基因ID 4345)可具有NP_001004196.2之參考胺基酸序列且可由NM_001004196.3之參考核苷酸序列所編碼。$\alpha_v\beta_6$為由整合素次單元αV及整合素次單元β6組成之異質二聚體。整合素次單元αV (ITGAV；基因ID 3685)可具有NP_001138471.1之參考胺基酸序列且可由NM_001144999.2之參考核苷酸序列所編碼。整合素次單元β6(ITGB6；基因ID 3694)可具有NP_000879.2之參考胺基酸序列且可由NM_000888.4之參考核苷酸序列所編碼。BCMA(TNFRSF17；基因ID 608)可具有NP_001183.2之參考胺基酸序列且可由NM_001192.2之參考核苷酸序列所編碼。PD-L1(CD274；基因ID 29126)可具有NP_001254635.1之參考胺基酸序列且可由NM_001267706.1之參考核苷酸序列所編碼。B7H3(CD276；基因ID 80381)可具有NP_001019907.1之參考胺基酸序列且可由NM_001024736.1之參考核苷酸序列所編碼。B7H4(VTCN1；基因ID 79679)可具有NP_001240778.1之參考胺基酸序列且可由

NM_001253849.1之參考核苷酸序列所編碼。EGFR(基因ID 1956)可具有NP_001333826.1之參考胺基酸序列且可由NM_001346897.1之參考核苷酸序列所編碼。

【0225】在其他的具體例中，腫瘤抗原可以為可溶性腫瘤抗原，舉例而言癌細胞生產或對癌細胞反應而生產的生長因子。於腫瘤附近的生物流體內之可溶性因子可以為上調或過度表現的。可溶性腫瘤抗原可以為多聚體，舉例而言二聚體或三聚體。腫瘤位址或腫瘤微環境內存在的可溶性腫瘤抗原的濃度可能比個體身體的其他地方更高。Bhome等人(2015)乙文更詳盡地說明腫瘤微環境及相關的可溶性腫瘤抗原。

【0226】合適的可溶性腫瘤抗原包括VEGF、HGF、SDF1及TGF-β，諸如TGF-β-1、TGF-β-2、TGF-β-3及TGF-β-4。

【0227】VEGF(VEGFA；基因ID 7422)具有NP_001020537.2之參考胺基酸序列且可由NM_001025366.2之參考核苷酸序列所編碼。HGF(基因ID 3082)具有NP_000592.3之參考胺基酸序列且可由NM_000601.5之參考核苷酸序列所編碼。SDF1(CXCL12；基因ID 6387)具有NP_000600.1之參考胺基酸序列且可由NM_000609.6之參考核苷酸序列所編碼。TGF-β-1(TGFB1；基因ID 7040)可具有NP_000651.3之參考胺基酸序列且可由NM_000660.6之參考核苷酸序列所編碼。TGF-β-2(TGFB2；基因ID 7042)可具有

NP_001129071.1 之參考胺基酸序列且可由NM_001135599.3 之參考核苷酸序列所編碼。TGF-β-3(TGFB3；基因ID 7043)可具有NP_001316867.1之參考胺基酸序列且可由NM_001329938.1之參考核苷酸序列所編碼。TGF-β-4(LEFTY2；基因ID 7044)可具有NP_001165896.1 之參考胺基酸序列且可由NM_001172425.2之參考核苷酸序列所編碼。

【0228】於任擇較佳的具體例中，疾病抗原為病原性抗原。

【0229】抗體分子活化感染性疾病位置附近的免疫細胞例如T細胞、NK細胞及/或巨噬細胞預料可用於治療感染性疾病。感染性疾病可為急性或持續性感染性疾病但較佳為持續性感染性疾病。

【0230】該病原性抗原較佳為人類病原體表現的抗原，例如病毒、細菌、真菌或寄生蟲抗原(例如原蟲抗原)，較佳為病毒或細菌抗原。病原性抗原為主要存在於病原體或於感染性疾病位置附近的抗原，且不是無處不在地存在於個體的其他地方。

【0231】舉例而言，病原性抗原可以為存在於病毒、細菌、真菌或寄生蟲表面的抗原，或者為病毒、細菌、真菌或寄生蟲表現的可溶性抗原。病毒、細菌、真菌或寄生蟲可以為本文其他地方提及的病毒、細菌、真菌或寄生蟲。

【0232】在病原性抗原為可溶性抗原的情況下，該抗原於感染性疾病位置附近的生物流體內可以為上調或過度

表現的。舉例而言，感染性疾病位址處或附近存在的可溶性病原性抗原的濃度可能比個體身體的其他地方更高。可溶性病原性抗原可以為多聚體，舉例而言二聚體或三聚體。

【0233】適合該抗體分子靶定的病原性抗原可使用本技藝已熟知的方法來確認。舉例而言，靶定CD137及病原性抗原的抗體分子可以於一種分析中使用，其係共培養CD137表現細胞與病原體或病原性抗原以及舉例而言藉由T細胞活化分析、增殖分析或細胞毒性分析來測定CD137表現細胞之活化。

【0234】適合該抗體分子靶定的眾多病原性抗原係更為本技藝所知的且熟悉此藝者可依據要治療的感染性疾病來選擇。病毒抗原之實例包括人類免疫不全病毒(HIV)表現的蛋白p24、gp120及gp41、B型肝炎病毒(HBV)表現的B型肝炎表面抗原(HBsAg)、及流行性感冒病毒表現的血球凝集素及神經胺糖酸酶。細菌抗原之實例包括結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis)表現的Rv1733、Rv2389及Rv2435n。

【0235】在一些具體例中，該抗體分子可能不包含一抗原結合位址於該抗體分子的恆定域，例如CH3域內。舉例而言，該抗體分子可能不包含結合OX40的抗原結合位址於該抗體分子的恆定域內。具體而言，該抗體分子可能不包含一抗原結合位址於該抗體分子的恆定域，例如CH3域內，其中該抗原結合位址包含修飾於該恆定域之一或更多結構環內，例如一或更多修飾於該恆定域之AB、CD及/

或EF結構環內。

【0236】於一實例中，該抗體分子可不包含一OX40抗原結合位址，其包含一第一序列、一第二序列及一第三序列分別座落於該CH3域的該AB、CD及EF結構環內，其中該第一、第二及第三序列為以下列出的Fcab **FS20-22-49**之第一、第二及第三序列。

【0237】此外，或任擇地，該抗體分子可不包含以下列出的Fcab **FS20-22-49**之該CH3域。

Fcab FS20-22-49 CH3域結構環序列 s

FS20-22-49 第一序列– YWDQE

FS20-22-49 第二序列– DEQFA

FS20-22-49第三序列– QYRWNPADY

Fcab FS20-22-49 CH3 域序列

GQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【0238】該抗體分子可以複合至一種生物活性分子或可偵測的標記。在這種情況下，該抗體分子可以稱為複合物(conjugate)。此等複合物於治療及/或診斷如本文所述的疾病方面獲得應用。

【0239】舉例而言，生物活性分子可以為免疫系統調控劑，例如細胞介素，較佳為人類細胞介素。舉例而言，細胞介素可以為刺激T細胞活化及/或增殖的細胞介素。供用於複合抗體分子之細胞介素之實例包括IL-2、IL-10、

IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF及IFN-γ。

【0240】任擇地，生物活性分子可以為配體陷阱，例如細胞介素，如TGF-β或IL-6之配體陷阱。

【0241】可與抗體分子複合的合適的可偵測的標記為本技藝已知的且包括放射性同位素，例如碘-125、碘-131、釔-90、銦-111及鎝-99；螢光染料，例如螢光素、玫瑰紅、藻紅素、紅色螢光染劑(Texas Red)以及花青染料衍生物例如，Cy7及Alexa750；顯色染料，例如二胺基聯苯胺；乳膠珠；酵素標記例如辣根過氧化物酶；磷光體或具光譜隔離吸收或發射特徵之雷射染料；以及化學部分，例如生物素，其能經由結合專一性同源可偵測的部分，例如標記的抗生物素蛋白來偵測。

【0242】該抗體分子可以經由任何合適的共價或非共價鍵聯，例如雙硫鍵或胜肽鍵，與生物活性分子或可偵測的標記複合。於生物活性分子為細胞介素的情況中，細胞介素可以經由胜肽鍵接子與該抗體分子複合。合適的胜肽鍵接子係本技藝已知的且長度可以為5至25、5至20、5至15、10至25、10至20或10至15個胺基酸。

【0243】在一些具體例中，生物活性分子可以經由可切割的鏈接子而與該抗體分子複合。鏈接子能允許生物活性分子於治療位址從該抗體分子釋放。鏈接子可包括醯胺鍵(如胜肽鏈接子)、雙硫鍵或腙。胜肽鏈接子舉例而言可以藉由位址專一性蛋白酶予以切割，雙硫鍵可以藉由胞質液還原環境予以切割以及腙可以藉由酸媒介的水解予以切

割。

【0244】複合物可以為一種包含抗體分子及生物活性分子之融合蛋白。在這種情況下，生物活性分子可經由胜肽鏈接子或胜肽鍵與抗體分子複合。在抗體分子是多鏈分子的情況下，諸如抗體分子是或包含Fcab或為mAb^2，生物活性分子可與抗體分子之一或更多鏈複合。舉例而言，生物活性分子可與mAb^2分子之一或二個重鏈複合。融合蛋白具有容易生產及純化的優點，促進臨床等級的材料之生產。

【0245】本發明亦提供編碼本發明之抗體分子之經單離的核酸分子或多個核酸分子。使用本技藝眾所周知的方法來製備此核酸分子對於熟悉此藝者沒有困難。

【0246】該核酸分子或多個核酸分子可編碼下列之VH域及/或VL域，較佳為下列之VH域及VL域：抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**。本文中說明此等抗體之VH及VL域序列。

【0247】舉例而言，一種編碼抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之VH域的核酸分子係分別列於序列辨識編號：**53**、**27**、**43**、**59**及**4**內。

【0248】一種編碼抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、

FS30-10-12、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之VL域的核酸分子係分別列於序列辨識編號：**49**、**49**、**49**、**70**及**13**內。

【0249】於較佳的具體例中，該核酸分子編碼下列之重鏈及/或輕鏈，較佳為下列之重鏈及輕鏈：抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**，較佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**或**FS30-35-14**，更佳為抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**或**FS30-10-12**，最佳為抗體**FS30-10-16**。本文中說明此等抗體之重鏈及輕鏈序列。

【0250】舉例而言，一種編碼抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之重鏈的核酸分子係分別列於序列辨識編號：**53**、**27**、**43**、**59**及**4**內。

【0251】一種編碼抗體**FS30-10-16**、**FS30-10-3**、**FS30-10-12**、**FS30-35-14**或**FS30-5-37**之輕鏈的核酸分子係分別列於序列辨識編號：**49**、**49**、**49**、**71**及**16**內。

【0252】於該核酸編碼本發明之抗體分子的VH及VL域，或重及輕鏈的情況下，兩種域或鏈可由兩種單獨的核酸分子所編碼。

【0253】一種經單離的核酸分子可用來表現本發明之抗體分子。一般而言會提供用於表現重組載體的形式之核酸。本發明另外的態樣因而提供包含如上所述的核酸之載體。可挑選或建構合適的載體，包含合適的調節性序列，包括啟動子序列、終止子片段、聚腺苷酸化序列、增強子

序列、標記基因及其他合適的序列。較佳地，載體含有合適的調節性序列來驅動核酸於宿主細胞內之表現。載體可為合適的質體、病毒如噬菌體或噬粒(phagemid)。

【0254】本文所述之核酸分子或載體可導入宿主細胞內。核酸或載體導入宿主細胞內的技術為本技藝已確立的且可使用任何合適的技術。本技藝已知一系列適合生產重組抗體分子的宿主細胞，且包括細菌、酵母、昆蟲或哺乳動物宿主細胞。較佳的宿主細胞為哺乳動物細胞，諸如CHO、NS0或HEK細胞，舉例而言HEK293細胞。

【0255】本發明另一態樣提供一種生產本發明抗體分子之方法，其包含於宿主細胞內表現編碼該抗體分子之核酸及選擇性地單離及/或純化由此生產的抗體分子。用於培養宿主細胞之方法為本技藝眾所周知的。該方法可進一步包含單離及/或純化該抗體分子。純化重組抗體分子的技術為本技藝眾所周知的且包括，諸如HPLC、FPLC或親和力層析法，舉例而言使用蛋白A或蛋白L。在一些具體例中，可利用抗體分子上的親和力標籤來執行純化。該方法亦可包含調配該抗體分子至一藥學組成物之內，選擇性地加上一藥學上可接受的賦形劑或如以下所述之其他物質。

【0256】如上所說明，CD137表現於免疫系統的細胞上，包括$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、Treg細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、樹突細胞及腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)。具體而言，CD137活化已經證明於提升$CD8^+$ T細胞之增殖、存活及細胞毒性效應子功能上起了作用，以

及CD8$^+$ T細胞分化及記憶CD8$^+$ T細胞之維持。 CD137於CD4$^+$ T細胞上表現的位準比CD8$^+$ T細胞更低但是亦被證明涉及誘發一些CD4$^+$ T細胞亞群之增殖及活化。也已經證明CD137之活化會提升NK細胞媒介的ADCC，以及B細胞增殖、存活及細胞介素生產。

【0257】有鑒於CD137之免疫反應提升活性，對於CD137促效劑分子於治療癌症以及治療慢性感染方面已經有研究。

【0258】如本文所述之抗體分子因而可用於治療應用，特別是癌症治療。此外，預期該抗體分子可用於治療感染性疾病，例如持續性感染性疾病。

【0259】如本文所述之抗體分子可用於一種治療人類或動物身體的方法。提供本發明之相關態樣；

(i) 本文所述之抗體分子供用作為一藥劑，

(ii) 本文所述之抗體分子供用於一種治療一疾病或障礙的方法，

(iii) 本文所述之抗體分子於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治療一疾病或障礙；以及，

(iv) 一種治療一個體的一疾病或障礙的方法，其中該方法包含投予一治療有效量的如本文所述之抗體分子至該個體。

【0260】個體可以為一患者，較佳為一人類患者。

【0261】治療可以是達成一些所欲治療效應之任何治療或療法，舉例而言，抑制或延遲病況的進展，且包括

降低進展速度、使進展速度停止、改良病況、病況的冶癒或緩解(不論是部分或全部)、病況的一或更多症狀及/或徵象之預防、改良、延遲、緩和或阻止或是延長個體或患者的存活超出沒有治療所預期者。

【0262】亦包括治療作為預防措施(即預防(prophylaxis))。舉例而言，疑似或有疾病如癌症發生或復發之風險的個體可如本文所述予以治療。此治療能預防或延遲個體之疾病的發生或復發。

【0263】一種如所述之治療方法可包含投予該抗體分子以外之至少一另外的治療至該個體。本文所述之抗體分子因而可以單獨投予或是組合以一或更多其他的治療投予至該個體。在該抗體分子組合以另一種治療投予至該個體的情況下，額外的治療可以與該抗體分子之投予同時、相繼或分別投予至該個體。在額外的治療與該抗體分子同時投予的情況下，該抗體分子與額外的治療可以作為一種組合製備物投予至該個體。舉例而言，額外的治療可以為待治療的疾病已知的療法或治療劑。

【0264】當抗體分子可單獨投予時，抗體分子通常會呈藥學組成物形式投予，其可包含該抗體分子以外之至少一組分。本發明的另一種態樣因而提供一種藥學組成物，其包含如本文所述之抗體分子。亦提供一種方法其包含調配一抗體分子至一藥學組成物內。

【0265】藥學組成物，除了抗體分子之外，可包含一藥學上可接受的賦形劑、載劑、緩衝液、安定劑或本技藝

熟悉此藝者眾所周知的其他物質。當使用於本文中，術語“藥學上可接受的”係關於化合物、物質、組成物及/或劑量形式，其在健全的醫學判斷範圍內係適合用於接觸個體(如人類)的組織而沒有過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，相稱於合理的利益/風險比率。各載劑、賦形劑等在與調配物的其他成分相容的意義上也必須是“可接受的”。載體或其他物質的確切性質將依投予途徑而定，投予途徑可為經由灌注、注射或任何其他合適的途徑，如下所述。

【0266】就非經腸，如皮下或靜脈投予而言，諸如透過注射，包含該抗體分子的藥學組成物可呈一種非經腸可接受的水溶液形式，其係無熱原且具有適宜的pH值、等滲透壓性及穩定性。本技藝相關技藝者能使用，舉例而言，等滲透壓性載劑，如氯化鈉注射液、林格氏(Ringer)注射液、乳酸林格氏注射液來製備適宜的溶液。可視需要使用防腐劑、安定劑、緩衝液、抗氧化劑及/或其他添加劑，包括緩衝液例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，例如抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如氯化十八烷基二甲基苄基銨；氯化六烴季銨；氯化苯二甲烴銨；氯化本索寧(benzethonium chloride)；酚、丁醇或苯甲醇；羥苯甲酸烷基酯，例如羥苯甲酸甲酯或羥苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3’-戊醇；及間甲酚)；低分子量多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯

胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他醣類，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0267】在一些具體例中，可提供呈凍乾形式之抗體分子供用於在投予前先還原(reconstitution)。舉例而言，凍乾的抗體分子可在投予至個體前先以無菌水還原且與食鹽水混合。

【0268】可按一“治療有效量”予以投予，此為足以顯示對於個體之益處之量。所投予的實際量及投予速率與時程，將取決於要被治療的病況之性質與嚴重性、所治療的特定個體、個體的臨床狀況、該障礙的肇因、組成物的遞輸部位、抗體分子的類型、投予方法、投予日程安排及執業醫師所知的其他因素而定。治療的處方，例如決定劑量等等，係在普通科醫生及其他醫生的責任範圍內，並且可能依所治療疾病的症狀嚴重性及/或進展而定。抗體分子適當的劑量係本技藝眾所周知的(Ledermann等人，1991；Bagshawe等人，1991)。可使用本文所示的特定劑量或Physician's Desk Reference (2003)中所指出之適合所投予抗體分子的特定劑量。可藉由比較其*活體外*活性與在動物模式之*活體內*活性而判定一抗體分子的治療有效量或適宜劑量。用於外推小鼠及其他測試動物之有效劑量至人類

的方法係已知的。確切劑量將依數項因子而定，包括待治療區域的大小與位置以及該抗體分子的確切性質。

【0269】典型的抗體劑量供用於全身應用係在100 μg至1 g的範圍內，以及供用於局部應用係在1 μg至1 mg的範圍內。可投予起始較高的速效劑量，接著一或更多次較低的劑量。此係成年個體單一治療的劑量，小孩及嬰兒可按比例調整劑量，並且與分子量成比例地調整其他的抗體格式。

【0270】治療可以以每天、每星期二次、每星期或每個月的間隔予以重複，由醫師自行決定。個體的治療時間表可取決於抗體組成物的藥物動力學(pharmocokinetic)及藥效學性質、投予途徑及所治療病況的本質。

【0271】治療可以是定期的，且投予之間的期間可為大約二週或更長時間，如大約三週或更長時間，大約四週或更長時間，大約一個月或更長時間一次，大約五週或更長時間，或大約六週或更長時間。舉例而言，治療可以每二至四週或每四至八週。合適的調配物及途徑係如以上所述。

【0272】於較佳的具體例中，本文所述之抗體分子可用於一種治療癌症的方法。

【0273】癌症可特徵在於惡性的癌症細胞之異常增殖。在提及特定類型癌症，諸如乳癌的情況下，此係指相關組織，如乳房組織的惡性細胞之異常增殖。一種繼發性癌症，其位於乳房但為另一組織諸如卵巢組織的惡性細胞

之異常增殖的結果，本文不會稱為乳癌而是稱為卵巢癌。

【0274】癌症可為原發性或繼發性癌症。因而，如本文所述之抗體分子可用於一種治療一個體癌症的方法，其中該癌症為原發性腫瘤及/或腫瘤轉移。

【0275】使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症腫瘤可包含表現CD137的TILs，舉例而言於其等之細胞表面上。在一具體例中，該腫瘤可能已經判定為包含表現CD137的TILs。用於判定一種抗原於細胞表面上的表現之方法為本技藝已知的且包括，舉例而言，流動式細胞測量術。

【0276】舉例而言，使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症可選自於下列所組成之群組：白血病，例如急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性類淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastoid leukaemia)(ALL)及慢性淋巴球性白血病(CLL)；淋巴瘤，例如何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤；及實性癌症，例如肉瘤(如軟組織肉瘤)、皮膚癌(如默克細胞癌(Merkel cell carcinoma))、黑色素瘤、膀胱癌(如泌尿上皮癌)、腦癌(如多形性神經膠質母細胞瘤)、乳癌、子宮體/內膜癌、卵巢癌(如卵巢漿液性囊腺腫)、前列腺癌、肺癌(如非小細胞肺癌(NSCLC)及小細胞肺癌(SCLC))、結腸直腸癌(如結腸直腸腺癌)、子宮頸癌(如子宮頸鱗狀細胞癌及子宮頸腺癌)、肝癌(如肝細胞癌)、頭頸部癌(如頭頸部鱗狀細胞癌)、食道癌、胰臟癌、腎癌(如腎臟細胞癌)、腎上

腺癌、胃癌(如胃腺癌)、睪丸癌、膽囊及膽道癌(如膽管癌)、甲狀腺癌、胸腺癌(thymus cancer)、骨癌及腦癌。

【0277】於較佳的具體例中，使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症係實性癌症。更佳地，使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症係選自於下列所組成之群組之實性癌症：肉瘤、黑色素瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌、卵巢癌、子宮體/內膜癌、前列腺癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肝癌、頭頸部癌、胰臟癌、腎癌及胃癌。

【0278】於癌症的情況中，治療可包括抑制癌症生長，包括完全癌症緩解及/或抑制癌症轉移，以及抑制癌症復發。癌症生長一般係指表示癌症變化的一些指數中的任一者達更發展形式。因而，測量癌症生長抑制的指數包括癌細胞存活減少、腫瘤體積或形態下降(舉例而言，使用電腦斷層(CT)、超音波檢查或其他成像方法來判定)、延遲腫瘤生長、破壞腫瘤血管分佈、改善遲發性過敏反應皮膚測試的表現、增高抗癌免疫細胞的活性或其他抗癌免疫反應，以及減少腫瘤專一性抗原的位準。活化或提升個體對癌性腫瘤之免疫反應可改善個體抵抗癌症生長的能力，特別是個體內已經存在的癌症之生長及/或減少個體內癌症生長的傾向。

【0279】於癌症治療的情況中，如本文所述之抗體分子可以組合以另一種抗癌療法或治療劑，例如已被證明是合適於，或預期是合適於所談論的癌症之治療的抗癌療法或治療劑投予至該個體。舉例而言，抗體分子可以組合以

一化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、授受性細胞轉移(ACT)療法(例如授受性NK細胞療法或帶有嵌合抗原受體(CAR)T細胞、自體腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)或γ/δ T細胞之療法或激素療法製劑投予至該個體。

【0280】不希望受理論束縛，但認為本文所述之抗體分子可以作用為抗癌療法的佐劑。具體而言，一般認為投予該抗體分子組合以，舉例而言化學療法及/或放射療法、或組合以抗腫瘤疫苗至個體，會觸發比化學療法及/或放射療法、或抗腫瘤疫苗單獨達成的免疫反應更大的對抗癌症免疫反應。

【0281】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的一種或更多種化學治療劑可以選自於下列所組成的群組：紫杉烷(taxanes)、胞毒型(cytotoxic)抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、PARP抑制劑、B-Raf酵素抑制劑、MEK抑制劑、c-MET抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、烷化劑、鉑類似物、核苷類似物、抗葉酸劑(antifolate)、沙利竇邁(thalidomide)衍生物、抗惡性腫瘤化學治療劑及其他。紫杉烷包括多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及nab-紫杉醇；胞毒型抗生素包括放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)，及蒽環(anthracyclines)如多柔比星(doxorubicin)、雙羥蒽醌(mitoxantrone)及戊柔比星(valrubicin)；酪胺酸激酶抑制劑包括厄洛替尼(erlotinib)、吉菲替尼(gefitinib)、阿西替尼(axitinib)、

PLX3397、伊馬替尼(imatinib)、考比替尼(cobemitinib)及曲美替尼(trametinib)；PARP抑制劑包括匹瑞帕瑞(piraparib)；B-Raf酵素抑制劑包括維羅非尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib)；烷化劑包括達卡巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及替莫唑胺(temozolomide)；鉑類似物包括卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；核苷類似物包括阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)及吉西他汀(gemcitabine)；抗葉酸劑包括胺甲喋呤(methotrexate)及培美曲塞(pemetrexed)。合適用於本發明之其他的化學治療劑包括地法替尼(defactinib)、恩替諾特(entinostat)、艾日布林(eribulin)、伊立替康(irinotecan)及長春鹼(vinblastine)。

【0282】供用和如本文所述之抗體分子一起投予的較佳的治療劑為多柔比星、雙羥蒽醌、環磷醯胺、順鉑、及奧沙利鉑。

【0283】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的放射療法可以為體外放射治療或近接治療。

【0284】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的免疫治療藥物可以為治療抗體分子、核酸、細胞介素或細胞介素為基的療法。舉例而言，治療抗體分子可結合免疫調節分子，諸如抑制性查核點分子或免疫共刺激分子、先天性免疫系統的受體或腫瘤抗原，諸如細胞表面腫瘤抗原

或可溶性腫瘤抗原。治療抗體分子可結合的免疫調節分子之實例包括CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、PD-L1、PD-1、CD47、CD73、CSF-1R、KIR、OX40、CD40、HVEM、IL-10及CSF-1。治療抗體分子可結合的先天性免疫系統的受體之實例包括TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9、似RIG-I受體(例如RIG-I及MDA-5)及STING。治療抗體分子可結合的腫瘤抗原之實例包括HER2、EGFR、CD20及TGF-β。

【0285】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的核酸可以為siRNA。

【0286】細胞介素或細胞介素為基的療法可以選自於下列所組成的群組：IL-2、複合的IL2之前驅藥、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-9、IL-15、IL-18、IL-21及第一型干擾素。

【0287】癌症治療的抗腫瘤疫苗已在臨床實施且於科學文獻中詳細討論(例如Rosenberg，2000)。此主要涉及激起免疫系統以對自體或同種異體癌症細胞表現的各種細胞標記起反應，其係藉由使用該等細胞作為疫苗接種方法，自體或同種異體癌症細胞二者帶有或不帶有顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。GM-CSF於抗原呈現激起強大的反應且當與該策略一起使用時運作得特別好。

【0288】化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑較佳為用於所談論的癌症之化學治療藥物、放射療法、免疫治療

藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑，亦即已經證實對治療所談論的癌症有效的化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑。已經證實對所談論的癌症有效之合適的化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑之挑選係在本技術人員的能力範圍內。

【0289】有鑒於CD137之免疫反應提升活性，預期CD137促效劑分子於治療感染性疾病方面獲得應用。因而，於另一較佳具體例中，如本文所述之抗體分子可用於一種治療一感染性疾病的方法，例如急性或持續性感染性疾病。

【0290】不希望受理論束縛，但認為CD137促效劑分子可能可以藉由誘發先天性免疫細胞，諸如嗜中性球及單核球之快速浸潤與活化，藉此促進急性感染性疾病肇因的病原體之清除，而提升對病原體引起的急性感染性疾病的免疫反應。因而，於另外的具體例中，如本文所述之抗體分子可用於一種治療一急性感染性疾病的方法，例如急性細菌疾病。於較佳的具體例中，急性感染性疾病為革蘭氏陽性細菌，例如李氏菌屬(*Listeria*)細菌、*肺炎鏈球菌*或*金黃色葡萄球菌*感染引起的急性細菌疾病。

【0291】感染性疾病通常由免疫系統清除，但是一些感染會持續很長的時期例如數月或數年，且免疫系統與之戰鬥無效。此等感染亦稱為持續性或慢性感染。

【0292】較佳地，使用如本文所述之抗體分子來治療持續性感染性疾病，例如持續性病毒、細菌、真菌或寄生蟲感染，較佳為持續性病毒或細菌感染。

【0293】於較佳的具體例中，要用如本文所述之抗體分子來治療的持續性病毒感染為透過下列的持續性感染：人類免疫不全病毒(HIV)、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein-Barr virus)、細胞巨大病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒或水痘(Varicella Zoster)病毒。

【0294】於較佳的具體例中，要用如本文所述之抗體分子來治療的持續性細菌感染為透過下列的持續性感染：*金黃色葡萄球菌、嗜血桿菌(Hemophilus influenza)、結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis)、麻瘋分枝桿菌(Mycobacterium leprae)、傷寒沙氏桿菌(Salmonella typhi)、幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)、梅毒螺旋體(Treponema pallidum)、糞腸球菌(Enterococcus faecalis)、或肺炎鏈球菌*。

【0295】CD137致效作用已被描述為在治療革蘭氏陽性細菌的感染的情況下是有益的。因而，於較佳的具體例中，要用如本文所述之抗體分子來治療的持續性細菌感染為革蘭氏陽性細菌的持續性感染。於更佳的具體例中，持續性細菌感染為透過選自於下列所組成之群組之革蘭氏陽性細菌的持續性細菌感染：*金黃色葡萄球菌、麻瘋分枝桿菌(Mycobacterium leprae)、糞腸球菌(Enterococcus faecalis)及肺炎鏈球菌*。

【0296】於較佳的具體例中，要用如本文所述之抗體分子來治療的持續性真菌感染為透過下列的持續性感染：*念珠菌屬(如白色念珠菌)*、*隱球菌屬(如格特隱球菌(Cryptococcus gattii)或新型隱球菌)*、*籃狀菌屬(Talaromyces)(青黴菌屬)(如馬爾尼菲籃狀菌(Talaromyces marneffe))*、*小芽孢菌屬(Microsporum)(如奧杜盎小芽孢菌(Microsporum audouinii))*、*或匐行疹髮癬菌*。

【0297】於較佳的具體例中，要用如本文所述之抗體分子來治療的持續性寄生蟲感染為透過下列的持續性感染：*瘧原蟲(Plasmodium)*，例如*惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum)*或是*利什曼原蟲屬*，例如*黑熱病利什曼原蟲(Leishmania donovani)*。

【0298】於治療持續性感染性疾病的情況中，抗體分子治療可以組合以第二種療法或治療劑投予至該個體，第二種療法或治療劑已被證明是合適於，或預期是合適於所談論的病原體之治療。舉例而言，該抗體分子可以組合以一免疫治療藥物投予至該個體。供用於組合如本文所述之抗體分子投予的免疫治療藥物可以為治療抗體分子。舉例而言，治療抗體分子可以結合先天性免疫系統的受體。治療抗體分子可結合的先天性免疫系統的受體之實例包括TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9、似RIG-I受體(例如RIG-I及MDA-5)及STING。

【0299】在抗體分子用於預防感染性疾病的的情況

下，該抗體分子可以組合以用於所談論的病原體之疫苗投予。不希望受理論束縛，但認為如本文所述之抗體分子可以作用為疫苗接種的佐劑。具體而言，一般認為投予該抗體分子組合以疫苗至個體，會觸發比疫苗單獨達成更大的免疫反應對抗病原體。

【0300】於治療持續性感染性疾病的情況中，治療可包括消除感染、降低個體致病的負荷(pathogenic load)、預防感染復發。舉例而言，治療可包含持續性感染的一或更多症狀及/或徵象之預防、改良、延遲、緩和或阻止。任擇地，治療可包括預防感染性疾病。

【0301】本發明的抗體分子可用於偵測CD137，特別是偵測其等細胞表面包含CD137的細胞，即表現細胞表面結合的CD137之細胞。細胞可以為免疫系統，例如$CD8^+$ T細胞、$CD4^+$ T細胞、Treg細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、樹突細胞或TILs，但較佳為$CD8^+$ T細胞或TILs。

【0302】因而，本發明另係有關於一種抗體分子供用於偵測一樣本內CD137的存在之用途，較佳為其等細胞表面包含CD137的細胞之存在之用途。該抗體分子可與如本文其他地方所述的一種可偵測的標記複合。

【0303】亦提供一種*活體外*偵測CD137的方法，其中該方法包含孵育該抗體分子與感興趣的樣本，及偵測該抗體分子與樣本之結合，其中該抗體與該樣本之結合表示CD137之存在。該抗體分子與樣本之結合可使用，舉例而言ELISA來偵測。

【0304】於較佳的具體例中，本發明係有關於一種*活體外*偵測包含CD137於其等之細胞表面的細胞之方法，其中該方法包含孵育該抗體分子與感興趣的細胞樣本，及判定該抗體分子與該樣本內存在的細胞之結合，其中該抗體與該樣本內存在的細胞之結合表示包含CD137於其等之細胞表面的細胞存在。偵測抗體分子與細胞之結合的方法為本技藝已知的且包括ELISAs及流動式細胞測量術。

【0305】感興趣的細胞樣本可以為，舉例而言從一個體得到的腫瘤樣本。腫瘤樣本內偵測到包含CD137於其等之細胞表面上的細胞，例如TILs，可表示腫瘤包含活化的TILs。

【0306】本發明的抗體分子因而可用於偵測或診斷疾病或障礙，特別是偵測或診斷癌症。癌症可以為能用如本文所述之本發明的抗體分子治療的癌症。

【0307】因而提供本發明之相關態樣；

(i) 本文所述之抗體分子供用作為一診斷，

(ii) 本文所述之抗體分子供用於一種偵測或診斷疾病或障礙，例如癌症的方法，

(iii) 本文所述之抗體分子於製造之診斷產品之用途，該診斷產品係供用於偵測或診斷疾病或障礙；(iv) 一種偵測或診斷一個體的疾病或障礙的方法；以及

(v) 一種供用於一種偵測或診斷一個體的疾病或障礙的方法之套組，該套組包含如本文所述之抗體分子。

【0308】鑑於本揭露內容，包括下列實驗例證在內，

本發明另外的態樣與具體例將為本技藝熟悉此藝者所顯而易見者。

【0309】本說明書所提及之所有文件係以其等之整體併入以作為參考資料。

【0310】於本文所用之“及/或”應視為兩種指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之特定揭示內容。舉例而言，“A及/或B”應視為(i)A、(ii)B以及(iii)A及B之每一者的特定揭示內容，如同各者係在本文中個別陳述一樣。

【0311】除非上下文另有規定，以上所列特性之說明與定義並不受限於本發明的任一特定態樣或具體例且同樣適用於所述的所有態樣與具體例。

【0312】本發明的其他態樣與具體例提供用術語“由…所組成”或術語“實質上由…所組成”來代替術語“包含”之上述之態樣與具體例，除非上下文另有規定。

【0313】現在將藉由實施例且參考以上所述之圖式來說明本發明的特定態樣與具體例。

實施例

實施例1-人類及食蟹獼猴(cynomolgus)CD137抗原之生產、特徵化及選擇作用

【0314】活化的T細胞表現CD137受體於其等之細胞表面上。已知CD137受體簇集對於誘發受體訊息傳導及進一步的T細胞活化是不可缺少的(Chester等人，2018)。希望單離的單株抗體是一旦交聯會誘發CD137受體簇集且

因而誘發T細胞活化，但在沒有交聯時顯示出沒有或很弱的T細胞活化。為了實現這一目標，本發明人假設抗CD137 mAbs應該結合如細胞表面上表現的單體CD137，但可能需要優先結合二聚體CD137抗原及過度表現CD137的細胞所模擬之高位準的CD137。因而，生產重組單體及二聚體CD137，以及細胞表面表現的CD137供用於選擇作用。

1.1 重組抗原

【0315】腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF)成員係以其等與其等的同源配體結合時會簇集在一起而形成多聚體的傾向而著稱(Croft, 2003)。其等的官能性之此種聚集傾向使得生產溶液內不會聚集的可溶性重組蛋白—供用於活體外選擇作用例如噬菌體展示及選出的蛋白之特徵化—具有挑戰性。

【0316】既然認為數種可購得的重組抗原由於存在的聚集體位準而不適合用於選擇作用，所以在機構內部生產下列重組單體及二聚體CD137抗原(參見**表1**)供用於選擇、篩選及進一步特徵化抗CD137 mAbs。

表1：重組人類、食蟹獼猴及小鼠CD137抗原

類型	**名稱**	**物種**	**呈現方式**	**生物素化版本準備好了?**	**抗原格式**	**序列辨識編號**
重組	hCD137-His-Avi	人類	可溶性	是	單體	112
重組	hCD137-mFc-Avi	人類	可溶性	是	二聚體	112
重組	cCD137-mFc-Avi	食蟹獼猴	可溶性	是	二聚體	113
重組	mCD137-	小鼠	可溶	是	二聚	114

	mFc-Avi		性		體	

【0317】藉由使用EcoRI-HF及BamHI-HF限制酵素以使編碼人類CD137細胞外域的DNA連同Avi序列及六個C端組胺酸殘基選殖至經修飾的pFUSE載體(Invivogen cat no. pfuse-mg2afc2)來生產包含人類CD137細胞外域(序列辨識編號：112)的單體人類CD137抗原。使載體轉染至HEK293-6E細胞(National Research Council of Canada)內，且表現的CD137係使用HisTrap™ excel鎳管柱(HisTrap™ excel nickel column) (GE Healthcare, 29048586)及粒徑篩析層析法(SEC)予以純化以確保抗原為單一物種且不含聚集體。

【0318】將編碼融合mIgG2a Fc域之人類CD137(序列辨識編號：112)、食蟹獼猴(cynomolgus) (食蟹獼猴(cyno)) CD137(序列辨識編號：113)或小鼠CD137(序列辨識編號：114)之細胞外域、連同Avi序列之DNA建構物選殖至經修飾的pFUSE載體並轉染至HEK293-6E細胞內來生產二聚體抗原。重組CD137係使用MabSelect SuRe™蛋白A管柱(GE Healthcare, 11003494)及SEC予以純化以確保抗原為單一物種且不含聚集體。

【0319】使用BirA生物素-生物素蛋白連接酶反應套組(Avidity LLC, BirA500)來製備每種二聚體及單體抗原之生物素化版本，以生產單一生物素分子標記的單體CD137抗原以及二聚體CD137抗原，其係以二個生物素分子標記在二個單體的每一者上。3 mg抗原係與7.8 µl BirA

酵素混合物混合成莫耳比率1:50之酵素與基質。繼而根據製造商的建議添加添加劑(142 μl Biomix A、142 μl Biomix B、142 μ生物素)以及使反應混合物於室溫下孵育二小時。為了維持生物素化蛋白的完整，反應混合物立即使用Amicon 30 μm濾器(Merck Millipore, UFC503096)予以緩衝液交換成DPBS(Life Technologies, 14190-169)。

【0320】藉由SEC進一步純化蛋白以確保移去BirA酵素以及生產最終高品質的單分散蛋白製備物且沒有高分子量聚集體。更詳細地，同生產批次的材料混合在一起且藉由粒徑篩析高效液相層析法(SE-HPLC)、SDS聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)及多角度光散射之粒徑篩析層析法(SEC-MALS)來分析穩定性及純度。以鏈黴抗生物素(streptavidin)-位移SDS-PAGE凝膠來確認蛋白完整的生物素化。重組人類及小鼠抗原係以表面電漿子共振(SPR)來確認*活體外*與抗CD137陽性對照抗體(分別為20H4.9(US專利案號7288638))及Lob12.3(南安普敦大學))之結合，以及藉由流動式細胞測量術來確認與表現人類或小鼠CD137配體之DO11.10細胞的結合。細胞以CD137抗原孵育1小時，然後使用螢光標示的抗小鼠Fc片段抗體來偵測細胞結合。重組食蟹獼猴CD137抗原與表現食蟹獼猴CD137配體之DO11.10細胞(National Jewish Health)之結合係如上所述由流動式細胞測量術來確認。為了確認盡可能高純度的材料供用於選擇程序，所以執行透

徽的抗原的蛋白特徵化以確認蛋白聚集體百分率不超過2%。

1.2 細胞表面表現的抗原

【0321】生產分別表現全長人類CD137(序列辨識編號：119)或食蟹獼猴CD137(序列辨識編號：120)的DO11.10細胞(National Jewish Health)，稱為'DO11.10-hCD137'及'DO11.10-cCD137'(參見**表2**)，俾以呈現膜結合構形的抗原，大多數與天然形式相似，供用於選出的抗CD137 mAbs之選擇作用及進一步特徵化。

【0322】使用慢病毒(lentiviral)轉導來產生過度表現人類或食蟹獼猴CD137受體的DO11.10細胞，其係利用Lenti-X HTX包裝系統(Clontech, 631249)來進行。含編碼全長人類CD137或食蟹獼猴CD137之DNA的Lenti-X表現載體(pLVX) (Clontech, 631253)，係與Lenti-X HTX包裝混合物共轉染至Lenti-X 293T細胞株(Clontech, 632180)之內以產生病毒。DO11.10細胞株繼而以此等慢病毒載體予以轉導。

【0323】此等細胞上的人類CD137或食蟹獼猴(cyno)CD137之表現係分別使用流動式細胞測量術、藉由20H4.9及MOR7480.1(專利公開號US 2012/0237498)陽性對照抗體與細胞的結合予以確認。細胞與人類或食蟹獼猴陽性對照抗體孵育1小時然後使用螢光標示的抗人類Fc偵測抗體(Stratech Scientific Ltd, 109-546-098-JIR)來偵測細胞結合。

表2：細胞表面表現的人類及食蟹獼猴CD137抗原

類型	名稱	物種	呈現方式	序列辨識編號
細胞	DO11.10-hCD137	人類	細胞表現的	119
細胞	DO11.10-cCD137	食蟹獼猴	細胞表現的	120

實施例2-噬粒庫選擇及篩選以辨識抗CD137抗體

2.1 抗CD137殖株之選擇、篩選及表現

【0324】使用展示具有CDR1、CDR2及CDR3(MSM Technologies)隨機化之人類生殖系列Fab域之合成初始的噬粒庫，供**實施例1**中所述的重組及細胞表面表現的CD137抗原之選擇作用。

【0325】使用鏈黴抗生物素蛋白標記磁珠(Streptavidin Dynabeads) (Thermo Fisher Scientific, 11205D)及偶合至標記磁珠的中性親和素結合蛋白(Thermo Fisher Scientific, 31000)來進行Fab庫之三輪選擇以單離結合生物素化人類CD137-mFc-Avi或人類CD137-His-Avi的噬菌體。為了確保Fab與細胞表面表現的CD137結合，於平行的選擇策略中，來自使用重組CD137抗原之選擇作用的第1輪產品經歷另外兩輪使用DO11.10-hCD137細胞的選擇作用及第四輪用DO11.10-cCD137細胞的選擇作用。

【0326】簡言之，用1x PBS + 20%胎牛血清(FBS)清洗1 x 10^7 DO11.10對照細胞或5 x 10^6 DO11.10-CD137細胞2x，以及隨後於4 ℃下以4 ml 1x

PMF(1xPBS，4% Marvel乾燥乳粉，20% FBS)阻斷1小時。來自第1輪產品的噬菌體在4 ℃下於阻斷溶液(2 ml 1x PMF)內阻斷1小時。為了防止非關聯細胞表面蛋白的結合者，藉由移去DO11.10細胞之阻斷溶液以及添加阻斷的噬菌體於4 ℃下歷時1小時來執行取消選取作用。離心後從DO11.10取消選取細胞移去噬菌體且添加至阻斷的DO11.10-CD137選擇細胞於4 ℃下歷時1小時。接而使細胞成丸粒且用5 ml 含1% BSA的PBS清洗平盤三次，於第一次清洗之間更換管子。藉由用300 µl的1 mg/ml胰蛋白酶於室溫下孵育15 min以從細胞溶析噬菌體。

【0327】來自第3輪及第4輪產品大約2200種殖株係藉由噬菌體ELISA來篩選與人類及食蟹獼猴CD137-mFc-Avi之結合。包括生物素化mFc作為陰性對照。陽性殖株之可變異區域(具有比mFc的結合信號更高至少4倍的CD137結合信號的殖株)予以定序，導致辨識出36種獨特的VH/VL序列組合。辨識的序列起源於二種選擇策略，即全部的選擇作用都使用重組CD137抗原或者第1輪為重組CD137抗原接著隨後輪次為細胞表面表現的CD137抗原，且數種殖株係經由二種選擇策略單離。根據噬菌體ELISA，36種殖株中的22種為食蟹獼猴(cynomolgus)(食蟹獼猴(cyno))的交叉反應性，但是因噬菌體ELISA的敏感性可能還不足以偵測微弱的食蟹獼猴交叉反應性結合者，所以將全部的36種殖株向前推進用於改革成IgG1分子。關於各殖株，VH及VL域個別選殖至分

別含CH1、CH2(CH2域內有LALA突變(Bruhns等人，2009; Hezareh等人，2001)及CH3域或CL域，之pTT5表現載體(National Research Council of Canada)。所產生有LALA突變(AA)的pTT5-FS30 VH及pTT5-FS30 VL載體暫時地共轉染至HEK293-6E細胞。二十八種殖株表現為可溶性IgG1分子。此等係藉由MabSelect SuRe蛋白A管柱(GE Healthcare)來純化且經歷如下所述之進一步測試。

2.2 mAbs與人類及食蟹獼猴CD137之結合

【0328】抗CD137 mAbs之結合係以使用人類及食蟹獼猴CD137-mFc-Avi之ELISA來分析。

【0329】簡言之，鏈黴抗生物素蛋白(Thermo Scientific, 15500)平盤係以10 nM重組生物素化hCD137-mFc-Avi、cCD137-mFc-Avi或人類OX40-mFc(機構內部生產且包含人類OX40之細胞外域，其之胺基酸序列係列於序列辨識編號116內)、mFc-Avi(機構內部生產；序列辨識編號115)或1x PBS作為陰性對照，於4 ℃下塗覆過夜。隔日，平盤係用PBS清洗三次以及隨後用含2%吐溫之300 µl PBS於室溫下阻斷2小時。丟棄阻斷溶液且添加一稀釋系列的抗CD137 mAb濃度(0.1至300 nM，3倍稀釋)以及於室溫下於孵育1小時同時以450 rpm搖動。平盤係用300 µl PBS/吐溫0.05%清洗3x。與辣根過氧化物酶(Sigma, A0170)複合的山羊抗人類IgG(Fc片段)抗體係以1:10000稀釋於PBS內以及添加90 µl至孔。於4 ℃下孵育1小時同時以450 rpm搖動之後，以300 µl PBS/

吐溫0.05%清洗平盤3x。各孔添加100 µl TMB基質(eBioscience, 00-4201-56)。於添加TMB後2-10分鐘之間藉由加入50 µl 1M硫酸溶液來終止反應。於加入硫酸30分鐘內、以96孔平盤讀數器於450-630 nm下讀取光密度(OD)以及使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software, Inc.)來分析。

【0330】於測試的28種殖株中，10種顯示出與人類CD137-mFc-Avi之劑量依賴式結合作用，以及與人類OX40-mFc-Avi、mFc或鏈黴抗生物素蛋白沒有結合。於此組之中，四種殖株FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16為食蟹獼猴CD137-mFc-Avi交叉反應性的。食蟹獼猴交叉反應性對於允許在抗體臨床前開發期間在食蟹獼猴進行用劑及安全性測試是必要的。因為得到的食蟹獼猴交叉反應性殖株數目太少，如**實施例2.1**中所述來篩選及表現額外的殖株。此導致單離一種額外的人類/食蟹獼猴的交叉反應性的結合者FS30-35。儘管FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16首先特徵在於mAb格式(參見**實施例2.3至2.4**)，但FS30-35特徵在於只有mAb^2格式(參見向前的**實施例3**)。

2.3 細胞結合作用

【0331】使用流動式細胞測量術來測試抗人類CD137 mAbs FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16與表現人類或食蟹獼猴CD137(DO11.10-hCD137或DO11.10-cCD137)的細胞之結合作用。亦藉由測試缺少

CD137表現之DO11.10細胞及HEK293細胞之結合作用來評估非專一性結合。結合親和力係與二種陽性對照抗CD137 mAbs，MOR7480.1(見**實施例1.2**及20H4.9(US專利案號7288638)的該等作比較，陽性對照之可變異域係予以選殖且表現呈包含LALA突變於CH2域(G1AA格式)的人類IgG1格式而導致產生抗體G1AA/MOR7480.1及G1AA/20H4.9。

【0332】簡言之，DO11.10、HEK293、DO11.10-hCD137或DO11.10-cCD137懸浮液係製備於含2% BSA之PBS(Sigma, A7906)內以及以4x10^6個細胞/ml及50 µl/孔播種於V底96孔平盤內(Costar, 3897)。mAb稀釋(1.10^{-6}-100 nM，10倍稀釋)係一式三份、以2 x終濃度製備於1 x DPBS(Gibco, 14190-094)內。添加50µl的FS30-5、FS30-10、FS30-15或FS30-16 mAb或對照mAbs(G1AA/MOR7480.1或G1AA/20H4.9)至個別的細胞(終體積100 µl)且於4 ℃下孵育1小時。以PBS清洗細胞一次以及接著添加以含2% BSA之PBS稀釋1:1000之二級抗體(抗人類Fc-488抗體，Jackson ImmunoResearch, 109-546-098)100µl/孔並且在黑暗中於4 ℃下孵育30 mins。以PBS清洗細胞一次以及再懸浮於含1 µg/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 µl PBS內。使用Canto II流式細胞儀(BD Bioscience)來分析細胞。排除死細胞且測量FITC道的螢光(488nm/530/30)。繪製幾何平均螢光強度(GMFI)值vs抗體的log濃度的圖以及產生的曲線係以

GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。

【0333】發現FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16殖株係以0.15-0.57 nM的範圍內之EC_{50}值與細胞表面表現的人類及食蟹獼猴(cyno)CD137受體結合(參見**表3**)，其比得上陽性對照mAbs。親代DO11.10或HEK293細胞沒有觀察到結合，因而顯示出結合專一性。此等細胞中沒有觀察到20H4.9陽性對照抗CD137抗體與食蟹獼猴(cyno)CD137結合。發表的數據(US專利案號7288638)顯示呈IgG1格式的20H4.9抗體不會結合佛波醇肉豆蔻醯乙酸酯(phorbol myristate acetate) (PMA)-誘發的食蟹獼猴PMBCs上的食蟹獼猴CD137。在本發明人的手裡，呈G1AA格式的20H4.9抗體結合重組食蟹獼猴CD137但是親和力比人類CD137低非常多(資料未顯示)，其可以解釋沒有觀察到此抗體與DO11.10-cCD137細胞之結合。

表3

	DO11.10 細胞			**HEK293 細胞**
mAb	**DO11.10-hCD137 EC_{50} (nM)**	**DO11.10-cCD137 EC_{50} (nM)**	**DO11.10 細胞未表現 CD137**	**HEK293 細胞未表現 CD137**
G1AA/FS30-5	0.24	0.45	沒有結合	沒有結合
G1AA/FS30-10	0.32	0.57	沒有結合	沒有結合
G1AA/FS30-15	0.15	0.31	沒有結合	沒有結合
G1AA/FS30-16	0.21	0.36	沒有結合	沒有結合
G1AA/20H4.9	0.14	沒有結合	沒有結合	沒有結合

G1AA/MOR7480.1	0.10	0.14	沒有結合	沒有結合

2.3 FS30 mAbs之生物物理特徵

【0334】挑出的mAbs之生物物理特徵評估不只對藥物開發很重要而且對結合及功能數據的解釋也很重要。具體而言，當分析促效T細胞活化時，存在的聚集體(aggregrates)可能模擬抗體簇集且誘發T細胞活化。因而藉由SEC來判定FS30 mAbs單體部分的百分率。

【0335】簡言之，將FS30 mAbs注入具有TSKgel SuperSW3000管柱(Tosoh Bioscience, 18675)之HPLC機器(Agilent 1100 series)上。此等實驗的流速為0.35 mg/ml且移動相為20 mM磷酸鈉，200 mM NaCl，pH 6.8。樣本濃度為0.5-1 mg/ml配於1x PBS緩衝液。

【0336】所有的四種FS30 mAbs都顯示單峰剖析且大於97%的單體(**表4**)。此種高位準的單體蛋白允許功能活性測試繼續進行。

表4：單體形式之百分率

mAb	**單體(%)**
G1AA/FS30-5	98.3
G1AA/FS30-10	98.3
G1AA/FS30-15	99.8
G1AA/FS30-16	97.0

2.4 T細胞活化分析

【0337】繼而以初級T細胞活化分析來分析抗CD137 mAbs之功能活性。於*活體內*，抗CD137 mAbs透過補給Fcy受體而誘發致效作用，藉此造成mAbs之交聯且因而造成CD137受體之簇集。為了模擬mAbs簇集表面CD137受

體分子最大的能力，在分析之前使用抗人類CH2抗體來交聯FS30 mAbs(殖株MK1A6[Jefferis等人，1985；Jefferis等人，1992]，機構內部生產)。T細胞活化係與非交聯的mAbs作比較。與FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16並排測試的有FS30-6，其為人類CD137的結合者、於結合ELISA中發現沒有對為食蟹獼猴CD137的交叉反應性(**實施例2.2**)且因而很可能結合不同的表位，以及陽性對照抗CD137 mAbs G1AA/MOR7480.1及G1AA/20H4.9。人類IgG1主幹有LALA突變的抗-母雞卵白溶菌酶(HEL)抗體D1.3(Braden等人，1996)(稱為G1AA/HelD1.3)係使用作為同型陰性對照。

2.4.1 單離及活化初級人類$CD8^+$ T細胞

【0338】為了單離人類$CD8^+$ T細胞，首先從血小板捐贈的副產品，白血球耗乏椎來單離末梢血液單核細胞(PBMCs)。簡言之，用PBS沖洗白血球椎內容物以及覆蓋於菲科爾(Ficoll) (Sigma-Aldrich, 1440-02)梯度上。藉由離心來單離PBMCs以及回收沒有越過菲科爾梯度的細胞。用PBS進一步沖洗PBMCs以及通過添加10 ml 1X紅血球溶解緩衝液(eBioscience, 00-4300-54)遵循製造商的指示、溶解剩下的紅血球。使用$CD8^+$ T細胞單離套組(人類) (Miltenyi Biotec, 130-096-495)根據製造商的指示、從沖提劑內存在的PBMCs單離$CD8^+$ T細胞。

【0339】以配於PBS之8 μg/ml抗CD3抗體(殖株UCHT1, R&D Systems, MAB100-SP)於4 ℃下塗覆96孔

平底組織培養平盤過夜。繼而用200 µl PBS清洗平盤3次。所需量的T細胞以5.0 x 10^5個細胞/ml的濃度、配於T細胞培養基(RPMI培養基(Life Technologies, 61870-044)加上10% FBS(Life Technologies)、1X青黴素鏈黴素(Life Technologies, 15140122)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco, 11360-070)、10 mM 4-羥乙基哌嗪乙磺酸(Hepes)(Sigma-Aldrich, H0887)、2 mM L-麩醯胺酸(Sigma-Aldrich, G7513)及50 µM 2-巯乙醇(Gibco, M6250)予以平盤培養而使100 µl培養基內有5.0 x 10^4個細胞/孔。

2.4.2 T細胞活化分析程序

【0340】FS30抗體係以200nM開始、2X終濃度、以T細胞培養基稀釋以及以莫耳比率1:1添加交聯劑(抗人類CH2抗體MK1A6)至待交聯的抗體樣本然後進行1:3滴定。非交聯的抗體樣本只測試100 nM及以25 nM。添加100 µl稀釋抗體或抗體/交聯劑混合物至平盤上的T細胞用於總共200µl的分析體積及1X濃度的抗體。該分析係於5% CO_2、37℃下孵育歷時72小時。收集上清液且用人類IL-2 ELISA Ready-SET-Go! 套組(eBioscience, 88-7025-88)、遵循製造商的指示予以分析。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去630 nm的吸光度值(校正)。根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體，BioTek)來計算細胞介素濃度的標準曲線。繪製人類IL-2(hIL-2)濃度vs抗體的log濃度的圖

以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。此分析的結果顯示於**表5**及**圖1**內。

【0341】當交聯時，FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16 mAbs於T細胞活化分析中顯示出有效力的活性，加上EC_{50}值小於10 nM且IL-2之最大位準($E_{最大}$)與陽性對照抗CD137 mAbs(**表5，圖1A**)相似。FS30-6 mAb之$E_{最大}$明顯低於陽性對照及其他FS30 mAbs，表示整體T細胞活化位準較低。不像陽性對照G1AA/20H4.9 mAb，陽性對照在缺乏交聯的情況下顯示出活性(生產3174 pg/ml的hIL-2)，FS30 mAbs在沒有交聯時顯示出沒有活性，正如測得的IL-2背景反應位準所示(**表5**及代表**圖1B**)。

表5：T細胞活化分析的mAbs活性

mAb/mAb[2]	**交聯的 mAbs 活性**		**100 nM 非交聯的 mAbs 活性**
	EC_{50} (nM)	**$E_{最大}$(hIL-2 pg/ml)**	**(hIL-2 pg/ml)**
G1AA/FS30-5	3.2	10884	509
G1AA/FS30-6	1.0	1512	532
G1AA/FS30-10	5.4	8564	497
G1AA/FS30-15	8.5	11143	449
G1AA/FS30-16	1.4	4836	402
G1AA/20H4.9	0.27	10232	3174
G1AA/MOR7480.1	1.0	5637	NM
G1AA/HelD1.3	N/A	N/A	NM

N/A：不適用因信號太低不允許判定有意義的$EC_{50}/E_{最大}$

NM：未測量

2.5 初始的選擇程序之總結

【0342】從初始的噬菌體庫起始的篩選辨識出的36種mAbs，發現五種抗人類CD137 mAb殖株(FS30-5、

FS30-10、FS30-15、FS30-16及FS30-35)會結合重組人類及食蟹獼猴CD137二者。FS30-5、FS30-10、FS30-15及FS30-16 mAb殖株顯示出會結合細胞表面CD137受體、一旦交聯會誘發T細胞活化。挑選此等殖株，與FS30-35 mAb殖株一起，用於表現呈mAb^2格式及序列最佳化如**實施例3**中所述。

實施例3-呈mAb^2格式的mAbs之表現及特徵化

【0343】一種mAb的CDR-為基的抗原結合位址可以組合恆定域產生的額外的結合位址，稱為Fc抗原結合或“Fcab”域，以提供雙專一性抗體稱為mAb^2。為了允許呈mAb^2格式的抗CD137結合部分之特徵化，製備由IgG1分子所組成的mAb^2分子，IgG1分子包含FS30-5、FS30-10、FS30-15、FS30-16或FS30-35殖株任一者之CDRs且包括LALA突變於CH2域，以及人類OX40受體結合位址於CH3域。此等mAb^2分子係藉由以FS30殖株之對應VH域取代抗人類OX40/抗HEL mAb^2，稱為FS20-22-49AA/HelD1.3，之VH域並且共轉染所產生的VH及FS30 mAbs之對應輕鏈。產生的mAb^2分子保留IgG1分子的CH2域之LALA突變。產生的mAb^2分子之重鏈及輕鏈序列係顯示於序列辨識編號83及13、103及46、89及88、92及91、93及68。此等mAb^2分子稱為FS20-22-49AA/FS30-5、FS20-22-49AA/FS30-10、FS20-22-49AA/FS30-15、FS20-22-49AA/FS30-16及FS20-22-49AA/FS30-35。藉由暫時表現於HEK293-6E

細胞來生產假mAb^{2}及使用MabSelect SuRe蛋白A管柱(GE Healthcare)予以純化。

3.1 抗CD137 mAb^{2}之結合專一性

【0344】CD137屬於細胞介素受體的腫瘤壞死因子受體超家族(TNFRSF) (Moran等人，2013)。為了分析五種mAb^{2}分子之抗CD137 Fab結合位址之專一性，使用SPR來測試mAb^{2}與人類CD137及五種密切相關的人類TNFRSF成員(TNFRSF1A、TNFRSF1B、GITR、NGFR及CD40)之結合。目標是要證明1000倍的之專一性，其係藉由mAb^{2}與濃度1 μM密切相關的抗原顯示出沒有結合，但是與濃度1 nM之CD137受體顯示出結合來進行。

【0345】用大約1000 RU的hCD137-mFc-Avi(表1)、TNFRSF1A-Fc(R&D Systems, 372-RI-050/CF)、TNFRSF1B-Fc(R&D Systems, 726-R2-050)、GITR-hFc-Avi(機構內部生產且包含如序列辨識編號：117內列出的人類GITR之細胞外域)、NGFR-Fc(R&D Systems, 367-NR-050/CF)或CD40-mFc(機構內部生產且包含如序列辨識編號：118內列出的人類CD40之細胞外域)固定於CM5晶片的流動室上。流動室1運行作為空白固定。五種FS20-22-49AA/FS30 mAb^{2}以1x HBS-EP緩衝液(GE Healthcare，產品代碼BR100188)稀釋成1 μM及1 nM，允許於晶片上面流過3 min然後允許解離4分鐘。利用30秒注射10mM甘胺酸pH 1.5來再生。注射50-100 nM之陽性對照mAbs來確認各抗原塗覆。在締合期的最後判

定結合位準並作比較。

【0346】儘　　管　　FS20-22-49AA/FS30-5　　、FS20-22-49AA/FS30-10 、 FS20-22-49AA/FS30-16 及 FS20-22-49AA/FS30-35 mAb^2顯示出高位準的專一性(接近1000倍)，但FS20-22-49AA/FS30-15 mAb^2與所有五種測試的密切相關的TNFRSF成員顯示出非專一性結合。此殖株展現的非專一性結合比相同濃度下與CD137受體的結合平均更低5-10倍，以及推斷是由於mAb^2分子的Fab結合位址，因FS30-15 mAb當測試與CD137密切相關的相同五種TNFRSF成員之結合時，顯示出相同的結合剖析。基於這些數據，進一步的選擇活動省略FS30-15殖株。

實施例4 -序列最佳化

【0347】當FS30-5 、FS30-10, FS30-16及FS30-35抗CD137 mAbs顯示出對於CD137之高的親和力及專一性，以及T細胞活化分析的活性的時候，其等含一或更多種可能的轉譯後修飾(PTM)位址於CDR環內。決定要進一步工程處理這些殖株試圖識別在這些位址能被取代的胺基酸殘基同時保留或改良結合及活性。所辨識出可能的PTM位址包括甲硫胺酸殘基於VH CDR3(Kabat位置M100D及M100H於FS30-5 、M97於FS30-10 、M100A於FS30-16及M100F於FS30-35)、可能的天門冬胺酸異構化部分於VH CDR2內(Kabat位置D54G55於FS30-16)及可能的脫醯胺作用位址於VL CDR3內(Kabat位置Q90G91於FS30-16)。

【0348】用在編碼甲硫胺酸、天門冬胺酸或甘胺酸殘基的位置含有簡併密碼子NNK之五種FS20-22-49AA/FS30 mAb^{2}殖株作為模板及引子來進行定點誘變，以允許所有可能的胺基酸取代。排除能產生新穎的可能的PTM部分之半胱胺酸殘基及胺基酸。殖株予以表現及篩選供用於DO11.10-hCD137細胞之結合。選擇於10 nM與親代mAb2殖株相比有相似(二倍以內)或改良的結合之殖株用於30-50 ml規模的表現，於蛋白A管柱純化以及以使用DO11.10-hCD137細胞及抗人類CH2抗體MK1A6作為交聯劑之T細胞活化分析來篩選。

【0349】以PBS清洗DO11.10-hCD137細胞一次以及以1.0x10^{6}個細胞/ml的濃度再懸浮於DO11.10細胞培養基(RPMI培養基(Life Technologies)加上10% FBS(Life Technologies)及5 μg/ml嘌呤黴素(Life Technologies, A11113803))內。藉由以PBS稀釋的0.1 μg/ml抗小鼠CD3抗體於5% CO_2、37℃下孵育2小時來塗覆抗小鼠CD3抗體(Thermo Fisher Scientific，殖株17A2)於96孔平底平盤然後用PBS清洗平盤2次。添加1 x 10^{5}個細胞/孔的DO11.10-hCD137細胞至平盤。以DPBS (Gibco)製備各測試抗體分子的2 μM稀釋並以DO11.10細胞培養基進一步1:10稀釋(30 μl + 270 μl)以獲得200 nM稀釋。MK1A6交聯劑與待交聯的測試抗體樣本以莫耳比率1:1添加至孔。於96孔平盤內，製備各抗體或抗體/交聯劑混合物之系列稀釋。添加100 μl稀釋抗體或抗體/交聯劑

混合物至平盤上的DO11.10-hCD137細胞。細胞係於5% CO_2、37℃下孵育歷時72小時。收集上清液且用小鼠IL-2 ELISA套組(eBioscience或R&D Systems)、遵循製造商的指示予以分析。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去630 nm的吸光度值(校正)。根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體，BioTek)來計算細胞介素濃度的標準曲線。繪製小鼠IL-2(mIL-2)濃度vs抗體的log濃度的圖以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。

【0350】關於每種殖株，與細胞表面CD137的結合作用有保留或改良的胺基酸辨識出的數量有限供用於取代重鏈CDR3之甲硫胺酸殘基(參見**表6**)。FS20-22-49AA/FS30-16 mAb^2殖株含三個可能的PTM位址及其等各者之突變導致結合親和力降低有限。當這些突變組合於一個分子時，結合親和力降低是累加的(資料未顯示)以及結果，此殖株沒有進一步繼續。發現與相關的親代殖株相比，與CD137結合及功能活性改良的突變很少。發現三種突變體 mAb^2 殖株，全部為FS20-22-49AA/FS30-10 mAb^2殖株衍生的，具有改良的結合親和力及功能活性。這些mAb^2含有天冬醯胺酸、蘇胺酸或白胺酸殘基取代親代FS20-22-49AA/FS30-10 mAb^2的位置97處的甲硫胺酸殘基，且分別稱為FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12

及 FS20-22-49AA/FS30-10-16 。縱然FS20-22-49AA/FS30-35親代mAb^2殖株衍生的突變體殖株之EC_{50}值與相關的親代殖株相比，顯示出功能活性沒有改良，但是一種突變體殖株，稱為FS20-22-49AA/FS30-35-14，其含有一白胺酸殘基取代親代殖株的位置100F處之甲硫胺酸殘基，確實顯示出改良的結合。就FS20-22-49AA/FS30-5親代mAb^2殖株來說，同一個分子的位置100D處之甲硫胺酸殘基及位置100H處之甲硫胺酸殘基二者分別改變成異白胺酸殘基及白胺酸殘基以導致產生突變體mAb^2殖株，稱為FS20-22-49AA/FS30-5-37 。選出FS20-22-49AA/FS30-10-3 、FS20-22-49AA/FS30-10-12 、FS20-22-49AA/FS30-10-16 、FS20-22-49AA/FS30-35-14 及FS20-22-49AA/FS30-5-37殖株供用於進一步特徵化。

表6：mAb^2之序列最佳化

	FS20-22-49AA/FS30-5		FS20-22-49AA/FS30-10	FS20-22-49AA/FS30-16			FS20-22-49AA/FS30-35
突變的殘基 (Kabat 位置)	甲硫胺酸 (100D)	甲硫胺酸 (100H)	甲硫胺酸 (97)	甲硫胺酸 (100A)	天冬胺酸 (54)	甘胺酸 (91)	甲硫胺酸 (100F)
測試的突變	A, R, E, Q, G, H, I, L, K, F, P, S, T, W, Y, V	A, R, E, Q, G, H, I, L, K, P, S, T, W, V	S, T, W, A, R, N, E, Q, G, H, I, L, K, F, P	A, R, N, D, Q, G, H, I, L, K, f, P, S, T, W, Y, V	A, R, N, E, G, H, I, L, K, F, S, P, T W, Y, V	A, R, N, E, G, H, I, L, K, F, S, P, T W, Y, V	A, R, N, D, E, Q, G, H, L, K, P, S, T, W, Y, V
於 10 nM 與 DO11.10-hCD137 細胞之細胞結合	I, L, W, Y (保留結合)	L (結合 <1.3 倍)	N, T, L (改良結合)	F, P, Y (結合 <1.6 倍)	ND	A, S, T (結合 <1.6 倍)	A, E, Q, H, T, V (改良結合)
DO11.10-hCD137 T 細胞活化分析 EC_{50} (nM)	I: 4.4 L: ND W: 5.3 Y: 7.2 親代: 4.8	L: 5.9	N: 4.8 T: 4.5 L: 3.7 親代: 10.2	ND	ND	ND	A: 6.3 E: 12.1 Q: 6.6 H: 9.5 T: ND V: 9.2 親代: 5.5
選擇的突變	I	L	N, T, L	無	無	無	A
選擇的 mAb^2	FS20-22-49AA/FS30-5-37		FS20-22-49AA/FS30-10-3 FS20-22-49AA/FS30-10-12 FS20-22-49AA/FS30-10-16	無			FS20-22-49AA/FS30-35-14

ND: 未定

實施例5-抗CD137 mAb^2的結合親和力及專一性

5.1 選擇的mAb^2與重組CD137之結合

【0351】FS20-22-49AA/FS30-5-37、FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb^2殖株與重組人類、食蟹獼猴及小鼠CD137-mFC-Avi抗原(參見**表1**)及大鼠

CD137-mFc抗原(R&D Systems, 7968-4B-050)的結合係使用BIAcore 3000儀器(GE Healthcare)、藉由SPR來測量。使用呈IgG1格式的抗CD137 MOR7480.1 mAb(G1/MOR7480.1；序列辨識編號：99及101)及G1AA/20H4.9作為陽性對照。

【0352】簡言之，25 μg/ml抗人類IgG(Fc)抗體(GE Healthcare，人類抗體捕捉套組，BR100839)係以5 μl/min塗覆於Biacore感測器晶片CM5(GE Healthcare, BR100012)之流動室1、2、3及4上3分鐘，達到大約4300 RU的終回應。以0.5 μg/ml、HBS-EP緩衝液(GE Healthcare, BR100188)稀釋的mAb^2殖株係以30 μl/min個別地注射於流動室2、3及4上以達到大約80 RU的回應。以HBS-EP緩衝液稀釋的重組人類、食蟹獼猴、小鼠及大鼠CD137-mFC抗原係以70 μl/min、適度地以3倍稀釋之濃度範圍22 nM至0.01 nM注射於流動室1、2、3及4上歷時2分鐘，然後允許於緩衝液內解離8分鐘。以30 μl/min的速度注射3 M氯化鎂(GE Healthcare，人類抗體捕捉套組，BR100839)歷時30秒以完成再生。除了捕捉高位準的mAbs(270 RU)並使用30 μl/min的流速之外，於類似條件下測試G1AA/20H4.9對照。使用此等稍微較不嚴格的條件來評估此分子是否能結合食蟹獼猴CD137-mFc。經扣除的數據(流動室2–流動室1、流動室3–流動室1或流動室4–流動室1)係使用BIAevaluation 3.2軟體(GE Healthcare)來分析以確認結合作用、用模型1:1結合及質量傳遞、加上折

射率(RI)常數0。

【0353】結　　合　　數　　據　　證　　實

FS20-22-49AA/FS30-5-37　　、

FS20-22-49AA/FS30-10-3　　、

FS20-22-49AA/FS30-10-12　　、

FS20-22-49AA/FS30-10-16　　及

FS20-22-49AA/FS30-35-14殖株係以很低的納摩爾(nanomolar)親和力與人類CD137-mFc結合，及完全的食蟹獼猴交叉反應性(**表7**)。觀察到與重組小鼠或大鼠CD137-mFc抗原沒有結合。與陽性對照G1/MOR7480.1 mAb相比，FS20-22-49AA/FS30-10-3及FS20-22-49AA/FS30-10-16 mAb^2對於人類CD137之結合親和力為大約更高三倍。類似於G1AA/20H4.9對照，mAb^2殖株對於人類CD137-mFc觀察到高結合親和力。然而，與mAb^2殖株相比，此對照mAb與食蟹獼猴CD137-mFc之結合很弱，低於偵測到的最大結合位準($R_{最大}$)之10%。這表示G1AA/20H4.9對照mAb與此分析測試的另一mAbs/mAb^2可能結合二聚體CD137上不同的結合區域。

表7：mAb^2對於食蟹獼猴及人類CD137之結合親和力

mAb/mAb^2	**人類 CD137-mFc K_D (nM) ± SD**	**食蟹獼猴 CD137-mFc K_D (nM) ± SD**
FS20-22-49AA/FS30-5-37	3.45nM ± 0.26	3.00nM ± 0.50
FS20-22-49AA/FS30-10-3	0.19nM ± 0.02	0.22nM ± 0.02
FS20-22-49AA/FS30-10-12	6.31nM ± 1.03	4.63nM ± 0.25
FS20-22-49AA/FS30-10-16	0.17nM ± 0.01	0.15nM ± 0.03
FS20-22-49AA/FS30-35-14	0.60nM	0.67nM
G1/MOR7480.1	0.56nM ± 0.09	0.34nM
*G1AA/20H4.9	0.6 nM/$R_{最大}$ 200	17 nM/$R_{最大}$ 6 RU

*使用稍微不一樣的方法測得的親和力

5.2 抗CD137 mAb²的結合專一性

【0354】為了測試**實施例4**中所述的定點誘變活動所導入的胺基酸突變是否影響結合專一性，測試選出的mAb^2殖株與CD137受體密切相關的其他TNFRSF成員之結合。

【0355】使用如**實施例3.1**中所述的SPR來測試對於CD137受體密切相關的相同的五種人類TNFRSF成員(TNFRSF1A、TNFRSF1B、GITR、NGFR及CD40)加上一種額外的密切相關的TNFRSF成員，人類DR6(DR6-Fc；R&D Systems, 144-DR-100)的專一性。使用抗CD137 G1/MOR7480.1 mAb作為陽性對照。像陽性對照mAb一樣，所有選出的mAb^2都顯示出沒有結合六種密切相關的TNFRSF成員且因而對於人類CD137的高位準專一性，表示**實施例4**中所述的定點誘變活動所導入的胺基酸取代並未改變生成的mAb^2之結合專一性。

實施例6-人類CD137配體阻斷分析

【0356】CD137-CD137L交互作用對於CD137受體活化是必要的。促效抗CD137抗體可藉由模擬配體的交互作用而驅動CD137的活化，藉此可能阻斷配體結合，或驅動受體的簇集及活化而不干擾配體結合。於該抗體可能模擬CD137L的情況下，其可能阻斷受體及配體的交互作用。本技藝已知MOR7480.1會阻斷配體/受體的交互作用(US 2012/0237498)，而先前已報告20H4.9抗體不會阻斷CD137及其配體之間的交互作用(US專利案號7288638)。

6.1 ELISA為基的人類CD137配體阻斷分析

【0357】使用ELISA為基的方法來測試呈mAb^2格式的抗人類CD137 mAb殖株FS30-5-37、FS30-10-3、FS30-10-12、FS30-10-16及FS30-35-14(加上抗OX40 Fcab殖株FS20-22-49AA)其等阻斷CD137-CD137L的交互作用的能力。使用抗OX40 mAb 11D4(歐洲專利案號2242771)呈IgG1格式(G1/11D4；序列辨識編號：110及111)作為同型/陰性對照；使用包含抗OX40 Fcab殖株FS20-22-49AA及抗FITC抗體4420之Fab區域(Bedzyk等人，1989；Bedzyk等人，1990)的mAb^2 FS20-22-49AA/4420(序列辨識編號：98及97)作為OX40結合之陰性對照mAb^2；以及抗CD137 mAbs G1/MOR7480.1(序列辨識編號：99及101)及G1/20H4.9(序列辨識編號：104及106)作為CD137結合及配體阻斷活性之陽性對照。

【0358】具體而言，重組人類CD137-mFc-Avi抗原係以1 μg/ml配於PBS的濃度、在4 ℃下塗覆於Maxisorp 96孔平盤上過夜。隔天，以PBST(PBS+0.05% 吐溫20™)清洗平盤以及用PBS+1% BSA(Sigma, A3059-500G)於室溫下進行阻斷1小時伴隨攪拌。阻斷之後，再次用PBST清洗平盤。以PBS+1% BSA製備各測試抗體分子的100 nM稀釋並添加至CD137塗覆的平盤上以及於室溫下孵育1小時伴隨攪拌。此次孵育後，用PBST清洗平盤然後用20 ng/ml CD137L-His(R&D Systems, 2295-4L-025/CF)配

於PBS於室溫下孵育1小時伴隨攪拌。接著用PBST清洗平盤然後用PBS千分之一稀釋之抗his二級抗體(R&D Systems, MAB050H)於室溫下孵育1小時伴隨攪拌。接著用PBST清洗平盤然後用TMB偵測試劑(Thermo Fisher Scientific, 002023)孵育直到陽性對照孔變成藍色然後加入2N H_2SO_4來終止反應。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去630 nm的吸光度值(校正)。繪製經扣除的吸光度值vs 抗體的log濃度的圖以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(抑制劑)vs反應方程式來擬合。藉由分別設定G1/11D4及G1/MOR7480.1對照mAbs為0及100%阻斷值以使數值正規化。數據係利用GraphPad Prism、使用單因子變異數分析測試及Holm-Sidak's多重比較(Holm-Sidak's multiple comparisons)測試來分析。

【0359】所測試的分子之配體阻斷活性(平均n=2)係以G1/MOR7480.1陽性對照之配體阻斷活性百分率顯示於**圖**2A及**表8**內。陽性對照mAbs，G1/MOR7480.1及G1/20H4.9二者均完全阻斷CD137與其配體之間的交互作用。此對於MOR7480.1對照之觀察與以前的報告一致。然而，令人驚訝的是20H4.9抗體於此分析中阻斷配體結合，因先前已報告過其於一種不同的分析中不會阻斷CD137與其配體之間的交互作用(US專利案號7288638)。

【0360】五種測試的抗人類CD137 mAb^2殖株觀察到一系列的阻斷活性(**圖2A**及**表8**)。

FS20-22-49AA/FS30-5-37顯示，像陽性對照抗體一樣，受體配體的交互作用之完全的抑制。所有包含FS30-10譜系的抗CD137 mAbs之Fab區域之mAb^2殖株(即，FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12及FS20-22-49AA/FS30-10-16)都會抑制CD137與CD137L之間的交互作用達48至54%且因而被認為是部分阻斷劑。通過僅僅部分阻斷CD137與CD137L之間的交互作用，此等mAbs可能不會完全抑制CD137L與其受體天然的交互作用，而使一些CD137訊息傳導仍然可經由此機轉發生，即使此等抗體中的一者被結合，此為可能的。FS20-22-49AA/FS30-35-14殖株，像陰性對照FS20-22-49AA/4420 mAb^2分子一樣，缺乏明顯抑制受體配體的交互作用的能力且因而認為是非阻斷劑。

【0361】綜上所述，此分析的結果證明測試的該組抗CD137 mAbs顯示出一系列的配體阻斷能力，包括完全、部分或沒有阻斷活性。殖株FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14個別顯示出與陽性對照抗體CD137 mAbs的阻斷活性不同的阻斷活性。既然辨識出一系列的配體阻斷活性，所以測試每個抗體之功能活性(見**實施例7**)。

表8：ELISA為基的阻斷分析之測試的mAbs/mAb^2之配體阻斷活性

mAbs / mAb^2	ELISA 為基的阻斷分析之 CD137 配體阻斷活性%
G1/11D4	0
FS20-22-49AA/4420	-0.3
FS20-22-49AA/FS30-5-37	106.8
FS20-22-49AA/FS30-10-3	49.4
FS20-22-49AA/FS30-10-12	53.8
FS20-22-49AA/FS30-10-16	48.1
FS20-22-49AA/FS30-35-14	6.6
G1/20H4.9	106.6
G1/MOR7480.1	100

6.2 細胞為基的人類CD137配體阻斷分析

【0362】使用細胞為基的方法來測試呈mAb2格式的抗人類CD137 mAb殖株FS30-5-37、FS30-10-3、FS30-10-12及FS30-10-16(加上抗OX40 Fcab殖株FS20-22-49AA)其等阻斷CD137-CD137L交互作用的能力。使用抗OX40 mAb 11D4(歐洲專利案號2242771)IgG1格式(G1/11D4；序列辨識編號110及111)作為同型/陰性對照；使用包含抗OX40 Fcab殖株FS20-22-49AA及抗FITC抗體4420之Fab區域(Bedzyk等人，1989；Bedzyk等人，1990)之mAb^2 FS20-22-49AA/4420(序列辨識編號98及97)作為OX40結合之陰性對照mAb^2；以及抗CD137 mAb G1/MOR7480.1(序列辨識編號99及101)作為CD137結合及配體阻斷活性之陽性對照。

【0363】具體而言，100 nM重組人類CD137-mFc-Avi蛋白係與PBS製備的各測試抗體分子的200 nM稀釋一起於37℃下孵育30分鐘。孵育後，添加抗體加上抗原混合物至表現人類CD137L的10^5個DO11.10細胞且於37℃下孵育30分鐘。以PBS清洗細胞一次以及接

著添加以含2% BSA之PBS稀釋1:1000之二級抗體(抗小鼠 Fc-488 抗體，Jackson ImmunoResearch, 115-546-008)100µl/孔，並且在黑暗中於4 ℃下孵育30 mins。以PBS清洗細胞一次以及再懸浮於含1 µg/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 µl PBS內。使用Canto II 流式細胞儀(BD Bioscience)來分析細胞。排除死細胞且測量FITC道的螢光(488nm/530/30)。藉由分別設定G1/11D4及G1/MOR7480.1對照mAbs為0及100%阻斷值以使幾何平均螢光強度(GMFI)值正規化。數據係利用GraphPad Prism、使用單因子變異數分析測試及塔基多重比較(Tukey's multiple comparisons)測試來分析。

【0364】所測試的分子之配體阻斷活性(平均n=2)係以G1/MOR7480.1陽性對照抗體之配體阻斷活性百分率顯示於**圖2B**及**表9**內，陽性對照完全阻斷CD137與其配體之間的交互作用。此關於G1/MOR7480.1對照之觀察與以前的報告一致。

【0365】四種測試的抗人類CD137 mAb^2殖株觀察到一系列的阻斷活性。FS20-22-49AA/FS30-5-37顯示，像陽性對照抗體一樣，受體配體的交互作用之完全的抑制。所有包含FS30-10譜系的抗CD137 mAbs之Fab區域之 mAb^2 殖株(即，FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12及FS20-22-49AA/FS30-10-16)都抑制CD137與CD137L之間的交互作用達46-76%且因而被認為是部分阻斷劑。

【0366】綜上所述，此分析的結果與ELISA為基的阻斷分析相似且證明測試的該組抗CD137 mAbs顯示出一系列的配體阻斷能力，從完全至部分阻斷能力活性。殖株FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12及FS20-22-49AA/FS30-10-16個別顯示出與陽性對照抗體CD137 mAb的阻斷活性不同的阻斷活性。

表9：細胞為基的阻斷分析測試的mAbs/mAb^2之配體阻斷活性

mAbs / mAb^2	**細胞為基的分析之 CD137 配體阻斷活性%**
G1/11D4	0
FS20-22-49AA/4420	2
FS20-22-49AA/FS30-10-3	65
FS20-22-49AA/FS30-10-12	46
FS20-22-49AA/FS30-10-16	76
FS20-22-49AA/FS30-5-37	105
G1/MOR7480.1	100

實施例7-抗CD137 mAb^2殖株於人類及食蟹獼猴CD137 T細胞活化分析之功能活性

【0367】使用如**實施例4**中所述之DO11.10-hCD137細胞之T細胞活化分析來測試挑出的FS20-22-49AA/FS30-5-37、FS20-22-49AA/FS30-10-3、FS20-22-49AA/FS30-10-12、FS20-22-49AA/FS30-10-16及FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb^2殖株之功能活性。使用呈IgG1格式的抗FITC抗體4420(G1/4420；序列辨識編號：96及97)作為同型陰性對照；使用抗OX40 mAb

G1/11D4(序列辨識編號：110及111)及mAb^2殖株FS20-22-49AA/4420(序列辨識編號:98及97)作為陰性對照；及抗CD137抗體MOR7480.1呈IgG1(G1/MOR7480.1；序列辨識編號：99及101)及IgG2(G2/MOR7480.1;序列辨識編號:102及101)格式二者，IgG2格式為該抗體於臨床試驗中已測試的抗體格式(Gopal等人，2017；Tolcher等人，2016)，使用作為陽性對照。在分析之前，以抗人類CH2抗體，MK1A6(見**實施例2.4**)來交聯mAb及mAb^2分子,以及在一實驗中研究非交聯的mAb及mAb^2分子之活性。使用小鼠IL-2生產作為T細胞活化的衡量標準。

【0368】當交聯時，所有五種選出的mAb^2殖株於T細胞活化分析中都顯示出有效力的活性，加上平均EC_{50}小於15 nM且平均$E_{最大}$值在大約16000-20000 pg/ml IL-2的範圍內(**表10**及**圖3A**之代表圖)。在缺乏交聯的情況下，觀察到測試的mAb^2殖株沒有活性(**圖3B**之代表圖)。MOR7480.1陽性對照抗體觀察到只在交聯時是活性的(G1/MOR7480.1之EC_{50}為3.3 nM及$E_{最大}$為12575 pg/ml，以及G2/MOR7480.1之EC_{50}為2.4 nM及$E_{最大}$為8547 pg/ml)。交聯的抗OX40 mAb(11D4)缺少活性以及非交聯的抗OX40 含Fcab mAb^2分子觀察到低背景的信號之組合，顯示出此分析的結果僅為CD137活性的讀出，最有可能是由於高位準CD137受體表現以及DO11.10細胞的OX40受體表現位準不能檢測(資料未顯示)。

表10：mAb^2於人類CD137 T細胞活化分析的活性

DO11.10-hCD137 T 細胞分析				
mAb/mAb^2	非交聯的 $mAbs/mAb^2$ 之活性 (n=1)		交聯的 $mAbs/mAb^2$ 之活性 (平均 n=2)	
	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$(mIL-2 pg/ml)	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$(mIL-2 pg/ml)
G1/4420	N/A	N/A	N/A	N/A
G1/11D4	N/A	N/A	N/A	N/A
G1/MOR7480.1	NM	NM	3.3	12575
G2/MOR7480.1	N/A	N/A	2.4	8547
FS20-22-49AA/4420	N/A	N/A	N/A	N/A
FS20-22-49AA/FS30-5-37	N/A	N/A	13.4	18129
FS20-22-49AA/FS30-10-3	N/A	N/A	6.1	17049
FS20-22-49AA/FS30-10-12	N/A	N/A	9.5	17183
FS20-22-49AA/FS30-10-16	N/A	N/A	4.7	16310
FS20-22-49AA/FS30-35-14	N/A	N/A	5.1	19837

N/A：不適用因信號太低不允許判定有意義的$EC_{50}/E_{最大}$

NM：未測量

【0369】為了判定於**實施例5.1**中所述的結合實驗中觀察到的食蟹獼猴交叉反應性是否能平移為功能活性，所以也分析了mAb^2活化食蟹獼猴CD137的能力，其係以與人類CD137 T細胞活化分析實質相同的程序但使用表現食蟹獼猴CD137的DO11.10細胞(DO11.10-cCD137)。在分析之前，以抗人類CH2抗體，MK1A6來交聯mAb及mAb^2分子。使用小鼠IL-2生產作為T細胞活化的衡量標準。

【0370】此分析的背景及$E_{最大}$活化值比人類CD137 DO11.10活化分析的更高，最有可能是由於DO11.10細胞上表現的食蟹獼猴CD137受體位準更高。相似於MOR7480.1陽性對照抗體，所有五種選出的抗人類CD137 mAb^2殖株於食蟹獼猴T細胞活化分析中都顯示出有效力的活性且平均EC_{50}為7.5 nM或更小且平均$E_{最大}$值在大約45000-70000 pg/ml IL-2的範圍內(**表11**)。

表11：mAb^2於食蟹獼猴CD137 T細胞活化分析中的活性

DO11.10-cCD137 T 細胞分析		
mAb/mAb^2	交聯的 $mAbs/mAb^2$ 的活性 (平均 n=2)	
	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$ (mIL-2 pg/ml)
G1/4420	N/A	N/A
G1/11D4	N/A	N/A
G1/MOR7480.1	3.0	49497
G2/MOR7480.1	2.1	36981
FS20-22-49AA/4420	N/A	N/A
FS20-22-49AA/FS30-5-37	7.5	45730
FS20-22-49AA/FS30-10-3	5.0	49389
FS20-22-49AA/FS30-10-12	5.8	46895
FS20-22-49AA/FS30-10-16	3.7	50065
FS20-22-49AA/FS30-35-14	6.6	69688

N/A：不適用因信號太低不允許判定有意義的$EC_{50}/E_{最大}$

NM：未測量

【0371】於人類及食蟹獼猴CD137 DO11.10 T細胞分析二者中顯示最高的平均促效活性之mAb^2殖株(n=2，**表 10 及 11**) 為 FS20-22-49AA/FS30-10-3 、FS20-22-49AA/FS30-10-12 、FS20-22-49AA/FS30-10-16 及FS20-22-49AA/FS30-35-14。這些全部於人類CD137 T細胞活化分析都具有小於10 nM之EC_{50}值及大於16000 pg/ml IL-2之E_{max}值以及於食蟹獼猴CD137 T細胞活化分析都具有小於7 nM之EC_{50}及大於46000 pg/ml IL-2之E_{max}值。這些殖株於CD137配體阻斷分析中辨識為部分或非阻斷殖株(**實施例6**)。

序列表

於完整重鏈的胺基酸序列方面，可變異域序列係以斜體顯示，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，根據Kabat方式之CDRs要呈斜體及劃底線顯示(因此任何重疊

的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示)，以及，適用時，LALA突變的位置係以粗體及劃底線顯示。

於完整輕鏈的胺基酸序列方面，可變異域序列要呈斜體顯示，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，以及根據Kabat方式之CDRs係以斜體及劃底線顯示(因此任何重疊的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示)。

於可變異域的胺基酸序列方面，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，以及根據Kabat方式之CDRs係以斜體及劃底線顯示(因此任何重疊的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示)。

FS30-5-37 mAb及其可變異域的重鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：1　重鏈AA(無LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAAS**GFTFSSYA**MSWVRQAPGKGLEWVSA**I***

SGSGGST**YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARSYDKY

***WGSSIYSGLDY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：2　重鏈DNA(無LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAATTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGCTATGCC

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCGCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

CGATTAGCGGTAGTGGCGGTAGCACGTACTATGCGGATAGCGTGAAAGG

CCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTT

ACGACAAATACTGGGGTTCTTCTATTTACTCTGGCTTGGACTACTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGT

GTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCC

TGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGG

AACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCA

GTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTC

CCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACA

CCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACAC

TTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCC

TCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAA

GTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAAT

TCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC

ACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTG

TGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC

CAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGG

GACAGCCTCGAGAGCCTCAAGTGTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAG

CTGACCAAGAACCAAGTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCC

ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAAC

TACAAGACGACTCCGCCCGTGCTGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTA

CTCCAAGCTGACCGTCGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTC

TCCTGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAG

CTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：3　重鏈AA(有LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAAS**GFTFSSYA**MS*WVRQAPGKGLEWVS**AI**

SGSGGSTYYADSVKG*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARSYDKY***

WGSSIYSGLDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLM

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：4　重鏈DNA(有LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAATTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGCTATGCC

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCGCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

CGATTAGCGGTAGTGGCGGTAGCACGTACTATGCGGATAGCGTGAAAGG

CCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTT

ACGACAAATACTGGGGTTCTTCTATTTACTCTGGCTTGGACTACTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGT

GTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCC

TGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGG

AACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCA

GTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTC

CCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACA

CCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACAC

TTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCC

TCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAA

GTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAAT

TCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC

ACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTG

TGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC

CAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGG

GACAGCCTCGAGAGCCTCAAGTGTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAG

CTGACCAAGAACCAAGTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCC

ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAAC

TACAAGACGACTCCGCCCGTGCTGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTA

CTCCAAGCTGACCGTCGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTC

TCCTGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAG

CTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：5　可變異域AA

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAAS**GFTFSSYA**MSWVRQAPGKGLEWVSA**I***

SGSGGST**YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARSYDKY

***WGSSIYSGLDY**WGQGTLVTVSS*

序列辨識編號：6　可變異域DNA

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAATTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGCTATGCC

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCGCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

CGATTAGCGGTAGTGGCGGTAGCACGTACTATGCGGATAGCGTGAAAGG

CCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTT

ACGACAAATACTGGGGTTCTTCTATTTACTCTGGCTTGGACTACTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

序列辨識編號：7　CDR1 (AA) (IMGT) *GFTFSSYA*

序列辨識編號：8　CDR1 (AA) (Kabat) *SYAMS*

序列辨識編號：9　CDR2 (AA) (IMGT) *ISGSGGST*

序列辨識編號：10　CDR2 (AA) Kabat) *AISGSGGSTYYADSVKG*

序列辨識編號：11　CDR3 (AA) (IMGT) *ARSYDKYWGSSIYSGLDY*

序列辨識編號：12　CDR3 (AA) (Kabat) *SYDKYWGSSIYSGLDY*

FS30-5-37 mAb及其可變異域的輕鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：13 輕鏈AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GASS*

*RAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYYSYYPVT**FGQGTKVEI*

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

序列辨識編號：14 輕鏈DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATATTATTCTTATTATCCTGTCACGTTCG

GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGT

GTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGT

GGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGA

AGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGA

ACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAG

CAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCAC

CAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

序列辨識編號：15 可變異域AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC<u>RAS</u>**<u>QSVSSSY</u>**<u>LA</u>WYQQKPGQAPRLLIY**<u>GAS</u>**<u>S</u>*

*<u>RAT</u>GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**<u>QQYYSYYPVT</u>**FGQGTKVEI*

K

序列辨識編號：16 可變異域DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATATTATTCTTATTATCCTGTCACGTTCG

GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

序列辨識編號：17 CDR1 (AA) (IMGT) *QSVSSSY*

序列辨識編號：18 CDR1 (AA) (Kabat) *RASQSVSSSYLA*

序列辨識編號：19 CDR2 (AA) (IMGT) *GAS*

序列辨識編號：20 CDR2 (AA) (Kabat) *GASSRAT*

序列辨識編號：21 CDR3 (AA) (IMGT) *QQYYSYYPVT*

序列辨識編號：21 CDR3 (AA) (Kabat) *QQYYSYYPVT*

FS30-10-3 mAb及其可變異域的重鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：24 重鏈AA(無LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSDI*

***DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLNVY*

***GFDY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：25 重鏈DNA(無LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCAATGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：26 重鏈AA(有LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MS*WVRQAPGKGLEWVSDI*

DPTGSKTDYADSVKG*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLNVY***

GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：27 重鏈DNA(有LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCAATGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：28 可變異域AA

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSDI*

DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLNVY

***GFDY**WGQGTLVTVSS*

序列辨識編號：29 可變異域DNA

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCAATGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGT

序列辨識編號：30　CDR1 (AA) (IMGT)　GFTFSSYD

序列辨識編號：31　CDR1 (AA) (Kabat)　SYDMS

序列辨識編號：32　CDR2 (AA) (IMGT)　IDPTGSKT

序列辨識編號：33　CDR2 (AA) Kabat)　DIDPTGSKTDYADSVKG

序列辨識編號：34　CDR3 (AA) (IMGT)　*ARDLNVYGFDY*

序列辨識編號：35　CDR3 (AA) (Kabat)　*DLNVYGFDY*

FS30-10-3 mAb及其可變異域的輕鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：46 輕鏈AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**S*

*RAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQSYSYPVT**FGQGTKVEIK*

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

序列辨識編號：47 輕鏈DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTC

ATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGT

CTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGG

TCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACA

GGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAA

GGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAG

GGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

序列辨識編號：48 可變異域AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC<u>*RAS****QSVSSSY****LA*</u>*WYQQKPGQAPRLLIY*<u>***GASS***</u>

<u>*RAT*</u>*GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*<u>***QQSYSYPVT***</u>*FGQGTKVEIK*

序列辨識編號：49 可變異域DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

序列辨識編號：17 CDR1 (AA) (IMGT) *QSVSSSY*

序列辨識編號：18 CDR1 (AA) (Kabat) *RASQSVSSSYLA*

序列辨識編號：19 CDR2 (AA) (IMGT) *GAS*

序列辨識編號：20 CDR2 (AA) (Kabat) *GASSRAT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (IMGT) *QQSYSYPVT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (Kabat) *QQSYSYPVT*

<u>FS30-10-12 mAb及其可變異域的重鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之</u>

胺基酸序列(專案檔)

序列辨識編號：40 重鏈AA(無LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSDI*

DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLTVY

***GFDY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：41 重鏈DNA(無LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCACGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：42 重鏈AA(有LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSDI*

DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLTVY

***GFDY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：43 重鏈DNA(有LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCACGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：44 可變異域AA

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MS*WVRQAPGKGLEWVS*D**I*

DPTGSKTDYADSVKG*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLTVY***

GFDYWGQGTLVTVSS

序列辨識編號：45 可變異域DNA

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCACGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGT

序列辨識編號：30 CDR1 (AA) (IMGT) *GFTFSSYD*

序列辨識編號：31 CDR1 (AA) (Kabat) *SYDMS*

序列辨識編號：32 CDR2 (AA) (IMGT) *IDPTGSKT*

序列辨識編號：33 CDR2 (AA) Kabat) *DIDPTGSKTDYADSVKG*

序列辨識編號：36 CDR3 (AA) (IMGT) *ARDLTVYGFDY*

序列辨識編號：37 CDR3 (AA) (Kabat) *DLTVYGFDY*

FS30-10-12 mAb及其可變異域的輕鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列)

序列辨識編號：46 輕鏈AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**S*

*RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQSYSYPVT**FGQGTKVEIK*

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

序列辨識編號：47 輕鏈DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTC

ATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGT

CTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGG

TCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACA

GGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAA

GGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAG

GGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

序列辨識編號：48 可變異域AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**S*

*RAT*GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC***QQSYSYPVT***FGQGTKVEIK

序列辨識編號：49 可變異域DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

序列辨識編號：17 CDR1 (AA) (IMGT) *QSVSSSY*

序列辨識編號：18 CDR1 (AA) (Kabat) *RASQSVSSSYLA*

序列辨識編號：19 CDR2 (AA) (IMGT) *GAS*

序列辨識編號：20 CDR2 (AA) (Kabat) *GASSRAT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (IMGT) *QQSYSYPVT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (Kabat) *QQSYSYPVT*

FS30-10-16 mAb及其可變異域的重鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：50 重鏈AA(無LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS****GFTFSSYD****MS**WVRQAPGKGLEWVS**DI***

DPTGSKT*DYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC****ARDLLVY***

GFDY*WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：51 重鏈DNA(無LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCTTGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：52 重鏈AA(有LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSD**I***

DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLLVY

***GFDY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：53 重鏈DNA(有LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCTTGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTC

CAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGAT

TACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC

CGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT

GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATAT

CTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCG

AGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCG

GAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGA

TACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG

TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGT

GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCT

ACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAA

CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCA

ATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAGCCTCAAGT

GTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCC

TGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG

GAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAGACGACTCCGCCCGTGC

TGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAAGCTGACCGTCGACAAG

AGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGG

CGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：54 可變異域AA

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYD**MSWVRQAPGKGLEWVSDI*

DPTGSKT**DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARDLLVY

GFDY*WGQGTLVTVSS*

序列辨識編號：55 可變異域DNA

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTAGTTACGAT

ATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCG

ATATTGATCCGACTGGTAGCAAGACCGACTATGCGGATAGCGTGAAAGGC

CGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGAT

GAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACC

TCTTGGTGTACGGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGT

序列辨識編號：30 CDR1 (AA) (IMGT) *GFTFSSYD*

序列辨識編號：31 CDR1 (AA) (Kabat) *SYDMS*

序列辨識編號：32 CDR2 (AA) (IMGT) *IDPTGSKT*

序列辨識編號：33 CDR2 (AA) Kabat) *DIDPTGSKTDYADSVKG*

序列辨識編號：38 CDR3 (AA) (IMGT) *ARDLLVYGFDY*

序列辨識編號：39 CDR3 (AA) (Kabat) *DLLVYGFDY*

FS30-10-16 mAb及其可變異域的輕鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：46 輕鏈AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RAS****QSVSSSY****LAWYQQKPGQAPRLLIY****GAS**

*RAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC****QQSYSYPVT****FGQGTKVEIK*

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

序列辨識編號：47 輕鏈DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTC

ATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGT

CTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGG

TCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACA

GGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAA

GGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAG

GGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

序列辨識編號：48 可變異域AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC<u>RAS**QSVSSSY**LA</u>WYQQKPGQAPRLLIY<u>**GAS**S*

*<u>RAT</u>GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<u>**QQSYSYPVT**</u>FGQGTKVEIK*

序列辨識編號：49 可變異域DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTCTTATCCTGTCACGTTCGGCC

AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

序列辨識編號：17 CDR1 (AA) (IMGT) *QSVSSSY*

序列辨識編號：18 CDR1 (AA) (Kabat) *RASQSVSSSYLA*

序列辨識編號：19 CDR2 (AA) (IMGT) *GAS*

序列辨識編號：20 CDR2 (AA) (Kabat) *GASSRAT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (IMGT) *QQSYSYPVT*

序列辨識編號：22 CDR3 (AA) (Kabat) *QQSYSYPVT*

FS30-35-14 mAb及其可變異域的重鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：56 重鏈AA(無LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSAYN**IH**WVRQAPGKGLEWVSD**IS*

***PYGGAT**NYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**AR**NLYELS*

***AYSYGADY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：57

重鏈DNA(無LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTGCCTATAATA

TCCATTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCGA

TATTTCTCCGTATGGTGGCGCGACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCC

GTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATG

AACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAACCT

CTACGAGTTGAGCGCTTACTCTTACGGGGCGGACTACTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC

GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGC

TGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAG

CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCT

CTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGG

GCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAG

GTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC

CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTC

CCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGAC

CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATT

GGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGA

AGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGC

ACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA

GGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGC

CTCGAGAGCCTCAAGTGTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACC

AAGAACCAAGTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGA

TATCGCCGTGGAATGGGAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAG

ACGACTCCGCCCGTGCTGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAA

GCTGACCGTCGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGC

TCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTC

CCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：58 重鏈AA(有LALA)

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSAYN**IHWVRQAPGKGLEWVSD**IS***

PYGGAT**NYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARNLYELS

***AYSYGADY**WGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：59 重鏈DNA(有LALA)

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTGCCTATAATA

TCCATTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCGA

TATTTCTCCGTATGGTGGCGCGACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCC

GTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATG

AACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAACCT

CTACGAGTTGAGCGCTTACTCTTACGGGGCGGACTACTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC

GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGC

TGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAG

CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCT

CTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGG

GCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAG

GTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC

CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTC

CCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGAC

CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATT

GGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGA

AGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGC

ACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA

GGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGC

CTCGAGAGCCTCAAGTGTACACCCTGCCTCCCTCTCGGGACGAGCTGACC

AAGAACCAAGTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCATCGGA

TATCGCCGTGGAATGGGAAAGCAACGGACAGCCCGAGAACAACTACAAG

ACGACTCCGCCCGTGCTGGATTCCGACGGGAGCTTCTTCTTGTACTCCAA

GCTGACCGTCGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCCTGC

TCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTC

CCTGTCGCCCGGA

序列辨識編號：60 可變異域AA

*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS**__**AYN**__IH*WVRQAPGKGLEWVS*D**__IS__*

__**PYGGAT**__*NYADSVKG*__*RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**AR**__**NLYELS**__*

__**AYSYGADY**__*WGQGTLVTVSS*

序列辨識編號：61 可變異域DNA

GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTT

CTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCAGTGCCTATAATA

TCCATTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCGA

TATTTCTCCGTATGGTGGCGCGACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCC

GTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATG

AACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAACCT

CTACGAGTTGAGCGCTTACTCTTACGGGGCGGACTACTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTCTCGTCG

序列辨識編號：62　CDR1 (AA) (IMGT)　GFTFSAYN

序列辨識編號：63　CDR1 (AA) (Kabat)　AYNIH

序列辨識編號：64　CDR2 (AA) (IMGT)　ISPYGGAT

序列辨識編號：65　CDR2 (AA) Kabat)　DISPYGGATNYADSVKG

序列辨識編號：66　CDR3 (AA) (IMGT)　ARNLYELSAYSYGADY

序列辨識編號：67 CDR3 (AA) (Kabat) NLYELSAYSYGADY

FS30-35-14 mAb及其可變異域的輕鏈之胺基酸及cDNA序列及CDRs之胺基酸序列

序列辨識編號：68 輕鏈AA

*EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**S*

*RAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYYYSSPIT**FGQGTKVEI*

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

序列辨識編號：69 輕鏈DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATATTATTATTCTTCTCCTATCACGTTCG

GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGT

GTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGT

GGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGA

AGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGA

ACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAG

CAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCAC

CAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

序列辨識編號：70 可變異域AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC<u>*RAS***QSVSSSY***</u>*LAWYQQKPGQAPRLLIY*<u>***GAS***</u>*S*

<u>*RAT*</u>*GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*<u>***QQYYYSSPIT***</u>*FGQGTKVEI*

K

序列辨識編號：71 可變異域DNA

GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGA

GCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACC

TGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTAC

GGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGG

TTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATT

TTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATATTATTATTCTTCTCCTATCACGTTCG

GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

序列辨識編號：17 CDR1 (AA) (IMGT) *QSVSSSY*

序列辨識編號：18 CDR1 (AA) (Kabat) *RASQSVSSSYLA*

序列辨識編號：19 CDR2 (AA) (IMGT) *GAS*

序列辨識編號：20　CDR2 (AA) (Kabat) *GASSRAT*

序列辨識編號：23　CDR3 (AA) (IMGT) *QQYYYSSPIT*

序列辨識編號：23　CDR3 (AA) (Kabat) *QQYYYSSPIT*

【0372】於下列序列中，重鏈序列可變異域係以斜體顯示以及，適用時，LALA突變的位置係以粗體及劃底線顯示。

【0373】於輕鏈序列方面，可變異域係以斜體顯示。

FS20-22-49AA/FS30-5-37 mAb[2]的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：72 重鏈AA(無LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI

SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYDKY

*WGSSIYSGLDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

YWDQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：73 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI

SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYDKY

*WGSSIYSGLDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLM

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

YWDQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-5-37 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：13 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYYPVTFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

FS20-22-49AA/FS30-10-3 mAb[2]的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：74 重鏈(無LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLNVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：75 重鏈(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLNVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-10-3 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列)

序列辨識編號：46 輕鏈

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYSYPVTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

FS20-22-49AA/FS30-10-12 mAb[2]的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：76 重鏈(無LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLTVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：77 重鏈(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLTVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-10-12 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：46 輕鏈

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYSYPVTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

FS20-22-49AA/FS30-10-16 mAb[2]的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：78 重鏈(無LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：79 重鏈(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-10-16 mAb^{2}的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：46 輕鏈

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYSYPVTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：80 重鏈(無LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYNIHWVRQAPGKGLEWVSDIS

PYGGATNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLYELS

*AYSYGADYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYW

DQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：81 重鏈(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYNIHWVRQAPGKGLEWVSDIS

PYGGATNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLYELS

*AYSYGADYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYW

DQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：68 輕鏈

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYYSSPITFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

G1AA/FS30-5 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：82 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI

SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYDKY

*WGSSMYSGMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI

CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/FS30-5 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：13 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYYPVTFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

FS20-22-49AA/FS30-5 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：83 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLNCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI

SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYDKY

*WGSSMYSGMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI

CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

DEYWDQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-5 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列)

序列辨識編號：13 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYYPVTFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

G1AA/FS30-6 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：84 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSYYSISWVRQAPGKGLEWVSDIY

SYYGYTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSYGGQ

*AFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/FS30-6 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：85 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDDYPVTFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

G1AA/FS30-10 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：86 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLMVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/FS30-10 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：46 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYSYPVTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

FS20-22-49AA/FS30-10 mAb[2]的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：103　　重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSDI

DPTGSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLMVY

*GFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQEV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQYR

WNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-10 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：46　輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYSYPVTFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

G1AA/FS30-15 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：87　重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSGMSWVRQAPGKGLEWVSIIY

STNGDTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDFYDIA

*NYYAFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/FS30-15 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：88 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAYYDPITFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

FS20-22-49AA/FS30-15 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：89 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSGMSWVRQAPGKGLEWVSIIY

STNGDTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDFYDIA

*NYYAFDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWD

QEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD

QYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-15 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：88 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAYYDPITFGQGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG

EC

G1AA/FS30-16 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：90 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVRQAPGKGLEWVSTI

DPTDGATNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYYT

*YMQYVALDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/FS30-16 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：91 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGSRFFPITFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

FS20-22-49AA/FS30-16 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：92 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVRQAPGKGLEWVSTI

DPTDGATNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYYT

*YMQYVALDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEY

WDQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

TVDQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-16 mAb^{2}的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：91 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGSRFFPITFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

FS20-22-49AA/FS30-35 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：93 重鏈AA(有LALA)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYNIHWVRQAPGKGLEWVSDIS

PYGGATNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLYELS

*AYSYGMDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYW

DQEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DQYRWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/FS30-35 mAb[2]的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：68 輕鏈AA

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS

RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYYSSPITFGQGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

G1AA/HelD1.3 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：94 重鏈AA(有LALA)

QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGSTFSGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMI

WGDGNTDYNSALKSRVTMLVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYR

*LDYWGQGSLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1AA/HelD1.3 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：95 輕鏈AA

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAK

TLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPRTFGGGTKL

*EIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS

GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF

NRGEC

G1/4420 mAb的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：96 重鏈AA(無LALA)

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWVA

QIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTGSY

*YGMDYWGQGTSVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP

SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ

VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS

RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

G1/4420 mAb的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：97 輕鏈AA

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPKVL

IYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGG

*GTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC

FS20-22-49AA/4420 mAb^{2}的重鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：98 重鏈AA(有LALA)

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWVA

QIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTGSY

*YGMDYWGQGTSVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP

SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEYWDQE

VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGDEQFAYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDQY

RWNPADYFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

FS20-22-49AA/4420 mAb^{2}的輕鏈之胺基酸序列

序列辨識編號：97 輕鏈AA

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPKVL

IYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGG

*GTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC

G1/MOR7480.1及G1AA/MOR7480.1 mAb

序列辨識編號：99 重鏈(無LALA)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKI

YPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFD

*YWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：100　　重鏈(有LALA)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKI

YPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFD

*YWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：101　　輕鏈

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKN

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTK

*LTVL*GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV

KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA

PTECS

G2/MOR7480.1 mAb

序列辨識編號：102　　重鏈

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKI

YPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFD

*YWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT

KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG

KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：101　　輕鏈

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKN

RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTK

*LTVL*GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV

KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA

PTECS

G1/20H4.9及G1AA/20H4.9 mAb

序列辨識編號：104　　重鏈(無LALA)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKGLEWIGEI

NHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYGPGNY

*DWYFDLWGRGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK

PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL

HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：105　　重鏈(有LALA)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQSPEKGLEWIGEI

NHGGYVTYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYGPGNY

*DWYFDLWGRGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK

PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL

HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：106　　輕鏈

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN

RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPALTFGGGTKV

*EIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS

GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF

NRGEC

CH2域

序列辨識編號：107　　有LALA

*APE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV*

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

TISKA

序列辨識編號：108　　有LALA PA

*APE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV*

*EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEK*

TISKAK

CH3域

序列辨識編號：109

GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PG

G1/11D4 mAb

序列辨識編號：110　　重鏈(無LALA)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYI

SSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARESGWYL

*FDYWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT

VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELRFYQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPDIFPNGLNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

PYPSWLMGTRFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

序列辨識編號：111　　輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASS

LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGGGTKVEI

*K*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

CD137-mFc-Avi及CD137-Avi-His

序列辨識編號：112　　人類

SLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFR

TRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGT

FNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPP

APAREPGHSPQ

序列辨識編號：113　　食蟹獼猴

SLQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKT

RKECSSTSNAECDCISGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTF

NDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSATPPA

PAREPGHSPQ

序列辨識編號：114　　小鼠

AVQNSCDNCQPGTFCRKYNPVCKSCPPSTFSSIGGQPNCNICRVCAGYFRFK

KFCSSTHNAECECIEGFHCLGPQCTRCEKDCRPGQELTKQGCKTCSLGTFND

QNGTGVCRPWTNCSLDGRSVLKTGTTEKDVVCGPPVVSFSPSTTISVTPEGG

PGGHSLQVL

mFc-Avi

序列辨識編號：115

小鼠Fc域 (斜體)

Avi標誌(粗體)

PRGPTIKPCPPCKCPAPNLEGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSED

DPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKAF

ACAVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD

FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS

*YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK***GGGLNDIFEAQKIEWHE**

OX40-mFc

序列辨識編號：116

LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSS

KPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCP

PGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQET

QGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVA

GITR-hFc-Avi

序列辨識編號：117

QRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCV

QPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHEG

HCKPWTDCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAE

CD40-mFc

序列辨識編號：118

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWN

RETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHR

SCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQ

QAGTNKTDVVCGPQDRLR

CD137細胞表現的抗原

細胞外域(斜體)

跨膜及細胞內域(粗體)

序列辨識編號：119　　人類

LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTR

KECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFN

DQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPA

*REPGHSPQ***IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT**

TQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

序列辨識編號：120　　食蟹獼猴

LQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTR

KECSSTSNAECDCISGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFND

QKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSATPPAPAR

*EPGHSPQ***IIFFLALTSTVVLFLLFFLVLRFSVVKRSRKKLLYIFKQPFMRPVQTT**

QEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

參考資料

【0374】本說明書所提及之所有文件係以其等之整體併入以作為參考資料。

【0375】Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215(3), 403-10 (1990).

【0376】Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 25(17), 3389-402 (1997).

【0377】Andrade VC, Vettore AL, Felix RS,

Almeida MS, Carvalho F, Oliveira JS, Chauffaille ML, Andriolo A, Caballero OL, Zago MA, Colleoni GW. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. Cancer Immun. 8, 2 (2008).

【0378】Bagshawe KD, Sharma SK, Springer CJ, Antoniw P, Rogers GT, Burke PJ, Melton R. Antibody-enzyme conjugates can generate cytotoxic drugs from inactive precursors at tumor sites. Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4, 915-922 (1991).

【0379】Bartkowiak T, Curran MA. 4-1BB agonists: multi-potent potentiators of tumor immunity. Front. Oncol. 5, 117 (2015).

【0380】Bedzyk WD, Johnson LS, Riordan GS, Voss EW Jr. Comparison of variable region primary structures within an anti-fluorescein idiotype family. J. Biol. Chem. 264(3), 1565-69 (1989).

【0381】Bedzyk WD, Weidner KM, Denzin LK, Johnson LS, Hardman KD, Pantoliano MW, Asel ED, Voss EW Jr. Immunological and structural characterization of a high affinity anti-fluorescein single-chain antibody. J Biol Chem. 265(30), 18615-20 (1990).

【0382】Bhome R, Bullock MD, Al Saihati HA, Goh RW, Primrose JN, Sayan AE, Mirnezami AH. A top-down view of the tumor microenvironment: structure, cells and signaling. Front. Cel. Dev. Biol. 3, 33 (2015).

【0383】Braden BC, Fields BA, Ysern X, Goldbaum FA, Dall'Acqua W, Schwarz FP, Poljak RJ, Mariuzza RA. Crystal structure of the complex of the variable domain of antibody D1.3 and turkey egg white lysozyme: a novel conformational change in antibody CD3-L3 selects for antigen. J. Mol. Biol. 257(5), 889-94 (1996)

【0384】Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. MAbs (9)2, 182-212 (2017).

【0385】Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. Blood 113(16), 3716-25 (2009).

【0386】Carter P, Smith L, Ryan M. Identification and validation of cell surface antigens for antibody targeting in oncology. Endocr. Relat. Cancer 11(4), 659-87 (2004).

【0387】Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. Clin. Cancer Res. 15(17), 5323-37 (2009).

【0388】Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 39(1), 1-10 (2013).

【0389】Chester C, Marabelle A, Houot R, Kohrt HE. Dual antibody therapy to harness the innate anti-tumour immune response to enhance antibody targeting of tumors. Curr. Opin. Immunol. 33, 1-8 (2015).

【0390】Chester C, Ambulkar S, Kohrt HE. 4-1BB agonism: adding the accelerator to cancer immunotherapy. Cancer Immunol. Immunother. 65(10), 1243-8 (2016).

【0391】Chester C, Sanmamed MF, Wang J, Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. Blood 131(1), 49-57 (2018).

【0392】Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? Nat. Rev. Immunol. 3(8), 609-620 (2003).

【0393】Dubrot J, Milheiro F, Alfaro C, Palazón A,

Martinez-Forero I, Perez-Gracia JL, Morales-Kastresana A, Romero-Trevejo JL, Ochoa MC, Hervás-Stubbs S, Prieto J, Jure-Kunkel M, Chen L, Melero I. Treatment with anti-CD137 mAbs causes intense accumulations of liver T cells without selective antitumor immunotherapeutic effects in this organ. Cancer Immunol. Immunother. 59(8), 1223-33 (2010).

【0394】Gopal A, Levy R, Houot, R, Patel S, Hatake K, Popplewell L, Chen Y, Davis C, Huang, B, Cesari R, Thall A, Woolfson A, Bartlett N. A phase I study of utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 agonist, in combination with ritixumab in patients with CD20+ non Hodgkin's lymphoma. Hematol. Oncol. 35, 260 (2017).

【0395】Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J. Clin. Invest. 125(9), 3413-21 (2015).

【0396】Gure AO, Chua R, Williamson B, Gonen M, Ferrera CA, Gnjatic S, Ritter G, Simpson AJ, Chen YT, Old LJ, Altorki NK. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. Clin. Cancer Res. 11(22), 8055-62 (2005).

【0397】Hezareh M, Hessell AJ, Jensen RC, van de Winkel JG, Parren PW. Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. J. Virol. 75(24), 12161-8 (2001).

【0398】Holliger P, Hudson PJ. Engineered antibody fragments and the rise of single domains. Nat. Biotechnol. 23(9), 1126-36 (2005).

【0399】Hurtado JC, Kim YJ, Kwon BS. Signals through 4-1BB are costimulatory to previously activated splenic T cells and inhibit activation-induced cell death. J. Immunol. 158(6), 2600-9 (1997).

【0400】Idusogie EE, Presta LG, Gazzano-Santoro H, Totpal K, Wong PY, Ultsch M, Meng YG, Mulkerrin MG. Mapping of the C1q binding site on rituxan, a chimeric antibody with a human IgG1 Fc. J. Immunol. 164(8), 4178-84 (2000).

【0401】Jefferis R, Reimer CB, Skvaril F, de Lange G, Ling NR, Lowe J, Walker MR, Phillips DJ, Aloisio CH, Wells TW. Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG sub-classes: results of an IUIS/WHO collaborative study. Immunol. Lett.1, 223-52 (1985).

【0402】Jefferis R, Reimer CB, Skvaril F, de

Lange GG, Goodall DM, Bentley TL, Phillips DJ, Vlug A, Harada S, Radl J. Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG subclasses: results of the 2nd IUIS/WHO collaborative study. Immunol. Lett. 31(2),143-68 (1992).

【0403】Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. NIH Publication No. 91-3242. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services (1991).

【0404】Klein C, Schaefer W, Regula JT. The use of CrossMAb technology for the generation of bi- and multispecific antibodies. MAbs 8(6), 1010-20 (2016).

【0405】Kohrt HE, Houot R, Goldstein MJ, Weiskopf K, Alizadeh AA, Brody J, Müller A, Pachynski R, Czerwinski D, Coutre S, Chao MP, Chen L, Tedder TF, Levy R. CD137 stimulation enhances the antilymphoma activity of anti-CD20 antibodies. Blood 117(8), 2423-32 (2011).

【0406】Kohrt HE, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Scheeren F, Czerwinski D, Colevas AD, Weng WK, Clarke MF, Carlson RW, Stockdale FE, Mollick JA, Chen L, Levy R. Stimulation of natural killer cells with a CD137-specific antibody enhances

trastuzumab efficacy in xenotransplant models of breast cancer. J. Clin. Invest. 122(3), 1066-75 (2012).

【0407】Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Lund P, Mueller A, Sagiv-Barfi I, Marabelle A, Lira R, Troutner E, Richards L, Rajapaska A, Hebb J, Chester C, Waller E, Ostashko A, Weng WK, Chen L, Czerwinski D, Fu YX, Sunwoo J, Levy R. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. J. Clin. Invest. 124(6), 2668-82 (2014).

【0408】Kontermann RE. Dual targeting strategies with bispecific antibodies. MAbs 4(2), 182-97 (2012).

【0409】Ledermann JA, Begent RH, Massof C, Kelly AM, Adam T, Bagshawe KD. A phase-I study of repeated therapy with radiolabelled antibody to carcinoembryonic antigen using intermittent or continuous administration of cyclosporin A to supress the immune response. Int. J. Cancer 47(5), 659-64 (1991).

【0410】Lefranc MP, Giudicelli V, Duroux P, Jabado-Michaloud J, Folch G, Aouinti S, Carillon E, Duvergey H, Houles A, Paysan-Lafosse T, Hadi-Saljoqi S, Sasorith S, Lefranc G, Kossida S. IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®

25 years on. Nucleic Acids Res. 43(Database issue), D413-22 (2015).

【0411】Li Y, Tan S, Zhang C, Chai Y, He M, Zhang CW, Wang Q, Tong Z, Liu K, Lei Y, Liu WJ, Liu Y, Tian Z, Cao X, Yan J, Qi J, Tien P, Gao S, Gao GF. Limited cross-linking of 4-1BB by 4-1BB ligand and the agonist monoclonal antibody utomilumab. Cell Rep. 25(4), 909-920 (2018).

【0412】Makkouk A, Chester C, Kohrt HE. Rationale for anti-CD137 cancer immunotherapy. Eur. J. Cancer, 54, 112-119 (2016).

【0413】Malarkannan S, Horng T, Shih PP, Schwab S, Shastri N. Presentation of out-of-frame peptide/MHC class I complexes by a novel translation initiation mechanism. Immunity 10(6), 681-90 (1999).

【0414】Moran AE, Kovacsovics-Bankowski M, Weinberg AD. The TNFRs OX40, 4-1BB, and CD40 as targets for cancer immunotherapy. Curr. Opin. Immunol. 25(2), 230-7 (2013).

【0415】Napoletano C, Bellati F, Tarquini E, Tomao F, Taurino F, Spagnoli G, Rughetti A, Muzii L, Nuti M, Benedetti Panici P. MAGE-A and NY-ESO-1 expression in cervical cancer: prognostic factors and effects of chemotherapy. Am. J. Obstet. Gynecol.

198(1), 99.e1-99.e7 (2008).

【0416】Pearson WR, Lipman DJ. Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85(8), 2444-8 (1988).

【0417】Podojil JR, Miller SD. Potential targeting of B7-H4 for the treatment of cancer. Immunol. Rev. 276(1), 40-51 (2017).

【0418】Powers GA, Hudson PJ, Wheatcroft MP. Design and production of multimeric antibody fragments, focused on diabodies with enhanced clinical efficacy. Methods Mol. Biol. 907, 699-712 (2012).

【0419】Rosenberg S. Development of Cancer Vaccines. ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000).

【0420】Scott AM, Renner C. Tumour Antigens Recognized by Antibodies. eLS (2001).

【0421】Shuford WW, Klussman K, Tritchler DD, Loo DT, Chalupny J, Siadak AW, Brown TJ, Emswiler J, Raecho H, Larsen CP, Pearson TC, Ledbetter JA, Aruffo A, Mittler RS. 4-1BB costimulatory signals preferentially induce CD8+ T cell proliferation and lead to the amplification in vivo of cytotoxic T cell responses. J. Exp. Med. 186(1), 47-55 (1997).

【0422】Simpson AJ, Cabellero OL, Jungbluth OL,

Chen YT, Old LJ. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. Nat. Rev. Cancer 5(8), 615-25 (2005).

【0423】Smith TF, Waterman MS. Identification of common molecular subsequences. J. Mol. Biol. 147(1), 195-7 (1981).

【0424】Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol. Immunol. 67(2 Pt A), 95-106 (2015).

【0425】Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy 7(11), 1187-99 (2015).

【0426】Tinguely M, Jenni B, Knights A, Lopes B, Korol D, Rousson V, Curioni Fontecedro A, Cogliatti Bittermann AG, Schmid U, Dommann-Scherrer C, Maurer R, Renner C, Probst-Hensch NM, Moch H, Knuth A, Zippelius A. MAGE-C1/CT-7 expression in plasma cell myeloma: sub-cellular localization impacts on clinical outcome. Cancer Sci. 99(4), 720-5 (2008).

【0427】Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, Papadopoulos KP, Patnaik A, Rasco DW, Di Gravio D, Huang B, Gambhire D, Chen Y, Thall AD, Pathan N, Schmidt EV, Chow LQM. A phase Ib study of

PF-05082566 in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. J. Clin. Oncology 34, 3002 (2016).

【0428】Velazquez EF, Jungbluth AA, Yancovitz M, Gnjatic S, Adams S, O'Neill D, Zavilevich K, Albukh T, Christos P, Mazumdar M, Pavlick A, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Spira J, Busam K, Osman I, Bhardwaj N. Expression of the cancer/testis antigen NY-ESO-1 in primary and metastatic malignant melanoma (MM) - correlation with prognostic factors. Cancer Immun. 7, 11 (2007).

【0429】Vinay DS, Kwon, BS. 4-1BB signalling beyond T cells. Cell. Mol. Immunol. 8(4), 281-4 (2011).

【0430】Wang X, Mathieu M, Brezski RJ. IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. Protein Cell 9(1), 63-73 (2018).

【0431】Wen T, Bukczynski J, Watts TH. 4-1BB ligand-mediated costimulation of human T cells induces CD4 and CD8 T cell cxpansion, cytokine production, and the development of cytolytic effector function. J. Immunol. 168(10), 4897-906 (2002).

【0432】Wesche-Soldato DE, Chung CS, Gregory SH, Salazar-Mather TP, Ayala CA, Ayala A. CD8+ T cells promote inflammation and apoptosis in the liver

after sepsis: role of Fas-FasL. Am. J. Pathol. 171(1), 87-96 (2007).

【0433】Won EY, Cha K, Byun JS, Kim DU, Shin S, Ahn B, Kim YH, Rice AJ, Walz T, Kwon BS, Cho HS. The structure of the trimer of human 4-1BB ligand is unique among members of the tumor necrosis factor superfamily. J. Biol. Chem. 285(12), 9202-10 (2010).

【0434】Wozniak-Knopp G, Bartl S, Bauer A, Mostageer M, Woisetschläger M, Antes B, Ettl K, Kainer M, Weberhofer G, Wiederkum S, Himmler G, Mudde GC, Rüker F. Introducing antigen-binding sites in structural loops of immunoglobulin constant domains: Fc fragments with engineered HER2/neu-binding sites and antibody properties. Protein Eng. Des. Sel. 23(4), 289-97 (2010).

【序列表】

<110> 英商F星貝塔有限公司 (F-STAR BETA LIMITED)

<120> 抗CD137抗體

<140> TW 108124778
<141> 2019-07-12

<150> GB 1811404.1
<151> 2018-07-12

<160> 124

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈(無LALA)

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 2
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈(無LALA)

<400> 2

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

aattgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agctatgcca tgagctgggt gcgtcaggcg 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgcg attagcggta gtggcggtag cacgtactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatcttac 300

gacaaatact ggggttcttc tatttactct ggcttggact actggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagtgctag cactaagggc ccgtcggtgt tcccgctggc cccatcgtcc 420

aagagcacat caggggggtac cgccgccctg ggctgccttg tgaaggatta ctttcccgag 480

cccgtcacag tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcatac tttcccggct 540

gtgcttcagt cctctggcct gtactcattg tcctccgtgg tcaccgtccc ttcgtcctcc 600

ctgggcaccc agacctatat ctgtaatgtc aaccataagc cctcgaacac caaggtcgac 660

aagaaggtcg agccgaagtc gtgcgacaag actcacactt gcccgccttg cccagccccg 720

gaactgctgg gtggtccttc ggtgttcctc ttcccgccca agccgaagga taccctgatg 780

atctcacgga ccccccgaagt gacctgtgtg gtggtggacg tgtcccacga ggacccggaa 840

gtgaaattca attggtacgt ggatggagtg gaagtgcaca acgccaagac caagccacgg 900

gaagaacagt acaactctac ctaccgcgtg gtgtccgtgc tcactgtgct gcaccaagac 960

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtccaaca aggcgctgcc tgccccaatt 1020

gagaaaacta tctcgaaagc caagggacag cctcgagagc ctcaagtgta caccctgcct 1080

ccctctcggg acgagctgac caagaaccaa gtctccctga cctgtctggt caagggattc 1140

tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggaa agcaacggac agcccgagaa caactacaag 1200

acgactccgc ccgtgctgga ttccgacggg agcttcttct tgtactccaa gctgaccgtc 1260

gacaagagca gatggcagca gggaaacgtg ttctcctgct ccgtgatgca tgaggcgctg 1320

cacaaccact acactcagaa gagcttgtcc ctgtcgcccg ga 1362

<210> 3

<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈(有LALA)

<400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 4
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈(有LALA)

<400> 4
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

aattgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agctatgcca tgagctgggt gcgtcaggcg 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgcg attagcggta gtggcggtag cacgtactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatcttac 300

gacaaatact ggggttcttc tatttactct ggcttggact actggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagtgctag cactaagggc ccgtcggtgt tcccgctggc cccatcgtcc 420

aagagcacat caggggggtac cgccgccctg ggctgccttg tgaaggatta ctttcccgag 480

cccgtcacag tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcatac tttcccggct 540

gtgcttcagt cctctggcct gtactcattg tcctccgtgg tcaccgtccc ttcgtcctcc 600

ctgggcaccc agacctatat ctgtaatgtc aaccataagc cctcgaacac caaggtcgac 660

aagaaggtcg agccgaagtc gtgcgacaag actcacactt gcccgccttg cccagccccg 720

gaagctgccg gtggtccttc ggtgttcctc ttcccgccca agccgaagga taccctgatg 780

atctcacgga cccccgaagt gacctgtgtg gtggtggacg tgtcccacga ggacccggaa 840

gtgaaattca attggtacgt ggatggagtg gaagtgcaca acgccaagac caagccacgg 900

gaagaacagt acaactctac ctaccgcgtg gtgtccgtgc tcactgtgct gcaccaagac 960

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtccaaca aggcgctgcc tgccccaatt 1020

gagaaaacta tctcgaaagc caagggacag cctcgagagc ctcaagtgta caccctgcct 1080

ccctctcggg acgagctgac caagaaccaa gtctccctga cctgtctggt caagggattc 1140

tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggaa agcaacggac agcccgagaa caactacaag 1200

acgactccgc ccgtgctgga ttccgacggg agcttcttct tgtactccaa gctgaccgtc 1260

gacaagagca gatggcagca gggaaacgtg ttctcctgct ccgtgatgca tgaggcgctg 1320

cacaaccact acactcagaa gagcttgtcc ctgtcgcccg ga 1362

<210> 5
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈可變異域

<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 6
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb重鏈可變異域

<400> 6
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

aattgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agctatgcca tgagctgggt gcgtcaggcg 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgcg attagcggta gtggcggtag cacgtactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatcttac 300

gacaaatact ggggttcttc tatttactct ggcttggact actggggcca gggaaccctg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 7
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR1 (AA) - (IMGT)

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR1-(AA) - (Kabat)

<400> 8

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR1=2-(AA) - (IMGT)

<400> 9

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR2-(AA) - (Kabat)

<400> 10

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 11
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR3-(AA) - (IMGT)

<400> 11

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR3-(AA) - (Kabat)

<400> 12

Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 13
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb輕鏈

<400> 13

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
85 90 95

Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 14
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb輕鏈

<400> 14
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatattatt cttattatcc tgtcacgttc 300

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt actgtggccg ctcctagcgt gttcattttt 360

ccgccatccg acgagcagct caagtccggc accgcctccg tggtctgcct gctcaacaac 420

ttctaccctc gcgaagctaa ggtccagtgg aaggtcgaca atgccctgca gtccggaaac 480

tcgcaggaaa gcgtgactga acaggactcc aaggactcca cctattcact gtcctcgact 540

ctgaccctga gcaaggcgga ttacgaaaag cacaaagtgt acgcatgcga agtgacccac 600

cagggtcttt cgtccccgt gaccaagagc ttcaacagag gagagtgt 648

<210> 15
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb可變異域

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
85 90 95

Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 可變異域

<400> 16
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatattatt cttattatcc tgtcacgttc 300

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaa 327

<210> 17
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR1 (AA) (IMGT)

<400> 17

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR1 (AA) (Kabat)

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 19
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR2 (AA) (IMGT)

<400> 19

Gly Ala Ser
1

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR2 (AA) (Kabat)

<400> 20

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-5-37 mAb CDR3 (AA) (IMGT)及FS30-5-37 mAb CDR3 (AA) (Kabat)

<400> 21

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Val Thr
1 5 10

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAB CDR3 (AA) (IMGT)

<400> 22

Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Val Thr
1 5

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR3 (AA) (IMGT)及CDR3 (AA) (Kabat)

<400> 23

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Ser Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 24
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈

<400> 24

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 25
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈

<400> 25
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

aatgtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aactgctggg tggtccttcg 720

gtgttcctct tcccgcccaa gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 26
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈(有LALA)

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 27
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈(有LALA)

<400> 27
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

aatgtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aagctgccgg tggtccttcg 720

gtgttcctct tccccgccca gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈可變異域

<400> 28

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> FS30-10-3 mAb重鏈可變異域

<400> 29
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

aatgtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR1 (AA) (IMGT)

<400> 30
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR1 (AA) (Kabat)

<400> 31
Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR2 (AA) (IMGT)

<400> 32

Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr
1 5

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR2 (AA) (Kabat)

<400> 33

Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR3 (AA) (IMGT)

<400> 34

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-3 mAb重鏈 CDR3 (AA) (Kabat)

<400> 35

Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb CDR3 (AA) (IMGT)

<400> 36

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb CDR3 (AA) (Kabat)

<400> 37

Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb CDR3 (AA) (IMGT)

<400> 38

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb CDR3 (AA) (Kabat)

<400> 39

Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 40
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb重鏈(無LALA)

<400> 40

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 41
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb重鏈(無LALA)

<400> 41
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

acggtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aactgctggg tggtccttcg 720

gtgttcctct tcccgcccaa gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 42
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb重鏈(有LALA)

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 43
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb重鏈(有LALA)

<400> 43
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

acggtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aagctgccgg tggtccttcg 720

gtgttcctct tcccgcccaa gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb可變異域

<400> 44

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb可變異域

<400> 45
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

acggtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 46
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb輕鏈

<400> 46
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 47
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb輕鏈

<400> 47
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatcttatt cttatcctgt cacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtggccgctc ctagcgtgtt catttttccg 360

ccatccgacg agcagctcaa gtccggcacc gcctccgtgg tctgcctgct caacaacttc 420

taccctcgcg aagctaaggt ccagtggaag gtcgacaatg ccctgcagtc cggaaactcg 480

caggaaagcg tgactgaaca ggactccaag gactccacct attcactgtc ctcgactctg 540

accctgagca aggcggatta cgaaaagcac aaagtgtacg catgcgaagt gacccaccag 600

ggtctttcgt cccccgtgac caagagcttc aacagaggag agtgt 645

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb可變異域

<400> 48

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-12 mAb可變異域

<400> 49
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatcttatt cttatcctgt cacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 50
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb重鏈(無LALA)

<400> 50

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 51
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb重鏈(無LALA)

<400> 51
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

ttggtgtacg ggttcgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aactgctggg tggtccttcg 720

gtgttcctct tcccgcccaa gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 52
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb重鏈(有LALA)

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 53
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb重鏈(有LALA)

<400> 53
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

ttggtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagtgctagc 360

actaagggcc cgtcggtgtt cccgctggcc ccatcgtcca agagcacatc agggggtacc 420

gccgccctgg gctgccttgt gaaggattac tttcccgagc ccgtcacagt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcatact ttcccggctg tgcttcagtc ctctggcctg 540

tactcattgt cctccgtggt caccgtccct tcgtcctccc tgggcaccca gacctatatc 600

tgtaatgtca accataagcc ctcgaacacc aaggtcgaca agaaggtcga gccgaagtcg 660

tgcgacaaga ctcacacttg cccgccttgc ccagccccgg aagctgccgg tggtccttcg 720

gtgttcctct tcccgcccaa gccgaaggat accctgatga tctcacggac ccccgaagtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccggaag tgaaattcaa ttggtacgtg 840

gatggagtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagccacggg aagaacagta caactctacc 900

taccgcgtgg tgtccgtgct cactgtgctg caccaagact ggctgaacgg gaaggagtac 960

aagtgcaaag tgtccaacaa ggcgctgcct gccccaattg agaaaactat ctcgaaagcc 1020

aagggacagc ctcgagagcc tcaagtgtac accctgcctc cctctcggga cgagctgacc 1080

aagaaccaag tctccctgac ctgtctggtc aagggattct acccatcgga tatcgccgtg 1140

gaatgggaaa gcaacggaca gcccgagaac aactacaaga cgactccgcc cgtgctggat 1200

tccgacggga gcttcttctt gtactccaag ctgaccgtcg acaagagcag atggcagcag 1260

ggaaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcat gaggcgctgc acaaccacta cactcagaag 1320

agcttgtccc tgtcgcccgg a 1341

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> FS30-10-16 mAb可變異域

<400> 54

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-10-16 mAb可變異域

<400> 55
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt agttacgata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat attgatccga ctggtagcaa gaccgactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagagacctc 300

ttggtgtacg ggttcgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 56
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb重鏈(無LALA)

<400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 57
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb重鏈(無LALA)

<400> 57
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt gcctataata tccattgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat atttctccgt atggtggcgc gaccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagaaacctc 300

tacgagttga gcgcttactc ttacggggcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgtcgg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc 420

acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc 480

acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt 540

cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc 600

acccagacct atatctgtaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag 660

gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttgcccgc cttgcccagc cccggaactg 720

ctgggtggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca 780

cggacccccg aagtgacctg tgtggtggtg gacgtgtccc acgaggaccc ggaagtgaaa 840

ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa 900

cagtacaact ctacctaccg cgtggtgtcc gtgctcactg tgctgcacca agactggctg 960

aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa 1020

actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacaccct gcctccctct 1080

cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtcaaggg attctaccca 1140

tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact 1200

ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag 1260

agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcatgaggc gctgcacaac 1320

cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga 1356

<210> 58
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb重鏈(有LALA)

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 59
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb重鏈(有LALA)

<400> 59
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt gcctataata tccattgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat atttctccgt atggtggcgc gaccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagaaacctc 300

tacgagttga gcgcttactc ttacggggcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgtcgg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc 420

acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc 480

acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt 540

cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc 600

acccagacct atatctgtaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag 660

gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttgcccgc cttgcccagc cccggaagct 720

gccggtggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca 780

cggacccccg aagtgacctg tgtggtggtg gacgtgtccc acgaggaccc ggaagtgaaa 840

ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa 900

cagtacaact ctacctaccg cgtggtgtcc gtgctcactg tgctgcacca agactggctg 960

aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa 1020

actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacaccct gcctccctct 1080

cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtcaaggg attctaccca 1140

tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact 1200

ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag 1260

agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcatgaggc gctgcacaac 1320

cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga 1356

<210> 60
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb可變異域

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb可變異域

<400> 61
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcagt gcctataata tccattgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgat atttctccgt atggtggcgc gaccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagaaacctc 300

tacgagttga gcgcttactc ttacggggcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgtcg 369

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 1 (AA) (IMGT)

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Asn
1 5

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 1 (AA) (Kabat)

<400> 63

Ala Tyr Asn Ile His
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 2 (AA) (IMGT)

<400> 64

Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr
1 5

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 2 (AA) (Kabat)

<400> 65

Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 66
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 3 (AA) (IMGT)

<400> 66

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb CDR 3 (AA) (Kabat)

<400> 67

Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb輕鏈

<400> 68

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Ser
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 69
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb輕鏈

<400> 69
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatattatt attcttctcc tatcacgttc 300

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt actgtggccg ctcctagcgt gttcattttt 360

ccgccatccg acgagcagct caagtccggc accgcctccg tggtctgcct gctcaacaac 420

ttctaccctc gcgaagctaa ggtccagtgg aaggtcgaca atgccctgca gtccggaaac 480

tcgcaggaaa gcgtgactga acaggactcc aaggactcca cctattcact gtcctcgact 540

ctgaccctga gcaaggcgga ttacgaaaag cacaaagtgt acgcatgcga agtgacccac 600

cagggtcttt cgtccccgt gaccaagagc ttcaacagag gagagtgt 648

<210> 70
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb可變異域

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Ser
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> FS30-35-14 mAb可變異域

<400> 71
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatattatt attcttctcc tatcacgttc 300

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaa 327

<210> 72
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-5-37 mAb重鏈(無LALA)

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp
355 360 365

Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 73
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-5-37 mAb重鏈(有LALA)

<400> 73

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Ile Tyr Ser Gly Leu
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp
355 360 365

Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 74
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-3 mAb重鏈(無LALA)

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 75
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-3 mAb重鏈(有LALA)

<400> 75

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 76
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-12 mAb重鏈(無LALA)

<400> 76

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 77
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-12 mAb重鏈(有LALA)

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 78
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-16 mAb重鏈(無LALA)

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 79
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10-16 mAb重鏈(有LALA)

<400> 79

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Leu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 80
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb重鏈(無LALA)

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 81
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> FS20-22-49AA/FS30-35-14 mAb重鏈(有LALA)

<400> 81

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Ala Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 82
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-5 mAb重鏈(有LALA)

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Met Tyr Ser Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 83
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-5 mAb重鏈 AA (有LALA)

<400> 83

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asn Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Lys Tyr Trp Gly Ser Ser Met Tyr Ser Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp
355 360 365

Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 84
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-6 mAb重鏈 (有LALA)

<400> 84

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Tyr Tyr
20 25 30

Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Tyr Gly Gly Gln Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 85
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/FS30-6 mAb輕鏈

<400> 85

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Tyr Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 86
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-10 mAb重鏈 AA (有LALA)

<400> 86

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Met Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 87
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-15 mAb重鏈 (有LALA)

<400> 87

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Tyr Ser Thr Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Ala Asn Tyr Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 88
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-15 mAb輕鏈

<400> 88

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Tyr Asp Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 89
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-15 mAb重鏈(有LALA)

<400> 89

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Tyr Ser Thr Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Ala Asn Tyr Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 90
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-16 mAb重鏈(有LALA)

<400> 90

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asp Pro Thr Asp Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 91
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/FS30-16 mAb輕鏈

<400> 91

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Arg Phe Phe
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 92
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-16 mAb重鏈 AA (有LALA)

<400> 92

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asp Pro Thr Asp Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 93
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-35 mAb重鏈 AA (有LALA)

<400> 93

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Tyr Glu Leu Ser Ala Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 94
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/HelD1.3 mAb重鏈 (有LALA)

<400> 94

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Arg Asp Tyr Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 95
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/HelD1.3 mAb輕鏈

<400> 95

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 Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 96
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/4420 mAb重鏈(無LALA)

<400> 96

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 97
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/4420 mAb輕鏈

<400> 97

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 98
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/4420 mAb重鏈(有LALA)

<400> 98

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 99
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/MOR7480.1及G1AA/MOR7480.1 mAb重鏈(無LALA)

<400> 99

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 Ser Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 100
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/MOR7480.1及G1AA/MOR7480.1 mAb重鏈(有LALA)

<400> 100

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 Ser Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 101
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/MOR7480.1及G1AA/MOR7480.1 mAb輕鏈

<400> 101

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu
85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 102
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G2/MOR7480.1 mAb重鏈

<400> 102

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 Ser Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 103
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS20-22-49AA/FS30-10 mAb重鏈(有LALA)

<400> 103

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Asp Pro Thr Gly Ser Lys Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Met Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Asp Glu Gln Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr
405 410 415

Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 104
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/20H4.9及G1AA/20H4.9 mAb重鏈(無LALA)

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 105
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/20H4.9及G1AA/20H4.9 mAb重鏈(有LALA)

<400> 105

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 106
<211> 216

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/20H4.9及G1AA/20H4.9 mAb輕鏈

<400> 106

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 Gln Ser Val Ser 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 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr 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 Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 有LALA的CH2域

<400> 107

Ala Pro Glu Ala Ala 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
100 105

<210> 108
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 有LALA PA的CH2域

<400> 108

Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 109
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH3域

<400> 109

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 110
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/11D4 mAb重鏈(無LALA)

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Arg Phe Tyr Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Asp Ile Phe Pro Asn Gly Leu Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Pro Tyr Pro Ser Trp Leu Met Gly Thr Arg Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 111
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/11D4 mAb輕鏈

<400> 111

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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 112
<211> 164
<212> PRT
<213> 智人CD137-mFc-Avi及CD137-Avi-His

<400> 112

Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp
1 5 10 15

Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser
20 25 30

Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly
35 40 45

Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys
50 55 60

Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys
65 70 75 80

Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys
85 90 95

Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg
100 105 110

Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly
115 120 125

Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly
145 150 155 160

His Ser Pro Gln

<210> 113
<211> 164
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴CD137-mFc-Avi及CD137-Avi-His

<400> 113

Ser Leu Gln Asp Leu Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp
1 5 10 15

Asn Asn Arg Ser Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser
20 25 30

Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly
35 40 45

Val Phe Lys Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys
50 55 60

Asp Cys Ile Ser Gly Tyr His Cys Leu Gly Ala Glu Cys Ser Met Cys
65 70 75 80

Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys
85 90 95

Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg
100 105 110

Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly
115 120 125

Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Ser Ala Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly
145 150 155 160

His Ser Pro Gln

<210> 114
<211> 165
<212> PRT
<213> 鼠類CD137-mFc-Avi及CD137-Avi-His

<400> 114

Ala Val Gln Asn Ser Cys Asp Asn Cys Gln Pro Gly Thr Phe Cys Arg
1 5 10 15

Lys Tyr Asn Pro Val Cys Lys Ser Cys Pro Pro Ser Thr Phe Ser Ser
20 25 30

Ile Gly Gly Gln Pro Asn Cys Asn Ile Cys Arg Val Cys Ala Gly Tyr
35 40 45

Phe Arg Phe Lys Lys Phe Cys Ser Ser Thr His Asn Ala Glu Cys Glu
50 55 60

Cys Ile Glu Gly Phe His Cys Leu Gly Pro Gln Cys Thr Arg Cys Glu
65 70 75 80

Lys Asp Cys Arg Pro Gly Gln Glu Leu Thr Lys Gln Gly Cys Lys Thr

85 90 95

Cys Ser Leu Gly Thr Phe Asn Asp Gln Asn Gly Thr Gly Val Cys Arg
100 105 110

Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Arg Ser Val Leu Lys Thr Gly
115 120 125

Thr Thr Glu Lys Asp Val Val Cys Gly Pro Pro Val Val Ser Phe Ser
130 135 140

Pro Ser Thr Thr Ile Ser Val Thr Pro Glu Gly Gly Pro Gly Gly His
145 150 155 160

Ser Leu Gln Val Leu
165

<210> 115
<211> 249
<212> PRT
<213> 鼠類Fc域mFc-Avi

<400> 115

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
20 25 30

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
50 55 60

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
85 90 95

Asp Trp Met Ser Gly Lys Ala Phe Ala Cys Ala Val Asn Asn Lys Asp
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val
115 120 125

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu
145 150 155 160

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr
165 170 175

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr
195 200 205

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
210 215 220

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe
225 230 235 240

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
245

<210> 116
<211> 188
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> OX40-mFc

<400> 116

Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
1 5 10 15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
20 25 30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
35 40 45

Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
50 55 60

Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
65 70 75 80

Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
85 90 95

Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
100 105 110

Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
115 120 125

Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
130 135 140

Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
145 150 155 160

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

Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala
180 185

<210> 117
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR-hFc-Avi

<400> 117

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys
20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met
35 40 45

Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys
50 55 60

Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys
65 70 75 80

Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser
85 90 95

Gly Gly His Glu Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe
100 105 110

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys
115 120 125

Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu
130 135

<210> 118
<211> 173

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD40-mFc

<400> 118

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln
1 5 10 15

Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr
20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu
35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp
50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp
65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys
85 90 95

Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys
100 105 110

Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val
115 120 125

Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp
130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn
145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg
165 170

<210> 119
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD137細胞表現的抗原

<400> 119

Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
1 5 10 15

Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
20 25 30

Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
35 40 45

Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
50 55 60

Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu
65 70 75 80

Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
85 90 95

Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
100 105 110

Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
145 150 155 160

Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu
165 170 175

Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg
180 185 190

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

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
210 215 220

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
225 230

<210> 120
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD137細胞表現的抗原

<400> 120

Leu Gln Asp Leu Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
1 5 10 15

Asn Arg Ser Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
20 25 30

Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
35 40 45

Phe Lys Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
50 55 60

Cys Ile Ser Gly Tyr His Cys Leu Gly Ala Glu Cys Ser Met Cys Glu
65 70 75 80

Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
85 90 95

Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
100 105 110

Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Ser Ala Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
145 150 155 160

Ser Pro Gln Ile Ile Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Val Val Leu
165 170 175

Phe Leu Leu Phe Phe Leu Val Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Ser
180 185 190

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
195 200 205

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
210 215 220

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
225 230

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS20-22-49 CH3域結構環序列

<400> 121

Tyr Trp Asp Gln Glu
1 5

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS20-22-49 CH3域結構環序列

<400> 122

Asp Glu Gln Phe Ala
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS20-22-49 CH3域結構環序列

<400> 123

Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala Asp Tyr
1 5

<210> 124
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS20-22-49 CH3域序列

<400> 124

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Asp Glu Gln
35 40 45

Phe Ala Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Gln Tyr Arg Trp Asn Pro Ala
65 70 75 80

Asp Tyr Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種結合CD137之抗體分子，其中該抗體分子之該抗原結合位址包含下列之互補性決定區域(CDRs)1至6：

(i) 抗體**FS30-10-16**之互補性決定區域(CDRs)1至6，其分別列於序列辨識編號**30、32、38、17、19及22**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之互補性決定區域(CDRs)1至6，其分別列於序列辨識編號**30、32、34、17、19及22**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之互補性決定區域(CDRs)1至6，其分別列於序列辨識編號**30、32、36、17、19及22**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之互補性決定區域(CDRs)1至6，其分別列於序列辨識編號**62、64、66、17、19及23**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之互補性決定區域(CDRs)1至6，其分別列於序列辨識編號**7、9、11、17、19及21**內；及

其中該等CDR序列係根據ImMunoGeneTics(IMGT)編號方式來定義。

【第2項】 如請求項1之抗體分子，其中該抗體分子包含下列之該重鏈可變異(VH)域及該輕鏈可變異(VL)域：

(i) 抗體**FS30-10-16**之重鏈可變異(VH)域及輕鏈可變異(VL)域，其分別列於序列辨識編號**54**及**48**內；

(ii) 抗體**FS30-10-3**之重鏈可變異(VH)域及輕鏈可變異(VL)域，其分別列於序列辨識編號**28**及**48**內；

(iii) 抗體**FS30-10-12**之重鏈可變異(VH)域及輕鏈可變異(VL)域，其分別列於序列辨識編號**44**及**48**內；

(iv) 抗體**FS30-35-14**之重鏈可變異(VH)域及輕鏈可變異(VL)域，其分別列於序列辨識編號**60**及**70**內；或

(v) 抗體**FS30-5-37**之重鏈可變異(VH)域及輕鏈可變異(VL)域，其分別列於序列辨識編號**5**及**15**內。

【第3項】 如請求項1或2之抗體分子，其中該抗體分子之該抗原結合位址包含抗體**FS30-10-16**之CDRs 1至6，其分別列於序列辨識編號**30、32、38、17、19及22**內。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之抗體分子，其中該抗體分子包含抗體**FS30-10-16**之該VH及VL域，其分別列於序列辨識編號**54**及**48**內。

【第5項】 如請求項1至4中任一項之抗體分子，其中該抗體分子為一多專一性抗體分子。

【第6項】 如請求項5之抗體分子，其中該抗體分子包含結合一第二抗原的一第二抗原結合位址，其座落於該抗體分子的一恆定域內。

【第7項】 如請求項6之抗體分子，其中該恆定域為一CH3域。

【第8項】 如請求項6或7之抗體分子，其中該第二抗原為一免疫細胞抗原、一腫瘤抗原或一病原性抗原。

【第9項】 如請求項6至8中任一項之抗體分子，其中該第二抗原結合位址包含一第一序列、一第二序列及/或一第三序列，其中該第一序列、第二序列及第三序列係分別

座落於該恆定域的該AB、CD及EF環內。

【第10項】如請求項6至9中任一項之抗體分子，其中該抗體分子於該第二抗原存在下、能活化一免疫細胞上的CD137。

【第11項】如請求項10之抗體分子，其中該免疫細胞為一T細胞。

【第12項】如請求項1至11中任一項之抗體分子，其中該抗體分子已經修飾以降低或廢除該抗體分子的該CH2域與一個或更多個Fcγ受體的結合。

【第13項】如請求項1至12中任一項之抗體分子，其中該抗體分子不會結合一個或更多個Fcγ受體。

【第14項】一種複合物(conjugate)，其包含如請求項1至13中任一項之抗體分子及一生物活性分子。

【第15項】一種核酸分子或多種核酸分子，其編碼如請求項1至13中任一項之抗體分子。

【第16項】一種載體或一組載體，其包含如請求項15之核酸分子。

【第17項】一種重組宿主細胞，其包含如請求項15之核酸分子或如請求項16之載體。

【第18項】一種生產如請求項1至13中任一項之抗體分子之方法，其包含於用於生產該抗體分子的條件下培養如請求項17之重組宿主細胞。

【第19項】一種藥學組成物，其包含如請求項1至14中任一項之抗體分子或複合物及一藥學上可接受的賦形

劑。

【第20項】如請求項1至14中任一項之抗體分子或複合物，供用於一通過療法來治療該人類身體的方法。

【第21項】如請求項1至14中任一項之抗體分子或複合物，供用於一治療一個體的癌症或一感染性疾病的方法。

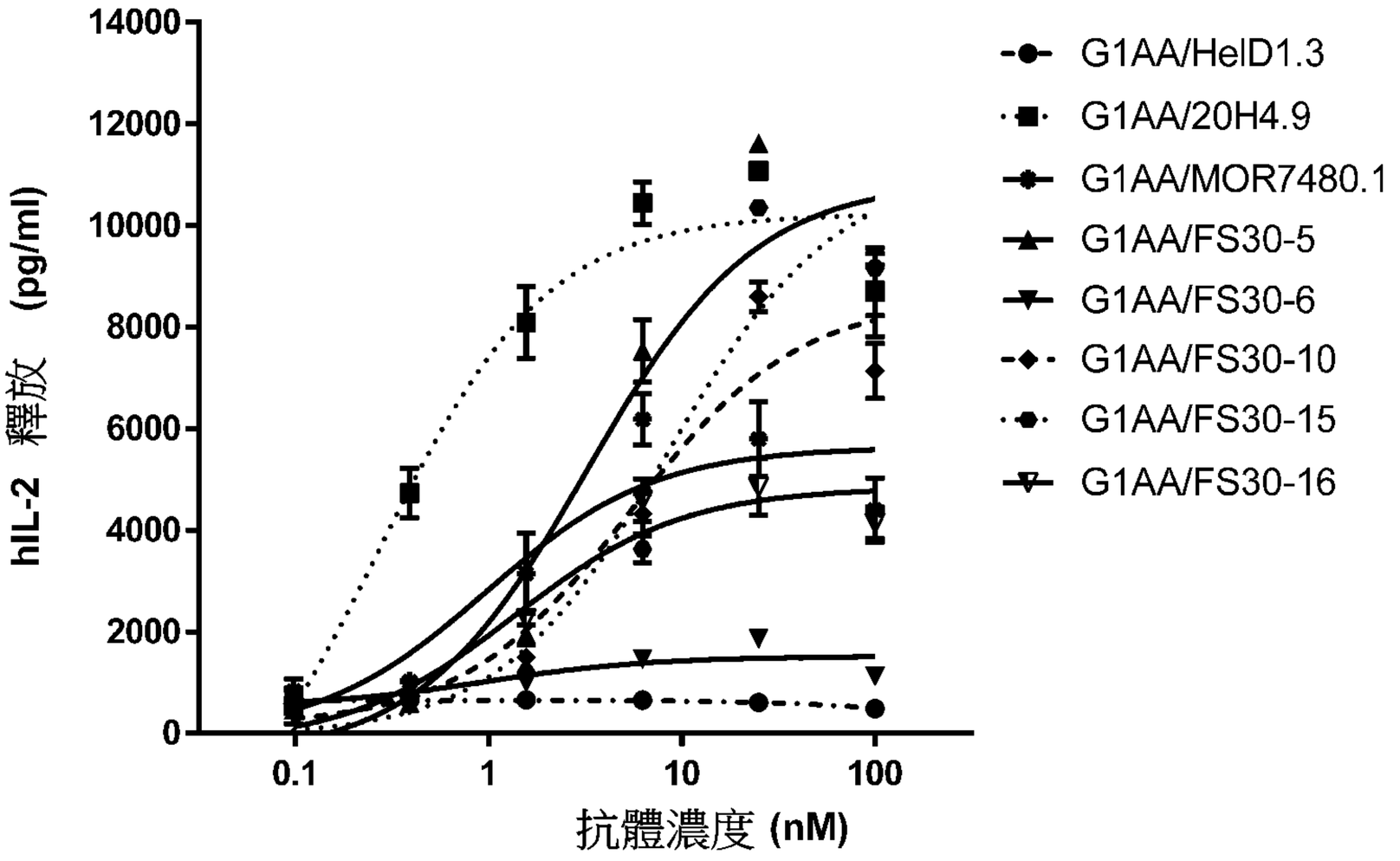
【第22項】一種如請求項1至13中任一項之抗體分子供用於偵測一樣本內CD137的存在之用途。

【第23項】一種*活體外*偵測或診斷一個體的癌症的方法，該方法包含使用如請求項1至13中任一項之抗體來偵測從該個體獲得的一腫瘤樣本內，包含CD137於其等之細胞表面的細胞。

【發明圖式】

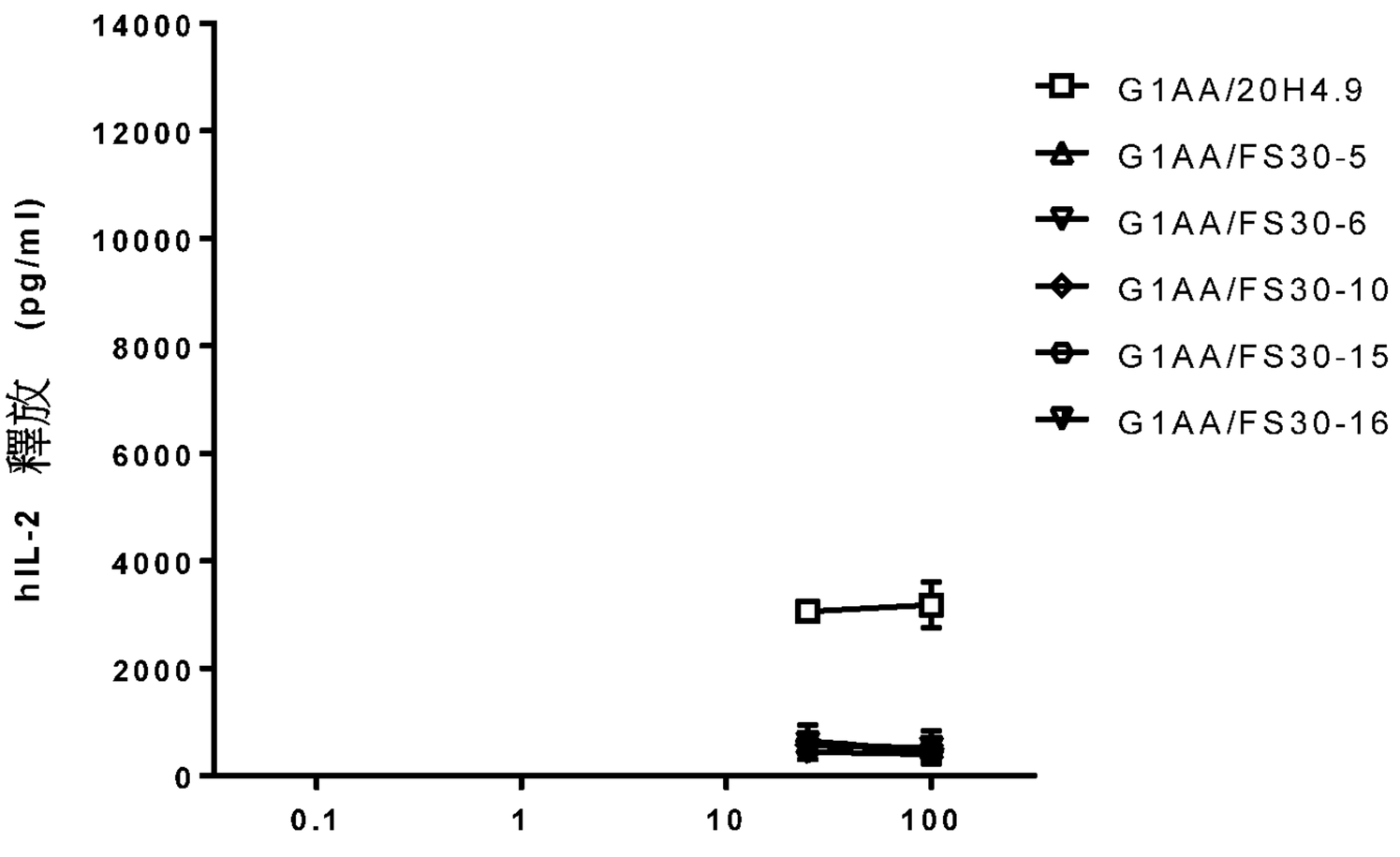
A

有交聯的mAbs之初級人類CD8+ T細胞活化分析



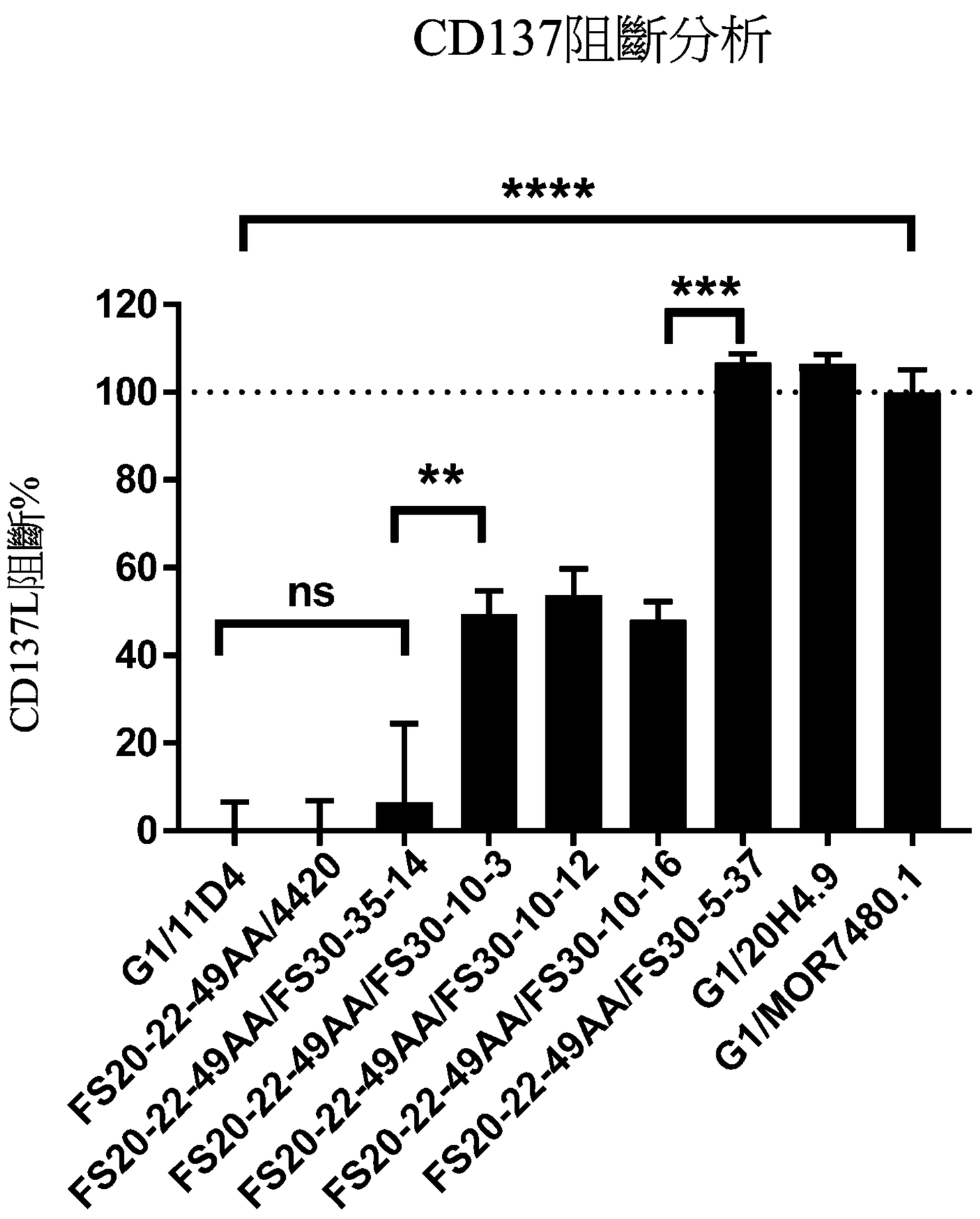
B

有非交聯的mAbs之初級人類CD8+ T細胞活化分析



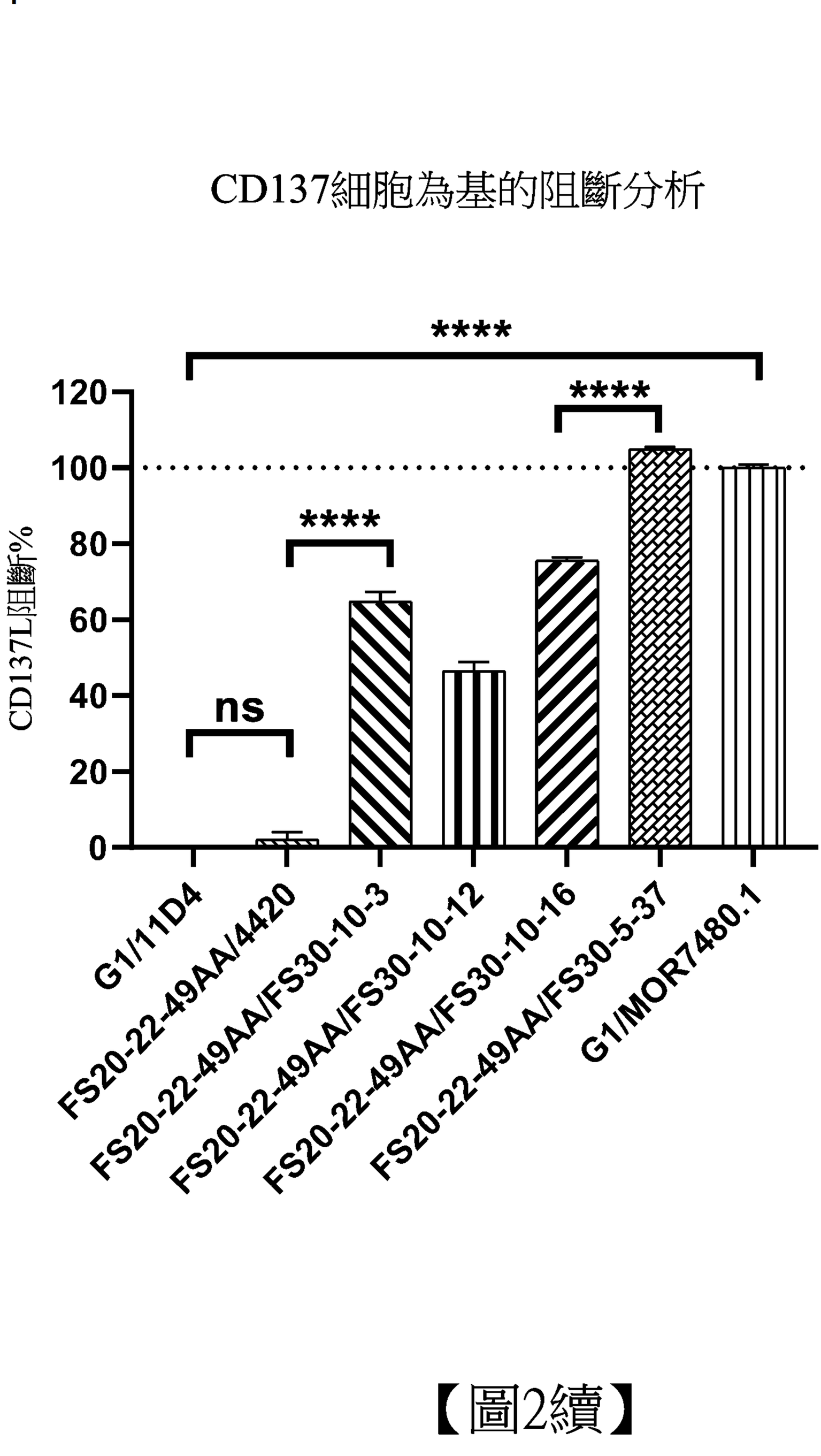
【圖1】

A


CD137阻斷分析
****
***
**
ns
CD137L阻斷%
120
100
80
60
40
20
0
G1/11D4
FS20-22-49AA/4420
FS20-22-49AA/FS30-35-14
FS20-22-49AA/FS30-10-3
FS20-22-49AA/FS30-10-12
FS20-22-49AA/FS30-10-16
FS20-22-49AA/FS30-5-37
G1/20H4.9
G1/MOR7480.1

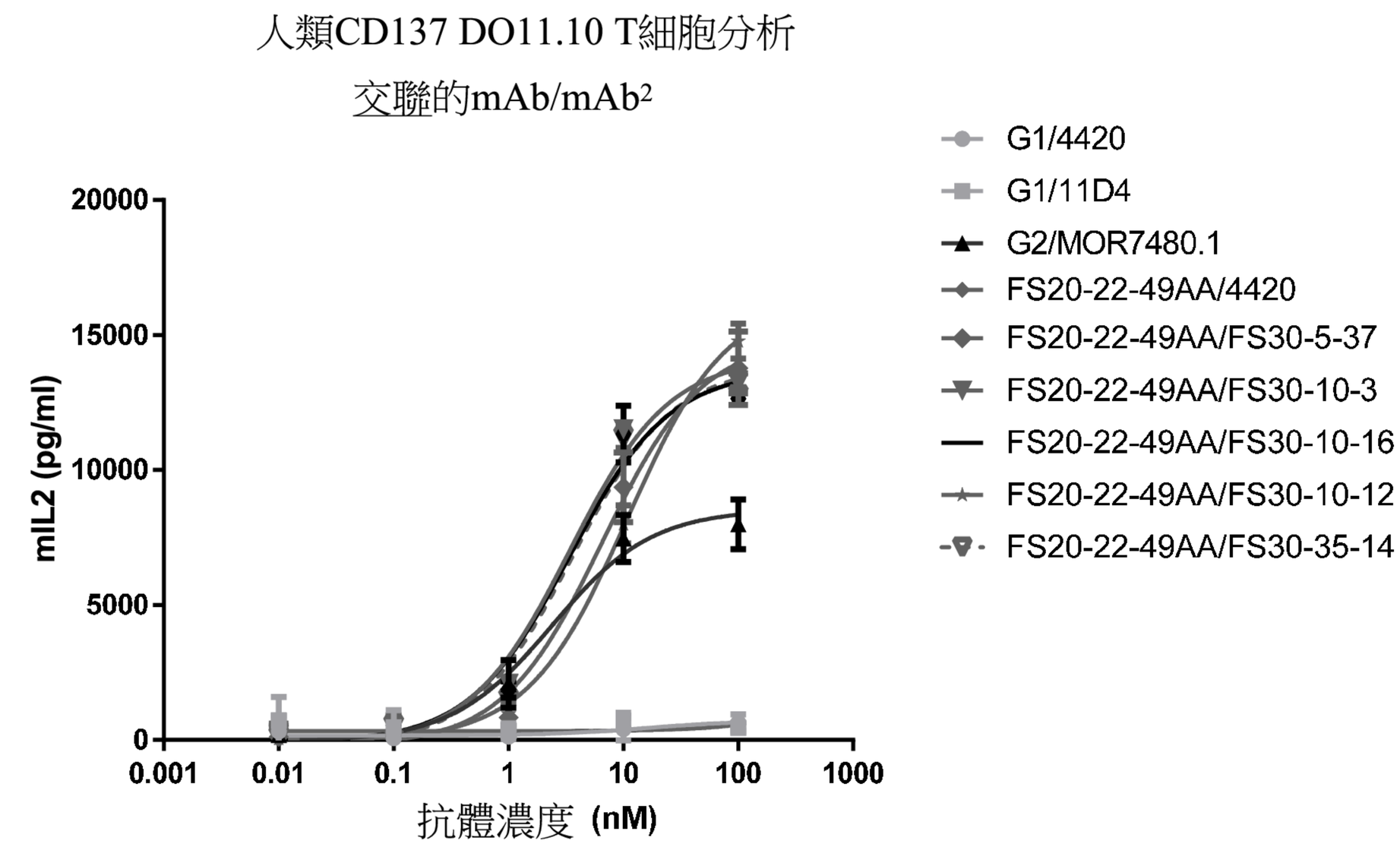
【圖2】

B

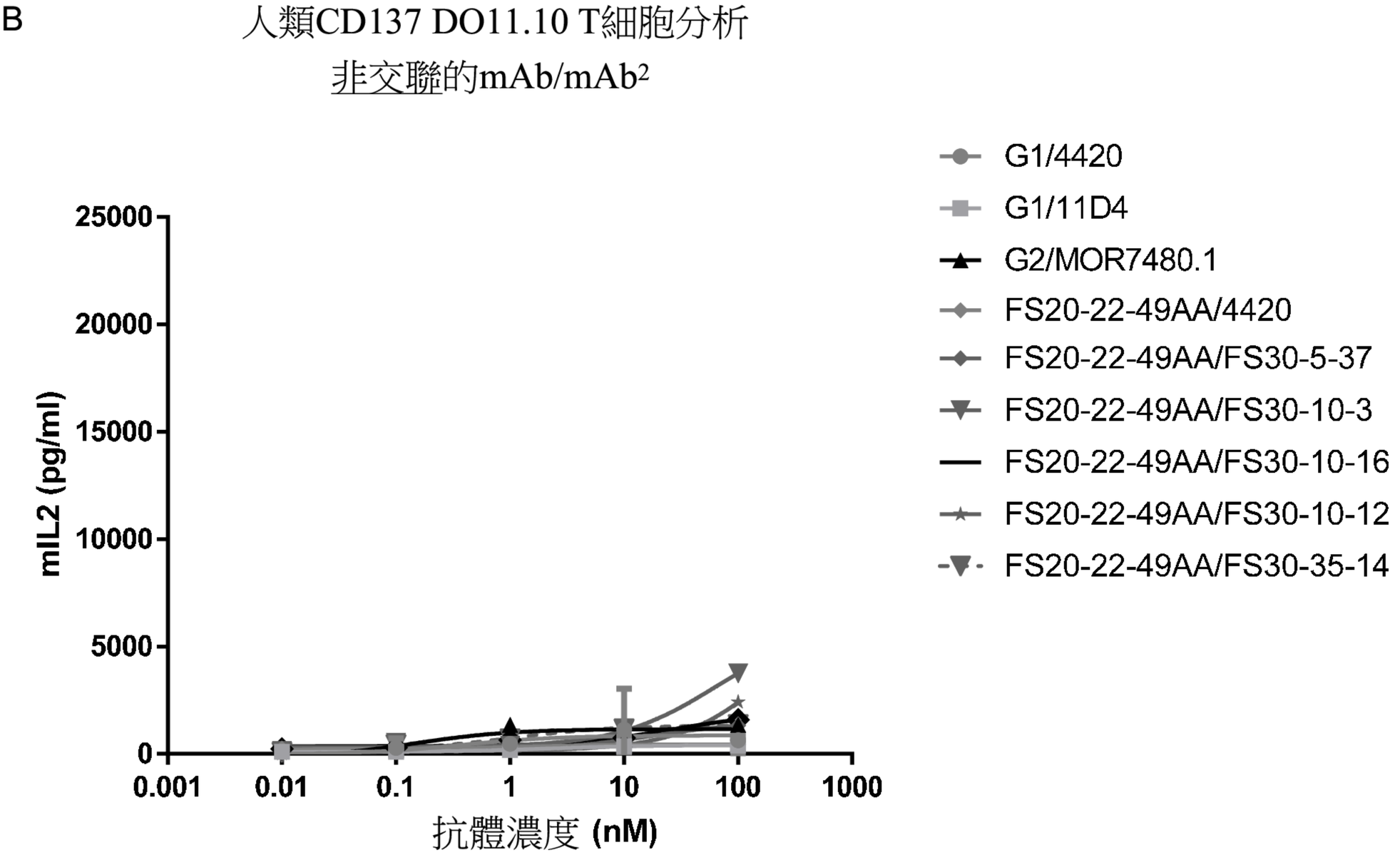

CD137細胞為基的阻斷分析
CD137L阻斷%
120
100
80
60
40
20
0
****
****
****
ns
G1/11D4
FS20-22-49AA/4420
FS20-22-49AA/FS30-10-3
FS20-22-49AA/FS30-10-12
FS20-22-49AA/FS30-10-16
FS20-22-49AA/FS30-5-37
G1/MOR7480.1

【圖2續】

A


人類CD137 DO11.10 T細胞分析
交聯的mAb/mAb2
mIL2 (pg/ml)
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體濃度 (nM)
G1/4420
G1/11D4
G2/MOR7480.1
FS20-22-49AA/4420
FS20-22-49AA/FS30-5-37
FS20-22-49AA/FS30-10-3
FS20-22-49AA/FS30-10-16
FS20-22-49AA/FS30-10-12
FS20-22-49AA/FS30-35-14

B


人類CD137 DO11.10 T細胞分析
非交聯的mAb/mAb2
mIL2 (pg/ml)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體濃度 (nM)
G1/4420
G1/11D4
G2/MOR7480.1
FS20-22-49AA/4420
FS20-22-49AA/FS30-5-37
FS20-22-49AA/FS30-10-3
FS20-22-49AA/FS30-10-16
FS20-22-49AA/FS30-10-12
FS20-22-49AA/FS30-35-14

【圖3】