



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116063565 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 05

(21) 申请号 202211233565.5

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.12.04

C07K 19/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

C12N 15/62 (2006.01)

62/088,164 2014.12.05 US

C12N 15/867 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C12N 5/10 (2006.01)

201580075562.5 2015.12.04

A61K 39/00 (2006.01)

(71) 申请人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心

A61P 35/00 (2006.01)

地址 美国纽约州

A61P 35/02 (2006.01)

申请人 尤里卡治疗公司

(72) 发明人 R·J·布伦特延斯 E·L·史密斯

C·刘

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

专利代理师 龙淳 邹亮

权利要求书18页 说明书284页

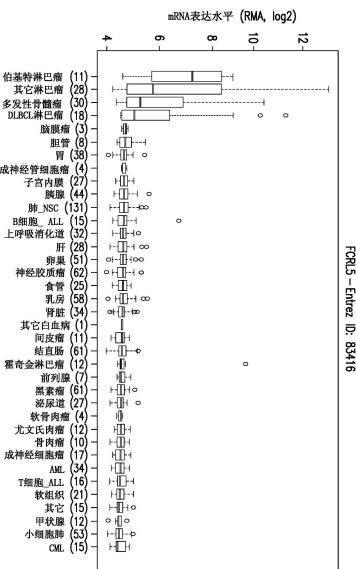
序列表(电子公布) 附图36页

(54) 发明名称

靶向Fc受体样5的嵌合抗原受体及其用途

(57) 摘要

本发明公开的主题提供用于治疗瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的方法和组合物。其涉及特异性地靶向Fc受体样5(FcRL5)例如FcRL5的结构域9的嵌合抗原受体(CAR),以及包含这样的CAR的免疫应答细胞。本发明公开的FcRL5靶向的CAR具有增强的免疫活化特性,包括抗肿瘤活性。





1. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包含与Fc受体样5 (FcRL5) 结合的细胞外抗原结合结构域, 跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域包含:

(aa) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:311所示氨基酸序列的CDR3;

(ab) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:320所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:315所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:316所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:317所示氨基酸序列的CDR3;

(ac) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:324所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:325所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:321所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:322所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:323所示氨基酸序列的CDR3;

(ad) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:331所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:326所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:328所示氨基酸序列的CDR3;

(ae) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:331所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:332所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:333所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:334所示氨基酸序列的CDR3;

(af) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:338所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:339所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:335所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:336所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:337所示氨基酸序列的CDR3;

(ag) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:343所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:344所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:345所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:340所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:341所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:342所示氨基酸序列的CDR3;

(ah) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:348所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:349所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:350所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:347所示氨基酸序列的CDR3;

(ai) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:352所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:344所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:353所示氨基酸序列的CDR3; 和重链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:351所示氨基酸序列的CDR3;

(aj) 轻链可变区, 其包含: 包含SEQ ID NO:357所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID

NO:358所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:359所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:354所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:355所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:356所示氨基酸序列的CDR3;

(ak) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:363所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:364所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:365所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:360所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:361所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:362所示氨基酸序列的CDR3;

(al) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:369所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:370所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:371所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:366所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:367所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:368所示氨基酸序列的CDR3;

(am) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:375所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:372所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:373所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:374所示氨基酸序列的CDR3;

(an) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:377所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:376所示氨基酸序列的CDR3;

(ao) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:381所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:382所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:383所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:378所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:379所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:380所示氨基酸序列的CDR3;

(ap) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:385所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:386所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:384所示氨基酸序列的CDR3;

(aq) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:390所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:391所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:392所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:387所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:388所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:389所示氨基酸序列的CDR3;

(ar) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:395所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:393所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:355所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:394所示氨基酸序列的CDR3;

(as) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:397所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:399所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:396所示氨基酸序列的CDR3;

(at) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:401所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:402所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:400所示氨基酸序列的CDR3;

(au) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:406所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:407所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:404所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:405所示氨基酸序列的CDR3;

(av) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:409所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:410所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:408所示氨基酸序列的CDR3;

(aw) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:414所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:413所示氨基酸序列的CDR3;

(ax) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:416所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:417所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:418所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:415所示氨基酸序列的CDR3;

(ay) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:419所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:349所示氨基酸序列的CDR3;

(az) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:423所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:358所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:424所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:420所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:421所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:422所示氨基酸序列的CDR3;

(ba) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:428所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:429所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:430所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:425所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:426所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:427所示氨基酸序列的CDR3;

(bb) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:433所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:434所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:435所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:372所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:431所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:432所示氨基酸序列的CDR3;

(bc) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:423所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:438所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:439所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:436所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:388所示氨基酸序

列的CDR2、和包含SEQ ID NO:437所示氨基酸序列的CDR3;

(bd) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:443所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:440所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:441所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:442所示氨基酸序列的CDR3;

(be) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:447所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:448所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:449所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:444所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:445所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:446所示氨基酸序列的CDR3;

(bf) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:452所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:450所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:451所示氨基酸序列的CDR3;

(bg) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:369所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:454所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:455所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:453所示氨基酸序列的CDR3;

(bh) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:457所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:456所示氨基酸序列的CDR3;

(bi) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:330所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:331所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:458所示氨基酸序列的CDR3;

(bj) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:460所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:461所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:462所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:459所示氨基酸序列的CDR3;

(bk) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:419所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:463所示氨基酸序列的CDR3;

(bl) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:423所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:438所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:465所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:436所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:388所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:464所示氨基酸序列的CDR3;

(bm) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:468所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:469所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:470所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变

区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:466所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:467所示氨基酸序列的CDR3;

(bn) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:474所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:358所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:465所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:471所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:472所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:473所示氨基酸序列的CDR3;

(bo) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:477所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:478所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:479所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:372所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:475所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:476所示氨基酸序列的CDR3;

(bp) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:483所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:484所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:485所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:480所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:481所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:482所示氨基酸序列的CDR3;

(bq) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:433所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:487所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:488所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:486所示氨基酸序列的CDR3;

(bs) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:493所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:492所示氨基酸序列的CDR3;

(bt) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:490所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:349所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:495所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:404所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:494所示氨基酸序列的CDR3;

(bu) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:498所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:344所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:499所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:496所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:497所示氨基酸序列的CDR3;

(bv) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:503所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:504所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:505所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:500所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:501所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:502所示氨基酸序列的CDR3;

(bw) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:508所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:349所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:509所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:506所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:507所示氨基酸序列的CDR3;

(bx) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID

NO:513所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:514所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:510所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:511所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:512所示氨基酸序列的CDR3;

(by) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:518所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:519所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:515所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:516所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:517所示氨基酸序列的CDR3;

(bz) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:348所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:523所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:524所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:520所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:521所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:522所示氨基酸序列的CDR3;

(ca) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:406所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:528所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:525所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:526所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:527所示氨基酸序列的CDR3;

(cb) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:530所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:529所示氨基酸序列的CDR3;

(cc) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:531所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:515所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:516所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:517所示氨基酸序列的CDR3;

(cd) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:533所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:534所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:535所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:404所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:532所示氨基酸序列的CDR3;

(ce) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:428所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:429所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:430所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:425所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:426所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:536所示氨基酸序列的CDR3;

(cf) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:540所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:541所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:537所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:538所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:539所示氨基酸序列的CDR3;

(cg) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:406所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:542所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:537所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:538所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:539所示氨基酸序列的CDR3;

(ch) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:544所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:448所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:545所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:543所示氨基酸序列的CDR3;

(ci) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:547所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:548所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:549所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:546所示氨基酸序列的CDR3;

(cj) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:550所示氨基酸序列的CDR3;

(ck) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:513所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:550所示氨基酸序列的CDR3;

(cl) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:406所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:398所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:554所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:551所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:552所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:553所示氨基酸序列的CDR3;

(cm) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:556所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:557所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:558所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:310所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:555所示氨基酸序列的CDR3;

(cn) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:562所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:563所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:564所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:559所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:560所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:561所示氨基酸序列的CDR3;

(co) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:568所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:504所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:569所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:565所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:566所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:567所示氨基酸序列的CDR3;

(cp) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:571所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:572所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:573所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:372所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:475所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:570所示氨基酸序列的CDR3;

(cq) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:343所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:575所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:576所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:404所示氨基酸序



列的CDR2、和包含SEQ ID NO:574所示氨基酸序列的CDR3;

(cr) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:411所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:412所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:577所示氨基酸序列的CDR3;

(cs) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:578所示氨基酸序列的CDR3;

(ct) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:580所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:438所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:581所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:436所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:388所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:579所示氨基酸序列的CDR3;

(cu) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:585所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:313所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:582所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:583所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:584所示氨基酸序列的CDR3;

(cv) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:312所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:586所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:346所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:327所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:578所示氨基酸序列的CDR3;

(cw) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:588所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:385所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:375所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:403所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:404所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:587所示氨基酸序列的CDR3;

(cx) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:318所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:319所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:592所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:589所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:590所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:591所示氨基酸序列的CDR3;

(cy) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:926所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:927所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:928所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:923所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:924所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:925所示氨基酸序列的CDR3;或

(cz) 轻链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:932所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:933所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:934所示氨基酸序列的CDR3;和重链可变区,其包含:包含SEQ ID NO:929所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:930所示氨基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO:931所示氨基酸序列的CDR3。

2. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包含与Fc受体样5 (FcRL5) 结合的细胞外抗原结合结构域, 跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域包含:





重链可变区,其包含:SEQ ID NO:76所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(au) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:79所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:80所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(av) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:83所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:84所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(aw) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:87所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:88所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ax) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:91所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:92所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ay) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:95所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:96所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(az) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:99所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:100所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(ba) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:103所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:104所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bb)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:107所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:108所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bc)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:111所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:112所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bd) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:115所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:116所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(be)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:119所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:120所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bf) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:123所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:124所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bg)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:127所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:128所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bh) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:131所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:132所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bi) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:135所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:136所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bj) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:139所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:140所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bk) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:143所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:144所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(b1)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:147所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:148所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bm)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:151所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:152所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bn)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:155所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:156所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bo) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:159所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:160所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bp)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:163所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:164所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bq) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:167所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:168所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bs)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:175所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:176所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bt) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:179所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:180所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bu) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:183所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:184所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bv) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:187所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:188所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bw)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:191所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:192所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(bx)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:195所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:196所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(by) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:199所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:200所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(bz)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:203所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:204所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(ca)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:207所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:208所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(cb)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:211所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:212所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(cc)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:215所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:216所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(cd) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO: 219所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO: 220所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ce)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:223所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:224所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cf) 轻链可变区, 其包含: SEQ ID NO:227所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3, 和重链可变区, 其包含: SEQ ID NO:228所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(cg)轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:231所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:232所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3:

(ch) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:235所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和

重链可变区,其包含:SEQ ID NO:236所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ci) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:239所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:240所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cj) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:243所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:244所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ck) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:247所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:248所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cl) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:251所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:252所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cm) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:255所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:256所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cn) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:259所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:260所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(co) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:263所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:264所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cp) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:267所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:268所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cq) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:271所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:272所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cr) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:275所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:276所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cs) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:279所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:280所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(ct) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:283所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:284所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cu) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:287所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:288所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cv) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:291所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:292所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cw) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:303所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:304所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cx) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:295所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:296所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;

(cy) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:915所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:917所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3;或

(cz) 轻链可变区,其包含:SEQ ID NO:919所示轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3,和重链可变区,其包含:SEQ ID NO:921所示重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3。

### 3. 根据权利要求1或2所述的CAR,其中

(aa) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含

SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列;

(ab) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列;

(ac) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列;

(ad) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:299所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:300所示的氨基酸序列;

(ae) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列;

(af) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:19所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列;

(ag) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列;

(ah) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列;

(ai) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列;

(aj) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列;

(ak) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列;

(al) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列;

(am) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:47所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列;

(an) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:51所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列;

(ao) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列;

(ap) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:59所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列;

(aq) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列;

(ar) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:67所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列;

(as) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:72所示的氨基酸序列;

(at) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:75所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:76所示的氨基酸序列;

(au) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:79所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列;

(av) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列;

(aw) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列;

(ax) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:91所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列;

(ay) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:95所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列;

(az) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:99所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列;

(ba) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:103所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列;

(bb) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列;

(bc) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:111所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:112所示的氨基酸序列;

(bd) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列;

(be) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列;

(bf) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:123所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:124所示的氨基酸序列;

(bg) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列;

(bh) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:131所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:132所示的氨基酸序列;

(bi) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:135所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:136所示的氨基酸序列;

(bj) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:139所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列;

(bk) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:143所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列;

(bl) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列;

(bm) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:151所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:152所示的氨基酸序列;

(bn) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包

含SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列；

(bo) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:160所示的氨基酸序列；

(bp) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:163所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:164所示的氨基酸序列；

(bq) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:167所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:168所示的氨基酸序列；

(bs) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:175所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:176所示的氨基酸序列；

(bt) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:179所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:180所示的氨基酸序列；

(bu) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:183所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:184所示的氨基酸序列；

(bv) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:187所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:188所示的氨基酸序列；

(bw) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:191所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:192所示的氨基酸序列；

(bx) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列；

(by) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:200所示的氨基酸序列；

(bz) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:203所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:204所示的氨基酸序列；

(ca) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:207所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:208所示的氨基酸序列；

(cb) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:211所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:212所示的氨基酸序列；

(cc) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:215所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:216所示的氨基酸序列；

(cd) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:219所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:220所示的氨基酸序列；

(ce) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:223所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:224所示的氨基酸序列；

(cf) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:227所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:228所示的氨基酸序列；

(cg) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:231所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:232所示的氨基酸序列；

(ch) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:235所示的氨基酸序列，并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:236所示的氨基酸序列；

(ci) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:239所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:240所示的氨基酸序列;

(cj) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:243所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:244所示的氨基酸序列;

(ck) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:247所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:248所示的氨基酸序列;

(cl) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:251所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:252所示的氨基酸序列;

(cm) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:255所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:256所示的氨基酸序列;

(cn) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:259所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:260所示的氨基酸序列;

(co) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:263所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:264所示的氨基酸序列;

(cp) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:267所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:268所示的氨基酸序列;

(cq) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:271所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:272所示的氨基酸序列;

(cr) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:275所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:276所示的氨基酸序列;

(cs) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:279所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:280所示的氨基酸序列;

(ct) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:283所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:284所示的氨基酸序列;

(cu) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:287所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:288所示的氨基酸序列;

(cv) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:291所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:292所示的氨基酸序列;

(cw) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:303所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:304所示的氨基酸序列;

(cx) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:295所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:296所示的氨基酸序列;

(cy) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:915所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:917所示的氨基酸序列;或

(cz) 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:919所示的氨基酸序列,并且所述重链可变区包含SEQ ID NO:921所示的氨基酸序列。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的CAR,其中所述细胞外抗原结合结构域包含SEQ ID NO:594、SEQ ID NO:596、SEQ ID NO:598、SEQ ID NO:600、SEQ ID NO:602、SEQ ID NO:604、SEQ ID NO:606、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:610、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:614、SEQ ID



NO:616、SEQ ID NO:618、SEQ ID NO:620、SEQ ID NO:621、SEQ ID NO:624、SEQ ID NO:626、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:630、SEQ ID NO:632、SEQ ID NO:634、SEQ ID NO:636、SEQ ID NO:638、SEQ ID NO:640、SEQ ID NO:642、SEQ ID NO:644、SEQ ID NO:646、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:650、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:654、SEQ ID NO:656、SEQ ID NO:658、SEQ ID NO:660、SEQ ID NO:662、SEQ ID NO:664、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:672、SEQ ID NO:674、SEQ ID NO:676、SEQ ID NO:680、SEQ ID NO:682、SEQ ID NO:684、SEQ ID NO:686、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:690、SEQ ID NO:692、SEQ ID NO:694、SEQ ID NO:696、SEQ ID NO:698、SEQ ID NO:700、SEQ ID NO:702、SEQ ID NO:704、SEQ ID NO:706、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:710、SEQ ID NO:712、SEQ ID NO:714、SEQ ID NO:716、SEQ ID NO:718、SEQ ID NO:720、SEQ ID NO:722、SEQ ID NO:724、SEQ ID NO:726、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:730、SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:734、SEQ ID NO:736、SEQ ID NO:738、SEQ ID NO:740、SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的CAR, 其中所述跨膜结构域包含CD8多肽、CD28多肽、CD3 $\zeta$ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽、或其组合。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的CAR, 其中所述细胞内结构域还包含至少一个信号传导区。

7. 根据权利要求6所述的CAR, 其中所述至少一个信号传导区包含CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽、或其组合。

8. 根据权利要求6或7所述的CAR, 其中所述信号传导区包含至少一个共刺激信号传导区。

9. 根据权利要求8所述的CAR, 其中所述至少一个共刺激信号传导区包含CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、或其组合。

10. 一种核酸分子, 其编码权利要求1-9中任一项所述的嵌合抗原受体(CAR)。

11. 一种载体, 其包含权利要求10所述的核酸分子。

12. 一种免疫应答细胞, 其包含权利要求1-9中任一项所述的CAR、权利要求10所述的核酸分子或权利要求11所述的载体。

13. 根据权利要求12所述的免疫应答细胞, 其中所述免疫应答细胞选自T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞、淋巴样祖细胞、T细胞-前体细胞和可分化成淋巴样细胞的多能干细胞。

14. 一种T细胞, 其包含权利要求1-9中任一项所述的CAR、权利要求10所述的核酸分子或权利要求11所述的载体。

15. 一种用于产生与Fc受体样5(FcRL5)结合的免疫应答细胞的方法, 其包括将编码权利要求1-9中任一项所述的CAR的核酸分子、权利要求10所述的核酸分子或权利要求11所述的载体引入所述免疫应答细胞。

16. 一种药物组合物, 其包含权利要求12或13所述的免疫应答细胞或权利要求14所述的T细胞, 以及药学上可接受的赋形剂。

17. 一种用于治疗肿瘤的试剂盒, 其包含权利要求12或13所述的免疫应答细胞或权利

要求14所述的T细胞。

18.根据权利要求17所述的试剂盒,其中所述肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。

19.权利要求12或13所述的免疫应答细胞或权利要求14所述的T细胞在制造用于在受试者中治疗肿瘤、用于减少肿瘤的肿瘤负荷、或用于增加或延长患有肿瘤的受试者的生存期的药物中的用途。

20.根据权利要求19所述的用途,其中所述肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。

## 靶向Fc受体样5的嵌合抗原受体及其用途

[0001] 本申请是申请日为2015年12月4日、申请号为201580075562.5、发明名称为“靶向Fc受体样5的嵌合抗原受体及其用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年12月5日提交的美国临时专利申请第 62/088,164号的优先权，将其全部内容引入以供参考，且要求其优先权。

### 技术领域

[0004] 本发明公开的主题提供用于治疗癌症的方法和组合物。其涉及特异性地靶向Fc受体样5 (FcRL5) 例如FcRL5的结构域9的嵌合抗原受体 (CAR)、包含这样的CAR的免疫应答细胞，以及使用这样的细胞用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的方法。

### 背景技术

[0005] 基于细胞的免疫疗法是对治疗癌症具有治愈潜力的疗法。T细胞和其它免疫细胞可以通过引入编码针对抗原的人工或合成受体的遗传物质而被修饰为靶向肿瘤抗原，该受体称为嵌合抗原受体 (CAR)，其对所选择的抗原具有特异性。使用CAR的靶向T细胞疗法已经显示最近在治疗血液恶性肿瘤中获得临床成功。

[0006] 多发性骨髓瘤(MM)是第二常见的血液恶性肿瘤死亡率(Siegel等,CA:a cancer journal for clinicians 63,11-30(2013))。约25%的患者具有高危细胞遗传学,这预示小于2年的中值存活(Boyd等,Genes, chromosomes&cancer 50,765-774(2011); Shaughnessy等,Blood 109, 2276-2284(2007))。尽管最近已经取得了进展,但不管细胞遗传学如何,在同种异体移植物的免疫治疗性移植对抗骨髓瘤(GvM)效果之外,该疾病仍被认为是不能治愈的。然而,同种异体移植物因不合资格(ineligibility)和高比例的移植相关的发病率和死亡率而受到限制(Gahrton等,The New England journal of medicine 325,1267-1273 (1991))。与GvM效果相似,可以通过自体过继性T细胞疗法以最小的毒性实现潜在有疗效的T细胞效果。

[0007] 骨髓瘤被认为是测试过继性T细胞疗法最理想的疾病。首先,同种异体移植证明,T细胞可以是有疗效的治疗,即使比如在非清髓性移植或移植后供体淋巴细胞输注之后同时伴随最小限度的化疗或不伴随化疗。第二,条件化疗(conditioning chemotherapy)可能通过耗竭调节性T细胞(Treg)的机制同样增强过继性T细胞疗法的效力(Brentjens等,Blood 118,4817-4828(2011)和Pegram等,Blood 119, 4133-4141(2012)),即时的自体移植后期间可以是施用T细胞的最佳时间,且骨髓瘤是其中自体干细胞移植是护理标准的少数疾病之一。第三,免疫调节药物来那度胺可改善基于CAR的疗法,如已经在小鼠中所显示的((Bertilaccio等,Blood 122,4171(2013)),且来那度胺通常用于治疗MM。第四,当与实体瘤或髓外CLL(Brentjens等(2011))相比时,过继性T细胞疗法在骨髓主导疾病比如ALL(Brentjens等,Science translational medicine 5,177ra138(2013); Davila等,Science translational medicine 6,224ra225(2014))中作用最好,而与ALL类似,骨髓

瘤是骨髓疾病。

[0008] 尽管存在各种理由期望过继性T细胞疗法在MM中可能作用良好,但将过继性T细胞疗法扩展到骨髓瘤引起了独特的挑战。与其它 B细胞恶性肿瘤不同,仅在2%的骨髓瘤患者中观察到CD19表达 (Bataille等,Haematologica 91,1234-1240(2006))。而且,与CD19不同,骨髓瘤中常见的细胞外免疫表型标志物(CD138、CD38和 CD56)均共表达于其它基本细胞类型上,而针对任意这些靶标的CAR 可导致不可接受的“脱靶效应(off tumor,on target)”毒性(Brentjens 等(2013)),这即使在抗体耐受较好的靶标中也可能是致命的,正如 HER2靶向的CAR的情况(Morgan等,Molecular therapy:the journal of the American Society of Gene Therapy 18,843-851(2010))。因此,需要新的治疗策略以设计靶向在MM细胞中高度表达而在正常组织中 限制性表达的抗原的CAR来治疗多发性骨髓瘤,该策略能够以最小 的毒性和免疫原性诱导有效的肿瘤根除。

## 发明内容

[0009] 本发明公开的主题总体提供特异性靶向Fc受体样5(FcRL5)的 嵌合抗原受体(CAR)、包含这样的CAR的免疫应答细胞、以及这样 CAR和免疫应答细胞用于治疗多发性骨髓瘤的用途。

[0010] 本发明公开的主题提供CAR。在一个非限制性实例中,CAR包 含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外 抗原结合结构域与FcRL5特异性地结合。在某些实施方式中,细胞 外抗原结合结构域与FcRL5的结构域9结合。

[0011] 在某些非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域是单链可变 片段(scFv)。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是鼠scFv。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv。在某些非限制 性实施方式中,细胞外抗原结合结构域是任选交联的Fab。在某些非 限制性实施方式中,细胞外结合结构域是F(ab)<sub>2</sub>。在某些非限制性实 施方式中,任意前述分子可以包含在具有异源序列的融合蛋白中以形 成细胞外抗原结合结构域。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构 域以约 $1 \times 10^{-11}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M、 $1 \times 10^{-10}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M或 $1 \times 10^{-9}$  M至约 $3 \times 10^{-6}$ M的结合亲和力( $K_d$ )与FcRL5特异性地结合。在某 些实施方式中,细胞外抗原结合结构域以约 $1 \times 10^{-9}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M 的 $K_d$ 与FcRL5的结构域8或9特异性地结合。

[0012] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含轻链可变区,该 轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、

SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列，其中细胞外抗原结合结构域结合FcRL5。

[0013] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含重链可变区，该重链可变区包含与选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:919的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列，其中细胞外抗原结合结构域结合FcRL5。

[0014] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a) 包含与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列至少80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列的轻链可变区；和 (b) 包含与选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:919的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列 的重链可变区，其中细胞外抗原结合结构域结合FcRL5。

[0015] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含轻链可变区，该 轻链可变区包含选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917、SEQ ID NO:921及其保守性修饰的氨基酸 序列。

[0016] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含重链可变区，该 重链可变区包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID

NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915、SEQ ID NO:919及其保守性修饰的氨基酸 序列。

[0017] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含重链可变区,该 重链可变区包含具有SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,细胞外抗原结合结构域包含轻链可变区,该轻链可变区具有 SEQ ID NO:917所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原 结合结构域包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:919 所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含 轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:921所示序列的氨基 酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含 重链可变区,该 重链可变区包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸。在某些实施 方式中,细胞外抗原结合结构域包含轻链可变区,该轻链可变区包含 具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外 抗原结合结构域包含重链可变区,该重链可 变区包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结 构域包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:215所示序 列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含重链可 变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸。在 某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含轻链可变区,该轻 链可 变区包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸。在某些实施方式 中,细胞外抗原结 合结构域包含重链可变区,该重链可变区包含具有 SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原 结合结构域包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:235 所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含 重链可变区, 该重链可变区包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基 酸。在某些实施方式中,细胞外抗原 结合结构域包含轻链可变区,该 轻链可变区包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基 酸。在某些实施 方式中,细胞外抗原结合结构域包含重链可变区,该重链可变区包含 具有 SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外 抗原结合结构域包含轻链 可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细 胞外抗原结合结 构域包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:172所示序 列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含轻链可 变区,该轻链可变区包 含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸。

[0018] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)轻链可变 区,其包含选自 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、

SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917、SEQ ID NO:921及其保守性修饰的氨基酸序列；和(b)重链可变区，其包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915、SEQ ID NO:919及其保守性修饰的氨基酸序列。

[0019] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:917所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:919所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:921所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合



结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸；和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸。

[0020] 在某些非限制性实施方式中，细胞外抗原结合结构域同时包含所述重链和轻链，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列，例如接头肽。例如，在某些非限制性实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:917所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:919所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸，和(b)轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(c)接头序列，例如接头肽。

[0021] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR3，其包含选自SEQ ID NO:311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、

463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925和931的氨基酸序列；和(b)轻链可变区CDR3，其包含选自SEQ ID NO:314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928和934的氨基酸序列。

[0022] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR1，其包含选自SEQ ID NO:309、315、321、326、332、335、340、346、354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、525、537、551、559、565、582、589、923和929的氨基酸序列；(b)重链可变区CDR2，其包含选自SEQ ID NO:310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、516、521、526、538、552、560、566、583、590、924和930的氨基酸序列；(c)重链可变区CDR3，其包含选自SEQ ID NO:311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925和931的氨基酸序列；(d)轻链可变区CDR1，其包含选自SEQ ID NO:312、318、324、329、338、343、348、352、357、363、369、381、390、397、401、406、416、423、428、433、447、460、468、474、477、483、490、498、503、508、518、533、540、544、547、556、562、568、571、580、585、588、926和932的氨基酸序列；(e)轻链可变区CDR2，其包含选自SEQ ID NO:313、319、330、344、349、358、364、370、382、385、391、398、409、417、429、434、438、448、454、461、469、478、484、487、504、513、523、534、429、448、548、557、563、572、575、586、927和933的氨基酸序列；以及(f)轻链可变区CDR3，其包含选自SEQ ID NO:314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928和934的氨基酸序列。

[0023] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR1，其包含具有SEQ ID NO:923所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(b)重链可变区CDR2，其包含具有SEQ ID NO:924所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和(c)重链可变区CDR3，其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)轻链可变区CDR1，其包含具有SEQ ID NO:926所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(b)轻链可变区CDR2，其包含具有SEQ ID NO:927所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和(c)轻链可变区CDR3，其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0024] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR1，其包含具有SEQ ID NO:929所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(b)重链可变区CDR2，其包含具有SEQ ID NO:930所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和(c)重链可变区CDR3，其包含具有

SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:932所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:933所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和(c)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0025] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:923所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:924所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(d)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:926所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(e)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:927所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0026] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:929所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:930所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(d)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:932所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(e)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:933所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和(f)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0027] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0028] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:515的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:516的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:517的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:531的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0029] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:532的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:533的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:534的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:535的氨基酸序列。

[0030] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:

412的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:543的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:544的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:545的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0031] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0032] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0033] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0034] 在某些非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:664所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:700所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:702所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:710所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:726所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:650所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:678所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0035] 在某些非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:923所示序列或其保守性修饰的氨基酸；重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:924所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸；以及(ii)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:926所示序列或其保守性修饰的氨基酸；轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:927所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。

[0036] 在另一个非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(i) 重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:929所示序列或其保守性修饰的氨基酸;重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:930所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(ii)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:932所示序列或其保守性修饰的氨基酸;轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:933所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。

[0037] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列或其保守性修饰,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列,例如接头肽。

[0038] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:515的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:516的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:517的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:531的氨基酸序列或其保守性修饰,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列,例如接头肽。

[0039] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:532的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:533的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:534的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:535的氨基酸序列,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列,例如接头肽。

[0040] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:543的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:544的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:545的氨基酸序列或其保守性修饰,任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列,例如接头肽。

[0041] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:570的氨基酸

序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1，其包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2，其包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3，其包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列或其保守性修饰，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列，例如接头肽。

[0042] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR1，其包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2，其包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3，其包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1，其包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2，其包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3，其包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列或其保守性修饰，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列，例如接头肽。

[0043] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包含：(a)重链可变区CDR1，其包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2，其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3，其包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1，其包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2，其包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或其保守性修饰；以及(f)轻链可变区CDR3，其包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列或其保守性修饰，任选在重链可变区与轻链可变区之间具有(g)接头序列，例如接头肽。

[0044] 在某些实施方式中，接头肽包含选自SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:897的氨基酸序列。

[0045] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域与包含SEQ ID NO:899所示的氨基酸序列的FcRL5结合。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域与包含SEQ ID NO:964所示的氨基酸序列的表位结合。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域与包含SEQ ID NO:965所示的氨基酸序列的表位结合。

[0046] 根据本发明公开的主题，细胞外抗原结合结构域与跨膜结构域共价接合。细胞外抗原结合结构域可以包含与细胞外抗原结合结构域的5'端共价接合的信号肽。某些实施方式中，CAR的跨膜结构域包含CD8多肽、CD28多肽、CD3 $\zeta$ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(不基于与免疫应答相关的蛋白)、或其组合。在非限制性实施方式中，跨膜结构域包含CD8多肽。在某些实施方式中，跨膜结构域包含CD28多肽。

[0047] 根据本发明公开的主题，在某些实施方式中，细胞内结构域包含CD3 $\zeta$ 多肽。在某些实施方式中，细胞内结构域还包含至少一个信号传导区。在某些实施方式中，该至少一个信号传导区包含CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(不基于与免疫应答相关的蛋白)、或其组合。在某些实施方式中，信号传导区是共刺激信号传导区。在某些实施方式中，共刺激信号传导区包含CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、或其组合。在某些实施方式中，至少一个共刺激信号传导区包含CD28多肽。在某些非限制性实施方式中，跨膜结构域包含CD28多肽，细胞内结构域包含CD3 $\zeta$ 多肽，且共刺激信号传导结构域包含CD28多肽。在某些非限制性实施方式中，跨膜结构域包含CD8多肽，细胞内结构域包含CD3

ζ多肽,且共刺激信号传导结构域包含4-1BB多肽。

[0048] 在某些实施方式中,CAR是重组表达的。CAR可以由载体表达。在某些实施方式中,载体是γ-逆转录病毒载体。

[0049] 本发明公开的主题还提供分离的免疫应答细胞,其包含上述 CAR。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞转导有CAR,例如, CAR组成型表达于免疫应答细胞的表面。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞还转导有至少一种共刺激配体,使得免疫应答细胞表达该至少一种共刺激配体。在某些实施方式中,该至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、及其组合。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞还转导有至少一种细胞因子,使得免疫应答细胞分泌该至少一种细胞因子。在某些实施方式中,该至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、及其组合。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞选自T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞、淋巴样祖细胞、T细胞-前体细胞和可分化成淋巴样细胞的多能干细胞。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。

[0050] 本发明公开的主题还提供编码本发明公开的CAR的核酸分子、包含核酸分子的载体、以及表达这样的核酸分子的宿主细胞。在某些实施方式中,核酸分子包含具有SEQ ID NO:951所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包含具有SEQ ID NO:952所示序列的核酸。在某些实施方式中,载体是γ-逆转录病毒载体。在某些实施方式中,宿主细胞是T细胞。

[0051] 另外,本发明公开的主题提供使用上述免疫应答细胞用于减少受试者中的肿瘤负荷的方法。例如,本发明公开的主题提供减少受试者中的肿瘤负荷的方法,其中该方法包括向受试者施用有效量的本发明公开的免疫应答细胞,从而诱导受试者中的肿瘤细胞死亡。在某些实施方式中,该方法减少肿瘤细胞的数量。在另一实施方式中,该方法减小肿瘤尺寸。在又一实施方式中,该方法根除受试者中的肿瘤。在某些实施方式中,肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤(Burkett's Lymphoma)和瓦氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)。在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,受试者是人。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。

[0052] 另外,本发明公开的主题提供使用上述免疫应答细胞用于增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法。例如,本发明公开的主题提供增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法,其中该方法包括向受试者施用有效量的本发明公开的免疫应答细胞,从而增加或延长受试者的存活。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,该方法减少或根除受试者中的肿瘤负荷。

[0053] 本发明公开的主题还提供用于产生与Fc受体样5(FcRL5)例如 FcRL5的结构域9结合的免疫应答细胞的方法。在一个非限制性实例中,该方法包括向免疫应答细胞中引入编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列,该嵌合抗原受体(CAR)包含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域与Fc受体样5(FcRL5)特异性地结

合。在特定的非限制性实施方式中,细胞外 抗原结合结构域是scFv。

[0054] 本发明公开的主题还提供药物组合物,其包含有效量的本发明公开的免疫应答细胞和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,药物组合物用于治疗瘤形成。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。

[0055] 本发明公开的主题还提供用于治疗瘤形成的试剂盒,其包含本发明公开的免疫应答细胞。在某些实施方式中,试剂盒还包含使用免疫应答细胞治疗瘤形成的书面说明书。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。

## 附图说明

[0056] 可以结合附图理解以下以实例方式给出的具体实施方式,但并不意在将本发明局限于所描述的具体的实施方式。

[0057] 图1示出各种正常组织和人癌细胞系中的FcRL5表达。

[0058] 图2示出使用表达FcRL5或FcRL1、2、3、4或6的3T3细胞进行抗-FcRL5 scFv的筛选。

[0059] 图3A-D: (A)表示FcRL5的结构域和FcRL5的可溶形式、糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定形式和跨膜形式。(B)表示用于表达FcRL5的缺少结构域9的突变形式(在本文中称作FcRL5  $\Delta$  dom9)的载体。(C)全长FcRL5和缺少结构域9的FcRL5形式的核苷酸序列。(D)表示全长FcRL5和FcRL5的缺失结构域9的突变形式(在本文中称作“FcRL5  $\Delta$  dom9”)的核苷酸序列中的差异。

[0060] 图4示出在表达FcRL5  $\Delta$  dom9的3T3细胞上进行的抗-FcRL5 scFv ET200-39筛选。

[0061] 图5示出在表达FcRL5  $\Delta$  dom9的3T3细胞上进行的抗-FcRL5 scFv ET200-104筛选。

[0062] 图6示出在表达FcRL5  $\Delta$  dom9的3T3细胞上进行的抗-FcRL5 scFv ET200-105筛选。

[0063] 图7示出在表达FcRL5  $\Delta$  dom9的3T3细胞上进行的抗-FcRL5 scFv ET200-109筛选。

[0064] 图8示出在表达FcRL5  $\Delta$  dom9的3T3细胞上进行的抗-FcRL5 scFv ET200-117筛选。

[0065] 图9A-B:根据本发明公开的主题的非限制性实施方式的靶向FcRL5的嵌合抗原受体的图示。(A)具有CD28共刺激结构域和CD3 $\zeta$ 的FcRL5靶向的CAR的图示。(B)具有4-1BB共刺激结构域和CD3 $\zeta$ 的FcRL5靶向的CAR的图示。

[0066] 图10示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFv ET200-31靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0067] 图11示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFv ET200-39靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0068] 图12示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFv ET200-69靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0069] 图13示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFv ET200-104靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。



[0070] 图14示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFV ET200-105靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0071] 图15示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFV ET200-109靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0072] 图16示出根据本发明公开的主题的一个非限制性实施方式的使用scFV ET200-117靶向FcRL5的嵌合抗原受体的载体图。

[0073] 图17示出FcRL5靶向的嵌合抗原受体在经转导T细胞表面上的表达。

[0074] 图18示出FcRL5靶向的嵌合抗原受体T细胞对表达FcRL5的细胞的细胞毒性。

[0075] 图19示出对FcRL5靶向的嵌合抗原受体T细胞的细胞因子分泌的诱导。

[0076] 图20示出在抗原刺激时FcRL5靶向的嵌合抗原受体T细胞的增殖。

[0077] 图21示出CLIPS技术。CLIPS反应发生在CLIPS骨架的溴基团和半胱氨酸的巯基侧链之间。反应在温和条件下快速且特异性进行。使用此精妙化学,将天然蛋白质序列转化成具有一系列结构的CLIPS构建体。从左至右:两个不同的单T2环、T3双环、共轭T2+T3环、稳定的 $\beta$ 片层和稳定的 $\alpha$ 螺旋(Timmerman等, J. Mol. Recognit. 2007; 20:283-29)。

[0078] 图22示出组合CLIPS文库筛选。含有不连续构象表位的靶蛋白(左)转化为矩阵文库(中间)。组合肽在专用小卡上合成并化学作用转化成空间限定的CLIPS构建体(右)。

[0079] 图23示出带T3环的CLIPSTM构建体。

[0080] 图24A-D示出热度图技术。示出热度图技术。(A)组合肽的表格,有两个表示为“环1”和“环2”的子序列。(B)展示为矩阵的A的数据。(C)热度图表示法的彩条指示。(D)来自A的数据的热度图可视化。

[0081] 图25示出针对赫塞汀记录的数据的热度图分析。

[0082] 图26示出对于ET200-104记录的数据的热度图分析。

[0083] 图27示出具有突出显示的肽段<sub>657</sub>SRPILTFRAPR<sub>667</sub>的FcRL55的氨基酸残基380-731的3D模型。

## 具体实施方式

[0084] 本发明公开的主题总体提供FcRL5靶向的嵌合抗原受体(CAR)。在一个非限制性实例中,CAR包含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5特异性地结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域与FcRL5的结构域7、8或9特异性地结合。本发明公开的主题还提供表达FcRL5靶向的CAR的免疫应答细胞(例如T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞、淋巴样祖细胞、T细胞-前体细胞和可分化成淋巴样细胞的多能干细胞)、以及使用这样的免疫应答细胞用于治疗肿瘤例如多发性骨髓瘤的方法。

### [0085] 一. 定义

[0086] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。以下参考文献为本领域技术人员提供本发明中使用的许多术语的一般定义:Singleton等,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第二版,1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker编,1988);The Glossary of Genetics,第五版,R.Rieger等(编),Springer Verlag(1991);和 Hale &

Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。除非另有说明,本文使用的以下术语具有下文给出的含义。

[0087] 本文使用的术语“约”或“大约”是指在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分地取决于如何测量或确定该值,即测量系统的局限性。例如,根据本领域的惯例,“约”可以指在3个或多于3个标准偏差内。或者,“约”可以表示给定值的至多20%、优选至多10%、更优选至多5%、再更优选至多1%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可以表示在数值的一个数量级内、优选在5倍以内、更优选在2倍以内。

[0088] 本文使用的术语“细胞群体”是指表达相似或不同表型的至少两种细胞的组。在非限制性实例中,细胞群体可以包括至少约10个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个表达相似或不同表型的细胞。

[0089] 本文使用的术语“抗体”不仅指完整的抗体分子,而且指保留免疫原结合能力的抗体分子片段。这样的片段在本领域中也是众所周知的,并且在体外和体内常规使用。因此,本文使用的术语“抗体”不仅指完整的免疫球蛋白分子,而且指众所周知的活性片段 $F(ab')_2$ 和Fab。缺少完整抗体的Fc片段的 $F(ab')_2$ 和Fab片段,更快地从循环中清除,并且可能具有更少的完整抗体的非特异性组织结合(Wahl等, J.Nucl.Med.24:316-325(1983))。本发明的抗体包括完整天然抗体、双特异性抗体;嵌合抗体;Fab、Fab'、单链V区片段(scFv)、融合多肽和非常规抗体。

[0090] 本文使用的术语“单链可变片段”或“scFv”是免疫球蛋白(例如小鼠或人)的重链( $V_H$ )和轻链( $V_L$ )的可变区的融合蛋白,其共价连接形成 $V_H::V_L$ 异源二聚体。重链( $V_H$ )和轻链( $V_L$ )直接连接或通过肽编码接头(例如,10、15、20、25个氨基酸)连接,其将 $V_H$ 的N末端与 $V_L$ 的C-末端连接或将 $V_H$ 的C末端与 $V_L$ 的N末端连接。接头通常出于柔性而富含甘氨酸,以及出于溶解性而富含丝氨酸或苏氨酸。接头可以连接细胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区。接头的非限制性实例公开于Shen等, Anal.Chem. 80(6):1910-1917(2008)和WO 2014/087010,其全部内容并入本文以供参考。在某些实施方式中,接头是G4S接头。

[0091] 在一个非限制性实例中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:897所示序列的氨基酸。

[0092] GGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:897]。在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:897的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的SEQ ID NO:898中示出:

[0093] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO:898]。

[0094] 在另一个非限制性实例中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸:

[0095] SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA[SEQ ID NO:307]。在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:307的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的SEQ ID NO:305中示出:

TCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCC  
[0096] [SEQ ID NO: 305]。

[0097] 尽管去除了恒定区并引入了接头,scFv蛋白保留了原始免疫球蛋白的特异性。单链Fv多肽抗体可以由包含 $V_H$ 和 $V_L$ 编码序列的核酸表达,如Huston等所述

(Proc.Nat.Acad.Sci.USA,85:5879-5883, 1988)。还可参见美国专利号5,091,513、5,132,405和4,956,778;以及美国专利公开号20050196754和20050196754。具有抑制活性的拮抗性scFv已有描述(参见,例如,Zhao等,Hybridoma (Larchmt) 2008 27(6):455-51;Peter等,J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012年8月 12日;Shieh等,J Immunol 2009 183(4):2277-85;Giomarelli等,Thromb Haemost 2007 97(6):955-63;Fife等,J Clin Invest 2006 116(8):2252-61;Brooks等,Immunotechnology 1997 3(3):173-84;Moosmayer等,Ther Immunol 1995 2(10:31-40)。具有刺激活性的激动性scFv已有描述(参见,例如,Peter等,J Biol Chem 2003 278(38):36740-7;Xie等,Nat Biotech 1997 15(8):768-71;Ledbetter等,Crit Rev Immunol 1997 17(5-6):427-55;Ho等,Biochim Biophys Acta 2003 1638(3):257-66)。

[0098] 本文使用的“F(ab)”是指结合抗原但是是单价的并且不具有Fc部分的抗体结构的片段,例如,由木瓜蛋白酶消化的抗体产生两个F(ab)片段和一个Fc片段(例如,重(H)链恒定区;不结合抗原的Fc区)。

[0099] 本文使用的“F(ab')<sub>2</sub>”是指由胃蛋白酶消化完整IgG抗体产生的抗体片段,其中该片段具有两个抗原结合(ab') (二价)区,其中每个(ab')区包含两条分开的氨基酸链,H链的一部分通过S-S键与轻(L)链连接用于结合抗原,其中H链的剩余部分连接在一起。“F(ab')<sub>2</sub>”片段可以分裂成两个单独的Fab'片段。

[0100] 本文使用的术语“载体”是指任何遗传元件,比如质粒、噬菌体、转座子、粘粒、染色体、病毒、病毒粒子等,其当关联有适当的控制元件时能够复制,并且其可以将基因序列转移到细胞中。因此,该术语包括克隆和表达载体,以及病毒载体和质粒载体。

[0101] 本文使用的术语“表达载体”是指一种重组核酸序列,即重组DNA分子,其含有期望编码序列和在特定宿主生物体中表达可操作连接的编码序列所必需的适当的核酸序列。用于在原核生物中表达所必需的核酸序列通常包括启动子、操纵子(可选的)和核糖体结合位点,通常伴随其它序列。已知真核细胞利用启动子、增强子和终止子及聚腺苷酸化信号。

[0102] 本文使用的“CDR”定义为抗体的氨基酸序列的互补决定区,其为免疫球蛋白重链和轻链的高变区。参见例如Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,4th U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1987)。通常,抗体在可变区包含三条重链和三条轻链CDR或CDR区。CDR提供用于将抗体与抗原或表位结合的大多数接触残基。在某些实施方式中,使用Kabat系统(Kabat,E.A.,等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242))划分CDR区。

[0103] 本文使用的术语“亲和力(affinity)”是指结合强度的量度。不受理论的束缚,亲和力取决于抗体结合位点和抗原决定簇之间的立体化学配合的紧密程度、它们之间接触区域的大小以及带电和疏水基团的分布。亲和力还包括术语“亲合力(avidity)”,其是指形成可逆复合物后抗原-抗体键的强度。用于计算抗体对抗原的亲合力的方法在本领域是已知的,包括使用结合实验来计算亲和力。功能试验(例如,流式细胞术试验)中的抗体活性也反映抗体亲和力。可以使用功能试验(例如,流式细胞术试验)对抗体进行表型鉴定

并比较亲和力。

[0104] 本发明的方法中有用的核酸分子包括任何编码本发明多肽或其片段的核酸分子。这样的核酸分子不需要与内源核酸序列100%相同，但通常表现出基本同一性。与内源序列具有“基本同一性”的多核苷酸通常能够与双链核酸分子的至少一条链杂交。“杂交”是指在各种严格条件下，在互补多核苷酸序列(例如，本文所述的基因)或其部分之间配对以形成双链分子。(参见，例如，Wahl, G.M. 和 S.L. Berger (1987) *Methods Enzymol*, 152: 399; Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol*, 152: 507)。

[0105] 例如，严格的盐浓度通常小于约750mM NaCl和75mM柠檬酸三钠、优选小于约500mM NaCl和50mM柠檬酸三钠、更优选小于约250mM NaCl和25mM柠檬酸三钠。低严格杂交可以在不存在有机溶剂例如甲酰胺的情况下获得，而高严格杂交可以在至少约35%甲酰胺、更优选至少约50%甲酰胺的存在下获得。严格温度条件通常包括至少约30℃、更优选至少约37℃、最优选至少约42℃的温度。改变其它参数，例如杂交时间、洗涤剂例如十二烷基硫酸钠(SDS)的浓度、以及载体DNA的包含或排除，对本领域技术人员来说是熟知的。通过根据需要组合这些不同条件来实现各种严格的水平。在优选的实施方式中，杂交将在30℃下在750mM NaCl、75mM柠檬酸三钠和1%SDS中发生。在更优选的实施方式中，杂交将在37℃下在500mM NaCl、50mM柠檬酸三钠、1%SDS、35%甲酰胺和100μg/ml 变性鲑鱼精子DNA(ssDNA)中发生。在最优选的实施方式中，杂交将在42℃下在250mM NaCl、25mM柠檬酸三钠、1%SDS、50%甲酰胺和200μg/ml ssDNA中发生。这些条件的可用变化对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0106] 对于大多数应用，杂交后的洗涤步骤也将在严格性上变化。洗涤严格性条件可以通过盐浓度和温度来定义。如上文，可以通过降低盐浓度或通过升高温度来提高洗涤严格性。例如，洗涤步骤的严格的盐浓度优选小于约30mM NaCl和3mM柠檬酸三钠、最优选小于约15mM NaCl和1.5mM柠檬酸三钠。洗涤步骤的严格温度条件通常包括至少约25℃、更优选至少约42℃、甚至更优选至少约68℃的温度。在优选的实施方式中，洗涤步骤将在25℃下在30mM NaCl、3mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。在更优选的实施方式中，洗涤步骤将在42℃下在15mM NaCl、1.5mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。在更优选的实施方式中，洗涤步骤将在68℃下在15mM NaCl、1.5mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。这些条件的另外的变化对于本领域技术人员将是显而易见的。杂交技术是本领域技术人员熟知的，并且描述于例如Benton和Davis (*Science* 196:180, 1977); Grunstein和Rogness (*Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 72:3961, 1975); Ausubel等 (*Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, New York, 2001); Berger和Kimmel (*Guide to Molecular Cloning Techniques*, 1987, Academic Press, New York); 和 Sambrook等, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York。

[0107] “基本同一性”是指与参照氨基酸序列(例如，本文所述的任何一种氨基酸序列)或核酸序列(例如，本文所述的任何一种核酸序列)表现出至少50%同一性的多肽或核酸分子。优选地，这样的序列在氨基酸水平或核酸与用于比较的序列至少60%、更优选80%或85%、更优选90%、95%或甚至99%相同。

[0108] 序列同一性通常使用序列分析软件(例如，Sequence Analysis Software

Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705、BLAST、BESTFIT、GAP或PILEUP/PRETTYBOX程序) 衡量。这样的软件通过对各种取代、缺失和/或其它修饰指定同源性 程度来匹配相同或相似的序列。在确定同一性程度的示例性方法中, 可以使用BLAST程序,  $e^{-3}$  和  $e^{-100}$  之间的概率得分表示密切相关的 序列。

[0109] 本文使用的术语“类似物”是指结构相关的多肽或核酸分子, 其 具有参照多肽或核酸分子的功能。

[0110] 本文使用的术语“配体”是指结合受体的分子。特别地, 配体结 合另一个细胞上的受体, 允许细胞到细胞的识别和/或相互作用。

[0111] 本文使用的术语“疾病”是指破坏或干扰细胞、组织或器官的正 常功能的任何病症或障碍。疾病的实例包括瘤形成或细胞的病原体感 染。

[0112] 本文使用的术语“有效量”是指足以具有治疗效果的量。在某些 实施方式中, “有效量”是足以阻止、改善或抑制瘤形成的持续增殖、生长或转移(例如, 侵袭或迁移) 的量。

[0113] 本文使用的术语“异源核酸分子或多肽”是指并非正常存在于细 胞中或由细胞获得的样品中的核酸分子(例如, cDNA、DNA或RNA 分子)或多肽。该核酸可以来自另一生物体, 或者其可以是例如细胞 或样品中并非正常表达的mRNA分子。

[0114] 本文使用的术语“免疫应答细胞”是指在免疫应答中起作用的细 胞、或其祖细胞、或其子代。

[0115] 本文使用的术语“调节”是指正或负地改变。示例性调节包括约 1%、约2%、约 5%、约10%、约25%、约50%、约75%或约100% 的变化。

[0116] 本文使用的术语“增加”是指正向地改变至少约5%, 包括但不 限于正向地改变 5%、约10%、约25%、约30%、约50%、约75% 或约100%。

[0117] 本文使用的术语“减少”是指负向地改变至少约5%, 包括但不 限于负向地改变约 5%、约10%、约25%、约30%、约50%、约75% 或约100%。

[0118] 本文使用的术语“分离的细胞”是指与天然伴随细胞的分子和/ 或细胞组分分离的细胞。

[0119] 本文使用的术语“分离的”、“纯化的”或“生物纯的”是指不同 程度地游离于在其天然状态中发现的正常伴随的组分之外的物质。“分离”表示从原始来源或环境分开的程 度。“纯化”表示比分离更 高的分开程度。“纯化的”或“生物纯的”蛋白质与其它物质充分分 离, 使得任何杂质不会实质上影响蛋白质的生物学性质或引起其他不 良后果。也就是说, 如果本发明的核酸或肽在通过重组DNA技术产 生时基本上不含细胞物质、病毒物质或培养基, 或化学合成时基本上 不含化学前体或其它化学品, 则其是纯化的。纯度和均一性通常 使用 分析化学技术、例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱法测定。术 语“纯化的”可 以表示核酸或蛋白质在电泳凝胶中产生基本上一条带。对于可以进行修饰(例如磷酸化或 糖基化)的蛋白质, 不同的修饰可 以产生不同的分离的蛋白质, 其可以单独纯化。

[0120] 本文使用的术语“分泌的”是指多肽通过内质网、高尔基体的分 泌通路从细胞中 释放, 以及作为在细胞质膜瞬时融合的囊泡将蛋白质 释放到细胞外。

[0121] 本文使用的术语“特异性地结合”或“特异性地结合到”或“特 异性靶向”是指多肽 或其片段识别并结合目的生物分子(例如多肽), 但其基本上不识别结合样品中的其他分

子,例如天然地包括本发明多肽的生物样品中的其他分子。

[0122] 本文使用的术语“治疗(treating,treatment)”是指试图改变所治疗的个体或细胞的疾病过程的临床干预,并且可以用于预防,或在临床病理过程期间进行。治疗的治疗效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状的缓解、疾病的任何直接或间接病理学后果的减少、预防转移、降低疾病进展的速度、减轻或缓和疾病状态、和缓解或改善的预后。通过预防疾病或病症的进展,治疗可以防止受侵袭或诊断的受试者或疑似患有病症的受试者中的病症引起的恶化,而且治疗可以预防具有病症风险或疑似患有病症的受试者中病症或病症症状的发作。

[0123] 本文使用的术语“受试者”是指任何动物(例如哺乳动物),包括但不限于人、非人灵长类动物、啮齿动物等(例如,其将是特定治疗的受者、或从其中收获细胞)。

[0124] 二.Fc受体样5(FcRL5)

[0125] Fc受体样5(FcRL5)(也称作“CD307e”或“IRTA2”)是用于治疗多发性骨髓瘤的合理靶标,因其在B细胞和浆细胞上表达。FcRL5与IgG的Fc部分结合且促进B细胞受体信号传导和B细胞增殖(Franco等,Journal of immunology 190,5739-5746(2013); Dement-Brown等,Journal of leukocyte biology 91,59-67(2012))。发现作为用于来自新鲜或冷冻的患者样品的恶性浆细胞的FACS标志物,FcRL5是CD138的替代物,平均相对MFI在10-55之间(n=23)(Ise等,Leukemia 21,169-174(2007))。另一研究通过FACS证实了在来自所测试的大部分慢性淋巴细胞白血病(CLL)和套细胞淋巴瘤案例以及全部多发性骨髓瘤(MM)(n=8)案例的主要患者样品上FcRL5的细胞表面表达(Ise等(2007))。第三个团队在来自正常骨髓(n=7)、在MGUS(n=16)且在MM(n=16)中的浆细胞上发现高表面染色(在所有三组中MFI相似,与同种型对照相比增加~1000倍)(Elkins等,Molecular cancer therapeutics 11,2222-2232(2012))。FcRL5在1q21上,且已经发现其在B细胞恶性肿瘤中参与1q21异常(Hatzivassiliou等,Immunity 14,277-289(2001))。在48%的被诊断MM患者和67%的复发患者中发现有1q21的扩增,且该扩增与更差的预后相关联(An等,Haematologica 99,353-359(2014))。靶向FcRL5的抗体-药物缀合物可有效治疗MM的体内鼠模型(Elkins等(2012))。

[0126] 人FcRL5氨基酸序列的非限制性实例可见于GenBank蛋白质登录号:AAI01070.1; XP\_011508332.1;XP\_011508334.1; XP\_011508333.1;XP\_011508332.1;和NP\_001182317.1。

[0127] 在某些非限制性实施方式中,FcRL5是具有SEQ ID NO:899所示的氨基酸序列的人FcRL5或其片段。SEQ ID NO:899提供如下:

MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLTCKGFRFYSPQKTKWYHRYLGKEILRE  
TPDNILEVQESGEYRCQAQGSPLSSPVHLDFSSASLILQAPLSVFEGDSVVLRCRAKAEVTLNNTIYKN  
DNVLAFLNKRTDFHIPHACLDNGAYRCTGYKESCCPVSSNTVKIQVQEPFTRPVLRASSFQPIISGNPV  
TLTCETQLSLERSDVPLRFRFRDDQTLGLGWSLSPNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRS  
WIQVQIPASHPVLTLSPEKALNFEGTKVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVRCERGASISFSL  
TTENSGNYYCTADNGLGAKPSKAVSLSVTPVSHPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQF  
HHEDAALERRSANSAGGVAISFSLTAEHSGNYYCTADNGFGPQRSKAVSLSITVPVSHPVLTLSAEAL  
[0128] TFEGATVTLHCEVQRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSFSLTEGHSNGNYYCTADNGFGPQRS  
EVVSLFVTVPVSRPILTLRVRAQAVVGDLLLEHCEAPRGSPPILYWYFYHEDVTLGSSSAPSGGEASFN  
LSLTAEHSGNYSCEANGLVAQHSDTISLSVIVPVSRIPLTFRAPRAQAVVGDLLLEHCEALRGSSPIL  
YWFYHEDVTLGKISAPSGGGASFNLSLTTEHSGIYSCEADNGLEAQRSEMVTLKVAVPVSRIPLTLRAP  
GTHAAVGDLLLEHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSSPSGGASLNLSTAEHSGNYSCEADNGLGAQ  
RSETVTLYITGLTANRSGPFATGVAGGLLSIAGLAAGALLYCWLSRKAGRKPASDPARSPSDSDSQEP  
TYHNVPaweELQPVTNANPRGENVVYSEVRIIQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPIIYSEVKVASTPVS  
SLFLASSAPHR [SEQ ID NO:899].

[0129] 在某些实施方式中,FcRL5包含9个免疫球蛋白(Ig)样结构域,例如结构域1、结构域2、结构域3、结构域4、结构域5、结构域6、结构域7、结构域8和结构域9(参见图3A和3C)。在某些实施方式中,FcRL5的结构域9包含SEQ ID NO:900所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:900提供如下。

[0130] RVPVLTILRAPGTHAAVGDLLLEHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSSPSGGASLNLSTAEHSGNYS  
EADNGLGAQRSETVTLYI [SEQ ID NO:900].

[0131] 在某些实施方式中,FcRL5的结构域9可以具有SEQ ID NO:963 所示的氨基酸序列或其片段。SEQ ID NO:963提供如下:

[0132] GTHAAVGDLLLEHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSSPSGGASLNLSTAEHSGNYSCEADNGLGAQ  
RSETVTLYI [SEQ ID NO:963].

[0133] 在某些实施方式中,结构域1可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸 23-100;结构域2可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸105-185;结构域3可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸191-273;结构域4可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸287-373;结构域5可以包含SEQ ID NO:899 的氨基酸380-466;结构域6可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸 490-555;结构域7可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸565-638;结构域8可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸658-731;且结构域9可以包含SEQ ID NO:899的氨基酸754-835。

[0134] 在某些实施方式中,FcRL5的结构域9包含与SEQ ID NO:900 或963的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列。

[0135] 三.嵌合抗原受体(CAR)

[0136] 嵌合抗原受体(CAR)是工程化的受体,其将感兴趣的特异性移植或赋予到免疫效应细胞。CAR可以用于通过逆转录病毒载体促进 其编码序列的转移将单克隆抗体的特异性移植到T细胞上。

[0137] 有三代CAR。“第一代”CAR通常由细胞外抗原结合结构域(例如单链可变片段(scFv))与跨膜结构域融合,再与T细胞受体链的胞质/细胞内结构域融合而组成。“第一

代”CAR通常具有来自CD3 $\zeta$  链的细胞内结构域,其是来自内源性TCR信号传导的主要传递者。“第一代”CAR可以提供重新的抗原识别并且通过在单个融合分子 中的CD3 $\zeta$ 链信号传导结构域激活CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞,而不依赖 HLA介导的抗原递呈。“第二代”CAR将来自各种共刺激分子(例如 CD28、4-1BB、ICOS、OX40)的细胞内结构域添加到CAR的胞质 尾部,以向T细胞提供额外的信号。“第二代”CAR包含既提供共刺 激(例如CD28或4-1BB)又提供激活(CD3 $\zeta$ )的那些CAR。临床 前研究表明,“第二代”CAR可以提高T细胞的抗肿瘤活性。例如,在慢性淋巴细胞白血病(CLL)和急性淋巴细胞白血病(ALL)患者 中,靶向CD19分子的临床试验证实了“第二代”CAR修饰的T细 胞的强烈功效。“第三代”CAR包含提供多种共刺激(例如CD28和 4-1BB)和激活(CD3 $\zeta$ )的那些CAR。

[0138] 根据本发明公开的主题,CAR包含细胞外抗原结合结构域、跨 膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域结合FcRL5。在一具体非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域是scFv。在一 具体非限制性实施方式中,细胞外抗原结合结构域是任选交联的Fab。在一具体非限制性实施方式中,细胞外结合结构域是F(ab)<sub>2</sub>。在一具 体非限制性实施方式中,任一前述分子可以包含在具有异源序列的融 合蛋白中以形成细胞外抗原结合结构域。

[0139] 在某些非限制性实施方式中,本公开内容的CAR的细胞外抗原 结合结构域与FcRL5或FcRL5的结构域9具有高结合特异性以及高 结合亲和力。在某些非限制性实施方式中,本公开内容的CAR的细 胞外抗原结合结构域与FcRL5的结构域8具有高结合特异性以及高 结合亲和力。在某些非限制性实施方式中,本公开内容的CAR的细 胞外抗原结合结构域与FcRL5的结构域7具有高结合特异性以及高 结合亲和力。例如,在这些实施方式中,CAR的细胞外抗原结合结 构域(实施为例如scFv或其类似物)与FcRL5(或FcRL5的结构域 8或结构域9)结合,解离常数( $K_d$ )为约 $3 \times 10^{-6}$ M或更低。在某 些实施方式中, $K_d$ 为约 $1 \times 10^{-6}$ M或更低、约 $1 \times 10^{-7}$ M或更低、约  $1 \times 10^{-8}$ M或更低、约 $1 \times 10^{-9}$ M或更低、约 $1 \times 10^{-10}$ M或更低、或约  $1 \times 10^{-11}$ M或更低。在某些实施方式中, $K_d$ 为约 $1 \times 10^{-11}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$  M、 $1 \times 10^{-10}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M、或约 $1 \times 10^{-9}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M,比如 约 $1 \times 10^{-9}$ M至约 $1 \times 10^{-8}$ M、约 $1 \times 10^{-8}$ M至约 $1 \times 10^{-7}$ M、或约 $1 \times 10^{-7}$  M至约 $1 \times 10^{-6}$ M、或约 $1 \times 10^{-6}$ M至约 $3 \times 10^{-6}$ M。

[0140] 本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域(例如以scFv或其 类似物的实施方式)与FcRL5(或FcRL5的结构域8或结构域9)的 结合可以通过例如酶联免疫吸附法(ELISA)、放射免疫法(RIA)、FACS分析、生物检测法(例如,生长抑制)或蛋白质印迹法检测 来 确认。这些试验中的每一种通常通过使用对目的复合物特异的标记试 剂(例如,抗体或scFv)来检测特定目的蛋白质-抗体复合物的存在。例如,可以将scFv放射性标记并用于放 射免疫法(RIA)(见例如 Weintraub,B.,Principles of Radioimmunoassays,Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques,The Endocrine Society,3月, 1986,其引入本文以供参考)。放射性同位素可以通过比如使用 $\gamma$ 计 数器或闪烁计数器或通过放射自显影术的方法检测。在某些实施方式 中,用荧光标志物标记FcRL5靶向的细胞外抗原结合结构域。荧光 标志物的非限制性实例包括绿色荧光蛋白(GFP)、蓝色荧光蛋白(例 如EBFP、EBFP2、Azurite和mKalamal)、青色荧光蛋白(例如ECFP、Cerulean和CyPet)和 黄色荧光蛋白(例如YFP、Citrine、Venus和 YPet)。在某些实施方式中,FcRL5靶向的人scFv 用GFP标记。



[0141] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含单链可变片段(scFv)。在一个具体实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含与人FcRL5特异性地结合的人scFv。在另一具体实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含与人FcRL5特异性地结合的鼠scFv。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含与FcRL5的结构域7的至少一部分特异性地结合的scFv。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含与FcRL5的结构域8的至少一部分特异性地结合的scFv。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包含与FcRL5的结构域9的至少一部分特异性地结合的scFv。例如,并且并非以限制性的方式,FcRL5的结构域9包含SEQ ID NO:900或963所示的氨基酸序列、或其片段。

[0142] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是得自两种市售的结合人FcRL5上不同细胞外表位的小鼠杂交瘤的鼠scFv,其已在Franco等,Journal of Immunology(2013);190:5739-5746;Ise等,Clinical cancer research:an official journal of the American Association for Cancer Research(2005);11:87-96;和Ise等,Clinical chemistry and laboratory medicine:CCLM/FESCC(2006);44:594-602中加以表征,这些文件各个的全部内容引入本文以供参考。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是源自与人FcRL5结合的抗体的重链可变区和轻链可变区的鼠scFv,该抗体例如为抗体F56和F119,公开于Ise等(2005),其全部内容引入本文以供参考。

[0143] CAR的细胞外抗原结合结构域

[0144] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,其包含选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列,其中scFv抗体与FcRL5多肽结合。

[0145] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,其包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID

NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:919的氨基酸序列。

[0146] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有如下所提供的SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸。

[0147] VKLQESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSIFGLHWVRQAPEKGLEWVAYISGDSNTIYYADTVKGRFTI  
SRDNPKNITLFLQMTSLRSED TAMYYCARNSYYALDYWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO: 915]

[0148] 编码SEQ ID NO:915的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的 SEQ ID NO:916中示出。

[0149] GTGAAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCGAAACTCTCCTGTGCAGCC  
TCTGGATTCACTTTTCACTATCTTTGGATTGCACTGGGTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGG  
GTCGCATACATTAGTGGTGACAGTAATACCATCTACTATGCAGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATC  
TCCAGAGACAATCCCAAGAACACCCTGTTCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATG  
TATTACTGTGCAAGAAATAGCTACTATGCTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC  
TCA [SEQ ID NO:916]

[0150] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有如下所提供的SEQ ID NO:917所示序列的氨基酸。

[0151] DIELTQSPAIVSVSPGKVTMTCRASSSVSSSYLHWYQQRSGASPKIWIYSTSNLASGVPARFSGSGTG  
TSYSLTISSEVAEDAATYYCQYSGYPWTFGGGKLEI [SEQ ID NO:917]

[0152] 编码SEQ ID NO:917的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的 SEQ ID NO:918中示出。

[0153] GACATTGAGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGTATCTCCAGGTGAAAAGGTCACCATGACCTGC  
AGGGCCAGCTCAAGTGTGAGTTCCAGTTACTTGCAGTGGTACCAGCAGAGGTCAGGTGCCTCCCCAAA  
ATCTGGATTTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGACTGGG  
ACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTAC  
AGTGGTTACCCGTGGACGTTCCGTGGAGGGACCAAGCTGGAGATC [SEQ ID NO:918]

[0154] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有如下所提供的SEQ ID NO:919所示序列的氨基酸。

[0155] VQLQESGGGLVQPGGSRKLSCTASGFTFSFSGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSNNIYFADTVKGRFTI  
SRDNPKNITLFLQMTSLRSED TAMYYCARSEYYGSSHMDYWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO:919]

[0156] 编码SEQ ID NO:3的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的 SEQ ID NO:920中示出。

[0157] GTCCAAC TGCAGGAGTCAGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCGGAACTCTCCTGTACAGCC  
TCTGGATTCACTTTTCAGTAGCTTTGGAATGCACTGGGTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGG  
GTCGCATACATTAGTAGTGGCAGTAATAACATCTACTTTGCGGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATC  
TCCAGAGACAATCCCAAGAACACCCTGTTCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATG  
TATTACTGTGCAAGATCGGAATACTACGGTAGTAGCCATATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTC  
ACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:920]

[0158] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有如下所提供的SEQ ID NO:921所示序列的氨基酸。

[0159] DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGT  
DFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGGTKLEI [SEQ ID NO:921]

[0160] 编码SEQ ID NO:921的氨基酸序列的核酸序列在如下所提供的 SEQ ID NO:922中示出。

[0161] GACATTGAGCTCACCCAGTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGC  
AAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACCA  
CTGATTTACTCGGCAACCTACCGGAACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACA  
GATTTCACTCTCACCATCACTAACGTGCAGTCTAAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAACAATATAAC  
AGGTATCCGTACACGTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGATC [SEQ ID NO:922]

[0162] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:144的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:142 中示出。

[0163] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:143的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:141 中示出。

[0164] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:216的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:214 中示出。

[0165] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:215的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:213 中示出。

[0166] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:220的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:218 中示出。

[0167] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:219的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:217 中示出。

[0168] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:236的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:234 中示出。

[0169] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:235的氨基酸序列的

核酸序列在SEQ ID NO:232 中示出。

[0170] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:268的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:266 中示出。

[0171] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:267的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:265 中示出。

[0172] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:172的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:170 中示出。

[0173] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:171的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:169 中示出。

[0174] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:116的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:114 中示出。

[0175] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸。编码SEQ ID NO:115的氨基酸序列的核酸序列在SEQ ID NO:113 中示出。

[0176] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917、SEQ ID NO:921的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ

ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列,其中细胞外结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0177] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:3所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:4所示序列的氨基酸。

[0178] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:7所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:8所示序列的氨基酸。

[0179] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:11所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的氨基酸。

[0180] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:15所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:16所示序列的氨基酸。

[0181] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:19所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:20所示序列的氨基酸。

[0182] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:23所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:24所示序列的氨基酸。

[0183] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:27所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:28所示序列的氨基酸。

[0184] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:31所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:32所示序列的氨基酸。

[0185] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:35所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:36所示序列的氨基酸。

[0186] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:39所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:40

所示序列的氨基酸。

[0187] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:43所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:44所示序列的氨基酸。

[0188] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:47所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:48所示序列的氨基酸。

[0189] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:51所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:52所示序列的氨基酸。

[0190] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:55所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:56所示序列的氨基酸。

[0191] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:59所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:60所示序列的氨基酸。

[0192] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:63所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:64所示序列的氨基酸。

[0193] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:67所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:68所示序列的氨基酸。

[0194] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:71所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:72所示序列的氨基酸。

[0195] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:75所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:76所示序列的氨基酸。

[0196] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:79所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:80所示序列的氨基酸。

[0197] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:83所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:84所示序列的氨基酸。

[0198] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:87所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:88所示序列的氨基酸。

[0199] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸;和 (b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:92

所示序列的氨基酸。

[0200] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸。

[0201] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸。

[0202] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸。

[0203] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸。

[0204] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸。

[0205] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸。

[0206] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸。

[0207] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸。

[0208] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸。

[0209] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸。

[0210] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸。

[0211] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸。

[0212] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:

144所示序列的氨基酸。

[0213] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸。

[0214] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸。

[0215] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸。

[0216] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸。

[0217] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸。

[0218] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸。

[0219] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸。

[0220] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸。

[0221] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸。

[0222] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸。

[0223] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸。

[0224] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:192所示序列的氨基酸。

[0225] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:195所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:



196所示序列的氨基酸。

[0226] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:199所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:200所示序列的氨基酸。

[0227] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:203所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:204所示序列的氨基酸。

[0228] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:207所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:208所示序列的氨基酸。

[0229] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:211所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸。

[0230] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸。

[0231] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸。

[0232] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸。

[0233] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:227所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:228所示序列的氨基酸。

[0234] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:231所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:232所示序列的氨基酸。

[0235] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸。

[0236] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:239所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:240所示序列的氨基酸。

[0237] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:243所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:244所示序列的氨基酸。

[0238] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:247所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:

248所示序列的氨基酸。

[0239] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:251所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:252所示序列的氨基酸。

[0240] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:255所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:256所示序列的氨基酸。

[0241] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:259所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:260所示序列的氨基酸。

[0242] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:263所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:264所示序列的氨基酸。

[0243] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸。

[0244] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:271所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:272所示序列的氨基酸。

[0245] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:275所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:276所示序列的氨基酸。

[0246] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:279所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸。

[0247] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:284所示序列的氨基酸。

[0248] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:288所示序列的氨基酸。

[0249] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:291所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸。

[0250] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:279所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:280所示序列的氨基酸。

[0251] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:283所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:

284所示序列的氨基酸。

[0252] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:287所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:288所示序列的氨基酸。

[0253] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:291所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:292所示序列的氨基酸。

[0254] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:295所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:296所示序列的氨基酸。

[0255] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:299所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:300所示序列的氨基酸。

[0256] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:303所示序列的氨基酸;和(b)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:304所示序列的氨基酸。

[0257] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸;和(b)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:917所示序列的氨基酸。

[0258] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:919所示序列的氨基酸;和(b)轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:921所示序列的氨基酸。

[0259] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区和轻链可变区包含与本文所述并在表1-76中公开的氨基酸序列同源的氨基酸序列。例如,并且并非以限制性的方式,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含轻链可变区,其包含与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:

917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列。

[0260] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,其包含与选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:919的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列。

[0261] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:921的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ

ID NO:48、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:919的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列。

[0262] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:143所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0263] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:215所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:216所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0264] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:219所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:220所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0265] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:235所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:236所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0266] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其

包含与SEQ ID NO:267所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:268所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0267] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:915所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:917所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0268] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:919所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:921所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0269] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0270] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区,其包含与SEQ ID NO:171所示的氨基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列;和(b)重链可变区,其包含与SEQ ID NO:172所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源的氨基酸序列,其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5多肽结合。

[0271] 包含与上述序列的 $V_H$ 和 $V_L$ 区具有高(即80%或更大)同源性的 $V_H$ 和/或 $V_L$ 区的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)可以通过诱变(例如,定点或PCR介导的诱变)、随后使用本文所述结合试验测试所编码的改变的scFv的保留功能(即结合亲和力)来获得。在某些实施方式中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的 $V_L$ 序列相对于参考序列包含替换(例如保守性替换以产生序列的保守性修饰)、插入或缺失,但包含该序列的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)保留与FcRL5结合的能力。在某些实施方式中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的 $V_H$ 序列相对于参考序列包含替换(例如保守性替换)、插入或缺失,但包含该序列的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)保留与FcRL5结合的能力。在某些实施方式中,在所公开的序列中替换、插入和/或缺失总共约1至约10个氨基酸。例如,并且并非以限制性的方式, $V_H$

序列或 $V_L$ 序列可以具有至多约一个、至多约两个、至多约三个、至多约四个、至多约五个、至多约六个、至多约七个、至多约八个、至多约九个或至多约十个修饰和/或替换的氨基酸残基。保守性修饰的非限制性实例提供如下,例如在表231内。

[0272] 本发明公开的主题还提供细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其包含重链可变区和轻链可变区CDR,例如CDR1、CDR2和CDR3,如本文表229和230中所公开。使用Kabat系统(Kabat,E.A.等,(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S. Department of Health and Human Services,NIH Publication No. 91-3242)划分CDR区。本公开内容还提供包含本文所公开的抗体序列的保守性修饰的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)。例如,并且并非以限制性的方式,本发明公开的主题的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区以及含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中这些CDR序列中的一种或多种包含本文所公开的指定氨基酸序列或其保守性修饰,并且其中细胞外抗原结合结构域保留期望的功能特性。参见表229和230。

[0273] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供包含轻链可变区的细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其中轻链可变区包含:(a) CDR1,其包含选自SEQ ID NO:312、3118、324、329、338、343、348、352、357、363、369、381、390、397、401、406、416、423、428、433、447、460、468、474、477、483、490、498、503、508、518、533、540、544、547、556、562、568、571、580、585、588、926和932及其保守性修饰的氨基酸序列;(b) CDR2,其包含选自SEQ ID NO:313、319、330、344、349、358、364、370、382、385、391、398、409、417、429、434、438、448、454、461、469、478、484、487、504、513、523、534、429、448、548、557、563、572、575、586、927和933及其保守性修饰的氨基酸序列;以及(c) CDR3,其包含选自SEQ ID NO:314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928和934及其保守性修饰的氨基酸序列。

[0274] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区,其中重链可变区包含:(a) CDR1,其包含选自SEQ ID NO:309、315、321、326、332、335、340、346、354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、525、537、551、559、565、582、589、923和929及其保守性修饰的氨基酸序列;(b) CDR2,其包含选自SEQ ID NO:310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、516、521、526、538、552、560、566、583、590、924和930及其保守性修饰的氨基酸序列;以及(c) CDR3,其包含选自SEQ ID NO:311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925和931及其保守性修饰的氨基酸序列。

[0275] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含

SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0276] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:515的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:516的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:517的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:531的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0277] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:532的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:533的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:534的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:535的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0278] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:543的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:544的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:545的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0279] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0280] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链



可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0281] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列或其保守性修饰。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或其保守性修饰;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0282] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:923所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:924所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:926所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:927所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0283] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:929所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:930所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包含:(a)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:932所示序列或其保守性修饰的氨基酸;(b)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:933所示序列或其保守性修饰的氨基酸;以及(c)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0284] 本发明公开的主题提供细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区以及含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中:(a)重链可变区CDR3包含选自SEQ ID NO:311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925和931及其保守性修饰的氨基酸序列;且(b)轻链可变区CDR3包含选自SEQ ID NO:314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928和934及其保守性修饰的氨基酸序列;其中细胞外抗原结合结构域与人FcRL5特异性地结合。

[0285] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列或其保守性修饰;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5特

异性地结合。

[0286] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:517的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:531的氨基酸序列或其保守性修饰;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5 特异性地结合。

[0287] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:532的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:535的氨基酸序列或其保守性修饰;其中抗体或其抗原结合片段与FcRL5 特异性地结合。

[0288] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:543的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:545的氨基酸序列或其保守性修饰;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5 特异性地结合。

[0289] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列或其保守性修饰;其中抗体或其抗原结合片段与FcRL5 特异性地结合。

[0290] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和(b)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5特异性地结合。

[0291] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸;和(b)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0292] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列或其保守性修饰;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5 特异性地结合。

[0293] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列或其保守性修饰;和(b)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列或其保守性修饰;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5 特异性地结合。

[0294] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区以及含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中:(a)重链可变区CDR1包含选自SEQ ID NO:309、315、321、326、332、335、340、346、354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、525、537、551、559、565、582、589、923和929及其保守性修饰的氨基酸序列;(b)重链可变区CDR2包含选自SEQ ID NO:310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、

516、521、526、538、552、560、566、583、590、924 和930,及其保守性修饰的氨基酸序列;(c)重链可变区CDR3包含选自SEQ ID NO:311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925和931及其保守性修饰的氨基酸序列;(d)轻链可变区CDR1包含选自SEQ ID NO:312、3118、324、329、338、343、348、352、357、363、369、381、390、397、401、406、416、423、428、433、447、460、468、474、477、483、490、498、503、508、518、533、540、544、547、556、562、568、571、580、585、588、926和932及其保守性修饰的氨基酸序列;(e)轻链可变区CDR2包含选自SEQ ID NO:313、319、330、344、349、358、364、370、382、385、391、398、409、417、429、434、438、448、454、461、469、478、484、487、504、513、523、534、429、448、548、557、563、572、575、586、927和933及其保守性修饰的氨基酸序列;且(f)轻链可变区CDR3包含选自SEQ ID NO:314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928和934 及其保守性修饰的氨基酸序列;其中细胞外抗原结合结构域与FcRL5 特异性地结合。

[0295] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0296] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:515的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:516的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:517的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或其保守性修饰;和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:531的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0297] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:532的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:533的氨基酸序列或其保守性修饰;(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:534的氨基酸序列或其保守性修饰;和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:535的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0298] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或其保守性修饰;(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或其保守性修饰;(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:543的氨基酸序列或其保守性修饰;(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:544的氨基酸

序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区 CDR2,其包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或其保守性修饰；和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:545的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0299] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区 CDR2,其包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列或其保守性修饰；和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0300] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:923所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:924所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:925所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(d)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:926所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(e)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:927所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和(f)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:928所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0301] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含:(a)重链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:929所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(b)重链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:930所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(c)重链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:931所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(d)轻链可变区CDR1,其包含具有SEQ ID NO:932所示序列或其保守性修饰的氨基酸；(e)轻链可变区CDR2,其包含具有SEQ ID NO:933所示序列或其保守性修饰的氨基酸；和(f)轻链可变区CDR3,其包含具有SEQ ID NO:934所示序列或其保守性修饰的氨基酸。

[0302] 在某些实施方式中,本发明公开的抗-FcRL5抗体或其抗原结合片段包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或其保守性修饰；和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0303] 在某些实施方式中,本发明公开的抗-FcRL5抗体或其抗原结合片段包含:(a)重链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列或其保守性修饰；(b)重链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或其保守性修饰；(c)重链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列或其保守性修饰；(d)轻链可变区CDR1,其包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列或其保守性修饰；(e)轻链可变区CDR2,其包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或其保守性修饰；和(f)轻链可变区CDR3,其包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0304] 本文使用的术语“保守性序列修饰”和“保守性修饰”是指不显著影响或改变包含氨基酸序列的本发明公开的CAR(例如,细胞外抗原结合结构域)的结合特征的氨基酸修饰。这种保守性修饰包括氨基酸替换、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术,比如

定点 诱变和PCR介导的诱变,将修饰引入本发明公开主题的人scFv中。可以根据其物理化学性质如电荷和极性将氨基酸分组。

[0305] 保守性氨基酸替换是其中氨基酸残基被相同组内的氨基酸取代 的替换。例如,氨基酸可以通过电荷分类:带正电荷的氨基酸包括赖 氨酸、精氨酸、组氨酸,带负电荷的氨基酸包括天冬氨酸、谷氨酸,中性电荷氨基酸包括丙氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏 氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。此外,氨基酸可以通过极性分类:极性氨基酸包括精氨酸(碱性极性)、天冬酰胺、天冬氨酸(酸性极 性)、谷氨酸(酸性极性)、谷氨酰胺、组氨酸(碱性极性)、赖氨酸 (碱性极性)、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸;非极性氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨 酸、色氨酸和缬氨酸。因此,CDR区内的一个或多个氨基酸残基可 以被来自相同组的其他氨基酸残基替换,并且可以使用本文所述的功能检定测试改变的抗体的保留功能(即,以上(c)至(1)中所述的 功能)。在某些实施方式中,在指定序列或CDR区内改变不超过一个、不超过两个、不超过三个、不超过四个、不超过五个残基。示例性保 守性氨基酸替换在表231中示出。

[0306] 表231

	原始残基	示例性保守性氨基酸替换
[0307]	Ala (A)	Val; Leu; Ile
	Arg (R)	Lys; Gln; Asn

[0308]	原始残基	示例性保守性氨基酸替换
	Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
	Asp (D)	Glu; Asn
	Cys (C)	Ser; Ala
	Gln (Q)	Asn; Glu
	Glu (E)	Asp; Gln
	Gly (G)	Ala
	His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
	Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
	Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
	Lys (K)	Arg; Gln; Asn
	Met (M)	Leu; Phe; Ile
	Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
	Pro (P)	Ala
	Ser (S)	Thr
	Thr (T)	Val; Ser
	Trp (W)	Tyr; Phe
	Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
	Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0309] 在某些非限制性实施方式中,CAR的细胞外抗原结合结构域可以包含连接细胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区的接头。本文使用的术语“接头”是指共价连接两个或多个多肽或核酸使得它们彼此连接的官能团(例如,化学的或多肽)。本文使用的“肽接头”是指用于将两种蛋白质偶联在一起(例如,偶联V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>结构域)的一个或多个氨基酸。肽接头的非限制性实例公开于Shen等,Anal. Chem.80(6):1910-1917(2008)。

[0310] 在一个非限制性实例中,接头是包含具有SEQ ID NO:897所示序列的氨基酸的G4S接头。在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:897的氨基酸序列的核苷酸序列在SEQ ID NO:898中示出。在一个非限制性实例中,接头包含具有SEQ ID NO:307所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,编码SEQ ID NO:307的氨基酸序列的核苷酸序列在SEQ ID NO:305中示出。

[0311] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:901所示序列的氨基酸。

[0312] GGGGS [SEQ ID NO:901]。

- [0313] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:902 所示序列的氨基酸。
- [0314] SGGSGGS [SEQ ID NO:902]。
- [0315] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:903 所示序列的氨基酸。
- [0316] GGGSGGGS [SEQ ID NO:903]。
- [0317] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:904 所示序列的氨基酸。
- [0318] GGGSGGGGS [SEQ ID NO:904]。
- [0319] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:905 所示序列的氨基酸。
- [0320] GGGSGGGSGGGGGGS [SEQ ID NO:905]。
- [0321] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:906 所示序列的氨基酸。
- [0322] GGGSGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO:906]。
- [0323] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:907 所示序列的氨基酸。
- [0324] GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO:907]。
- [0325] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:908 所示序列的氨基酸。
- [0326] GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO:908]。
- [0327] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:909 所示序列的氨基酸。
- [0328] GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO:909]。
- [0329] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:910 所示序列的氨基酸。
- [0330] EPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO:910]。
- [0331] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:911 所示序列的氨基酸。
- [0332] GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO:911]。
- [0333] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:912 所示序列的氨基酸。
- [0334] ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP [SEQ ID NO:912]。
- [0335] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:913 所示序列的氨基酸。
- [0336] GSGSGS [SEQ ID NO:913]。

[0337] 在某些实施方式中,接头包含具有如下所提供的SEQ ID NO:914 所示序列的氨基酸。

[0338] AAA [SEQ ID NO:914]。

[0339] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含重链可变区、轻链可变区以及重链可变区与轻链可变区之间的接头肽。包含重链可变区、轻链可变区和接头肽的本公开内容的细胞外抗原结合结构域例如scFv的非限制性实例公开于表77-152中。例如,并且并非以限制性的方式,本公开内容的包含重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域包含选自SEQ ID NO:594、SEQ ID NO:596、SEQ ID NO:598、SEQ ID NO:600、SEQ ID NO:602、SEQ ID NO:604、SEQ ID NO:606、SEQ ID NO:608、SEQ ID NO:610、SEQ ID NO:612、SEQ ID NO:614、SEQ ID NO:616、SEQ ID NO:618、SEQ ID NO:620、SEQ ID NO:622、SEQ ID NO:624、SEQ ID NO:626、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:630、SEQ ID NO:632、SEQ ID NO:634、SEQ ID NO:636、SEQ ID NO:638、SEQ ID NO:640、SEQ ID NO:642、SEQ ID NO:644、SEQ ID NO:646、SEQ ID NO:648、SEQ ID NO:650、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:654、SEQ ID NO:656、SEQ ID NO:658、SEQ ID NO:660、SEQ ID NO:662、SEQ ID NO:664、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:672、SEQ ID NO:674、SEQ ID NO:676、SEQ ID NO:678、SEQ ID NO:680、SEQ ID NO:682、SEQ ID NO:684、SEQ ID NO:686、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:690、SEQ ID NO:692、SEQ ID NO:694、SEQ ID NO:696、SEQ ID NO:698、SEQ ID NO:700、SEQ ID NO:702、SEQ ID NO:704、SEQ ID NO:706、SEQ ID NO:708、SEQ ID NO:710、SEQ ID NO:712、SEQ ID NO:714、SEQ ID NO:716、SEQ ID NO:718、SEQ ID NO:720、SEQ ID NO:722、SEQ ID NO:724、SEQ ID NO:726、SEQ ID NO:728、SEQ ID NO:730、SEQ ID NO:732、SEQ ID NO:734、SEQ ID NO:736、SEQ ID NO:738、SEQ ID NO:740、SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:744及其保守性修饰的氨基酸序列(如表77-152中所示)。

[0340] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:650的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0341] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:664的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0342] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:678的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0343] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:700的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0344] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:702的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0345] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:710的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0346] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:726的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0347] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:650的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0348] 在某些实施方式中,具有重链可变区、轻链可变区和接头肽的细胞外抗原结合结



构域(例如scFv)包含SEQ ID NO:678的氨基酸序列或其保守性修饰。

[0349] 此外,细胞外抗原结合结构域能够包含将初生蛋白引导至内质网的前导序列或信号肽。如果要将CAR糖基化并锚定在细胞膜中,信号肽或前导序列可能是很重要的。信号序列或前导序列可以是存在于新合成的蛋白质的N-末端将该蛋白质引导进入分泌途径的肽序列(约5、约10、约15、约20、约25或约30个氨基酸长)。在非限制性实例中,信号肽共价接合至细胞外抗原结合结构域的5'端。在某些实施方式中,信号肽包含CD8多肽,其包含具有如下所提供的SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸。

[0350] MALPVTALLLPLALLLHAAR [SEQ ID NO:935]

[0351] 编码SEQ ID NO:935的氨基酸序列的核苷酸序列在如下所提供的SEQ ID NO:936中示出:

[0352] ATGGCTCTCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT [SEQ ID NO:936]

[0353] 在另一实施方式中,信号肽包含具有如下所提供的SEQ ID NO:937所示序列的氨基酸。

[0354] METDTLLLWVLLLWVPGSTG [SEQ ID NO:937]

[0355] 编码SEQ ID NO:937的氨基酸序列的核苷酸序列在如下所提供的SEQ ID NO:938中示出:

[0356] ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA [SEQ ID NO:938]

[0357] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv包含重链可变区、轻链可变区、重链可变区与轻链可变区之间的接头肽、以及His-标签和HA-标签。在某些实施方式中,His-标签和HA-标签的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:308的核苷酸序列是SEQ ID NO:306。

[0358] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与包含SEQ ID NO:899所示的氨基酸序列的人FcRL5多肽结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与结构域9(例如SEQ ID NO:899的氨基酸754-835)中的表位结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与结构域8(例如SEQ ID NO:899的氨基酸658-731)中的表位结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与结构域9内的包含SEQ ID NO:899的氨基酸829-840的表位结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与结构域8内的包含SEQ ID NO:899的氨基酸657-667的表位结合。例如,并且并非以限制性的方式,细胞外抗原结合结构域例如人scFv与包含氨基酸序列RSETVTLYITGL(SEQ ID NO:964)的表位结合。在某些实施方式中,在某些实施方式中,本公开内容的抗体或其抗原结合片段与包含氨基酸序列SRPILTFRAPR(SEQ ID NO:965)的表位结合。

[0359] CAR的跨膜结构域

[0360] 在某些非限制性实施方式中,CAR的跨膜结构域包含跨越膜的至少一部分的疏水性 $\alpha$ 螺旋。不同的跨膜结构域产生不同的受体稳定性。在抗原识别之后,受体簇和信号被传递到细胞。根据本发明公开的主题,CAR的跨膜结构域包含CD8多肽、CD28多肽、CD3 $\zeta$ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、

BTLA多肽、合成肽(不基于与免疫 应答相关的蛋白)、或其组合。

[0361] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的跨膜结构域包含CD28 多肽。CD28多肽可以具有与NCBI参考号为P10747或NP\_006130 (SEQ ID NO:939)的序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%同源的氨基酸序列或其片段,且/ 或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替 换。在非限制性实施方式中,CD28多肽可以具有作为SEQ ID NO:939 的保守部分且至少20、或至少30、或至少40、或至少50且至多220 个氨基酸长的氨基酸序列。或者或另外,在非限制性的各种实施方式 中,CD28多肽具有SEQ ID NO:939的氨基酸1-220、1-50、50-100、100-150、150-200或200-220 的氨基酸序列。在某些实施方式中,本 发明公开主题的CAR包含:跨膜结构域,其包含CD28多肽;以及 细胞内结构域,其包含含有CD28多肽的共刺激信号传导区。在某些 实施方式中,跨膜结构域和细胞内结构域中包含的CD28多肽具有 SEQ ID NO:939的氨基酸114-220 的氨基酸序列。

[0362] SEQ ID NO:939提供如下:

```
1 MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSK KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61 SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESTVFYLY NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP
[0363] 121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
181 SKRSRLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [SEQ ID NO:939]
```

[0364] 根据本发明公开的主题,“CD28核酸分子”是指编码CD28多肽 的多核苷酸。在某些实施方式中,编码包含在本发明公开的CAR的 跨膜结构域和细胞内结构域(例如共刺激信号传导区)中的CD28多 肽(SEQ ID NO:939的氨基酸114-220)的CD28核酸分子包含具有 如下所提供的SEQ ID NO:940所示序列的核酸。

```
ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAA
GGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTT
[0365] GGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAG
AGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCAT
TACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGAGCCTATCGCTCC [SEQ ID NO:940].
```

[0366] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的跨膜结构域包含CD8 多肽。CD8多肽可以具有与NCBI参考号为AAH25715 (SEQ ID NO:960)的序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,且/或可以任选地包 含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。在非限制性实 施方式中,CD8多肽可以具有作为SEQ ID NO:960的保守部分且至 少20、或至少30、或至少40、或至少50、或至少70、或至少100、或至少150、或至少200、且至多235个氨基酸长的氨基酸序列。或 者或另外,在非限制性的各种实施方式中,CD8多肽具有SEQ ID NO:960的氨基酸1-235、1-50、50-100、100-150、150-200、130-210 或200-235的氨基酸序列。本发明公开主题的CAR包含含有CD8多 肽的跨膜结构域。在某些实施方式中,跨膜结构域中包含的CD8多 肽具有SEQ ID NO:960的氨基酸137-207的氨基酸序列。

[0367] SEQ ID NO:960提供如下:

1 malpvtalll plalllhaar psqfrvpld rtwnlgetve lkcqvllsnp tsgcswlfqp  
 61 rgaaasptfl lylsqnpkpa aegldtqrfs gkrlgdtfvl tldsfrrene gcyfcsalsn  
 [0368] 121 simyfshfvp vflpakpttt paprpptpap tiasqplslr peacrpaagg avhtrgldfa  
 181 cdiyiwapla gtcgvllllsl vitlycnhrn rrrvckcprp vvksgdkpsl saryv [SEQ  
 ID NO:960]

[0369] 根据本发明公开的主题,“CD8核酸分子”是指编码CD8多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码包含在本发明公开的CAR的跨膜结构域和细胞内结构域(例如共刺激信号传导区)中的CD8多肽(SEQ ID NO:960的氨基酸137-207)的CD8核酸分子包含具有如下所提供的SEQ ID NO:961所示序列的核酸。

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCCGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTG  
 CGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT  
 [0370] ATCTACATCTGGGCGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCCTCTCCTGTCACCTGGTTATCACCCCTTAC  
 TGCAAC [SEQ ID NO:961]

[0371] 在某些非限制性实施方式中,CAR还可包含将细胞外抗原结合结构域连接至跨膜结构域的间隔区(spacer)。间隔区可以是足够柔性的,以允许抗原结合结构域在不同方向上定向,以利于抗原识别。间隔区可以是来自IgG1的铰链区、或免疫球蛋白的CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>区和CD3的部分。

[0372] CAR的细胞内结构域

[0373] 在某些非限制性实施方式中,CAR的细胞内结构域可包含可激活或刺激细胞(例如,淋巴谱系的细胞,例如T细胞)的CD3ζ多肽。CD3ζ包含3个ITAM,并且在结合抗原后将激活信号传递到细胞(例如,淋巴谱系的细胞,例如T细胞)。该CD3ζ多肽可具有与SEQ ID NO:941所示序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列或其片段,且/或可任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。在非限制性实施方式中,CD3ζ多肽可以具有作为SEQ ID NO:941的保守部分且至少20、或至少30、或至少40、或至少50、且至多163个氨基酸长的氨基酸序列。或者或另外,在非限制性的各种实施方式中,CD3ζ多肽具有SEQ ID NO:941的氨基酸1-163、1-50、50-100、100-150或150-163的氨基酸序列。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞内结构域中包含的CD3ζ多肽具有SEQ ID NO:941的氨基酸52-163的氨基酸序列。

[0374] SEQ ID NO:941提供如下:

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD  
 [0375] 61 APAYQQGQNQ LYNELNLGRR EEYDVLDRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE  
 121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR [SEQ ID NO:941]

[0376] 根据本发明公开的主题,“CD3ζ核酸分子”是指编码CD3ζ多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码包含在本发明公开的CAR的细胞内结构域中的CD3ζ多肽(SEQ ID NO:941的氨基酸52-163)的CD3ζ核酸分子包含具有如下所提供的SEQ ID NO:942所示序列的核酸。

[0377] AGAGTGAAGTTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAG  
CTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGG  
GGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAG  
GCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGT  
CTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA [SEQ  
ID NO:942]

[0378] 在某些非限制性实施方式中, CAR的细胞内结构域还包含至少 一个信号传导区。该至少一个信号传导区可以包含CD28多肽、4-1BB 多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4 多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(不基于与免疫 应答相关的蛋白)、或其组合。

[0379] 在某些实施方式中, 信号传导区是共刺激信号传导区。在某些实 施方式中, 共刺激区包含至少一个共刺激分子, 其可以提供最佳淋巴 细胞激活。本文使用的“共刺激分子”是指淋巴细胞对抗原的有效应 答所需的除抗原受体或其配体之外的细胞表面分子。至少 一个共刺激 信号传导区可包含CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、或其组合。共刺激分子可以结合共刺激配体, 共刺激 配体是在细胞表面上表达的蛋白质, 其在结合其受体时产生共刺激应 答, 即实现当抗原结合其CAR分子时所提供的刺激的细胞 内应答。共刺激配体包括但不限于CD80、CD86、CD70、OX40L、4-1BBL、CD48、TNFRSF14和PD-L1。作为一个实例, 4-1BB配体(即4-1BBL) 可结合4-1BB(也称为“CD137”)以提供细胞内信 号, 其与CAR信 号联合诱导CAR<sup>+</sup>T细胞的效应细胞功能。U.S. 7, 446, 190中公开了包 含细胞 内结构域的CAR, 其细胞内结构域包含含有4-1BB、ICOS或 DAP-10的共刺激信号传导区(例 如, 在US7, 446, 190中, 编码4-1BB 的核苷酸序列如SEQ ID NO:15所示, 编码ICOS的核苷酸 序列如SEQ ID NO:16所示, 编码DAP-10的核苷酸序列如SEQ ID NO:17所示), 其全部内容 引入本文以供参考。在某些实施方式中, CAR的细胞内 结构域包含含有CD28多肽的共刺激 信号传导区。在某些实施方式中, CAR的细胞内结构域包含共刺激信号传导区, 其包含两种 共刺激分 子: CD28和4-1BB或CD28和OX40。

[0380] 4-1BB可以作为肿瘤坏死因子(TNF)配体并具有刺激活性。4-1BB多肽可以具有与 NCBI参考号为P41273或NP\_001552(SEQ ID NO:943)的序列至少约85%、约90%、约95%、约 96%、约97%、约98%、约99%或100%同源的氨基酸序列或其片段, 且/或可任选 地包含 至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。在某些实 施方式中, 本发明公开的 CAR的细胞内结构域中包含的4-1BB多肽 具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的氨基酸序 列。SEQ ID NO:943提供如下:

1 MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR  
61 TCDICRQCKG VFRIRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC  
[0381] 121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE  
181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG  
241 CSCRFPEEEEE GGCEL [SEQ ID NO:943]

[0382] 根据本发明公开的主题, “4-1BB核酸分子”是指编码4-1BB多 肽的多核苷酸。在某 些实施方式中, 编码包含在本发明公开的CAR 的细胞内结构域中的4-1BB多肽(SEQ ID NO: 943的氨基酸214-255) 的4-1BB核酸分子包含具有如下所提供的SEQ ID NO:962所示序列 的核酸。

AAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAA

[0383] GAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG [SEQ ID NO: 962]

[0384] OX40多肽可以具有与NCBI参考号为P43489或NP\_003318 (SEQ ID NO:944)的序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%同源的氨基酸序列或其片段,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。

[0385] SEQ ID NO:944提供如下:

1 MCVGARRLGR GPCAAALLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN GMVSRCSRSQ

61 NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSEKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK

[0386] 121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD PPATQPQETQ

181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL

241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [SEQ ID NO:944]

[0387] 根据本发明公开的主题,“OX40核酸分子”是指编码OX40多肽的多核苷酸。

[0388] ICOS多肽可以具有与NCBI参考号为NP\_036224 (SEQ ID NO:945)的序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%同源的氨基酸序列或其片段,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。

[0389] SEQ ID NO:945提供如下:

1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQ

61 ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYFYCN LSIFDPPEFK

[0390] 121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY

181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [SEQ ID NO: 945]

[0391] 根据本发明公开的主题,“ICOS核酸分子”是指编码ICOS多肽的多核苷酸。

[0392] CTLA-4是由活化的T细胞表达的抑制性受体,其在由相应的配体(分别为CD80和CD86;B7-1和B7-2)接合时介导活化的T细胞抑制或无反应性(anergy)。在临床前和临床研究中,尽管通过系统性抗体输注引起的CTLA-4阻断增强了内源性抗肿瘤应答,但在临床环境中具有显著的不可预见的毒性。

[0393] CTLA-4包含细胞外V结构域、跨膜结构域和胞质尾区。已经表征了编码不同亚型的替代剪接变体。膜结合亚型作为通过二硫键互连的同源二聚体起作用,而可溶性亚型则作为单体起作用。细胞内结构域类似于CD28的结构域,因为其没有内在的催化活性并且包含能够结合PI3K、PP2A和SHP-2的一个YVKM基序和一个能够结合包含SH3的蛋白质的富含脯氨酸的基序。CTLA-4在抑制T细胞应答中的一种作用似乎直接通过TCR-近端信号传导蛋白比如CD3和LAT的SHP-2和PP2A去磷酸化。CTLA-4也可通过与CD28竞争CD80/86结合而间接影响信号传导。CTLA-4也已显示与PI3K、CD80、AP2M1和PPP2R5A结合和/或相互作用。

[0394] 根据本发明公开的主题,CTLA-4多肽可具有与UniProtKB/Swiss-Prot参考号为P16410.3 (SEQ ID NO:946)至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的(本文中的同源性可使用标准软件如BLAST或FASTA确定)氨基酸序列或其片段,且/或可任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。

[0395] SEQ ID NO:946提供如下:

1 MACLGQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY  
 61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR  
 [0396] 121 AMDTGLYICK VELMYPPYY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL  
 181 LTAVSLSKML KKRSPITTGV YVKMPTEPE CEKQFQPYFI PIN [SEQ ID NO:946]

[0397] 根据本发明公开的主题,“CTLA-4核酸分子”是指编码CTLA-4 多肽的多核苷酸。

[0398] PD-1是与表达在内源性巨噬细胞和树突细胞上的其相应配体 PD-L1和PD-L2接合时活化T细胞的负免疫调节剂。PD-1是268个 氨基酸的I型膜蛋白。PD-1具有两种配体PD-L1和PD-L2,它们是 B7家族的成员。该蛋白质的结构包含细胞外IgV结构域,其后是跨 膜区和细胞内尾区。细胞内尾区包含位于免疫受体酪氨酸类抑制基序 和免疫受体酪氨酸类开关基序的两个磷酸化位点,PD-1负调节TCR 信号。SHP-1和SHP-2磷酸酶在配体结合时结合PD-1的细胞质尾部。PD-L1的上调是肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的一种机制。在临床前和 临床试验中,通过拮抗性抗体引起的PD-1阻断诱导由宿主内源性免 疫系统介导的抗肿瘤反应。

[0399] 根据本发明公开的主题,PD-1多肽可以具有与NCBI参考号为 NP\_005009.2 (SEQ ID NO:947) 的序列至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列或其 片段,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性 氨基酸替换。

[0400] SEQ ID NO:947提供如下:

1 MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFELDSPDR PWNPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS  
 61 ESFVLNWMYR SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT  
 121 YLCGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS  
 [0401] 181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP  
 241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [SEQ ID  
 NO:947]

[0402] 根据本发明公开的主题,“PD-1核酸分子”是指编码PD-1多肽 的多核苷酸。

[0403] 淋巴细胞活化蛋白3(LAG-3)是免疫细胞的负免疫调节剂。LAG-3属于免疫球蛋白(Ig)超家族,并且含有4个胞外Ig样结构 域。LAG3基因含有8个外显子。序列数据、外显子/内含子组成和染 色体定位都表明LAG3与CD4的密切关系。LAG3也被称为CD223 (分化簇223)。

[0404] 根据本发明公开的主题,LAG-3多肽可以具有与 UniProtKB/Swiss-Prot参考号为 P18627.5 (SEQ ID NO:948) 至少约 85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100% 同源的氨基酸序列,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至 多三个保守性氨基酸替换。

[0405] SEQ ID NO:948提供如下

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEPV VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG  
61 VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV  
121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR  
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG  
[0406] 241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP  
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSAQAGT YTCHIHLEQ QLNATVTLAI ITVTPKSEGS  
361 PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL  
421 LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP  
481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [SEQ ID NO:948]

[0407] 根据本发明公开的主题,“LAG-3核酸分子”是指编码LAG-3多肽的多核苷酸。

[0408] 自然杀伤细胞受体2B4 (2B4) 介导NK细胞和T细胞亚群上的非MHC限制性细胞杀伤。到目前为止,2B4的功能仍在研究中,其中2B4-S亚型被认为是激活受体,2B4-L亚型被认为是免疫细胞的负免疫调节剂。2B4在结合其高亲和力配体CD48时变得契合。2B4含有酪氨酸类开关基序,这是一种允许蛋白质与各种磷酸酶结合的分子开关。2B4也被称为CD244(分化簇244)。

[0409] 根据本发明公开的主题,2B4多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot参考号为Q9BZW8.2(SEQ ID NO:949)至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列或其片段,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。

[0410] SEQ ID NO:949提供如下:

1 MLGQVVTLIL LLLKQVYQ GK GCGSADHV V SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ  
61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT  
121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLQ GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG  
[0411] 181 NLTYLDEEVD INGHTYTCN VSNPVSWE SH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIIVLSAL  
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI  
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR  
361 KELENFDVYS [SEQ ID NO:949]

[0412] 根据本发明公开的主题,“2B4核酸分子”是指编码2B4多肽的多核苷酸。

[0413] 在T细胞激活期间诱导B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)表达,并且BTLA保持在Th1细胞上表达而不在Th2细胞上表达。与PD1和CTLA4一样,BTLA与B7同源物B7H4相互作用。然而,与PD-1和CTLA-4不同的是,BTLA通过与肿瘤坏死家族受体(TNF-R)的相互作用表现T细胞抑制,而不仅仅是细胞表面受体的B7家族。BTLA是肿瘤坏死因子(受体)超家族成员14(TNFRSF14)的配体,也称为疱疹病毒侵入介体(HVEM)。BTLA-HVEM复合物负调节T细胞免疫应答。已显示BTLA活化抑制人CD8<sup>+</sup>癌症特异性T细胞的功能。BTLA也称为CD272(分化簇272)。

[0414] 根据本发明公开的主题,BTLA多肽可具有与UniProtKB/Swiss-Prot参考号为Q7Z6A9.3(SEQ ID NO:950)至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%同源的氨基酸序列或其片段,且/或可以任选地包含至多一个或至多两个或至多三个保守性氨基酸替换。

[0415] SEQ ID NO:950提供如下:

[0416]

1 MKTLPAMLTG GKLFVVFLLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV  
61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ  
121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR  
181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS  
241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [SEQ ID  
NO:950]

[0417] 根据本发明公开的主题,“BTLA核酸分子”是指编码BTLA多肽的多核苷酸。

[0418] 在某些实施方式中,CAR包含与人FcRL5特异性地结合的细胞外抗原结合区、包含CD28多肽的跨膜结构域、以及包含CD3 $\zeta$ 多肽和共刺激信号传导区的细胞内结构域,该共刺激信号传导区包含CD28多肽,如图9所示。如图9所示,CAR还包含共价接合至细胞外抗原结合结构域的5'端的信号肽或前导序列。信号肽包含CD8多肽。

[0419] 在某些实施方式中,本发明公开的主题的CAR还可包含用于在人细胞中表达核酸序列的诱导型启动子。用于表达CAR基因的启动子可以是组成型启动子,比如泛素C(UbiC)启动子。

[0420] 本发明公开的主题还提供编码本文所述的FcRL5靶向的CAR或其功能部分的分离的核酸分子。在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的FcRL5靶向的CAR,其包含与人FcRL5特异性地结合的scFv、包含CD28多肽的跨膜结构域、以及包含CD3 $\xi$ 多肽和共刺激信号传导区的细胞内结构域,该共刺激信号传导区包含CD28多肽。在某些实施方式中,scFv是全人scFv。在某些实施方式中,scFv是鼠scFv。在某些非限制性实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下提供的SEQ ID NO:951所示序列的核酸:

[0421]

ATGGCTCTCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGTGTGAAGCTG  
CAGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCGGAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCT  
ACTTTTCAGTATCTTTGGATTGCACTGGGTTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGCATAC  
ATTAGTGGTGACAGTAATACCATCTACTATGCAGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC  
AATCCCAAGAACACCCTGTTTCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGT  
GCAAGAAATAGCTACTATGCTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA  
GGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCTGACATTGAGCTCACCCAGTCTCCAGCAATC  
ATGTCTGTATCTCCAGGTGAAAAGGTACCATGACCTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTGAGTTCCAGTTAC  
TTGCACTGGTACCAGCAGAGGTGAGGTGCCTCCCCCAAAATCTGGATTTATAGCACATCCAACCTTGGCT  
TCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGACTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGTGTG  
GAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGTTACCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGG  
ACCAAGCTGGAGATCGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCGGCCGCAATTGAAGTTATGTAT  
CCTCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGT  
CCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCTGGCT  
TGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTG  
CACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCC  
CCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTAC  
CAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGAC  
AAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTAC  
AATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG  
GGCAAGGGGACGATGGCCTTTACCAGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTAC



ATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA [SEQ ID NO:951]。具有SEQ ID NO:951 的核苷酸序列的分离的核酸分子编码包含鼠scFv、包含CD28多肽的跨膜结构域、以及包含CD3 $\xi$ 多肽和共刺激信号传导区的细胞内结构域的FcRL-5-靶向的CAR,其中鼠scFv包含:包含具有SEQ ID NO:915所示序列的氨基酸的重链可变区、包含具有SEQ ID NO:917 所示序列的氨基酸的轻链可变区、以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:897的氨基酸序列的接头,该共刺激信号传导区包含CD28多肽。

[0422] 在另一具体非限制性实例中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:952所示序列的核酸:

```
ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACGTCCA
ACTGCAGGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCGAACTCTCTGTACAGCCTCTGG
ATTCACTTTCAGTAGCTTTGGAATGCACTGGGTTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCG
ATACATTAGTAGTGCGAGTAATAACATCTACTTTGCGGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG
AGACAATCCCAAGAACACCCTGTTCTCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGATCGGAATACTACGGTAGTAGCCATATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT
CTCCTCAGGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCTGACATTGAGCTCACCCA
GTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGT
GGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACCACTGATTTACTCGGCAAC
CTACCGGAACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT
[0423] CACTAACGTGCAGTCTAAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAACAATATAACAGGTATCCGTACACGTC
CGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGATCGAACAAAACCTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCGGCCGCAATTGA
AGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAA
ACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGG
AGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAG
CAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCA
GCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGAGCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGC
CCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGA
TGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA
AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGA
GCGCCGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGA
```

[0424] CGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA [SEQ ID NO:952]。具有SEQ ID NO:952的核苷酸序列的分离的核酸分子编码包含鼠scFv、包含CD28多肽的跨膜结构域、以及包含CD3 $\xi$ 多肽和共刺激信号传导区的细胞内结构域的FcRL-5-靶向的CAR,其中鼠scFv包含:包含具有SEQ ID NO:919所示序列的氨基酸的重链可变区、包含具有SEQ ID NO:921 所示序列的氨基酸的轻链可变区、以及位于链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:897的氨基酸序列的接头,该共刺激信号传导区包含CD28多肽。

[0425] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:953所示序列的核酸:

[0426]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
TGAAACCGATACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCTCCTATGTGC  
TGACTCAGCCACCCTCAGTGTGCTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACA  
TTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATTATG  
ATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGA  
CCATCAGCAGGGTCTGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTGCTGAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATT  
ATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGTCTTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCG  
GCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGACTGGGGGAGGCTTGGTCA  
AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCCTCTGGATTACCGTCTAGTACTACTACATGAGCT  
GGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTTTCATACATTAGTGGTAGTGGTAATAGCATAT  
ACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGC  
AAATGACCAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCTACTAAATTCGATTACT  
GGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAC  
CAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCGTGCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGG  
GGGGCGCAGTGACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCCTGGCCGGGA  
CTTGTGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTTACTGCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCC  
TGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCC  
GATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCG

CGTACCAGCAGGGGCCAGAACCCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGATACGATGTTT  
TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCCTCAGGAAGGCC  
TGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCC  
GGAGGGGCAAGGGGCGACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCC  
TTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGA  
CAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGA  
GCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAG  
GTTTGCCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAA  
GTTTCAGATCAAGGTGAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAG  
TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGT  
AAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTT  
TCTAGAGAACCATCAGATGTTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACT  
AACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACA  
ACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCTCGATTGACTGAGTCGCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACC  
TCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACC  
CGTCAGCGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTTGGTTTTTTTTTCTTAAGTATTTA  
CATTAAATGGCCATAGTACTTTAAAGTTACATTGGCTTCTTGAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTG  
TCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATCTCCATTGGCTTCTACTTTTTCTTTTATTTTTTTTTGT  
CCTCTGCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTT  
TAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAAACCAGGGTGACCTTGAAGTCA  
IGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCATTTTTGGTATATT  
GATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTGACTGTGAAAATGTGTGTAT  
GGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGATGTGTGTGT  
TGIGACTGTGTCTATGTGTATGACTGT  
GTTGTGAAAAAATATTCTATGGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTGAGGTTGGTTTTTGAGA  
CAGAGTCTTTCACTTAGCTTGAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGG  
CGTTACCCAACCTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCG  
CACCAGTCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCT  
TACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATA  
GTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATC  
CGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTACCGTCTATCACCAGAA  
ACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTGATGATAATAATGGTTT  
CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATAC  
ATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGA  
GTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCTGTTTTTG  
CTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCG  
AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCA  
CTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTAICCCGIATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCC  
GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCAAGAAAAGCATCTTACGGATGGCA  
TGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGTG

[0428]

CAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTG  
ATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAA  
TGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAG  
ACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATIG  
CTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGC  
CCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCG  
CTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGA  
TTGATTTAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCA  
AAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTT  
GAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTT  
GTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAA  
ATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACC  
TCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACT  
CAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTTCGGGCTGAACGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCT  
TGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCG  
AAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTC  
CAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTT  
TGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGG  
CCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTTGATTCTGTGGATAACCGTATTA  
CCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGG  
AAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGC  
ACGACAGGTTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATT  
AGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAAT  
TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCIAATACATCCC  
AAACTCAAATATATAAAGCATTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTT  
TTTTAACATTTAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTATAAGGGTTTCAATGT  
GCATGAATGCTGCAATATTCTGTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACT  
TAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTT  
GCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATT  
TTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTT  
TGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCAAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACA  
GCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGAT  
GGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGA  
ACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGC  
CCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCG  
CGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCTCCGATT  
GACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCTCTTGACAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGC  
TGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCG  
TCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTT  
ATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTACTAGTTAGCTA

ACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCCTGGGA  
GACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAAATCCCGATCGTTTAGGA  
CTCTTTGGTGACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTTC  
CCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGCTGCTGCAGC  
ATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATAATGGGCCCGGGCTAGACT  
GTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCG  
[0429] GTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGG  
CCGCGAGACGGCACCTTTAACCAGACCTCATCACCAGGTTAAGATCAAGGTCCTTTTACCTGGCCCCG  
CATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGG  
GTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAA  
CCTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCAIA  
TGGCCATATGAGATCTTATAATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAGCTTCCCTGACCCTGACATGACAAGA  
GTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGA  
CCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA [SEQ ID NO:953]。具有 SEQ ID

NO:953的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5-靶向的 CAR(指定为31FcRL5靶向的 BBz CAR),该CAR包含全人scFv(由SEQ ID NO:953的核苷酸207-998编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域,其中全人scFv包含:重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸;轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸;以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头,跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的137-207的CD8多肽,且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO:953的核苷酸270-998编码人scFv。SEQ ID NO:953的核苷酸1008-1220编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:953的核苷酸1221-1346编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:953的核苷酸1347-1685编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$ 多肽。SEQ ID NO:953的其它部分示于表232中。

[0430] 表232

[0431]

部分	SEQ ID NO: 953 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
抗-FcRL5 scFv 31	207..998	792
CD8a TM	1008..1220	213
4-1BB	1221..1346	126
CD3 $\zeta$	1347..1685	339
LTR	1965..2434	470
M13 fwd	3133..3149	17
AmpR 启动子	3624..3728	105
AmpR	3729..4589	861
ori	4760..5348	589
CAP 结合位点	5636..5657	22
lac 启动子	5672..5702	31
lac 操纵子	5710..5726	17
M13 rev	5734..5750	17
LTR	6159..6752	594
MMLV Psi	6815..7172	358
Gag (截短的)	7237..7653	417

[0432] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:954所示序列的核酸:

[0433]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
 GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
 GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
 TGGAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCAATTTTATGC  
 TGA CTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCACCCGCAGCAGTG  
 GCAGCATTGCCAGCAACTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCCCACCCTGTGATCT  
 ATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATCGACAGCTCCTCCAAC  
 CTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACTACTGTCAGTCTTATGATA  
 GCAGCAATTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTAGCG  
 GCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG  
 AGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATG  
 CTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTG  
 GTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAG  
 CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCTCTAACTACT  
 ACTACAACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGC

[0434]

CAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCGAGCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGT  
GCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGG  
CGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCAGTGGTTATCACCCCTTTACTGCAACAAACGGG  
GCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAG  
ATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGA  
GCGCAGAGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAG  
AGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGA  
ACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGA  
TGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGG  
ACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGGATCCGGATTAGT  
CCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAA  
GCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAA  
AGACCCACCTGTAGGTTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATA  
ACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTGAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGAT  
ATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA  
CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTC  
CAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG  
TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCA  
ATAAAAGAGCCCAACAACCCCTCACTCGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGT  
GTATCCAATAAACCCCTCTTGCAAGTTCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCT  
GAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTGGTTTTT  
TTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCTTGAATAAACATGG  
AGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCT  
TTTATTTTTTTTTTGICCTCTGTCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTT  
TGGTTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAACCCAGG  
GTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTAT  
CATTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTG  
TGAAAATGTGTGTAAGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTGCATGTGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATGTGTATGACTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
TGTGTGTGTGTGTGTGTTGTGAAAAATATTCTATGGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCA  
GGTTGGTTTTTTGAGACAGAGTCTTTCACCTAGCTTGAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGA  
CTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGCAAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAA  
TAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGAT  
GCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTG  
CTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTG  
TCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGACAGGTTTTTC  
ACCGTCATACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCA  
TGATAATAATGGTTTTCTTAGACGTGAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTT  
TATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAAT  
ATTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTT



[0435]

GCCTTCCTGTTTTTGGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCAC  
GAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTT  
TTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAG  
AGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGC  
ATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGG  
CCAACCTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATC  
ATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCA  
CGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCC  
GGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGG  
CTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGG  
GGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAAC  
GAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACT  
CATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTG  
ATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGA  
TCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGC  
TACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCA  
GAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAG  
CACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTC  
TTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGT  
GCACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAA  
GCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGC  
GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTTCGCCACCTCTGAC  
TTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCT  
TTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCIGATTCTG  
TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCG  
AGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATT  
ATTAATGCAGCTGGCAGCAGAGGTTTCCCGACTGAAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGA  
GTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTG  
TGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGT  
TTCTTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGA  
AGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAAATTTAAATGTTAATTCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTC  
TAAGGGTTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATCTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATAGATA  
AACGTGGAATTTACTTAGAGTTTCTGTCATTAAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGC  
TGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAAT  
TAGTTGATTTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCT  
TAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTGAGATCAAGGTCA  
GGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCA  
GGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCC  
GGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAG  
ATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCCTTATTTGAACCTAACCAATCAGTTCGCT



TCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTAIGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAAACCCCTCACTCGGGGC  
GCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGACAGTTGCATCC  
GACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTT  
TCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAA  
GCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTC  
GGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGTTCGGAACACCCG  
GCCGAACCCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAAT  
CCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAG  
AACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGT  
[0436] CTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATAIG  
GGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATC  
GCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACC  
TTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTC  
TTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTT  
GACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCTCCATCCGCCCGG  
TCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCT  
CTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAGTTCCCTGAC  
CCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAG  
CACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGA [SEQ ID NO:954]。

[0437] 具有SEQ ID NO:954的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5- 靶向的CAR (指定为39FcRL5靶向的BBz CAR), 该CAR包含全 人scFv (由SEQ ID NO:954的核苷酸207-1013 编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域, 其中全人scFv包含: 重链可变区, 其包含具有 SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸; 轻链可变区, 其包含具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸; 以及位于重链可变区与轻链可变区之间 具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头, 跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的137-207的CD8多肽, 且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO: 941的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943 的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO: 954的核苷酸207-1013编码人scFv。SEQ ID NO:954的核苷酸 1023-1235编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:954 的核苷酸1236-1361编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:954的核苷酸1362-1700编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$  多肽。SEQ ID NO:954的其它部分示于表233中。

[0438] 表233

[0439]	部分	SEQ ID NO: 954 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
	抗-FcRL5 scFv 39	207..1013	807
	CD8a TM	1023..1235	213
	4-1BB	1236..1361	126
	CD3ζ	1362..1700	339
	LTR	1980..2449	470
	M13 fwd	3148..3164	17
	AmpR 启动子	3639..3743	105
	AmpR	3744..4604	861
	ori	4775..5363	589
	CAP 结合位点	5651..5672	22
	lac 启动子	5687..5717	31
	lac 操纵子	5725..5741	17
	M13 rev	5749..5765	17
	LTR	6174..6767	594
	MMLV Psi	6830..7187	358
	gag (截短的)	7252..7668	417

[0440] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:955所示序列的核酸:

[0441] CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
 GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
 GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
 TGGAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCTGTCTG  
 TGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCIGGAAGCAGCT  
 CCAACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCT  
 ATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT  
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCC

[0442]

TGAGTGGTTATGTCTTCGGAAC TGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCG  
GCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAG  
GACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCTTCAGTGGTTACT  
ACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAATCAATCATAGTGGAA  
GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT  
CCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCCTGTACGAAGGTG  
GTTACCATGGTTGGGGTTCCTGGCTGTCTTCTGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCT  
CAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGC  
CCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACT  
TCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTA  
TCACCCCTTTACTGCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGAC  
CAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTG  
AACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATA  
ACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGA  
TGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGG  
CGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACC  
AGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAAC  
AGCCACTCGAGGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTT  
GACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAG  
TCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATT  
TTGCAAGGCATGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAAC  
AGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA  
TGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAG  
AACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTG  
CCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTC  
GCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCTCGAT  
TGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAATTGCATCCGACTTGTGGTCTCG  
CTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTACACATGCAGCA  
TGTATCAAAATTAATTTGGTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACA  
TTGGCTTCTTGAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTAT  
CTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTATTTTTTTTTGTCTCTGTCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGT  
TTGTTTGTGTTGTTGTTGGTTGGTTGGTTAAATTTTTTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGA  
CTATTAGCTACTCTGTAACCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACA  
TCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCATTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTG  
TGATTGTGTTTGTGTGTGTGACTGTGAAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTGTGT  
GTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCATGTGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATGTGTATGACTGTGTG  
TGAAAAATATTCTATGGTAGTGAGA  
GCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGTTGGTTTTTGGAGACAGAGTCTTTCACCTAGCTTGGAAATTCAC  
GGCCGTGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGCAGCACA  
TCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGCCCCGACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAG

[0443]

CCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCAT  
ATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACC  
CGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGG  
GAGCTGCAIGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTTCATACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATAC  
GCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAA  
ATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAAT  
AACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCC  
TTATTTCCCTTTTTTGCGCAITTTTGCCCTTCTGTTTTTGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAG  
ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTG  
AGAGTTTTGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTAT  
TATCCCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTGCGGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTG  
AGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCA  
TAACCATGAGTGATAAAGTGCAGGCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCG  
CTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCA  
TACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAAC TG  
GCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGAC  
CACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGT  
CTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGG  
GGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATT  
GGTAACTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACCTTCATTTTTAATTTAAAA  
GGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACT  
GAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCT  
GCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTT  
TTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAG  
GCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTG  
CTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGC  
GGTCGGGCTGAACGGGGGTTCTGTGCACACAGCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGAT  
ACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAA  
GCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTC  
CTGTGCGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTAT  
GGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCT  
TTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCC  
GCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGC  
CTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCA  
GTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTC  
CGGCTCGTATGTTGTTGTTGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATT  
ACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTTGACTTGT  
TCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAATGTTAATTCATTTT  
AAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAA  
AGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAATTTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCT

CAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATATATGC  
CAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCC  
ACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGA  
ATAGAAAAGTTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG  
GTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATA  
TCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCT  
CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTA  
TTTGAACATAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAG  
AGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCA  
ATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGAT  
TGACTACCCGTGACGCGGGGTCTTTTCAATTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGAC  
CACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTA  
TGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTG  
GAACTGACGAGTTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTT  
GTGGCCCCGACCTGAGTCCTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGA  
TATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTT  
TGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGTCTGCAGCATCGTTCTGTGTGTCTCTGTCTGACTGTG  
TTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGT  
CACTGGAAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC  
TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC  
ATCACCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCTACATC  
GTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCTCCG  
CCTCCTCTTCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCCTCC  
CTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCC  
CCGCCCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCAC  
TTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTG

GACCGA [SEQ ID NO:955]。具有SEQ ID NO:955的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5-靶向的CAR(指定为69FcRL5靶向的BBz CAR),该CAR包含全人scFv(由SEQ ID NO:955的核苷酸207-1037 编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域,其中全人scFv包含:重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸;轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸;以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头,跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的137-207的CD8多肽,且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO:955的核苷酸207-1037编码人scFv。SEQ ID NO:955的核苷酸1047-1259编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:955的核苷酸1260-1385编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:955的核苷酸1386-1724编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$ 多肽。SEQ ID NO:955的其它部分示于表234中。

[0445] 表234

[0446]

部分	SEQ ID NO: 955 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
抗-FcRL5 scFv 69	207..1037	831
CD8a TM	1047..1259	213
4-1BB	1260..1385	126
CD3 $\zeta$	1386..1724	339
LTR	2004..2473	470
M13 fwd	3172..3188	17
AmpR 启动子	3663..3767	105
AmpR	3768..4628	861
ori	4799..5387	589
CAP 结合位点	5675..5696	22
lac 启动子	5711..5741	31
lac 操纵子	5749..5765	17
M13 rev	5773..5789	17
LTR	6198..6791	594
MMLV Psi	6854..7211	358
gag (截短的)	7276..7692	417

[0447] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:956所示序列的核酸:

[0448]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCTCTAGACTGCCA  
TGGAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAAATTTTATGC  
TGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCACCCGCAGCAGTG  
GCAGCATTGCCAGCAACTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGCAGTGCCCCACCCTGTGATCT  
ATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATCGACAGCTCCTCCA  
CTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACTACTGTCTAGTCTTATGATA  
GCAGCAATGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCG  
GCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG  
GCTTGGTACAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATG  
AAATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGA  
GTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGA  
ACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCACGCTGGGACTACG  
GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAG  
CGCCGCGACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCC  
GGCCAGCGGCGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGCTGGACTTCGCTGTGATATCTACATCTGGGCGC  
CCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTACTGCAACAAACGGGGCA  
GAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATG  
GCTGTAGCTGCCGATTTCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAAC TGAAGTTCAGCAGGAGCG  
CAGAGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGG  
AGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACC  
CTCAGGAAGGCCTGTACAATGAAC TGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGA  
AAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACA  
CCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGGATCCGGATTAGTCCA  
ATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCC  
TATAGAGTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGA  
CCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATACT  
GAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATC  
TGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAG  
GATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAG  
CCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGC  
CTTATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGTCCCCGAGCTCAATA  
AAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTA  
TCCAATAAACCCCTCTTGAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAG  
TGATTGACTACCCGTACGCGGGGTCTTTACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTTGGTTTTTTTT  
CTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCCTTGAAATAAACATGGAGT  
ATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTAAAGATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTT  
ATTTTTTTTTGTCTCTGTCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG  
TTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAACCCAGGGTG



[0449]

ACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCAT  
TTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTGACTGTGA  
AAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
CATGTGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATGTGTATGACTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTGTGTGTGTGTGTTGTGAAAAATATTCTATGGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGT  
TGGTTTTTGTAGACAGAGTCTTTCACCTAGCTTGGAAATCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTG  
GGAAAACCTGGCGTTACCCAACCTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAG  
CGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCG  
GTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTC  
TGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCT  
GCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTTTACC  
GTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGA  
TAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTAT  
TTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATT  
GAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTATTCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCC  
TTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAG  
TGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTC  
CAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGC  
AACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATC  
TTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCA  
ACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATG  
TAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGA  
TGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGC  
AACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTG  
GCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGC  
CAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAA  
ATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCAT  
ATATACTTTAGATTGATTTAAACCTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATA  
ATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCA  
AAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGCTAC  
CAGCGGTGGTTTTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAG  
CGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC  
CGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCACTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTA  
CCGGGTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGCA  
CACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCG  
CCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCA  
CGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGGGTTTTGCCACCTCTGACTTG  
AGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTT  
TACGGTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGG  
ATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGT



[0450]

CAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGGTTGGCCGATTTCATT  
AATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTT  
AGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGA  
GCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTC  
CTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGC  
TAAGCCAGCTTTTTTTTAAACATTTAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTCATAA  
GGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAAATAAAAAATAGATAAAC  
GTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCCCTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGA  
GCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAG  
TTGATTTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGCAAGCTAGCTTAA  
GTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCAGATCAAGGTCAGGA  
ACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGG  
CCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGC  
TCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATG  
TTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCT  
CGCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCACAAACCCCTCACTCGGGGCGCC  
AGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGAGTTGCATCCGAC  
TTGTGGTCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCA  
TTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCT  
GGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGT  
ACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGTTTCGGAACACCCGGCC  
GCAACCCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAAATCCC  
GATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAAC  
CTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTT  
GTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTGTCTGTCTGCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAAATATGGGC  
CCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCT  
CACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTT  
AACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCAGGTTAAGATCAAGGTCTTT  
TCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGAC  
CCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCTCCATCCGCCCGCTCT  
CTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTA  
GGCGCCCCCATAATGGCCATAATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCT  
GACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCAC  
GAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA [SEQ ID NO:956]。

[0451] 具有SEQ ID NO:956的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5- 靶向的CAR (指定为104FcRL5靶向的BBz CAR), 该CAR包含全 人scFv (由核苷酸207-1010编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域, 其中全人scFv包含:重链可变区, 其包含具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸;轻链可变区, 其包含具有SEQ ID NO:215所示序列的 氨基酸;以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307 的氨基酸序列的接头, 跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的 137-207的CD8多肽, 且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941的 氨基酸

52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸 214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO:956的核苷酸207-1010编码人scFv。SEQ ID NO:956的核苷酸1020-1232编码 包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:956的核苷酸 1233-1358编码 包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO: 956的核苷酸1359-1697编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$ 多肽。SEQ ID NO:956的其它部分示于表235中。

[0452] 表235

[0453]

部分	SEQ ID NO: 956 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
抗 FcRL5 scFv 104	207..1010	804
CD8a TM	1020..1232	213
4-1BB	1233..1358	126
CD3 $\zeta$	1359..1697	339
LTR	1977..2446	470
M13 fwd	3145..3161	17
AmpR 启动子	3636..3740	105
AmpR	3741..4601	861
ori	4772..5360	589
CAP 结合位点	5648..5669	22
lac 启动子	5684..5714	31
lac 操纵子	5722..5738	17
M13 rev	5746..5762	17
LTR	6171..6764	594
MMLV Psi	6827..7184	358
gag (截短的)	7249..7665	417

[0454] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:957所示序列的核酸:

[0455]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
TGGAACCGATACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCTCCTATGTGC  
TGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAGAT  
TGACGAATAAATATGTTTCTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAGTCCCTGTGTTGGTCATCTATGAGG  
ATGCCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGCGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGA  
CCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGTCTGAATATTACTGTGAGCGTGGGACAGCAGTGTGGTGG  
TTTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCT  
CTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGC  
CTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACITGGG  
TCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGTATAGGCT  
ATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAA  
TGAACAGTCTGAGAGATGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGACCGAGGGGGGGGAGTTATCG  
TTAAGGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGGCCGCACCCACCA  
CGACGCCAGCGCCGCGACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGAGCCCCGTGTCCCTGCGCCCAG  
AGGCGTGCCGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACA  
TCTGGGCGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAACA  
AACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAG  
AGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCA  
GCAGGAGCGCAGAGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGAC  
GAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAA  
GGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA  
TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCA  
CCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGGATCCGG  
ATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCA  
GCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGG  
AATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAA  
TACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA  
CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG  
GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGAT  
GCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATG  
ACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCG  
AGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGT

[0456]

ACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTC  
TCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGCTTTTACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTTG  
GTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCCTTGAAATAA  
ACATGGAGTATTCAGAATGTGTCAATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACT  
TTTTCTTTTATTTTTTTTTTGTCTCTGTCTCCATTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG  
GTTGGTTGGTTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAA  
CCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATG  
AGCTATCATTTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG  
TGA CTGTGAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTGTGTGTGCATG  
TG  
GTG  
TCGTGACTGGGAAAACCCGTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGAGCAGCATCCCCCTTCGCCAGCTG  
GCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCG  
CCTGATGCGGTATTTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTAC  
AATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACG  
GGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAG  
GTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTA  
ATGTGATGATAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTA  
TTTGTTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTATAAATGCTTC  
AATAATATTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGG  
CATTTTGCCTTCTGTTTTTTGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGG  
GTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAG  
AACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCG  
GGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCCAGTCACAG  
AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA  
CTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGG  
GGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTG  
ACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAG  
CTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCC  
TTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG  
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGG  
ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAG  
TTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCC  
TTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAG  
AAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAC  
CACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCT  
TCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACT  
CTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT  
CGTGTCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGG

[0457]

GTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATT  
GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAG  
GAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTTCGCCACC  
TCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGA AAAACGCCAGCAACG  
CGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGCGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTG  
ATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGC  
GCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGC  
CGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTA  
ATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTG  
GAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTT  
AGGAGTTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCG  
GGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTT  
ATTTTCATAAGGGTTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAA  
TAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATG  
CGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTA  
GTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGAAG  
CTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCA  
AGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTCCCC  
GGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCC  
TGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAAC  
CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCCTGTGCTTATTTGAACTAACCAATCAG  
TTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACT  
CGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTT  
GCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGG  
GGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGG  
AGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCC  
TGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGTTTCGGAA  
CACCCGCGCCGAACCCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCC  
TAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGA  
GACGAGAACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGCTCGAATTTTGTCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCC  
GCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAA  
AATATGGGCCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAGATGTGAG  
CGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGG  
CCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATC  
AAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTG  
GCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCTCCATCC  
GCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT  
CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCCCTTGTA AACTTC  
CCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTA  
GTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA[SEQ ID

NO:957]。具有SEQ ID NO:957的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5-靶向的CAR(指  
定为105FcRL5靶向的BBz CAR),该CAR 包含全人scFv(由核苷酸207-1019编码)、跨膜结构

域、以及细胞内结构域,其中全人scFv包含:重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:220 所示序列的氨基酸;轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸;以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头,跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960 的137-207的CD8多肽,且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941 的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO:957的核苷酸207-1019编码人scFv。SEQ ID NO:957的核苷酸1029-1241编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:957的核苷酸1242-1367编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:957的核苷酸1368-1706编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$ 多肽。SEQ ID NO:957的其它部分示于表236中。

[0458] 表236

部分	SEQ ID NO: 957 的核苷酸	核苷酸数目
	序列位置	
抗 FcRL5 scFv 105	207..1019	813
CD8a TM	1029..1241	213
4-1BB	1242..1367	126
CD3 $\zeta$	1368..1706	339
LTR	1986..2455	470
M13 fwd	3154..3170	17
AmpR 启动子	3645..3749	105
AmpR	3750..4610	861
ori	4781..5369	589
CAP 结合位点	5657..5678	22
lac 启动子	5693..5723	31
lac 操纵子	5731..5747	17
M13 rev	5755..5771	17
LTR	6180..6773	594
MMLV Psi	6836..7193	358
gag (截短的)	7258..7674	417

[0460] 在某些实施方式中,分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:958所示序列的核酸:

[0461]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
TGGAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGC  
TGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGCGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAACCACT  
CCAACATCGGAAGTAATACTGTACACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGGACGGCCCCCAAACCTCTCATCT  
ATAATAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT  
CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTACATATTCCTGTGCAACATGGGATGACAGCC  
TGAGTGGTGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTAGCG  
GCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG  
AGGTGAAGAAGCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATG  
CTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTG  
GTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAG  
CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCCGCCT  
ACGGTGACTACGAGTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGG  
CCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCCTGT  
CCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCT  
GTGATATCTACATCTGGGCGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCTCTGTCAGTGGTTATCACC  
TTTACTGCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTAC  
AAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAACTGA  
GAGTGAAGTTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGC  
TCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGGG  
GAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGG  
CCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC  
TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCAC  
TCGAGGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCA  
ACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCA



[0462]

GAAAAAGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAA  
GGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGA  
ATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAAC  
AGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA  
TGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAA  
GGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGC  
TTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCTCGATTGACTG  
AGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTT  
CTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTACGCGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATC  
AAAATTAATTTGGTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCT  
TCCTTGAAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATCTCCAT  
TGGCTTTCTACTTTTTCTTTATTTTTTTTTTGTCCTCTGCTTCCATTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTTTGT  
GCTACTCTGTAACCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAG  
ATTACAGGTATGAGCTATCATTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTGATTG  
TGTTTGT  
GAGT  
TGT  
GCTCCGGCTCAGGTGTGAGTTGGTTTTTGTAGACAGAGTCTTTCAGTTAGCTTGAATTCAGTGGCCGT  
CGTTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCGTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGACGACATCCCC  
TTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCAGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAA  
TGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTG  
CACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGA  
CGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTG  
CATGTGTGAGAGGTTTTACCGTCATACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTAT  
TTTTATAGGTTAATGTGATGATAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGC  
GCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCC  
GATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCTTATTC  
CCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCCGTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTG  
AAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTT  
TTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCC  
GTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACT  
CACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCA  
TGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTT  
TGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAA  
ACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAAC  
TACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTC  
TGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCG  
GTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTC  
AGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATTGGTAAC



[0463]

TGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCT  
AGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGT  
CAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC  
AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGA  
AGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACC  
ACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCA  
GTGGCGATAAGTCTGTCTTACC GGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGG  
GCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTAC  
AGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCA  
GGGTCCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTCTG  
GGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCTGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAA  
ACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTTG  
CGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCC  
GAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACGCCTCTCC  
CCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGC  
GCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTC  
GTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCA  
AGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTTGACTTGTCTATG  
CCCTAGGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAAACATTTAAATGTTAATTCATTTTAAATGC  
ACAGATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCTGTATTACCAAAGCTAG  
TATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCTTCTCAGTTG  
ACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCA  
TATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGT  
AGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAA  
AAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGC  
AGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG  
GTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAG  
TTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAA  
CTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCA  
CAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAAC  
CCTCTTGCAATTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTA  
CCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGA  
CCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTG  
ATTTTATGCGCCTGCGTCCGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGT  
ACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCC  
CGACCTGAGTCTTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATAITGT  
GTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTTCCCGCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGAC  
CGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTG  
TATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGG  
AAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGC

TCTGCAGAATGGCCAACCTTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACC  
 CAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCCTACATCGTGACC  
 TGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCTCCGCCTCCT  
 [0464] CTTCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTAT  
 CCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCC  
 CTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAG  
 GCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA

[SEQ ID NO:958]。具有SEQ ID NO:958的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5-靶向的CAR (指定为109FcRL5靶向的BBz CAR)，该CAR包含全人scFv (由核苷酸207-1031编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域，其中全人scFv包含：重链可变区，其包含具有SEQ ID NO:236所示序列的氨基酸；轻链可变区，其包含具有SEQ ID NO:235所示序列的氨基酸；以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头，跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的137-207的CD8多肽，且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO: 957的核苷酸207-1031编码人scFv。SEQ ID NO:958的核苷酸 1041-1253编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:958 的核苷酸1254-1379编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:958的核苷酸1380-1718编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$  多肽。SEQ ID NO:958的其它部分示于表237中。

[0465] 表237

	部分	SEQ ID NO: 958 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
	抗-FcRL5 scFv 109	207..1031	825
[0466]	CD8a TM	1041..1253	213
	4-1BB	1254..1379	126
	CD3 $\zeta$	1380..1718	339
	LTR	1998..2467	470
	M13 fwd	3166..3182	17
	AmpR 启动子	3657..3761	105
	AmpR	3762..4622	861
	ori	4793..5381	589
[0467]	CAP 结合位点	5669..5690	22
	lac 启动子	5705..5735	31
	lac 操纵子	5743..5759	17
	M13 rev	5767..5783	17
	LTR	6192..6785	594
	MMLV Psi	6848..7205	358
	gag (截短的)	7270..7686	417

[0468] 在某些实施方式中，分离的核酸分子包含具有以下所提供的SEQ ID NO:959所示

序列的核酸：

[0469]

CCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTA  
GAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  
GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCA  
TGGAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCGATGTTGTGA  
TGA CTCAGTCTCCACCCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCACCTGCAGGTCTAGTC  
AGAGCCTCCTGGAAAGAAATGCATACAAC TACTTGGATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGACAGTCTCCAC  
AGCTCCTGATCTACTTGGGTTCTAATCGGGCCGCCGGGGTCCCTGACAGGTTT CAGTGGCAGTGGATCAG  
GCAGAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGCCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAG  
CTCTACAAGCTCCGTTTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTTCTAGAGGTGGTGGTG  
GTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG  
GGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCA  
GCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTA  
GTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA  
ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATGGG  
GCCCCGTTT CAGGATGCTTTTGATACTTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGGCCGCAC  
CCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCCTGTCCCTGC  
GCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATA  
TCTACATCTGGGCGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACT  
GCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTA  
CTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGA

[0470]

[illegible]

[0471]

ATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACA  
ACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACG  
AGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTA  
CTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCT  
CGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCA  
TTGCGAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAA  
CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAG  
ACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGA  
AGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACC  
CCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAA  
AAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA  
CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACCTTCA  
AGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCG  
ATAAGTCGTGTCTTACC GGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAA  
CGGGGGGTTCTGTGCACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTG  
AGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCTG  
GAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTTT  
GCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCA  
GCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGCGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTGCGTTAT  
CCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA  
CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGC  
GTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACG  
CAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGT  
TGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTT  
GCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTTGTTCTATGCCCTAG  
GGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAATGTAAATCCATTTTAAATGCACAGAT  
GTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAA  
TAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAAAGTTTCTTCTCAGTTGACAACA  
TAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAA  
TTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTT  
GGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTC  
AGATCAAGGTGAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCC  
TGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGC  
AGTTCTTCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTA  
GAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC  
AATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCC  
CTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCTCTT  
GCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTC  
AGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACC  
ACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCGTGTCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTA

[0472]

TGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGT  
TCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCT  
GAGTCCTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTG  
GTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGC  
CGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTG  
TCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACCTGGAAAGAT  
GTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCA  
GAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCAGGTT  
AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAA  
GCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCT  
CCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCC  
CTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTA  
AACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTC  
TACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGA [SEQ

ID NO:959]。具有SEQ ID NO:959的核苷酸序列的分离的核酸分子编码FcRL-5-靶向的CAR(指定为117FcRL5靶向的BBz CAR),该CAR包含全人scFv(由SEQ ID NO:959的核苷酸207-1025编码)、跨膜结构域、以及细胞内结构域,其中全人scFv包含:重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:268所示序列的氨基酸;轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:267所示序列的氨基酸;以及位于重链可变区与轻链可变区之间具有SEQ ID NO:307的氨基酸序列的接头,跨膜结构域包含具有SEQ ID NO:960的137-207的CD8多肽,且细胞内结构域包含含有SEQ ID NO:941的氨基酸52-163的CD3 $\xi$ 多肽以及包含具有SEQ ID NO:943的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号传导区。SEQ ID NO:959的核苷酸207-1025编码人scFv。SEQ ID NO:959的核苷酸1035-1247编码包含在跨膜结构域中的CD8多肽。SEQ ID NO:959的核苷酸1248-1373编码包含在细胞内结构域中的4-1BB多肽。SEQ ID NO:959的核苷酸1374-1712编码包含在细胞内结构域中的CD3 $\zeta$ 多肽。SEQ ID NO:959的其它部分示于表238中。

[0473] 表238

[0474]	部分	SEQ ID NO: 959 的核苷酸 序列位置	核苷酸数目
	抗-FcRL5 scFv 117	207..1025	819
	CD8a TM	1035..1247	213
	4-1BB	1248..1373	126
	CD3 $\zeta$	1374..1712	339
	LTR	1992..2461	470
	M13 fwd	3160..3176	17
	AmpR 启动子	3651..3755	105
	AmpR	3756..4616	861
	ori	4787..5375	589
	CAP 结合位点	5663..5684	22
	lac 启动子	5699..5729	31
	lac 操纵子	5737..5753	17
	M13 rev	5761..5777	17
	LTR	6186..6779	594
	MMLV Psi	6842..7199	358
	gag (截短的)	7264..7680	417

[0475] 在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的FcRL5 靶向的CAR的功能部分。本文使用的术语“功能部分”是指本发明 公开的FcRL5靶向的CAR的任何部分或片段,该部分或片段保留 FcRL5靶向的CAR(亲本CAR)的生物活性。例如,功能部分包括 保留识别靶细胞的能力以治疗疾病例如多发性骨髓瘤至与亲本CAR 相似、相同或甚至更高程度的本发明公开的FcRL5靶向的CAR的部 分或片段。在某些实施方式中,编码本发明公开的FcRL5 靶向的CAR 的功能部分的分离的核酸分子可以编码包含例如SEQ ID NO:951、SEQ ID NO: 952、SEQ ID NO:953、SEQ ID NO:954、SEQ ID NO:955、SEQ ID NO:956、SEQ ID NO:957、SEQ ID NO:958或SEQ ID NO:959 所示的核酸序列的亲本CAR的例如约10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90% 和95%或更多的蛋白质。

### [0476] 三. 免疫应答细胞

[0477] 本发明提供了表达包含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细 胞内结构域的CAR的免疫应答细胞,其中细胞外抗原结合结构域与 FcRL5(例如人FcRL5)特异性地结合,如上所述。在某些实施方式 中,细胞外抗原结合结构域与FcRL5的结构域7特异性地结合。在 某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域与FcRL5的结构域8特异 性地结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域与FcRL5的 结构域9特异性地结合。可以对免疫应答细胞 转导CAR,使得该细 胞表达CAR。本发明公开的主题还提供使用这样的细胞来治疗肿瘤 例 如多发性骨髓瘤(MM)的方法。本发明公开的主题的免疫应答细 胞可以是淋巴谱系的细胞。包括B、T和自然杀伤(NK)细胞的淋 巴谱系提供抗体的产生、细胞免疫系统的调节、血液中的 外来试剂的 检测、宿主外来细胞的检测等。淋巴谱系的免疫应答细胞的非限制性 实例



包括T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、胚胎干细胞和多能干细胞(例如,可分化成淋巴样细胞的多能干细胞)。T细胞可以是在胸腺中成熟的淋巴细胞,并且主要负责细胞介导的免疫。T细胞参与获得性免疫系统。本发明公开主题的T细胞可以是任何类型的T细胞,包括但不限于T辅助细胞、细胞毒性T细胞、记忆T细胞(包括中心记忆T细胞、干细胞样记忆T细胞(或干样记忆T细胞)和两种类型的效应记忆T细胞(例如, $T_{EM}$ 细胞和 $T_{EMRA}$ 细胞)、调节性T细胞(也称为抑制性T细胞)、自然杀伤T细胞、粘膜相关恒定T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。在某些实施方式中,表达CAR的T细胞表达Foxp3以实现和维持T调节表型。自然杀伤(NK)细胞可以是作为细胞介导的免疫的一部分并且在先天免疫应答期间起作用的淋巴细胞。NK细胞不需要预先活化以便对靶细胞发挥其细胞毒性作用。细胞毒性T细胞(CTL或杀伤T细胞)是能够诱导受感染的体细胞或肿瘤细胞死亡的T淋巴细胞的亚类。

[0478] 本发明公开主题的免疫应答细胞可以表达特异性地结合FcRL5(例如人FcRL5)的细胞外抗原结合结构域(例如scFV、任选交联的Fab、或F(ab)<sub>2</sub>),用于治疗多发性骨髓瘤。这样的免疫应答细胞可以施用于有此需要的受试者(例如人受试者),用于治疗多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。T细胞可以是 $CD4^{+}$ T细胞或 $CD8^{+}$ T细胞。在某些实施方式中,T细胞是 $CD4^{+}$ T细胞。在另一实施方式中,T细胞是 $CD8^{+}$ T细胞。

[0479] 本发明公开的免疫应答细胞还可以转导有至少一种共刺激配体,使得免疫应答细胞共表达或经诱导以共表达FcRL5特异性的CAR和该至少一种共刺激配体。FcRL5特异性CAR与至少一种共刺激配体之间的相互作用提供了对于免疫应答细胞(例如,T细胞)的完全激活而言重要的非抗原特异性信号。共刺激配体包括但不限于肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员和免疫球蛋白(Ig)超家族配体。TNF是参与全身炎症并刺激急性期反应的细胞因子。它的主要作用是调节免疫细胞。TNF超家族的成员具有许多共同的特征。大多数TNF超家族成员被合成作为包含短胞质区段和相对长的细胞外区的II型跨膜蛋白(细胞外C-末端)。TNF超家族成员包括但不限于神经生长因子(NGF)、CD40L(CD40L)/CD154、CD137L/4-1BBL、TNF- $\alpha$ 、CD134L/OX40L/CD252、CD27L/CD70、Fas配体(FasL)、CD30L/CD153、肿瘤坏死因子 $\beta$ (TNF $\beta$ )/淋巴毒素- $\alpha$ (LT $\alpha$ )、淋巴毒素- $\beta$ (LT $\beta$ )、CD257/B细胞激活因子(BAFF)/Blys/THANK/Ta11-1、糖皮质激素诱导的TNF受体配体(GITRL)和TNF相关性细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、LIGHT(TNFSF14)。免疫球蛋白(Ig)超家族是参与细胞识别、结合或粘附过程的大量细胞表面的可溶性蛋白质。这些蛋白质与免疫球蛋白共享结构特征——它们具有免疫球蛋白结构域(折叠)。免疫球蛋白超家族配体包括但不限于CD80和CD86、CD28的两种配体、PD-1的配体PD-L1/(B7-H1)。在某些实施方式中,该至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、PD-L1、及其组合。在某些实施方式中,免疫应答细胞转导有一种共刺激配体4-1BBL。在某些实施方式中,免疫应答细胞转导有两种共刺激配体4-1BBL和CD80。转导有至少一种共刺激配体的CAR描述于美国专利第8,389,282号,其全部内容引入以供参考。

[0480] 此外,本发明公开的免疫应答细胞还可以转导有至少一种细胞因子,使得免疫应答细胞分泌该至少一种细胞因子以及表达FcRL5特异性的CAR。在某些实施方式中,该至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17和IL-21。在某些实施方式中,细胞因子是IL-12。



[0481] FcRL5特异性或FcRL5靶向的人淋巴细胞可以用于外周供体淋巴细胞,例如其公开于Sadelain,M.,等2003Nat Rev Cancer 3:35-45 (公开了遗传修饰成表达CAR的外周供体淋巴细胞);Morgan,R.A.,等2006Science 314:126-129(公开了经遗传修饰以表达包含 $\alpha$ 和 $\beta$ 异源二聚体的全长肿瘤抗原识别T细胞受体复合物的外周供体淋巴细胞);Panelli,M.C.,等2000J Immunol 164:495-504;Panelli,M.C.,等2000J Immunol 164:4382-4392 (公开了源自肿瘤活检中肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的淋巴细胞培养物);和Dupont,J.,等2005Cancer Res 65:5417-5427;Papanicolaou,G.A.,等2003Blood 102:2498-2505(公开了使用人工抗原递呈细胞(AAPC)或脉冲树突状细胞选择性体外扩增的抗原特异性外周血白细胞)。免疫应答细胞(例如T细胞)可以是自体的、非自体的(例如同种异体的)、或在体外衍生自工程化的祖细胞或干细胞。

[0482] 在某些实施方式中,本发明公开的免疫应答细胞(例如T细胞)表达约1至约4、约2至约4、约3至约4、约1至约2、约1至约3、或约2至约3载体拷贝数/细胞的本发明公开的FcRL5特异性的CAR。

[0483] 未纯化的CTL的来源可以是任何本领域已知的,比如骨髓、胎儿、新生儿或成人或其他造血细胞来源,例如胎肝、外周血或脐带血。可以采用各种技术来分离细胞。例如,阴性选择方法可以初步除去非CTL。单克隆抗体对于鉴定与特定细胞谱系和/或分化阶段相关的用于阳性和阴性选择的标志物特别有用。

[0484] 大部分终末分化的细胞可以通过相对粗糙的分离在初始除去。例如,磁珠分离可以用于初始除去大量不相关的细胞。优选地,在细胞分离之前,至少约80%、通常至少70%的总造血细胞将被除去。

[0485] 分离步骤包括但不限于密度梯度离心;重调(resetting);偶联至改变细胞密度的颗粒;用抗体包被的磁珠进行磁性分离;亲和层析;与mAb结合或联合使用的细胞毒试剂,包括但不限于补体和细胞毒素;和用附着于例如板、芯片的固体基质的抗体淘选、淘洗或任何其他方便的技术。

[0486] 用于分离和分析的技术包括但不限于流式细胞术,其可具有不同程度的复杂性,例如多个颜色通道、低角度和钝角光散射检测通道、阻抗通道。

[0487] 通过使用与死细胞相关的染料比如碘化丙啶(PI),可以相对于死细胞来选择细胞。优选地,将细胞收集在包含2%胎牛血清(FCS)或0.2%牛血清白蛋白(BSA)或任何其它合适的培养基中,优选无菌的、等渗培养基。

[0488] 四.载体

[0489] 免疫应答细胞(例如,T细胞、CTL细胞、NK细胞)的遗传修饰可以通过用重组DNA或RNA构建体转导基本上同源的细胞组合物来实现。载体可以是逆转录病毒载体(例如, $\gamma$ 逆转录病毒),其用于将DNA或RNA构建体导入宿主细胞基因组。例如,可以将编码FcRL5特异性的CAR的多核苷酸克隆到逆转录病毒载体中,并且可以从其内源启动子、从逆转录病毒长末端重复序列或从替代的内部启动子驱动表达。

[0490] 也可使用非病毒载体或RNA。可以使用随机染色体整合或靶向整合(例如使用核酸酶、转录激活子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶(ZFN)和/或规律成簇间隔短回文重复(CRISPR)或转基因表达(例如使用天然或化学修饰的RNA)。

[0491] 对于细胞的初始遗传修饰以提供表达FcRL5特异性的CAR的细胞,通常使用逆转

录病毒载体进行转导,然而可以使用任何其它合适的病毒载体或非病毒递送系统。对于细胞的后续遗传修饰以提供包含含有至少两种共刺激配体的抗原递呈复合物的细胞,逆转录病毒基因转移(转导)同样证明是有效的。逆转录病毒载体和合适的组装线的联合也是合适的,其中衣壳蛋白对于感染人细胞是有功能的。已知各种产生双嗜性病毒的细胞系,包括但不限于PA12(Miller等(1985) Mol.Cell.Biol.5:431-437);PA317(Miller等(1986) Mol.Cell.Biol. 6:2895-2902);和CRIP(Danos等(1988) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:6460-6464)。非嗜性颗粒也是合适的,例如,用VSVG、RD114 或GALV包衣假型包装的颗粒和本领域已知的任何其它颗粒。

[0492] 可能的转导方法还包括将细胞与生产细胞的直接共培养,例如通过Bregni等(1992) Blood 80:1418-1422的方法,或者用单独的病毒上清或具有或没有合适的生长因子和聚阳离子的浓缩载体储备液培养,例如通过Xu等(1994) Exp.Hemat.22:223-230;和Hughes 等(1992) J.Clin.Invest.89:1817的方法。

[0493] 转导病毒载体可用于在免疫应答细胞中表达共刺激配体(例如 4-1BBL和IL-12)。优选地,选择的载体表现出高的感染效率和稳定的整合和表达(参见例如Cayouette等, Human Gene Therapy 8: 423-430,1997;Kido等,Current Eye Research 15:833-844,1996; Bloomer等,Journal of Virology 71:6641-6649,1997;Naldini等, Science 272:263-267,1996;和Miyoshi等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:10319,1997)。可以使用的其他病毒载体包括例如腺病毒、慢病毒和腺相关病毒载体、牛痘病毒、牛乳头瘤病毒或疱疹病毒,比如 Epstein-Barr病毒(也参见例如,Miller,Human Gene Therapy 15-14,1990;Friedman,Science 244:1275-1281,1989;Eglitis等, BioTechniques 6:608-614,1988;Tolstoshev等,Current Opinion in Biotechnology 1:55-61,1990;Sharp,The Lancet 337:1277-1278,1991; Cornetta等,Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311-322,1987;Anderson,Science 226:401-409,1984;Moen,Blood Cells 17: 407-416,1991;Miller等,Biotechnology 7:980-990,1989;Le Gal La Salle等,Science 259:988-990,1993;和Johnson,Chest 107:77S-83S,1995的载体)。逆转录病毒载体已充分开发,并已用于临床环境中(Rosenberg等,N.Engl.J.Med 323:370,1990;Anderson等,美国专利号5,399,346)。

[0494] 在某些非限制性实施方式中,表达本发明公开的FcRL5靶向的 CAR的载体是逆转录病毒载体,例如293galv9逆转录病毒载体。

[0495] 非病毒方法也可以用于在细胞中表达蛋白质。例如,可以通过在脂质转染(Feigner等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:7413,1987;Ono 等,Neuroscience Letters 17:259,1990;Brigham等,Am.J.Med.Sci. 298:278,1989;Staubinger等,Methods in Enzymology 101:512,1983)、去唾液酸血清类粘蛋白-多聚赖氨酸缀合物(Wu等,Journal of Biological Chemistry 263:14621,1988;Wu等,Journal of Biological Chemistry 264:16985,1989)的存在下施用核酸、或通过在外科条件下的微注射(Wolff等,Science 247:1465,1990)将核酸分子引入细胞中。用于基因转移的其它非病毒方法包括体外使用磷酸钙、DEAE 葡聚糖、电穿孔和原生质体融合的转染。脂质体对于将DNA递送到细胞中也可以是潜在有益的。正常基因移植到受试者的受影响组织中也可以通过将正常核酸离体转移到可培养细胞类型(例如,自体的或异源的原代细胞或其子代)中来实现,之后将细胞

(或其子代)注射到靶组织或全身注射。重组受体也可以使用转座酶或靶向核酸酶(例如锌指核酸酶、(兆碱基)大范围核酸酶或TALE核酸酶)获得或得到。瞬时表达可以通过RNA电穿孔获得。

[0496] 用于多核苷酸治疗方法的cDNA表达可以由任何合适的启动子(例如,人巨细胞病毒(CMV)、猿猴病毒40(SV40)或金属硫蛋白启动子)引导,并且受任何合适的哺乳动物调节元件或内含子(例如,延伸因子1 $\alpha$ 增强子/启动子/内含子结构)调节。例如,如果需要,可以使用已知优先引导特定细胞类型中的基因表达的增强子来引导核酸的表达。所使用的增强子可以包括但不限于特征为组织或细胞特异性增强子的那些增强子。或者,如果使用基因组克隆作为治疗性构建体,则调节可以通过同源调节序列介导,或如果需要,通过来自包括上述任何启动子或调节元件的异源来源的调节序列介导。

[0497] 所得细胞可以在类似于未修饰细胞的条件下生长,由此可以扩增修饰的细胞并用于多种目的。

[0498] 五.多肽及类似物和多核苷酸

[0499] 本发明公开的主题中还包括特异性地结合FcRL5(例如人FcRL5)的细胞外抗原结合结构域(例如scFv,比如源自抗体F56和F119的scFv、Fab或(Fab)<sub>2</sub>)、CD3 $\zeta$ 、CD8、CD28等多肽或其片段、以及其编码多核苷酸,将它们以当在免疫应答细胞中表达时增强其抗肿瘤活性的方式进行修饰。在某些实施方式中,本发明公开的主题还提供特异性地结合结构域9FcRL5(例如人FcRL5的结构域7、结构域8或结构域9)的细胞外抗原结合结构域(例如scFv、Fab或(Fab)<sub>2</sub>)、CD3 $\zeta$ 、CD8、CD28等多肽或其片段、以及其编码多核苷酸,将它们以当在免疫应答细胞中表达时增强其抗肿瘤活性的方式进行修饰。

[0500] 本发明公开的主题提供通过产生序列中的改变来优化氨基酸序列或核酸序列的方法。这样的改变包括某些突变、缺失、插入或翻译后修饰。本发明公开的主题还包括本发明公开主题的任何天然存在的多肽的类似物。类似物可以通过氨基酸序列差异、通过翻译后修饰或通过两者而不同于本发明公开主题的天然存在的多肽。本发明公开主题的类似物通常可以表现出与本发明公开主题的天然存在的氨基酸序列的全部或部分至少约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高同一性。序列比较的长度为至少5、10、15、20、25、50、75、100或更多个氨基酸残基。同样,在确定同一性程度的示例性方法中,可以使用BLAST程序,e<sup>-3</sup>和e<sup>-100</sup>之间的概率得分表示密切相关的序列。修饰包括多肽的体内和体外化学衍生化,例如乙酰化、羧化、磷酸化或糖基化;这样的修饰可以在多肽合成或加工期间或在用分离的修饰酶处理之后发生。类似物还可以通过一级序列的改变而不同于本发明公开主题的天然存在的多肽。这些改变包括天然和诱导的遗传变异体(例如,产生自通过照射或暴露于甲磺酸乙酯的随机诱变或通过如Sambrook,Fritsch和Maniatis,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第二版)CSH Press,1989,或同上Ausubel等所述的位点特异性诱变)。还包括环化肽、分子和类似物,其包含除L-氨基酸外的残基,例如D-氨基酸或非天然存在的或合成的氨基酸,例如 $\beta$ 或 $\gamma$ 氨基酸。

[0501] 除了全长多肽之外,本发明公开的主题还提供本发明公开的主题的多肽或肽结构域中任一者的片段。片段可以是至少5、10、13或15个氨基酸。在某些实施方式中,片段是至少20个连续氨基酸、至少30个连续氨基酸或至少50个连续氨基酸。在某些实施方式中,

片段是至少60至80、100、200、300或更多个连续氨基酸。本发明公开的主题的片段可以通过本领域普通技术人员已知的方法产生,或者可以由正常的蛋白质加工产生(例如从新生多肽中除去生物活性不需要的氨基酸或通过备选mRNA剪接或备选蛋白质加工事件除去氨基酸)。

[0502] 非蛋白质类似物具有设计为模拟本发明蛋白质的功能活性的化学结构。这样的类似物根据本发明公开的主题的方法施用。这样的类似物可能超过原始多肽的生理活性。模拟设计的方法是本领域公知的,并且可以根据这样的方法通过修饰化学结构来进行类似物的合成,使得当在免疫应答细胞中表达时,所得的类似物增加原始多肽的抗肿瘤活性。这些化学修饰包括但不限于取代替代的R基团和改变参考多肽的特定碳原子的饱和度。蛋白质类似物可以对体内降解相对耐受,导致施用时更长的治疗效果。用于测量功能活性的试验包括但不限于下文实施例中描述的那些。

[0503] 根据本发明公开的主题,编码特异性地结合FcRL5的细胞外抗原结合结构域(例如scFV(例如源自抗体F56和F119的scFv)、Fab、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>)、CD3ζ、CD8、CD28的多核苷酸可以通过密码子优化进行修饰。密码子优化可以改变天然存在的和重组的基因序列,以在任何给定的表达系统中实现最高可能水平的生产力。蛋白质表达的不同阶段涉及的因素包括密码子适应性、mRNA结构以及转录和翻译中的各种顺式元件。本领域技术人员已知的任何合适的密码子优化方法或技术可用于修饰本发明公开主题的多核苷酸,包括但不限于OPTIMUMGENE™、Encor优化和Blue Heron。

#### [0504] 六.施用

[0505] 可以全身或直接向受试者提供本发明公开的主题的FcRL5特异性的CAR和表达它的免疫应答细胞,用于治疗或预防瘤形成。在某些实施方式中,将FcRL5特异性的CAR和表达它的免疫应答细胞直接注射到目标器官(例如,受瘤形成影响的器官)中。或者或另外,将FcRL5特异性的CAR和表达它的免疫应答细胞通过例如施用到循环系统中(例如,肿瘤血管系统)间接提供给目标器官。可以在施用细胞和组合物之前、期间或之后提供扩增和分化剂,以增加体外或体内T细胞的产生。

[0506] 本发明公开主题的FcRL5特异性的CAR和表达它的免疫应答细胞可以以任何生理学可接受的手段施用,通常是血管内施用,尽管也可以将它们引入骨或其他方便的部位,其中细胞可以找到合适的再生和分化的部位(例如,胸腺)。通常,可以施用至少 $1 \times 10^5$ 个细胞,最终达到 $1 \times 10^{10}$ 个或更多。包含表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞的细胞群体可以包含纯化的细胞群体。本领域技术人员可以使用各种公知的方法,比如荧光激活细胞分选(FACS),容易地确定细胞群体中免疫应答细胞的百分比。包含经遗传修饰的表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞的细胞群体中的纯度范围可以是约50%至约55%、约55%至约60%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至约85%、约85%至约90%、约90%至约95%、或约95至约100%。本领域技术人员可以容易地调整剂量(例如,纯度的降低可能需要增加剂量)。免疫应答细胞可通过注射、导管等引入。如果需要,还可以包含因子,包括但不限于白细胞介素,例如IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21以及其它白细胞介素,集落刺激因子,比如G-、M-和GM-CSF,干扰素,例如γ-干扰素。

[0507] 本发明公开主题的组合物包括药物组合物,其包含表达FcRL5特异性的CAR的免

疫应答细胞和药学上可接受的载体。施用可以是自体的或非自体的。例如,表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞和包含它的组合物可以从一个受试者获得,并施用于相同受试者或不同的相容受试者。可以通过局部注射,包括导管给药、全身注射、局部注射、静脉内注射或胃肠外给药来施用本发明公开主题的外周血来源的T细胞或其子代(例如,体内、离体或体外衍生的)。当施用本发明公开主题的药物组合物(例如包含表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞的药物组合物)时,通常可以将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浊液、乳浊液)。

#### [0508] 七. 制剂

[0509] 本发明公开主题的表达总体FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞和包含它的组合物可以方便地作为无菌液体制剂提供,例如等渗水溶液、悬浊液、乳浊液、分散液或粘性组合物,其可以缓冲至选定的pH。液体制剂通常比凝胶、其它粘性组合物和固体组合物更容易制备。此外,液体组合物更方便施用,特别是通过注射。另一方面,粘性组合物可以在适当的粘度范围内配制,以提供与特定组织的更长的接触时间。液体或粘性组合物可以包含载体,其可以是包含例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)和合适的其混合物的溶剂或分散介质。

[0510] 如果需要,无菌可注射溶液可以通过将包含表达本发明公开主题的总体FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞的组合物掺入所需量的具有各种量的其它成分的合适溶剂中进行制备。这样的组合物可以与合适的载体、稀释剂或赋形剂如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等混合。组合物也可以是冻干的。根据给药途径和所需制剂,组合物可以包含辅助物质,比如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如甲基纤维素)、pH缓冲剂、凝胶或增粘添加剂、防腐剂、调味剂、着色剂等。可以参考标准教科书,比如引入本文以供参考的“REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE”,第17版,1985,来制备合适的制剂,而无需过多的实验。

[0511] 可以加入增强组合物的稳定性和无菌性的各种添加剂,包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。可注射药物形式的延长吸收可以通过使用延迟吸收的试剂,例如明矾单硬脂酸盐和明胶来实现。然而,根据本发明,使用的任何载体、稀释剂或添加剂必须与表达本发明公开主题的总体FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞相容。

[0512] 组合物可以是等渗的,即它们可以具有与血液和泪液相同的渗透压。本发明公开主题的组合物所需等渗性可使用氯化钠或其它药学上可接受的试剂比如右旋糖、硼酸、酒石酸钠、丙二醇或其它无机或有机溶质来完成。特别优选氯化钠用于含有钠离子的缓冲液。

[0513] 如果需要,组合物的粘度可以使用药学上可接受的增稠剂保持在选定的水平。可以使用甲基纤维素,因为它容易购得且经济可行并且易于操作。其它合适的增稠剂包括例如黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆等。增稠剂的浓度可以取决于所选择的试剂。重要的是使用将实现所选定的粘度的量。显然,合适的载体和其它添加剂的选择将取决于确切的给药途径和特定剂型的性质,例如液体剂型(例如,是否将组合物配制成溶液、悬浊液、凝胶或另一液体形式,比如时间释放形式或液体填充形式)。

[0514] 本领域技术人员将认识到,组合物的组分应当选择为化学惰性的,并且不会影响如本发明公开主题中所述的免疫应答细胞的存活力或功效。对化学和药学原理的技术人员将不存在问题,或者可以从本公开和本文引用的文献通过参考标准教科书或通过简单实验(不涉及过多实验),容易地避免问题。

[0515] 关于本发明公开主题的免疫应答细胞的治疗用途的一个考虑是获得最佳效果所必需的细胞的量。待施用的细胞的量将根据所治疗的受试者而变化。在某些实施方式中,将约 $10^4$ 至约 $10^{10}$ 、约 $10^5$ 至约 $10^9$ 、或约 $10^6$ 至约 $10^8$ 个本发明公开主题的免疫应答细胞施用于受试者。更有效的细胞可以以甚至更小的数量施用。在某些实施方式中,将至少约 $1 \times 10^8$ 、约 $2 \times 10^8$ 、约 $3 \times 10^8$ 、约 $4 \times 10^8$ 和约 $5 \times 10^8$ 个本发明公开主题的免疫应答细胞施用于人受试者。精确确定将被认为是有效剂量的量可以基于每个受试者个体的因素,包括其大小、年龄、性别、体重和特定受试者的状况。剂量可以由本领域技术人员从本公开和本领域的知识中容易地确定。

[0516] 本领域技术人员可容易地确定组合物中细胞和任选的添加剂、媒介物和/或载体的量,并且确定哪些在本发明公开的主题的方法中施用。通常,任何添加剂(除了活性细胞和/或物质之外)在磷酸盐缓冲盐水中以约0.001wt%至约50wt%的溶液的量存在,并且活性成分是以微克至毫克的数量级,比如约0.0001wt%至约5wt%、约0.0001wt%至约1wt%、约0.0001wt%至约0.05wt%、约0.001wt%至约20wt%、约0.01wt%至约10wt%或约0.05wt%至约5wt%存在。对于要施用于动物或人的任何组合物,以及对于任何特定的施用方法,应当确定毒性,比如通过在合适的动物模型例如啮齿动物比如小鼠中测定致死剂量(LD)和LD<sub>50</sub>;和引起合适的应答的组合物的剂量、其中组分的浓度和施用组合物的时间。这样的确定根据本领域技术人员的知识、本公开和本文引用的文献并不需要过度实验。并且,可以在没有过度实验的情况下确定顺序施用的时间。

[0517] 八. 治疗方法

[0518] 肿瘤微环境.

[0519] 肿瘤具有敌对于宿主免疫应答的微环境,其涉及恶性细胞的一连续机制以保护自身免于免疫识别和清除。这种“不利的肿瘤微环境”包括多种免疫抑制因子,包括浸润性调节性CD4<sup>+</sup> T细胞(Treg)、骨髓衍生抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、包括IL-10和TGF- $\beta$ 的免疫抑制性细胞因子,以及靶向由活化T细胞(CTLA-4和PD-1)表达的免疫抑制性受体的配体的表达。这些免疫抑制机制在维持耐受性和抑制不适当的免疫应答中起作用,然而在肿瘤微环境内,这些机制阻止有效的抗肿瘤免疫应答。总之,这些免疫抑制因子可以诱导过继转移的CAR修饰的T细胞在遇到靶向的肿瘤细胞时显著的无反应性或凋亡。

[0520] 肿瘤免疫学的挑战.

[0521] 有效的肿瘤免疫需要肿瘤抗原识别和免疫效应细胞的无对抗的肿瘤清除。肿瘤抗原必须包含由肿瘤递呈并且可以被特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)识别的肽表位。引发的CTL必须扩增到足够数量并迁移到肿瘤位点,在其中它们成熟为效应物以实现其功能,这种功能通过辅助性T细胞增强并由Treg和抑制性巨噬细胞抑制。

[0522] 使用工程化改造的T淋巴细胞的靶向T细胞疗法.

[0523] T细胞工程是一个开创性的战略,以潜在解决许多以前观察到的早期免疫治疗方

法的缺点。在过去一年中,研究人员报道了复发的 (Brentjens等,Blood 118,4817-4828 (2011)和Brentjens等,Science translational medicine 5,177ra138 (2013))、耐药 (chemorefractory) 白血病和转移性黑色素瘤 (Hunder等,N.Engl.J.Med.358,2698-2703 (2008);Rosenberg等,Nat.Rev.Cancer 8,299-308 (2008);和Dudley 等,J Clin Oncol 26,5233-5239 (2008))中的显著的完全缓解,其是靶向特定抗原(分别为CD19和NY-ESO-1)的自体外周血T细胞获得的。

[0524] 遗传方法的原理:细胞工程可以用于将T细胞重定向至肿瘤抗原并增强T细胞功能。遗传性T细胞修饰的一个动力是增强T细胞存活和扩增并抵消T细胞死亡、无反应性和免疫抑制的潜力。还可以改进T细胞的遗传靶向以防止正常组织的不期望的破坏。

[0525] 嵌合抗原受体 (CAR):可以通过转移编码CAR的基因产生肿瘤特异性T细胞 (Brentjens等,Clin.Cancer Res.13,5426-5435 (2007); Gade等,Cancer Res.65,9080-9088 (2005);Maher等,Nat.Biotechnol. 20,70-75 (2002);Kershaw等,J Immunol 173,2143-2150 (2004); Sadelain等,Curr Opin Immunol (2009);和Hollyman等,J Immunother 32,169-180 (2009))。第二代CAR包含肿瘤抗原结合结构域,其融合到能够激活T细胞的细胞内信号传导结构域,以及设计为增强T细胞效能和持续性的共刺激结构域 (Sadelain等,Cancer discovery 3, 388-398 (2013))。因此CAR设计可以协调抗原识别与信号传导,这是生理上由两个单独的复合物TCR异二聚体和CD3复合物承担的两 种功能。CAR的细胞外抗原结合结构域通常来源于鼠单克隆抗体 (mAb)或来自受体或其配体。因此,抗原识别是非MHC限制的 (Riviere等,Curr Hematol Rep 3,290-297 (2004);和Stephan等,Nat. Med.13,1440-1449 (2007)),因此使用相同的CAR适用于表达靶抗原的任何患者。通过CAR的抗原结合触发细胞内结构域中免疫受体酪氨酸类激活基序 (ITAM) 的磷酸化,启动细胞裂解诱导、细胞因子分泌和增殖所需的信号传导级联。由于抗原识别的MHC限制被绕过,CAR靶向T细胞的功能不受HLA下调或抗原加工装置中的缺陷的影响。

[0526] T细胞对于扩增和存活的要求:肿瘤特异性T细胞的增殖在离体 是需要的,并且在体内可以说是期望的。T细胞增殖必须伴随T细胞存活以允许绝对T细胞扩增和持续。为了响应抗原而增殖,T细胞必须接收两种信号。一种是由抗原递呈细胞 (APC) 的表面上展示的抗原肽/MHC复合物的TCR识别所提供 (Sadelain等,Curr Opin Immunol (2009))。另一种由T细胞共刺激受体,比如CD28或4-1BB受体所提供。虽然T细胞的细胞裂解活性不需要伴随的共刺激,但是如先前所证明的 (Maher等,Nat.Biotechnol.20,70-75 (2002);Sadelain等,Cancer discovery 3,388-398 (2013);Krause等,J Exp Med 188,619-626 (1998);Gong等,Neoplasia.1,123-127 (1999);和Lyddane等,J.Immunol.176,3306-3310 (2006)),对于提供共刺激信号以维持过继转移T细胞的抗肿瘤功能,存在关键需求。

[0527] 免疫监测:淋巴细胞是多功能“药物”,其在输注后表现出动态演变效应。在遇到抗原时,肿瘤特异性T细胞活化和/或释放多种可以触发肿瘤杀伤、T细胞增殖和其它免疫细胞的募集或免疫调节的蛋白质。因此,测量哪些蛋白质从哪些细胞分泌、以什么数量和什么时间点,产生了针对特定患者为什么反应或不反应的深刻见解,并且为设计更有效的试验提供关键反馈。这些试验系统将允许直接和有意 义的临床方法比较,从而有助于设计合理的下一代治疗策略。

[0528] 对于治疗,施用的量是有效产生所需效果的量。可以在一次或系列施用中提供有

效量。可以在推注或通过连续灌注提供有效量。

[0529] “有效量”(或“治疗有效量”)是足以在治疗后影响有益或期望的临床结果的量。可以以一个或多个剂量将有效量施用于受试者。在治疗方面,有效量是足以减轻、改善、稳定、逆转或减缓疾病的进展或以其它方式减少疾病的病理学后果的量。有效量通常由医生根据具体情况确定,并且在本领域技术人员的技能范围内。当确定合适剂量以达到有效量时,通常考虑几个因素。这些因素包括受试者的年龄、性别和体重、所治疗的病症、病症的严重程度以及施用的免疫应答细胞的剂型和有效浓度。

[0530] 对于使用抗原特异性T细胞的过继免疫治疗,通常输注约 $10^6$ 至约 $10^{10}$ (例如约 $10^9$ )范围内的细胞剂量。当将免疫应答细胞施用于受试者并随后分化时,免疫应答细胞诱导为特异性针对一种特定抗原(例如,FcRL5)。T细胞的“诱导”可以包括比如通过缺失或无反应性实现的抗原特异性T细胞的失活。失活对于建立或重建比如在自身免疫性疾病中的耐受性特别有用。本发明公开主题的免疫应答细胞可以通过本领域已知的任何方法施用,包括但不限于胸膜施用、静脉内施用、皮下施用、结内施用、肿瘤内施用、鞘内施用、胸膜内施用、腹膜内施用和直接施用于胸腺。在某些实施方式中,免疫应答细胞和包含它的组合物静脉施用于需要的受试者。

[0531] 本发明公开的主题提供使用表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞)的各种方法。例如,本发明公开的主题提供减少受试者的肿瘤负荷的方法。在一个非限制性实例中,减少肿瘤负荷的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞施用于受试者,从而在受试者中诱导肿瘤细胞死亡。本发明公开的免疫应答细胞可以减少受试者中肿瘤细胞的数量、减小肿瘤尺寸和/或根除肿瘤。适当肿瘤的非限制性实例包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。

[0532] 本发明公开的主题还提供增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法。在一个非限制性实例中,增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞施用于受试者,从而增加或延长受试者的存活。该方法可以减少或根除受试者中的肿瘤负荷。本发明公开的主题还提供用于治疗或预防受试者中的瘤形成的方法,包括将本发明公开的免疫应答细胞施用于受试者。

[0533] 本文使用的术语“瘤形成”是指以细胞或组织的病理增殖及其随后向其它组织或器官的迁移或侵袭为特征的疾病。瘤形成生长通常是不受控制的和进行性的,并且在不会引起或将导致正常细胞增殖停止的条件下发生。瘤形成可以影响多种细胞类型、组织或器官,包括但不限于选自膀胱、结肠、骨、脑、乳腺、软骨、神经胶质、食管、输卵管、胆囊、心脏、肠、肾脏、肝脏、肺、淋巴结、神经组织、卵巢、胸膜、胰腺、前列腺、骨骼肌、皮肤、脊髓、脾、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、气管、泌尿生殖道、输尿管、尿道、子宫和阴道的器官,或其组织或细胞类型。瘤形成包括癌症,例如肉瘤(sarcomas)、癌(carcinoma)或浆细胞瘤(浆细胞的恶性肿瘤)。

[0534] 可使用本发明公开主题的免疫应答细胞抑制其生长的癌症包括通常对免疫治疗应答的癌症。用于治疗的癌症的非限制性实例包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(尤其是套细胞)、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、毛细胞白血病、伯基特淋巴瘤和瓦氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,癌症是多发性骨髓



瘤。

[0535] 另外,本发明公开的主题提供响应受试者中的癌细胞而增加免疫 激活细胞因子产生的方法。在一个非限制性实例中,该方法包括将本 发明公开的免疫应答细胞施用于受试者。免疫激活细胞因子可以是粒 细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节 因子7 (IRF7)、及其组合。在某些实施方式中,本发明公开主题的 包含FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞增加GM-CSF、IFN- $\gamma$  和/ 或TNF- $\alpha$ 的产生。

[0536] 进行治疗的合适的人受试者通常包括可以通过临床标准区分的 两个治疗组。具有“晚期疾病”或“高肿瘤负荷”的受试者是具有临 床可测量的肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的受试者。临床可测量的肿瘤 是可以基于肿瘤块检测的(例如通过触诊、CAT扫描、声波图、乳房 X线照片或X射线;在其本身上的阳性生物化学或组织病理学标志 物不足以鉴定该群体)的肿瘤。将本发明公开主题中实施的药物组合 物施用于这些受试者以引起抗肿瘤反应,目的是减轻他们的病症。理 想地,结果是发生肿瘤块的减小,但是任何临床改善均构成 益处。临 床改善包括降低的肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的风险或进展速率或病 理学后果的 减少。

[0537] 第二组合适的受试者在本领域中称为“辅助组”。他们是患有瘤 形成(例如多发性骨髓瘤)史但已对另一种治疗模式应答的个体。先 前的治疗可以包括但不限于手术切除、放射治疗和传统化疗。结果, 这些个体没有临床可测量的肿瘤。然而,他们被怀疑在原始肿瘤部位 附近或通过转移而处于疾病进展的风险中。该组可以进一步细分为高 风险和低风险个体。根据在初始治疗之前或之后观察到的特征进行细 分。这些特征在临床领域中是已知的,并且对于每种不同的瘤形成被 适当地定义。通常的高风险亚组的特征是其中肿瘤 (例如多发性骨髓 瘤)已侵入邻近组织或显示淋巴结参与的那些。另一组具有瘤形成(例 如多发性骨髓瘤)的遗传易感性,但尚未证实瘤形成(例如多发性骨 髓瘤)的临床表现。例如,对于仍然处于育龄期但在与乳腺癌相关的 遗传突变的测试为阳性的妇女,可希望预防性地接受本文所述的一种 或多种抗原结合片段的治疗以防止瘤形成的发生,直到适合于 进行预 防性手术。

[0538] 受试者可以具有晚期形式的疾病(例如多发性骨髓瘤),在这种 情况下,治疗目标可以包括缓解或逆转疾病进展和/或减轻副作用。受试者可以具有病史,对此他们已经经 过治疗,在这种情况下,治疗 目标通常包括复发风险的降低或延迟。

[0539] 可以对表达FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞(例如,T细 胞)引入进一步修饰以避免或最小化免疫并发症(称为“恶性T细胞 转化”)的风险,例如移植物抗宿主病(GvHD), 或当健康组织表达 与肿瘤细胞相同的靶抗原时,导致与GvHD相似的结果。这个问题的 潜在解决方案是将自杀基因工程化到表达CAR的T细胞中。合适的 自杀基因包括但不限于单纯疱疹病毒胸苷激酶(hsv-tk)、诱导型半胱 天冬酶9自杀基因(iCasp-9)和截短的人表皮 生长因子受体(EGFRt) 多肽。在某些实施方式中,自杀基因是EGFRt多肽。EGFRt多肽可 以通过施用抗EGFR单克隆抗体(例如西妥昔单抗(cetuximab))来 使T细胞能够清除。EGFRt可以共价接合到FcRL5特异性的CAR的 细胞内结构域的3'端。可以将自杀基因包含在含有编 码本发明公开的 FcRL5特异性的CAR的核酸的载体中。以这种方式,施用一种设计 为在恶 性T细胞转化期间(例如GvHD)活化自杀基因的前药(例如, 可以活化iCasp-9的前药如

AP1903) 引发自杀基因活化的表达CAR 的T细胞的凋亡。

[0540] 九. 试剂盒

[0541] 本发明公开的主题提供用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的试剂盒。在某些实施方式中,试剂盒包含治疗或预防组合物,其以单位剂量形式包含有效量的包含FcRL5特异性的CAR的免疫应答细胞。在具体实施方式中,细胞还表达至少一种共刺激配体。在某些实施方式中,试剂盒包含含有治疗性或预防性疫苗的无菌容器;这样的容器可以是盒、安瓿、瓶、小瓶、管子、袋子、小袋、泡罩包装或本领域已知的其它合适的容器形式。这样的容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合于保存药物的其它材料制成。

[0542] 如果需要,免疫应答细胞与用于将细胞施用于患有或有风险发生瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的受试者的说明书一起提供。说明书通常将包括关于使用组合物用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的信息。在其它实施方式中,说明书包括以下当中的至少一种:治疗剂的描述;用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或其症状的剂量方案和给药;注意事项;警告;适应症;禁忌症;过剂量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考文献。说明书可直接打印在容器(如果存在的话)上,或作为贴于容器的标签,或者作为提供于容器中或与容器在一起的单独的纸、册、卡或折叠印刷品。

[0543] 十. 示例性细胞外抗原结合结构域(例如scFv)

[0544] 表1

[0545]

<b>ET200-001</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>Cagtctgtgttgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctc  caacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcag  cggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtct  gaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg  tcttaggt [SEQ ID NO: 1]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtgtatgg  tgggtccttcagtgggttactactggagctggatccgcagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccggacagggccgtgtattactgtgcgcgcgaaggtccgtacga  cggtttcgattcttgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 2]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 3]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG  PYDGFDSWGQGLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 4]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0546] 表2

[0547]

<b>ET200-002</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>Aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggc  agcattgccagcaactatgtgcagtgggtaccagcagcggccgggcagtgcacccaccactgtgatctatgaggataacca  aagacctctgtgggtccctgatcgggttctgtggtccatcgacagctcctcaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgatagcagcaattctgtgtattcggcggagggaaccaagctga  ccgtcctaggt [SEQ ID No. 5]</p> <p><u>tctagaggtgtgtgtgttagcggcgccggcgctctgtgtgtgtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtccagctggtacagtctggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtgcctgcaaggttctg  gttacctcttaacaaatgatgacatcaactgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggaggtcat  catecctatctttctacaacaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacg  agcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtatattactgtgcgcgcgaatggttct  actgggatatctgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 6]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFVGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 7]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKASGYPFNKYDINWVRQAPGQGLEW  MGHIPIFRTTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAR  EWFYWDIWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 8]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0548] 表3

[0549]

<b>ET200-003</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatctcctgctctggaaataaattgg  ggactaagtatgttactggtatcagaagaggccaggccagtcctcctgtgttggtcatgtatgaagataatcagcggccctc  agggatcccggagcgggtctctggtccaactctgggaacacagccactctgacctcagaggggaccagactgtggatg  aggctgactattactgtcaggcgtgggactccgacactttcgtggtcttcggcggagggaaccaaggtcaccgtcctaggt  [SEQ ID NO: 9]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagaccgggggaggcgtggtccagcctgggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctg  gattcaccttcagtagttatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttata  tcacatgatggaagtaataaatactacgcagactccgtgaagggccgattcacatctccagagacaattccaagg  acacgtgtatctgcaaatgaacagcctgagagggtgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtcttaaccagtg  gtctggttacttctcttcgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 10]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYWYQKRPQGSPVLVMYEDNQ  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDTFVVFVGGGTKVT  VLG [SEQ ID NO: 11]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV  AVISHDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKDTLYLQMNSLRGEDTAVYYCAR  SNQWSGYFSFDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 12]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0550] 表4

[0551]

<b>ET200-006</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccgaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  ggaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgtgtgcatccattatgatagcgaccggcc  ctcaggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggcgaagccggg  gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctg  cctaggt [SEQ ID NO: 13]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtgcagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtctcctgcaaggcttctg  gttacacctttaccacctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatc  aacacttacaatggtcacacaaactatgcacagaagctccagggcagagccacaatgaccgcagacacatccac  gaacacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcttattctacg  gttctggtgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 14]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u><b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVTVVVIHYDSD  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 15]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPGQGLEWM  GWINTYNGHTNYAQKLQGRATMTADTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYC  ARVIYGSGDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 16]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0552] 表5

ET200-007
DNA 序列
<p>（轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签）</p> <p>tctatgtgctgactcagccactctcagtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  ggaagtaaaactgtgcactgttaccagcagaagccaggccaggccccctgtctgtgcatctattatgatagcgaccggcc  ctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatatagtagtgatcatcgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtc  ctaggt [SEQ ID NO: 17]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtgtagcggcgcgcgcggtctctgtgtggtggtggtatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcactgcaatgtctctg  gttactccatcagcagtggttacttttggggctggatccggcagccccagggaaggggctggagtggattgggagt  atctatcatagtaggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga  accagttctccctgaagctgaactctgtgaccgcccagacacggccgtgtattactgtgcgcgcggttacggttact  tcgattactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 18]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
氨基酸序列
<p>（轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签）</p> <p>SYVLTQPLSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKTVHWYQQKPGQAPV LVIYYDS D  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRVFGGG TKL  TVLG [SEQ ID NO: 19]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCNVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIG  SIYHSRSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGYG  YFDYWQGQTLVTVSS [SEQ ID NO: 20]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHHGA YPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0554] 表6

[0555]

<b>ET200-008</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>caatctgccctgactcagcctgccctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtg acgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacaccaggcgaagccccaaactcatgatttatgatgtcagtaatc ggccctcaggggtttctaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctga ggacgaggtgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacttcgaaggtgttcggcggagggaaccaagctgaccg tcctaggt [SEQ ID NO: 21]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggtacccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtggagctctgggggaggtgtggtacggcctggggggctccctgagactctcctgtgcagcctctg gattcaccttgggtgattatggcatgagctgggtccgccaagctccagggaaggggctggagtgggtctctggtatt aattggaatggtggttagcacaggttatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaaga actccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctaaatacaac ttccatgtttactacgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 22]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTK LTVLG [SEQ ID NO: 23]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWV SGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RSKYNFHVYYDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 24]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0556] 表7



[0557]

<b>ET200-009</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagtcctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacagtcaccatctctgttctggaagcaactcc  aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctcaggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgctccg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 25]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcagctctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctg  gttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggtgggatggatc  agcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtctcttctggtaa  catggtttcttggaaagatatgtgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 26]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNN  QRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSL SAYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 27]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RSSGNMVSWKDMWGQGTLLTVSS</b> [SEQ ID NO: 28]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHHGA YPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0558] 表8

[0559]

<b>ET200-010</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>caatctgccctgactcagcctgccctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtg acgttggtggttataactctgtctcctggtaccaacaacaccaggcgaagccccagactcatgattatgatgtcagtaatc ggccctcaggggtttctaatcgcttcttggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctga ggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacccttagtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc ctaggt [SEQ ID NO: 29]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcagtctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctcctgcaaggcttctg gttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgacgagggccctggacaagggttgagtggtggatgggatggatc agcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacg agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgtgttg cttaccatgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 30]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPRLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPLVFGTGTK VTVLG [SEQ ID NO: 31]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA RGAVAYHDWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 32]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0560] 表9

[0561]

<b>ET200-011</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagtcgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcgcggccccaggacagagggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  caacatttcgatttatgatgtatcctggtatcagcagctcccaggaaacagcccccactcctcatttatggcaataataagcg  accctcgggggattgctgaccgattctctggctccacgtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactgg  ggacgaggccgattattactgcggaacatgggatgacagtctgagtgggggggtgttcggcggaggggaccaagctgacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 33]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagatgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcgaggettctg  gaggcaccctcagcagctatgctatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggga  tcacccctatgtttggtacagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccac  gaaaacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtgttcatt  acgcttctttcgatcattggggtaaggtaactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 34]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCSGSSSNISIYDVSWYQQLPGTAPKLLIYGNNK  RPSGIADRFSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKL  TVLG [SEQ ID NO: 35]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASGGTLSSYAINWVRQAPGQGLEWM  GGIIPMFGTAHYAQKFQGRVTITADESTKTAYMELSSLRSEDNAVYYCAR  GVHYASFDHWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 36]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0562] 表10

[0563]

<b>ET200-012</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagctgtgttgacgcagccgccctcagtgctgcggccgcaggacagaagggtcaccatctcctgctctggaagcgactcc aacattgggaataattatgtgtcctggtatcaaacctcccaggacagcccccactcctcattatgacgttaaaatcga ccctcagggaattcctgaccgggtctccggctccaagtctggctcgtcagccaccctaggcatcgccggactccagcctggg gacgagggcgattattactgcgggaacatgggacagtcggctggatgcctatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtc ctaggt [SEQ ID NO: 37]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p>cagatgcagctggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggctcctgcaagaacttctg gttccctttaatatcttgggaatcacctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatca gcggttacaacggtaacacagactaccacagaagttccagggcagagtcaccatgtccacagacacatccacga gtacagcctacatggagctgaggaacctgaaatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcggtgtcttacggt ggatggatacttggggtaagggtactctgggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 38]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTIONACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVK NRPSGIPDRFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTK VTVLG [SEQ ID NO: 39]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGFPFNIFGITWVRQAPGQGLEWM GWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCA RGAYGGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 40]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0564] 表11

[0565]

<b>ET200-013</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcacctc  caacatcggggcaggttatgatgtacactggtatcagcagcttcaggaacagccccaaactcctcatctataactaacaac  tttcggccctcaggggtccctgaccgattctctgcctccaagtctggcacttcagcttcctggccatcactgggtctccaggct  gaggatgaggctgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgccgttggttcggcggagggaccaagctgac  cgtcctaggt [SEQ ID NO: 41]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagtctggaactgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagtctctgcaaggcttctg  gttacatgtttaccagttatggtctcaactgggtgacgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatc  agcgctaacaatggtaagacaaattatgctaagaaattccaggacagagtcaccatgaccagagacacttccacg  agcacaggctacatggaactgaggagcctgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgcataatcggtg  gttcttacttegatcggtgggggtcaaggtactctggtgaccgtctectca</b> [SEQ ID NO: 42]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTN  NFRPSGVPDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGI  KLTVLG [SEQ ID NO: 43]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGTEVKKPGASVKVSKASGYMFTSYGLNWVRQAPGQGLEW  MGWISANNGKTNIAKKFQDRVTMTRDTSTSTGYMELRSLRSDDTAVYY  CARHIGGSYFDRWGQGLTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 44]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0566] 表12

<b>ET200-014</b>
DNA 序列
(轻链可变区 scFv 接头 <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签) tctatgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtgccccaggaaagcggccaggattacctgtgggggaaacaacatt ggaagtaaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc ctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatatagtagtagtcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcct aggt [SEQ ID NO: 45]  <u>tctagaggtggtggtggtagcggcgcgcgcgctctgtgtggtggtggatcccctcagatgcc</u> [SEQ ID NO: 305]  gagggtgcagctggtggagactgggggagggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctg gattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctatt agtggtagtgatggttagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaaga acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagacgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctcatgaage taacctgggtggtgattgggtgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 46] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]
氨基酸序列
(轻链可变区 scFv 接头 <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签) SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKV TVLG [SEQ ID NO: 47]  <u>SRGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]  EVQLVETGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDED TAVYYCAR SHEANLVGDWWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 48]  TSGQAGQH HHHHHHGAYPYDV PDYAS [SEQ ID NO: 308]

[0568] 表13

[0569]

<b>ET200-015</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>cagtcctgtgtgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacat  tggaaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctgtgctatctattatgatagcgaccggc  cctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  ggatgagggcgactattactgtcaggtgtggatagtagtagtgatgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcct  aggt [SEQ ID NO: 49]</p> <p><u>tctagagggtggtggtggtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggttacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctctgcaaggcttctg  gttacacctttaccagctacgggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggat  cagcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccac  gagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtgggggtggt  ttcggtgctgttgatcattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 50]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGKLT  VLG [SEQ ID NO: 51]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RWGGFGAVDHWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 52]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0570] 表14

[0571]

<b>ET200-016</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcagatcacgtgccaaggagacagcctc  acagactaccatgcaacctggtaccagcagaagccaggacaggccctgtcgtgtcatctatgtacaaacaaccggcc  cactgggatcccagaccgattctctggttcagttccggaacacagcttcttgaccatcactggggctcaggcgggaagat  gaggctgactattactgtaattccgggacagcggcacggacgaagtgtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcct  aggt [SEQ ID NO: 53]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagactgggggaggcctggtcaagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctg  gattcaccttcagtagctatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccatt  agtagtagtagtagttacatatactacgcagactcagtgaggggccgattcaccatctccagagacaacgccaaga  actcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtcagggtta  cgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 54]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAVIYATN  NRPTGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 55]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV  SSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG  QGYDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 56]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0572] 表15



[0573]

<b>ET200-017</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  ggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccggc  cctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggtcgaagccgg  ggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatactgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc  ctaggt [SEQ ID NO: 57]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcgcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccggcgggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactaccgggtatg  gatatgtgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 58]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSD  RPSGIPERFSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTKV  TVLG [SEQ ID NO: 59]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYY  PGMDMWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 60]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHGHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0574] 表16

[0575]

<b>ET200-018</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccgccctcaacgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcgggagaaatggtgtaaactgtaccagcagctcccaggagcggccccc aaagtctcatctataatgataatcag  cgaccctcaggggtccctgaccgagtcctgtggctcccagctggctcctcaggcacctggccatcgatgggcttcggtct  gaggatgaggctgattattactgtcgggcatgggatgacagcctgcattggtgtgtattcggcggagggaaccaagctgac  cgtcctaggt [SEQ ID NO: 61]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>caggctcagctggtacagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggtttcg  gatacacctcaatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttt  gatcctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctaca  gacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtggttacg  gtgattcttgggggtcaagggtactctgggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 62]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSTSGTPGQRTISCSGSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLIYNDN  QRPSGVDPDRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 63]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLNELSMHWVRQAPGKGLEW  MGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYC  ARGGYGDSWGQGLTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 64]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0576] 表17

[0577]

<b>ET200-019</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgga gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacaa agacctctggggtcctgatcgggtctgtggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa gactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaattcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgac cgtcctaggt [SEQ ID NO: 65]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaggcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcacggcttctg gaggcaccttcagcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggaggaa tcacccctatgtttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacgaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcaagggttac tactaccctctgcttacctgggttctgttctgaacgacatctcttctgtttacgatgaatggggtcaagggtactctggt gaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 66]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGT KLTVLG [SEQ ID NO: 67]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSTASGGTFSSDAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GYYYP SAYLGSVLNDISSVYDEWGQGT LVT VSS</b> [SEQ ID NO: 68]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0578] 表18

[0579]

<b>ET200-020</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgctgtgacgcagccgccctcagtgctctgccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcacctc  caacattggaataatgatgtatcctgggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  gaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  gggacgagggcgattattactgcggaacatgggatagcagcgtgagtgcttctgggtcttcggcagagggaccaagctg  accgtcctaggt [SEQ ID NO: 69]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctgggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggttctg  gttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatc  agcgcttacaatggtaacacaaactatccacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagaccatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtctatgacttc  tttcgattactggggtcaaggtactctgggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 70]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFRGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 71]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYPQKLQGRVTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RSMTSFDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 72]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0580] 表19

[0581]

<b>ET200-021</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcctgtgttgacgcagccgccctcagtgctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcaactcc  aacattgggaataattatgtatcctggtatcagcaactcccaggacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg  accctcagggattcctgaccgattctctggtccagggtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactgg  ggacgaggccgattattactgcggaacatggaataccactgtgactcctggctatgtcttcggaactgggaccaaggtcac  cgtcctaggt [SEQ ID NO: 73]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>gaagtgcagctggtgcagtcctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggttctg  gttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatc  agcgttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgtctgtttacga  cctggatacttgggggtcaagggtactctgggtgacctctcctca [SEQ ID NO: 74]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  KRPSGIPDRFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTTPGYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 75]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYVC  ARSVYDLDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 76]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0582] 表20

[0583]

<b>ET200-022</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  caacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  gacctcagggaattcctgaccgattctctggtccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  gggacgaggccgattattactgcgggaacatgggatagcagcctggggggccccttatgtcttcggaactgggaccaaggtc  accgtcctaggt [SEQ ID NO: 77]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>gaggtgcagctggtgcagtcctggggaggctcggaacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctg  gattcaccttggatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtatt  agttggaatagcggtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaag  aattccctgtatctgcaaatgaacagctcgagagctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtaccgtcaggtt  gggtctgcttacgattcttggggtaagggtactctgggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 78]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTIONACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLGAPYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 79]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSWGSEQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEW  VSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCA  RYRQVGSAYDSWGQGTLLVTVSS [SEQ ID NO: 80]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0584] 表21

[0585]

<b>ET200-023</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtcagtggtccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacat  tggaaagtaaaagtgtgcactggtatcagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcgtctatgctgatagcgaccggc  cctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  ggatgagggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagttatcataattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg  tcctaggt [SEQ ID NO: 81]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>gaggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctg  gttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgacagggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatc  agcgttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacaccgcatgtattactgtgcgcgtactgggggtt  cgggtgtttctgatcgttgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 82]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYADSD  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSYHNYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 83]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDAMYYCA  RYWGFVSDRWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 84]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0586] 表22

[0587]

<b>ET200-024</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggtc  agcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgcccccaccactgtgatctatgaggataacca  aagaccctctgggggtcccgatcgggtctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatgacagcagcaatcttgggtgttcggcgggagggaccaagctga  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 85]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcacccctatcttgggtacagaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgctacaactac  tactactacgattcttgggggtcaagggtactctgggtgacctctctca</b> [SEQ ID NO: 86]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 87]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARY  NYYYYDSWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 88]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0588] 表23



[0589]

<b>ET200-025</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>gacatccagatgaccagtcctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaa agtgggggtcccatcaagggttcagtggcagtggtctgggacagattcactctcaccatcagcagcttgcaacctgaagattt tgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccattcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaact [SEQ ID NO: 89]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggga tcacccctatcttgggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtactgggggt tacgactcttacgatgaatggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 90]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKR [SEQ ID NO: 91]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARY WGYSYDEWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 92]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0590] 表24

[0591]

<b>ET200-026</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtggc  agcattgccagcaactatgtgcagtgtgaccagcagcggcgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataacca  aagaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatgatagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 93]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagtctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcatccctatctttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcaacaacca  ttactacaacgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 94]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWFVGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 95]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARN  NHYYNDYWQGTLLTVSS</b> [SEQ ID NO: 96]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHGAYPEYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0592] 表25

[0593]

<b>ET200-027</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggcccccagggcaggggtcaccatcccctgcactgggagcagct  ccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttcaggacagccccaaactcctcatctatggttaaca  acaatcgccctcaggggtccctgaccgcttctctggctccaggctggtcctcagcctccctggccatcactgggtcca  ggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtgatgtggtattcggcggagggaaggt  caccgtcctaggt [SEQ ID NO: 97]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagcctggggctacagtgaatatcctgcaaggtttctg  gatacaccttcaccgactactacatgcaactgggtgcaacaggccctggaaaagggttgagtggatgggacttgtt  gatcctgaagatggtgaaacaatatagcagagaagttccagggcagagtcaccataaccgaggacacgtctaca  gacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtactggtctta  ctctttcgactacctgtacatgccggaaggtaacgattggtgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ  ID NO: 98]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQGVTIPCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN  NNRPSGVPDRFSGSRSGSSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSDVVFGGGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 99]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDYYMHWVQQAPGKGLEW  MGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDYAYMELSSLRSEDTAVYYCA  RYWSYSFDYLYMPEGNDWWGQGLTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 100]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0594] 表26

[0595]

<b>ET200-028</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtgtgactcagccaccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctggggcgctctcc  aacatcgggagtggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtacaatcagc  ggccctcaggggtctctgaccgattctctggctccagggtctgccacctcagcctccctggccatcagtggtctccagctctga  ggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgatatgtgaatggttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 101]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaggctctctgcaagccttctg  gttacaatttttcaactatggtatcaactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatt  agcacttacaccggaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagatgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgacctgtact  actacgaagggtgttgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 102]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPAASGTPGQRTISCSGGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYN  QRPSGVSDRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 103]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSCKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGW  ISTYTGNNTNYAQKLQGRVTFTTDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLY  YYEGVDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 104]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHGAYPEYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0596] 表27

	<b>ET200-029</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0597]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgtgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaaacaaca  tfggaagtgaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgttggtcatctattatgataccgaccggc  cctcagggatccctgagcgattctgtggtccactctgggaccacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  ggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggtagtagtagggatcatgtgtattcggcggagggaagctgaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 105]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtgtgtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcagctctgggggaggcggtggccagcctgggagggtccctgagactctctgtgcccctctg  gattcaccttcagtagctatgctatgcactgggtccgccaggctccaggcaagggactggagtgggtggcagttata  tcatatgatggaagcaataaatactacgcagactccgtgaagggcctattcaccatctccagagacaattccaaga  acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcaactt  ctggtttctacgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 106]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
[0598]	<p><u>氨基酸序列</u></p> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIYYDTD  RPSGIPERFSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKL  TVLG [SEQ ID NO: 107]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV  AVISYDGSNKYYADSVKGLFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  SYFTSGFYDYWGQGTLLTVSS</b> [SEQ ID NO: 108]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

表28

[0599]

[0600] 表29

<b>ET200-030</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagttc  caacatcggggcaggttatgatgtaaattggtatcagcagttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagc  aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccag  gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtcttctatgtcttcggaactgggaccaaggt  caccgtcctaggt [SEQ ID NO: 109]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagatgcagctggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttccg  gatacacctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttt  gatcctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctaca  gacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgatgtcttctat  gtactacgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 110]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGN  SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTG  TKVTVLG [SEQ ID NO: 111]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEW  MGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYYC  ARMSSMYDWDWGQGLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 112]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0601]

<b>ET200-031</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtgccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  ggaagtaaaagtgtgcactgtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  ctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctag  gt [SEQ ID NO: 113]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagactgggggaggcttgggtcaagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctg  gattcacctcagtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaagggtcctggagtggatttcatacatt  agtggtagtggtaatagcatatactacgcagactctgtgaagggtccgattcaccatctccagggaacgccaaga  actcactggatctgcaaatgaccagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctactaaattc  gattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 114]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVTVIYYDS  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVFGTGTKVT  VLG [SEQ ID NO: 115]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVETGGGLVKPGSLRLSCAASGFTVSDYYMSWIRQAPGKGLEWIS  YISGSGNSIYYADSVKGRFTISRDNKNSLDLQMTSLRAEDTAVYYCARST  KFDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 116]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0602] 表30

[0603]

<b>ET200-032</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>ctgcctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacgtcgggaagtacactgtaaacgtgtaccggcaactcccaggaacggccccacactcctcatctataataataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctgactccaagtctggcacctcggcctccctgaccattagtgggtccagcctga  ggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacaggctgggtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc  ctaggt [SEQ ID NO: 117]</p> <p><u>tctagagggtggtggtggtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtgcagtctggagcagagggtgaaaaagccgggggagtcctgaagatctcctgtaagggttctg  gatacagctttaccaactactggatcggctgggtgcgccagatgccgggaaaggcctggagtggtgggatcat  ctatcctggtgactctgataccagatacagccgtcctccaaggccaggtcacatctcagccgacaagtccatca  gcaccgcctacctacagtggagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgtctactggttctt  ctcatatgtctgatgaatggggtaaggctactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 118]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVGSYTVNWYRQLPGTAPTLLIYNNN  QRPSGVDPDRFSDSKSGTSASLTISGLQPEDEADYYCAAWDDRLGGYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 119]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWM  GHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY CARS  TGSSHMSDEWGQGLTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 120]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0604] 表31



[0605]

<b>ET200-033</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaccatctcctgcaccggcagcagtggc  agcattgccagcaactatgtgcagtgtgtaccagcagcggcgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataacca  aagaccctctggggtcctgatcgggtctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaatcattgggtgttcggcggagggaaccaagctga  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 121]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcgcgcggtctgtgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>caagtgcagctacagcagtggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg  tgggtccttcagtgggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggagatc  actcatagtgaaggtccaactacaaccgctccctcaagagtcgagtcacccatcagtagacacgtccaagaacc  agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttctatcatgtctga  ttactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO: 122]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 123]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEITHSGRSNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSSI  MSDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 124]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0606] 表32

[0607]

<b>ET200-034</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcgtgttgacgcagccgccctcagtgctgtggggcccccaggcagagggcaccatctcctgcactgggagcacctc  caacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttcaggaacagccccaaactcctcatcaacaataacag  gaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactcc  agactggggacgagggccgattattactgcggaacatgggatggcagcctgactggtgcagtgttcggcggaggggacca  gctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 125]</p> <p><u>tctagagggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagtcctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcatgaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcatccctatctttggtacagaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacaeggccgtgtattactgtgcgcgggttctgct  ctggaccattacgatcggtggggtaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 126]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLINN  RNRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDGSLTGAVFGGG  TKLTVLG [SEQ ID NO: 127]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG  SALDHYDRWGQGLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 128]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0608] 表33

[0609]

<b>ET200-035</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaccatctcctgcacccgcagcagtgcca gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacaa agacctctgggggtccctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa gactgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgatagcaccaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgt cctaggt [SEQ ID NO: 129]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaaggcttctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggagggga tcacccctatctttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactac tacttcaacgattactgggggtcaagggtactctgggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 130]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWFVGGGTK LTVLG [SEQ ID NO: 131]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIFIPTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARY NYYFNDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 132]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0610] 表34

[0611]

<b>ET200-037</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  ggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  ctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcaggggtcgaagccggg  gatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 133]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagatgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggettctg  gttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatggatc  agcgttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgctctatgttcgg  tgctcatgattcttggggtaaggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 134]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 135]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RSMFGAHDSWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 136]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0612] 表35

[0613]

<b>ET200-038</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggcccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctc  caacatcggggcagggtttgatgtacactggtaccagctacttcaggaacagccccaaactcctcatctatgctaacagc  aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctgg  ctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtgtgtgtattcggcggagggaaccaagctga  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 137]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcacccctatctttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgcttctt  tcgaccgtcatgataactgggggtcaaggtaactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 138]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANS  NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLSGVVFGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 139]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARG  ASFDRHDNWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 140]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0614] 表36

[0615]

<b>ET200-039</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaccatctctgcacccgcagcagtggca gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggaggttccccaccactgtgatctatgaggataacaaaa gacctctgggggtccctgatcgggtctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaag actgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgatagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtc ctaggt [SEQ ID NO: 141]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggga tcatccctatctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtctaactac tactacaacgattactgggggtcaagggtactctgggtgaccgtctctctca</b> [SEQ ID NO: 142]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQ RPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLI VLG [SEQ ID NO: 143]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIFIPTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARS NYYYNNDYWGQGTTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 144]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0616] 表37

[0617]

<b>ET200-040</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggcccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctc  caacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacag  caatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcca  ggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggctc  accgtcctaggt [SEQ ID NO: 145]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggtttccg  gatacacctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttt  gatcctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctaca  gacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgt  ttactacgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 146]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN  SNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 147]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEW  MGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYYC  ARYSGVYYDWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 148]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0618] 表38

[0619]

<b>ET200-041</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggggtctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggc  agcattgccgacaactttgtgcagtggtaccagcagcgccgggcggtgtccccaccactgtgatctttaatgatgacgaa  agaccctctggcgtccctgatcggttctctggtccatcgacacctctccaattctgcctccctcaccatctctggactgaag  actgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgataataataatcgaggggtgttcggcggagggaaccaagctgacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 149]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtccagctggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggat  gaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccaggaacacctccat  aagcacagcctacatggagctgagcaacctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactactctt  acggttacgattgggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 150]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSGSPGKTVTISCTGSSGSIADNFVQWYQQRPGGVPTTVIFNDD  ERPSGVPDFRFSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDNNNRGVFGGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 151]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSNLRSEDNAVYYC  ARYYSYGYDWGQGTLLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 152]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0620] 表39



[0621]

<b>ET200-042</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagacggtcaccatctcctgcactgggggcagct  ccaacatcgggacaggttattttgtaaattggtaccagcaggtccaggaaaagccccaaactcctcctcctgggtaacaa  taatcggccctcgggggtccctgaccgactctccggctccacgtccggcacctcagcctccctggccatcactgggctcca  ggctgaggatgaggggtacttattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtc  accgtcctaggt [SEQ ID NO: 153]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcgccggcggcctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>caggta</b>cagctgcagcagtcagggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcacctgtggcatctccg  gggacagtgctctaccaacagtggtgcttggcactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggctggga  aggacatactacaggtccaagtggtctaatactatggagtatctgtgaaaagtcgaatccatcatcccagaca  catccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtctt  cttcttgggtaccagatcttcgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 154]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSGAPGQTVTISCTGGSSNIGTG YFVNWYQQVPGKAPKLLILGN  NNRPSGVPDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYYCQSYDSSLSGYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 155]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQL</b>QQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSTNSVAWHWIRQSPSRGLEWL  GRTYYSKWSNDYGVSVKSRITHIPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR  SSSWYQIFDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 156]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0622] 表40

[0623]

<b>ET200-043</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagcgac  agcatagccaacaactatgttcagtgtgtaccagcagcgccgggagtgccccaccaatgtgatctacgaagatgtcca  aagaccctctggggtcctgatcgggtctctgggtccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgtctactattgtcagctctatcatagcgacaatcgttgggtgtcggcggcgggaccaagctgac  cgtcctaggt [SEQ ID NO: 157]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctgggtggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctgg  attcaccttagcagctatgcatgagctgggtccgcaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctatta  gtggtagtgggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaa  cacgctgtatctgcaaataaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctgggtgcttact  gggactactctgtttacgatgaatggggtaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 158]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNVIYEDV  QRPSGVDPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 159]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV  SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  SGAYWDYSVYDEWGQGTLLTVSS</b> [SEQ ID NO: 160]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0624] 表41

[0625]

<b>ET200-044</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtgtgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccaccatcgctgttctggacataaattgg  gggataaatatgcttctggtatcagcagaagtcggggcagtcacctgtgtgatcatctatcaggataataagcggccctca  gggattcctgagcgattctctgggtccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggtctggatgag  gctgactattattgtcaggcgtgggacagtagtacttatgtggcattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt  [SEQ ID NO: 161]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgttgtctctgg  tggctccatcagcagtagtaactggtggagctgggtccgccagccccaggggaaggggctggagtggttgggga  aatctatcatagtgggagccccaactacaacccatccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacaagtccaag  aaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgggacacggccgtgtattactgtgcgcgatgactactcat  actttcggfttacgatgcttgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 162]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSVSPGQTATIACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIYQDNKR  PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTV  LG [SEQ ID NO: 163]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWI  GEIYHSGSPNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM  THTFGYDAWGQGTLLTVSS</b> [SEQ ID NO: 164]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0626] 表42

<b>ET200-045</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>（轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签）</p> <p>cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccacgattactgtgggggaaacaacat</p> <p>tggaaagtgaagtgtgcactggtaccaccagaagccaggccaggcccctgtgttggtcatctatgatgatgccggccggc</p> <p>cctcagggatccctgagcgattcactgggtccaactctgggaacacggccaccctgacatcagcaggggtcgaagccgg</p> <p>gggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggacagaaatagtgtcagtttgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtc</p> <p>ctaggt [SEQ ID NO: 165]</p> <p><u>tctagaggtgggtgggtagcggcgccggcgccgctctgtgtgtgtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p>gaggtccagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggettctg</p> <p>gttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggatc</p> <p>agcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacg</p> <p>agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgttcattc</p> <p>ggattgggtgggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 166]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC</p> <p>GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>（轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签）</p> <p>QPVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAG</p> <p>RPSGIPERFTGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKV</p> <p>TVLG [SEQ ID NO: 167]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM</p> <p>GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA</p> <p>RGVHLDWWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 168]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0628] 表43

[0629]

<b>ET200-069</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctgtcgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccgggtccg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 169]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccggacacggccgtgtattactgtgcgcgcctgtacgaaggtgg  ttaccatggttgggggttcttggctgtcttctgattcttggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca</b> [SEQ ID  NO: 170]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYSNN  QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 171]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLY  EGGYHGWGSWLSSDSWGQGLTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 172]</p> <p>TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0630] 表44

[0631]

<b>ET200-078</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtattgggtgttcggcggagggaaccaagctga  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 173]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcgtctggtggtggtgatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtgggcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgcagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaaccgctccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgagacaggctgtgtattactgtgcgcgcgaaggggcatttga  tgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 174]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGT  KLTVLG [SEQ ID NO: 175]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIN  HSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFD  IWGQGTMTVS [SEQ ID NO: 176]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0632] 表45

[0633]

<b>ET200-079</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcgggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcttcatctataggaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtatctcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 177]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagtctgggggaggettggtacagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagcctctgg  attcacctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccaggaagggtcaggagtggtctcaggtatta  gttggaatagtggtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaa  ctccctgtatctgcaaatgaacagctctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaatggcgactccaact  actactacgggtatggacgtctggggccaagggaaccacgggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 178]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTIONACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFYRNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKV  TVLG [SEQ ID NO: 179]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV  SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAN  GDSNYYYGMDVWGQGTITVTVSS</b> [SEQ ID NO: 180]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0634] 表46

[0635]

<b>ET200-081</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctgcacctgactcagcctgcctccgtgtccgggtctctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg acattggtggtataactatgtctcctgggtaccaacaacacccaggcaaaagccccaaactcatgatttatgatgtcagtaatc ggccctcaggggtttctaategcttcttggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctga ggacgaggctgattattactgcattctatatacacgcacctggaaccctatgtcttcgggagtgaggaccaaggtcaccgtc ctaggt [SEQ ID NO: 181]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p>gaggtgcagctggtgcagctctgggggaggcgtggtacagcctggggggtccctgagactctctgtgcagcctctg gattcacctttgatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggtctggagtgggtctctcttattag tggggatggtggttagcacatactatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacagcaaaaa ctccctgtatctgcaaatgaacagctctgagaactgaggacaccgccttgtattactgtgcaaaagatcgggcagcag ctggctactactactacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacgggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 182]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPNYVFGSGT KVTVLG [SEQ ID NO: 183]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSLISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCA KDRAAAGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 184]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0636] 表47



[0637]

<b>ET200-097</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcagtgccgtgtcccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgg  gggaaaaatatgttcttggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtactggtcatcatcaagataaccaggaggccct  cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaccacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggat  gaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt  [SEQ ID NO: 185]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagtctgggggagacttggtagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagcctctgg  attcacctttaatgattatgccatgactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtggtctcaggtatta  gttggagtggtaataacataggctatgcggactctgtgaagggccgattcacctctccagagacaacccaagaa  ctccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagatagtatacgg  atggcatcacctggggagggtttgactactggggccagggaacctggtcaccgtctcctca</b> [SEQ ID NO:  186]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>LPVLTQPPSVSVSPGQTAITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRR  PSGIPERFSGSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVL  G [SEQ ID NO: 187]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWV  SGISWSGNNIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK  DSIRYGITWGGFDYWGGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 188]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0638] 表48

[0639]

<b>ET200-098</b>
<b>DNA 序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtccaagggcttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagca acaatgttggaacctaggagtagcttggtgcagcagcaccagggccaccctccaaactcctatcctacaggaataaca accggccctcagggatctcagagagattatctgcatccaggtcaggaacacagcctccctgaccattactggactccagc ctgaggacgaggtgactattactgctcagcatgggacagtagcctcagtgccttggtgttcggcggagggaccaagctg accgtcctaggt [SEQ ID NO: 189]</p> <p><u>tctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtgatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtggagctgggggagtcgtggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctg gattcacctttgatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccggggaagggtctggagtgggtctctcttattaa ttgggatggtggtagcacctactatgcagactctgtgaagggtcgattcaccatctccagagacaacagcaaaaac tccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacaccgccttgattactgtgcaaaagggtgggcctgag ggcggttgactactggggccaggggaacctggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 190]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<b>氨基酸序列</b>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QPVLTPPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNLGVAWLQQHQGHPPKLLSYR NNNRPSGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLAWVFGGG TKLTVLG [SEQ ID NO: 191]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SLINWDGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK GMGLRAFDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 192]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0640] 表49

	<b>ET200-099</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0641]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtgttgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaataactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaatgatcagc ggcctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtccggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctg aggatgaggtgattattactgtgttcacgggatgacagcctgaatggccgttatgtcttcggaactgggaccaagggtcacc gtcctaggt [SEQ ID NO: 193]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p>cagggtccagctggttacagtctggggctgagggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggtttctgcaagacttctg gatacacttcagttggtatgctatacattgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatc aacgctggcaatggaaacacaaaatattcacagaaatttcagggcagagtcagtcctaccagggacacatccgcg agcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagacccgataatt atggttcgggtggggatgttttgatactctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 194]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u>
[0642]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGRYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO: 195]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QVQLVQSGAEVRKPGASVKVCKTSGYTFSWYAIHWVRQAPGQRLEWM GWINAGNGNTKYSQKFQGRVSLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCA RPDNYGSGGDVFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO: 196] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0643]

<b>ET200-100</b>
<u>DNA 序列</u>
(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签) aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaccatctcctgcacccgcagcagtggca gcattgccagcaactttgtgcagtgtaccagcagcggccgggagtgccccaccctatgatctatgaggataacaaca gacccctggggtccttgatcgggttctgtcctccgtcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaag actgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgataccagcaatgtgggtattcggcggggggaccaagctgaccgtc ctaggt [SEQ ID NO: 197] <u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305] <b>gaggtgcagctggtggagtctgggggaggttggtagcagcctggaggggtccctgagactctctgtgcagcctctg gattcaccttcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtttcatacatt agtagtagtggttagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaaga actcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacggt atggacgtctggggccaagggaacgggtcacctctctca</b> [SEQ ID NO: 198] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]
<u>氨基酸序列</u>
(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签) NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNFVQWYQQRPGSAPTPMIYEDN NRPPGVDPDRFSASVDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTK LTVLG [SEQ ID NO: 199] <u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307] <b>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARW DYGMDVWGQGTTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 200] TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]

[0644] 表51

	<b>ET200-101</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0645]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggggcccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcaactc  caacatcgggaagtaactacgttaactggtaccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtagtagtcag  cggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccactctg  aggatgaggctgattattactgtgctacatgggatgacagcctgaatgcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccg  tcctaggt [SEQ ID NO: 201]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagtctggggctgagggtgaggaagcctggggcctcagtgaagggttctgcaagacttctg  gatacacttcacttgggtatgctatacattgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatc  aacgtggcagtggaacacaaaatattcacagaaatttcagggcagagtcacccttaccaggggacacatccgcg  agcacagcgtacatggagctgagcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccaataact  atggttcgggtggggatgttttgatactctggggccaagggaacaatggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO:  202]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSS  SQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLHSEDEADYYCATWDDSLNAWVFGGG  TKLTVLG [SEQ ID NO: 203]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKTSGYTFTWYAIHWVRQAPGQRLEWM  GWINAGSGNTKYSQKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCA  RPNNYGSAGDVFEDIWGQGTMTVSS</b> [SEQ ID NO: 204]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0646] 表52

[0647]

<b>ET200-102</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtctgacgcagccgccctcagtgctctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  caacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  gaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  gggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgcttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 205]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtccagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctg  gatacacttcacgaactatgctctgcattgggtgcgccaggccccggacaagggcttgagtggtatggcatggat  caacgggtggcaatggtaacacaaaatattcacagaactccagggcagagtcaccattaccagggacacatccgc  gagcacagcctatatggagctgagcagcctgagatctgaagacacggctgtgtattactgtgcgaaaccggagga  aacagctggaacaatccactttgactactggggccagggaaccccggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO:  206]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  GACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 207]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYALHWVRQAPGQGLEW  MAWINGGNGNTKYSQNFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYC  AKPEETAGTIHFDYWQGTPVTVSS</b> [SEQ ID NO: 208]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0648] 表53

	<b>ET200-103</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0649]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaacctctctgcacccgcagcagtggcaggcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacc aaagaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactg aagactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatgatagcaccatcacgggtgtcggcggagggaaccaagctgac cgtcctaggt [SEQ ID NO: 209]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcgcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>caggctccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgaaggcttctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggga tcatccctatctttggtacagaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgggggaggggtta ctatgatagtagtggttattccaacgggtgatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 210]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYQCQSYDSTITVFGGGTKL TVLG [SEQ ID NO: 211]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGE GYDSSGYSNGDAFDIWGQGTMTVSS</b> [SEQ ID NO: 212] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0650] 表54

[0651]

<b>ET200-104</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtgggca gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacaa agacctctgggggtccctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa gactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaatgtggtattcggcggagggaaccaaggtcaccgt cctaggt [SEQ ID NO: 213]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcgtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagctctgggggaggttggtagcagcctggaggggtccctgagactctctgtgcagcctctg gattcaccttcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggtttcatacatt agtagtagtgtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcacatctccagagacaacgccaaga actcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacggt atggacgtctggggccaagggaaccaggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 214]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKV TVLG [SEQ ID NO: 215]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARW DYGMDVWGQGTTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 216]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0652] 表55



	<b>ET200-105</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0653]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatcacctgctctggagatagattga  cgaataaatatgtttcctggatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaagcggccctc  agggatccctgcgcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggatg  agtctgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtggtgtgttttggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt  [SEQ ID NO: 217]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtagcagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagcctctgg  atttacctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggtctggagtgggtctcaggtattag  ttggaatagtggtagtataggctatgcggactctgtgaagggtccgattcaccatctccagagacaacgccaagaac  tccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagatgaggacacggccttgattactgtgcaaaagaccgagggggggg  gagttatcggttaaggatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO:  218]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKR  PSGIPARFSGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVL  G [SEQ ID NO: 219]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV  SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDED TALYYCAK  DRGGGVIVKDAFDIWGQGTMTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 220]  TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0654] 表56

[0655]

<b>ET200-106</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgagctgactcagccaccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctgggggcgtctcc  aaccatcgggagtggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggccccaaactcctcatctatagttacaatcagc  ggccctcaggggtctctgaccgattctctggctccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtggggtccagtctga  ggatgaggtgattattactgtgcaacctgggatgatagtgtaatggtgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 221]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgccctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaaggtctcctgcaagcettctg  gttacaatttttcaactatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatt  agcacttacaccggtaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagatgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagcaggggt  gggtggttggtacgatgtttgggggtcaaggtactctggtcacctctcctca</b> [SEQ ID NO: 222]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYELTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYN  QRPSGVSDRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGTT  KLTVLG [SEQ ID NO: 223]</p> <p><u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGAEVKKPGDSVKVSCKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWM  GWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTTDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCA  RQQGGGWYDVWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 224]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0656] 表57

	<b>ET200-107</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0657]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctgcggccccaggagagaaggtcacatctcctgctctggaagcaacttc  aatgttgaaataatgatgtatcctggatcagcaactccaggtgcagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg  accctcagggtattcctgaccgattctctggctccaagtctggcagctcagccaccctggacatcaccgggctccacagtga  cgacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtca  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 225]</p> <p><u>tctagagggtggtggtggtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctgggtgcagctctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggttctg  gttacacctttaccagctatactatcagctgggtacgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatggatc  agcacttacaatgggtctcacaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcacga  ccacagcctacatggagctgaggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtcccc  cgactacgggtgacttcgctcctttgactactggggccagggaacctgggtcacctctcctca</b> [SEQ ID NO:  226]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNVSWYQQLPGAAPKLLIYDN  NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSSLNTGGVFGTG  TKVTVLG [SEQ ID NO: 227]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWM  GWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCV  REGSPDYGDFASFDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 228]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0658] 表58

	<b>ET200-108</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0659]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtgttgacgcagccgccctcagtgctgcgccccgggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctcc  aacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagttcccaaggacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg  accctcagggatttctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcgccggactccagactgg  ggacgaggccgattattactgcggaacatgggataccagcctgagtggttttatgtcttcggaagtgggaccaaggtcacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 229]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>gaggtccagctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaaggcttctg  gttacacctttaccagctatactatcagctgggtacgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatc  agcattacaatggtctcacaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcacga  ccacagcctacatggagctgaggagcctcagatctgacgacacggcgtgtattactgtgtgagagaggggtcccc  cgactacggtgacttcgctcctttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO:  230]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
[0660]	<p><u>氨基酸序列</u></p> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSAPPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNN  KRPSGISDRFSGSKSGTSATLGIAGLQTGDEADYYCGTWDTSLSGFYVFGSGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 231]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWM  GWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCV  REGSPDYGDFASFDYWQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 232]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

表59

	<b>ET200-109</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0661]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaaccacctcc aacatcggaagtaatactgtacactggtaccagcagctcccaggagcggccccaaactcctcatctataataataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccgggtccg aggatgaggctacatattcctgtgcaacatgggatgacagcctgagtggtgtggtcttcggcggagggaccaagctgacc gtcctaggt [SEQ ID NO: 233]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaagggtcctctgaaggcttctg gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggga tcatccctatctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaatccac gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagatccgc ctacggtgactacgagtatgatgcttttgatactggggccaagggacaatggtcaccgtctcttea</b> [SEQ ID NO: 234]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u>
	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>LPVLTQPPSASATPGQRVTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKL TVLG [SEQ ID NO: 235]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGHPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARD PAYGDYEYDAFDIWGQGTMVTVSS</b> [SEQ ID NO: 236]</p> <p>TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0662] 表60

[0663]

<b>ET200-110</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtctgtgtgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctcc  aacatcggaactaatggtgtaactggtccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatgatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctg  cggatgaggctgattattactgtgcagtgtgggaccacagcctgaatgggtccggtgttcggcggagggaaccaagctgacc  gtcctaggt [SEQ ID NO: 237]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggtatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcatccctatctttggtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagggggccgg  ttttgatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 238]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGTNGVNWFFQFPGTAPKLLIYTNDQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNGPVFGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 239]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARG  AGFDAFDIWGQGTMTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 240]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0664] 表61

[0665]

<b>ET200-111</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttctggaagcagctcc  aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgagactgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagggtaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 241]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgc  ttttgatatctggggccaagggacaatgggtaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 242]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 243]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG  LDAFDIWGQGTMVTVSS</b> [SEQ ID NO: 244]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0666] 表62

[0667]

<b>ET200-112</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctcc  aacatcgggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtaatgatcag  cggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtct  gaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcgcagctgggaccagctcaccg  ttttaagt [SEQ ID NO: 245]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgcagccccaggggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaaccgcctcctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgc  ttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 246]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p> <p>ACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSND  QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGT  QLTVLS [SEQ ID NO: 247]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREG  LDAFDIWGQGTMVTVSS</b> [SEQ ID NO: 248]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0668] 表63



[0669]

<b>ET200-113</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagctctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  caacattgggaataattatgtatcctgtgtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  gaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcactactggactccagactg  gggacgaggccgattattactgcggaacatgggtagcagcctgagtgctgcttatgtcttcggaactgggaccaaggtca  ccgtcctaggt [SEQ ID NO: 249]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggtctctg  gttacagctttaccagctatactatcagctgggttcgacaggccctggacaaggccttgagtggatgggatgggtc  agcacttacaatggtctcagaaactatgcacagaacctccaggggcagagtcaccatgactacagacacactcacg  accacagcctacatggagctgaggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtccc  ccgactacgggtgacttcgcgccctttgactactggggccaggggcaccctggtcaccgtctctctca</b> [SEQ ID NO:  250]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLAAAYVFGTGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 251]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYTISWVRQAPGQGLEWM  GWVSTYNGLRNYAQNLQGRVTMTDTLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYC  VREGSPDYGDFAAFDYWGQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 252]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0670] 表64

[0671]

<b>ET200-114</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcaggtcc  aacatcggaaactaatattgtactgtgtaccagcagcgcgccaggaatggccccc aaactcctcacttatggtagtcggcgg  ccctcaggggtcccggaccgattctctggtccaagtgttgccacctcagcctccctggccatcagtggtggtccagtctgag  gatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagtctgaatggtccggcttcggcggagggaagctgaccgtc  ctaggt [SEQ ID NO: 253]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtctatgg  tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatc  aatcatagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacacgtccaagaac  cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccggacacggctgtgtattactgtgcgagagacgggtgggggcta  ctttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 254]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  GACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASETPGQRVTISCSGSRSNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSR  RPSGVPDRFSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPAFGGGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 255]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI  GEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDG  GGYFDYWQGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 256]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0672] 表65

[0673]

<b>ET200-115</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtcgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctc  caatatcggggcacgttatgatgtacactggtaccagcaactcccaggaacagccccgactcctcatctctgctaactac  gatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtccag  gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagtgtagtgcttgggtgttcggcggagggaaccaaggctc  accgtcctaggt [SEQ ID NO: 257]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gaagtgcagctggtgcagtcctggggctgaagtgaaggagcctggggcctcagtgaggatctcctgccaggcatctg  gatacaacttcatcagttattatagcactgggtgcggcaggccctgggcaaggctctgagtggatgggcaccatc  aaccaggcagtggtgagacagactactcacagaagttgcagggcagagtcaccatgaccagggaccgtccac  gggtacattcgacatggggctgagcagcctgacatctggggacacggccgtctattattgtgcgacaggtctcatca  gaggagctagcagatgcttttaatatctggggccgggggacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 258]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  GGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGARYDVHWYQQLPGTAPRLLISAN  YDRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSVSAWVFGG  TKVTVLG [SEQ ID NO: 259]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKEPGASVRISCQASGYNFISYYMHWVRQAPGQGLEWM  GTINPGSGETDYSQKLQGRVTMTRDPSTGTFDMGLSSLTSGDTAVYYCA  TGLIRGASDAFNIWGRGTMVTVSS</b> [SEQ ID NO: 260]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0674] 表66

	<b>ET200-116</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0675]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctccgtgtccccaggacagacggccgccatcccctgttctggagataagttg  ggggataaatttgcttcctggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtgctggtcatctatcaagataactaagcggccct  cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggat  gaggctgactattactgtcagacgtgggccagcggcattgtggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt  [SEQ ID NO: 261]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>caggta</b>cagctgcagcagtcaggccaggactggtgaagccctcgagaccctctcactcacctgtgccatctccgg  ggacagtgtctctagcaacagtgtgcttggaaactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggctggga  aggacatactacaggccaagtgtgataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataacctcaaccagaca  catccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgaagagag  <b>cgcagtggctggaagggatttgactactggggccaggggaacctgggtcacggtctctca</b> [SEQ ID NO:  262]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QPVLTQPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTKR  PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFGGGTKLTVL  G [SEQ ID NO: 263]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLQQSGPGLVKPSQTL</b>SLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL  <b>GRTYYRSK</b>WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCA  <b>RERSGWKGF</b>DYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 264]  TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0676] 表67

[0677]

<b>ET200-117</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>gatgtgtgatgactcagctcaccctccctgtccgtcaccctggagagccggcctccatcacctgcaggcttagtcaga gcctcctggaaagaaatgcatacaactacttgattggtacctgcagagccaggacagtctccacagctcctgatctactt gggttctaatacgggccgccggggtccctgacagggtcagtgagcagtgatcaggcagagattttacactgaaaatcagca gagtgagcctgaggatgttggggtttattactgcatgcaagctctacaagctccgttcactttcggcggagggaaggt ggagatcaaact [SEQ ID NO: 265]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gaagtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg attcaccttttagcagctatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctatta gtggtagtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaa cacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggcgtatattactgtgcgaaatggggcccggtt caggatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 266]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>DVVMTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLQRPGQSPQLLI YLGSNRAAGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVGVVYYCMQALQAPFTFGG GTKVEIKR [SEQ ID NO: 267]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WGPFQDAFDIWGQGTMTVSS</b> [SEQ ID NO: 268]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0678] 表68

	<b>ET200-118</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0679]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg acgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcaccgggcaaagccccaaactcatgatttatgaggtcagtaat cgccctcagggtttctaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtg aggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacccttatgtcttcggagcagggaccaaggtcaccg tcctaggt [SEQ ID NO: 269]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcgcgcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO: 305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtggagtctgggggaggttggtagcagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg attcacctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtatta gttggaaatagtgtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattcacctctccagagacaacgccaagaa ctccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagccaggtggaca gcagtggcatcagaccaccactttgactactggggccagggaacgtggtcaccgtctctca</b> [SEQ ID NO: 270]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306] CTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
[0680]	<p><u>氨基酸序列</u></p> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIE VSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGT KVTVLG [SEQ ID NO: 271]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK ARWTAVASDHHFDYWGGTLVTVSS</b> [SEQ ID NO: 272]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0681]

<b>ET200-119</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgcttactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 273]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgcgccggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctg  gaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggagggga  tcacccctatcttgggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagattggga  ctacatggacgtctggggcaaagggaccacgggtcacggtctcctca</b> [SEQ ID NO: 274]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  LTVLG [SEQ ID NO: 275]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM  GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARD  WDYMDVWGKGTITVTVSS</b> [SEQ ID NO: 276]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0682] 表70

	<b>ET200-120</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0683]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  aacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggcctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 277]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gaggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggtctctg  gttacaccttaccagctatggatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatc  agcgttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctc  ggggagctaaccgcattactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcacctctcctc  a</b> [SEQ ID NO: 278]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYELTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTNVNWWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 279]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVESGAIEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RDLSRGANPHYYYYYGMDVWGQGTITVTVSS</b> [SEQ ID NO: 280]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0684] 表71



ET200-121	<p>DNA 序列</p> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggcccccagggcagagggtcaccgtctcctgcactgggagcagatc  caacatcggggcaggatatgatgtacactggtaccagcaactccaggaacagccccaaactcctcatctatggaatag  taatcggcctccaggggtccctgaccgattctctgggtctaagtctggcacctcagcctccctgggtcatcactgggtccag  gctgaggatgccgctgattattactgccagtcctatgacaacactgtgcgtgaatcaccttatgtcttcggaactgggaccaa  ggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 281]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtacagtcctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtcctctgcaaggttccg  gatacaccctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggcttgagtggatgggaggtttt  gatcctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctaca  gacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcaacagagagtaatt  tagtgtcccggcactactactactacgggatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca</b> [SEQ  ID NO: 282]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGTTTCT [SEQ ID NO: 306]  GGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p> <p>氨基酸序列</p> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTVSCTGSRSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG  NSNRPPGVPDRFSGSKSGTSASLVITGLQAEDAADYYCQSYDNTVRESPYVFG  TGTKVTVLG [SEQ ID NO: 283]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEW  MGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDATYMESSLRSEDNAVYYC  ATESNLVSRHYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 284]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>
-----------	--

[0686] 表72

[0687]

<b>ET200-122</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaaccagctcc  aacatcgggaagtaattctgtagactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgaatctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 285]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>gaagtgcagctggtgcagtctggggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggttctg  gatacaccttcaccggctactatatgcactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggat  caaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtctcagggcagggtcaccatgaccagggacacgtccat  cagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagattacgg  atactatgggttcggggagttattcgagcggccccctttactactactacggtatggacgtctggggccaagggacca  cgggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 286]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 287]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWRQAPGQGLEW  MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYC  ARDYGYYSYSSGPLYYYYGMDVWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO: 288]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0688] 表73

[0689]

<b>ET200-123</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttgaagcagctcc  aacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtataataatgatcagc  ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctcaatggttatgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgt  cctaggt [SEQ ID NO: 289]</p> <p><u>tctagagggtggtggtggtagcggcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p>cagggtgcagctgggtggagtctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctctgcaaggettctg  gttacacctttaccagctatggatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatc  agcgttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacg  agcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctc  ggggagctaaccgcattactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcaccgtctctc  a [SEQ ID NO: 290]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNND  QRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGT  KVTVLG [SEQ ID NO: 291]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p>QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM  GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA  RDLRSGANPHYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 292]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0690] 表74

[0691]

<b>ET200-125</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>aattttatgctgactcagccccacgctgtgtcggagtcctcgggggagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggc  agttattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggcgggcagttccccgcactgtgatttatgaggataatcaaa  gacctctgggggtccctggtcgggttctctggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaag  actgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgattccaccagtgtgcttttcggcggagggaaccaagctgaccgtcc  taggt [SEQ ID NO: 293]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgcgccggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>gagggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagccagggtcctcggtgaagggtctcctgcaaggcctcg  ggaggcaccttcagcagcaattctctcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggaagg  atcttcctatcctgggtataacaaactatgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacaaatccac  gagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtctattactgtgcgagaggaaacta  ccaatggtatgatgcttttgatatctggggccaagggaatggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO: 294]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDN  QRPSGVPGRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKL  TVLG [SEQ ID NO: 295]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWM  GRIFPILGITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAIVYYCARG  NYQWYDAFDIWGQGTMTVTVSS</b> [SEQ ID NO: 296]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0692] 表75

[0693]

190

	<b>ET200-124</b>
	<u>DNA 序列</u>
[0695]	<p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgctagtggtcccccaggaaagacggccaggatttctgtgggggaaacgacatt  ggaagtaaaagtgtttctggtatcagcagaggccaggccaggccctgtgttgctgtctatgatgtagcgaccggccct  cagggtccctgagcgattctctggcttcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggat  gaggccgactattactgtcaagtgtgggtagtagtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctagg  t [SEQ ID NO: 301]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [SEQ ID NO:  305]</p> <p><b>cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctgg  attcacctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggtcctggagtgggtctcaggtatta  gttggaaatagtggtagcataggctatgcggactctgtgaagggtccgattcaccatctccagagacaacgccaagaa  ctcctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagatataacctatg  gttcggggagttatggtgcttttgatatctggggccaagggtcaccgtctcttca</b> [SEQ ID NO:  302]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCC  GTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 306]  CTTCT [SEQ ID NO: 306]</p>
	<u>氨基酸序列</u> <p>(轻链可变区 <u>scFv 接头</u> <b>重链可变区</b> His 标签+ HA 标签)</p> <p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLVVYDDSD  RPSGLPERFSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTK  VTVLG [SEQ ID NO: 303]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [SEQ ID NO: 307]</p> <p><b>QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV  SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK  DITYGSGSYGAFDIWGQGTMTVSS</b> [SEQ ID NO: 304]  TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 308]</p>

[0696] 十一. 示例性细胞外抗原结合结构域(例如scFv), 其包含重链可 变区、轻链可变区和接头肽

[0697] 表77

[0698]

<b>ET200-001</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>Cagtctgtgttgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctc  caacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctccaggaacggccccc aaactctcatctatagtaataatcag  cgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtct  gaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccg  tcctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggcccagggtgcag  ctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtgtatggtgggtccttcagtg  gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatagtgaagcac  caactacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct  gtgaccgccgggacacggcgtgtattactgtgcgcgcgaagggtccgtacgacgggttcgattcttggggtaagggtact  ctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 593]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY  GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQF  SLKLSSVTAADTAVYYCAREGPYDGFDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 594]</p>

[0699] 表78

[0700]

<b>ET200-002</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>Aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggc  agcattgccagcaactatgtgcagtgggtaccagcagcggccgggcagtggccccaccactgtgatctatgaggataacca  aagaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  agactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatgatagcagcaattctgtggtattcggcggagggaaccaagctga  ccgtcctaggttctagagggtggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggcccaggtc  cagctggtacagtctggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtcgcctgcaaggcttctggttacccttt  aacaatatgacatcaactgggtgacagagccctggacaaggccttgagtggatgggaggcatcatccctatcttctgt  acaacaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggag  ctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtatattactgtgcgcgcgaatggttctactgggatatctggggtaaggta  ctctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 595]</p>

[0701]	氨基酸序列
	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFGGGTK LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKAS GYPFNKYDINWVRQAPGQGLEWMGGIPIFRTTNYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDNAVYYCAREWFYWDIWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 596]

[0702] 表79

[0703]	<b>ET200-003</b>
	DNA 序列
	Cagtctgtgttgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccagcatctctgctctggaaataaattgg ggactaagtatgtttactggtatcagaagaggccagggcagtcacctgtgttggtcatgtatgaagataatcagcgccctc agggatccggagcgggttctctggctccaactctgggaacacagccactctgacctcagagggaccagactgtggatg aggctgactattactgtcaggcgtgggactccgacacttctgtggtcttggcgaggaggaccaaggtcaccgtcctaggttc tagagggtggtggtgtagcgggcgccggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgga gaccgggggagggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttcagtagttatgg catgcactgggtccgccaggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcacatgatggaagtaataaatacta cgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaaggacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gaggtgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtcttaaccagtgggtctggttacttctcttcgattactggggtaaggta ctctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 597] attactggggtaaggtaactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 597]
	氨基酸序列
	QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYWYQKRPGQSPVLVMYEDNQ RPSGIPERFSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDTFVVFGGGTKVT VLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKDT LYLQMNSLRGEDNAVYYCARSNQWSGYFSFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 598]

[0704] 表80

[0705]	<b>ET200-006</b>
	DNA 序列
	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacat





[0709]

TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCNVSGY  
 SISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSRSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL  
 KLNSVTAADTAVYYCARGYGYFDYWGGQTLVTVSS [SEQ ID NO: 602]

[0710] 表82

<b>ET200-008</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg          acgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaaagccccaaactcatgattatgatgtcagtaate          ggccctcaggggttttaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtga          ggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacttcgaagggtgtcggcggagggaagctgaccg          tcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcagatggccgagggtgcag          ctggtggagtctgggggagggtgtggtacggcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttggtg          attatggcatgagctgggtccgccaagctccagggaaggggctggagtgggtctctggtattaattggaatggtgtagca          cagggttatgcagactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaaca          gtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctaaatacaactccatgtttactacgattactgggggtcaa          ggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 603]</p>
<u>氨基酸序列</u>
<p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV          SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTK          LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAAS          GFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNA          KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYNFHVYYDYWGQGTLLVTVSS [SEQ ID          NO: 604]</p>

[0712] 表83

<b>ET200-009</b>
<u>DNA 序列</u>
<p>Cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccggcagacagtcaccatctctgttctggaagcaactcc          aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagc          ggccctcaggggtccctgaccgattctcaggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccgctccg          aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt          cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcagatggcccagggtgcag          ctggtgcagtctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctcctgcaaggcttctggttacacctttacca</p>

[0713]

[0714]

gctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggctgagtgatgggatggatcagcgcttacaatggtaac acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttctggtaacatggtttcttgaaagatatgtggggtc aagggtactctgggtaccgtctctca [SEQ ID NO: 605]
氨基酸序列
QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYQQLPGTAPKLLIYRNN QRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSA YVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGNMVS WKDMWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 606]

[0715] 表84

[0716]

<b>ET200-010</b>
DNA 序列
Caatctgccctgactcagcctccctgtgtctgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg acgttggtggttataactctgtctcctggtaccaacaacaccaggcaaagccccagactcatgatttatgatgtcagtaatc ggccctcaggggttctaactgcttctctggctccaagcttggaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctga ggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcaccctttagtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc ctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccaggtgcagct ggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttaccag ctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtgatgggatggatcagcgcttacaatggttaaca caaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgctgttgcttaccatgattggggtaaggtactctg gtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 607]
氨基酸序列
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPRLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTPLVFGTGTK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKA SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDT STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGAVAYHDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 608]

[0717] 表85

[0718]

<b>ET200-011</b>
DNA 序列

[0719]

Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagagggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  
 caacatttcgatttatgatgtatcctggtatcagcagctcccaggaaacagccccaaactcctcatttatggcaataataagcg  
 accctcggggattgctgaccgattctctggctccacgtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactgg  
 ggacgaggccgattattactgcggaacatgggatgacagtctgagtgggggggtgttcggcggaggggaccaagctgacc  
 gtctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggcccagatgca  
 gctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaagggtcctcgcgagggcttctggaggcaccctca  
 gcagctatgctatcaactgggtgcgacaggcccctggacaagggtgagtgatgggagggatcatccctatgtttgta  
 cagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgaaaacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacactcccgtgtattactgtgcgcgcgggtgttcattacgcttcttcgatcattggggtaag  
 gtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 609]

## 氨基酸序列

QSVVTQPPSVSAAPGQRTISCSGSSSNISIYDVSWYQQLPGTAPKLLIYGNNK  
 RPSGIADRFSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKL  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASG  
 GTLSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAHYAQKFQGRVTITADESTKT  
 AYMELSSLRSEDTAVYYCARGVHYASFDHWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
 610]

[0720] 表86

## ET200-012

## DNA 序列

[0721]

Cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccgcaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  
 caacattgggaataattatgtgtcctggtatcaacacctcccaggacagccccaaactcctcatttatgacgttaaaaatcg  
 accctcagggattcctgaccggttctccggctccaagtctggctcgtcagccaccctaggcatcggcggactccagcctgg  
 ggacgaggccgattattactgcggaacatgggacagtcggctggatgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg  
 tcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggcccagatgcag  
 ctggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtcctcgaagacttctggtttccctttaatat  
 ctttggaatcacctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgaaggatgggatggatcagcgggtacaacggtaaca  
 cagactaccacagaagttccagggcagagtcaccatgtccacagacatccacgagtacagcctacatggagctgag  
 gaacctgaaatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgttacgggtggatggatactggggtaagggtact  
 ctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 611]

## 氨基酸序列

[0722]

QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVK  
NRPSGIPDRFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKT  
SGFPFNIFGITWVRQAPGQGLEWMGWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDST  
STAYMELRNLKSDDTAVYYCARGAYGGMDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
612]

[0723] 表87

**ET200-013**DNA 序列

[0724]

Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggcaccatctctgcactgggagcacct  
ccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtatcagcagctccaggaacagcccccactcctcatctataactaaca  
cttcggccctcaggggtccctgaccgattctctgctccaagtctggcacttcagctccctggccatcactggctccagg  
ctgaggatgaggctgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgccgtgtgttcggcggagggaaccaagctg  
accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgtgtgtggtggatccctcgagatggcggaggt  
gcagctggtggagtctggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagtctcctgcaaggcttctggtacatgtt  
accagttatggtctcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtgatggatggatcagcgctaacaatgg  
taagacaaattatgctaagaaattccaggacagagtcaccatgaccagagacactccacgacacaggctacatggaact  
gaggagcctgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgccatcgggtggttcttacttcgacgttggggtcaa  
ggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 613]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTN  
NFRPSGVDPDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSLSAVVFGGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGTEVKKPGASVKVSKA  
SGYMFTSYGLNWVRQAPGQGLEWMGWISANNGKTN YAKKFQDRVTMTRD  
TSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARHIGGSYFDRWGQGTLVTVSS [SEQ ID  
NO: 614]

[0725] 表88

**ET200-014**DNA 序列

[0726]

Tcctatgtcgtgactcagccaccctcagtgtcagtggtggccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacat  
tggaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggc

[0727]

cctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
 ggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc  
 ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtggtcctcagatggcgaggtgcagct  
 ggtggagactgggggaggcttggtacagcctgggggggtcctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcag  
 ctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtgatggtagca  
 catactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaaca  
 gcctgagagacgaggacacggcgtatattactgtgcgcgctctcatgaagtaacctggttggtgattgggtggggtcaag  
 gtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 615]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVIYYDS  
 RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKV  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASG  
 FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
 LYLQMNSLRDEDTAVYYCARSHEANLVGDWWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:  
 616]

[0728] 表89

**ET200-015**DNA 序列

[0729]

Cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaaca  
 ttggaagtaaaagtgtgactgtgtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggc  
 cctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
 ggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatgtggtattcggcggagggaaccaaggtcaccgtct  
 aggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtggtcctcagatggcgaggtccagctg  
 gtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctcctgcaaggcttctggttacaccttaccagct  
 acggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggttaacaca  
 aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgagg  
 agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgctgggggtggttcgggtgctgttgatcattgggggtcaaggta  
 ctctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 617]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPV LVIYYDS  
 RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGTKLT  
 VLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASG

[0730]

YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQLQGRVTMTTDTSTS  
TAYMELRSLRSDDTA VYYCARWGGFGAVDHWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:  
618]

[0731] 表90

**ET200-016**DNA 序列

[0732]

Tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggcctgggacagacagtcaagatcacgtccaaggagacagcctc  
acagactaccatgcaacctggtaccagcagaagccaggacaggccctgtcgtgtcatctatgctacaaacaaccggcc  
cactgggatccagaccgattctctggtccagttccggaacacagcttcttgaccatcactggggctcaggcggaagat  
gaggctgactattactgtaattccgggacagcggcacggacgaagtgtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcct  
aggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccgagggtgcagctg  
gtggagactgggggaggcctggtcaagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttcagtagc  
tatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagtagttacatat  
actacgcagactcagtgaaggccgattcacatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagc  
ctgagagccgaggacagggcgtgtattactgtgcgcgggtcagggttacgattactggggtaagggtactctggtgacc  
gtctctca [SEQ ID NO: 619]

氨基酸序列

SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAVIYATN  
NRPTGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAAS  
GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNS  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQGYDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 620]

[0733] 表91

**ET200-017**DNA 序列

[0734]

Tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaaca  
ttggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccgg  
ccctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggtcgaagccg  
gggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatactgtcttcggaactgggaccaaggtcacctg  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggcccaggtgcag  
ctacagcagtggggcgaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtg  
gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcac



[0735]

caactacaaccggtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct  
gtgaccgccgcggacacggcgtgtattactgtgcgcgtactaccgggtatggatatgtgggtcaagggtactctgggtg  
accgtctctca [SEQ ID NO: 621]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTKV  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG  
GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL  
KLSSVTAADTAVYYCARYYPGMDMWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 622]

[0736] 表92

**ET200-018**

DNA 序列

Caggctgtgctgactcagccgccctcaacgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctc  
caacatcgggagaaatggtgtaaactggtaccagcagctcccaggagcggccccaaagtcctcatctataatgataatca  
gcgaccctcaggggtccctgaccgagctctggtctccagctctggtctcaggcacctggccatcgaagggttcgggtc  
tgaggatgaggctgattattactgtcggcatgggatgacagcctgcatggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgac  
cgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatgccccagggtcc  
agctggtacagctctggggtgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctctgcaaggtttccggatacacctc  
aatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctgaaaagggttgagtggatgggaggttttgatctgaagatggtg  
aaacaatctacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagct  
gagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtggttacggtgattctgggggtcaagggtactctg  
gtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 623]

[0737]

氨基酸序列

QAVLTQPPSTSGTPGQRVTISCSGSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLINNDN  
QRPSGVPDRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
VSGYTLNELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTED  
TSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYGDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
624]

[0738] 表93

**ET200-019**

[0739]

DNA 序列



[0740]

Aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctcggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggc  
agcattgccagcaactatgtgcagtgggtaccagcagcggccgggcagtggccccaccactgtgatctatgaggataacca  
aagacctctggggtcctgatcgggtctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgatagcagcaattcttgggtgttcggcggaggggaccaagctga  
ccgtcctaggttctagaggtgggtgggtgtagcggcgggcgggcgtctgggtgggtggatccctcgagatggcccaggtg  
cagctgggtgcaatctggggctgaggtgaagaggcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcacggcttctgagggcacctt  
cagcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgaagtggatgggaggaatcatccctatgtttg  
gtacagcaaaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatgga  
gctgagcagcctgagatctgaggacagggcgtgtattactgtgcgcgcgaaggttactactaccgctctgcttacctgggt  
tctgttctgaacgacatctcttctgtttacgatgaatgggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:  
625]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCA  
SGGTFFSSDAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADEST  
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYP SAYLGSVLNDISSVYDEWGQGLTV  
TVSS [SEQ ID NO: 626]

[0741] 表94

**ET200-020**DNA 序列

[0742]

Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcacctc  
caacattggaataatgatgtatcctgggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  
gacctcagggattcctgaccgattctctgggtccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  
gggacgaggccgatttactgcggaacatgggatagcagcgtgagtgttcttgggtcttcggcagaggggaccaagctg  
accgtcctaggttctagaggtgggtgggtgtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggt  
gcagctgggtcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctcctgcaaggcttctggttacacctt  
taccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgaagtggatgggatgagcagcgttacaatg  
gtaacacaaaactatccacagaagctccaggggcagagtcaccatgaccacagaccatccacgagcacagcctacatgga  
gctgaggagcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgcgctctatgacttcttcgattactggggtaaggt  
ctctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 627]

氨基酸序列

[0743]

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
 KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFRGT  
 KLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
 ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYPQKLQGRVTMTTDP  
 STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMTSFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
 628]

[0744]

表95

<b>ET200-021</b>	
<u>DNA 序列</u>	
<p>Cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcaactc caacattgggaataattatgtatcctggtatcagcaactcccaggacagccccaaactcctcattatgacaataataagc gaccctcagggattcctgaccgattctctggtccaggctctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccaagactg gggacgagggccgattattactgcggaacatggaataccactgtgactcctggctatgtcttcggaactgggaccaagggtca ccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaagtg cagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggccttgagtggtggtggtatcagcgcttacaatggt aacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggag ctgaggagcctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtctgtttacgacctggatacttgggggtcaaggta ctctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 629]</p>	
<u>氨基酸序列</u>	
<p>QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN KRPSGIPDRFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTVTPGYVFGTGT KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARSVYDLDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 630]</p>	

[0746]

表96

<b>ET200-022</b>	
<u>DNA 序列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc caacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc gaccctcagggattcctgaccgattctctggtccaagtctggcacgtcagccaccctgggcataccggactccagactg	

[0747]

[0748]

gggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgggggccccttatgtcttcggaactgggaccaaggtc  
accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcgaggt  
gcagctggtgcagtcttggggaggctcggaaacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctt  
gatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcgctggagtgggtctcaggtattagtgaatagcgggt  
agcataggctatcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaattccctgtatctgcaaagt  
aacagtctgagagctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtaccgtcaggttggtctgcttacgattcttggggta  
aggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 631]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLGAPYVFGTGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSWGSEQPGRSLRLSCAA  
SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN  
KNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARYRQVGSAYDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID  
NO: 632]

[0749] 表97

**ET200-023**DNA 序列

ctgcctgtgctgactcagccaccctcgggtgcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacat  
tggaagtaaaagtgtgcactggtatcagcagaagccaggccagggccctgtgctggtcgtctatgctgatacgaccggc  
cctcagggatccctgagcgattctctggtccaaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
ggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagttatcataattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg  
tcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcag  
ctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaaggcgctgagtgatgggatggatcagcgcttacaatggtaac  
acaaactatgcagagaagctccaggggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga  
gcagcctgagatctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtactggggtttcggtgtttctgatcgttggggtaaggt  
actctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 633]

[0750]

氨基酸序列

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYADSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSYHNYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS  
GYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDT  
TSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGFVSDRWGQGLTVTVSS [SEQ ID  
NO: 634]

[0751] 表98



[0755]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL  
 QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKRS  
 RGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS  
 YAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS  
 SLRSEDAMYYCARYWGYDSYDEWGQGTLLTVSS [SEQ ID NO: 638]

[0756] 表100

[0757]

**ET200-026**DNA 序列

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaccatctcctgcaccggcagcagtggc  
 agcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggcgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataacca  
 aagaccctctggggctcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  
 agactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatgatagcagcaattgggtgttcggcggaggggaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggtggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtcca  
 gctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtcctcgaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgacagggccctggacaaggccttgagtggtggtggtgatccctatctttggtga  
 cagcaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgaacaaccattactacaacgattactggggtcaagg  
 tactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 639]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
 QRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTK  
 LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS  
 GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
 AYMELSSLRSEDAMYYCARNNHYYNDYWQGTLLTVSS [SEQ ID NO: 640]

[0758] 表101

[0759]

**ET200-027**DNA 序列

cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccaggggcagggggtcaccatccctgcactgggagcagct

[0760]

ccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagctccagggacagccccaaactcctcatctatggttaaca  
acaatcggccctcaggggtccctgaccgcttctctggctccaggtctggctcctcagcctccctggccatcactgggtcca  
ggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtgatgtggtattcggcggagggaaggt  
caccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccgag  
gtccagctggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctggggctacagtgaatctcctgcaaggttcttgatacacc  
ttcaccgactactacatgcactgggtgcaacaggccctggaaaagggttgagtggtgggacttggtgacctgaagat  
ggtgaacaatatagcagagaagtccagggcagagtcaccataaccgcggacacgtctacagacacagcctacatgg  
agctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtactggtcttactcttcgactacctgtacatg  
ccggaaggtaacgattggtgggtcaagggtactctgtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 641]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSGAPGQGVTIPCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN  
NNRPSGVPDRFSGSRSGSSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSDVVFGGGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV  
SGYTFTDYMHVWVQQAPGKGLEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTS  
TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYWSYSFDYLYMPEGNDWWGQGTLVTS  
S [SEQ ID NO: 642]

[0761] 表102

**ET200-028**DNA 序列

[0762]

cagtctgtgtgactcagccaccgcagcgtctgggaccccgacagagatcaccatctctgttctggggcgtctcc  
aacatcgggagtggtgctctaaattgtaccagcaactcccaggaacgccccaaactcctcatctatagtacaatcagc  
ggccctcaggggtctctgaccgattctctggctccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtgggtccagctga  
ggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgatagtgtgaatggttgggtgttcggcggagggaagctgaccgt  
cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggcccaggtccag  
ctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaaggtctcctgcaagccttctggtacaatttctcaa  
ctatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggtggtggtgattagcacttacaccggtaacac  
aaactatgcacagaagctgcagggcagagtcacctcaccacagacatccacgagcacagcctacatggagatgagg  
agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgcgacctgtactactacgaaggtgttgattactggggtcaag  
gtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 643]

氨基酸序列

QSVLTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYN  
QRPSGVSDRFSGSRSATASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGT

[0763]

KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSCP  
SGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTDTS  
TSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLYYYEGVDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID  
NO: 644]

[0764]

表103

<b>ET200-029</b>	
<u>DNA 序列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaacaaca ttggaaagtgaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgttggtcatctattatgataccgaccggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcccactctgggaccacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg ggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagggatcatgtggtattcggcggagggaaccaagctgaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtcgag ctggtgcagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcggcctctggattcaccttcagt agctatgctatgcactgggtccgccaggctccaggcaagggactggagtggtggcagttatatcatatgatggaagcaat aaatactacgcagactccgtgaagggcctattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaaca gcctgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcacttctggtttctacgattactggggtaaggt ctctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 645]	
<u>氨基酸序列</u>	
QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIYYDTD RPSGIPERFSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKL TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGLFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYFTSGFYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 646]	

[0766]

表104

<b>ET200-030</b>	
<u>DNA 序列</u>	
cagtcgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagttc caacatcggggcaggttatgatgtaaattggtatcagcagttccagggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagc aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtccag gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtcttattgtcttcggaactgggaccaaggt caccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaga	

[0767]



[0768]

tcgagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggctccggatacacc  
ctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggagggtttgatcctgaagatg  
gtgaaacaatctacgcacagaagttccaggggcagagtcacccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatgga  
gctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcgatgtcttctatgtactacgattgggggtcaaggta  
ctctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 647]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGN  
SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTG  
TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSC  
KASGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTE  
DTSTDTAYMELSSLRSEDNAVYYCARMSSMYDWDGQGTLLVTVSS [SEQ ID  
NO: 648]

[0769] 表105

**ET200-031**DNA 序列

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  
ggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  
ctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  
gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatatagtagtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtctag  
gttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctggt  
ggagactgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccgtcagtgacta  
ctacatgagctggatccgccaggctccagggaagggcctggagtggttcatatagtggttagtggttaatagcatatac  
tacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggaacaacccaagaactcactggatctgcaaatgaccagcct  
gagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctactaaattcgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtc  
tcctca [SEQ ID NO: 649]

[0770]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVFGTGTKVT  
VLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGF  
TVSDYYMSWIRQAPGKGLEWISYISGSGNSIYYADSVKGRFTISRDNKNSLD  
LQMTSLRAEDNAVYYCARSTKFDYWGQGTLLVTVSS [SEQ ID NO: 650]

[0771] 表106

**ET200-032**

[0772]

DNA 序列





[0776]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
 QRPSPGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGT  
 KLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
 YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEITHSGRSNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQ  
 FSLKLSSVTAADTAVYYCARSSIMSDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 654]

[0777] 表108

<b>ET200-034</b>
<u>DNA 序列</u>
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcacctc caacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatcaacaataacag gaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccacctgggcatcaccggactcc agactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatggcagcctgactggtgcagtgttcggcggaggggaccaa gctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccg aggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtaagggtcctcatgcaaggcttctggaggc accttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatc ttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacat ggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcggttctgctctggaccattacgatcgttg ggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 655]
<u>氨基酸序列</u>
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLINN RNRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDGSLTGAVFGGG TKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSALDHYDRWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 656]

[0779] 表109

[0780]

<b>ET200-035</b>
<u>DNA 序列</u>
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaccatctcctgcacccgcagcagtgcca gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgccccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaa agacctctgggggtccctgatcggttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa

[0781]

gactgaggacgaggctgactactgtcagtccttatgatagcaccaattgggtgttcggcggaggaccagctgaccgt  
cctaggttctagaggtgggtggtgtagcggcggcggcggcctctggtggtggtggtatccctcgagatggcccagggtgcag  
ctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgtgaaggtcctcgaaggcttctggaggcaccttcag  
cagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggtgagtgatggaggaggatcatccctatctttgttac  
agcaaacacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctg  
agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgctacaactactacttcaacgattactggggtaaggtg  
ctctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 657]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDFRSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS  
GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARYNYFNDYWGGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 658]

[0782] 表110

**ET200-037**DNA 序列

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  
ggaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  
ctcagggatccctgagcgattctctgggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  
gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagaggtgggtggtgtagcggcggcggcggcctctggtggtggtggtatccctcgagatggcccagatgcag  
ctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtcctcgaaggcttctggttacaccttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtgatgggatggatcagcgcttacaatggtaac  
acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga  
ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgctctatgttcggtgctcatgattcttggggtaaggctac  
tggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 659]

[0783]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDS  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKA  
SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDT  
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMFGAHD SWGQGLTVTVSS [SEQ ID  
NO: 660]

[0784] 表111

[0785]

<b>ET200-038</b>
<u>DNA 序列</u>
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctc caacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagctacttccaggaacagccccaaactcctcatctatgctaacagc aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctgg ctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtgtggtattcggcggaggggaccaagctga ccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcgggcggtctgtgtgtggtgatccctcagatggcccaggtg cagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtgatgggagggatccctatctttgtgt acagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggag ctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtgcttcttcgaccgtcatgataactggggta aggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 661]
<u>氨基酸序列</u>
QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANS NRPSGVPDFRFSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLGCVVFGGGTK LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGASFRHDNWGQGTLTVTVSS [SEQ ID NO: 662]

[0786] 表112

[0787]

<b>ET200-039</b>
<u>DNA 序列</u>
aattttatgctgactagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaccatctctgcacccgcagcagtgga gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagttccccaccactgtgatctatgaggataacaaa gacctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaag actgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaattgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtc ctaggttctagaggtgggtggtagcggcgggcggtctgtgtgtggtgatccctcagatggccgaggtccagct gggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagca gctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtgatgggagggatccctatctttgttacag caaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgag cagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcttaactactactacaacgattactggggtaaggtact ctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 663]
<u>氨基酸序列</u>

[0788]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQ  
RPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLT  
VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG  
TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY  
MELSSLRSEDТАVYYCARSNYYNDYWGGQTLVTVSS [SEQ ID NO: 664]

[0789] 表113

<b>ET200-040</b>
DNA 序列
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctc caacatcggggcaggttatgatgtactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacag caatggccctcaggggtccctgaccgattctctggtctcaagtctggcacctcagcctcctggccatcactgggctcca ggctgaggatgaggctgattactgcccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtc accgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggt gcagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggtttccggatacacc tactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggtggagggtttgatcctgaagatgg tgaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggag ctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgtttactacgattgggggtcaaggtac tctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 665]
氨基酸序列
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGT KVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK VSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTED TSTDТАYMELSSLRSEDТАVYYCARYSGVYYDWGGQTLVTVSS [SEQ ID NO: 666]

[0791] 表114

[0792]

<b>ET200-041</b>
DNA 序列
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcgggggtctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggc

[0793]

agcattgccgacaactttgtgcagtggtaccagcagcggcggcggtgtcccaccactgtgatctttaatgatgacgaa  
 agacctctggcgtccctgatcggttctctggctccatcgacacctctccaattctgcctccctcaccatctctggactgaag  
 actgaggacgagggctgactactactgtcagtttatgataataataatcgaggggtgttcggcggaggaccaagctgacc  
 gtcttaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcccaggtcca  
 gctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgaagtggatgggatggatgaaccctaacagtgg  
 aacacaggctatgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccagggaacacctccataagcacagcctacatggagc  
 tgagcaacctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtactactcttacggttacgattgggggtcaagggtact  
 ctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 667]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSGSPGKTVTISCTGSSGSIADNFVQWYQQRPGGVPTTVIFNDD  
 ERPSGVPDRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDNNNRGVFGGGT  
 KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA  
 SGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNT  
 SISTAYMELSNLRSEDTAVYYCARYYSYGYDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
 668]

[0794] 表115

**ET200-042**DNA 序列

[0795]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagacggtcaccatctctgcactgggggcagct  
 ccaacatcgggacaggttattttaaattggtaccagcaggtccaggaaaagccccaaactcctcatcctgggtaaaa  
 taatcgccctcgggggtccctgaccgactctccggctccacgtccggcacctcagcctccctggccatcactgggtcca  
 ggctgaggatgaggggtacttattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtc  
 accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcccaggt  
 acagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctgcagaccctctcactacctgtggcatctccggggacagtg  
 tctctaccaacagtgttgccttggcactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggtgggaaggacatactaca  
 ggtccaagtggctaatgactatggagtatctgtgaaaagtcgaatcacatcatccagacacatccaagaaccagttctcc  
 ctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtcttcttctgtaccagatcttcgattact  
 ggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 669]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSGAPGQTVTISCTGGSSNIGTG YFVNWYQQVPGKAPKLLILGN  
 NNRPSGVPDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYYCQSYDSSLSGYVFGTGT

[0796]

KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGIS  
GDSVSTNSVAWHWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWSNDYGVSVKSRITIIPDTS  
KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSSSWYQIFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID  
NO: 670]

[0797] 表116

**ET200-043**DNA 序列

[0798]

aattttatgctgactcagcccccactctgtgtcggagctctcggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagcgac  
agcatagccaacaactatgttcagtggtaccagcagcgccgggagtgccccaccaatgtgatctacgaagatgtcca  
aagacctctgggtccctgacgggtctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgtctactattgtcagctctatcatagcgacaatcgttgggtgttcggcggcgaggaccaagctgac  
cgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcgggcgtctgggtgggtggatccctcgagatggcccaggtgc  
agctgggtggagctctgggggaggttggtacagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttag  
cagctatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggtgtcagctattagtgtagtggtgta  
gcacatactacgcagactccgtgaaggggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatga  
acagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtgcttactgggactactctgtttacgatgaatg  
gggtcaaggtaactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 671]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNVIYEDV  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA  
SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK  
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGAYWDYSVYDEWGQGTLVTVSS [SEQ  
ID NO: 672]

[0799] 表117

**ET200-044**DNA 序列

[0800]

cagtctgtgttgactcagccaccctcagtgctcgtgtccccaggacagagccaccatgcctgttctggacataaattgg  
gggataaatatgcttcctggtatcagcagaagtcgggccagtcacctgtgttgatcatctatcaggataataagcggccctca  
gggattcctgagcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggagccaggtctggatgag  
gctgactattattgtcaggcgtgggacagtagtacttatgtggcattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctagggttcta  
gaggtgggtggtagcggcggcgggcgtctgggtgggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctgcaggagt



[0801]

ccggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtctctggtggctccatcagcagtagtaactg  
gtggagctgggtccgccagccccaggggaaggggctggagtggattggggaatctatcatagtggagccccaactac  
aaccatccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacaagtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgacc  
gccgcggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgatgactactcatactttcggttacgatgcttgggggtcaagggtactctggt  
gaccgtctcctca [SEQ ID NO: 673]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSVSPGQTATACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIYQDNKR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTV  
LGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSI  
SSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIIYHSGSPNYPNPSLKSRTISVDKSKNQFSLK  
LSSVTAADTAVYYCARMTHHTFGYDAWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 674]

[0802] 表118

**ET200-045**

DNA 序列

cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggcccaggaaagacggccacgattactgtgggggaacaacat  
tggaagtgaagtgtgactggtaccaccagaagccaggccaggcccctgtgttggtcatctatgatgatccggccggc  
cctcagggatccctgagcgattcactggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctcgaagccgg  
ggatgagggcactattactgtcaggtgtgggacagaaatagtgtcagttgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtc  
ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggtgatccctcagatggcgaggtccagct  
ggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctgtttacacctttaccag  
ctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggtggtggtgatcagcgcttacaatggtgaaca  
caactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacaccacgagcagcctacatggagctgag  
gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgttcacttggtggtgggtcaagggtactctggtg  
accgtctcctca [SEQ ID NO: 675]

[0803]

氨基酸序列

QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAG  
RPSGIPERFTGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKV  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASG  
YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS  
TAYMELRSLRSDDTAVYYCARGVHLDWWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 676]

[0804] 表119

**ET200-069**

[0805]

DNA 序列



[0806]

cagtctgtcgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgggtatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag  
 ctacagcagtgggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagt  
 gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtgaagcac  
 caactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct  
 gtgaccgccgcggacacggcgtgtattactgtgcgcgctgtacgaagggtgttaccatggttgggggttcttggctgtctt  
 ctgattcttggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 677]

#### 氨基酸序列

QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYSNN  
 QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGT  
 KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
 YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQ  
 FSLKLSSVTAADTAVYYCARLYEGGYHGWGSWLSSDSWGQGTLVTVSS  
 [SEQ ID NO: 678]

[0807] 表120

#### ET200-078

#### DNA 序列

[0808]

cagtctgtgttgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaagtaactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttattgggtgttcggcggaggggaccaagctga  
 ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtg  
 cagctacagcagtgggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttc  
 agtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaa  
 gcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctga  
 gctctgtgaccgccgcggacacggcgtgtgtattactgtgcgcgcgaaggggcatttgatgctttgatatctggggccaagg  
 gacaatggtcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 679]

#### 氨基酸序列

[0809]

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGGT  
KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQ  
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO: 680]

[0810] 表121

**ET200-079**DNA 序列

[0811]

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
aacatcgggaagtaattatgtatactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcttcatctataggaataatcagc  
ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccg  
aggatgagggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttatctctcggaaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggccgaggtgcag  
ctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttgatg  
attatgccatgcactgggtccggcaagctccaggggaagggcctggagtgggtctcagggtattggtgaatagtggtagca  
taggctatcgggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaaca  
gtctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaatggcgactccaactactactacgggtatggacgtctggggcca  
agggaccacgggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 681]

氨基酸序列

SYELTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFIYRNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKV  
TVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG  
FTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANK  
SLYLQMNSLR AEDTALYYCANGDSNYYYGMDVWGQGT TVTVSS [SEQ ID  
NO: 682]

[0812] 表122

**ET200-081**DNA 序列

[0813]

cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtccgggtctctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg  
acattggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaaagccccaaactcatgatttatgatgtcagtaatc  
ggccctcaggggtttctaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtga  
ggacgaggctgattattactgcattctatatacacgcacctggaaccctatgtctcgggagtgaggaccaaggtcaccgtc

[0814]

ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagct  
ggtgcagctctgggggagggcgtggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttgatgat  
tatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggtctggagtgggtctcttattagtggggatggtggtagcacat  
actatgcagactctgtgaaggggcgattcacatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtct  
gagaactgaggacaccgccttgattactgtgcaaaagatcgggcagcagctggctactactactacgggtatggacgtctg  
gggccaaggggaccacggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 683]

氨基酸序列

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV  
SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPYVFGSGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAA  
SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDN  
KNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDRAAAGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS  
[SEQ ID NO: 684]

[0815] 表123

**ET200-097**DNA 序列

ctgcctgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgg  
gggaaaaatatgttctctggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtactggtcatcgaagataaccaggaggccct  
cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaccacagccactctgacctcagcgggaccaggctatggat  
gaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggggtgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctag  
aggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtct  
gggggagacttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttaatgattatgccatgca  
ctgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcagggtattagttggagtggtaataacataggctatgcgg  
actctgtgaaggggcgattcacatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctg  
aggacacggccttgattactgtgcaaaagatagtatacggtaggcacacctggggagggtttgactactggggccaggg  
aacctggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 685]

[0816]

氨基酸序列

LPVLTQPPSVSVSPGQTAIITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRR  
PSGIPERFSGSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVL  
GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTF  
NDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWSGNNIGYADSVKGRFTISRDNKNSLY  
LQMNSLRAEDTALYYCAKDSIRYGITWGGFDYWGGQGLVTVSS [SEQ ID  
NO: 686]

[0817] 表124

[0818]

<b>ET200-098</b>
<u>DNA 序列</u>
cagcctgtctgactcagccaccctcgggtgtccaagggctgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagca acaatgttgcaacctaggagtagcttgctgcagcagcaccaggccaccctccaaactcctatcctacaggaataaca accggccctcagggatctcagagagattatctgcatccaggcaggaaacacagcctccctgaccattactggactccagc ctgaggacgaggctgactattactgctcagcatgggacagtagcctcagtgttgggtgttcggcggaggggaccaagctg accgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggctctgtgtgtgtggatccctcgagatggccgaggt gcagctgggtggagctctgggggagtcgtggtacagcctggggggctcctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctt gatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccggggaagggtctggagtgggtctcttattaattgggatgggtgtag cacctactatgcagactctgtgaagggtcgattcaccatctccagagacaacagcaaaactccctgtatctgcaaatgaac agtctgagagctgaggacaccgccttgattactgtgcaaaagggatgggcctgagggcgtttgactactggggccaggg aacctgtgtaccgtctctca [SEQ ID NO: 687]
<u>氨基酸序列</u>
QPVLTPPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNLGVAWLQQHQGHPPKLLSYR NNNRPSGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLSAWVFGG TKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCA ASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLINWDGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGMGLRAFDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 688]

[0819] 表125

[0820]

<b>ET200-099</b>
<u>DNA 序列</u>
cagtctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaatactgtaaaactgtaccagcagctcccaggaaacggccccaaactcctatctatagtaatgatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtccggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctg aggatgaggctgattattactgtgcttcattgggatgacagcctgaatggccgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc gtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggccaggtcca gctgggtacagtctggggctgagggtaggaagcctggggcctcagtgaagggttctcgaagacttctggatacaccttcag ttggtatgctatacattgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatgaacgctggcaatggaa acacaaaatattcacagaaatttcagggcagagtcagcttaccaggacacatccgcgagcacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccgataattatggttcgggtggggatgttttgatatac tggggccaagggaacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 689]
<u>氨基酸序列</u>

[0821]

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNDQ  
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGRYVFGTGT  
 KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVRKPGASVKVSK  
 TSGYTFSWYAIHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVSLTRD  
 TSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPDNYGSGGDVFDIWGQGTMTVTVSS  
 [SEQ ID NO: 690]

[0822] 表126

[0823]

<b>ET200-100</b>	
<u>DNA 序列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaacatctcctgcacccgcagcagtggca gcattgccagcaactttgtgcagtggtaccagcagcggcgggagtgccccaccctatgatctatgaggataacaaca gacccctggggtcctgatcgggtctctgcctccgtcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaag actgaggacgaggtgactactactgtcagtttatgataccagcaatgtgtattcggcggggggaccaagctgaccgtc ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaggtgcagct ggtggagctctgggggaggttggtacagcctggagggtcctgagactctctgtgcagcctctggtattcaccttcagtagt tatgaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggttagtaccatat actacgcagactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacgccagaactcactgtatctgcaaatgaacagcc tgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgctgggactacgggtatggacgtctggggccaagggaccacggtc accgtctcctca [SEQ ID NO: 691]	
<u>氨基酸序列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNFVQWYQQRPGSAPTPMIYEDN NRPPGVPDRFSASVDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTK LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYSISSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLR AEDTAVYYCARWDYGM DVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 692]	

[0824] 表127

[0825]

<b>ET200-101</b>	
<u>DNA 序列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggggccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcaactc	

[0826]

caacatcggagtaactacgttaactggtaccagcagttcccaggaacggcccccactcctcatgtatagtagtagtcag  
cggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccactctg  
aggatgaggctgattattactgtgtacatgggatgacagcctgaatgcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccg  
tcctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggccgagggtccag  
ctggtgcagctctggggctgagggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggttcctgcaagacttctggatacaccttcaactt  
ggtatgctatacattgggtgcccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggaacgctggcagtggaagaa  
cacaaaatattcacagaaatttcaggggcagagtcacccttaccagggaacacatccgcgagcacagcgtacatggagctga  
gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccaataactatggttcgggtggggatgttttgatatct  
ggggccaagggaacatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 693]

#### 氨基酸序列

QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSS  
SQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLHSEDEADYYCATWDDSLNAWVFGGG  
TKLTVLGSRGGGSGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVRKPGASVKVSK  
TSGYTFTWYAIHWVRQAPGQRLEWMGWINAGSGNTKYSQKFQGRVTLTRD  
TSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPNNYGSGGDVFDIWGQGTMTVTVSS  
[SEQ ID NO: 694]

[0827] 表128

#### ET200-102

#### DNA 序列

[0828]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctc  
caacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagcccccactcctcatttatgacaataataagc  
gacctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  
gggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc  
gtcctagggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggcccagggtcca  
gctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagttcctgcaaggcttctggatacaccttcaac  
gaactatgctctgcattgggtgcgccaggccccggacaagggttgagtggatggcatggaacggtggcaatggta  
acacaaaatattcacagaacttccagggcagagtcaccattaccagggaacacatccgcgagcacagcctatatggagctg  
agcagcctgagatctgaagacacggctgtgtattactgtgcgaaccggaggaaacagctggaacaatccactttgactac  
tggggccagggaaccccggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 695]

#### 氨基酸序列

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAYVFGTGTK

[0829]

VTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  
SGYTFTNYALHWVRQAPGQGLEWMAWINGGNGNTKYSQNFQGRVTITRDT  
SASTAYMELSSLRSED TAVYYCAKPEETAGTIHFDYWGQGTPVTVSS [SEQ ID  
NO: 696]

[0830] 表129

**ET200-103**DNA 序列

[0831]

caggctgtgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgg  
cagcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacc  
aaagaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactg  
aagactgaggacgagcgtgactactactgtcagtttatgatagcaccatcacgggttcggcggaggggaccaagctgac  
cgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtgatccctcgagatggccaggtcc  
agctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggctcttgaggcaccttca  
gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggcgtttagtggtatgggagggatcatccctatctttgta  
cagcaaactacgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
gagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgggggagggttactatgatagtagtggtattccaacggt  
gatgcttttgatatctggggccaaggggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 697]

氨基酸序列

QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTITVFGGGTKL  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG  
GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA  
YMELSSLRSED TAVYYCAGEGYDSSGYSNGDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ  
ID NO: 698]

[0832] 表130

**ET200-104**DNA 序列

[0833]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggca  
gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaa  
agaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaa  
gactgaggacgaggcgtgactactactgtcagtttatgatagcagcaatgtggtattcggcggaggggaccaaggtcacctg  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtgatccctcgagatggccgagggtgcag



[0834]

ctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagta  
gttatgaaatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggttcatacattagtagtagtggttagtaccat  
atactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactactgtatctgcaaatgaacag  
cctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgctgggactacgggtatggacgtctggggccaaggaccacg  
gtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 699]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKV  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG  
FTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSL  
YLQMNSLR AEDTAVYYCARWDYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 700]

[0835] 表131

**ET200-105**

DNA 序列

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatcacctgctctggagatagattga  
cgaataaatatgtttcctggtatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaagcggccctc  
agggatccctgcgcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggaccagcctatggatg  
agtctgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtggtgtgtgttttggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctag  
agggtgtgtgtgtgtagcggcggcggcggcgtctgtgtgtgtgtggtatccctcagatggccgaggtgcagctggtggagtct  
gggggaggccttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggatttacctttgatgattatgcatgca  
ctgggtccggcaagctccagggaaggccctggagtgggtctcagggtattagttggaatagtggtagtataggctatgcgga  
ctctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagatga  
ggacacggccttgattactgtgaaaagaccgaggggggggagttatcgttaaggatgcttttgatatctggggccaagg  
gacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 701]

[0836]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKR  
PSGIPARFSGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVL  
GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTF  
DDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLY  
LQMNSLRDEDTALYYCAKDRGGGVIVKDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID  
NO: 702]

[0837] 表132

**ET200-106**

[0838]

DNA 序列



[0839]

tcctatgagctgactcagccaccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctcttgtctgggggcgtctcc  
 aacatcgggagtggtgctctaaattgtaccagcaactcccaggaacggccccc aaactcctcatctatagttaaatcagc  
 ggccctcaggggtctctgaccgattctctggctccagggtctgccacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctga  
 ggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgatagtgtgaatggttgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcag  
 ctggtggagctctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaaggtctcctgcaagccttctggttacaattttctaa  
 ctatggtatcaactgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggattagcacttacaccggtaacac  
 aaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgagg  
 agcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagcagggtggtggtgtgtacgatgtttgggggtcaaggt  
 actctggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 703]

氨基酸序列

SYELTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYN  
 QRPSGVSDRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGT  
 KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGDSVKVSKP  
 SGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTTDS  
 TSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARQQGGGWYDVWGQGLTVTVSS [SEQ ID  
 NO: 704]

[0840] 表133

**ET200-107**DNA 序列

[0841]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggagagaaggtcaccatctcctgctctggaagcaacttc  
 aatgttggaataatgatgtatcctggtatcagcaactcccaggtgcagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg  
 accctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctggacatcaccgggtccacagtga  
 cgacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtca  
 ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtc  
 cagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctcctgcaaggcttctggttacaccttta  
 ccagctatactatcagctgggtacgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcacttacaatggtc  
 tcacaaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctg  
 aggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagagggtccccgactacgggtgacttcgcgtccttt  
 gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 705]

氨基酸序列

[0842]

QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNDVSWYQQLPGAAPKLLIYDN  
 NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSSLNTGGVFGTG  
 TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC  
 KASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTD  
 TFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFASFDYWGQGTLVTVSS  
 [SEQ ID NO: 706]

[0843] 表134

[0844]

ET200-108	
DNA 序列	
	<p>cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcgccccgggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctcc          aacattgggaataattatgtatctgtgtaccagcaggtccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg          accctcagggatttctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcacgcgcggactccagactgg          ggacgaggccgattattactgcggaacatgggataccagcctgagtgggttttatgtcttcggaagtgggaccaaggtcacc          gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtcca          gctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctgcaaggcttctggttacacctttacc          agctatactatcagctgggtacgacaggccccctggacaagggtttagtggtgatgggatgagcacttacaatggtctc          acaaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctgag          gagcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtcccccgactacgggtgacttcgcgtccttga          ctactggggccaggggaacctggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 707]</p>
氨基酸序列	
	<p>QSVLTQPPSVSAPPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNN          KRPSGISDRFSGSKSGTSATLGIAGLQTGDEADYYCGTWDTSLSGFYVFGSGT          KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK          ASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTDT          FTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFASFDYWGQGTLVTVSS          [SEQ ID NO: 708]</p>

[0845] 表135

[0846]

ET200-109	
DNA 序列	
	<p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaaccacctcc          aacatcggaagtaactgtacactggtaccagcagctcccaggagcgcccccaactcctcatctataataataatcagc</p>

[0847]

ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccg  
 aggatgaggctacatattcctgtgcaacatgggatgacagcctgagtggtgtggtcttcggcggagggaaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggccgaggtcca  
 gctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgacagggccctggacaagggttgaagtgatgggagggatcatccctatctttggtga  
 cagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagatcccgccctacgggtgactacgagtatgatgctttt  
 gatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 709]

氨基酸序列

LPVLTQPPSASATPGQRVTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQ  
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKL  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG  
 GTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA  
 YMELSSLRSEDYAVYYCARDPAYGDYEDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID  
 NO: 710]

[0848] 表136

**ET200-110**DNA 序列

cagctctgtgttgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaactaatggtgtaaactggtccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcctatataactaatgatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctg  
 cggatgaggctgattattactgtgcagtgtgggaccacagcctgaatggtccggtgttcggcggagggaaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggccaggtgca  
 gctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgacagggccctggacaagggttgaagtgatgggagggatcatccctatctttggtga  
 cagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagggccggtttgatgcttttgatatctggggcca  
 gggacaatggtcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 711]

[0849]

氨基酸序列

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNGVNWFFQFPGTAPKLLIYTNDQ  
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNPGVFGGGTK  
 LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS  
 GGTFFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
 AYMELSSLRSEDYAVYYCARGAGFADFIDWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO:  
 712]

[0850] 表137

<b>ET200-111</b>
<u>DNA 序列</u>
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg aggatgagactgattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag ctacagcagtgggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtg gttactactggagctggatccgccagccccagggaaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcac caactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct gtgaccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggacaat gttcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 713]
<u>氨基酸序列</u>
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQWAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO: 714]

[0852] 表138

<b>ET200-112</b>
<u>DNA 序列</u>
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtaatgatcag cggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtct gaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcgcagctgggaccagctcaccg tttaagtcttagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagc tacagcagtgggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgg ttactactggagctggatccgccagccccagggaaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcacc aactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctg tgaccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttca [SEQ ID NO: 715]
<u>氨基酸序列</u>

[0854]

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSND  
 QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGT  
 QLTVLSSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
 YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQ  
 FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO: 716]

[0855] 表139

**ET200-113**DNA 序列

[0856]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcacatctcctgctctggaagcagctc  
 caacattgggaataattatgtatcctgtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcattatgacaataataagc  
 gaccctcagggattcctgaccgattctctggtccaagtctggcagtcagccaccctgggcatcactggactccagactg  
 gggacgagggccgattattactgcggaacatgggtagcagcctgagtgctgcttatgtcttcggaactgggaccaaggtca  
 ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcctctggtggtggtggtatccctcgagatggcccaggtc  
 cagctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacagcttta  
 ccagctatactatcagctgggttcgacagggccctggacaaggccttgagtggtggtggtggtcagcacttacaatggtc  
 tcagaaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacactcagaccacagcctacatggagctg  
 aggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtccccgactacggtgacttcgcggccttt  
 gactactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 717]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
 KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAAYVFGTGT  
 KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
 ASGYSFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWVSTYNGLRNYAQNQLQGRVTMTTD  
 TLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFAAFDYWGQGTTLTVTVSS  
 [SEQ ID NO: 718]

[0857] 表140

**ET200-114**

[0858]

DNA 序列

[0859]

caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcaggtcc  
 aacatcgggaactaatattgtacactggtaccagcagcggccaggaatggccccaaactcctcacttatggtatgcggcgg  
 ccctcaggggtcccggaccgattctctggctccaagtttggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgag  
 gatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagtctgaatgggccggtttcggcggagggaaccaagctgaccgtc  
 ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtgatccctcagatggccaggtgcagct  
 acagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcactgcgtgtctatggtgggtccttcagtgtg  
 tactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatagtggaagcacca  
 actacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt  
 gaccggcggcggacacggctgtgtattactgtgcgagagacgggtgggggctactttgactactggggccagggaaccctg  
 gtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 719]

氨基酸序列

QAVLTQPPSASETPGQRVTISCSGSRSNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSR  
 RPSGVPDRFSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGPAFGGGTK  
 LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY  
 GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQF  
 SLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGYFDYWGGQGLVTVSS [SEQ ID NO: 720]

[0860]

表141

**ET200-115**DNA 序列

[0861]

cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctc  
 caatcggggcacgttatgatgtacactggtaccagcaactcccagggaacagccccgactcctcatctctgtaactac  
 gatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagtggtgagtgcttgggtgttcggcggagggaaccaaggtc  
 accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggccgaagt  
 gcagctggtgcagctctggggctgaagtgaaggagcctggggcctcagtgaggatctcctgccaggcatctggatacaact  
 tcacagttattatatgcactgggtgcggcaggcccctgggcaaggctttgagtggatgggcacatcaacccaggcagtg  
 gtgagacagactactcacagaagttgcagggcagagtcaccatgaccagggaccgtccacgggtacattcgacatggg  
 gctgagcagcctgacatctggggacacggcgtctattattgtgcgacaggtctcatcagaggagctagcgcgatgctttaat  
 atctggggccgggggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 721]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGARYDVHWYQQLPGTAPRLLISAN  
 YDRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSVSAWVFGG

[0862]

TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKEPGASVRISCQ  
 ASGYNFISYYMHWVRQAPGQGLEWMGTINPGSGETDYSQKLQGRVTMTRDP  
 STGTTFDMGLSSLTSGDTAVYYCATGLIRGASDAFNIWGRGTMVTVSS [SEQ  
 ID NO: 722]

[0863]

表142

**ET200-116**DNA 序列

[0864]

cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacggccgccatccccctgttctggagataagttg  
 ggggataaatttcttctgtatcagcagaagccaggccagtcctcctgtgctggtcatctatcaagataactaagcggccct  
 cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggaccaggtatggat  
 gaggtgactattactgtcagacgtgggccagcggcattgtgtgttcggcggaggaccacagctgaccgtcctaggttct  
 agaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtacagctgcagcagt  
 cagggtccaggactggtgaagccctcgagaccctctcactacctgtgccatctccggggacagtgtctctagcaacagtg  
 ctgcttggaaactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggctgggaaggacatactacaggtccaagtgtata  
 atgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactct  
 gtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcaagagagcgcagtggtggaagggtattgactactggggccaggg  
 aacctggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 723]

氨基酸序列

QPVLTPPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTRK  
 PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFGGGTKLTVL  
 GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS  
 SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF  
 SLQLNSVTPEDTAVYYCARERSGWKGFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:  
 724]

[0865]

表143

**ET200-117**DNA 序列

[0866]

gatgttgatgactcagtcctccaccctccctgtccgtcaccctggagagccggcctccatcacctgcaggtctagtcaga  
 gcctcctggaaagaaatgcatacaactacttgattggtacctgcagaggccaggacagtcctcacagctcctgatctactt  
 ggggttctaatcgggccgccggggtccctgacaggttcagtggcagtgatcaggcagagattttactgaaaatcagca  
 gagtggagcctgaggatgttgggtttactgcatgcaagctctacaagctccgttactttcggcggaggaccagggt  
 ggagatcaaactttagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccgaa



[0867]

gtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacc  
tttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccaggggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtgg  
ggtagcacatactacgcagactccgtgaaggggcggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaa  
atgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaatggggccggttcaggatgctttgatatctggg  
gccaagggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 725]

氨基酸序列

DVVMTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLRPGQSPQLLI  
YLGSNRAAGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVGVYYCMQALQAPFTFGG  
GTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSC  
AASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN  
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGPFQDAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID  
NO: 726]

[0868] 表144

**ET200-118**DNA 序列

caggctgtgctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtg  
acgttggtggtataactatgtctcctgttaccacagcaccggggcaaagccccaaactcatgattatgaggtcagtaat  
cggccctcaggggtttctaategcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtg  
aggacgaggtgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacccttatgtcttcggagcagggaccaaggtcaccg  
tcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtgatccctcagatggccgaggtgcag  
ctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttgatg  
attatgccatgcactgggtccggcaagctccaggggaagggcctggagtgggtctcaggtattagttgaatagtggtagca  
taggctatgcggactctgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaaca  
gtctgagagctgaggacacggccttgattactgtcaaaagccaggtggacagcagtgatcagaccaccactttgact  
actggggccaggggaacgctggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 727]

[0869]

氨基酸序列

QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYE  
VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAA  
SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN  
KNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKARWTAVASDHHFDYWGQGTTLTVSS  
[SEQ ID NO: 728]

[0870] 表145



[0871]

<b>ET200-119</b>
<u>DNA 序列</u>
caggctgtgcttactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg aggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgagggtgcag ctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag cagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatcttgggtac agcaaacacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagattgggactacatggacgtctggggcaaagggga ccacggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 729]
<u>氨基酸序列</u>
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDWDYMDVWGKGTTVTVSS [SEQ ID NO: 730]

[0872] 表146

[0873]

<b>ET200-120</b>
<u>DNA 序列</u>
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg aggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgagggtgcag ctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttacca gctatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaac acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactact actacggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 731]
<u>氨基酸序列</u>

SYELTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSKKAS  
GYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDT  
TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYYYYYYGMDVWGQGTTVTV  
SS [SEQ ID NO: 732]

<b>ET200-121</b>
<u>DNA 序列</u>
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccgtctcctgcactgggagcagatc caacatcggggcaggatatgatgtacactgggtaccagcaacttcagggaacagccccc aaactcctcatctatggaaatag taatcggcctccaaggggtccctgaccgattctctgggtctaagctctggcacctcagcctccctggatcactggggtccag gctgaggatgccgctgattattactgccagtcctatgacaacactgtgcgtgaatcaccttatgtcttcggaactgggaccaa ggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcgggcggcggtctggtggtggatccctcgagatggccg aggtccagctggtacagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagggtctcctgcaaggtttccggatac accctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggcttgagtggatgggaggtttgatcctgaag atggtgaacaatctacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacagcctacatg gagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcaacagagagtaatttagtgtcccggcactactact actacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtcaccgtctcctca [SEQ ID NO: 733]
<u>氨基酸序列</u>
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTVSCTGSRSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPPGVPDRFSGSKSGTSASLVITGLQAEDAADYYCQSYDNTVRESPYVFG TGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYCATESNLVSRHYYYGMDVWGQGTTVT VSS [SEQ ID NO: 734]

<b>ET200-122</b>
<u>DNA 序列</u>
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaaccagctcc aacatcggaagtaattctgtagactggtaccagcagctcccaagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc

[0879]

ggccctcaggggtccctgaccgaatctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcag  
 ctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggatacaccttacc  
 ggctactatatgcactgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaaccctaacagtgggtgg  
 caaaaactatgcacagaagtttcagggcaggggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctg  
 agcaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagattacggatactatggttcggggagttattcgagc  
 ggcccccttactactactacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtcaccgtctctca [SEQ ID NO:  
 735]

#### 氨基酸序列

LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
 RPSGVPDRISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  
 VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS  
 GYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT  
 SISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDYGYGSGSYSSGPLYYYYGMDVWGQG  
 TTVTVSS [SEQ ID NO: 736]

[0880] 表149

#### ET200-123

#### DNA 序列

[0881]

caggctgtctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaagtaactgtaaactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatgtataataatgatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctcaatggttatgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag  
 ctggtggagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
 gctatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgttacatggtaac  
 aaaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacatccacgagcacagcctacatggagctga  
 ggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactact  
 actacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 737]

#### 氨基酸序列

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNND  
 QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGT

KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK  
ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD  
TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYHHHHYGMVWVGQGTTV  
TVSS [SEQ ID NO: 738]

[0883] 表150

## ET200-125

## DNA 序列

aattttatgctgactcagccccacgctgtgtcggaggtccgggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtgggc  
agttattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgccgggagtgccccccgcactgtgatttatgaggataatcaaa  
gacctctgggggtccctggtcggttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaag  
actgaggacgagggctgactactactgtcagtcttatgattccaccagtggtgcttttcggcggaggggaccaagctgaccgtcc  
taggttctagagggtgggtggtgtagcggcgggcggggctctggtgggtggatccctcgagatggccgaggtccagctg  
gtgcagctctggggctgaggtgaagaagccaggggtcctcggtgaagggtctcctgcaaggcctcgggaggcaccttcagca  
gcaattctctcagctgggtgcgacaggccccctggacaaagggttgagtggatgggaaggatcttccctatcctgggtataa  
caaactatgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccgggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgag  
cagcctgagatctgaggacacggccgtctattactgtgcgagaggaaactaccaatggtatgatgcttttgatatctggggc  
caaggggacaatgggtcaccgtctcttca [SEO ID NO: 739]

氨基酸序列

NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDN  
QRPSGVPGRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKL  
TVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG  
GTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWMGRIFPILGITNYAQKFQGRVTITADKSTSTA  
YMELSSLRSEDNAVYYCARGNYQWYDAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO:  
740]

[0885] 表151

## ET200-005

## DNA 序列

cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggtccagggaagacggccaggattacctgtgggggaaaaaacat  
tggaaagtaaaagtgtgcactgtgtaccagcagaagccaggccaggcccctgtggtggtcatccattatgatagtgaccggc  
cctcagggatcccctgagcgtattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctcgaagccgg  
ggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc  
gtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcctctggtggtggtggaatccctcgaagatggcccaggtgca

[0887]

gctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttacc  
aactatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaa  
cacaaactatgcacataagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagccaacatggagctg  
aggagcctgagacctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcggttctcatgattactgggggtcaaggctact  
ctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 741]

氨基酸序列

QPVLTPPPSVSVVPGKTARITCGGKNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA  
SGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAHKLQGRVTMTTDT  
STSTANMELRSLRPDDTAVYYCARSYFGSHDYWGQGTLLTVSS [SEQ ID NO  
742]

[0888] 表152

**ET200-124**DNA 序列

tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgcagtggtcccaaggaaagacggccaggattcctgtgggggaaacgacatt  
ggaagtaaaagtgtttctggtatcagcagaggccaggccaggccctgtgttggtcgtctatgatgatagcgaccggccct  
cagggtcctcctgagcgattctctggctcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggat  
gaggccgactattactgtcaagtgtgggtagtagtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctagg  
ttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtgatccctcgagatggccagggtgcagctggtg  
gagctcgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttgatgattatgc  
catgcactgggtccggcaagctccagggaaggcgctggagtggtgtcaggtattagttggaatagtggtagcataggct  
atgcggactctgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaacgccaaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga  
gagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagatataacctatggttcggggagttatggtgcttttgatatctggggcc  
aagggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO: 743]

[0889]

氨基酸序列

SYVLTPPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLVYDDSD  
RPSGLPERFSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS  
GFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNAL  
NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDITYGSGSYGAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ  
ID NO: 744]

[0890] 十二. 示例性细胞外抗原结合结构域(例如scFv), 其包含重链可变区、轻链可变区、接头肽以及His-标签和HA-标签

[0891] 表153

[0892]

<b>ET200-001</b>
<u>DNA 序列</u>
cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaagtaataactgtaaactggtaccagcagctcccagggaacggcccccactcctcatctatagtaataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag ctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtgtatggtgggtccttcagt gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatagtggaagcac caactacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct gtgaccgccgcggacacggcgtgtattactgtgcgcgcgaaggctccgtacgacggttcgattcttgggtcaagggtact ctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcc ggactacgcttct [SEQ ID NO: 745]
<u>氨基酸序列</u>
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAREGPYDGFDSWGQGLVTVSSTSGQAGQH HHHH HGAYPYDVDPDYAS [SEQ ID NO: 746]

[0893] 表154

[0894]

<b>ET200-002</b>
<u>DNA 序列</u>
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaccatctcctgcacccgcagcagtgga gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaa agaccctctgggtccctgatcggtctctggctccatcagagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa gactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaattctgtggtattcggcggaggggaccaagctgac

[0895]

cgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggcccagggtcc  
agctggtacagtctggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggcgcctgcaaggcttctggttacccttta  
acaaatatgacatcaactgggtgcgacaggccccctggacaaggccttgagtggatgggagggcatcatccctatcttcgta  
caacaaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
gagcagcctgagatctgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcgaatggttctactgggatatctggggtaagggtact  
ctggtgaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttcc  
ggactacgcttct [SEQ ID NO: 747]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFGGGK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKAS  
GYPFNKYDINWVRQAPGQGLEWMGGIPIFRTTNYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCAREWFYWDIWGQGLTVTVSSTSGQAGQH HHHH  
HGAYPYDVDPDYAS [SEQ ID NO: 748]

[0896] 表155

**ET200-003**DNA 序列

cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatctctgctctggaaataaattgg  
ggactaagtatgtttactggtatcagaagaggccaggccagtcacctgtgttggtcatgtatgaagataatcagcggccctc  
agggatccccggagcgggttctctggctcaactctgggaacacagccactctgacctcagagggaccagactgtggatg  
aggctgactattactgtcaggcgtgggactccgacacttctgtgtcttcggcggaggggaccaaggtcaccgtctaggttc  
tagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggccgaggtgcagctggtgga  
gaccgggggaggcgtgtccagcctgggaggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttcagtagttatgg  
catgcactgggtccgccagggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcacatgatggaagtaataaatacta  
cgcgactccgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaattccaaggacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga  
gaggtgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctaaccagtggctctggttacttctcttcgattactggggtaaggta  
ctctggtgaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttc  
cggactacgcttct [SEQ ID NO: 749]

[0897]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYWYQKRPGQSPVLVMYEDNQ  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDTFVVFGGGKVT



[0898]

VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGF  
TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKDT  
LYLQMNSLRGEDTAVYYCARSNQWSGYFSFDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 750]

[0899] 表156

<b>ET200-006</b>
<u>DNA 序列</u>
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacatt ggaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtggtggtcatccattatgatagcgaccggcc ctgaggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctgtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcag ctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttacca cctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggatgggatggaacacttacaatggtcaca caaatatgcacagaagctccagggcagagccacaatgaccgcagacacatccacgaacacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcgttatctacggttctggtgattactggggtcaagggtact ctggtgaccgtctcctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtcc ggactacgcttct [SEQ ID NO: 751]
<u>氨基酸序列</u>
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVTVIHYS DSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK VTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTTYGISWVRQAPGQGLEWMGWINTYNGHTNYAQKLQGRATMTADTS TNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVIYGS GDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 752]

[0901] 表157

[0902]

<b>ET200-007</b>
<u>DNA 序列</u>
tcctatgtgctgactcagccactctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacatt ggaagtaaaactgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc



[0903]

ctcaggggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  
gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtgatcatcgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtc  
ctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggcccagggtgcagct  
gcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcaatgtctctggttactccatcagcag  
tggttacttttggggctggatccggcagccccagggaaggggctggagtggattgggagtatctatcatagtaggagcac  
ctactacaaccggtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaactct  
gtgaccgccgcagacacggccgtgtattactgtgcgcgcggttacggttacttcgattactgggggtcaagggtactctgtgta  
ccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttccggactac  
gcttct [SEO ID NO: 753]

氨基酸序列

SYVLTQPLSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKTVHWHYQQKPGQAPVTLVIYYDS  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRVFGGGTKL  
TVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCNVSGY  
SISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSRSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSL  
KLNSVTAADTAVYYCARGYGYFDYWGGGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGA  
YPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 754]

[0904]

表158

## ET200-008

## DNA 序列

[0905]

caatctgcacctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgataccatctcctgcactggaaccagcagtg  
acgttggtggtataactatgtctcctggtaccaacaacaccagggcaaagccccc aaactcatgattatgatgtcagtaatac  
ggccctcaggggtttctaatacgttctctgggtccaaagtctggcaacacggcctccctgacctctctgggtccaggctga  
ggacgagggtgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacttcgaagggtgttcggcggaggggaccaagctgaccg  
tcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcgggtctgtggtggtggtgatccctcagatggccgagggtgcag  
ctggtggagtctgggggagggtgtggtacggcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttggtg  
attatggcatgagctgggtccgccaagctccagggaagggggtggaagtgggtctctggtattaattggaatggtggttagca  
caggttatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccagaactccctgtatctgcaaatgaaca  
gtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctaaatacaacttccatgtttactacgattactgggggtcaa  
gggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagca  
cgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 755]

氨基酸序列

[0906]

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDV  
SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAAS  
GFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNA  
KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYNFHVYYDYWGQGTLLTVSSTSGQA  
GQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 756]

[0907] 表159

**ET200-009**DNA 序列

[0908]

cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacagtcaccatctctgttctggaagcaactcc  
aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagc  
ggccctcaggggtccctgaccgattctcaggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgctccg  
aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgcttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag  
ctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtggatggatcagcgcttacaatggaac  
acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga  
ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttctgtaacatggtttcttgaaagatatgtggggtc  
aagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagc  
gacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 757]

氨基酸序列

QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNN  
QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAYVFGTGT  
KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD  
TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGNMVSWKDMWGQGTLLTVSSTSG  
QAGQH HHHHHHGAIPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 758]

[0909] 表160

**ET200-010**

[0910]

DNA 序列



QSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCSGSSSNISIIDVSWYQQLPGTAPKLLIYGNNK  
RPSGIADRFSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKL  
TVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASG  
GTLSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAHYAQKFQGRVTITADESTKT  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGVHYASFDHWGQGLVTVSSTSGQAGQHHH  
HHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 762]

## DNA 序列

cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctctgcggccgcaggacagaaggtcaccatctctctgctctggaagcgactcc  
aacattggggaataattatgtgtcctggtatcaacacctcccagggacagccccc aaactcctcatttatgacgttaaaaaatcga  
ccctcagggattcctgaccgggttctccgggtccaagtctggctcgtcagccaccctagggcatcggcggactccagcctggg  
gacgagggccgattattactgcggaacatgggacagtcggctggatgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc  
ctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcagct  
ggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtcctcctgcaagacttctggttccccctttaatatct  
ttggaatcacctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgggttacaacggtaacaca  
gactacccacagaagttccagggcagagtcaccatgtccacagacacatccacgagtacagcctacatggagctgagga  
acctgaaatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgcgggtgcttacgggtgatggatacttgggggtcaaggtactct  
gggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccgg  
actacgettct [SEO ID NO: 763]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVK  
NRPSGIPDRFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKT  
SGFPFNIFGITWVRQAPGQGLEWMGWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDST  
STAYMELRNLKSDDTAVYYCARGAYGGMDTWGQGTLVTVSSTSGQAGQHH  
HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 764]

ET200-013

DNA 序列

[0919]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcacctc  
caacatcggggcaggttatgatgtacactgggtatcagcagcttcagggaacagccccc aaactcctcatctataactaacaac  
tttcggccctcaggggtccctgaccgattctctgcctccaagtctggcacttcagcttcctggccatcactgggtctccaggct  
gaggatgaggctgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgccgttggttcggcggagggaaccaagctgac  
cgtcctagggttagaggtgggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgc  
agctggtggagtctggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagctcctgcaaggcttctggttacatgtttac  
cagttatggtctcaactgggtgcgacagggccctggacaaggccttgagtggatgggatgagcagcctaacaatggta  
agacaaattatgctaagaaattccaggacagagtcaccatgaccagagacacttcacgagcagcaggtacatgggaactg  
aggagcctgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgccatcgggtggttcttacttcgacgttgggggtcaag  
gtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcac  
gttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 765]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTN  
NFRPSGVPDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGT  
KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGTEVKKPGASVKVSCA  
SGYMFSTSYGLNWVRQAPGQGLEWMGWISANNGKTN YAKKFQDRVTMTRD  
TSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARHIGGSYFDRWGQGT LTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 766]

[0920] 表164

**ET200-014**DNA 序列

[0921]

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  
ggaagtaaaaagtgtgactgtgtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  
ctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcaggggtcgaagccggg  
gatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcct  
aggttctagaggtgggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctg  
gtggagactgggggaggccttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagc  
tatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggtgtcagctattagtggtagtgatggttagcac  
atactacgcagactccgtgaagggccgggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacag  
cctgagagacgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctcatgaagctaacctggttggtgattggtgggtcaagg  
tactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcacgt  
tccggactacgcttct [SEQ ID NO: 767]

氨基酸序列

[0922]

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKV  
TVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASG  
FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
LYLQMNSLRDEDTAVYYCAR SHEANLVGDWWGQGTLVTVSSTSGQAGQHH  
HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 768]

[0923]

表165

[0924]

<b>ET200-015</b>	
<u>DNA 序列</u>	
cagtctgtggtgactcagccaccctcagtgtcagtggtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacat tggaagtaaaagtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggc cctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg ggatgagggccgactattactgtcaggtgtgggtagtagtagtagtggtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcct aggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggtctgtgtggtggtggatccctcgagatggccgagggtccagctg gtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacaccttaccagct acggatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgagg agcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgtgggggtggttcggtgctgttgatcattgggggtcaaggta ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttc cggactacgttct [SEQ ID NO: 769]	
<u>氨基酸序列</u>	
QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGTKLT VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASG YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYCARWGGFGAVDHWGQGTLVTVSSTSGQAGQHH HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 770]	

[0925]

表166

[0926]

<b>ET200-016</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[0927]

tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaagatcacgtgccaaggagacagcctc  
acagactaccatgcaacctggtaccagcagaagccaggacagggccctgtcgtgtcatctatgtacaacaaccggcc  
cactgggatccagaccgattctctggttccagttccggaacacagcttcttgaccatcactggggctcaggcggaagat  
gaggctgactattactgtaattcccgggacagcggcacggacgaagtgtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcct  
aggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctg  
gtggagactgggggaggcctggtcaagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggttacccttcagtagc  
tatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagtagttacatat  
actacgcagactcagtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccagaactcactgtatctgcaaatgaacagc  
ctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtcagggttacgattactgggggtcaagggtactctggtgacc  
gtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttccggactacgc  
ttct [SEQ ID NO: 771]

#### 氨基酸序列

SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAVIYATN  
NRPTGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAAS  
GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNS  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQGYDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHH  
HGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 772]

[0928] 表167

#### ET200-017

#### DNA 序列

[0929]

Tcctatgtgtgactcagccaccctcgggtgtcagtgggccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaaca  
ttggaaagtaaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccgg  
ccctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggtcgaagccg  
gggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatatgtagtagtgatcatactgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccaagggtcag  
ctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtg  
gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcac  
caactacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct  
gtgaccgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactaccgggtatggatatgtgggtcaagggtactctggtg  
accgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttccggacta  
cgttct [SEQ ID NO: 773]

#### 氨基酸序列



[0930]

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTKV  
TVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAYYG  
GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSL  
KLSSVTAADTAVYYCARYYPGMDMWGQGLTVTSSTSGQAGQH HHHHHG  
AYPYDVDPDYAS [SEQ ID NO: 774]

[0931] 表168

[0932]

<b>ET200-018</b>	
<u>DNA 序列</u>	
Caggctgtgctgactcagccgccctcaacgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctc caacatcgggagaaatggtgtaaactggtaccagcagctccaggagcggccccaaagtctcatctataatgataatca gcgaccctcaggggtccctgaccgagtctctggctcccagctctggctcctcaggcacctggccatc gatgggttcggtc tgaggatgaggctgattattactgtcggcatgggatgacagcctgcatggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgac cgtcctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggcccagggtcc agctggtacagtctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggtttccggatacacctc aatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggagggtttgatcctgaagatggtg aaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagct gagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtcgcgcgggtggttacggtgattctgggggtcaagggtactctg gtgaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttccgga ctacgttct [SEQ ID NO: 775]	
<u>氨基酸序列</u>	
QAVLTQPPSTSGTPGQRVTISCSGSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLINNDN QRPSGVPDRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGT KLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK VSGYTLNELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTED TSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYGDSWGQGLTVTSSTSGQAGQH HHHHGAYPYDVDPDYAS [SEQ ID NO: 776]	

[0933] 表169

[0934]

<b>ET200-019</b>	
<u>DNA 序列</u>	



[0935]

Aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggc  
agcattgccagcaactatgtgcagtgggtaccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgaggataacca  
aagaccctctggggtcctgatcgggtctctgggtccatcgacagctctccaactctgcctccctaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgatagcagcaattcttgggtgttcggcgaggaggaccaagctga  
ccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcgggcgggcgtctgggtggtggtgatccctcgagatggcccaggtg  
cagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaggcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcacggcttctggaggcacctt  
cagcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatggagggaatcatccctatgtttg  
gtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatgga  
gctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcggaaggttactactcccgctctgcttacctgggt  
tctgttctgaacgacatctcttctgtttacgatgaatgggtcaagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccagggc  
ggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 777]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCTA  
SGGTFSSDAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADEST  
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYP SAYLGSVLNDISSVYDEWGQGLV  
TVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 778]

[0936] 表170

**ET200-020**DNA 序列

[0937]

Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcacctc  
caacattggaataatgatgtatcttggtaccagcagctcccagggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  
gacctcagggattcctgaccgattctctgggtccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  
gggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcgtgagtgccttctgggtcttcggcagagggaccaagctg  
accgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggcccaggt  
gcagctggtgcagtcctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctt  
taccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggccttgagtggatgggatggtacgcgttacatg  
gtaacacaaactatccacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagaccatccacgagcacagcctacatgga  
gctgaggagcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgctctatgacttcttgcattactggggtaaggtg  
ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccagggcgccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttc  
cggactacgcttct [SEQ ID NO: 779]

氨基酸序列

[0938]

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFRGT  
KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYPQKLQGRVTMTTDP  
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMTSFDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHH  
HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 780]

[0939] 表171

[0940]

<b>ET200-021</b>	
<u>DNA 序列</u>	
Cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaagggtcaccatctctgctctggaagcaactc caacattgggaataattatgtatcctggtatcagcaactcccaggagacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc gacctcagggattcctgaccgattctctggtccaggtctggcacgtcagccacctgggcatcaccggactccagactg gggacgaggccgattattactgcggaacatggaataccactgtgactcctggctatgtcttcggaactgggaccaaggtea ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaagtg cagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaaggcgttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggt aacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggag ctgaggagcctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtctgtttacgacctggatacttggggtaaggta ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttc cggactacgcttct [SEQ ID NO: 781]	
<u>氨基酸序列</u>	
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN KRPSGIPDRFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTVTPGYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARSVYDLDTWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 782]	

[0941] 表172

[0942]

<b>ET200-022</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[0943]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctc  
caacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccagggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagc  
gacctcagggattcctgaccgattctctggtcctcaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactg  
gggacgagggcgattattactgcgggaacatgggatagcagcctggggggccccttatgtcttcggaactgggaccaaggtc  
accgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgtgtgtggtggatccctcgagatggcggaggt  
gcagctggtgcagtccttggggaggctcgggaacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttt  
gatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtattagtggaaatagcggg  
agcataggctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaaagaattccctgtatctgcaaatg  
aacagtctgagagctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctaccgtcaggttggttctgcttacgattcttggggta  
aggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacg  
acgttcggactacgttct [SEQ ID NO: 783]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLGPYVFGTGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSWGGSEQPGRSLRLSCAA  
SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA  
KNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARYRQVGSAYDSWGQGTLVTVSSTSGQAG  
QH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 784]

[0944] 表173

**ET200-023**DNA 序列

[0945]

ctgcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacat  
tggaagtaaaagtgtgactggtatcagcagaagccaggccaggccctgtgtggtcgtctatgctgatagcgaccggc  
cctcagggatccctgagcgattctctggtcctcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
ggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagttatcataattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg  
tcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgtgtgtggtggatccctcgagatggccgaggtgcag  
ctggtgcagtcctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatgagcgccttacatggttaac  
acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga  
gcagcctgagatctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactgggtttcgggtgtttctgacgttggggtaaggt  
actctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgtt  
ccggactacgttct [SEQ ID NO: 785]

氨基酸序列

[0946]

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYADSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSYHNYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS  
GYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTTS  
TSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGFGVSDRWGQGTLVTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 786]

[0947] 表174

[0948]

ET200-024	
DNA 序列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggc agcattgccagcaactatgtgcagtgggtaccagcagcgccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataacca aagaccctctgggggtccccgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactga agactgaggacgaggctgactactactgtcagtcattatgacagcagcaatctttgggtgttcggcggagggaaccaagctga ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccagatg cagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcacctt cagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggtgagtgatgggaggatcatccctatctttgg tacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggag ctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactactactacgattcttgggggtcaagg tactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcagct tccggactacgcttct [SEQ ID NO: 787]	
氨基酸序列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGT KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDNAVYYCARYNYYYYYDSWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 788]	

[0949] 表175

[0950]

ET200-025	
DNA 序列	

[0951]

gacatccagatgaccaggtcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga  
gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaa  
agtgggggtcccatcaaggttcagtggcagtggtatctgggacagatttactctcaccatcagcagcttgcacactgaagattt  
tgcaacttactactgtcaacagagttacgtacccattcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaacgttctagag  
gtggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgtagccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctgg  
ggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcag  
ctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggtggaggggatcatccctatctttgttacagcaaactacgcac  
agaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatc  
tgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactgggttacgactcttacgatgaatggggtcaagggtactctggtgacc  
gtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgc  
ttct [SEQ ID NO: 789]

氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL  
QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKRS  
RGGGSGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSS  
YAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS  
SLRSEDAMYYCARYWGYDSYDEWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHHGA  
YPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 790]

[0952] 表176

**ET200-026**DNA 序列

[0953]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgcc  
agcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataacca  
aagaccctctggggtcctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgacc  
gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgtagccctcgagatggccgaggtcca  
gctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggtggaggatcatccctatctttgta  
cagcaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
gagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgcaacaaccattactacaacgattactggggtaagg  
tactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgt  
tccggactacgcttct [SEQ ID NO: 791]

氨基酸序列

[0954]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS  
GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARNNHYYNDYWGQGLVTVSSTSGQAGQH HHH  
HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 792]

[0955] 表177

<b>ET200-027</b>	
<u>DNA 序列</u>	
[0956]	cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcaggggggcaccatccctgcactgggagcagct ccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggacagccccaaactcctcatctatggttaaca acaatcggccctcaggggtccctgaccgcttctctggctccaggtctggctcctcagcctccctggccatcactgggctcca ggctgaggatgaggctgattattactgccagtctatgacagcagcctgagtgatgtggtattcggcggagggaaccaaggt caccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccgag gtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggctacagtgaaaatcctcgaaggtttctggatacacc ttcaccgactactacatgcactgggtgcaacaggccctggaaaaggccttgagtggatgggacttggtgacctgaagat ggtgaaacaatatagcagagaagttccagggcagagtcaccataaccgcggacacgtctacagacacagcctacatgg agctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactggtcttactctttcactacctgtacatg ccggaaggtaacgattggtggggtaaggtactctggtgaccgtctcctcaactagtgccagggccggccagcaccatca ccatcaccatggcgcataccctgacgacgttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 793]
	<u>氨基酸序列</u>
QSVLTQPPSVSGAPGQGVTIPCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN NNRPSGVDPDRFSGSRSGSSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSDVVFGGGT KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGYTFTDYMHVWVQQAPGKGLEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYWSYSFDYLYMPEGNDWWGQGLVTVS STSGQAGQH HHHHHHGGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 794]	

[0957] 表178

[0958]

<b>ET200-028</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[0959]

cagtctgtgtgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctcttctgttctggggcgctcc  
 aacatcgggagtggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtataatcagc  
 ggccctcaggggtctctgaccgattctctggtccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctga  
 ggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgatagtgtgaatggtgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgt  
 cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccaggtccag  
 ctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaagtctcctgcaagccttctggttacaattttctaa  
 ctatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggattagcacttacaccggtaacac  
 aaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgagg  
 agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgcgcgacctgtactactacgaaggtgttgattactggggtaag  
 gtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagac  
 gtccggactacgttct [SEQ ID NO: 795]

## 氨基酸序列

QSVLTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYN  
 QRPSGVSDRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGT  
 KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSCP  
 SGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTTDS  
 TSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLYYYEGVDYWGQGTLLTVSSTSGQAG  
 QHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 796]

[0960] 表179

## ET200-029

## DNA 序列

[0961]

caggctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaaacaaca  
 ttggaagtgaagtgtgctcaggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgttggtcatctattatgataccgaccggc  
 cctcagggatccctgagcgattctctggtcccactctgggaccacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
 ggatgaggccgactattactgtcaggtgtggatagtagtagggatcatgtgttattcggcggagggaaccaagctgaccgt  
 cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccaggtgcag  
 ctggtgcagctctgggggaggcgtgtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtcggcctctggattcacctcagt  
 agctatgctatgcactgggtccgccaggtccaggcaaggagctggagtggtggcagttatatcatatgatggaagcaat  
 aaatactacgcagactccgtgaagggcctattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaaca  
 gcctgagagctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctcttacttacttctggtttctacgattactggggtaaggt  
 ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttc  
 cgactacgttct [SEQ ID NO: 797]

## 氨基酸序列



QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIYYDTD  
RPSGIPERFSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKL  
TVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASG  
FTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGLFTISRDN SKN  
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYFTSGFYDYWGQGT LTVSSTSGQAGQHH  
HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 798]

**ET200-030**

## DNA 序列

cagtctgtcgtgacgcgagccgccctcagtgctctggggcccccagggcagaggggtcaccatctctgcaactgggagcagttc  
caacatcgggggcaggttatgatgtaaattggtatcagcagttccagggaacagcccccaactcctcatctatggttaacagc  
aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactggggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtctttatgtcttcggaaactgggaccaaggt  
caccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggcccaga  
tgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttcggatacacc  
ctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggcttgagtggatgggaggtttgatcctgaagatg  
gtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatgga  
gctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcatgtcttctatgtactacgattgggggtcaaggta  
ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttc  
cggactacgcttct [SEQ ID NO: 799]

氨基酸序列

QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGN  
SNRPSGVPDRFSGSKSGTASLAIITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGSGSYVFGTG  
TKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSC  
KASGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTE  
DTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCARMSSMYDYGWGQGLVTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEO ID NO: 800]

ET200-031

## DNA 序列



[0967]

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  
 ggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggcc  
 ctgagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgacctcagcagggtcgaagccggg  
 gatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagtagtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctag  
 gttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctggt  
 ggagactgggggaggcttgtaagcctggagggtccctgagactctctgtgcagcctctggattaccgtcagtgacta  
 ctacatgagctggatccgccagggtccagggaaggcctggagtggattcatacattagtggtagtggtaatagcatatac  
 tacgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagggacaacccaagaactcactggatctgcaaatgaccagcct  
 gagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctactaaattcgattactggggtcaagggtactctggtgaccgtc  
 tcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcgactccggactacgcttct  
 [SEQ ID NO: 801]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  
 RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVFGTGTKVT  
 VLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGF  
 TVSDYYMSWIRQAPGKGLEWISYISGSGNSIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLD  
 LQMTSLRAEDTAVYYCARSTKFDYWQGQTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGA  
 YPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 802]

[0968] 表182

**ET200-032**DNA 序列

[0969]

ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacgtcggaaagtacactgtaaactgtaccggcaactcccaggaaacggccccacactcctcatctataataataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctgactccaagtctggcacctcggcctccctgaccattagtgggtccagcctga  
 ggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacaggctgggtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc  
 ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagct  
 ggtgcagtctggagcagagggtgaaaaagccgggggagctctgaagatctcctgtaagggttctgatacagctttacaa  
 ctactggatcggctgggtgcgccagatgcccgggaaaggcctggagtggatgggatcatctatcctggtgactctgatac  
 cagatacagcccgtcctccaaggccagggtcaccatctcagccgacaagtccatcagcaccgcctacctacagtggagca  
 gcctgaaggcctcggacaccgcatgtattactgtgcgcgtctactggttctctcatatgtctgatgaatggggtaaggta  
 ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcgacttc  
 cggactacgcttct [SEQ ID NO: 803]

氨基酸序列

LPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNVGSYTVNWYRQLPGTAPTLLIYNNN  
QRPSGVPDRFSDSKSGTSASLTISGLQPEDEADYYCAAWDDRLGGYVFGTGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG  
SGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSI  
TAYLQWSSLKASDTAMY YCARSTGSSHMSDEWGQGT LVTVSSTSGQAGQH  
HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 804]

aattttatgctgactcagcccaactctgtgtcggagtcctccgggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgggc  
agcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgaggataacca  
aagaccctctgggggtccctgatcggttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgatagcagcaatcattgggtgttcggcggaggggaccaagctga  
ccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctgggtggtggtgatccctcgagatggcccaagtgc  
cagctacagcagtgggggcgagggactgttgaaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttc  
agtgggtactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggttggggagatcactatagtgga  
ggtccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctga  
gctctgtgaccgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgcgctcttctatcatgtctgattactgggggtcaagggtactctg  
gtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttccgga  
ctacgcttct [SEQ ID NO: 805]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
 QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGT  
 KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
 YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEITHSGRSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQ  
 FSLKLSSVTAADTAVYYCARSSIMSDYWGGTLVTVSSTSGQAGQHHHHHH  
 GAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 806]

## DNA 序列

[0975]

cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcacctc  
 caacatcggggcaggttatgatgtactgggtaccagcagcttccaggaacagccccaaactcctcatcaacaataacag  
 gaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactcc  
 agactggggacgagggccgattattactgcggaacatgggatggcagcctgactggtgcagtgttcggcggaggggaccaa  
 gctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtgatccctcgagatggccg  
 aggtccagctgggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcatgcaaggcttctggaggc  
 acctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatc  
 ttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacat  
 ggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggttctgctctggaccattacgatcgttg  
 gggtaagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacc  
 cgtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 807]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLINN  
 RNRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDGSLTGAVFGGG  
 TKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK  
 ASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADEST  
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSALDHYDRWGQGLVTVSSTSGQAGQHH  
 HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 808]

[0976] 表185

**ET200-035**DNA 序列

[0977]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggca  
 gcattgccagcaactatgtgcagtgtgtaccagcagcggccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaa  
 agacctctgggggtccctgatcgggttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaa  
 gactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcaccaattgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtgatccctcgagatggcccagggtgcag  
 ctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag  
 cagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatctttgttac  
 agcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctg  
 agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgctacaactactacttcaacgattactggggtaaggta  
 ctctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttc  
 cggactacgcttct [SEQ ID NO: 809]

氨基酸序列

[0978]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWWVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAS  
GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARYNYYFNDYWGQGLVTVSSTSGQAGQH  
HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 810]

[0979] 表186

[0980]

**ET200-037**DNA 序列

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacatt  
ggaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgctggtcatctattatgatagcagccggcc  
ctcagggatccctgagcgattctctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggg  
gatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatatagtagtgcacatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcag  
ctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaac  
acaaactatgcacagaagctccaggggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcagacgctacatggagctga  
ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgctctatgttcgggtgctcatgattcttggggtaagggtactc  
tggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacgacgttccg  
gactacgcttct [SEQ ID NO: 811]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKA  
SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDT  
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMFGAHDWSGQGLVTVSSTSGQAGQH  
HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 812]

[0981] 表187

[0982]

**ET200-038**DNA 序列

[0983]

cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctc  
caacatcggggcaggttttgatgtactggtaccagctacttccagggaacagccccaaactcctcatctatgctaacagc  
aatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctgg  
ctgaggatgaggctgattattactgccagtctatgacagcagcctgagtgggtgtgtattcggcggagggaaccaagctga  
ccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggccaggtg  
cagctgggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc  
agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatctttgtg  
acagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggag  
ctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgcttcttcgaccgtcatgataactgggggtca  
aggtactctggtagcgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacg  
acgttcggactacgttct [SEQ ID NO: 813]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANS  
NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLGCVVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS  
GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGASFRHDNWGQGLVTVSSTSGQAGQH  
HHHGGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 814]

[0984] 表188

**ET200-039**DNA 序列

[0985]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggca  
gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagttccccaccactgtgatctatgaggataacaaa  
gaccctctggggtcctgatcgggttctctgggtccatcgacagctcctcaactctgcctccctcaccatctctggactgaag  
actgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgatagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtc  
ctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggccgaggtccagct  
gggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagca  
gctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatctttggtacag  
caactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgag  
cagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtctaactactactacaacgattactgggggtcaagggtact  
ctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttc  
ggactacgttct [SEQ ID NO: 815]

氨基酸序列

[0986]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQ  
RPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGKLT  
VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG  
TFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY  
MELSSLRSEDTAVYYCARSNYYNDYWQGQTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHH  
GAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 816]

[0987] 表189

[0988]

ET200-040	
<u>DNA 序列</u>	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctc caacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttcagggaacagcccccactcctcatctatgtaacag caatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtcca ggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtc accgtcttaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctctggtggtggtggatccctcgagatggccagggt gcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaagggttccggatacacc tactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggtggagggtttgatcctgaagatgg tgaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggag ctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgtttactacgattgggggtcaaggtag tctggtgaccgtctcctcaactagtgccaggcggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcc ggactacgcttct [SEQ ID NO: 817]	
<u>氨基酸序列</u>	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGT KVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTED TSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCARYSGVYYDYGQGLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 818]	

[0989] 表190

[0990]

ET200-041	
<u>DNA 序列</u>	

[0991]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcgggggtctccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtggc  
 agcattgccgacaactttgtgcagtgggtaccagcagcggcggggcgggtgtccccaccactgtgatctttaatgatgacgaa  
 agaccctctggcgtccctgatcgggtctctgggtccatcgacacctcctccaattctgcctccctaccatctctggactgaag  
 actgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgataataataatcgaggggtgttcggcggaggggaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggtctgggtgggtggatccctcgagatggcccagggtcca  
 gctgggtgcagtctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgaagtggatgggatggatgaaccctaacagtgggt  
 aacacaggctatgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccaggaaacacctccataagcacagcctacatggagc  
 tgagcaacctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctactactcttacgggttacgattgggggtcaagggtact  
 ctgggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttcc  
 ggactacgcttct [SEQ ID NO: 819]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSGSPGKTVTISCTGSSGSIADNFVQWYQQRPGGVPTTVIFNDD  
 ERPSGVDPDRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDNNNRGVFGGGT  
 KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA  
 SGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNT  
 SISTAYMELSNLRSEDTAVYYCARYYSYGYDWGQGTLTVSSTSGQAGQHH  
 HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 820]

[0992] 表191

**ET200-042**DNA 序列

[0993]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagacggtcaccatctctgcactgggggcagct  
 ccaacatcgggacaggttattttaaattgtaccagcaggtccaggaaaagccccaaactcctcatcctgggtaacaa  
 taatcggccctcgggggtccctgaccgactctccgggtccacgtccggcacctcagcctccctggccatcactgggtcca  
 ggctgaggatgagggtacttattactgccagtcctatgacagcagcctgagtgggtatgtcttcggaactgggaccaaggtc  
 accgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggcgtctgggtgggtggatccctcgagatggcccagggt  
 acagctgcagcagtcagggtccaggactgggtgaagccctcgcagacctctcactcacctgtggcactctccggggacagtg  
 tctctaccaacagtgttgccttggcactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggctgggaaggacatactaca  
 ggtccaagtgggtctaatgactatggagtatctgtgaaaagtcgaatcaccatcatccagacacatccaagaaccagttctcc  
 ctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgctcttcttcttgggtaccagatcttcgattact  
 ggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatac  
 ccgtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 821]

氨基酸序列



QSVVTQPPSVSGAPGQTVTISCTGGSSNIGTGYFVNWYQQVPGKAPKLLILGN  
NNRPSGVPDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYYCQSYDSSLSGYVFGTGT  
KVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCGIS  
GDSVSTNSVAWHWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWSNDYGVSVKSRITIIPDTS  
KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSSSWYQIFDYWGQGLVTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEO ID NO: 822]

表192

**ET200-043**

---

DNA 序列

---

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggaggtctccgggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagcgac  
agcatagccaacaactatgttcagtggtaccagcagcgccgggagtgccccaccaatgtgatctacgaagatgtcca  
aagaccctctgggggtccctgatcgggttctctgggtccatcgacagctctccaactctgectccctcaccatctctggactga  
agactgaggacgaggctgtctactattgtcagtccttatcatagcgacaatcgttggtgttcggcggcggggaccaagctgac  
cgtcctagggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcgggctctggtggtggtggtgatccctcagatggcccaggtgc  
agctggtggagctctgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctttag  
cagctatgccatgagctgggtccgccagggtccagggaagggggctggagtggtggtctcagctattagtggtagtgggtgta  
gcacatactacgcagactccgtgaaggggccgggtccaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatga  
acagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtgcttactgggactactctgtttacgatgaatg  
gggtcaagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacc  
cgtacgacgttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 823]

---

氨基酸序列

---

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNIYEDV  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGT  
KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA  
SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK  
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGAYWDYSVYDEWGQGTLVTVSSTSGQA  
GOHHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 824]

表193

**ET200-044**  
DNA 序列



[0999]

cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccaccatcgcctgttctggacataaattgg  
 gggataaatatgcttctggtatcagcagaagtcggggcagtcacctgtgtgatcatctatcaggataataagcggccctca  
 gggattcctgagcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggaccaggtctggtgag  
 gctgactattattgtcagggcgtgggacagtagtacttatgtggcattcggcggaggaggaccaagctgaccgtcctaggttcta  
 gaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcccaggtgcagctgcaggagt  
 ccggcccaggtggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgttctctggtggctccatcagcagtagtaactg  
 gtggagctgggtccgccagccccagggaaggggctggagtggtgattggggaaatctatcatagtgggagccccaactac  
 aaccatccctcaagagtcgagtcaccatcagtagacaagtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgacc  
 gccggcgacacggccgtgtattactgtgcgcgatgactactcatacttccggttacgatgcttggggtaaggtactctggt  
 gaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacgacgttccggact  
 acgttct [SEQ ID NO: 825]

## 氨基酸序列

QSVLTQPPSVSVSPGQTATIACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIYQDNKR  
 PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTV  
 LGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSIGSI  
 SSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLK  
 LSSVTAADTAVYYCARMTHHTFGYDAWGQGLTVTSSTSGQAGQH HHHHH  
 GAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 826]

[1000] 表194

## ET200-045

## DNA 序列

[1001]

cagcctgtgtgactcagccaccctcagtgtcagtggtccccaggaaagacggccacgattacttgggggaaacaacat  
 tggaaagtgaagtgtgactgtgtaccaccagaagccaggccaggccctgtgttggtcatctatgatgatccggccggc  
 cctcagggatccctgagcgattcactggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctcgaagccgg  
 ggatgagggcactattactgtcaggtgtgggacagaaatagtgtcagttgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtc  
 ctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtccagct  
 ggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttaccag  
 ctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgatggtgatggatggatcagcgcttacaatgtaaca  
 caaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag  
 gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgggtgttcatctggattggtgggtcaaggtactctggtg  
 accgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacgacgttccggacta  
 cgcttct [SEQ ID NO: 827]

## 氨基酸序列

QPVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAG  
RPSGIPERFTGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKV  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG  
YTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTS  
TAYMELRSLRSDDTAVYYCARGVHLDWWGQGTLLTVSSTSGQAGQH HHHH  
HGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 828]

cagtctgtctgtacgcagccaccctcagcgtctgggacccccggggcagaggggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
aacatcggaaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccggaacggcccccaactcctcatctatagtaataatcagc  
ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccgggtccg  
aggatgaggctgattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgt  
cctagggttctagaggtgggtggtgtagcggcggcgggcgtctgtgtggtgggatccctcgaagtgcccagggtgcag  
ctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtg  
gttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggttgattggggaaatcaatcatagtggaagcac  
caactacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct  
gtgaccgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgcgcctgtacgaaggtggttaccatggttgggggttcttggtgtctt  
ctgattcttggggtcagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatgg  
cgcatacccgtagacggtccggactacgcttct [SEO ID NO: 829]

QSVVTQPPSASGTPGQVRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYSNN  
QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGT  
KLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ  
FSLKLSSVTAADTAVYYCARLYEGGYHGWGSWLSSDSWGQGLTVTVSSTSG  
OAGOHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEO ID NO: 830]

DNA 序列

[1007]

cagtctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaagtaatactgtaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttattgggttcggcggagggaaccaagctga  
 ccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggcccagggtg  
 cagctacagcagtgggggcgaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcaccctgcgctgtctatggtgggtccttc  
 agtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaa  
 gcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatcatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctga  
 gctctgtgaccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgcgcgaaggggcatttgatgctttgatatctggggccaagg  
 gacaatgggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcagc  
 ttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 831]

氨基酸序列

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGGT  
 KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV  
 YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQ  
 FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFDIWGQGTMTVTSSTSGQAGQH HHH  
 HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 832]

[1008] 表197

**ET200-079**DNA 序列

[1009]

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcttcatctataggaataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccg  
 aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttatctcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
 cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccgaggtgcag  
 ctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttgatg  
 attatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcagggtattagttggaatagtggtagca  
 taggctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaaca  
 gtctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaatggcgactccaactactactacggtatggacgtctggggcca  
 agggaccacggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagc  
 gacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 833]

氨基酸序列

[1010]

SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFIYRNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKV  
TVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG  
FTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANK  
SLYLQMNSLRAEDTALYYCANGDSNYYYGMDVWGQGTTVTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 834]

[1011] 表198

[1012]

<b>ET200-081</b>	
<u>DNA 序列</u>	
cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtccgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtg acattggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacaccaggcgaagccccaaactcatgatttatgatgtcagtaatc ggcctcaggggtttctaategttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctga ggacgaggctgattattactgcattctatatacacgcacctggaaccctatgtcttcgggagtgaggaccaaggtcaccgtc ctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagct ggtgcagctctgggggaggcgtgtacagcctggggggtcctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttgatgat tatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggtctggagtggtggtctcttattagtggggatggtgtagcacat actatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtct gagaactgaggacaccgccttgattactgtgcaaaagatcgggcagcagctggctactactactacggtatggacgtctg gggccaagggaaccacggtcaccgtctctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatac ccgtacgacgttcggactacgttct [SEQ ID NO: 835]	
<u>氨基酸序列</u>	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPNYVFGSGT KVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAA SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDRAAAGYYYYGMDVWGQGTTVTVSSTS GQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 836]	

[1013] 表199

[1014]

<b>ET200-097</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[1015]

ctgcctgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgg  
gggaaaaatatgttctctggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtactggtcatcgaatgataccaggaggccct  
cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaccacagccactctgacctcagcgggaccaggctatggat  
gaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctag  
agggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtct  
gggggagacttggtacagcctggcaggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctttaatgattatgccatgca  
ctgggtccggcaagctccagggaaggccctggagtgggtctcagggtattagttgagtggttaataacataggctatgcgg  
actctgtgaaggccgattcacctctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctg  
aggacacggccttgattactgtgcaaaagatagtatacgggtatggcatcacctggggagggtttgactactggggccagg  
aaccttggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcacctacccatggcgcataccgtacgacg  
ttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 837]

氨基酸序列

LPVLTQPPSVSVSPGQTAIITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRR  
PSGIPERFSGSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVL  
GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTF  
NDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWSGNNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY  
LQMNSLRAEDTALYYCAKDSIRYGITWGGFDYWGQGTLVTVSSSTSGQAGQH  
HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 838]

[1016] 表200

**ET200-098**DNA 序列

[1017]

cagcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtccaaggccttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagca  
acaatgttgcaacctaggagtagcttggtgcagcagcaccaggccaccctccaaactcctatcctacaggaataaca  
accggccctcagggatctcagagagattatctgcatccagggtcaggaaacacagcctccctgaccattactggactccagc  
ctgaggacgaggctgactattactgctcagcatgggacagtagcctcagtgcttgggtgttcggcggagggaaccaagctg  
accgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtggtggtggatccctcgagatggccgagggt  
gcagctggtggagtctgggggagtcgtggtacagcctggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctt  
gatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccggggaaagggtctggagtgggtctctcttaattgggatggtgtag  
cacctactatgcagactctgtgaagggtcgattcacctctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaac  
agtctgagagctgaggacaccgcttgattactgtgcaaaaggatgggcctgagggcgtttgactactggggccagg  
aaccttggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcacctacccatggcgcataccgtacgacg  
ttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 839]

氨基酸序列



[1023]

actgaggacgaggctgactactactgtcagtcctatgataccagcaatgtggtattcggcggggggaccaagctgaccgtc  
ctaggttctagaggtggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaggtgcagct  
ggtggagctctgggggagggcttggtacagcctggagggtccctgagactctctgtgcagcctctggttaccctcagtagt  
tatgaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggttcatacattagtagtagtggtagtaccatat  
actacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccagaactcactgtatctgcaaatgaacagcc  
tgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgctgggactacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtc  
accgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccctgacgacgttccggacta  
cgcttct [SEQ ID NO: 843]

氨基酸序列

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNFVQWYQQRPGSAPTPMIYEDN  
NRPPGVPDRFSASVDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS  
GFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNS  
LYLQMNSLR AEDTAVYYCARWDYGMDVWGQGTTVTVSSTSGQAGQH HHH  
HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 844]

[1024] 表203

**ET200-101**DNA 序列

[1025]

caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggggcccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcaactc  
caacatcgggaagtaactacgttaactggtaccagcagttcccagggaacggccccaaactcctcatgtatagtagtagtcag  
cgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccactctg  
aggatgaggctgattattactgtgtacatgggatgacagcctgaatgcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccg  
tcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaggtccag  
ctggtgcagctctggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaagttcctgcaagacttctggatacaccttcaactt  
gggtatgtatacattgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgctggcagtgga  
cacaaaatattcacagaaatttcagggcagagtcacccttaccagggaacacatccgcgagcacagcgtacatggagctga  
gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccaataactatggttcgggtggggatgtttttgatatct  
ggggccaagggaatggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcata  
cccgtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 845]

氨基酸序列

QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSS







[1031]

cagcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataacc  
 aaagacctctggggtccctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactg  
 aagactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcaccatcacgggttctggcggaggaggaccaagctgac  
 cgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtcc  
 agctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggaaggtctcctgcaaggcttctggaggcacctca  
 gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggaggatcatccctatctttgta  
 cagcaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcggggagggttactatgatatgtagtggtattccaacggt  
 gatgctttgatatctggggccaagggacaatgtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatc  
 accatggcgcatacccgtagcaggtccggactacgcttct [SEQ ID NO: 849]

氨基酸序列

QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
 QRPSGVPDFRSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTITVFGGGTKL  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG  
 GTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA  
 YMELSSLRSEDYAVYYCAGEGYDSSGYSNGDAFDIWGQGTMTVTSSTSGQ  
 AGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 850]

[1032] 表206

**ET200-104**DNA 序列

[1033]

aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgga  
 gcattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgccggggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaa  
 agacctctggggtccctgatcgggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaa  
 gactgaggacgaggctgactactactgtcagtttatgatagcagcaatgtggtattcggcggaggaggaccaaggtcacctg  
 cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccgagggtcag  
 ctggtggagtctgggggagggttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagta  
 gttatgaaatgaactgggtccgccagggtccagggaaggggctggagtgggttcatacattagtagtagtggttagtaccat  
 atactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacag  
 cctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgctgggactacggtatggacgtctggggccaagggaccacg  
 gtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtccgga  
 ctacgcttct [SEQ ID NO: 851]

氨基酸序列

[1034]

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN  
QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKV  
TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG  
FTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSL  
YLMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDEVWGQGTTVTVSSTSGQAGQH HHHH  
HGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 852]

[1035] 表207

**ET200-105**DNA 序列

[1036]

tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatcacctgctctggagatagattga  
cgaataaatatgtttcctggtatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaagcggccctc  
agggatccctgcgcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggatg  
agtctgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtggtggttttggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctag  
aggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggaagtct  
gggggagggttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattacctttgatgattatgccatgca  
ctgggtccggcaagctccagggaaggccctggagtgggtctcagggtattagttggaatagtggtagtagtaggctatgcgga  
ctctgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctgagagatga  
ggacacggccttgattactgtgaaaagaccgaggggggggaggtatcgtaaggatgcttttgatatctggggccaagg  
gacaatggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcagc  
ttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 853]

氨基酸序列

SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKR  
PSGIPARFSGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVL  
GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTF  
DDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLY  
LQMNSLRDEDTALYYCAKDRGGGVIVKDAFDIWGQGTMTVSSTSGQAGQ  
HHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 854]

[1037] 表208

**ET200-106**

[1038]

DNA 序列

[1039]

tcctatgagctgactcagccaccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctcttcttctggggcgctcc  
 aacatcgggagtggtgctctaaattggtaccagcaactcccagggaacggccccaaactcctcatctatagttacaatcagc  
 ggccctcaggggtctctgaccgattctctggctccagggtctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctga  
 ggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgatatgtgtaatggttgggtgtcggcggaggaccgaagctgaccgt  
 cctaggttctagaggtgggtgggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggccgaggtgcag  
 ctggtggagctctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaaggtctcctgcaagccttctggttacaattttctaa  
 ctatggtatcaactgggtgcgacaggccccctggacaaggcgttgagtggatgggatggattagcacttacaccggtaacac  
 aaactatgcacagaagctgcagggcagagtcacctcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgagg  
 agcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgccagcaggggtggtggtgtgacgatgtttggggtcaaggt  
 actctggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgtt  
 ccggactacgcttct [SEQ ID NO: 855]

氨基酸序列

SYELTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWFYQQLPGTAPKLLIYSYN  
 QRPSGVSDRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGT  
 KLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGDSVKVSKP  
 SGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTTDS  
 TSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARQQGGGWYDVWGQGTLVTVSSTSGQAG  
 QHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 856]

[1040] 表209

**ET200-107**

DNA 序列

[1041]

cagtctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgctctgggccccaggagagaaggtcaccatctcctgctctggaagcaacttc  
 aatgttggaataatgatgtatcctggtatcagcaactcccagggtgcagccccaaactcctcatttatgacaataataagcg  
 accctcagggattctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctggacatcaccgggctccacagtga  
 cgacgaggccgattattactcggaacatgggatagcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtca  
 ccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcagatggccgaggtc  
 cagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctta  
 ccagctatactatcagctgggtacgacaggccccctggacaaggcgttgagtggatgggatggatcagcacttacaatggtc  
 tcacaaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctg  
 aggagcctcagatctgacgacagggcgtgtattactgtgtgagagaggggtccccgactacgggtgacttcgcgtccttt  
 gactactggggccaggggaacctggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatg  
 gcgcatacccggtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 857]

氨基酸序列

[1042]

QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNVSWYQQLPGAAPKLLIYDN  
 NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSSLNTGGVFGTG  
 TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC  
 KASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTD  
 TFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFASFDYWQQGTLVTVSSTS  
 GQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 858]

[1043] 表210

[1044]

ET200-108	
<u>DNA 序列</u>	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcgccccgggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctcc aacattgggaataattatgtatcctgggtaccagcagttccagggaacagccccaaactctcatttatgacaataataagcg accctcagggtattctgaccgattctctggctccaagtctggcagtcagccaccctgggcacgccggactccagactgg ggacgaggccgattattactgcggaacatgggataccagcctgagtggttttatgtcttcggaagtgggaccaaggtcacc gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtcca gctggtacagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctcgcaaggcttctggttacacctttacc agctatactatcagctgggtacgacagggccctggacaagggttgatggatggatggatcagcacttacaatggtctc acaaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctgag gagcctcagatctgacgacacggcgtgtattactgtgtgagagaggggtccccgactacgggtgacttcgcgtccttga ctactggggccagggaacctggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggc gcatacccgtagcaggttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 859]	
<u>氨基酸序列</u>	
QSVLTQPPSVSAPPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNN KRPSGISDRFSGSKSGTSATLGIAGLQTGDEADYYCGTWDTSLSGFYVFGSGT KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTDT FTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFASFDYWQQGTLVTVSSTSG QAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 860]	

[1045] 表211

[1046]

ET200-109	
<u>DNA 序列</u>	

[1047]

ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaaccacctcc  
 aacatcggaaagtaatactgtactgttaccagcagctccaggagggcccccaactcctcatctataataataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccg  
 aggatgaggctacatatctctgtgcaacatgggatgacagcctgagtgggtgtgtcttcggcggaggggaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggtatccctcagatggccgaggtcca  
 gctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgaagtggatgggagggatcatccctatctttgta  
 cagcaaaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagatcccgcctacggtgactacgagtatgatgctttt  
 gatatctggggccaagggaatggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatgg  
 cgcatacccgtacgacgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 861]

氨基酸序列

LPVLTQPPSASATPGQRVTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQ  
 RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKL  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG  
 GTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA  
 YMELSSLRSEDYAVYYCARDPAYGDYEYDAFDIWGQGTMTVSSTSGQAGQ  
 HHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 862]

[1048] 表212

**ET200-110**DNA 序列

[1049]

cagtctgtgttgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
 aacatcggaaactaatggtgtaaactggtccagcagttccagggaacggccccaaactcctcatctataactaatgatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg  
 cggatgaggctgattattactgtgcagtgtgggaccacagcctgaatgggtccgggtgttcggcggaggggaccaagctgacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggtatccctcagatggcccaagggtgca  
 gctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttca  
 gcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgaagtggatgggagggatcatccctatctttgta  
 cagcaaaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagct  
 gagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagggccgggttttgatgcttttgatatctggggccaa  
 gggacaatggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacga  
 cgttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 863]

氨基酸序列

[1050]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNGVNWFFQQFPGTAPKLLIYTNDQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNPGVFGGGTK  
LTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS  
GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGFDAFDIWGQGTMTVSSSTSGQAGQH HHH  
HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 864]

[1051] 表213

[1052]

<b>ET200-111</b>	
<u>DNA 序列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggagtaataactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctg aggatgagactgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt cctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcag ctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagt gttactactggagctggatccgccagccccaggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatagtgaagcac caactacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatcatgtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctct gtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatactctggggccaaggggacaat ggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttccgg actacgttct [SEQ ID NO: 865]	
<u>氨基酸序列</u>	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMTVSSSTSGQAGQH HHHHHH GAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 866]	

[1053] 表214

[1054]

<b>ET200-112</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[1055]

caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcacatctcttgttctggaagcagctcc  
aacatcggaaagtaatactgtaaactgtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatgtatagtaatgatcag  
cggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtct  
gaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagcctgaatgggtatgtcttcgcagctgggacccagctaccg  
tttaagtcttagagggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcccagggtgcagc  
tacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgg  
ttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggagcacc  
aactacaaccgtccctcaagatcgagtcaccatatacagtagacagtcgaagaaccagttctccctgaagctgagctctg  
tgaccgccggcgacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaaggggacaatg  
gtcacctgtcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccgga  
ctacgttct [SEQ ID NO: 867]

氨基酸序列

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSND  
QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGT  
QLTVLSSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCV  
YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQ  
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMTVSSTSGQAGQH HHHH  
HGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 868]

[1056] 表215

**ET200-113**DNA 序列

[1057]

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaagggtcacatctcttctgtctggaagcagctc  
caacattgggaataattatgtatcctgttaccagcagctcccagggaacagccccaaactcctcattatgacaataataagc  
gacctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcactggactccagactg  
gggacgagggcgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgtctgttatgtcttcggaactgggaccaaggtca  
ccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcccagggtc  
cagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtcctcgcaaggcttctggttacagcttta  
ccagctatactatcagctgggttcgacaggccctggacaaggccttgagtggatgggatgggtcagcacttacaatggtc  
tcagaaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacactcacgaccacagcctacatggagctg  
aggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtccccgactacgggtgacttcgcggccttt  
gactactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatg  
gcgcataccgtacgacgttccgactacgttct [SEQ ID NO: 869]

氨基酸序列



[1058]

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN  
KRPSGIPDRFSGSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAAYVFGTGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK  
ASGYSFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWVSTYNGLRNYAQNQLQGRVTMTTD  
TLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFAAFDYWGQGLVTVSST  
SGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 870]

[1059]

表216

[1060]

ET200-114	
<u>DNA 序列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggcaccatctctgttctggaagcagggtcc aacatcggaactaatattgtacactggtaccagcagcgcccagggaatggcccccactcctcacttatggtagtcggcgg ccctcaggggtcccggaccgattctctggtccaagtttgacactcagcctcctggccatcagtggtgctccagctctgag gatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgacagtctgaatggtccggcttctggcggagggaaccaagctgaccgtc ctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtgatccctcagatggccaggtgcagct acagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgtt tactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcacca actacaaccctgccctcaagagtcgagtcaccatacagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt gaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagacgggtggggctactttgactactggggccagggaaccctg gtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccgga ctacgttct [SEQ ID NO: 871]	
<u>氨基酸序列</u>	
QAVLTQPPSASETPGQRVTISCSGSRSNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSR RPSGVPDRFSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPAFGGGTK LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVY GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGYFDYWGQGLVTVSSTSGQAGQH HHHHH HGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 872]	

[1061]

表217

[1062]

ET200-115	
<u>DNA 序列</u>	



[1063]

cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctc  
caatatcggggcacgttatgatgtacactggtaccagcaactcccaggaacagccccgactcctcatctctgtaactac  
gatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccag  
gctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagtgtagtgcttgggtgttcggcggagggaaccaaggtc  
accgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaagt  
gcagctggtgcagtctggggctgaagtgaaggagcctggggcctcagtgaggatctcctgccaggcatctgataacaat  
tcatacgttattatagcactgggtgcggcagggccctgggcaaggctctgagtggatgggcaccatcaaccaggcagtg  
gtgagacagactactcacagaagtgcagggcagagtcacatgaccagggacccgtccacgggtacattcgacatggg  
gctgagcagcctgacatctggggacacggcgtctattattgtgcagaggtctcatcagaggagctagcgatgctttaat  
atctggggccgggggacaatggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcg  
cataccgtacgacgttccggactacgttct [SEQ ID NO: 873]

氨基酸序列

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGARYDVHWYQQLPGTAPRLLISAN  
YDRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSVSAWVFGG  
TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKEPGASVRISCQ  
ASGYNFISYYMHWVRQAPGQGLEWMGTINPGSGETDYSQKLQGRVTMTRDP  
STGTDFDMGLSSLTSGDTAVYYCATGLIRGASDAFNIWGRGTMVTVSSTSGQA  
GQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 874]

[1064] 表218

ET200-116

DNA 序列

[1065]

cagcctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacggccgccatcccctgttctggagataaagtg  
ggggataaattgtctcctggtatcagcagaagccaggccaagtcctctgtgtggtcatctatcaagataactaagcggccct  
cagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggat  
gaggctgactattactgtcagacgtggggcagcggcattgtggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttct  
agaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtacagctgcagcagt  
cagggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctactcactgtgccatctccggggacagtgtctctagaacaagtg  
ctgcttggaaactggatcaggcagtcctcatcagaggccttgagtggctgggaaggacatactacaggtccaagtgtata  
atgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataacctcaaccagacacatccaagaaccagttctcctgcagctgaactct  
gtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcaagagagcgcagtggtgggaagggaatttgactactggggccaggg  
aaccttggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacg  
ttccggactacgttct [SEQ ID NO: 875]

氨基酸序列

[1066]

QPVLTPPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTRK  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFGGGTKLTVL  
GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS  
SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF  
SLQLNSVTPEDTAVYYCARERSGWKGFYWGQGTLLTVSSTSGQAGQH  
HHHGAHPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 876]

[1067] 表219

<b>ET200-117</b>	
<u>DNA 序列</u>	
[1068]	gatgttgatgactcagctccaccctccctgtccgtcaccctggagagccggcctccatcacctgcaggtctagtcaga gcctcctggaaagaaatgcatacaactacttgattggtacctgcagagggcaggacagctccacagctcctgatctactt gggttctaatacgggccgccgggggtccctgacagggtcagtgagcagtgatcaggcagagattttactgaaaatcagca gagtggagcctgaggatgtgggggtttattactgcatgcaagctctacaagctccgttactttcggcggagggaaccaaggt ggagatcaaacgttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggtatccctcagatggccgaa gtgcagctggtgcagctcgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacc tttagcagctatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaagggtggagtgggtctcagctattagtggtagtgggt ggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgggtccacctctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaa atgaacagcctgagagccgaggacacggcgtatattactgtgcgaaatggggcccgtttcaggatgcttttgatatctggg gccaagggaacaatgtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccg tacgagcttcggactacgttct [SEQ ID NO: 877]
	<u>氨基酸序列</u>
DVVMTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLRPGQSPQLLI YLGSNRAAGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVGVYYCMQALQAPFTFGG GTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGPFQDAFDIWGQGTMVTVSSTSGQA GQH HHHHHHHGAHPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 878]	

[1069] 表220

[1070]

<b>ET200-118</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[1071]

caggctgtgctgactcagcctccctgctggtgctcctggacagtcgacaccatctctgactggaaccagcagtg  
acgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcaccgggcaaagcccccactcatgatttatgaggtcagtaat  
cggccctcaggggtttctaategcttctctggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctg  
aggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcacccttatgtcttcggagcagggaaggtcaccg  
tcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcag  
ctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctttgatg  
attatgcatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcgctggagtgggtctcaggtattagttggaatagtggtagca  
taggctatcgcgactctgtgaaggccgattcaccatctccagacacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaaca  
gtctgagagctgaggacacggccttgattactgtcaaaagccagggtggacagcagtggcatcagaccaccactttgact  
actggggccagggaaagctggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgc  
ataccgtagcaggttccggactacgttct [SEQ ID NO: 879]

氨基酸序列

QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYE  
VSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGT  
KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA  
SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN  
KNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKARWTAVASDHHFDYWQGQTLVTVSSTS  
GQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 880]

[1072] 表221

**ET200-119**DNA 序列

[1073]

caggctgtgcttactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
aacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  
ggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccagtctg  
aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaaactgggaccaagctgaccgt  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtgcag  
ctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag  
cagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcaccctatctttgttac  
agcaaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctg  
agcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagattggactacatggacgtctggggcaaaggga  
ccacggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggtt  
ccggactacgttct [SEQ ID NO:881]

氨基酸序列

[1074]

QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  
LTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS  
GGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST  
AYMELSSLRSEDNAVYYCARDWDYMDVWGKGTTVTVSSTSGQAGQHSHH  
HHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 882]

[1075] 表222

[1076]

**ET200-120**DNA 序列

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc  
aacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagc  
ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctg  
aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt  
cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcagatggccgaggtgcag  
ctggtggagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttacca  
gctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcgttacatggtaac  
acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga  
ggagcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactact  
actacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatca  
ccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgtct [SEQ ID NO: 883]

氨基酸序列

SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCAS  
GYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTST  
TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYYYYYYGMDVWGQGTTTVTV  
SSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 884]

[1077] 表223

[1078]

**ET200-121**DNA 序列



[1082]

LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ  
RPSGVPDRISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS  
GYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT  
SISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDYGYGSGSYSSGPLYYYYGMDVWGQG  
TTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 888]

[1083] 表225

[1084]

<b>ET200-123</b>	
<u>DNA 序列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctcc aacatcggaaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtataataatgatcagc ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctg aggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctcaatggttatgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgt cctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggccaggtgcag ctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgaaggcttctggttacacctttacca gctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaac acaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactact actacggtatggacgtctggggccaaggggaccacgggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatca ccatcaccatggcgcataccgtagcaggttccggactacgcttct [SEQ ID NO: 889]	
<u>氨基酸序列</u>	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNND QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGT KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYYYYYYGMDVWGQGTTV TVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 890]	

[1085] 表226

[1086]

<b>ET200-125</b>	
<u>DNA 序列</u>	

[1087]

aattttatgctgactcagccccacgctgtgtcggagtctccggggaagacggttaaccatctcctgcacccgcagcagtggc  
 agtattgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcggcgggagtgccccgcactgtgatttatgaggataatcaaa  
 gacctctgggggtccctggctggttctctggtccatcgacagctcctcaactctgcctccctcaccatctctggactgaag  
 actgaggacgaggctgactactactgtcagtccttatgattccaccagtggtctttcggcggaggggaccaagctgaccgtcc  
 taggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctg  
 gtgcagtcgtgggctgaggtgaagaagccagggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcctcgggaggcaccttcagca  
 gcaattctctcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggaaggatcttcctatcctgggtataa  
 caaactatgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcacaatccacgagcacagcctacatggagctgag  
 cagcctgagatctgaggacacggcctctattactgtgcgagaggaactaccaatggtatgatgcttttgatactggggc  
 caagggacaatggcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtac  
 cgacgttcggactacgttct [SEQ ID NO: 891]

#### 氨基酸序列

NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDN  
 QRPSGVPGRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKL  
 TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASG  
 GTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWMGRIFILGITNYAQKFQGRVTITADKSTSTA  
 YMELSSLRSEDNAVYYCARGNYQWYDAFDIWGQGTMTVTSSTSGQAGQHH  
 HHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 892]

[1088] 表227

#### ET200-005

#### DNA 序列

[1089]

cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaaaaacat  
 tggaaagtaaaagtgtgactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtggtggtcatccattatgatagtaccggc  
 cctcagggatccctgagcgattctctggtccaaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgg  
 ggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtagtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc  
 gtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccaggtgca  
 gctggtgcagtcctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaaggcttctggttacaccttacc  
 aactatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaa  
 cacaactatgcacataagctccagggcagagtcacatgaccacagacatccacgagcacagccaacatggagctg  
 aggagcctgagacctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcggttctcatgattactgggggtcaaggtact  
 ctggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttcc  
 ggactacgttct [SEQ ID NO: 893]

#### 氨基酸序列



[1090]

QPVLTPPPSVSVVPGKTARITCGGKNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSD  
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTK  
VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA  
SGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAHKLQGRVTMTTDT  
STSTANMELRSLRPDDTAVYYCARSYFGSHDYWGQGTLLTVSSTSGQAGQH  
HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 894]

[1091] 表228

[1092]

<b>ET200-124</b>	
<u>DNA 序列</u>	
	<p>tcctatgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggattcctgtgggggaaacgacatt ggaagtaaaagtgtttctggtatcagcagaggccaggccaggccctgtgttggtcgtctatgatgatagcgaccggccct cagggtccctgagcgattctctggttcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggat gaggccgactattactgtcaagtgtgggatagtagtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctagg ttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccctcagatggccagggtgcagctggtg gagctctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttgatgattatgc catgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcagggtattagttggaatagtggtagcataggct atgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga gagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagatataacctatggttcggggagttatggtgctttgatatctggggcc aagggacaatggtcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtag gacgttcggactacgcttct [SEQ ID NO: 895]</p>
<u>氨基酸序列</u>	
	<p>SYVLTPPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLVVYDDSD RPSGLPERFSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDITYGSGSYGAFDIWGQGTMVTVSSTSGQ AGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 896]</p>



[1093]

十三. 示例性细胞外抗原结合结构域（例如 scFv）的 CDR 序列

表 229

抗体	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
ET200-001	GGSFSGYY [SEQ ID NO: 309]	INHSGST [SEQ ID NO: 310]	AREGPVDGFDS [SEQ ID NO: 311]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-002	GYPFNKYD [SEQ ID NO: 315]	IIPIFRTT [SEQ ID NO: 316]	AREWFYWDI [SEQ ID NO: 317]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNSVV [SEQ ID NO: 320]
ET200-003	GFTFSSYG [SEQ ID NO: 321]	ISHDGSNK [SEQ ID NO: 322]	ARSNQWSGYFSFDY [SEQ ID NO: 323]	KLGTKY [SEQ ID NO: 324]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QAWDSOTFVV [SEQ ID NO: 325]
ET200-005	GYTFTNYG [SEQ ID NO: 326]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARSYFGSHDY [SEQ ID NO: 328]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDHPYV [SEQ ID NO: 331]
ET200-006	GYTFTTYG [SEQ ID NO: 332]	INTYNGHT [SEQ ID NO: 333]	ARVTVGSGDY [SEQ ID NO: 334]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDHPYV [SEQ ID NO: 331]
ET200-007	GYSISSGYF [SEQ ID NO: 335]	IYHSRST [SEQ ID NO: 336]	ARGYGYFDY [SEQ ID NO: 337]	NIGSKT [SEQ ID NO: 338]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDHRV [SEQ ID NO: 339]
ET200-008	GFTFGDYG [SEQ ID NO: 340]	INWNGGST [SEQ ID NO: 341]	ARSKYNFHVYYDY [SEQ ID NO: 342]	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 343]	DVS [SEQ ID NO: 344]	SSYTSSSTSKV [SEQ ID NO: 345]
ET200-009	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARSSGNMVSWKDM [SEQ ID NO: 347]	NSNIGSNY [SEQ ID NO: 348]	RNN [SEQ ID NO: 349]	AAWDDLSLAYV [SEQ ID NO: 350]
ET200-010	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARGAVAYHD [SEQ ID NO: 351]	SSDVGGYNS [SEQ ID NO: 352]	DVS [SEQ ID NO: 344]	SSYTSSSTPLV [SEQ ID NO: 353]
ET200-011	GGTLSSYA [SEQ ID NO: 354]	IIPMFGTA [SEQ ID NO: 355]	ARGVHYASFDH [SEQ ID NO: 356]	SSNISIYD [SEQ ID NO: 357]	GNN [SEQ ID NO: 358]	GTWDDSLSGGV [SEQ ID NO: 359]
ET200-012	GFPFNIFG [SEQ ID NO: 360]	ISGYNGNT [SEQ ID NO: 361]	ARGAYGGMDT [SEQ ID NO: 362]	DSNIGNNY [SEQ ID NO: 363]	DVK [SEQ ID NO: 364]	GTWDSRLDAYV [SEQ ID NO: 365]
ET200-013	GYMFTSYG [SEQ ID NO: 366]	ISANNGKT [SEQ ID NO: 367]	ARHIGGSYFDR [SEQ ID NO: 368]	TSNIGAGYD [SEQ ID NO: 369]	TNN [SEQ ID NO: 370]	GTWDDSSLSAVV [SEQ ID NO: 371]
ET200-014	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 372]	ISGSDGST [SEQ ID NO: 373]	ARSHEANLVGDW [SEQ ID NO: 374]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDHYV [SEQ ID NO: 375]
ET200-015	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARWGGFGAVDH [SEQ ID NO: 376]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDVV [SEQ ID NO: 377]
ET200-016	GFTFSSYS [SEQ ID NO: 378]	ISSSSSYI [SEQ ID NO: 379]	ARGQGYDY [SEQ ID NO: 380]	SLTDYH [SEQ ID NO: 381]	ATN [SEQ ID NO: 382]	NSRDSGTDEVL [SEQ ID NO: 383]
ET200-017	GGSFSGYY [SEQ ID NO: 309]	INHSGST [SEQ ID NO: 310]	ARYPGMDM [SEQ ID NO: 384]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	DDS [SEQ ID NO: 385]	QVWDSSSDHTV [SEQ ID NO: 386]

[1094]

抗体	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
ET200-018	GYTLNELS [SEQ ID NO: 387]	FDPEDGET [SEQ ID NO: 388]	ARGYGDS [SEQ ID NO: 389]	SSNIGRNG [SEQ ID NO: 390]	NDN [SEQ ID NO: 391]	AAWDDSLHGVV [SEQ ID NO: 392]
ET200-019	GGTFSSDA [SEQ ID NO: 393]	IIPMFHTA [SEQ ID NO: 355]	AREGYPPSAVLGSLNDIS SVYDE [SEQ ID NO: 394]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNSWV [SEQ ID NO: 395]
ET200-020	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARSMTSFDY [SEQ ID NO: 396]	TSNIGNND [SEQ ID NO: 397]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDDSSVSAS [SEQ ID NO: 399]
ET200-021	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARSVYDLDT [SEQ ID NO: 400]	NSNIGNNY [SEQ ID NO: 401]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWNTTTPGVV [SEQ ID NO: 402]
ET200-022	GFTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISWNSGSI [SEQ ID NO: 404]	ARYRQVGSAYDS [SEQ ID NO: 405]	SSNIGNNY [SEQ ID NO: 406]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDDSLGAPYV [SEQ ID NO: 407]
ET200-023	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARYWGFVSDR [SEQ ID NO: 408]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	ADS [SEQ ID NO: 409]	QVWDSSSYHNYV [SEQ ID NO: 410]
ET200-024	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARYNYYYDS [SEQ ID NO: 413]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNLWV [SEQ ID NO: 414]
ET200-025	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARYWGYDSVDE [SEQ ID NO: 415]	QSISSY [SEQ ID NO: 416]	AAS [SEQ ID NO: 417]	QQSYSTPFT [SEQ ID NO: 418]
ET200-026	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARNHNYNDY [SEQ ID NO: 349]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNWV [SEQ ID NO: 419]
ET200-027	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 420]	VPEDGET [SEQ ID NO: 421]	ARYWSYFDFLYMPEGNDW [SEQ ID NO: 422]	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 423]	GNN [SEQ ID NO: 358]	QSYDSSLSDVV [SEQ ID NO: 424]
ET200-028	GYNFLNYG [SEQ ID NO: 425]	ISTYTGNT [SEQ ID NO: 426]	ARDLYYEGVDY [SEQ ID NO: 427]	VSNIGSGA [SEQ ID NO: 428]	SYN [SEQ ID NO: 429]	ATWDDSVNG [SEQ ID NO: 430]
ET200-029	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 372]	ISYDGSNK [SEQ ID NO: 431]	ARSYFTSGFYDY [SEQ ID NO: 432]	NIGSES [SEQ ID NO: 433]	YDT [SEQ ID NO: 434]	QVWDSSRDHVV [SEQ ID NO: 435]
ET200-030	GYTLTELS [SEQ ID NO: 436]	FDPEDGET [SEQ ID NO: 388]	ARMSSMYDD [SEQ ID NO: 437]	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 423]	GNS [SEQ ID NO: 438]	QSYDSSLSGSYV [SEQ ID NO: 439]
ET200-031	GFTVSDYY [SEQ ID NO: 440]	ISGSGNSI [SEQ ID NO: 441]	ARSTKFDY [SEQ ID NO: 442]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDSSSDYV [SEQ ID NO: 443]
ET200-032	GYSFTNYW [SEQ ID NO: 444]	IYPGSDT [SEQ ID NO: 445]	ARSTGSSHMSDE [SEQ ID NO: 446]	SSNVGSYT [SEQ ID NO: 447]	NNN [SEQ ID NO: 448]	AAWDDRLGGYV [SEQ ID NO: 449]
ET200-033	GGFSFGYY [SEQ ID NO: 309]	ITHSGRS [SEQ ID NO: 450]	ARSSIMSDY [SEQ ID NO: 451]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNHWV [SEQ ID NO: 452]



[1095]

抗体	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
ET200-034	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARGSALDHYDR [SEQ ID NO: 453]	TSNIGAGYD [SEQ ID NO: 369]	NNR [SEQ ID NO: 454]	GTWDGSLTGAV [SEQ ID NO: 455]
ET200-035	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARYNYVFNDY [SEQ ID NO: 456]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSTNWV [SEQ ID NO: 457]
ET200-037	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARSMFGAHD [SEQ ID NO: 458]	NIGSKS [SEQ ID NO: 329]	YDS [SEQ ID NO: 330]	QVWDDSSDHPYV [SEQ ID NO: 331]
ET200-038	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARGASFORHDN [SEQ ID NO: 459]	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 460]	ANS [SEQ ID NO: 461]	QSYDSSLSGVV [SEQ ID NO: 462]
ET200-039	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARSNYYYNDY [SEQ ID NO: 463]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNWV [SEQ ID NO: 419]
ET200-040	GYLTLS [SEQ ID NO: 436]	FDPEDGET [SEQ ID NO: 388]	ARYSGVYYD [SEQ ID NO: 464]	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 423]	GNS [SEQ ID NO: 438]	QSYDSSLSGVV [SEQ ID NO: 465]
ET200-041	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	MNPNSGNT [SEQ ID NO: 466]	ARYYSYGYD [SEQ ID NO: 467]	SGSIADNF [SEQ ID NO: 468]	NDD [SEQ ID NO: 469]	QSYDNNNRGV [SEQ ID NO: 470]
ET200-042	GDSVSTNSVA [SEQ ID NO: 471]	TYRSKWSN [SEQ ID NO: 472]	ARSSSWYQIFDY [SEQ ID NO: 473]	SSNIGTYGF [SEQ ID NO: 474]	GNN [SEQ ID NO: 358]	QSYDSSLSGVV [SEQ ID NO: 465]
ET200-043	GTFSSYA [SEQ ID NO: 372]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 475]	ARSGAYDYSVYDE [SEQ ID NO: 476]	SDSIANNY [SEQ ID NO: 477]	EDV [SEQ ID NO: 478]	QSYHSDNRWV [SEQ ID NO: 479]
ET200-044	GGSISSSNW [SEQ ID NO: 480]	IYHSGSP [SEQ ID NO: 481]	ARMTTHTFGYDA [SEQ ID NO: 482]	KLGDYK [SEQ ID NO: 483]	QDN [SEQ ID NO: 484]	QAWDSSSTVA [SEQ ID NO: 485]
ET200-045	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARGVHLWD [SEQ ID NO: 486]	NIGSES [SEQ ID NO: 433]	DDA [SEQ ID NO: 487]	QVWDRNSAQFV [SEQ ID NO: 488]
ET200-069	GGFSFGYY [SEQ ID NO: 309]	INHSGST [SEQ ID NO: 310]	ARLYEGGYHGWGWLSSDS [SEQ ID NO: 489]	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 490]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO: 491]
ET200-078	GGFSFGYY [SEQ ID NO: 309]	INHSGST [SEQ ID NO: 310]	AREGAFDAFDI [SEQ ID NO: 492]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGY [SEQ ID NO: 493]
ET200-079	GTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISWNSGSI [SEQ ID NO: 404]	ANGDSNYYGMDV [SEQ ID NO: 494]	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 490]	RNN [SEQ ID NO: 349]	AAWDDSLSGYL [SEQ ID NO: 495]
ET200-081	GTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISGDDGGST [SEQ ID NO: 496]	AKDRAAGYYYGMDV [SEQ ID NO: 497]	SSDIGGNY [SEQ ID NO: 498]	DVS [SEQ ID NO: 344]	ISYTRTWNPPV [SEQ ID NO: 499]
ET200-097	GTFNDYA [SEQ ID NO: 500]	ISWNSGNI [SEQ ID NO: 501]	AKDSIRYGITWGGFDY [SEQ ID NO: 502]	KLGEKY [SEQ ID NO: 503]	QDT [SEQ ID NO: 504]	QAWDRGVV [SEQ ID NO: 505]

[1096]

抗体	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
ET200-098	GTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	INWDGGST [SEQ ID NO: 506]	AKGMGLRAFDY [SEQ ID NO: 507]	SNNVNLG [SEQ ID NO: 508]	RNN [SEQ ID NO: 349]	SAWDSSLSA [SEQ ID NO: 509]
ET200-099	GYTFSWYA [SEQ ID NO: 510]	INAGNGT [SEQ ID NO: 511]	ARPDNYGSGDVFDI [SEQ ID NO: 512]	SSNIGST [SEQ ID NO: 312]	SND [SEQ ID NO: 513]	ASWDDSLNGRYV [SEQ ID NO: 514]
ET200-100	GTFSSYE [SEQ ID NO: 515]	ISSSGSTI [SEQ ID NO: 516]	ARWDYGMVDV [SEQ ID NO: 517]	SGSIASNF [SEQ ID NO: 518]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDTSNW [SEQ ID NO: 519]
ET200-101	GYTFIWA [SEQ ID NO: 520]	INAGSGNT [SEQ ID NO: 521]	ARPNNYSGGVDVFDI [SEQ ID NO: 522]	NSNIGSNY [SEQ ID NO: 348]	SSS [SEQ ID NO: 523]	ATWDDSLNA [SEQ ID NO: 524]
ET200-102	GYTFINYA [SEQ ID NO: 525]	INGNGNT [SEQ ID NO: 526]	AKPEETAGTIHFYD [SEQ ID NO: 527]	SSNIGNY [SEQ ID NO: 406]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDDSSLAYV [SEQ ID NO: 528]
ET200-103	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	AGEGYDSSGYNGDAFDI [SEQ ID NO: 529]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSTITV [SEQ ID NO: 530]
ET200-104	GTFSSYE [SEQ ID NO: 515]	ISSSGSTI [SEQ ID NO: 516]	ARWDYGMVDV [SEQ ID NO: 517]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSSNW [SEQ ID NO: 531]
ET200-105	GTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISWNSGSI [SEQ ID NO: 404]	AKDRGGGVIVKDAFDI [SEQ ID NO: 532]	RLTNKY [SEQ ID NO: 533]	EDA [SEQ ID NO: 534]	QAWDSSVVV [SEQ ID NO: 535]
ET200-106	GYNFLNYG [SEQ ID NO: 425]	ISTYTGNT [SEQ ID NO: 426]	ARQQGGGWYDV [SEQ ID NO: 536]	VSNIGSGA [SEQ ID NO: 428]	SYN [SEQ ID NO: 429]	ATWDDSVNG [SEQ ID NO: 430]
ET200-107	GYTFISYT [SEQ ID NO: 537]	ISTYNGLT [SEQ ID NO: 538]	VREGSPDYGDFASFDY [SEQ ID NO: 539]	NFNVGND [SEQ ID NO: 540]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDDSSLNTGGV [SEQ ID NO: 541]
ET200-108	GYTFISYT [SEQ ID NO: 537]	ISTYNGLT [SEQ ID NO: 538]	VREGSPDYGDFASFDY [SEQ ID NO: 539]	SSNIGNY [SEQ ID NO: 406]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDTLSGFV [SEQ ID NO: 542]
ET200-109	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARDPAYGDYVDAFDI [SEQ ID NO: 543]	TSNIGSNT [SEQ ID NO: 544]	NNN [SEQ ID NO: 448]	ATWDDSLSGVV [SEQ ID NO: 545]
ET200-110	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARGAGDAFDI [SEQ ID NO: 546]	SSNIGTNG [SEQ ID NO: 547]	TND [SEQ ID NO: 548]	AVWDHSLNGPV [SEQ ID NO: 549]
ET200-111	GGFSGY [SEQ ID NO: 309]	INHSGT [SEQ ID NO: 310]	AREGLDAFDI [SEQ ID NO: 550]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-112	GGFSGY [SEQ ID NO: 309]	INHSGT [SEQ ID NO: 310]	AREGLDAFDI [SEQ ID NO: 550]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SND [SEQ ID NO: 513]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-113	GYSFTSYT [SEQ ID NO: 551]	VSTYNGLR [SEQ ID NO: 552]	VREGSPDYGDFAAFDY [SEQ ID NO: 553]	SSNIGNY [SEQ ID NO: 406]	DNN [SEQ ID NO: 398]	GTWDDSSLAAAYV [SEQ ID NO: 554]



[1097]

抗体	V <sub>H</sub> CDR1	V <sub>H</sub> CDR2	V <sub>H</sub> CDR3	V <sub>L</sub> CDR1	V <sub>L</sub> CDR2	V <sub>L</sub> CDR3
ET200-114	GGSFSGYY [SEQ ID NO: 309]	INHSGT [SEQ ID NO: 310]	ARDGGGYFDY [SEQ ID NO: 555]	RSNIGTNI [SEQ ID NO: 556]	GS [SEQ ID NO: 557]	AAWDDSLNGPA [SEQ ID NO: 558]
ET200-115	GYNFISYY [SEQ ID NO: 559]	INPGSGET [SEQ ID NO: 560]	ATGLIRGASDAFNI [SEQ ID NO: 561]	SSNIGARYD [SEQ ID NO: 562]	ANY [SEQ ID NO: 563]	QSYDSSVSAAV [SEQ ID NO: 564]
ET200-116	GDSVSSNSAA [SEQ ID NO: 565]	TYRSKWYN [SEQ ID NO: 566]	ARERSGWKGFYD [SEQ ID NO: 567]	KLGDKF [SEQ ID NO: 568]	QDT [SEQ ID NO: 504]	QTWASGIVV [SEQ ID NO: 569]
ET200-117	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 372]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 475]	AKWGPQDAFDI [SEQ ID NO: 570]	QSLERNAYNY [SEQ ID NO: 571]	LGS [SEQ ID NO: 572]	MQALQAPFT [SEQ ID NO: 573]
ET200-118	GFTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISWNSGSI [SEQ ID NO: 404]	AKARWTAVASDHDFDY [SEQ ID NO: 574]	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 343]	EVS [SEQ ID NO: 575]	SSYTSSSTPYV [SEQ ID NO: 576]
ET200-119	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 411]	IPIFGTA [SEQ ID NO: 412]	ARDWDYMDV [SEQ ID NO: 577]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-120	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARDLSRGANPHYYYGMD V [SEQ ID NO: 578]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-121	GYTLTELS [SEQ ID NO: 436]	FDPEDGET [SEQ ID NO: 388]	ATESNLVSRHHYYGMDV [SEQ ID NO: 579]	RSNIGAGYD [SEQ ID NO: 580]	GNS [SEQ ID NO: 438]	QSYDNTVRESPPYV [SEQ ID NO: 581]
ET200-122	GYTFTGY [SEQ ID NO: 582]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 583]	ARDYGYGSGSYSSGGPLYYY YGMDV [SEQ ID NO: 584]	SSNIGSNS [SEQ ID NO: 585]	SNN [SEQ ID NO: 313]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-123	GYTFTSYG [SEQ ID NO: 346]	ISAYNGNT [SEQ ID NO: 327]	ARDLSRGANPHYYYGMD V [SEQ ID NO: 578]	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 312]	NND [SEQ ID NO: 586]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 314]
ET200-124	GFTFDDYA [SEQ ID NO: 403]	ISWNSGSI [SEQ ID NO: 404]	AKDITYGSGSYGAFDI [SEQ ID NO: 587]	DIGSKS [SEQ ID NO: 588]	DDS [SEQ ID NO: 385]	QWBDSSSDHYV [SEQ ID NO: 375]
ET200-125	GGTFSSNS [SEQ ID NO: 589]	IFPILGIT [SEQ ID NO: 590]	ARGNYQWYDAFDI [SEQ ID NO: 591]	SGSIASNY [SEQ ID NO: 318]	EDN [SEQ ID NO: 319]	QSYDSTSVL [SEQ ID NO: 592]

[1098] 表230

[1099]

CDR	CDR序列	SEQ ID NO
V <sub>H</sub> CDR1	IFGLH	SEQ ID NO:923
V <sub>H</sub> CDR2	YISGDSNTIYYADTVKG	SEQ ID NO:924

V <sub>H</sub> CDR3	NSYYALDY	SEQ ID NO:925
V <sub>L</sub> CDR1	RASSSVSSSYLH	SEQ ID NO:926
V <sub>L</sub> CDR2	STSNLAS	SEQ ID NO:927
V <sub>L</sub> CDR3	QQYSGYPWT	SEQ ID NO:928
V <sub>H</sub> CDR1	SFGMH	SEQ ID NO:929
V <sub>H</sub> CDR2	YISSGSNNIYFADTVKG	SEQ ID NO:930
V <sub>H</sub> CDR3	SEYYGSSHMDY	SEQ ID NO:931
V <sub>L</sub> CDR1	KASQNVGTNVA	SEQ ID NO:932
V <sub>L</sub> CDR2	SATYRNS	SEQ ID NO:933
V <sub>L</sub> CDR3	QQYNRYPYT	SEQ ID NO:934

#### [1100] 实施例

[1101] 除非另有说明,本发明的实践采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,其完全在本领域技术人员的能力范围内。这些技术在文献中有充分解释,比如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook,1989);“Oligonucleotide Synthesis”(Gait,1984);“Animal Cell Culture”(Freshney,1987);“Methods in Enzymology”“Handbook of Experimental Immunology”(Weir,1996);“Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells”(Miller和Calos,1987);“Current Protocols in Molecular Biology”(Ausubel,1987);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”,(Mullis,1994);“Current Protocols in Immunology”(Coligan,1991)。这些技术适用于制备本发明的多核苷酸和多肽,并且照此可以在做出和实施本发明时考虑。在下面的部分中将讨论用于具体实施方式的特别有用的技术。

[1102] 提出以下实施例以便为本领域普通技术人员提供如何进行和利用本发明的试验、筛选和治疗方法的完全公开和说明,并且不意在限制发明人视为其发明的发明范围。

#### [1103] 实施例1.各种组织中的FcRL5表达

[1104] 在各种组织中评估和评价人FcRL5的表达。如图1所示,人FcRL5在淋巴瘤和多发性骨髓瘤中高度表达,但在其它组织中并非如此。图1的顶图示出人FcRL5在来自癌细胞系百科全书(CCLE)的肿瘤细胞系中的差异表达。图1的底图示出人FcRL5在来自BioGPS的正常组织中的差异表达。如图1所示,相比于其它恶性细胞,人FcRL5表达限于MM和淋巴瘤。正常表达似乎限于B-细胞和浆细胞。基于发明人对CD19靶向的CAR T细胞的患者经验,潜在FcRL5靶向的CAR T细胞根除这些正常细胞类型可能没有显著的不良反应。生理抗体产生的任何缺乏均可以通过静脉免疫球蛋白治疗解决。

#### [1105] 实施例2.使用全人噬菌体展示库选择FcRL5特异性ScFv

[1106] 使用细胞淘选策略用人scFv天然和半合成噬菌体子库进行针对FcRL5的噬菌体展示选择。在阳性淘选中使用过表达FcRL5的3T3细胞,在阴性淘选中使用过表达FcRL1、2、3、4和6的3T3细胞(总共5个细胞系)(图2)。然后洗脱结合的克隆并将其用于感染大肠杆菌(E.Coli)XL1-Blue。如前所述地纯化细菌中表达的scFv噬菌体克隆(Yasmina等, Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008, 17 (8):1326-1335; Roberts等, Vaccination with CD20 peptides induces a

biologically active, specific immune response in mice. Blood 2002, 99(10):3748-3755)。进行约3至约4轮淘选,以使与FcRL5特异性地结合的scFv噬菌体克隆富集。通过ELISA法针对His-标签FcRL5测定阳性克隆。

[1107] 还使用过表达FcRL5的细胞系3T3和Raji通过流式细胞术测试阳性克隆对活细胞表面上FcRL5的结合。然后洗涤细胞,并使用以下步骤进行染色:首先可以用纯化的scFv噬菌体克隆对细胞进行染色,然后用小鼠抗-M13 mAb进行染色,最后用缀合于PE的马抗小鼠Ig进行染色。各个染色步骤在冰上在30-60分钟内完成,并且在各个染色步骤之间将细胞洗涤两次。

[1108] 通过筛选识别并确认出对FcRL5特异性的76个独特克隆(参见表1-229和图2)。

[1109] 实施例3. 选择对FcRL5的结构域9特异性的ScFv

[1110] FcRL5包含9个细胞外免疫球蛋白样结构域(结构域1-9),且可以以可溶同种型、糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定型同种型和跨膜型同种型存在于细胞内(图3A)。如图3A所示,FcRL5的跨膜型同种型具有结构域9;而可溶同种型和GPI锚定型同种型则不然。

[1111] 为测试scFv是否对于FcRL5的结构域9具有特异性,进一步将76个克隆在过表达编码具有结构域9缺失的FcRL5(FcRL5  $\Delta$  dom9)的载体的3T3细胞上加以筛选,且进一步在过表达全长FcRL5的Raji细胞上加以筛选(图3B-D)。与对过表达FcRL5的3T3细胞的结合相比,一些克隆对过表达FcRL5-结构域9缺失的3T3细胞显示出降低的或减少的结合。图4、5、6、7和8分别显示ET200-39、ET200-104、ET200-105、ET200-109和ET200-117对FcRL5的结构域9的特异性。

[1112] 实施例4. 鼠FcRL5特异性的CAR的构建体

[1113] 为了产生靶向人FcRL5的scFv,获得两个市售的结合人FcRL5上不同细胞外表位的小鼠杂交瘤(Franco (2013);Ise等(2005);Ise等(2006))。从这些杂交瘤获得两种靶向人FcRL5的scFv。一种scFv通过合成带有具有SEQ ID NO:897的氨基酸序列的G4S接头的如Ise等(2005)中所述的鼠抗人FcRL5抗体F56的重链和轻链可变区来产生。第二种scFv通过合成带有具有SEQ ID NO:897的氨基酸序列的G4S接头的如Ise等(2005)中所述的鼠抗人FcRL5抗体F119的重链和轻链可变区来产生。

[1114] 产生两种FcRL5 CAR:F56 FcRL5-28z CAR和F119 FcRL5-28z CAR。F56 FcRL5-28z CAR和F119 FcRL5-28z CAR具有相似的结构,例如各自具有包含CD28多肽的跨膜结构域,以及包含CD3 $\xi$ 多肽和包含CD28多肽的共刺激信号传导区的细胞内结构域,如图9A所示。F56 FcRL5-28z CAR包含源自抗体F56的scFv,且F119 FcRL5-28z CAR包含源自抗体F119的scFv。将F56 FcRL5-28z CAR和F119 FcRL5-28z CAR中的各个克隆到逆转录病毒载体293galv9中。对人T细胞(来自健康供体的未选择的(CD4和CD8)人T细胞)转导F56 FcRL5-28z CAR和F119 FcRL5-28z CAR中的各个,使得T细胞表达F56 FcRL5-28z CAR或F119 FcRL5-28z CAR。

[1115] 实施例5. 人FcRL5特异性的CAR的构建体

[1116] 该实施例公开了使用本文所述的全人scFv产生靶向人FcRL5的CAR。使用ET200-31 scFv、ET200-39 scFv、ET200-69 scFv、ET200-104 scFv、ET200-105 scFv、ET200-109 scFv和ET200-117 scFv来产生具有4-1BB共刺激结构域和CD3 $\xi$ 多肽的第二代FcRL5靶向的CAR,其称为31FcRL5 BBz CAR、39FcRL5 BBz CAR、69FcRL5 BBz CAR、104FcRL5 BBz CAR、

105FcRL5 BBz CAR、109FcRL5 BBz CAR和 117FcRL5 BBz CAR(参见图9B-16)。FcRL5靶向的包含4-1BB的CAR 具有相似的结构,例如各自具有CD8a多肽跨膜结构域,以及包含由 CD3 $\xi$ 多肽和4-1BB多肽组成的共刺激信号传导区的细胞内结构域,如图9B所示。将这些FcRL5靶向的CAR的各个克隆到SFG逆转录病毒 载体中,作为例子,包含4-1BB的CAR载体示于图10-16中。然后将 这些病毒载体转导到HEK 293galv9病毒包装细胞中,以便产生稳定的 用于产生CAR+T细胞的包装系。

#### [1117] 实施例6.T细胞中人FcRL5特异性的CAR的表达

[1118] 使用来自逆转录病毒galv9 HEK 293包装细胞的上清液对人原代T 细胞进行转导,以表达FcRL5靶向的4-1BBz CAR(使用抗-FcRL5 ET200-104 scFv产生)。FcRL5靶向的CAR的细胞表面表达通过与修 饰成包含His标签的重组人FcRL5结合、随后与PE缀合的抗-HIS标 签二抗的结合而测定,如图17所示。细胞表面检测通过流式细胞术验证。如图17所示,FcRL5靶向的CAR在转导的T细胞上表达。

#### [1119] 实施例7.人FcRL5特异性的CAR的细胞毒性

[1120] 使用转导成表达荧光素酶和FcRL5抗原或对照GPC5D(不相关 抗原)的Raji(伯基特淋巴瘤细胞系)细胞分析FcRL5靶向的4-1BB CAR T细胞的细胞毒性效果。将使用抗-FcRL5 ET200-69 scFv产生的 表达4-1BB CAR的T细胞用于这些实验(本文中称作“ $\alpha$  FcRL5-69 BBz”)。在36h共培养之后通过生物荧光成像(BLI)测定活细胞数目。如图18所示,FcRL5靶向的CAR T细胞特异性地裂解转导成表达荧 光素酶和FcRL5抗原的Raji细胞(图18),但不裂解表达对照GPC5D 的Raji细胞,该细胞由GPC5D靶向的CAR T细胞裂解(图18)。

#### [1121] 实施例8.人FcRL5特异性的CAR的细胞因子分泌

[1122] 该实施例描述了FcRL5靶向的CAR T细胞的细胞因子分泌。将使用抗-FcRL5 ET200-69 scFv产生的表达4-1BB CAR的T细胞用于这些 实验。FcRL5靶向的CAR T细胞在转导有FcRL5或CD19的单层3T3 细胞上共培养24h之后的IL-2、INF  $\gamma$  和TNF $\alpha$ 分泌通过Luminex多重 分析来评估。如图19所示,通过FcRL5靶向的CAR T细胞的CAR进 行的信号传导诱导与T细胞活化一致的细胞因子分泌。

#### [1123] 实施例9.人FcRL5特异性的CAR的增殖

[1124] 该实施例描述了FcRL5靶向的CAR T细胞在抗原刺激时的增殖。将使用抗-FcRL5 ET200-69 scFv产生的表达4-1BB CAR的T细胞用于 这些实验。将500,000FcRL5-或CD19-靶向的CAR+T细胞/ml置于已 转导有FcRL5或CD19的单层3T3细胞(3T3-FcRL;3T3-CD19)上。4天后,对CAR+T细胞进行染色,然后通过包括已知浓度的计数微珠 的流式细胞术进行计数。如图20所示,FcRL5靶向的CAR T细胞的 抗原刺激诱导增殖。与3T3-FcRL5细胞共培养的FcRL5靶向的CAR T 细胞扩增至比与3T3-CD19细胞共培养的FcRL5靶向的CAR T细胞多 2.9倍,而与3T3-CD19细胞共培养的对照CD19靶向的CAR T细胞类 似地扩增至比与3T3-FcRL5细胞共培养的CD19靶向的CAR T细胞多 2.5倍(图20)。

#### [1125] 实施例10.人抗-FcRL5抗体的表位作图

[1126] 通过Pepscan分析两种抗-FcRL5双特异抗体ET200-104和 ET200-117以确定表位特异性。参见表239。靶蛋白是包含SEQ ID NO: 899的氨基酸1-851的人FcRL5。

[1127] 表231



[1128]	名称	来源	浓度	位置
	ET200-104双特异性scFV	人	2.0mg/ml	+4℃/22
	ET200-117双特异性scFV	人	1.6mg/ml	+4℃/22

[1129] 方法

[1130] CLIPS技术的原理. CLIPS技术在结构上将肽固定为指定的三维结构。这导致甚至最复杂的结合位点的功能模拟。CLIPS技术现在常规地用于使肽文库形成单、双或三环结构以及片层和螺旋样折叠(图21)。

[1131] 组合CLIPS文库筛选细节. CLIPS文库筛选从利用组合的矩阵设计将靶蛋白转变成达10,000个重叠肽构建体的文库开始。在固体载体上,合成线性肽矩阵,其随后形成空间确定的CLIPS构建体(图22)。代表正确构象的非连续表位的两部分的构建体以高亲和性结合抗体,对亲和力进行检测并定量。呈现不完整表位的构建体以较低的亲和力结合抗体,而不含有表位的构建体根本不结合抗体。亲和力信息用于反复的筛选以详细地限定表位的序列和构象。

[1132] 热度图分析. 热度图是数据的图形表示,其中在二维图中变量所取的值以颜色表示。对于双环CLIPS肽,这样的二维图可得自第一和第二环的独立序列。例如,图24中描绘的16个CLIPS肽的序列实际上是环1中4个独特子序列(图23中颜色为蓝色)和环2中4个独特子序列(图23中颜色为绿色)的排列。因此,观察到的ELISA数据(图24A中颜色为红色)可以以4×4矩阵作图,其中各个X坐标对应于第一环的序列,并且各个Y坐标对应于第二环的序列。例如针对CLIPS肽CLSSERERVEDLFYECELLTSEPIFHCQRQEDC(在图24A中以箭头示出)观察到的ELISA值可以见于图24B的第三行第三列(用箭头和红框示出)。为进一步便于可视化,可将ELISA值用连续梯度的颜色替代。在此情况下,极低值颜色为绿色,极高值颜色为红色,且均值颜色为黑色(参见图24C)。对于上述实施例,均值为0.71。当将此彩图应用于图24B中描绘的数据矩阵时,得到彩色热度图(参见图24D,为了更加清楚仍示出原始数据)。

[1133] 肽的合成. 为重建靶分子的表位,合成了肽文库。通过用专有亲水性聚合物配方进行接枝,接着使用二环己基碳二亚胺(DCC)和N-羟基苯并三唑(HOBt),与叔丁氧羰基-六亚甲基二胺(BocHMDA)进行反应,随后使用三氟乙酸(TFA)裂解Boc-基团,得到氨基官能化的聚丙烯载体。通过定制改良的JANUS液体处理站(Perkin Elmer)使用标准Fmoc-肽合成在氨基官能化的固体载体上合成肽。使用Pepscan的专有的支架上化学连接肽(Chemically Linked Peptides on Scaffolds, CLIPS)技术进行结构模拟物的合成。CLIPS技术使得肽构成为单环、双环、三环、片层折叠、螺旋样折叠及它们的组合成为可能。CLIPS模板与半胱氨酸残基联接。肽中的多个半胱氨酸的侧链与一个或两个CLIPS模板联接。例如,将P2 CLIPS(2,6-双(溴甲基)吡啶)的0.5mM溶液溶于碳酸氢铵(20mM, pH 7.8)/乙腈(1:3(v/v))中。将此溶液加至肽阵列上。CLIPS模板结合到肽阵列(具有3μl孔的455孔板)的固相结合肽中存在的两个半胱氨酸的侧链。将肽阵列在被覆盖于溶液中的同时在溶液中轻柔晃动30-60分钟。最后,用过量的H<sub>2</sub>O彻底清洗肽阵列,并于70℃在含有1% SDS/0.1%β-巯基乙醇的PBS(pH 7.2)的断裂缓冲液(disrupt-buffer)中超声处理30分钟,接着在H<sub>2</sub>O中再超声处理45分钟。携带肽的T3 CLIPS以类似的方式制备,但现在具有三个半胱氨酸。

[1134] ELISA筛选. 在基于PEPSCAN的ELISA中测试抗体对各个合成肽的结合。将肽阵列与一抗溶液一起孵育(4℃下过夜)。洗涤后,在25℃将肽阵列与适当的抗体过氧化物酶偶联物(SBA)的1/1000稀释液一起孵育一小时。洗涤后,加入过氧化物酶底物2,2'-连氮-二-3-乙基苯并噻唑磺酸(ABTS)和2μl/ml的3% $H_2O_2$ 。一小时后,测量颜色显影。用电荷耦合器件(CCD)摄像机和图像处理系统对颜色显影进行定量。

[1135] 数据处理. 从CCD摄像机得到的数值在0-3000mAU的范围内,与标准96-孔板酶标仪(ELISA-reader)类似。对结果定量并存储到PepLab数据库中。偶尔有孔中含有气泡导致假阳性值,手动检查卡片并将气泡引起的任何值记为0。

[1136] 合成质量控制. 为验证合成肽的质量,并行地合成一组单独的阳性和阴性对照肽。它们用抗体57.9筛选(参考文献Posthumus等人,J. Virology,1990,64:3304-3309)。

#### [1137] 结果

[1138] 筛选. 抗体结合取决于多因素的组合,包括ELISA缓冲液中的抗体浓度和竞争性蛋白质的量和性质。而且,预包被条件(在与试验样品孵育之前对肽阵列的特别处理)影响结合。这些细节汇总于表240中。对于Pepscan缓冲液和预处理(SQ),数字表示竞争性蛋白质(马血清和卵清蛋白的组合)的相对量。

[1139] 表240. 筛选条件

[1140]	标号	稀释度	样品缓冲液	预处理
	ET200-104	8μg/ml	PBS-吐温	PBS-吐温
	ET200-117	3μg/ml	PBS-吐温	0.1%SQ

[1141] 抗体ET200-104和ET200-117在Nunc Maxisorp板上以1μg/ml涂布用于ELISA,并用与小卡筛选中所使用的相同的缀合物羊抗人Ig-HRP(Southern Biotech;#2010/05)加以检测。对于ET200-104和ET200-117,对于第二Ab的一些稀释物得到信号>10D,表明二抗很适合于检测这些mAb。

[1142] 赫塞汀在不存在封闭缓冲液的情况下以高浓度用作内部阴性对照。赫塞汀与具有共同序列LRGSPLILYRF、LRGSSPILYWF和APRGSPILYW的肽结合(图25)。包含前述序列的肽从测试样品的表位候选物中排除。

[1143] 当在低严格条件下且在高浓度下测试时,抗体ET200-104结合所有组中的多个肽基序(图26)。基于针对赫塞汀(内部阴性对照)所得到的结果,大多数结合的肽疑是非特异性亲水相互作用的结果。然而,认为包含基序<sub>657</sub>SRPILTFRAPR<sub>667</sub>的肽的结合是特异性的,且独特地归因于样品ET200-104。

[1144] 当在低严格条件下测试时,抗体ET200-117导致在所有组上的多个肽基序的较弱结合。针对所有组获得的数据的累积数据分析表明,抗体独特地识别包含Fc受体样蛋白5的结构域9中肽段<sub>829</sub>RSETVTLYITGL<sub>840</sub>的区域,这与赫塞汀内部阴性对照和ET200-104不同。大多数结合的其它肽也疑是非特异性亲水相互作用的结果,该非特异性亲水相互作用共享在低严格条件下针对抗体ET200-104所记录的相同的结合模式。

#### [1145] 结论

[1146] 对于ET200-104和ET200-117相对于赫塞汀收集的结果的累积数据分析表明,抗体ET200-104靶向Fc受体样蛋白5的结构域8内的残基<sub>657</sub>SRPILTFRAPR<sub>667</sub>,且抗体ET200-117靶向结构域9内的残基<sub>829</sub>RSETVTLYITGL<sub>840</sub>。另外,对于两种样品与由赫塞汀非特异性地结

合的肽,记录了多个信号。对于ET200-104鉴定的表位候选物使用公共可得的Fc受体样蛋白5的3D模型(图27)进行可视化。对于 ET200-117的表位候选物位于靶标的非模型部分内,因此无法对其可视化。

[1147] 参考文献

[1148] 1.Franco,A.,et al.Human Fc receptor-like 5binds intact IgG via mechanisms distinct from those of Fc receptors.Journal of immunology 190, 5739-5746(2013) .

[1149] 2.Dement-Brown,J.,et al.Fc receptor-like 5promotes B cell proliferation and drives the development of cells displaying switched isotypes.Journal of leukocyte biology 91,59-67(2012) .

[1150] 3.Ise,T.,et al.Elevation of soluble CD307(IRTA2/FcRH5) protein in the blood and expression on malignant cells of patients with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia,and mantle cell lymphoma.Leukemia 21,169-174 (2007) .

[1151] 4.Elkins,K.,et al.FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma.Molecular cancer therapeutics 11, 2222-2232 (2012) .

[1152] 5.Hatzivassiliou,G.,et al.IRTA1 and IRTA2,novel immunoglobulin superfamily receptors expressed in B cells and involved in chromosome 1q21 abnormalities in B cell malignancy.Immunity 14, 277-289(2001) .

[1153] 6.An,G.,et al.Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value.Haematologica 99,353-359(2014) .

[1154] 7.Ise,T.,et al.Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated 2protein on lymphoma cell lines and hairy cell leukemia cells detected by novel monoclonal antibodies.Clinical cancer research:an official journal of the American Association for Cancer Research 11,87-96(2005) .

[1155] 8.Ise,T.,Kreitman,R.J.,Pastan,I.&Nagata,S.Sandwich ELISAs for soluble immunoglobulin superfamily receptor translocation-associated 2(IRTA2)/FcRH5 (CD307)proteins in human sera. Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC 44,594-602 (2006) .

[1156] 9.Brentjens,R.J.,et al.Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.Blood 118,4817-4828(2011) .

[1157] 10.Brentjens,R.J.,et al.Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15.Nature medicine 9,279-286(2003) .

[1158] 11.Brentjens,R.J.,et al.CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce

Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.Science translational medicine 5,177ra138 (2013).

[1159] 12.Davila,M.L.,et al.Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Science translational medicine 6,224ra225(2014).

[1160] 13.Siegel,R.,Naishadham,D.&Jemal,A.Cancer statistics,2013. CA:a cancer journal for clinicians 63,11-30(2013).

[1161] 14.Boyd,K.D.,et al.The clinical impact and molecular biology of del (17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy.Genes,chromosomes&cancer 50,765-774 (2011).

[1162] 15.Shaughnessy,J.D.,Jr.,et al.A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1.Blood 109,2276-2284(2007).

[1163] 16.Gahrton,G.,et al.Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma.European Group for Bone Marrow Transplantation.The New England journal of medicine 325,1267-1273(1991).

[1164] 17.Pegram,H.J.,et al.Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning.Blood 119,4133-4141(2012).

[1165] 18.Sabrina Bertilaccio,M.T.,et al.Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo.Blood 122,4171 (2013).

[1166] 19.Bataille,R.,et al.The phenotype of normal,reactive and malignant plasma cells.Identification of"many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy.Haematologica 91,1234-1240 (2006).

[1167] 20.Morgan,R.A.,et al.Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2.Molecular therapy:the journal of the American Society of Gene Therapy 18,843-851(2010).

[1168] 21.Brentjens,R.J.,et al.Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.Blood 118,4817-4828(2011).

[1169] 22.Brentjens,R.J.,et al.CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia.Science translational medicine 5,177ra138 (2013).

[1170] 23.Hunder,N.N.,et al.Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+T cells against NY-ESO-1.N.Engl.J.Med.358, 2698-2703(2008).

[1171] 24.Rosenberg,S.A.,Restifo,N.P.,Yang,J.C.,Morgan,R.A.& Dudley, M.E.Adoptive cell transfer:a clinical path to effective cancer

immunotherapy.Nat.Rev.Cancer 8,299-308(2008) .

[1172] 25.Dudley,M.E.,et al.Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma:evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens.J Clin Oncol 26,5233-5239(2008) .

[1173] 26.Brentjens,R.J.,et al.Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts.Clin.Cancer Res.13, 5426-5435(2007) .

[1174] 27.Gade,T.P.,et al.Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes.Cancer Res.65,9080-9088 (2005) .

[1175] 28.Maher,J.,Brentjens,R.J.,Gunset,G.,Riviere,I.&Sadelain,M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor.Nat.Biotechnol.20,70-75(2002) .

[1176] 29.Kershaw,M.H.,et al.Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer.J Immunol 173,2143-2150(2004) .

[1177] 30.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors.Curr Opin Immunol(2009) .

[1178] 31.Hollyman,D.,et al.Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy.J Immunother 32,169-180(2009) .

[1179] 32.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The basic principles of chimeric antigen receptor design.Cancer discovery 3,388-398(2013) .

[1180] 33.Riviere,I.,Sadelain,M.&Brentjens,R.J.Novel strategies for cancer therapy:the potential of genetically modified T lymphocytes.Curr Hematol Rep 3,290-297(2004) .

[1181] 34.Stephan,M.T.,et al.T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto-and transco-stimulation,resulting in potent tumor rejection.Nat.Med. 13,1440-1449 (2007) .

[1182] 35.Krause,A.,et al.Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes.J Exp Med 188,619-626(1998) .

[1183] 36.Gong,M.C.,et al.Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen.Neoplasia.1,123-127(1999) .

[1184] 37.Lyddane,C.,et al.Cutting Edge:CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization.J.Immunol.176, 3306-3310(2006) .

[1185] 从前面的描述中,显然可以对本文所述的本发明进行变化和修改,以使它适用于各种用途和条件.这些实施方式也在所附权利要求的范围内。

[1186] 本说明书中提到的所有专利和出版物以及通过登录号或参考号提到的序列均并

入本文以供参考,其程度如同具体地和单独地指明每个 独立的专利和出版物以及序列并  
入本文以供参考。

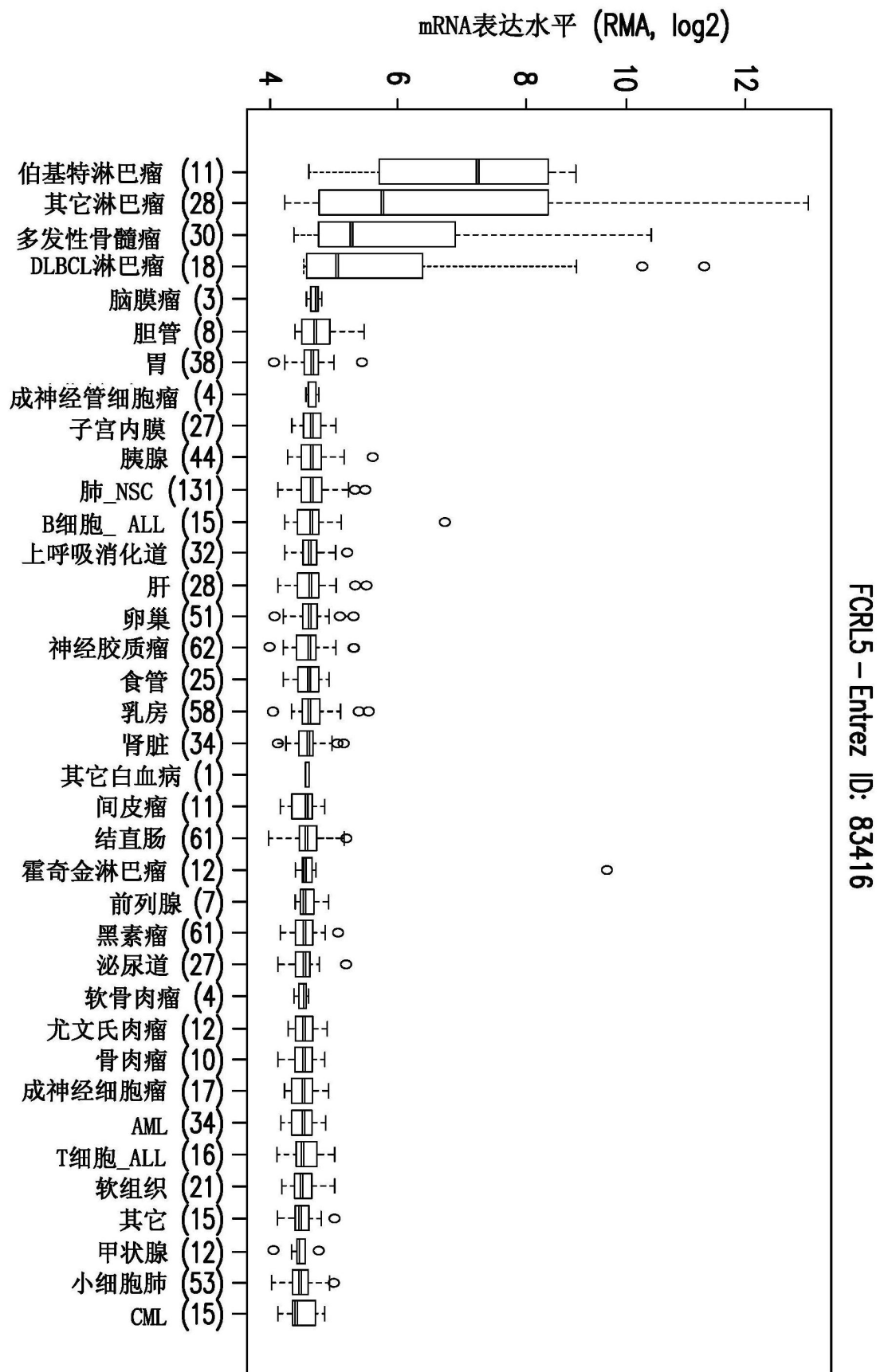


图1

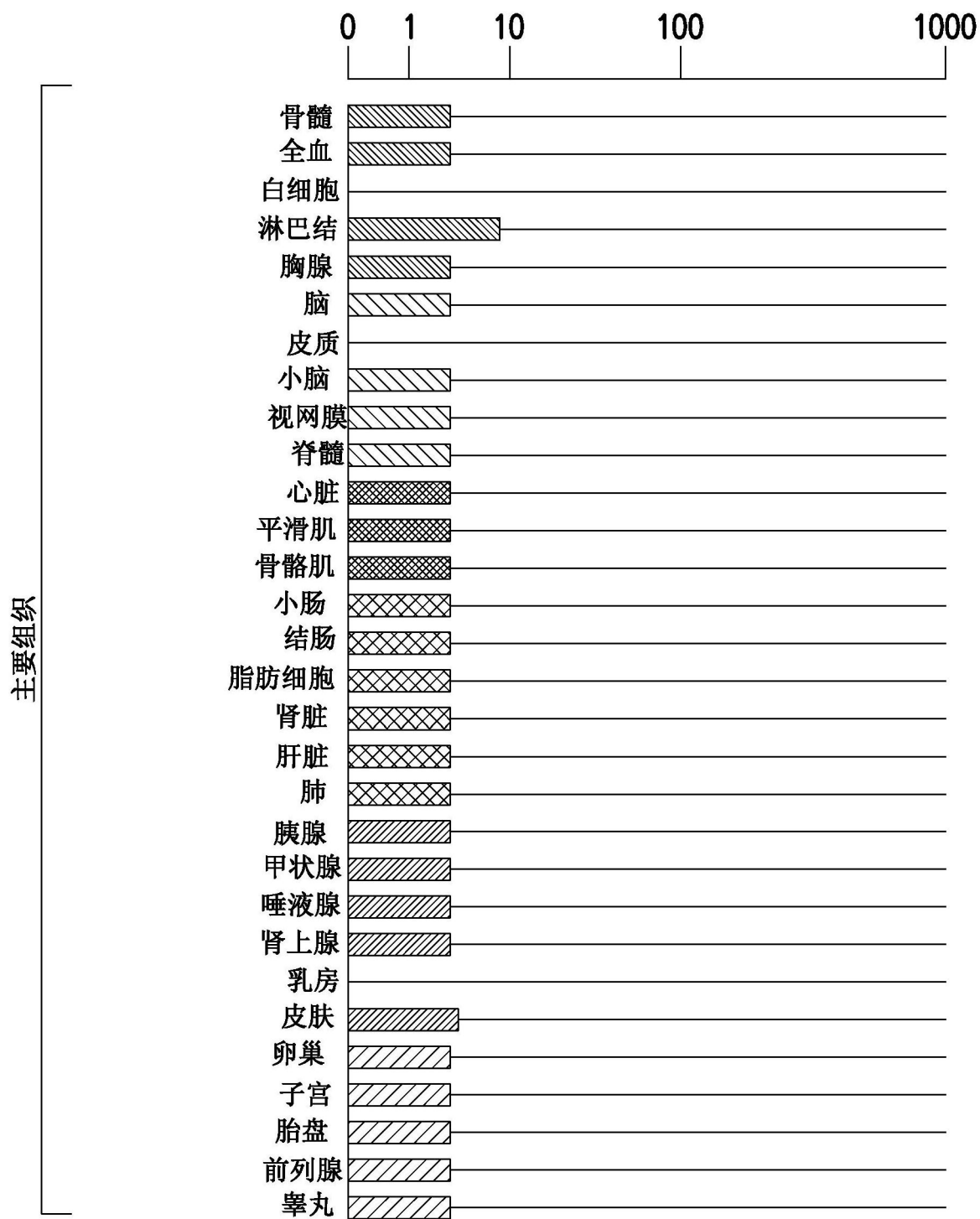


图1(续)



解剖层次

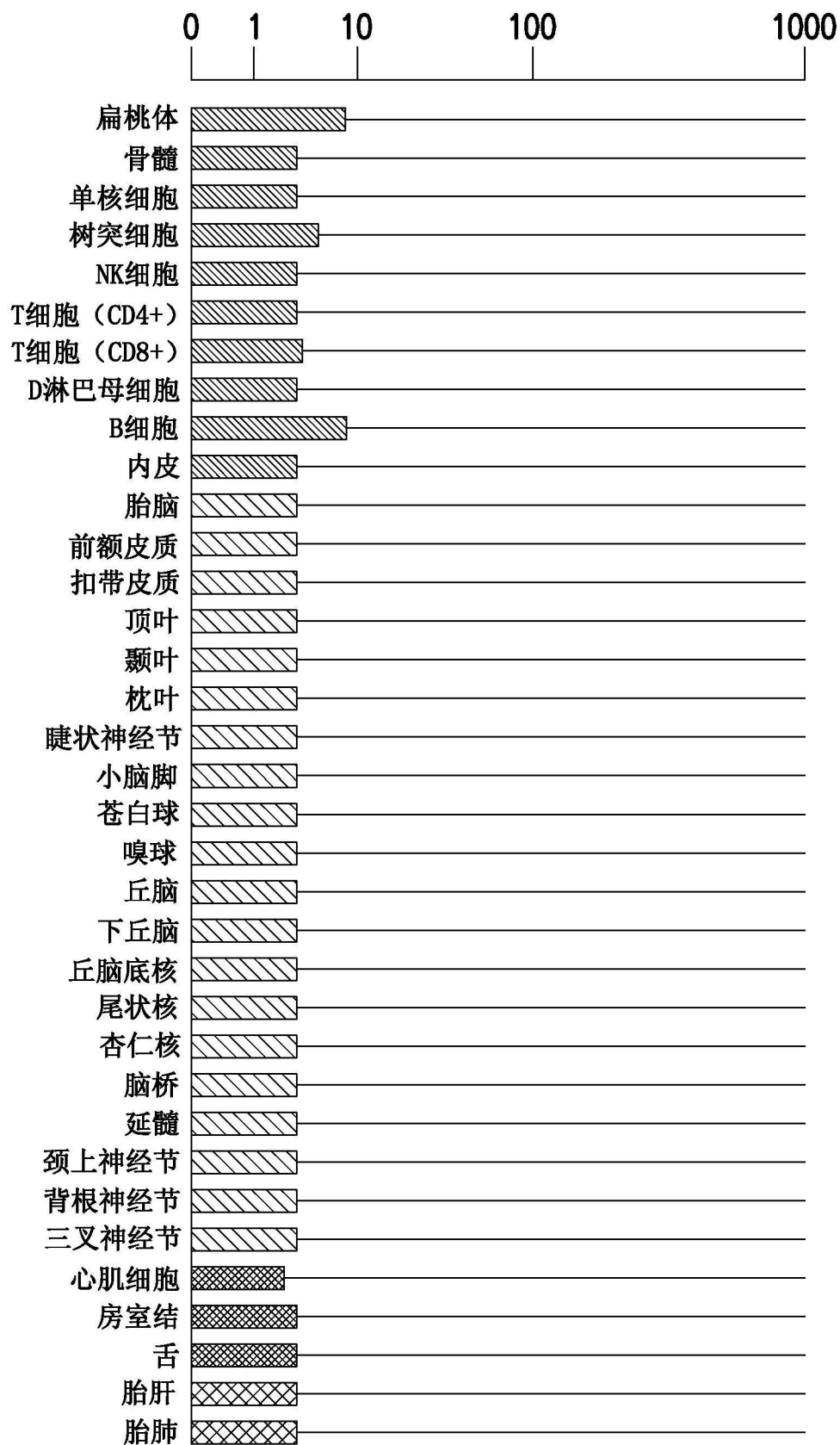


图1(续)

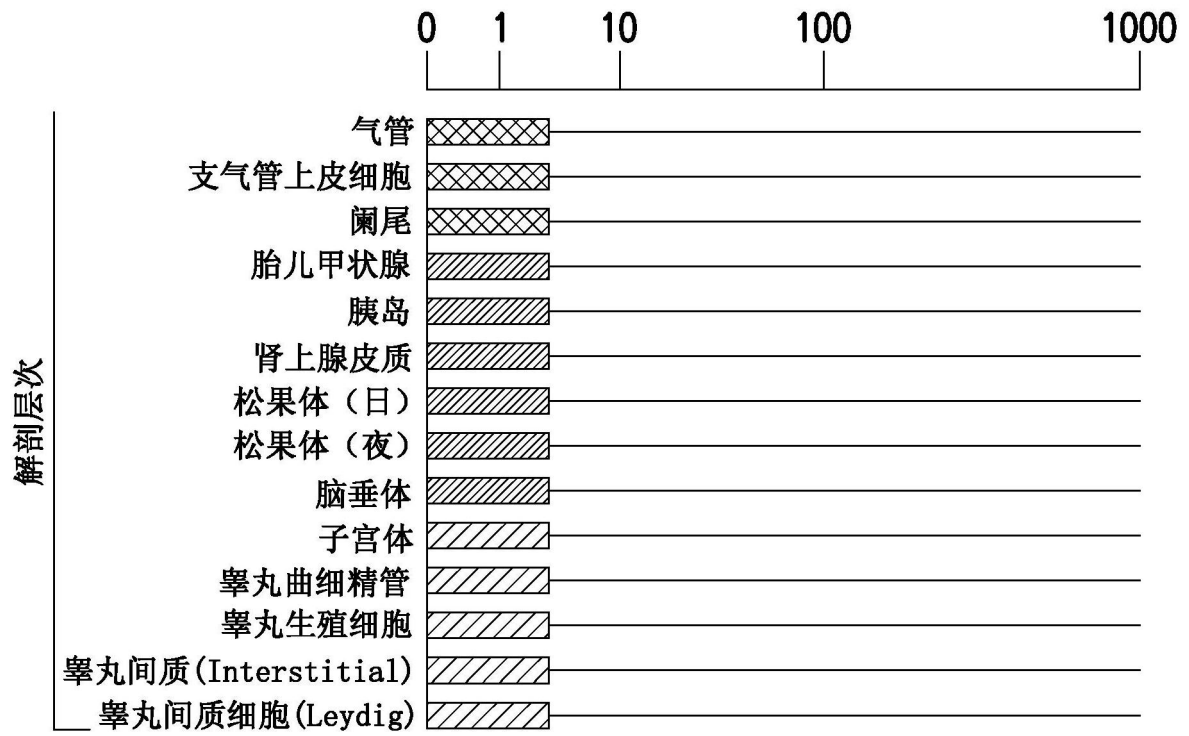
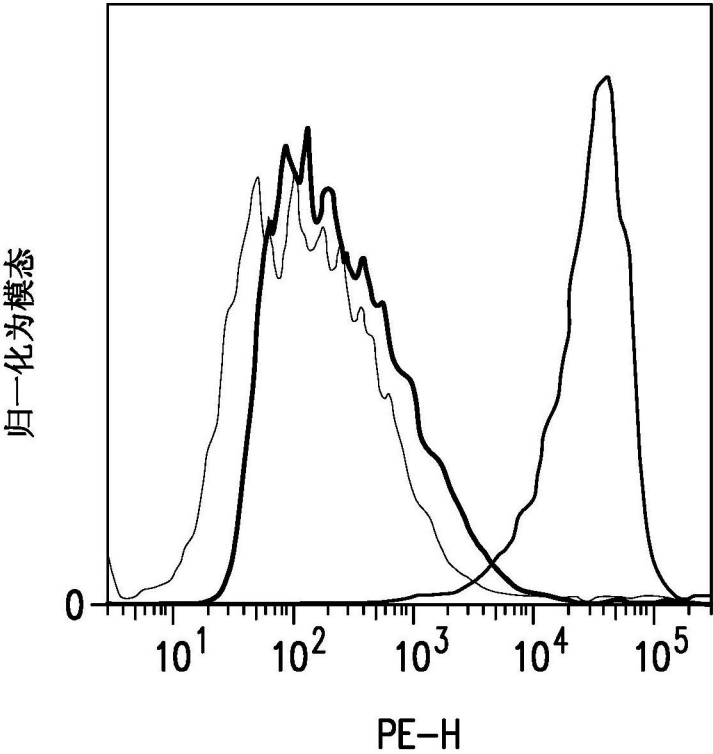


图1(续)

3T3 / 3T3- 混合物 (FcRL1,2,3,4,6) / 3T3-FcRL5



	样品名	中值, PE-H
——	板1 E12.fcs	124
——	板1 E11.fcs	3.15E4
——	板1 E10.fcs	216

图2



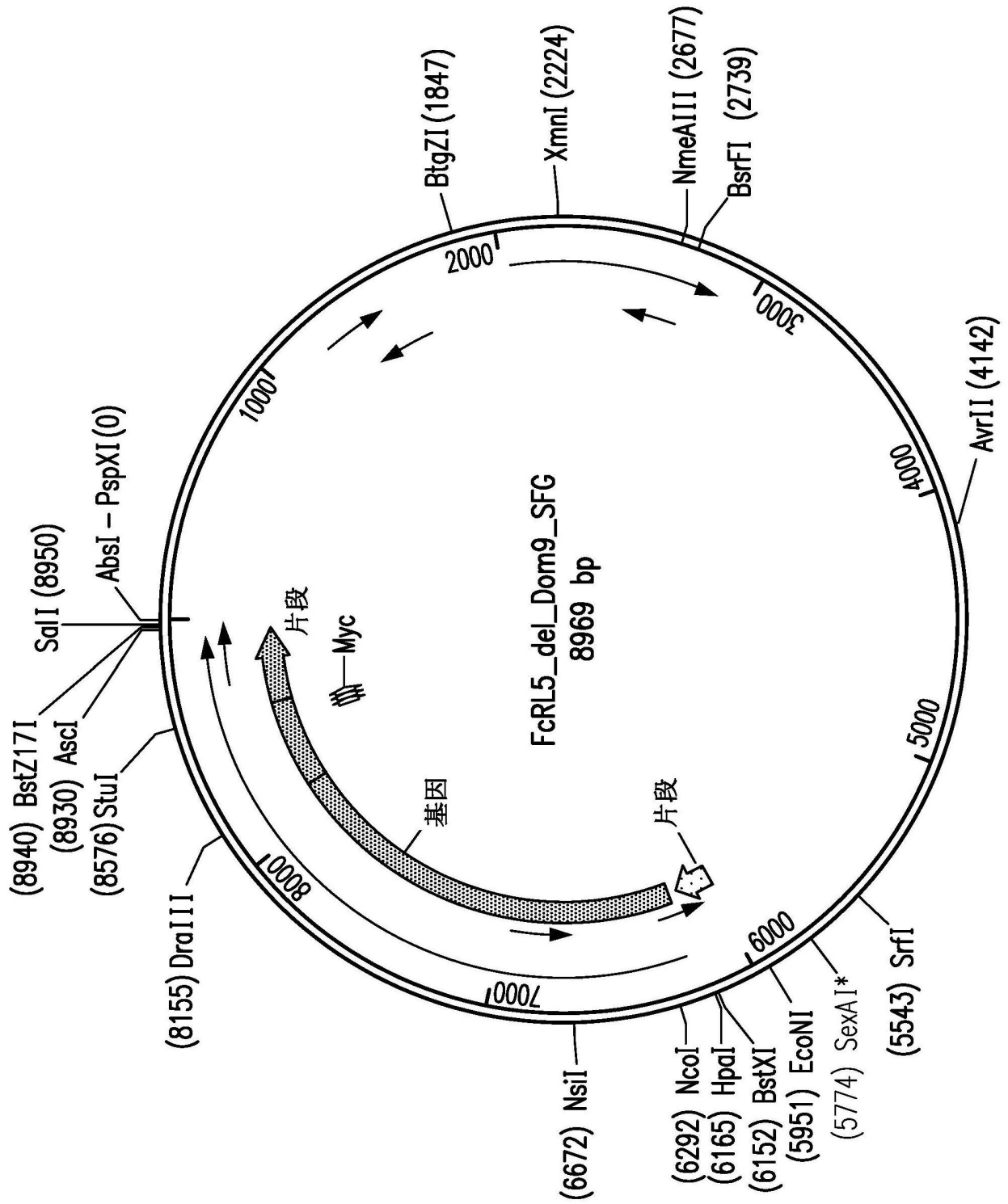


图3B

结构域1-8

结构域9TMMyc3

&gt;MSK\_delDOM9\_myc\_mCD8

MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLCKGFRFYSPQKTKWYHRYLGKEILRET  
 PDNILEVQESGEYRCQAQGSPLSSPVHLDSSASLILQAPLSVFEGDSVVLRCRAKAEVTLNNTIYKNDN  
 VLAFLNKRTDFHIPHACLKDNAYRCTGYKESCCPVSSNTVKIQVQEPFTRPVLRASSFQPISGNPVTLT  
 CETQLSLERSDVPLRFRFFRDDQTLGLGWSLSPNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRSWIQV  
 QIPASHPVLTLSPKALNFEGTKVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVCERGASISFSLTTENS  
 GNYCYTADNGLGAKPSKAVSLSVTPVSHPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQFHHEDAA  
 LERRSANSAGGVAISFSLTAEHSGNYCYTADNGFGPQRSAVSLSVTPVSHPVLTLSAEALTFEGATV  
 TLHCEVQRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSFSLTEHSGNYCYTADNGFGPQRSEVVSLFVT  
 VPVSRPILTLRVPRQAQAVVDLLELHCEAPRGSPPILYWFYHEDVTLGSSSAPSGGEASFNLSTAEHSG  
 NYSCEANNGLVAQHSDTISLSVIVPVSRIPTFRAPRAQAVVDLLELHCEALRGSSPILYWFYHEDVTL  
 GKISAPSGGGASFNLSTTEHSGIYSCADNGLEAQRSEMTLKVAAAEEQKLISEEDLEQKLISEEDLE  
 QKLISEEDLITGVAGLLSIAGLAAGALLCYWL SRKAGRKPA SDPARSPSDSDSQEPTYHNVPaweelQP  
 VYTANPRGENVVYSEVRIIQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPIIYSEVKVASTPVSGSLFL  
 ASSAPHR\*

&gt;gi|14278719|gb|AAK50059.2|AF369794\_1 B细胞交联IgM活化序列蛋白[人]

MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLCKGFRFYSPQKTKWYHRYLGKEILRET  
 PDNILEVQESGEYRCQAQGSPLSSPVHLDSSASLILQAPLSVFEGDSVVLRCRAKAEVTLNNTIYKNDN  
 VLAFLNKRTDFHIPHACLKDNAYRCTGYKESCCPVSSNTVKIQVQEPFTRPVLRASSFQPISGNPVTLT  
 CETQLSLERSDVPLRFRFFRDDQTLGLGWSLSPNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRSWIQV  
 QIPASHPVLTLSPKALNFEGTKVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVCERGASISFSLTTENS  
 GNYCYTADNGLGAKPSKAVSLSVTPVSHPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQFHHEDAA  
 LERRSANSAGGVAISFSLTAEHSGNYCYTADNGFGPQRSAVSLSVTPVSHPVLTLSAEALTFEGATV  
 TLHCEVQRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSFSLTEHSGNYCYTADNGFGPQRSEVVSLFVT  
 VPVSRPILTLRVPRQAQAVVDLLELHCEAPRGSPPILYWFYHEDVTLGSSSAPSGGEASFNLSTAEHSG  
 NYSCEANNGLVAQHSDTISLSVIVPVSRIPTFRAPRAQAVVDLLELHCEALRGSSPILYWFYHEDVTL  
 GKISAPSGGGASFNLSTTEHSGIYSCADNGPEAQRSEMTLKVAVPVSRIPTLRAPGTHAAVGDILLE  
 LHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSSPSGGASLNLSTAEHSGNYSCEADNGLGAQRSEVTLYITGL  
 TANRSGPFATGVAGLLSIAGLAAGALLCYWL SRKAGRKPA SDPARSPSDSDSQEPTYHNVPaweelQP  
 VYTANPRGENVVYSEVRIIQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPIIYSEVKVASTPVSGSLFLASSAPHR

图3C

MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLICKGFRFYSPQKTKWYHR MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLICKGFRFYSPQKTKWYHR
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	YLGKEILRETPDNILEVQESGEYRCQAQCSPLSSPVHLDFFSSASLILQAPLSVFEGDSVV YLGKEILRETPDNILEVQESGEYRCQAQCSPLSSPVHLDFFSSASLILQAPLSVFEGDSVV
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	LRCRAKAEVTLNNTIYKNDNVLAFLNKRTRDFHIPHACLKDNGAYRCTGYKESCCPVSSMT LRCRAKAEVTLNNTIYKNDNVLAFLNKRTRDFHIPHACLKDNGAYRCTGYKESCCPVSSMT
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	VKIQVQEPFTRPVLRASSFQPIISGNPVTLTCETQLSLERSDVPLRFRFRDDQTLGLGWS VKIQVQEPFTRPVLRASSFQPIISGNPVTLTCETQLSLERSDVPLRFRFRDDQTLGLGWS
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	LSPNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRSWIQVIPASHPVLTLSPKALNFE LSPNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRSWIQVIPASHPVLTLSPKALNFE
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	GTKVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVCRCERGASISFSLTTENSGNYYCTADNG GTKVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVCRCERGASISFSLTTENSGNYYCTADNG
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	LGAKPSKAVSLSVTPVPVSHIPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQFHEDAA LGAKPSKAVSLSVTPVPVSHIPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQFHEDAA
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	LERRANSAGGVAISFSLTAEHSGNYYCTADNGFGPQRSKAVLSITVPVSHIPVLTLSA LERRANSAGGVAISFSLTAEHSGNYYCTADNGFGPQRSKAVLSITVPVSHIPVLTLSA

图3D

MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	EALTFEGATVTLHCEVQRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSLSL TEHSGNYY EALTFEGATVTLHCEVQRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSLSL TEHSGNYY
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	CTADNGFGPQRSEVVSFLFVTPVSRPILTLRVPRAQAVGDLLELHCEAPRGSPPILYWF CTADNGFGPQRSEVVSFLFVTPVSRPILTLRVPRAQAVGDLLELHCEAPRGSPPILYWF
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	YHEDVTLGSSAPSGGEASFNL SLTAEHSGNYSCEANGLVAQHSDTISLSVIVPVSRI YHEDVTLGSSAPSGGEASFNL SLTAEHSGNYSCEANGLVAQHSDTISLSVIVPVSRI
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	LTFRAPRAQAVGDLLELHCEALRGSSPILYWFYHEDVTLGKISAPSGGGASFNL SLTTE LTFRAPRAQAVGDLLELHCEALRGSSPILYWFYHEDVTLGKISAPSGGGASFNL SLTTE
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	HSGIYSCEADNGIEAQRSEMWTLKVA <sup>aaaa</sup> <u>QLIS</u> ----- HSGIYSCEADNGIEAQRSEMWTLKVA <sup>vpvs</sup> <u>RpVLT</u> lrapgthaavgdllelhcealrgsp
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	-----eedLeqkLiSEedleqkLiSEedL----- lilyrffhedvtlgnrsspsggasLnlsLtAEhsgnysceADngLgaqrsetvtlyitgl
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	-----TGVAGGLLSIAGLAAGALLYCWL SRKAGRKPADPARSPsDSDSQEPTYH tanrsgpfaTGvAGGLLSIAGLAAGALLYCWL SRKAGRKPADPARSPsDSDSQEPTYH
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	NVPAWEELQPVTNANPRGENVVYSEVRI IQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPIIYSEVKVA NVPAWEELQPVTNANPRGENVVYSEVRI IQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPIIYSEVKVA
MSK_de1DOM9_myc3_mCD8 gi   14278719   gb   AAK50059.2   AF3697	STPVSGSLFLASSAPHR STPVSGSLFLASSAPHR

图3D(续)



ET200-39

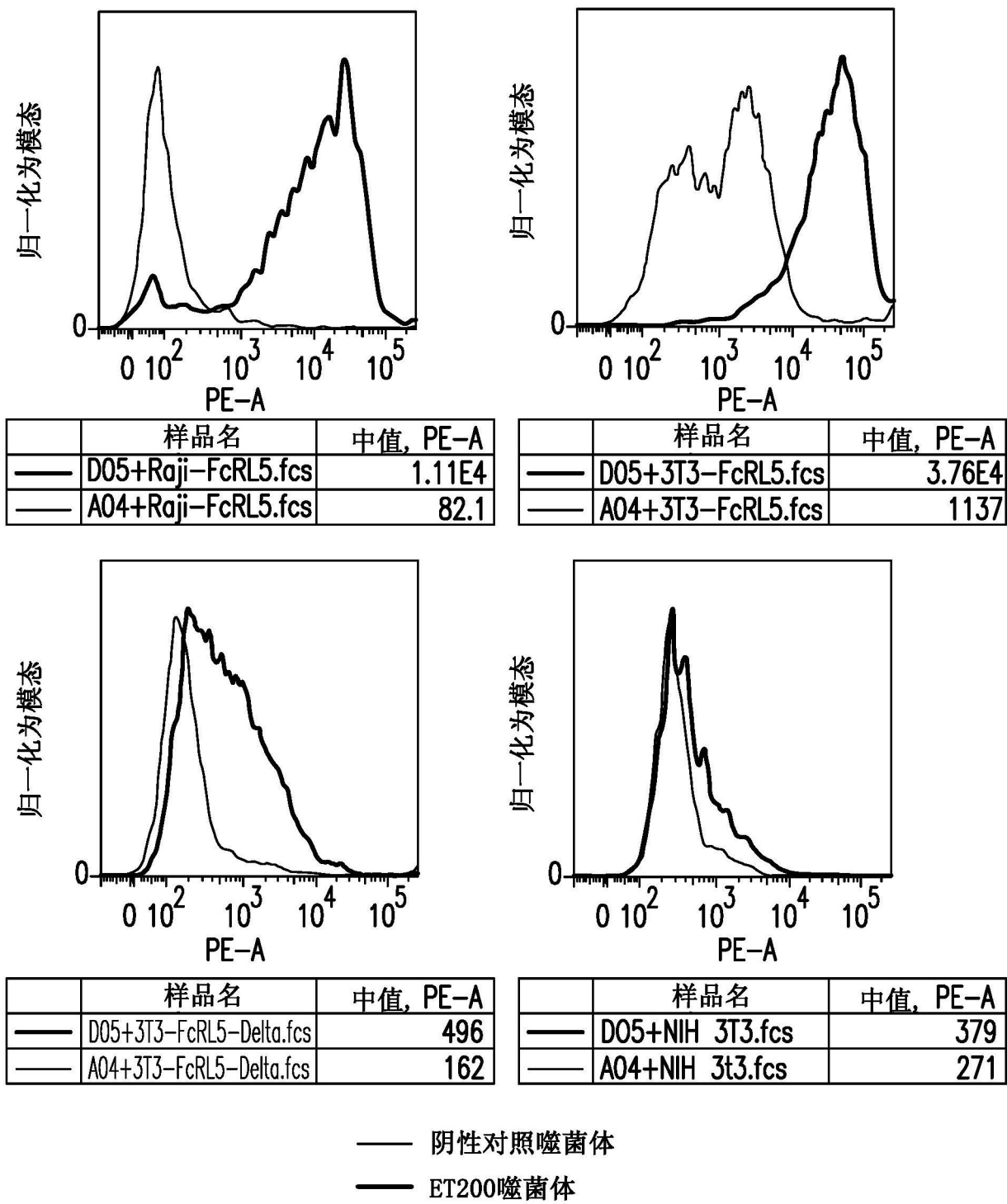
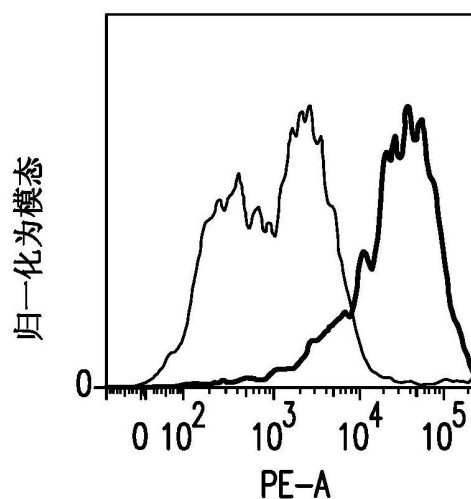
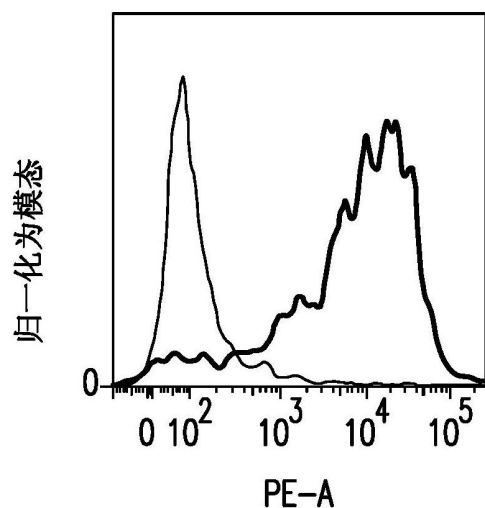


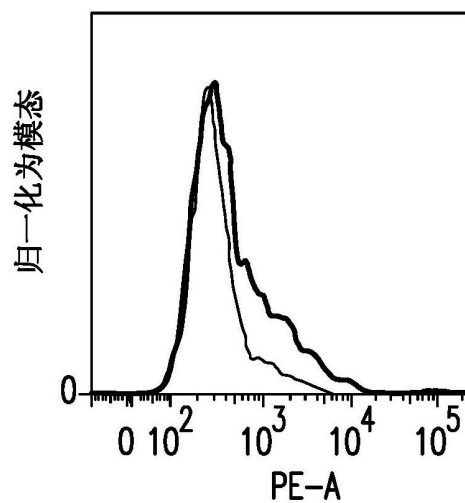
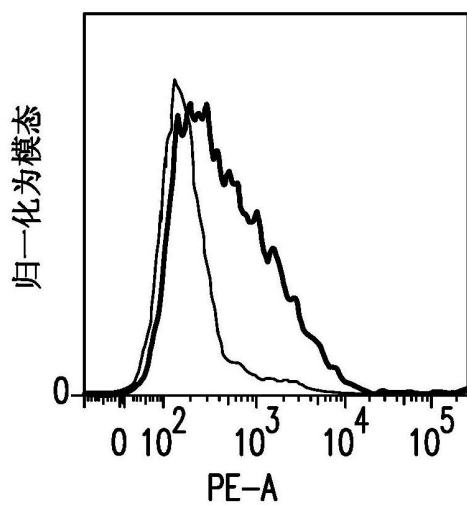
图4

## ET200-104



	样品名	中值, PE-A
——	E11+Raji-FcRL5.fcs	9165
——	A04+Raji-FcRL5.fcs	82.1

	样品名	中值, PE-A
——	E11+3T3-FcRL5.fcs	2.91E4
——	A04+Raji-FcRL5.fcs	1137



	样品名	中值, PE-A
——	E11+3T3-FcRL5-Delta.fcs	387
——	A04+3T3-FcRL5-Delta.fcs	162

	样品名	中值, PE-A
——	E11+NIH 3T3.fcs	360
——	A04+NIH 3T3.fcs	271

—— 阴性对照噬菌体  
 —— ET200噬菌体

图5

ET200-105

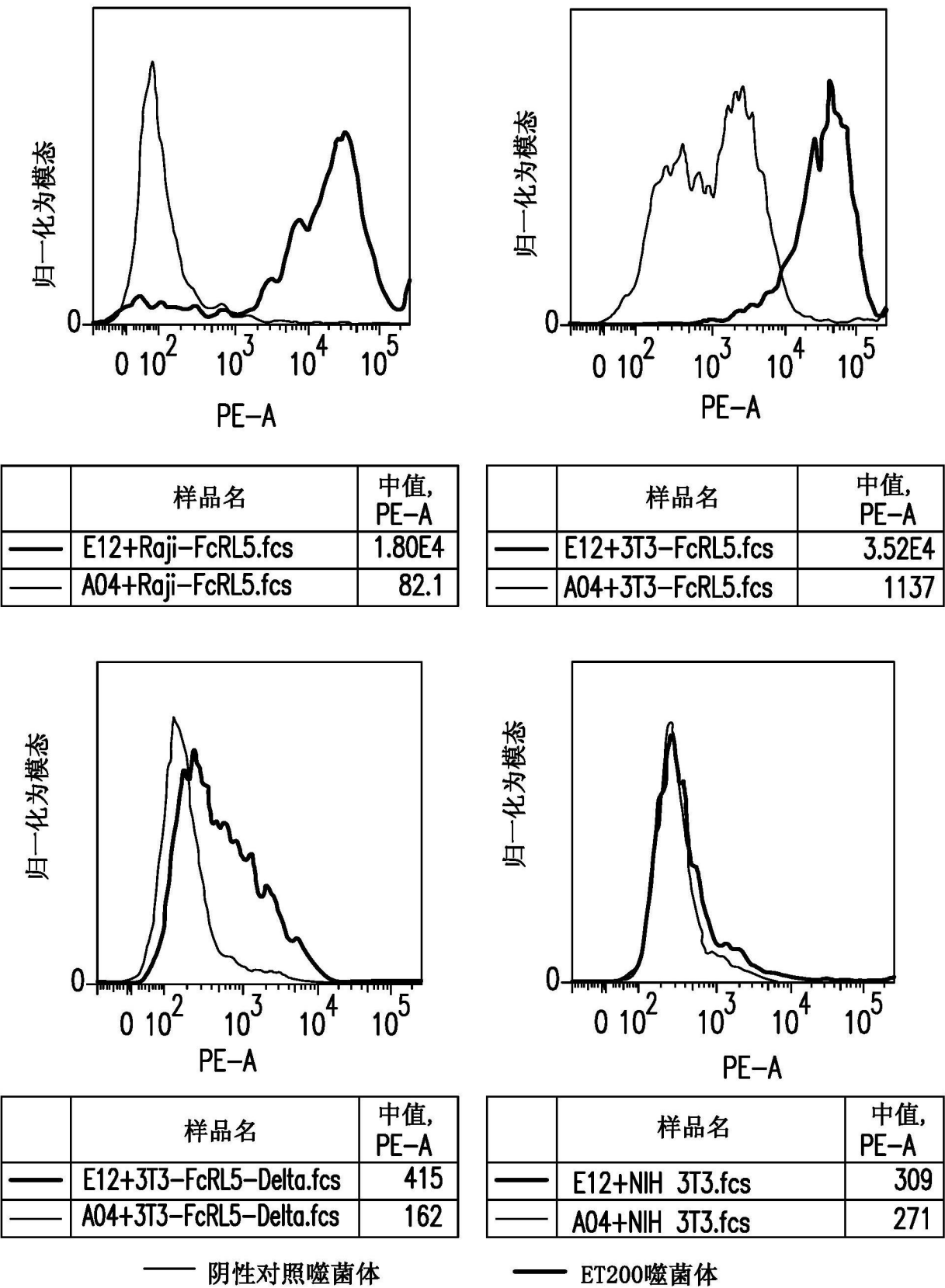
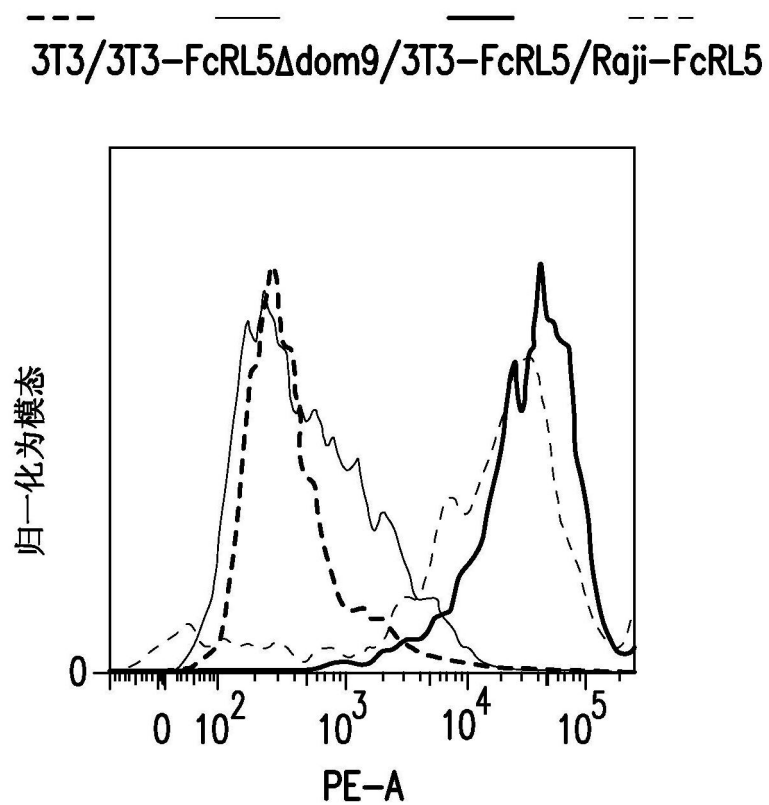


图6



	样品名	中值, PE-A
---	E12+Raji-FcRL5.fcs	1.80E4
---	E12+NIH 3T3.fcs	309
—	E12+3T3-FcRL5-Delta.fcs	415
—	E12+3T3-FcRL5.fcs	3.52E4

图6(续)

ET200-109

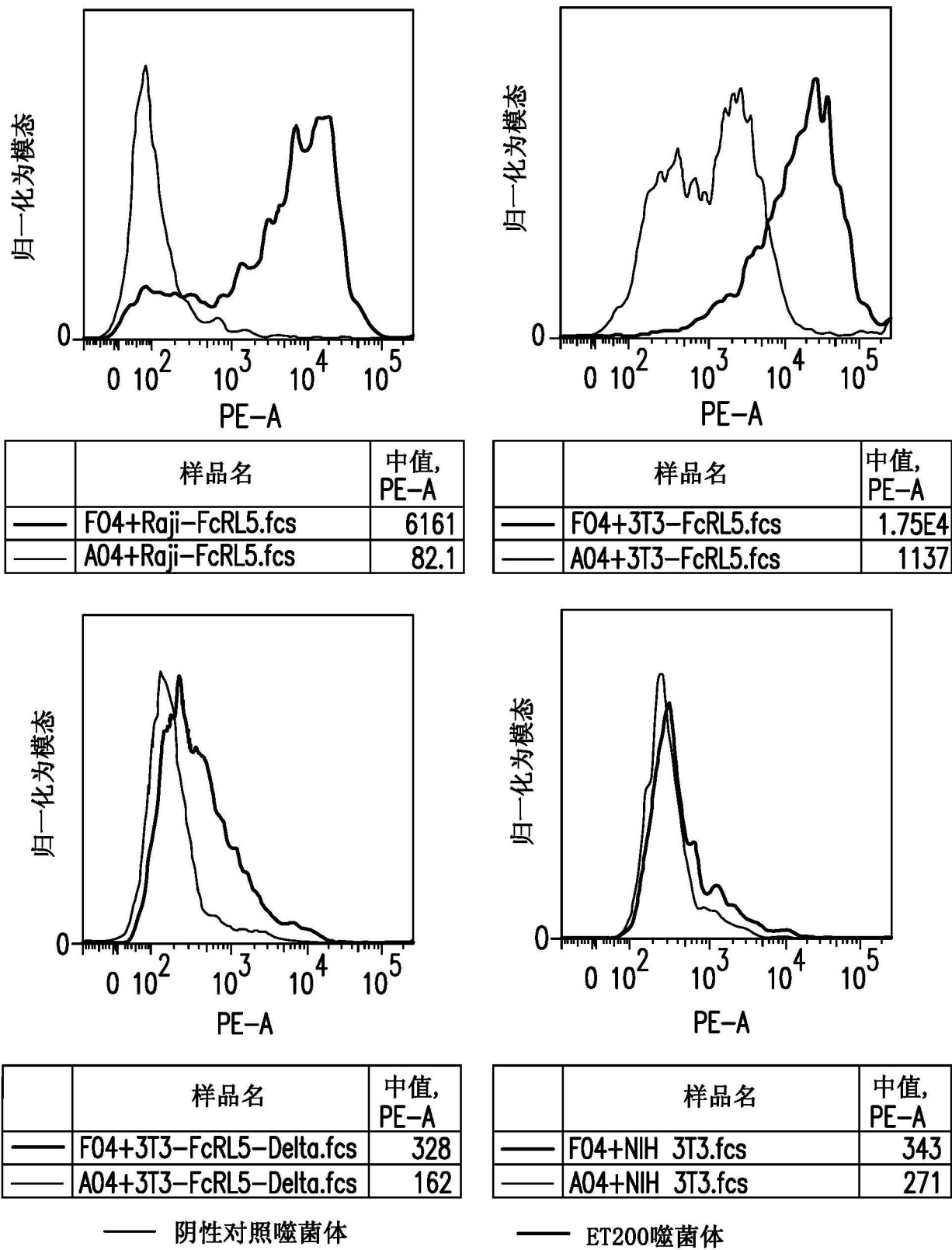


图7

ET200-117

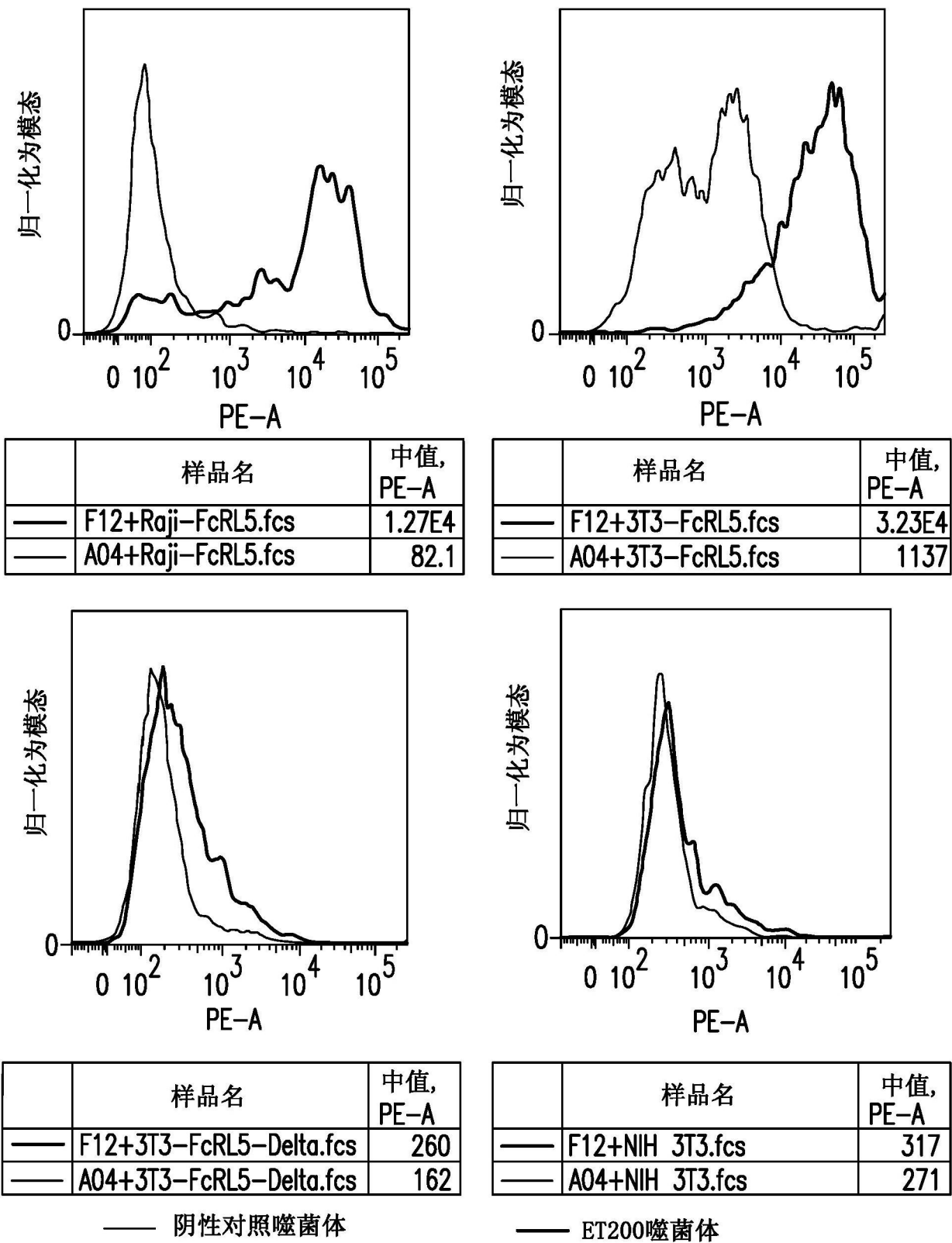


图8

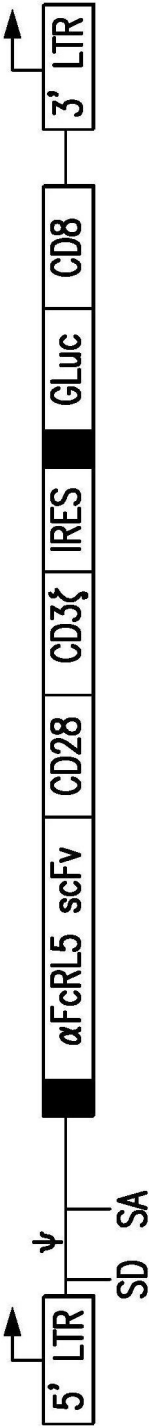


图9A

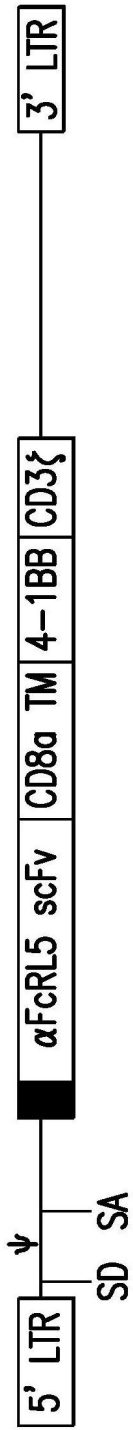


图9B



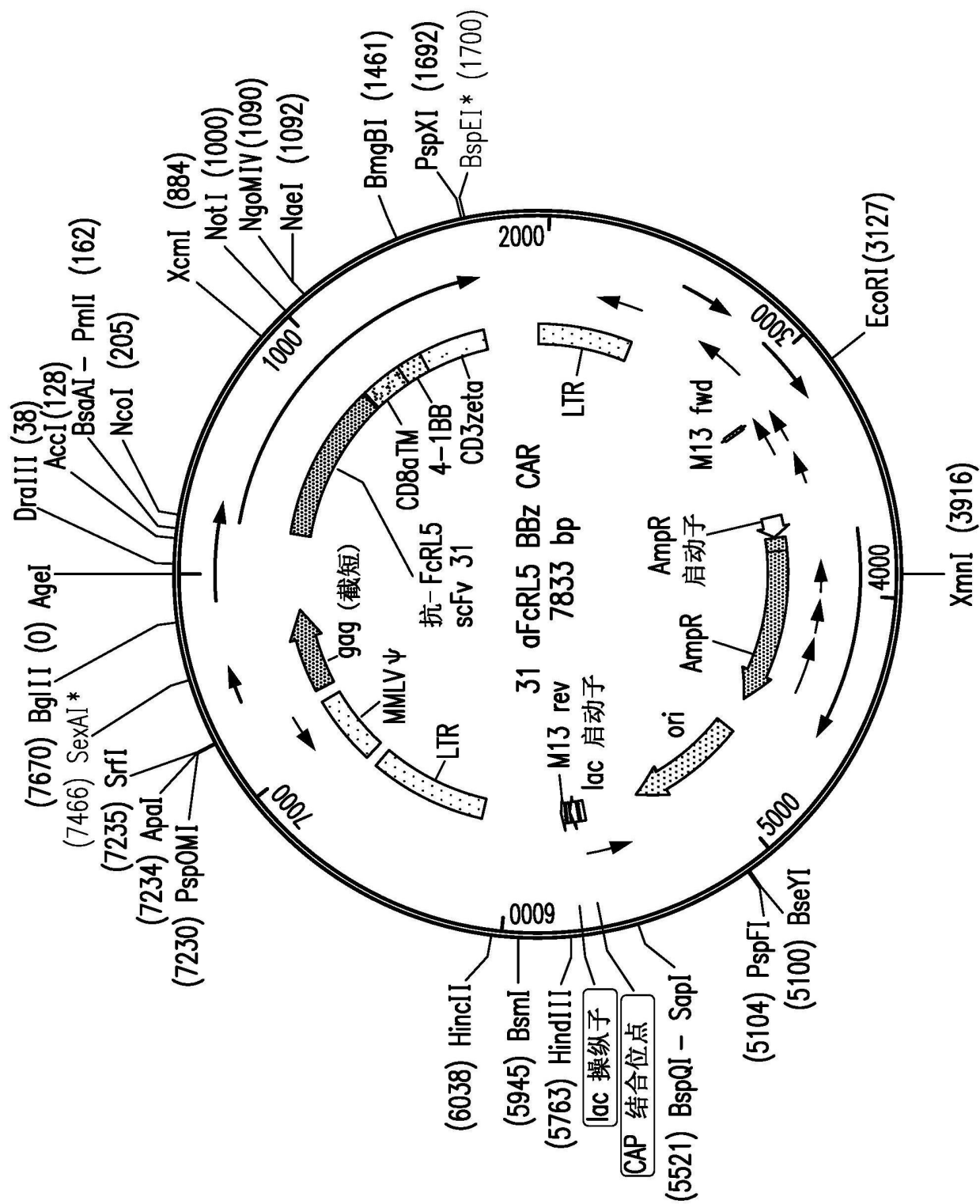


图10

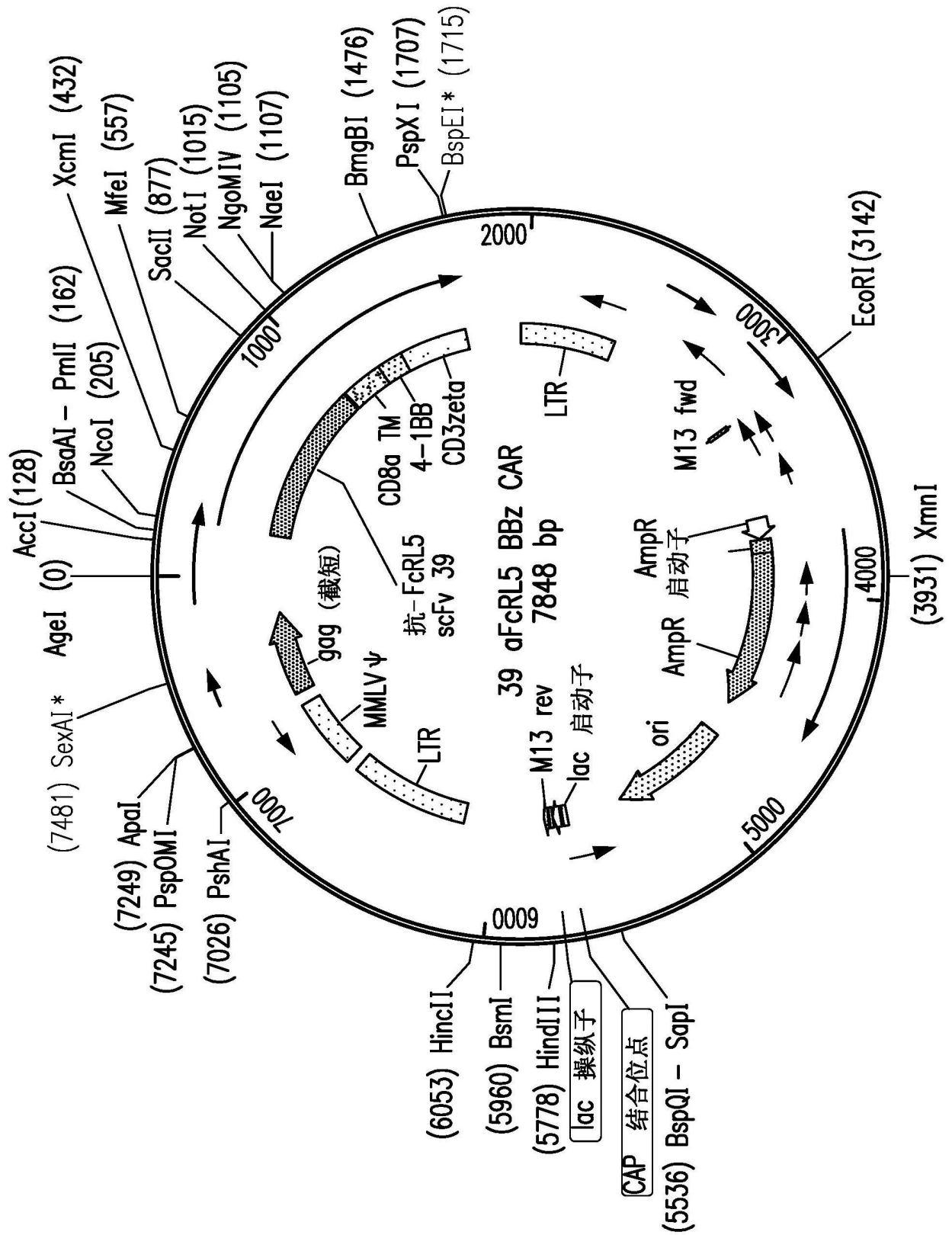


图11

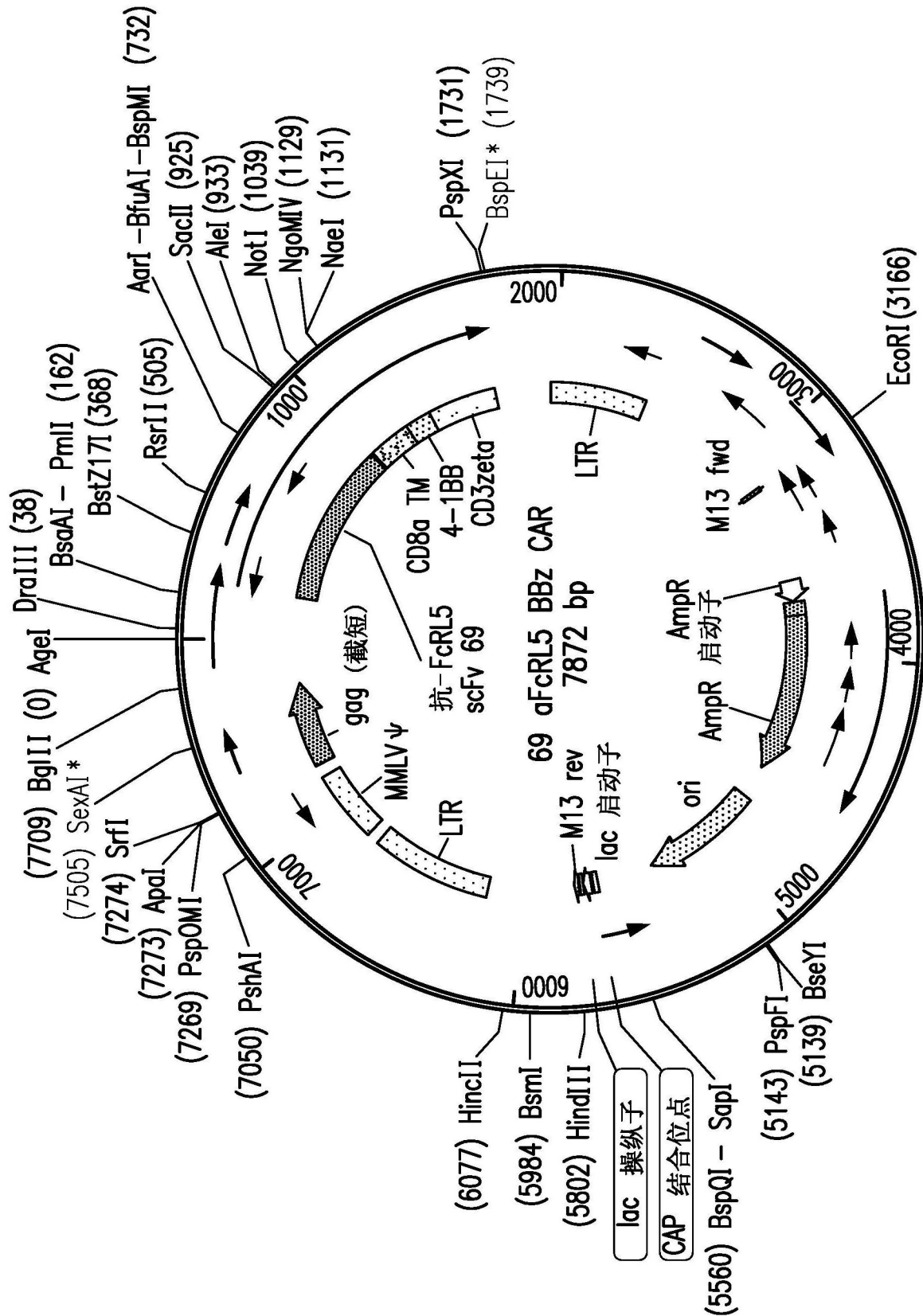


图12

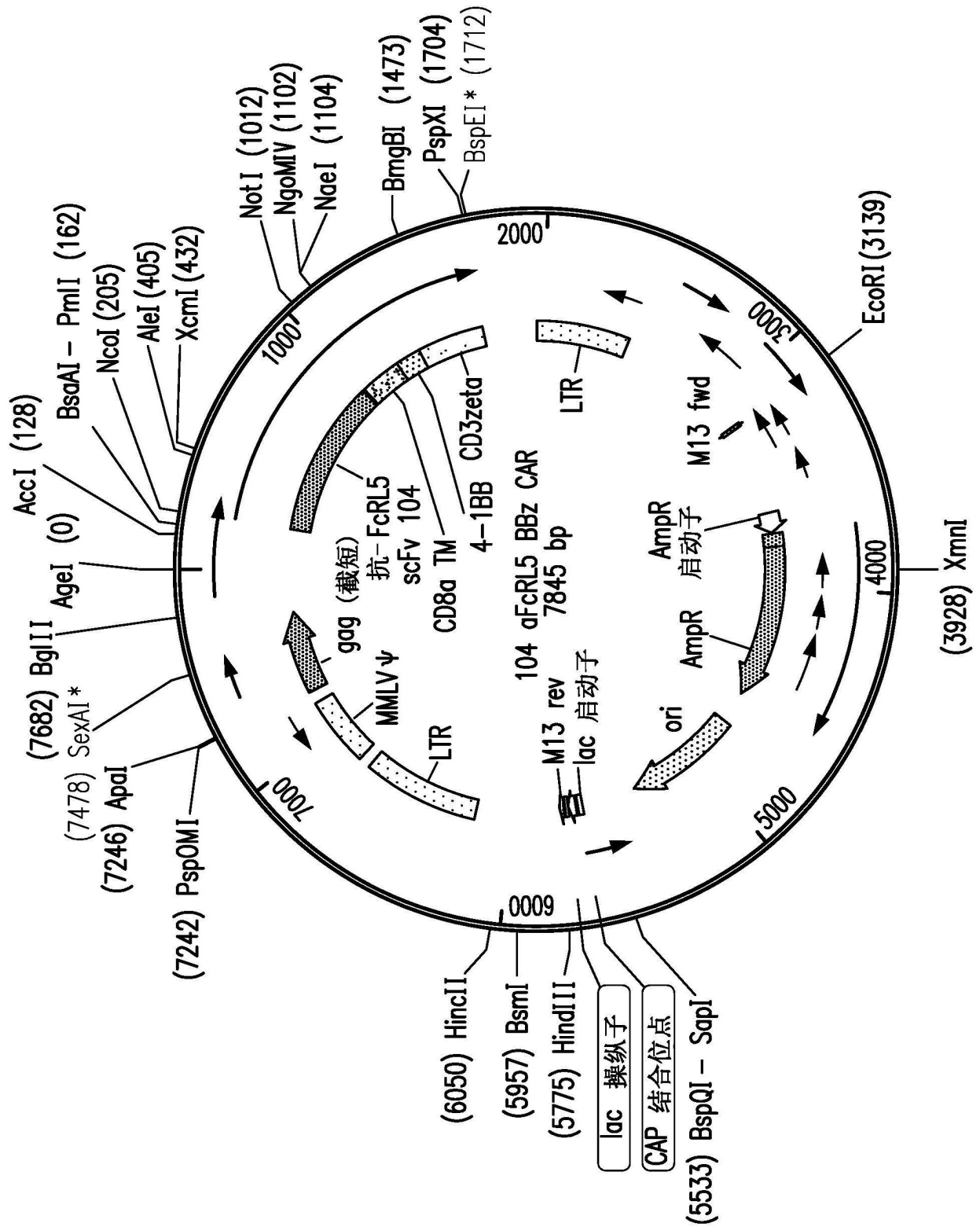


图13

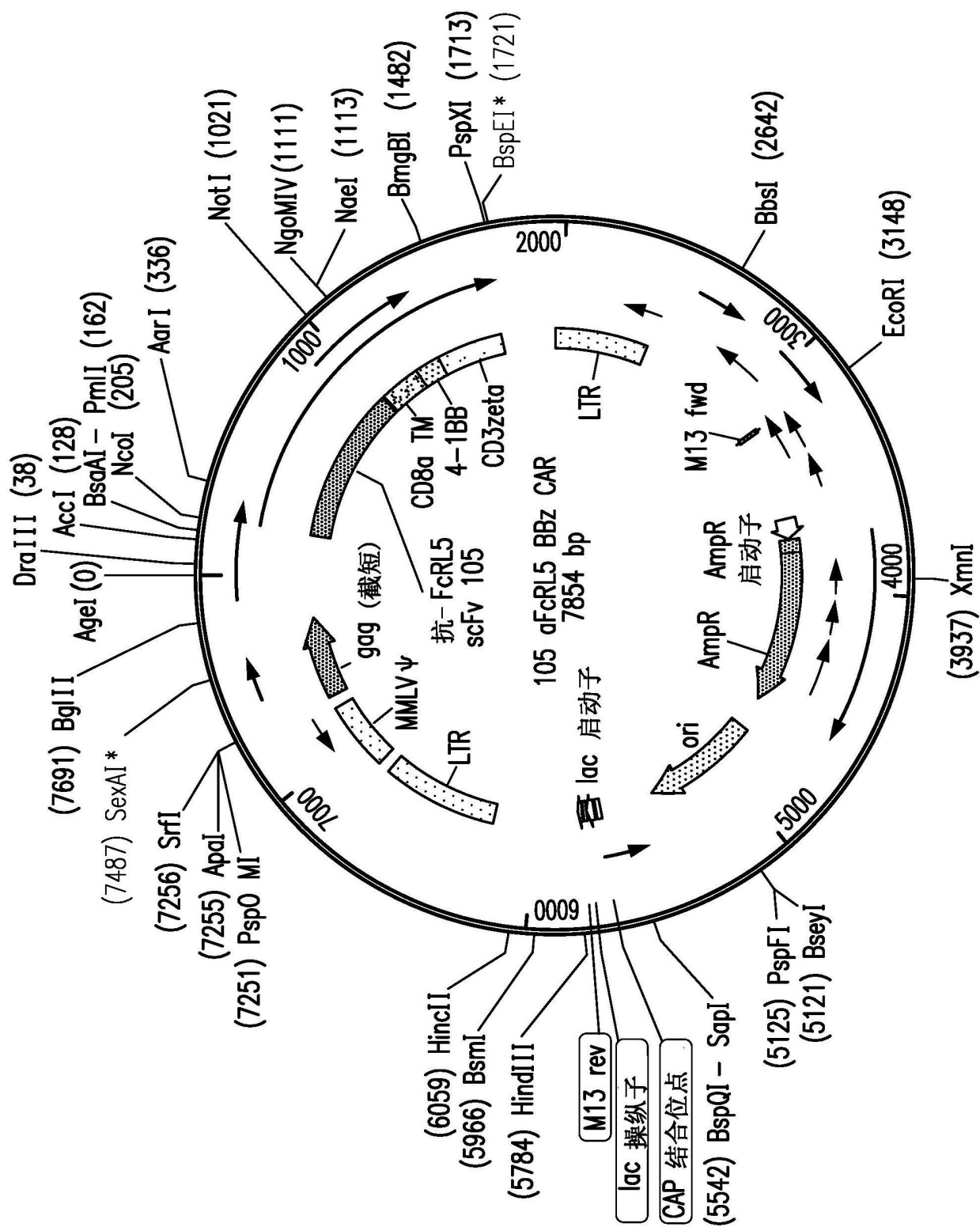


图14

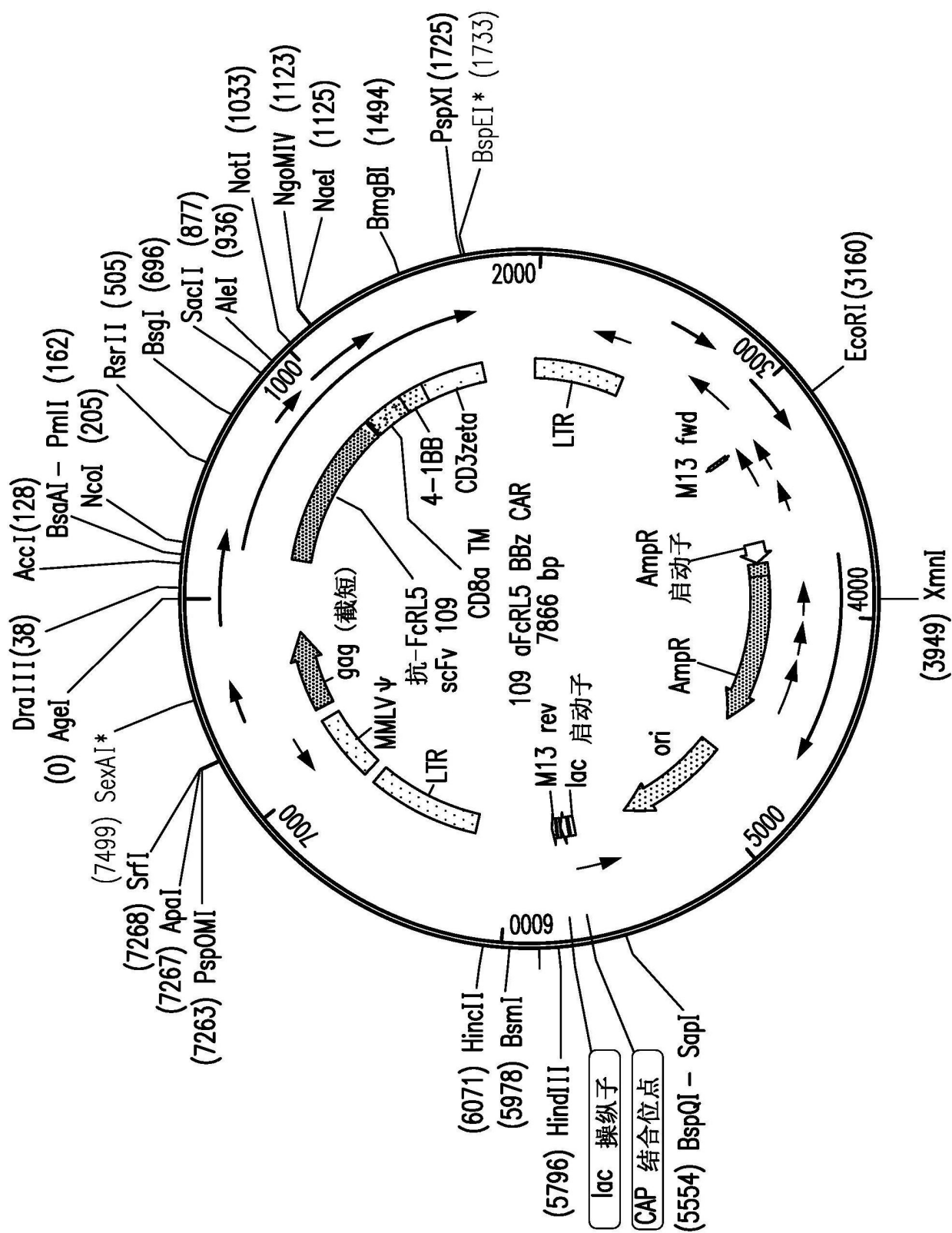


图15

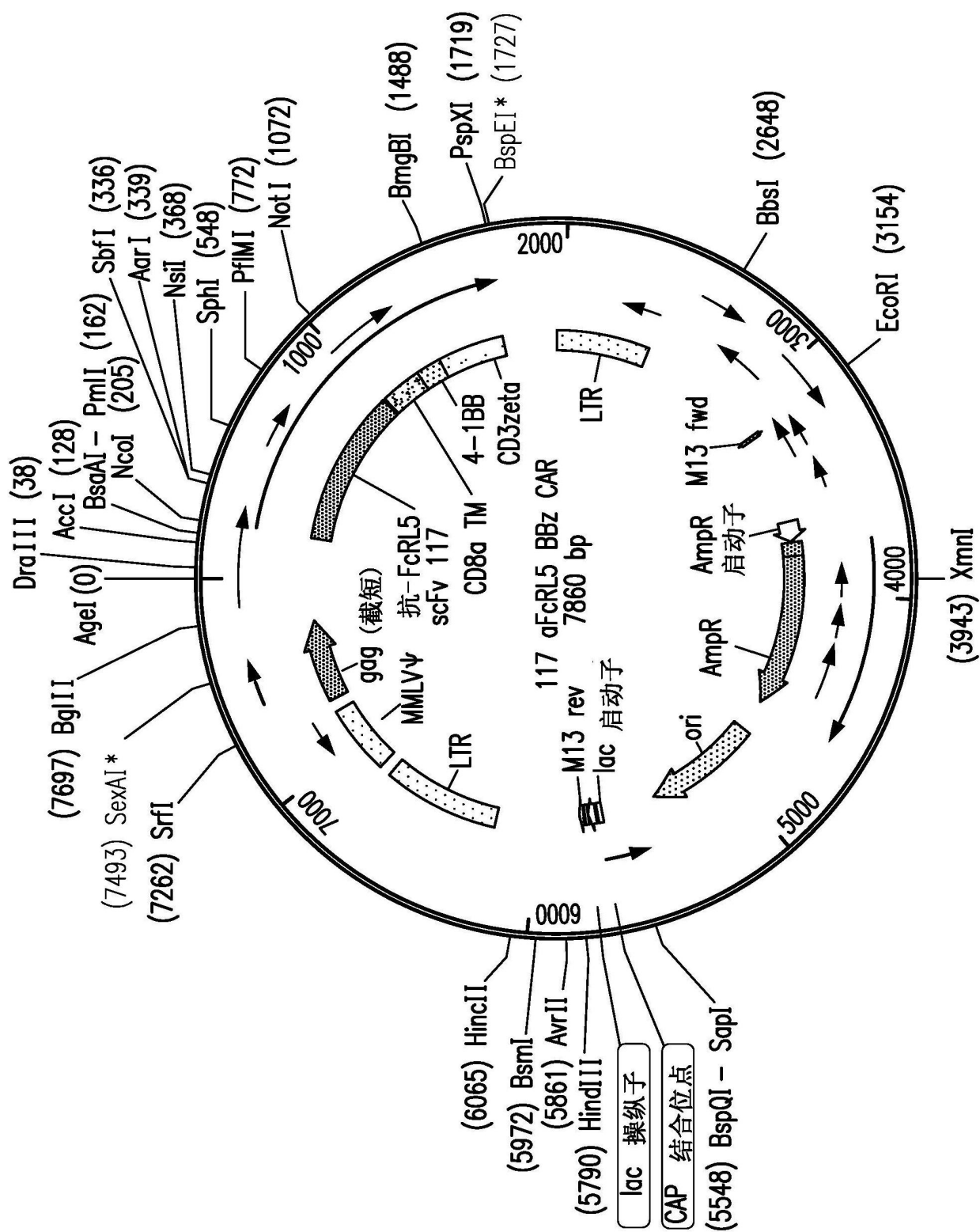


图16

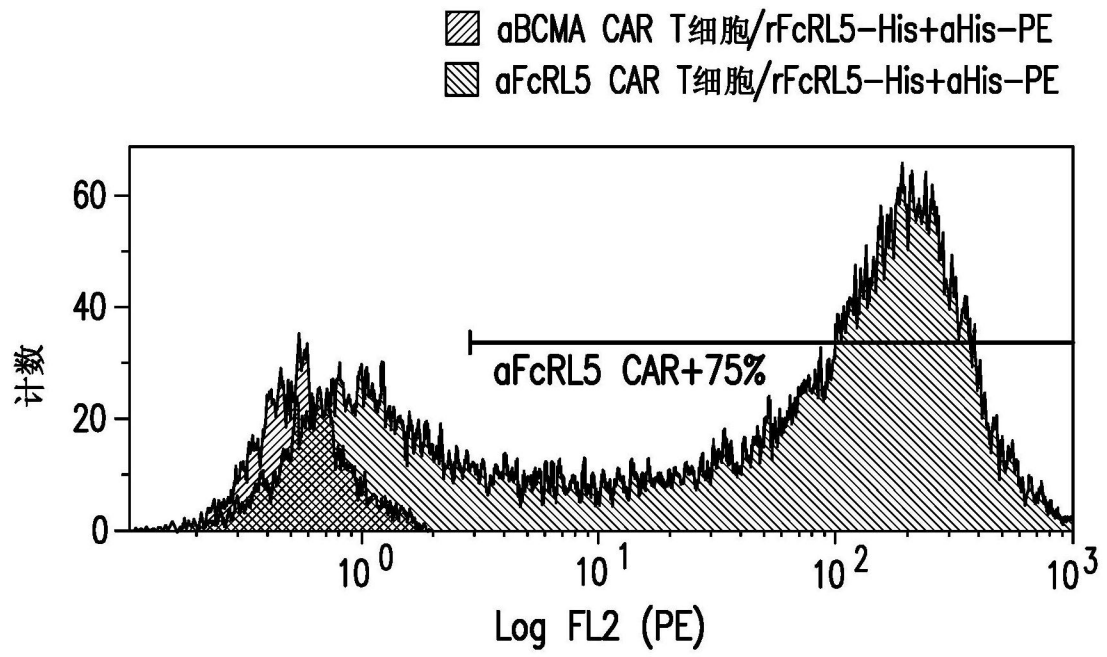


图17



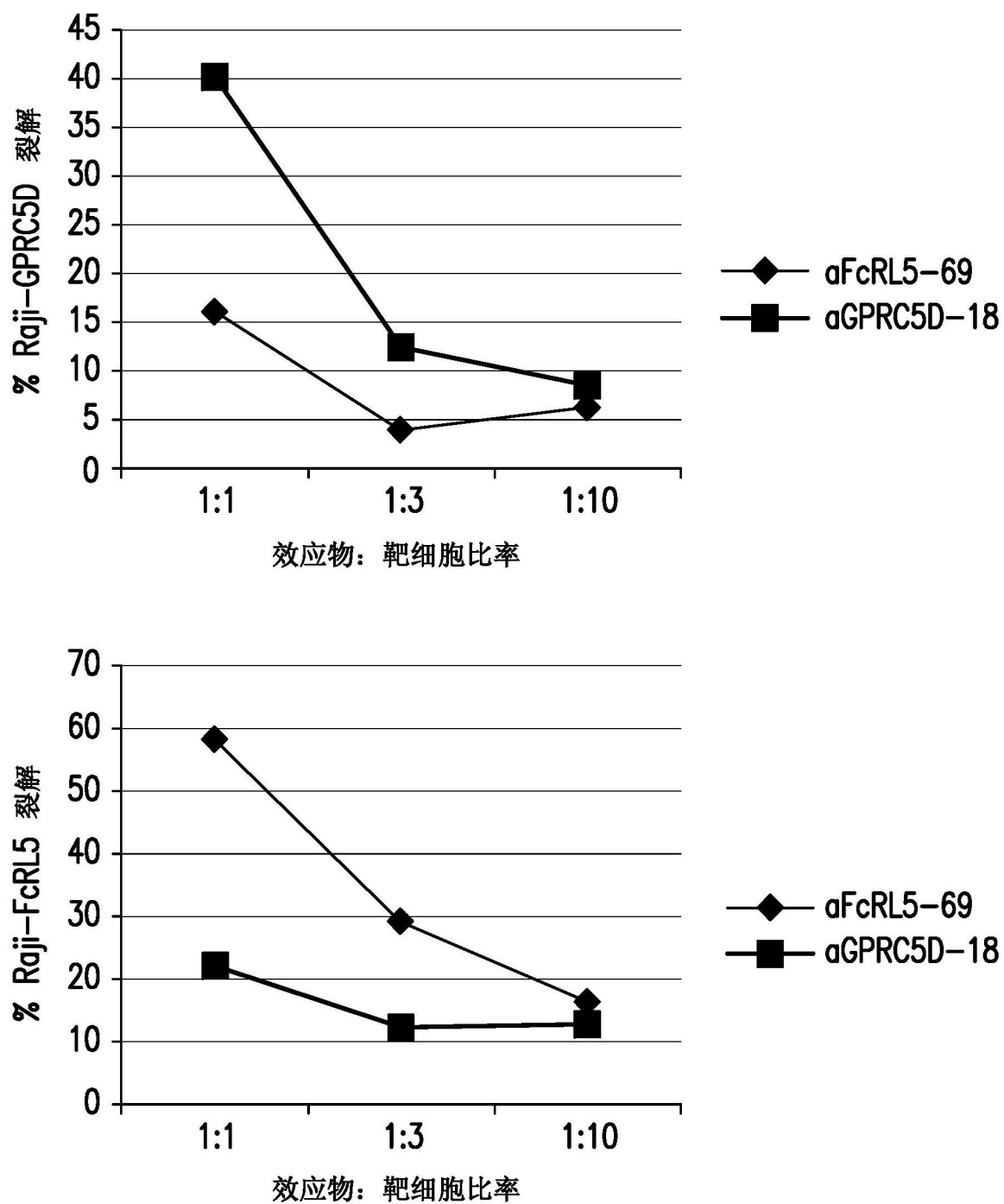


图18

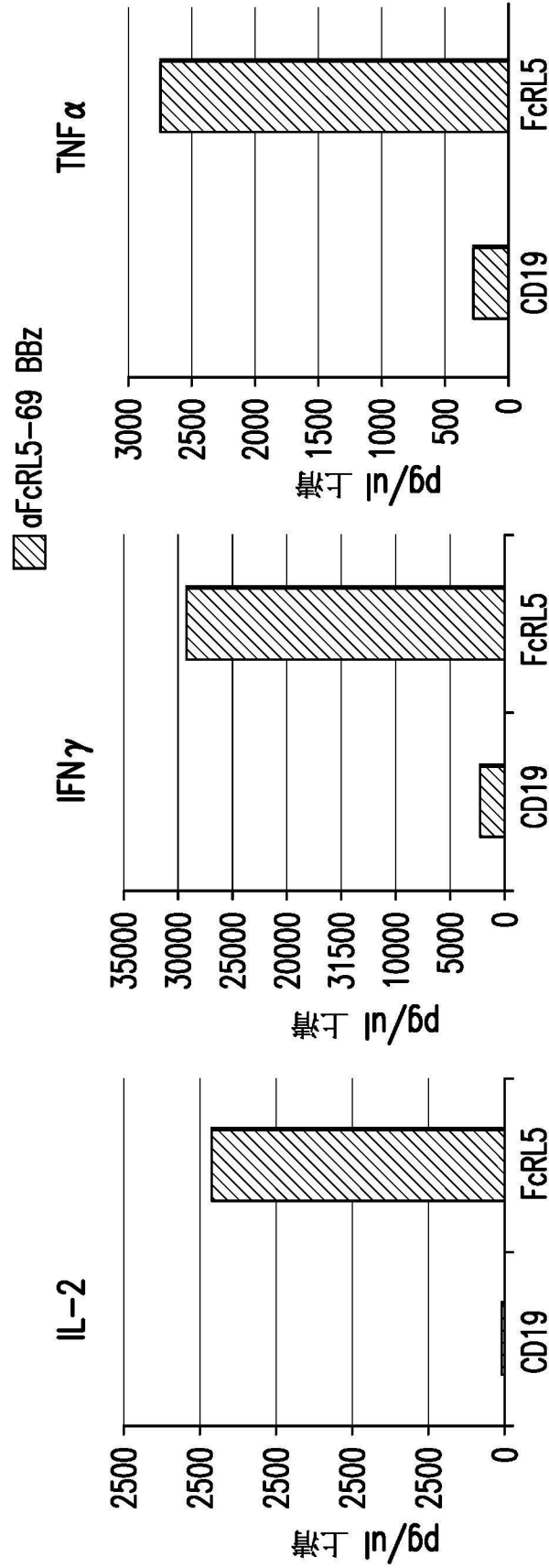


图19

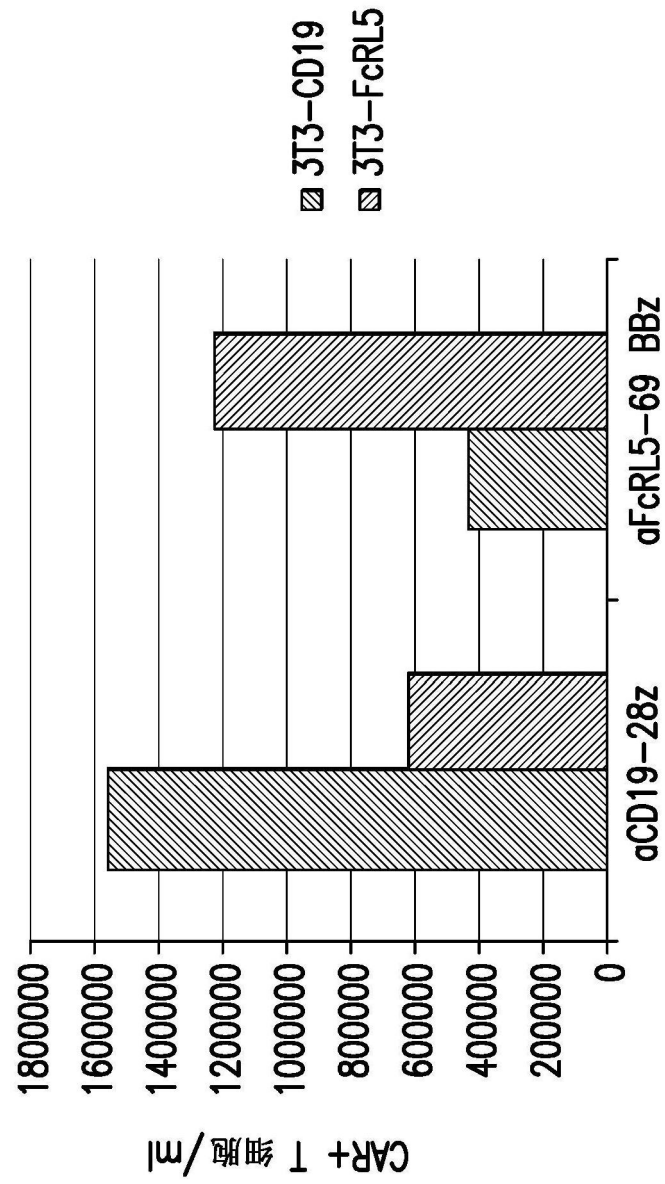


图20

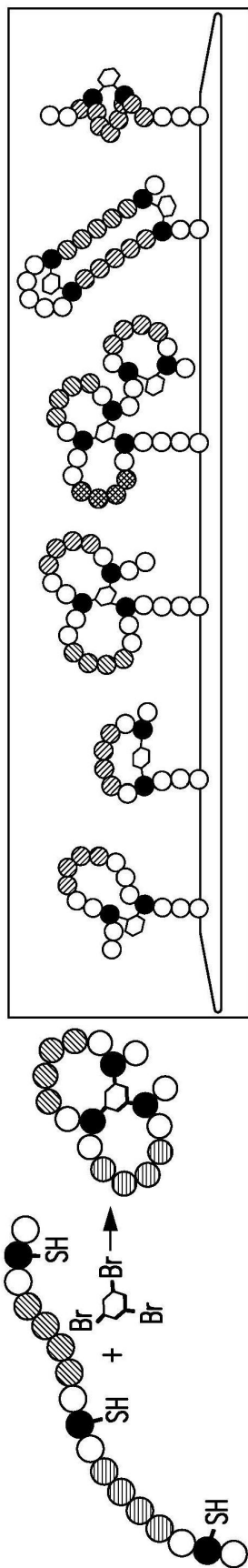


图21

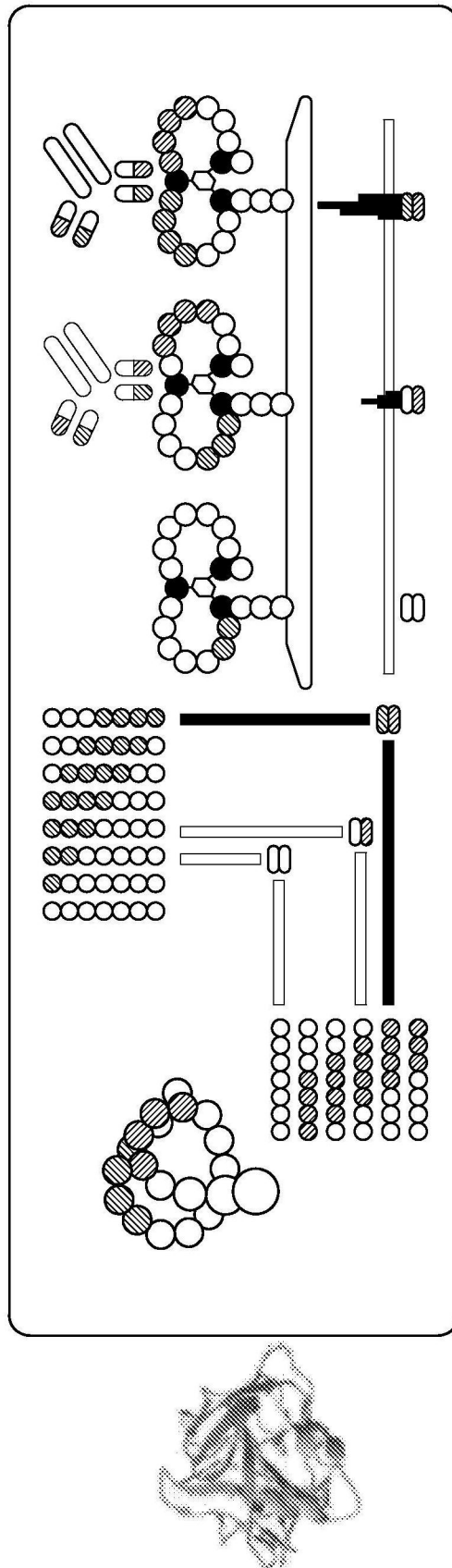


图22

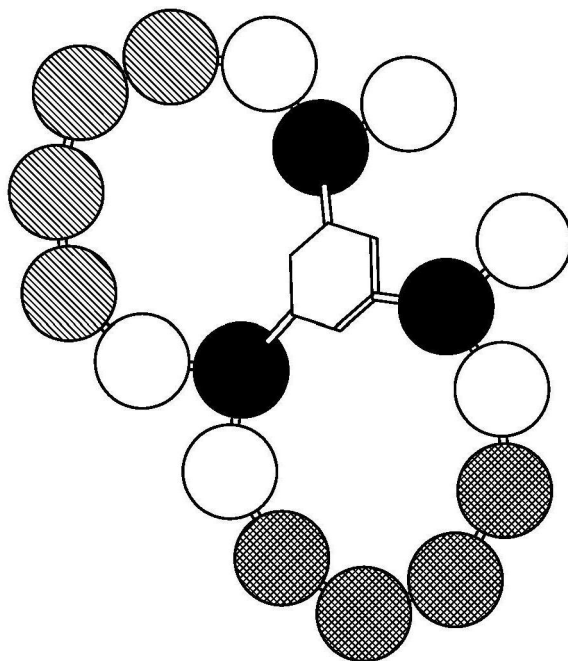


图23

环 1	环 2	ELISA
CMDYDFKVKLSSERERCWAIGCIFAELLTSEPC		-0.01
CMDYDFKVKLSSERERCCIFAELLTSEPIFHCC		0.79
CMDYDFKVKLSSERERCELLTSEPIFHCRQEDC		1.21
CMDYDFKVKLSSERERCSEPIFHCRQEDIKTSC		0.36
CFKVKLSSERERVEDLCWAIGCIFAELLTSEPC		0.17
CFKVKLSSERERVEDLCCIFAELLTSEPIFHCC		1.19
CFKVKLSSERERVEDLCELLTSEPIFHCRQEDC		1.24
CFKVKLSSERERVEDLCSEPIFHCRQEDIKTSC		0.56
CLSSERERVEDLFEYECWAIGCIFAELLTSEPC		0.61
CLSSERERVEDLFEYECIFAELLTSEPIFHCC		1.21
CLSSERERVEDLFEYECCELLTSEPIFHCRQEDC		<b>1.41</b>
CLSSERERVEDLFEYECSEPIFHCRQEDIKTSC		0.58
CRERVEDLFEYEGCKVCWAIGCIFAELLTSEPC		0.10
CRERVEDLFEYEGCKVCCIFAELLTSEPIFHCC		0.83
CRERVEDLFEYEGCKVCELLTSEPIFHCRQEDC		1.21
CRERVEDLFEYEGCKVCSEPIFHCRQEDIKTSC		-0.02

图24A

	WAIGCIFAELLTSEP	CIFAELLTSEPIFHC	ELLTSEPIFHCQED	SEPIFHCQEDIKTS	环 2
MDYDFKVKLSSERER	-0.01	0.79	1.21	0.36	
FKVKLSSERERVEDL	0.17	1.19	1.24	0.56	
LSSERERVEDLFEYE	0.61	1.21	1.41	0.58	
RERVEDLFEYEGCKV	0.10	0.83	1.21	-0.02	
环 1					

图24B

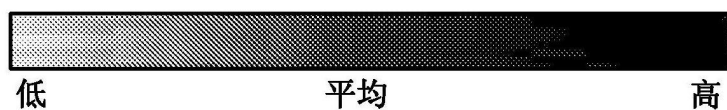


图24C

	WAIGCIFAELLTSEP	CIFAELLTSEPIFHC	ELLTSEPIFHCQED	SEPIFHCQEDIKTS
MDYDFKVKLSSERER	0.0	0.79	1.21	0.36
FKVKLSSERERVEDL	0.17	1.19	1.24	0.56
LSSERERVEDLFEYE	0.61	1.21	1.41	0.58
RERVEDLFEYEGCKV	0.10	0.83	1.21	-0.02

图24D

赫赛汀, MAT限度:0.74



图25



ET200-104最大值, MAT限度:0.66



图26

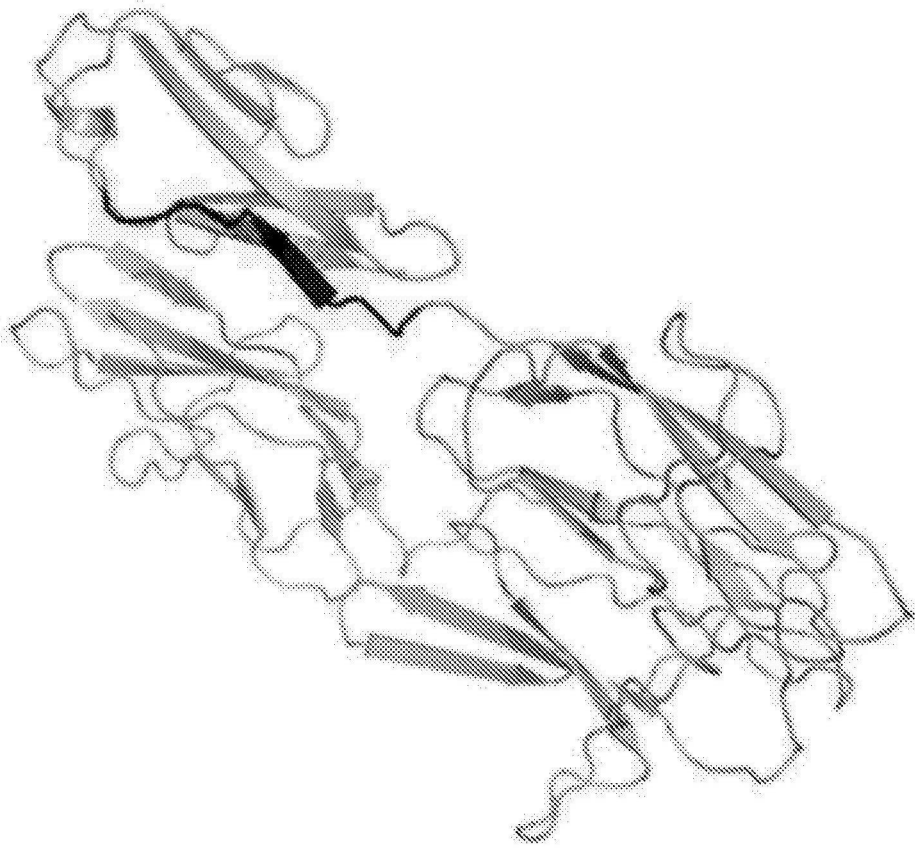


图27