201945013

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201945013 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：108110699 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.： *A61K35/17 (2015.01)* *A61K39/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C07K16/28 (2006.01)*
C07K16/46 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/27 美國 62/648,880
2018/03/27 美國 62/648,888

(71)申請人：美商西雅圖免疫公司 (美國) SYSTIMMUNE, INC. (US)
美國
大陸商四川百利藥業有限責任公司 (中國大陸) SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO. LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：朱義 ZHU, YI (CN)；奧爾森 歐勒 OLSEN, OLE (CA)；哈利利 賈汗 KHALILI, JAHAN (US)；夏 冬 XIA, DONG (US)；耶利曼 大衛 JELLYMAN, DAVID (GB)；貝科娃 卡特里娜 BYKOVA, KATRINA (US)；盧梭 安妮瑪麗 ROUSSEAU, ANNE-MARIE (US)；王 宇燕 WANG, YUYAN (US)；高 澤人 GAO, ZEREN (US)；黃 輝 HUANG, HUI (CA)；蘆荻 史蒂芬K LUNDY, STEVEN K. (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：27 共 148 頁

(54)名稱

製備和使用引導及導航控制蛋白之方法

(57)摘要

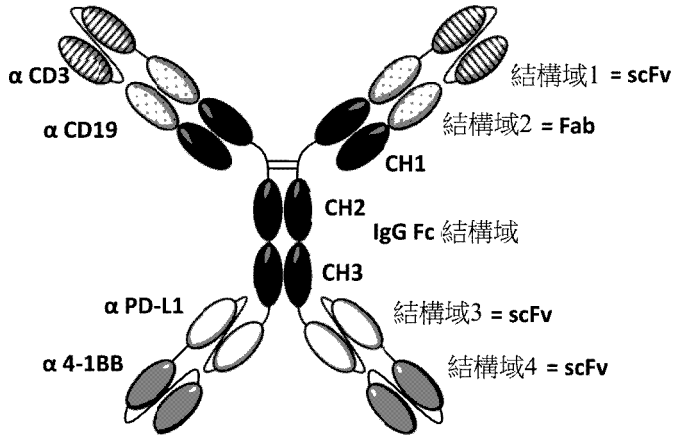
本申請案提供用於產生治療組合物之方法。在一個實施例中，該方法包括以下步驟：提供包含細胞毒性細胞之細胞材料，用第一 GNC 蛋白質培養該細胞材料以提供活化細胞組合物，其中該活化細胞組合物包含第一治療細胞，及調配該活化細胞組合物以提供治療組合物，其中該治療組合物實質上不含外來的病毒及非病毒 DNA 或 RNA。該第一 GNC 蛋白質包含第一細胞毒性結合部分及第一癌症靶向部分，其中該第一細胞毒性結合部分具有對第一細胞毒性細胞受體之特異性且經配置以經由與該第一細胞毒性細胞受體結合來活化該第一細胞毒性細胞，且其中該第一癌症靶向部分具有對第一癌細胞受體之特異性。該第一治療細胞包含該第一 GNC 蛋白質，其經由與該第一細胞毒性細胞受體的結合相互作用結合至該細胞毒性細胞。

The application provides methods for generating a therapeutic composition. In one embodiment, the method includes the steps of providing a cell material comprising a cytotoxic cell, incubating the cell material with a first GNC protein to provide an activated cell composition, wherein the activated cell composition comprises a first therapeutic cell, and formulating the activated cell composition to provide a therapeutic composition, wherein the therapeutic composition is substantially free of exogenous viral and non-viral DNA or RNA. The first GNC protein comprises a first cytotoxic binding moiety and a first cancer targeting moiety, wherein the first cytotoxic binding moiety has a specificity to a first cytotoxic cell receptor and is

configured to activate the first cytotoxic cell through the binding with the first cytotoxic cell receptor, and wherein the first cancer targeting moiety has a specificity to a first cancer cell receptor. The first therapeutic cell comprises the first GNC protein bound to the cytotoxic cell through the binding interaction with the first cytotoxic cell receptor.

指定代表圖：

第1圖. GNC蛋白質，其在抗體結構中包含具有對CD19陽性細胞之靶向特異性的四個抗原特異性結合結構域。



【發明說明書】

【中文發明名稱】製備和使用引導及導航控制蛋白之方法

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

【技術領域】

【0001】 本申請案主張2018年3月27日申請的美國臨時專利申請案第62648888號及2018年3月27日申請的美國臨時專利申請案第62648880號之申請日權益，其全部揭示內容係以引用方式明確併入本文。

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

【先前技術】

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

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

【0004】 由於腫瘤逃避藉由免疫系統識別的機制持續得以更好地理解，最近已出現靶向該等機制之新治療模態。在 2011 年 3 月 25 日，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration 中介 FDA)批准依匹單抗注射(Yervoy, Bristol-Myers Myers Squibb)用於治療不可切除的或轉移性黑素瘤。Yervoy 結合至活化 T 細胞上表現的細胞毒性 T-淋巴細胞相關聯蛋白質 4(CTLA-4)且阻斷 CTLA-4 與抗原呈遞細胞上之 CD80/86 之相互作用，進而阻斷負或抑制信號透過 CTLA-4 遞送至 T 細胞中，引起抗原特異性 T 細胞之重新活化，從而在許多患者中導致腫瘤之根除。幾年後，在 2014 年，FDA 批准的 Keytruda（派姆單抗，Merck）及 Opdivo（納武單抗，Bristol-Myers Squibb)用於治療晚期黑素瘤。該等單株抗體結合至在活化及/或耗盡的 T 細胞上表現的 PD-1 且阻斷 PD-1 與腫瘤上表現的 PD-L1 之相互作用，進而消除抑制信號透過 PD-1 進

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

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

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

【0006】 利用嵌合抗原受體 T 細胞(chimeric antigen receptor T cell 中介 CAR-T)之授受性細胞療法係用於治療癌症的另一有前景免疫療法。CAR-T 療法之臨床成功已揭露患有 CD19 陽性、治療難治性 B

細胞惡性腫瘤之患者的耐久完全緩解及延長的存活(Gill及June 2015)。然而，與個別化及遺傳修飾CAR-T免疫療法之製造相關聯的成本及複雜性已將其產生及使用限制於用於治療相對小數量的患者之專業中心。亦稱為細胞介素風暴的細胞介素釋放症候群(cytokine release syndrome中介CRS)，係在工程化CAR-T細胞之輸注之後的主要不利效應(Bonifant、Jackson等人2016)。在許多情況下，CRS之發病及嚴重程度似乎是對患者為個人特異性的。緩和CRS之當前選擇主要地集中在快速反應及管理護理，因為在T細胞輸注之前控制CRS之選擇是有限的。

【0007】 儘管現已明確建立對CD19陽性B細胞惡性腫瘤為特異性的CAR-T療法之功效，但CAR-T療法針對實體腫瘤之功效迄今為止尚未得到明確證明。當前，許多臨床試驗正在進行中以探究用於CAR-T療法之各種實體腫瘤相關聯抗原(tumor-associated antigen中介TAA)。T細胞低效地轉運至腫瘤中、免疫抑制腫瘤微環境、次最佳抗原識別特異性、及缺乏對治療有關不利事件之控制當前係視為實體腫瘤CAR-T療法中之主要障礙(Li、Li等人，2018)。管控治療效應以及CAR-T細胞輸注之前及之後的任何不利效應之選擇是有限的。

【發明內容】

【0008】 本申請案尤其提供用於產生含有引導及導航控制(guidance and navigation control中介GNC)蛋白質之治療組合物的方法、用於使用引導及導航控制(GNC)蛋白質治療癌症病狀之方法、及含有GNC蛋白質或具有以GNC蛋白質修飾(或結合)的細胞毒性細胞之治療細胞的治療組合物。

【0009】 在一個態樣中，本申請案提供治療組合物。在一個實施例中，治療組合物包含細胞毒性細胞、GNC蛋白質、及治療細胞。治療細胞包含經由與細胞毒性細胞受體的結合相互作用結合至細胞毒性細胞的GNC蛋白質，且治療細胞組合物係實質上不含外來病毒及非病毒DNA及RNA。

【0010】 在一個實施例中，治療組合物可進一步包含第二GNC蛋白質、第二治療細胞、或其組合，其中第二治療細胞包含第二GNC蛋白質結合於其上或第一GNC蛋白質及第二GNC蛋白質兩者皆結合於其上的細胞毒性細胞。

【0011】 GNC蛋白質包括細胞毒性結合部分及癌症靶向部分。細胞毒性結合部分具有對細胞毒性細胞受體之結合特異性且經配置以經由與細胞毒性細胞受體的結合來活化細胞毒性細胞。癌症靶向部分具有對癌細胞受體之結合特異性。

【0012】 在一個實施例中，GNC蛋白質包括用於T細胞受體之結合結構域。示例性T細胞受體包括而不限於

CD3、CD28、PDL1、PD1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40L、VISTA、ICOS、BTLA、Light、CD30、NKp30、CD28H、CD27、CD226、CD96、CD112R、A2AR、CD160、CD244、CECAM1、CD200R、TNFRSF25(DR3)、或其組合。在一個實施例中，GNC蛋白質能夠藉由將T細胞結合部分結合至T細胞上之T細胞受體而活化T細胞。在一個實施例中，GNC蛋白質能夠藉由將多個T細胞結合部分結合至T細胞上來活化T細胞。

【0013】 在一個實施例中，GNC蛋白質包括用於NK細胞受體之結合結構域。示例性NK細胞受體包括而不限於用於活化NK細胞之受體，諸如CD16、NKG2D、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS4、KIR3DS1、NKG2C、NKG2E、NKG2H；促效劑受體，諸如NKp30a、NKp30b、NKp46、NKp80、DNAM-1、CD96、CD160、4-1BB、GITR、CD27、OX-40、CRTAM；及拮抗劑受體，諸如KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、NKG2A、NKp30c、TIGIT、SIGLEC7、SIGLEC9、LILR、LAIR-1、KLRG1、PD-1、CTLA-4、CD161。

【0014】 在一個實施例中，GNC蛋白質包括用於巨噬細胞受體之結合結構域。示例性巨噬細胞受體包括而不限於巨噬細胞上之促效劑受體，諸如TLR2、TLR4、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、TREM-1、TREM-2、

ILT-1、ILT-6a、ILT-7、ILT-8、EMR2、Dectin-1、CD69；及拮抗劑受體，諸如 CD32b、SIRPα、LAIR-1、VISTA、TIM-3、CD200R、CD300a、CD300f、SIGLEC1、SIGLEC3、SIGLEC5、SIGLEC7、SIGLEC9、ILT-2、ILT-3、ILT-4、ILT-5、LILRB3、LILRB4、DCIR；及其他表面受體，諸如 CSF-1R、LOX-1、CCR2、FRβ、CD163、CR3、DC-SIGN、CD206、SR-A、CD36、MARCO。

【0015】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包括用於樹狀細胞受體之結合結構域。示例性樹狀細胞受體包括而不限於樹狀細胞上之促效劑受體，諸如 TLR、CD16、CD64、CD40、CD80、CD86、HVEM、CD70；拮抗劑受體，諸如 VISTA、TIM-3、LAG-3、BTLA；及其他表面受體，諸如 CSF-1R、LOX-1、CCR7、DC-SIGN、GM-CSF-R、IL-4R、IL-10R、CD36、CD206、DCIR、RIG-1、CLEC9A、CXCR4。

【0016】 在一個實施例中，GNC 蛋白質可包括 T 細胞結合部分及癌症靶向部分。在一個實施例中，T 細胞結合部分具有對 T 細胞受體之結合特異性，該 T 細胞受體包含 CD3、CD28、PDL1、PDL2、PD1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40L、VISTA、ICOS、BTLA、Light、CD30、CD27、或其組合。在一個實施例中，癌症靶向部分具有對癌細胞受體之結合特異性。在一個實施例中，該癌細胞受體可包括

BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2，如迄今發現的腫瘤相關聯抗原或其組合。

【0017】 在一個實施例中，GNC蛋白質對T細胞及腫瘤細胞之表面分子具有多特異性抗原結合活性。在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質包含用於T細胞活化受體之結合結構域、用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域、用於免疫查核點受體之結合結構域、及用於T細胞共刺激受體之結合結構域。

【0018】 在一個實施例中，用於腫瘤相關聯抗原之結合結構域不相鄰於用於T細胞共刺激受體之結合結構域。在一個實施例中，用於T細胞活化受體之結合結構域相鄰於用於腫瘤相關聯抗原(tumor associated antigen；TAA)之結合結構域。

【0019】 T細胞活化受體可包括而不限於CD3。T細胞共刺激受體可包括而不限於4-1BB、CD28、OX40、GITR、CD40L、ICOS、Light、CD27、CD30、或其組合。免疫查核點受體可包括而不限於PD-L1、PD-1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、BTLA、VISTA、PDL2、或其組合。

【0020】 腫瘤相關聯抗原(TAA)可包括而不限於ROR1、CD19、EGFRVIII、BCMA、CD20、CD33、

CD123、CD22、CD30、CEA、HER2、EGFR、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、或其組合。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 ROR1。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 CD19。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原可為 EGFRVIII。

【0021】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質可為抗體或抗體單體或其片段。在一個實施例中，GNC 蛋白質可為三特異性抗體。在一個實施例中，GNC 蛋白質可為四特異性抗體。在一個實施例中，GNC 蛋白質包括 Fc 結構域或其片段。可使用來自抗體之任何 Fc 結構域。示例性 Fc 結構域可包括來自 IgG、IgA、IgD、IgM、IgE、或其片段或組合的 Fc 結構域。Fc 結構域可為天然的或工程化的。在一個實施例中，Fc 結構域可含有抗原結合位點。

【0022】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包含雙特異性抗體、三特異性抗體、四特異性抗體、或其組合，在 GNC 蛋白質上產生多至八個結合基元。本文揭示抗體、抗體單體、其抗原結合片段之實例。在一個實施例中，GNC 蛋白質可包括具有兩個重鏈及兩個輕鏈之免疫球蛋白 G(IgG)部分，及至少兩個共價地連接至重鏈或輕鏈之 C 末端或 N 末端的 scFv 部分。IgG 部分可對 scfv 部分提供穩定性，且三特異性 GNC 蛋白質可具有用於結合 T 細胞上之表面分子的兩個部分。

【0023】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質可為抗體。在一個實施例中，腫瘤相關聯抗原包含ROR1、CD19、或 EGRFVIII。在一個實施例中，T細胞活化受體包含 CD3 且用於 CD3 之結合結構域可經由連接子連接至用於腫瘤相關聯抗原(TAA)的結合結構域以形成 CD3-TAA 對。在一個實施例中，IgG Fc 結構域可中介 CD3-TAA 對及用於免疫查核點受體之結合結構域。在一個實施例中，免疫查核點受體可為 PD-L1。

【0024】 連接子可為共價鍵或肽連接子。在一個實施例中，肽連接子可具有約 2 個至約 100 個胺基酸殘基。

【0025】 在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質具有 N 末端及 C 末端，其自 N 末端至 C 末端串聯地包含用於 CD3 之結合結構域、用於 EGFRVIII 之結合結構域、IgG Fc 結構域、用於 PD-L1 之結合結構域、及用於 41-BB 之結合結構域。在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質具有 N 末端及 C 末端，其自 N 末端至 C 末端串聯地包含用於 4-1BB 之結合結構域、用於 PD-L1 之結合結構域、IgG Fc 結構域、用於 ROR1 之結合結構域、及用於 CD3 之結合結構域。在一個實施例中，引導及導航控制(GNC)蛋白質具有 N 末端及 C 末端，其自 N 末端至 C 末端串聯地包含用於 CD3 之結合結構域、用於 CD19 之結合結構域、IgG Fc 結構域、用於 PD-L1 之結合結構域、及用於 4-1BB 之結合結構域。

【0026】 在一個實施例中，GNC 蛋白質包含具有與 SEQ ID NO. 50、52、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108 及 110 之一同源性百分比的胺基酸。同源性百分比不小於 70%、80%、90%、95%、98%或 99%。

【0027】 在另一態樣中，本申請案提供編碼本案揭示的 GNC 蛋白質或其片段之核酸序列。在一個實施例中，核酸具有與 SEQ ID NO. 49、51、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、及 109 之一同源性百分比。同源性百分比不小於 70%、80%、90%、95%、98%或 99%。

【0028】 在另一態樣中，本申請案提供用於產生治療組合物之方法。在一個實施例中，該方法可包括以下步驟：提供包含細胞毒性細胞之細胞材料，用第一 GNC 蛋白質培養細胞材料以提供活化，及調配活化的細胞組合物以提供治療組合物。活化的細胞組合物含有第一治療細胞。第一治療細胞包含第一 GNC 蛋白質，其經由與第一細胞毒性細胞受體的結合相互作用結合至細胞毒性細胞。治療組合物實質上不含外來的病毒及非病毒 DNA 或 RNA。

【0029】 在一個實施例中，細胞材料可包括或來源於 PBMC。

【0030】 第一 GNC 蛋白質可包括第一細胞毒性結合部分及第一癌症靶向部分。第一細胞毒性結合部分具有對第一細胞毒性細胞受體之特異性且經配置以經由與第一

細胞毒性細胞受體的結合來活化第一細胞毒性細胞。第一癌症靶向部分具有對第一癌細胞受體之特異性。

【0031】 在一個實施例中，該方法可藉由用活化的細胞組合物培養第二GNC蛋白質來重複培養步驟。第二GNC蛋白質包含第二細胞毒性結合部分及第二癌症靶向部分，第二細胞毒性結合部分具有對第二細胞毒性細胞受體之特異性，且第二癌症靶向部分具有對第二癌細胞受體之特異性。活化的細胞組合物包含第二治療細胞，且第二治療細胞包含第二GNC蛋白質，其經由與第二細胞毒性細胞受體的結合相互作用結合至細胞毒性細胞或第一治療細胞。

【0032】 在一個實施例中，第一及第二癌症靶向部分獨立地具有對CD19、PDL1、或其組合之特異性。在一個實施例中，第一及第二細胞毒性結合部分獨立地具有對CD3、PDL1、41BB、或其組合之特異性。

【0033】 該方法可進一步包括藉由用活化的細胞組合物培養另外的GNC蛋白質來重複培養步驟。另外的GNC蛋白質可為第三GNC蛋白質、第四GNC蛋白質等等以提供額外的治療細胞，每一者具有結合至細胞毒性細胞之另外的蛋白質。

【0034】 第一、第二、及另外的GNC蛋白質可為相同的或可為不同的。治療細胞可具有結合於其上的一個GNC蛋白質、多個相同的GNC蛋白質、或多個不同的GNC蛋白質。在一個實施例中，治療細胞可具有結合於

其上的第一GNC蛋白質。在一個實施例中，治療細胞可具有結合於其上的第一GNC蛋白質該第二GNC蛋白質。在一個實施例中，治療細胞可具有結合於其上的第一GNC蛋白質、第二GNC蛋白質及另外的GNC蛋白質。

【0035】 在一個實施例中，治療細胞包含具有至少一個經結合GNC蛋白質之細胞毒性細胞。在一個實施例中，治療細胞包含具有至少10、20、50、100、200、300、400個經結合GNC蛋白質之細胞毒性細胞。

【0036】 治療組合物可包括第一治療細胞、第一GNC蛋白質、細胞毒性細胞、或其組合。在一個實施例中，治療組合物可包括第二治療細胞、第二GNC蛋白質，包含第一治療細胞、第一GNC蛋白質、細胞毒性細胞、或其組合。在一個實施例中，治療組合物可包括另外的GNC蛋白質及另外的治療細胞。

【0037】 在一個實施例中，培養步驟可用於擴張治療細胞。在一個實施例中，擴張該治療細胞可包括用另外的量的GNC蛋白質培養該等治療細胞以提供經擴張細胞群體。在一個實施例中，經擴張細胞群體每ml包含至少10^2、至少10^3、至少10^4、至少10^5、至少10^6、至少10^7、至少10^8、至少10^9、至少10^{10}個細胞。在一個實施例中，經擴張細胞群體包含GNC結合細胞、GNC蛋白質、細胞毒性細胞、或其組合。在一個實施例中，為耗盡PD-1+ T細胞，可將GNC蛋白質添加至重導引對PD-1+ T細胞之殺死的擴張培養物，因此造成PD-1+

耗盡 T 細胞之減少。在一個實施例中，為經由第三代 CAR-T 分離 41BB 介導之共刺激，可將 GNC 蛋白質添加至重導引對於 41BB+ T 細胞之殺死的擴張培養物，從而在諸如治療 CAR-T 細胞之治療細胞中產生控制位準之 41BB 刺激。

【0038】 在一個實施例中，癌症靶向部分具有針對 B 細胞之特異性，且治療組合物實質上不含 B 細胞。因此，本文揭示的方法將活化及純化功能聯合來用於治療細胞，從而允許該等方法產生無 B 細胞之治療組合物，而無需引入任何外來的材料(諸如珠粒)或任何外來的遺傳材料(諸如病毒及非病毒 DNA 或 RNA 載體)。

【0039】 在一個實施例中，在用 GNC 蛋白質培養細胞材料時，GNC 蛋白質與細胞毒性細胞之間的莫耳對細胞比率為至少 300 比 1。

【0040】 在一個實施例中，治療組合物可每 ml 包括至少 10^7 個細胞。

【0041】 在另一態樣中，本申請案提供使用引導及導航控制(GNC)蛋白質以用於癌症治療之方法。在一個實施例中，治療患有癌症之受試者的方法包含提供細胞毒性細胞，將 GNC 蛋白質與該細胞毒性細胞組合以提供治療細胞，視情況擴張該治療細胞以提供經擴張細胞群體，及將該治療細胞或該經擴張細胞群體投與至該受試者。

【0042】 在一個實施例中，該方法包括以下步驟：提供包含細胞毒性細胞之細胞材料，用第一 GNC 蛋白質培養

細胞材料以提供活化細胞組合物，其中該活化細胞組合物包含第一治療細胞，調配該活化細胞組合物以提供治療組合物，其中該治療組合物實質上不含外來的病毒及非病毒DNA或RNA，及將該治療組合物投與至該受試者。

【0043】 在一個實施例中，該方法可進一步包括以下步驟：用該活化細胞組合物培養第二GNC蛋白質以提供進一步包含第二治療細胞之活化細胞組合物。在一個實施例中，該方法可進一步包括以下步驟：用該活化細胞組合物培養另外的GNC蛋白質以提供進一步包含另外的治療細胞之活化細胞組合物。

【0044】 在一個實施例中，該方法可進一步包含在提供該細胞毒性細胞之前自末梢血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)分離該細胞毒性細胞。在一個實施例中，該方法可進一步包含自血液分離該等末梢血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)。在一個實施例中，血液係來自該受試者。在一個實施例中，血液不來自該受試者。在一個實施例中，該等細胞毒性細胞可來自處於治療的患者或諸如全適輸血者之不同個體。

【0045】 在一個實施例中，該細胞毒性細胞可為自體T細胞、異體反應性T細胞、或全適供應者T細胞(universal donor T cell)。在一個實施例中，當使用自體供體T細胞以便防止污染癌細胞之輸注時，可將GNC蛋白質添加至重導引對腫瘤抗原之殺死的擴張培養

物，示例性腫瘤抗原可包括 B 細胞惡性腫瘤之 CD19、乳癌之 Epcam、黑素瘤之 MCP1。

【0046】 在一個實施例中，該方法包括以下步驟：提供來自該受試者之血液，自該血液分離末梢血液單核細胞(PBMC)，自該 PBMC 分離細胞毒性細胞，將 GNC 蛋白質與該細胞毒性細胞組合以提供治療細胞，視情況擴張該治療細胞以提供經擴張細胞群體，及將該治療細胞或該經擴張細胞群體投與至該受試者。

【0047】 在一個實施例中，該方法進一步包含在將該治療組合物投與至該受試者之後投與另外的 GNC 蛋白質至該受試者。在一個實施例中，該細胞毒性細胞可包括 CD3+ T 細胞、NK 細胞、或其組合。

【0048】 在一個實施例中，該分離該細胞毒性細胞包含分離細胞毒性細胞之至少一個子群體以提供該等治療 T 細胞。在一個實施例中，細胞毒性細胞之該子群體包含 CD4+細胞、CD8+細胞、CD56+細胞、CD69+細胞、CD107a+細胞、CD45RA+細胞、CD45RO+細胞、CD2+細胞、CD178+細胞、Granzyme+細胞、或其組合。

【0049】 在一個實施例中，該將 GNC 蛋白質與該細胞毒性細胞組合包含將該 GNC 蛋白質用該細胞毒性細胞培養約 2 小時至約 14 天、約 1 天至約 7 天、約 8 小時至約 24 小時、約 4 天至約 7 天、或約 10 天至約 14 天之時

間段。在一個實施例中，培養時期可為多於 14 天。在一個實施例中，培養週期可小於 2 小時。

【0050】 在一個實施例中，該 GNC 蛋白質與該細胞毒性細胞之間的莫耳對細胞比率為至少 600 比 1、500 比 1、400 比 1、300 比 1、200 比 1、100 比 1、或 1 比 1。在一個實施例中，該 GNC 蛋白質與該細胞毒性細胞之間的莫耳對細胞比率為約 1 比 1、10 比 1、100 比 1、或至約 1000 比 1 的比率。

【0051】 在一個實施例中，該方法可進一步包含在投與步驟之後評估治療功效。在一個實施例中，評估治療功效包括檢查癌症之一或多個生物標誌物，監視治療細胞之壽命，或其組合。在一個實施例中，評估治療功效包含檢查癌症之一或多個生物標誌物，監視治療細胞之壽命，或其組合。在一個實施例中，生物標誌物包含腫瘤抗原，釋放細胞介素例如 γ 干擾素、IL-2、IL-8，及/或化學激活素，及/或各種細胞類型例如 CD69、PD-1、TIGIT 之表面上的 CD 標誌物，及/或藉由腫瘤在死亡時釋放至血流中之突變核酸，循環腫瘤細胞及其相關聯核酸，或胞外體相關聯核酸，寄主炎性中介蛋白，或腫瘤源性分析物，或其組合。在一個實施例中，該生物標誌物包含腫瘤抗原、腫瘤相關聯細胞凋亡主體、小分子代謝物、細胞介素之釋放、淋巴細胞表面標誌物表現、磷酸化/去磷酸化傳訊分子、轉錄因子、或其組合。

【0052】 本文揭示的方法不含用 DNA 載體或病毒載體轉染細胞毒性細胞之步驟。在一個實施例中，治療細胞或經擴張細胞群體實質上不含 DNA 載體或病毒載體。

【0053】 該方法可用以治療罹患癌症之人類受試者。在一個實施例中，癌症包含表現以下各項之細胞：ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、BCMA、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、CD19，如迄今鑑別的腫瘤相關聯抗原或其組合。在一個實施例中，該方法可用以治療哺乳動物。

【0054】 各種癌症可使用本文揭示的方法來治療。示例性癌症包括而不限於乳癌、結腸直腸癌、肛門癌、胰腺癌、膽囊癌、膽管癌、頭頸癌、鼻咽癌、皮膚癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、尿道癌、肺癌、非小肺細胞癌、小細胞肺癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、神經胚細胞瘤、食道癌、胃癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、眼癌、肉瘤、骨癌、白血病、骨髓瘤或淋巴瘤。

【0055】 在一個實施例中，該方法可進一步包括在將該治療細胞或該經擴張細胞群體投與至該受試者之後投與有效量之治療劑。在一個實施例中，治療劑包含單株抗體、化療劑、酶、蛋白質、共刺激劑、或其組合。在一個實施例中，共刺激劑經配置以增加該受試者中細胞毒性細胞之量。

【0056】 本申請案進一步提供包含有效濃度之 GNC 蛋白質的溶液。在一個實施例中，溶液為處於治療下的受試者中之血漿。在一個實施例中，溶液包括 GNC 蛋白質結合細胞。在一個實施例中，溶液包括包含 GNC 蛋白質之 GNC 群集，結合至 GNC 蛋白質之 T 細胞結合部分的 T 細胞，且癌細胞係結合至 GNC 蛋白質之癌症靶向部分。

【0057】 本申請案之目標及優點將自以下本申請案之較佳實施例之詳細說明結合隨附圖式而變得明顯。

【圖式簡單說明】

【0058】 本揭示內容之前述及其他特徵將自以下描述及隨附申請專利範圍結合隨附圖式而變得更全面明顯的。應理解，該等圖式僅描繪根據本揭示內容佈置之若干實施例，且因此不視為其範疇之限制，本揭示內容將經由使用隨附圖式而描述為具有另外的特性及細節，圖式中：

【0059】 第 1 圖展示 GNC 蛋白質，其在抗體結構中包含具有對 CD19 陽性細胞之靶向特異性的四個抗原特異性結合結構域；

【0060】 第 2 圖展示四特異性 GNC 抗體在 T 細胞與腫瘤細胞之間介導多特異性結合；

【0061】 第 3 圖為比較用於 GNC-T 細胞療法(左)及 CAR-T 細胞療法(右)之製造製程的流程圖；

【0062】 第 4 圖為展示用於製備 GNC 活化的治療細胞組合物的細胞材料之來源的圖表；

【0063】 第5圖為展示用於製備GNC活化的治療組合物之選定T細胞之來源的圖表；

【0064】 第6圖為展示GNC活化的治療性T細胞組合物之製備的圖表；

【0065】 第7圖為展示用於製備用於GNC-T細胞療法之第一GNC活化T細胞的培養及調配步驟的圖表；

【0066】 第8圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導自PBMC之IL-2分泌；

【0067】 第9圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導自PBMC之顆粒酶B分泌；

【0068】 第10圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導活化標誌物CD69在CD4+ T細胞上之表現；

【0069】 第11圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導活化標誌物CD69在CD8+ T細胞上之表現；

【0070】 第12圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導活化標誌物CD69在CD56+ NK細胞上之表現；

【0071】 第13圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD4+ T細胞上之表現；

【0072】 第14圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD8+ T細胞上之表現；

【0073】 第15圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD56+ NK細胞上之表現；

【0074】 第16圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)活化CD3+ T細胞以增殖；

【0075】 第17圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)活化CD3+ T細胞以分泌γ干擾素；

【0076】 第18圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)活化初始CD8+/CD45RA+ T細胞以增殖；

【0077】 第19圖展示GNC蛋白質(SI-35E類)活化初始CD8+/CD45RA+ T細胞以分泌γ干擾素；

【0078】 第20圖展示在6孔G-Rex板中隨時間的GET細胞生長之影像；

【0079】 第21圖展示製備如本發明所揭示的治療組合物之示例性製程(A)，及在融化之後PBMC、GET、及GNC-T細胞之細胞生存力(B)；

【0080】 第22圖展示以下者的流式細胞術分析之結果：22A，PBMC源性、第一GNC (SI-38E17)活化的治療細胞組合物(產品A)，及22B，第二GNC (SI-38E17)修飾的治療細胞組合物(產品B)；

【0081】 第23圖展示在融化之後GET細胞及來自G-Rex 100M生物反應器的經調配GNC-T細胞之GNC-T治療細胞組合物；

【0082】 第24圖展示藉由使用GNC(SI-35E類)處理的PBMC細胞進行的CHO-ROR1細胞之RTCC之結果；

【0083】 第25圖展示PBMC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞隨時間在殺死前驅B細胞白血病Kasumi方面之動力學；

【0084】 第26圖展示藉由使用PMBC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞殺死Nalm-6、MEC-1、Daudi、及Jurkat細胞之功效；及

【0085】 第27圖展示在摻入(spike-in)模型中藉由使用PBMC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞殺死Nalm-6、MEC-1、Daudi、及Jurkat白血病細胞。

【實施方式】

【0086】 在以下詳細說明中，參考隨附圖式，其形成本文之一部分。在圖式中，除非上下文另外指定，否則類似符號典型地標示類似的組分。描述在詳細說明、圖式、及申請專利範圍中的說明性實施例不意謂為限制性的。可使用其他實施例，且可做出其他改變，而不脫離本文提出的標的之精神或範疇。易於理解的是，如本文大體上描述及圖式中說明的本揭示內容之態樣可以多種不同的配置來佈置、替代、組合、分離、及設計，其全部明確地涵蓋在本文中。

【0087】 在一個實施例中，引導導航控制(GNC)蛋白質係藉由其多個抗原特異性結合結構域(AgBD)之組合物及藉由其經由結合 T 細胞及腫瘤細胞上之多個表面分子而導引 T 細胞(或其他效應細胞)至癌細胞(或其他靶細胞，諸如旁觀者抑制細胞)之能力來表徵。在一個實施例中，GNC 蛋白質由部分 1 及部分 2 構成，該部分 1 用於結合 T 細胞上之至少一個表面分子，且該部分 2 用於結合癌細胞上之至少一個表面抗原，如表 1A 所示。第 1 圖展示示例性四特異性 GNC 抗體之結構，該示例性四特異性 GNC 抗體包含 AgBD 以用於結合至表現 CD3、PD-L1、及/或 4-1BB 之 T 細胞及表現 CD19 之靶 B 細胞，如第 2 圖中所說明。

【0088】 在 T 細胞療法中，細胞毒性 T 細胞係藉由 T 細胞受體複合蛋白質調節，以及經由其表面上之促效劑受體或拮抗劑受體的共刺激傳訊蛋白質來調節。為調節該傳訊，以及 T 細胞與癌細胞之間的相互作用，多個 AgBD 可分別由部分 1 及部分 2 構成。可藉由部分 1 及 2 中的促效及拮抗結合結構域靶向的分子之實例展示在表 1 中。在一個實施例中，GNC 蛋白質可具有至少一個連接子以連接部分 1 及部分 2。在一個示例性 GNC 蛋白質中，任何連接子分子可用於在活體外或活體內藉由使用 DNA/RNA 之互補連接子或蛋白質-蛋白質相互作用將兩個或更多個 AgBD 連接在一起，該等相互作用包括但不限於生物素-抗生物素蛋白、白胺酸-拉鍊、及任何雙雜

合體陽性蛋白質之彼相互作用。在一些實施例中，連接子可為抗體主鏈結構或抗體片段，使得GNC蛋白質及GNC抗體可具有相同的含義，例如第1圖中之示例性四特異性GNC抗體之結構。

【0089】 GNC蛋白質或抗體能夠活體內或離體地經由多個AgBD之結合功能導引T細胞至癌細胞(第2圖)。T細胞可來源於相同患者或不同個體，且癌細胞可在活體內、活體外、或離體存在。提供於本申請案中之實例賦能GNC蛋白質作為T細胞療法，亦即，GNC-T細胞療法中之啟始劑(prime agent)以用於在授受性轉移之前離體活化及控制細胞毒性T細胞。

【0090】 本申請案係關於製備GNC活化的治療細胞組合物之方法。多個AgBD可歸因於其分別與T細胞及癌細胞之界面分成部分1及部分2(表1)。具有兩個AgBD之GNC蛋白質可同時結合至諸如T細胞上之CD3的表面分子及諸如腫瘤細胞上之ROR1的腫瘤抗原以用於重導引T細胞至腫瘤細胞。

【0091】 第三AgBD、例如特異地結合至41BB的AgBD之添加可幫助增強抗CD3誘導之T細胞活化，因為41BB為共刺激因子且結合刺激其對活化T細胞之促效劑活性。第四AgBD、例如特異地結合至腫瘤細胞上之PD-L1的AgBD至GNC蛋白質之添加可阻斷腫瘤細胞上之PD-L1的抑制路徑，或該抑制路徑係經由其結合至T細胞上之PD-1來介導。

【0092】 在一些實施例中，利用該等基本原則，GNC蛋白質係構造來獲得特定而言用於結合不等數量之 T 細胞拮抗劑及促效劑的多個 AgBD，不僅重導引活化 T 細胞至腫瘤細胞而且控制其活體內活性(表 2)。因此，在一些實施例中，GNC 蛋白質可為雙特異性、三特異性、四特異性、五特異性、六特異性、七特異性、或八特異性蛋白質。

【0093】 在一個實施例中，本申請案係關於 GNC-T 細胞療法，其中 GNC 蛋白質係用於在授受性轉移之前離體擴張 T 細胞(第 3 圖)。自體 T 細胞之離體啟始提供細胞毒性細胞引導及導航控制。例如，末梢血液單核細胞(PBMC)或 PBMC 內的特定類型之細胞群體例如 CD8+、CD45RO+記憶 T 細胞可分離且藉由 GNC 蛋白質離體啟始。該等經擴張細胞毒性細胞可經調配且經由授受性轉移輸注回患者。在活體內攻擊癌症時，另外的 GNC 蛋白質可輸注至患者中以用於管控細胞毒性之功效及壽命。因此，GNC-T 細胞療法不同於基於 GNC 蛋白質之免疫療法，其中 GNC 蛋白質係直接地投與至患者中。然而，GNC-T 細胞療法不排除直接投與 GNC 蛋白質以用於以受控方式管控活體內所輸注細胞毒性細胞之功效。另外的 GNC 蛋白質可促進細胞溶解活性且激勵依賴於 AgBD 之配置的 T 細胞增殖。

【0094】 在一個態樣中，本申請案係關於治療 GNC-T 細胞之產生。與治療 CAR-T 細胞之產生且為與該產生區

別比較，出於比較目的，在第 3 圖中展示其一般過程。在 CAR-T 療法中，例如患者白血球之細胞材料係藉由血球分離收集，且選擇 CD3+ T 細胞之子集並將其活化來促進基因轉移至細胞材料，隨後藉由引入外來材料支架以支援 T 細胞群體來擴張數量，例如，藉由使用抗 CD3/抗 CD28 抗體塗佈珠粒進行。有利地，GNC-T 細胞材料不需要引入用於自患者白血球進行 T 細胞擴張之支架雜質。

【0095】 CAR-T 療法細胞材料必須經歷基因轉移，該基因轉移涉及製備及轉染 CAR-T 載體 DNA，其引起遺傳修飾 T 細胞之基因組。此外，該等經遺傳修飾的 T 細胞可經歷另一輪 T 細胞擴張，之後轉移回患者中。CAR-T 載體 DNA 之隨機整合帶有 T 細胞轉變風險，從而引起初級白血病生成或引入 CAR-T 載體至白血病細胞，從而藉由 CAR 靶抗原之內部螯合作用機制而增加復發風險(Zhang、Liu 等人，2017)。

【0096】 對比而言，GNC-T 細胞療法具有以下優點：不涉及任何載體 DNA 之轉染，因此在授受性轉移之前不存在遺傳修飾之風險，從而提供具有優於現存 CAR-T 療法的顯著優點及技術改良之療法。除 GNC-T 細胞療法不含外來遺傳材料污染及癌症風險的優點之外，GNC-T 細胞療法之功效可在 PBMC 或不同 T 細胞子集被離體啟始及活化時改良，如第 5 圖及第 6 圖所示。類似方法已使用 CAR-T 療法來探查，其中 T 細胞之一些子集之選定

特定比率可轉移回患者(Turtle、Hanafi 等人 2016，Turtle、Hanafi 等人，2016)。

【0097】 在一些實施例中，在細胞擴張之前自細胞材料移除白血病或其他癌細胞可為有益的(第 7 圖)。具有尤其來自 B 細胞惡性腫瘤之循環白血病細胞的患者之 PBMC 可顯著地改變細胞組合物且因此影響最終治療細胞產品之適合性。例如，高位準之循環白血病胚細胞(大於 10% 之 WBC)可在 GNC 介導的細胞擴張之前需要白血病細胞之耗盡。來源於患者的 PBMC 中白血病細胞之百分比可藉由使用細胞份化方法來減少。該等方法可包括涉及以下各項之步驟：密度梯度分離、或免疫螢光細胞分離或螢光活化細胞分選、免疫磁性細胞分離、或微射流流動腔室方法。該等方法可在離心、細胞洗滌、培養、或溫度調節之前或之後。該等方法可利用非細胞底物(磁珠、塑膠、聚合物)，非細胞底物之修飾(蛋白質、抗體、電荷狀態)，抗體處理，多抗體處理，多特異性抗原結合蛋白質及基於細胞表面抗原之細胞偶合。該等方法可使用酶促消化或離子螯合作用、或機械攪拌或細胞容器旋轉。用於減少白血病胚細胞之方法可利用抗體藥物共軛物、或白血病敏化劑。該方法可由該等方法之組合組成。

【0098】 在一個實施例中，為賦能產生用 GNC 蛋白質啟始(或修飾或結合)的治療 T 細胞，產生四特異性抗體且將其用作 GNC 蛋白質。在一個實施例中，四特異性抗體/GNC 蛋白質包含藉由抗體片段連接的 4 個不同結合

結構域以作為其主鏈。一個結合結構域對 T 細胞上之 CD3 為特異性的，第二結合結構域對腫瘤相關聯抗原為特異性的，包括但不限於 ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30，且第三結合結構域及第四結合結構域對兩個相異免疫查核點調節劑為特異性的，該等免疫查核點調節劑諸如 PD-L1、PD-L2、PD-1、OX40、4-1BB、GITR、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、CD40L、VISTA、ICOS、BTLA、Light 等等。

【0099】 在不受理論約束的情況下，GNC 蛋白質介導之 GNC-T 細胞療法優於習知 CAR-T 療法之優點包括但不限於，首先，IgG Fc 結構域之包括可相較於雙特異性 BiTe 分子賦予在血清中較長半衰期之特性；其次，對免疫查核點調節劑為特異性的兩個結合結構域之包括可抑制抑制路徑且同時接合共刺激路徑；第三，將 T 細胞上之 CD3 與腫瘤相關聯抗原交聯重導引及引導 T 細胞來殺死腫瘤細胞而無需自患者移除 T 細胞且將其遺傳修飾為對腫瘤細胞為特異性的，之後將其重引入回患者中，此亦稱為嵌合抗原受體 T 細胞(CAR-T)療法；且第四，GNC 蛋白質介導的抗體療法或 T 細胞療法不涉及 T 細胞之遺傳修飾，後者可帶來轉變經修飾 T 細胞至純系擴張，亦即，T 細胞白血病之風險。

【0100】 本揭示內容可參考本文包括的特定實施例及實例之以下詳細說明得以更容易地理解。儘管本揭示內容已參考其某些實施例之特定細節來描述，但此等細節不意欲視為對本揭示內容之範疇的限制。

實例

【0101】 儘管以下實例係僅以說明方式而非限制方式來提供。熟習此項技術者將容易地認識到可改變或修改來產生基本上相同或類似結果的各種非臨界參數。

【0102】 實例1. GNC蛋白質及四特異性GNC抗體

【0103】 在本申請案中，GNC蛋白質之實例為四特異性GNC抗體之類別，其中4個AgBD係使用IgG抗體共價地連接以作為其主鏈(第1圖)。自此蛋白質之N末端，第一scfv係連接至IgG抗體之恆定結構域C_H1、2、及3之Fab結構域，隨後在C末端處連接至另一scFv。因為scFv結構域中之每一者顯示獨立的結合特異性，該等AgBD之連接不需要使用IgG抗體之恆定結構域來進行。結構化為四特異性GNC抗體，GNC蛋白質可直接結合至腫瘤相關聯抗原(TAA)且接合寄主內源性T細胞以獨立於藉由MHC呈遞至抗原特異T細胞受體的腫瘤抗原來殺死腫瘤細胞(第2圖)。如第1圖所示，CD19為靶向TAA之CD19陽性B細胞及腫瘤細胞。另外，PD-L1為用於四特異性GNC抗體之免疫查核點調節組分之實例，其可克服免疫抑制腫瘤微環境且完全活化腫瘤微環境內的耗盡T細胞。

【0104】 在四特異性GNC抗體中，SI-35E類靶向抗人類CD3結合結構域(SEQID 1-4)、抗人類PD-L1(SEQID 5-12)、抗人類4-1BB(SEQID 13-24)，且靶向人類ROR1(SEQID 25-32)，亦即，TAA。在此情形中，類別SI-38E及SI-39E分別靶向CD19(SEQID 47-50)及EGFR(SEQID 51-54)。

【0105】 為構造四特異性GNC抗體，AgBD係轉化為scFv及VLVH以用於置放在N末端結構域1(D1)處或scFv及VHVL以用於置放在GNC蛋白質之C末端結構域3(D3)及4(D4)處。本文描述的所有scFv分子含有20胺基酸可撓性gly-gly-gly-gly-ser(G4S)X4連接子，其可操作地連接VH及VL，而不管V區定向(LH或HL)。四特異性抗體中之剩餘位置即結構域2(D2)由IgG1重鏈VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3及其可為κ鏈或λ鏈的對應輕鏈VL-CL組成。D1及D2經由10胺基酸(G4S)x 2連接子遺傳地連接，而D2、D3及D4產生連續的約150 kDa重鏈單體肽。當用適當的輕鏈共轉染時，最終對稱四特異性GNC肽可經由IgG1 Fc(蛋白質A/蛋白質G)純化且經分析以評定功能活性。重鏈及輕鏈基因「卡盒」先前經構造以使得V區可容易使用限制酶位點(用於重鏈之HindIII/NheI及用於輕鏈之HindIII/BsiWI)或「無限制選殖」諸如Gibson總成(SGI-DNA, La Jolla, CA)、Infusion(Takara

Bio USA)或 NEBuilder (NEB, Ipswich, MA)來選殖，本文使用後者。

【0106】 四特異性 GNC 抗體可經由涉及完整分子之設計、用於每一結構域之核苷酸序列之合成及選殖、哺乳動物細胞中之表現及最終產物之純化的過程來產生。本文中，核苷酸序列係使用 Geneious 10.2.3 套裝軟體(Biomatters, Auckland, NZ)來裝配，且分解成其用於基因合成之組成結構域(Genewiz, South Plainsfield, NJ)。在此實例中，SI-35E18(SEQID 65 及 67)係分裂成其組成結構域，其中抗 41BB scFv 即 VL-VH 佔據 D1，抗人類 PD-L1 純系 PL230C6 佔據 D2 (Fab 位置)，抗人類 ROR1 Ig 結構域特異性純系 323H7 VHVL scFv 佔據 D3，且抗人類 CD3 scFv 即 VHVL 佔據 C 末端 D4。使用 NEBuilder 基於網頁之工具，5'及 3'核苷酸係取決於其在較大蛋白質中之位置而附加至結構域中之每一者，以便每一結構域重疊其側接結構域達 20-30 個核苷酸，該等核苷酸導引位點特異性重組，因此在單一基因裝配步驟中遺傳融合每一結構域。歸因於在四特異性核苷酸序列中高數量之同源區，N 末端結構域 1 及 2 係與 C 末端 D3 及 D4 分離地裝配。N 末端及 C 末端片段隨後在第二 NEBuilder 反應中裝配在一起。小的等分試樣係轉變至大腸桿菌 DH10b (Invitrogen, Carlsbad, CA)中且塗覆在 TB + 卡本西林 100 ug/ml 板(Teknova, Hollister, CA)上且

在37℃下培養隔夜。選擇所得純系且將2 ml隔夜培養物接種在TB +卡本西林中。自隔夜培養物製備DNA (Thermo-Fisher, Carlsbad, CA)且隨後使用側接每一結構域之測序引物(Sigma,St. Louis, MO)來測序(Genewiz, South Plainsfield, NJ)。裝配所有DNA序列且在Geneious中分析。

【0107】 在另一四特異性GNC蛋白質中，SI-38E17靶向人類CD19 (SEQID 47-50)，多個AgBD帶有抗人類4-1BB (scFv 466F6，SEQID 17-20)以及抗人類PD-L1 (scFv PL221G5 SEQID 9-13)、及抗人類CD3結合結構域(SEQID 1-4)。用於產生此四特異性抗體的該等方法及程序係相同的。

【0108】 GNC蛋白質由部分1及部分2構成，該部分1用於結合T細胞上之至少一個表面分子，且該部分2用於結合癌細胞上之至少一個表面抗原(表1A)。四特異性GNC抗體可用於直接地接合身體之內源性T細胞以獨立於藉由MHC呈遞至抗原特異T細胞受體的腫瘤抗原來殺死腫瘤細胞。此與已受抗原識別限制的單獨地基於免疫查核點阻斷之療法形成對比。在此情形中，免疫查核點調節組分可構造為四特異性GNC抗體之一部分，其可提供類似於標準查核點阻斷療法中之彼者的益處。

【0109】 除T細胞之外，其他細胞毒性細胞亦可藉由GNC蛋白質靶向來用於癌症殺死或預防目的。表1B展示具有NK細胞結合結構域之GNC蛋白質中的功能部分

(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。表 1C 展示具有巨噬細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。表 1D 展示具有樹狀細胞結合結構域之 GNC 蛋白質中的功能部分(部分 1 及部分 2)及抗原結合結構域之示例性組合物。

【0110】 GNC 蛋白質經構造以獲得對結合不等數量之 T 細胞拮抗劑及促效劑特異的多個 AgBD。以此方式，GNC 蛋白質可在活體內對其活性的某種控制位準下重導引活化 T 細胞至腫瘤細胞(表 2)。因此，GNC 蛋白質可為雙特異性、三特異性、四特異性、五特異性、六特異性、七特異性、或甚至八特異性蛋白質。在本發明中，三類四特異性 GNC 抗體，亦即，SI-39E、SI-35E、及 SI-38E 係產生來賦能 GNC-T 細胞療法，其抗體結構域及其特異性係在表 3 中列出。靶向 EGFRvIII (SI-39E)、ROR1 (SI-35E)、及 CD19 (SI-38E)之四特異性 GNC 抗體之結構係在表 4 中列出。

【0111】 **實例 2：GNC 活化的、PBMS 源性細胞組合物。**

【0112】 測試表 4 中列出的 SI-35 類活化及誘導不同細胞類型之增殖的能力，該等細胞類型諸如 PBMC 內的 CD4+及/或 CD8+ T 細胞及/或 CD56+天然殺手(natural killer；NK)細胞。以 2X 最終濃度製備四特異性 GNC 抗體且在 200 ul 之 RPMI + 10%FBS 中跨

於 96 孔板之 6 個孔以 1:10 連續稀釋滴定。藉由標準 ficoll 密度梯度自「leukopak」純化人類 PBMC，該 leukopak 為自正常人類末梢血液收集的富集白細胞除去法(leukapheresis)產物。在最終目的 96 孔板中，藉由將 100 μL 之 PBMC (100,000)、及 100 μL 之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合 PBMC 及連續滴定 GNC 蛋白質。在 37℃下將分析板培養大致 72 小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且藉由 FACS 分析 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、及 CD56+ NK 細胞之數量。自每一孔收穫細胞且轉移至新的 96 孔 V 形底部板，隨後在 400 x g 下離心 3 分鐘。將上清液轉移至 96 孔板以用於分析 IL-2 及顆粒酶 B。將細胞再懸浮在 200 μL 之 2%FBS/PBS 之 FACS 抗體中且在冰上培養 30 分鐘。將板在 400 x g 下離心 3 分鐘且吸出上清液。此洗滌步驟重複一次且隨後將細胞再懸浮在 100 μL 2%FBS/PBS 中且在 BD LSR FORTESSA 上分析。

【0113】 如第 8 圖所示，除在位置 2 (SI-35E37)及 4 (SI-35E39)處使 scFv 結合結構域替換為 FITC 對的彼等者外，所有 SI-35E 四特異性 GNC 抗體誘導 IL-2 自 PBMC 之產生。該兩種蛋白缺乏分別用於 PD-L1 或 CD3 之結合結構域。顆粒酶 B 分泌至培養上清液中遵循如用於 IL-2 產生之彼者的類似型式，如第 9 圖所示。SI-35E37 及 SI-35E3 兩者亦在 PBMC 培養中誘導 CD4+ (第 10 圖)、CD8+ (第 11 圖)、及 CD56+ (第

12圖)細胞上之活化標誌物CD69之細胞表面表現方面為有效性小得多的。細胞毒性去顆粒標誌物CD107a(LAMP-1)之表面表現係藉由所測試的所有GNC蛋白質誘導,只不過在培養中在CD4+(第13圖)、CD8+(第14圖)上於位置2及4處缺乏結合,而在D56+(第15圖)上一致性較小。在較低濃度下,GNC蛋白質中之3種(SI-35E42、SI-35E43、及SI-35E46)誘導CD69在CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、及CD56+ NK細胞上之表現,其與藉由該等GNC誘導的IL-2及顆粒酶B分泌之位準(第8圖及第9圖)良好關聯。

【0114】 自用一組SI-35類抗體刺激5天的$CD3^+$或初始$CD8^+$ T細胞(70,000個細胞/孔)之培養物量測γ干擾素之增殖及產生。按照製造商之協定,使用EasySep™人類$CD3^+$或初始$CD8^+$ T細胞分離套組(StemCell Technologies)自來自正常供體之末梢血液單核細胞富集人類CD3+或CD8+CD45RA+初始T細胞。最終細胞群體係藉由流式細胞術測定為>98%$CD3^+$或$CD8^+CD45RA^+$ T細胞。在用Alamar藍(ThermoFisher目錄號DAL1100)在37℃下染色1小時之後量測培養物中的增殖,且隨後在Spectramax plus 384孔閱讀器(Molecular Devices)上讀數。經GNC擴張的CD3+ T細胞之增殖係表示為相對無GNC情況下在細胞培養物中CD3+ T細胞之背景的細胞數量之成倍增加(第16圖)。藉由除缺乏CD3結合結構域之

構築體外的所測試的所有構築體誘導增殖。亦自該等培養物收集培養物上清液且藉由ELISA分析γ干擾素之存在。除非在GNC構築體中CD3或ROR1結合結構域改變至FITC，否則γ干擾素之分泌(第17圖)為高的。如藉由將可溶性抗4-1BB單株抗體添加至其中缺乏結合於GNC上之4-1BB的培養物中所示，初始CD8+CD45RA+ T細胞之增殖(第18圖)相較於總CD3+ T細胞對4-1BB結合結構域之存在或不存在更敏感。對自初始CD8+ T細胞分泌γ干擾素髮現類似型式(第19圖)。

【0115】 實例3.第一GNC活化的治療細胞組合物之按比例放大及調配。

【0116】 經GNC擴張及活化T細胞之產生需要按比例放大至將適於臨床設定中之授受性免疫療法的數量。藉由標準ficoll密度梯度自leukopak純化人類PBMC，該leukopak為自正常人類末梢血液收集的富集白細胞除去法(leukapheresis)產物。在收集之後，將細胞於-80℃下冷凍且隨後在放入培養物中之前融化。使用G-Rex板及生物反應器培養系統，監視SI-38E17 GNC刺激的PBMC培養物之生長達多至14天。培養基由RPMI 1640、10%胎牛血清、1%非必需胺基酸、1% GlutaMax、0.6%麩醯胺-丙胺酸補充物、15 ng/mL人類IL-2、及1 nM GNC蛋白質組成。6孔G-Rex培養物耐受25-100百萬PBMC/孔之接種密度達六天，

從而大大超過推薦量，但受系統中之細胞耐受，其中在第7天改變單一50%培養基。細胞之群集指示其在培養物中活化(第20圖)。將來自一個白細胞除去法供體之至少2億5千萬細胞接種至兩個G-Rex 100M生物反應器且在1公升之培養基中培養七天。較大體積之培養基允許培養物持續而無需更換培養基。100M生物反應器中之每一者的細胞產率在12-14億細胞之間，其中生存力大於88%。

【0117】 **實例4.第二GNC活化的治療細胞組合物。**

【0118】 來自生物反應器之細胞係作為第一GNC活化的治療細胞組合物收穫，其視情況使用LOVO自動化細胞處理系統(Fresenius Kabi)濃縮。將一個樣本(產品B)暴露於1 nM SI-38E17，其與第一GNC相同，在此情況下，對於製備第二GNC活化的治療細胞組合物而言，可能用於靶向治療藏有CD19陽性惡性腫瘤之患者(第21A圖)。

【0119】 在第二濃縮步驟(100 mL體積)之後，在LOVO系統中處理期間，第二GNC活化的治療細胞係在無菌處理袋中溶析至54 mL之最終體積之前洗滌兩次。另一樣本(產品A)在培養階段期間僅暴露於第一GNC蛋白質且在LOVO系統中處理期間不再暴露(第21A圖)。自袋子移除細胞，且用CryoStor CS10試劑1:1混合，且冷凍至-80℃。融化所處理的細胞且與培養之前來自相同供體的融化的未受刺激PBMC比較。

【0120】來自經GNC擴張的T細胞(GNC-expanded T cell；GET)培養物之細胞生存力>75%，且在處理期間不受暴露於另外的GNC試劑(GNC-T，產品B)的影響(第21B圖)。細胞之平均直徑在培養期間增加，指示細胞活化。在融化之後使用一組多色抗體對以下各項染色來對兩種調配物執行流式細胞術：活/死(e780)、CD45、TCRα/β、CD56、CD4、CD8、CD14、TCRγ/δ、及CD20。針對不同細胞子集之定量的閘控係展示於經GNC擴張的T(產品A)細胞及另外的GNC修飾GNC-T細胞(產品B)上(第22圖，A和B)。不同細胞子集之存在及百分比為類似的。此外，如第23圖所示，超過96%之細胞為TCRα/β陽性，其具有針對每一者的在CD4+與CD8+ T細胞之間的40-50%之幾乎均勻分佈。存在CD4及CD8雙陰性及雙陽性TCRα/β$^+$細胞之少數群體。在TCRα/β陰性細胞(<3.3%總數)之中，TCRγ/δ$^+$及CD8$^+$ TCR陰性細胞為最豐富的。在融化之後，在GET或GNC-T細胞調配物中存在極個別的單核細胞及不存在可偵測的B細胞。

【0121】此實例說明GNC-T細胞相較於CAR-T細胞製備的許多優點。首先，起始材料之細胞組合物為來自供體之新鮮PBMC，且不需要針對細胞之特定子集來預選擇或不需要添加餵養細胞或合成珠粒。GNC蛋白質為100%非核苷酸生物材料，且不需要將RNA或DNA轉

移至細胞中，或用病毒載體轉染。相較於針對CAR-T細胞擴張的40天平均值，GNC誘導的擴張在9天內產生治療劑量。所得細胞缺少B細胞且對具有針對其特定標靶的有效殺死潛力的活化CD4+及CD8+ T細胞高度富集。濃縮產品經受冷凍及融化。總之，預期該等優點顯著地縮短等待時間、降低成本及減少有關於基本設施及與CAR-T細胞療法相關的培訓的問題。最終產品之純度、安全性及數量的改良將為對患者的顯著益處。

【0122】 實例5. 用GNC蛋白質預活化的PBMC經重導引以有效地殺死腫瘤細胞。

【0123】 測試表4中列出的GNC SI-35類蛋白質中六種活化PBMC以達針對人類ROR1轉導的CHO細胞系的重導引T細胞細胞毒性(redirected T cell cytotoxicity；RTCC)活性之能力(第24圖)。以2X最終濃度製備GNC蛋白質且在200 ul之RPMI + 10%FBS中跨於910孔板之10個孔1:3滴定。在最終目的96孔板中，藉由將100 µL之PBMC(200,000)、及100 µL之每一抗體稀釋液添加至分析之每一孔來組合PBMC及連續滴定抗體。在37℃下，將分析板培養大致72小時，之後添加CFSE標記之CHO-ROR1細胞。在37℃下，在10 ml之培養基中將CHO-ROR1靶細胞5 x 10e6用CFSE (Invitrogen, #C34554)以0.5 uM標記20分鐘。將CHO-ROR1細胞用50 mL之培養基洗滌3次，之後再懸浮於10 mL中，再次計數

且隨後將5,000 CFSE標記的CHO-ROR1細胞添加至GNC活化的PBMC之每一孔。將細胞再培養72小時且隨後收穫每一分析孔之內容物且分析剩餘的CFSE標記的靶細胞之數量。如第24圖上所示，所測試的所有GNC蛋白質導引RTCC活性，其中SI-35E42、SI-35E43、及SI-35E46在減少孔中之CHO-ROR1細胞之數量方面為最有效的。

【0124】為進一步表明GNC標記的PBMC對人類腫瘤細胞之殺死效應，使用IncuCyte S3肝細胞分析系統(Sartorius/Essen Biosciences)執行GNC劑量及效應物:標靶比率擴大實驗以隨時間監視細胞。將來自健康供體之PBMC在37℃下用GNC蛋白質SI-38E17以範圍為0.01至100 nM之10倍連續劑量標記30分鐘且隨後在培養之前洗滌。GNC SI-38E17靶向B細胞表面上表現的CD19抗原，且因此，Kasumi-2前驅物B細胞白血病系係選為靶細胞。將所使用的Kasumi-2細胞轉導來表現綠色螢光蛋白質(green fluorescence protein；GFP)且因此藉由歷經六天時期以4個影像/孔收集9次量測平均綠色螢光來追蹤腫瘤細胞之存在。藉由以5,000 (1:1)至160,000 (32:1)個細胞之連續2倍稀釋液添加GNC標記的PBMC以對各孔重複實驗來擴大效應物:標靶(E:T)比率。如第25圖所示，在具有1:1至8:1 E:T比率之未標記PBMC的孔中，Kasumi-2細胞之數量增加。在1:1培養中，

暴露少達 0.1 nM GNC 導致 Kasumi-2 之生長減少，在 E:T 比率方面每 2 倍增加時抑制增加。用 1 nM 或更大濃度之 GNC 修飾 PBMC 導致在所有 E:T 比率下 42 小時培養之後幾乎完全消除 Kasumi-2 細胞。

【0125】 作為跟蹤實驗，將三種其他的經轉變 B 細胞系：NALM-6、MEC-1、及 Daudi 以及急性 T 細胞白血病系 Jurkat 用作靶細胞。該等靶細胞先前係藉由慢病毒轉導來構成性地表現 NucRed 647 分子。在此分析中，將 PBMC 在 37℃下暴露於 10 倍劑量的 GNC 蛋白質 SI-38E17 30 分鐘且隨後如前所述洗滌。將 PBMC 以 1.2x106 個細胞/孔塗覆且添加 50,000 個靶腫瘤細胞。將細胞置放於 IncuCyte S3，其係設定來收集歷經 5.5 天時期在 10 個時間點收集的紅色螢光影像(4 個影像/孔)。對不存在 PBMC (空(null))時的所有四種腫瘤細胞系建立生長曲線。用 1 nM 或更大的 GNC 蛋白質 SI-38E17 標記 PBMC 導致所有三種 B 細胞系但非 Jurkat T 細胞白血病之停滯生長。B 細胞系在其對預暴露於 0.1 nM 之 GNC 蛋白質的 PBMC 細胞的易感性方面有所變化。

【0126】 作為定量用腫瘤細胞培養 GNC-T 細胞之結果的不同方法，吾等建立定量極值(limit of quantification；LOQ)曲線以用於藉由流式細胞術之偵測。將 Daudi 紅血球以 200,000 至 20 個細胞之範圍連續稀釋 10 倍，且隨後與 1 百萬個 PBMC 1:1 混合以

產生具有10%、1.0%、0.1%、0.01%及0.001%腫瘤細胞之樣本，隨後將其藉由流式細胞術分析(第27圖)。接著，自1nM經GNC擴張的T細胞之15天6孔G-Rex培養物收穫細胞，該培養物已在時間0時摻入10%、1%或0.1%之NALM-6、MEC-1、Daudi、或Jurkat(全部經NucRed轉導)腫瘤細胞，且使用如上文的相同流式細胞術設定分析。在所有條件下，將腫瘤細胞縮減至0.001%，除其中以10%摻入MEC-1腫瘤系或偵測到44細胞之培養物除外。在此條件下，MEC-1細胞係在培養物縮減至<0.01%。

【0127】 儘管本揭示內容已參考特定實施例或實例描述，但可理解的是，實施例為說明性的且本揭示內容之範疇不因此受限。本揭示內容之替代實施例可對熟習本揭示內容所屬技術領域之一般技藝人士變得明顯。此種替代實施例係視為涵蓋在本揭示內容之範疇內。因此，本揭示內容之範疇係藉由隨附申請專利範圍界定且由前述描述來支援。本揭示內容中引用或參考的所有參考文獻係在此以全文引用方式併入。

表

【0128】 表1A.具有T細胞結合結構域之示例性GNC蛋白質之組合物。

部分1			部分2
T細胞之活化	促效劑受體	拮抗劑受體	腫瘤抗原

CD3	CD28、41BB、OX40、GITR、CD40L、ICOS、Light、CD27、CD30	PDL1、PD1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、CTLA4、BTLA、VISTA、PDL2	BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFRvIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2

【0129】 表2.在單一GNC蛋白質中的T細胞活化、T細胞促效劑、T細胞拮抗劑、及腫瘤抗原結合結構域之可能組合的實例。

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

【0130】 表3.用於GNC蛋白質的抗體結合結構域之特異性。

AgBD特異性	抗體名稱
CD3	284A10 480C8
4-1BB	460C3 420H5 466F6
FITC	4420
PD-L1	PL230C6
CD19	21D4
ROR1 IgD結構域 Kringle結構域 Frizzled結構域	323H7 330F11 338H4 324C6
EGFRvIII	806

【0131】 表4.靶向EGFRvIII(SI-39E)、ROR1(SI-35E)、及CD19(SI-38E)的四特異性GNC抗體之類別。

GNC ID	AgBD 1 (LH-scFv)	人源化變異體	AgBD 2 (Fab)	人源化變異體	IgG1 Fc	AgBD 3 (HL-scFv)	人源化變異體	AgBD 4 (HL-scFv)	人源化變異體
SI-39E18	284A10	L1H1	806	-	n2	PL221G5	H1L1	420H5	H3L3
SI-39E29	806	-	284A10	H1L1	n2	PL221G5	H1L1	420H5	H3L3
SI-35E20	466F6	L5H2	PL230C6	H3L2	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E58	284A10	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	323H7	H4L1	466F6	H2L5
SI-35E88	284A10	L1H1	323H7	H4L1	n2	PL230C6	H3L2	466F6	H2L5
SI-35E99	284A10	L1H1	323H7	H4L1	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5
SI-35E18	460C3	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E19	420H5	L3H3	PL230C6	H3L2	n2	323H7	H4L1	284A10	H1L1
SI-35E36	4420	-	PL230C6	H3L2	n2	338H4	H3L4	284A10	H1L1
SI-35E37	460C3	L1H1	4420	-	n2	338H4	H3L4	284A10	H1L1
SI-35E38	460C3	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	4420	-	284A10	H1L1
SI-35E39	460C3	L1H1	PL230C6	H3L2	n2	338H4	H3L4	4420	-
SI-38E17	284A10	H1L1	21D4	-	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5
SI-38E33	21D4	-	284A10	H1L1	n2	PL221G5	H1L1	466F6	H2L5

【 0 1 3 2 】 序列表

SEQ ID	描述
1	抗 CD3 284A10 VHv1 nt
2	抗 CD3 284A10 VHv1 aa
3	抗 CD3 284A10 VLv1 nt
4	抗 CD3 284A10 VLv1 aa
5	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 nt
6	抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 aa
7	抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 nt
8	抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 aa
9	抗 PD-L1 PL221G5 VHv1 nt
10	抗 PD-L1 PL221G5 VHv1 aa
11	抗 PD-L1 PL221G5 VLv1 nt
12	抗 PD-L1 PL221G5 VLv1 aa
13	抗 4-1BB 420H5 VHv3 nt
14	抗 4-1BB 420H5 VHv3 aa
15	抗 4-1BB 420H5 VLv3 nt
16	抗 4-1BB 420H5 VHLv3 aa
17	抗 4-1BB 466F6 VHv2 nt
18	抗 4-1BB 466F6 VHv2 aa
19	抗 4-1BB 466F6 VLv5 nt
20	抗 4-1BB 466F6 VLv5 aa
21	抗 4-1BB 460C3 VHv1 nt
22	抗 4-1BB 460C3 VHv1 aa
23	抗 4-1BB 460C3 VLv1 nt
24	抗 4-1BB 460C3 VLv1 aa
25	抗 ROR1 323H7 VHv4 nt
26	抗 ROR1 323H7 VHv4 aa
27	抗 ROR1 323H7 VLv1 nt
28	抗 ROR1 323H7 VLv1 aa
29	抗 ROR1 338H4 VHv3 nt
30	抗 ROR1 338H4 VHv3 aa
31	抗 ROR1 338H4 VLv4 nt
32	抗 ROR1 338H4 VLv4 aa
33	抗 FITC 4-4-20 VH nt
34	抗 FITC 4-4-20 VH aa
35	抗 FITC 4-4-20 VL nt
36	抗 FITC 4-4-20 VL aa
37	人類 IgG1 null2 (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) nt
38	人類 IgG1 null2 (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) aa
39	人類 Ig κ nt
40	人類 Ig κ aa
41	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt

42	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa
43	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt
44	SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa
45	抗 CD3 284A10 VHv1b nt
46	抗 CD3 284A10 VHv1b aa
47	抗 huCD19 21D4 VH nt
48	抗 huCD19 21D4 VH aa
49	抗 huCD19 21D4 VL nt
50	抗 huCD19 21D4 VL aa
51	抗 huEGFRvIII 806 VH nt
52	抗 huEGFRvIII 806 VH aa
53	抗 huEGFRvIII 806 VL nt
54	抗 huEGFRvIII 806 VL aa
55	GGGGSGGGGSG 連接子 nt
56	GGGGSGGGGSG 連接子 aa
57	GGGSGGGGS 連接子 01 nt
58	GGGSGGGGS 連接子 01 aa
59	GGGSGGGGS 連接子 02 nt
60	GGGSGGGGS 連接子 02 aa
61	GGGSGGGGSGGGSGGGGS 連接子 nt
62	GGGSGGGGSGGGSGGGGS 連接子 aa
63	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt
64	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa
65	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt
66	SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa
67	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt
68	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa
69	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt
70	SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa
71	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt
72	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa
73	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt
74	SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x

	284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa
75	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
76	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
77	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
78	SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
79	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
80	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
81	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
82	SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
83	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
84	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
85	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
86	SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
87	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
88	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
89	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
90	SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa
91	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt
92	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa
93	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt
94	SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

【0133】 **四特異性 GNC 抗體之 GNC-T 序列表**

【0134】 胺基酸序列中加底線之 CDR

>SEQ ID 01 抗 CD3 284A10 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATG

CAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

GAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCG

CGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGG

AACTCTGGTCACCGTTTCTTCA

>SEQ ID 02 抗 CD3 284A10 VHv1 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGV

ITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGG

SSAITSNNIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 03 抗 CD3 284A10 VLv1 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT

ATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGT

ACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 04 抗 CD3 284A10 VLv1 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 05 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 nt

CAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACAT
GATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAAT
CATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGAT
TCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGATTAT
ATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTA
GT

>SEQ ID 06 抗 PD-L1 PL230C6 VHv3 aa

QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEWVGIIT
YSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYMS
GSHLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 07 抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA
CAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATT
CTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT
TTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 08 抗 PD-L1 PL230C6 VLv2 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA
SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFGG

GTKVEIK

>SEQ ID 09 抗 PD-L1 PL221G5 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGT

ACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTG

GGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA

CTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGC

CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>SEQ ID 10 抗 PD-L1 PL221G5 VHv1 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIA

CIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

SAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 11 抗 PD-L1 PL221G5 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTT

AAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG

ATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGA

TAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 12 抗 PD-L1 PL221G5 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKAS

TLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGG

GTKVEIK

>SEQ ID 13 抗 4-1BB 420H5 VHv3 nt

CAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAACTACT

GGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG

CATGCATTTATGTTGGTAGTAGTGGTGACACTTACTACGCGAGCTCCGC

GAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA

TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTG

TGCGAGAGATAGTAGTAGTTATTATATGTTTAACTTGTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>SEQ ID 14 抗 4-1BB 420H5 VHv3 aa

QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNYWICWVRQAPGKGLEWIACI

YVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDS

SSYYMFNLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 15 抗 4-1BB 420H5 VLv3 nt

GCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGGACATTGATACCTATTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTT

TTATGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT

GATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCGGTTACTATACTAGTAGTGCTG

ATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 16 抗 4-1BB 420H5 VLv3 aa

ALVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKPGKAPKLLIFYA

SDLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGYYTSSADTRGAF

GGGTKVEIK

>SEQ ID 17 抗 4-1BB 466F6 VHv2 nt

CGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACA

TGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAA

CCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAGAGGCA

GATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAAT

GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

CTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCGAGC

>SEQ ID 18 抗 4-1BB 466F6 VHv2 aa

RSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTIS

SGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYS

DPMWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 19 抗 4-1BB 466F6 VLv5 nt

GACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTT

ATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

TGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT

GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGC

GATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGT

TGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 20 抗 4-1BB 466F6 VLv5 aa

DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYA

AANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGA

FGGGTKVEIK

>SEQ ID 21 抗 4-1BB 460C3 VHv1 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGGAGAT

ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGCATGCATATATACTGGTAGCCGCGATACTCCTCACTACGCGAGCTC

CGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT

GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA

CTGTGCGAGAGAAGGTAGCCTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT

CTCGAGC

>SEQ ID 22 抗 4-1BB 460C3 VHv1 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSRRYYMCWVRQAPGKGLEWIA

CIYTGSRDTPHYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE

GSLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 23 抗 4-1BB 460C3 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAGTAACTG

GTTCTCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGAT

CTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC

AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT

GATGATTTTGCAACTTATTACTGCGCAGGCGGTTACAATACTGTTATTG

ATACTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 24 抗 4-1BB 460C3 VLv1 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYSNWFSWYQQKPGKAPKLLIYS

ASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGYNTVIDTFAFG

GGTKVEIK

>SEQ ID 25 抗 ROR1 323H7 VHv4 nt

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGCTACCA

CATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG

ACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCGAAAG

GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGA

TTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAGG

GAACTCTGGTTACCGTCTCTTCA

>SEQ ID 26 抗 ROR1 323H7 VHv4 aa

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWIGHI

YVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARLDV

GGGGAYIGDIWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 27 抗 ROR1 323H7 VLv1 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC

GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGA

TCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGC

AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

AAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCTT

GATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 28 抗 ROR1 323H7 VLv1 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY

YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTF

AFGGGTKVEIK

>SEQ ID 29 抗 ROR1 338H4 VHv3 nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGC

AATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATCGG

AATCATTTATGCTAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTCGGCGAAAGGC

AGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGGATCTTCAAA

TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAAT

TTATGACGGCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCT

TCA

>SEQ ID 30 抗 ROR1 338H4 VHv3 aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSSYAMSWVRQAPGRGLEWIGIIY

ASGSTYYASSAKGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDGM

DLWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 31 抗 ROR1 338H4 VLv4 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCTACTTAT

CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCGCCTGATCTATCT

GGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGAT

CTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT

TGCAACTTATTACTGTCAAAGCAATTATAACGGTAATTATGGTTTCGGCG

GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 32 抗 ROR1 338H4 VLv4 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNIYSYLSWYQQKPGKVPKRLIYLA

STLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQSNYNGNYGFGGGT

KVEIK

>SEQ ID 33 抗 FITC 4420 VH nt

GAGGTGAAGCTGGATGAGACTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGGAG

GCCCATGAAACTCTCCTGTGTTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACTACT

GGATGAACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAAGGACTGGAGTGGGTAG

CACAAATTAGAAACAAACCTTATAATTATGAAACATATTATTCAGATTC

TGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGT

CTACCTGCAAATGAACAACTTAAGAGTTGAAGACATGGGTATCTATTA

CTGTACGGGTTCTTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA

GTCACCGTCTCCTCA

>SEQ ID 34 抗 FITC 4420 VH aa

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMNWVRQSPEKGLEWV

AQIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYC

TGSYYGMDYWGQGTSVTVSS

>SEQ ID 35 抗 FITC 4420 VL nt

GATGTCGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAG

ATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAA

TGGAAACACCTATTTACGTTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCA

AAGGTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACA

GGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCA

GAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACA

TGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

>SEQ ID 36 抗 FITC 4420 VL aa

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLRWYLQKPGQSPK

VLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPW

TFGGGTKLEIK

>SEQ ID 37 人類 IgG1 null (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) nt

GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGA

GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG

GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT

CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA

CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG

AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC

AGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG

GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC

GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA

GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAA

GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG

ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC

AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA

CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC

TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC

TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA

AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

>SEQ ID 38 人類 IgG1 null (具有 ADCC/CDC 無效突變之 G1m-fa) aa

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV

FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>SEQ ID 39 人類 Ig κ nt

CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC

AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA

TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC

GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA

CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA

AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC

CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 40 人類 Ig κ aa

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS

FNRGEC

>SEQ ID 41 SI-35E18 (60C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAGTAACTG

GTTCTCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGAT

CTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC

AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT

GATGATTTTGCAACTTATTACTGCGCAGGCGGTTACAATACTGTTATTG

ATACTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTG

GCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGA

GGATCAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT

GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTA

GGAGATACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG

AGTGGATCGCATGCATATATACTGGTAGCCGCGATACTCCTCACTACGC

GAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA

CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGT

ATATTACTGTGCGAGAGAAGGTAGCCTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGT

CACCGTCTCGAGCGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTC

GGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAG

ACTCTCCTGTACAGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACATGATC

TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCATT

ACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTC

ACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAAC

AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGATTAT

ATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTA

GTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA

GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA

CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG

CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC

CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC

TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG

AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG

TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT

ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG

GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG

CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAAC

AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG

CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG

CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC

CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC

AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC

TCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG

TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA

GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGG

TGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC

TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGT

CGCTACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG

TGGATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCT

CCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC

TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATT

TCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACAT

CTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGT

GGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGA

CATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC

AGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC

GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTG

ATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTG

GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC

TGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGT

CTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGC

GGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT

GGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA

GCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAG

GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGAT

ATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGA

GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC

GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCT

ATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTT

CAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCG

GCGGTGGAGGATCAGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTC

TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAG

CATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCC

TAAGCTCCTGATCTATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCA

AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC

AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTT

ATTTTATTAGTCGTACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT

GGAGATCAAA

>SEQ ID 42 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYSNWFSWYQQKPGKAPKLLIYS

ASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGYNTVIDTFAFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGIDFSRRYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYTGSRDTPHYASSAKGRFTIS

RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSLWGQGTLVTVSSGGGGSGG

GGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEWV

GIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARD

YMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN

VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSG
GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLE
WIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFC
ARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ
MTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYYA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAFG
GGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNA
MSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQM
NSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSDVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGK
APKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFI
SRTYVNSFGGGTKVEIK

>SEQ ID 43 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCA
TTCTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT
GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA
GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTG

ATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGG
CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG
GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA
AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 44 SI-35E18 (460C3-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA
SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 45 抗 CD3 284A10 VHv1b nt

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG
TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATG
CAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCG
GAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG
GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA
AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG
AGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTGTCGACA

>SEQ ID 46 抗 CD3 284A10 VHv1b aa

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGV

ITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGG

SSAITSNNIWGQGTLVTVST

>SEQ ID 47 抗 huCD19 21D4 VH nt

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAGAAACCAGGAGA

GTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTAGCAGTTCA

TGGATCGGCTGGGTGCGCCAGGCACCTGGGAAAGGCCTGGAATGGATG

GGGATCATCTATCCTGATGACTCTGATACCAGATACAGTCCATCCTTCC

AAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACTGCCTACC

TGCAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCTATGTATTACTGTGC

GAGACATGTTACTATGATTTGGGGAGTTATTATTGACTTCTGGGGCCAG

GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

>SEQ ID 48 抗 huCD19 21D4 VH aa

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQAPGKGLEWMGII

YPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVT

MIWGVIIDFWGQGTLVTVSS

>SEQ ID 49 抗 huCD19 21D4 VL nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT

TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT

ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA

GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA

AGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTT

TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

>SEQ ID 50 抗 huCD19 21D4 VL aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS

SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD

IK

>SEQ ID 51 抗 huEGFRvIII 806 VH nt

GATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAAACCTTCTCAGT

CTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTT

GCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATG

GGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAA

AGTCGAATCTCTATCACTCGCGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCTGC

AGTTGAACTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAAC

GGCGGGACGCGGGTTTCCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC

TCTGCA

>SEQ ID 52 抗 huEGFRvIII 806 VH aa

DVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMG

YISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGF

PYWGQGTLVTVSA

>SEQ ID 53 抗 huEGFRvIII 806 VL nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAG

ACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATAT

AGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTA

TCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAG

TGGATCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAA

GATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGT

TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

>SEQ ID 54 抗 huEGFRvIII 806 VL aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT

NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK

LEIK

>SEQ ID 55 GGGGSGGGGSG 連接子 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGCTCCGGA

>SEQ ID 56 GGGGSGGGGSG 連接子 aa

GGGGSGGGGSG

>SEQ ID 57 GGGGSGGGGS 連接子 01 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCA

>SEQ ID 58 GGGGSGGGGS 連接子 01 aa

GGGGSGGGGS

>SEQ ID 59 GGGGSGGGGS 連接子 02 nt

GGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCC

>SEQ ID 60 GGGGSGGGGS 連接子 02 aa

GGGGSGGGGS

>SEQ ID 61 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 nt

GGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGC

GGTGGAGGATCA

>SEQ ID 62 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 連接子 aa

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

>SEQ ID 63 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT

GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG

GATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA

TTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTAT

GTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGC

GGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGA

TCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGG

GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCA

ATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAA

GGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTC

AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCG

CGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGA

ACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGAT

CCGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAAACCTTCTCA

GTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATT

TTGCCTGGAACTGGATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGAT

GGGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAAA

GTCGAATCTCTATCACTCGCGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCTGCAG

TTGAACTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAACGGC

GGGACGCGGGTTTCCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCT

GCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA

AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT

ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA

GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC

CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC

CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA

GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT

GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA

CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA

GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAA

GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG

CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA

CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATA

GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCC

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTA

CGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT

CGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGG

GCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT

ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTG

TGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAG

GGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGC

GGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACATCCAGATG

ACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA

TCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCA

GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACT

CTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG

AATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT

ACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGCGGA

GGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGA

TCCCAGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAACTA

CTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATC

GCATGTATTTATGTTGGTAGTAGTGGTGACACTTACTACGCGAGCTCCGC

GAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT

CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG

CGAGAGATAGTAGTAGTTATTATATGTTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACC

CTGGTCACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTG

GCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGCCCTTGTGATGACCCAGT

CTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

CAGGCCAGTGAGGACATTGATACCTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC

CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTTTACGCATCCGATCTGGCATCT

GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTC

TCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAA

GGCGGTTACTATACTAGTAGTGCTGATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAG

GGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 64 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGG

GSGGGGSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFPGN

KLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTIEDTATYYC

VTAGRGFPYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG

GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLE

WIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY

CARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM

TQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKASTLAS

GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGGGTKV

EIKGGGGSGGGGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNYWICWVR

QAPGKGLEWIACIYVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA

EDTAVYYCARDSSSYYMFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG

GSALVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKPGKAPKLLIF

YASDLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGYYTSSADTRG

AFGGGTKVEIK

>SEQ ID 65 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGA

CACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATATAG

GGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTATCA

TGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGA

TCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAAGATTT

TGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGTTCGGTG

GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT

CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG

TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA

GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAG

CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG

AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC

CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG

TGT

>SEQ ID 66 SI-39E18 (284A10-L1H1-scFv x 806-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

>SEQ ID 67 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 nt

GACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGA CACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATATAG GGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTATCA TGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGA TCTGGAGCCGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAAGATTT TGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGTTCGGTG GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGC GGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGATGTGCAGCTT CAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTTGCCTGGAACTG GATTCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGGATGGGCTACATAAGT TATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATCTCTAT CACTCGCGACACATCCAAGAACCAATTCTTCCTGCAGTTGAACTCTGTG ACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAACGGCGGGACGCGGGT

TTCCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGGCGGTGG

AGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG

AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT

GGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG

GGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATA

CTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC

AAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG

GCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAA

CAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGCTAGCACC

AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG

GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC

CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA

CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT

GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC

GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC

AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG

CCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC

CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG

AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC

ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA

ATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC

CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC

AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT

CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG

GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT

CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT

GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT

GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT

CCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTG

TTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACATGTGCTG

GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGCT

GCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGT

TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA

CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCG

TTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA

CCGTCTCGAGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCG

GAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTC

CACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCC

AGTCAGAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC

CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCA

TCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGT

TATAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG

AGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCGCTGG

TGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT

CCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAACTACTGGATATGCTGG

GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTATTTATG

TTGGTAGTAGTGGTGACACTTACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGGTT

CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC

AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATAGTA

GTAGTTATTATATGTTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGG

TCCGGCGGTGGAGGATCAGCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCC

TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGA

GGACATTGATACCTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC

CCTAAGCTCCTGATCTTTTACGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATC

AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGC

AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCGGTTACTA

TACTAGTAGTGCTGATACGAGGGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG

GAGATCAAA

>SEQ ID 68 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)重鏈 aa

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGT

NLDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPWTFGGGTK

LEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGY

SITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGNTRYNPSLKSRISITRDTSKNQF

FLQLNSVTIEDTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSEVQ

LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGR

DITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAIT

SNNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV

TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSEVQ
LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIACIA
AGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSAF
SFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTL
SASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGGGTKVEIKGGG
GSGGGGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSNYWICWVRQAPGK
GLEWIACIYVGSSGDTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARDSSSYYMFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSALV
MTQSPSTLSASVGDRVTINCQASEDIDTYLAWYQQKPGKAPKLLIFYASDL
ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGGYYTSSADTRGAFGGG
TKVEIK

>SEQ ID 69 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT
AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT
GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG
GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA

TTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTAT
GTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG
GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG
CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA
GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA
GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 70 SI-39E29 (806-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 420H5-H3L3-scFv)輕鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA
SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 71 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 nt

GACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA
CAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTA
TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATG
CTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGAT
GCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGC

GGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGCGGT

AGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCA

CGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC

CTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACAT

GCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAAC

CATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAGAGGCAGAT

TCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAATGAA

CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCT

GGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGA

GCGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCGGTGGAGGAGT

CTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTAC

AGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGACATGATCTGGGTCCGCCAGG

CTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCATTACTTATAGTGGTAGT

AGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAGACA

ATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG

ACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGATTATATGAGTGGTTCCCACTTG

TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCTAGCACCAAGGGC

CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA

CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA

CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC

CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC

CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT

CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT

TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCG

GGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA

TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA

CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT

GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA

CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC

AAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC

GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG

TATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCC

TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG

GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT

GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC

AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG

AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG

TGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGA

GTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT

GCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGCTACCACATGACTTGGGTCCGCC

AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGACATATTTATGTTAATAAT

GATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCA

GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG

CCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGATTGGATGTTGGTGGTGG

TGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTTACCGTCT

CTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGT

CCGGCGGTGGAGGATCAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT

GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAG

AGTGTTTATAACAACAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA

AAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTC

CCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT

CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGT

TATGATACGGATGGTCTTGATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT

GGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCA

GCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAG

ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCT

GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTA

CTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCAC

CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGC

CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGAT

CATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACC

GTTTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGA

GGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCA

CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAG

TGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA

GCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCC

ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATC

AGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTT

TTATTTTATTAGTCGTACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT

GGAGATCAAA

>SEQ ID 72 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYAA

ANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGAF

GGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLSC

TASGFTISSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSS

KNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSG

GGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKGLEW

VGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

DYMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN

VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF

LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGG

GSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKGLEWI

GHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARL

DVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ

SPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYYASTLA

SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAFGGGTK

VEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSW

VRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA

EDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG

GGSDVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLI

YEASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVN

SFGGGTKVEIK

>SEQ ID 73 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA
CAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATT
CTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT
TTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA
GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA
GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA
CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT
GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
ACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 74 SI-35E20 (466F6-L5H2-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 284A10-H1L1-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSA
SSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFGG
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 75 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT

GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG

GATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT

TTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTATG

TAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGCG

GTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGAT

CAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG

GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAAT

GCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATC

GGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

AGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGA

TCCCAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTACCGCCTCTGGAATCGACCTTAATACCTACGA

CATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTTGG

AATCATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCC

GATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAT

GAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT

TATATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT

CTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC

CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA

CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC

AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT

CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA

CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG

CCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA

AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG

TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT

ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG

AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA

CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAA

AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA

GCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG

ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA

GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT

ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT

AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA

GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGGTC

CGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG

GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGC

TACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG

ATCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGC

GAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT

CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTG

CGAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGC

CAGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGA

GGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACATCCAG

ATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA

CCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAACGACTTAGC

CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATTATG

CTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCT

GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTG

CAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCTTGATACGTTT

GCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCC

GGCGGTGGTGGGTCCGGACGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG

GTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCA

CCATCAGTAGCTACCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG

GCTGGAGTACATCGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCAA

GCTCCGCTAGAGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACAC

GGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT

TACTGTGCGAGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAA

CCCTGGTCACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTC

TGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCA

GTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCT

GTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAA

ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCA

TCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA

CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGT

CAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGG

GACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 76 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQAPGKG

LEWVGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDTAVYY

CARDYMSGSHLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY

ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS

GGGGSGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGKG

LEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYF

CARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI

QMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIYY

ASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFAF

GGGTKVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSY

HMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQM

NSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

GGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPK

LLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDY

VGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 77 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTTG

GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATT

CTGCATCCTCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG

ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT

TTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTGATAAT

GCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCA

CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC

TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA

GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA

GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA

CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT

GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA

ACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 78 SI-35E58 (284A10-L1H1-scFv x PL230C6-Fab x 323H7-H4L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

AYDMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSASSLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 79 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTATGTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

AGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGA

TCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG

GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGCT

ACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCG

AAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC

TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGC

GAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCC

AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGG

TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC

CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG

TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC

TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC

CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC

AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA

ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCG

TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG

GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC

TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC

AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC

AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC

AAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC

ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGC

CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT

GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT

GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC

GACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT

GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA

CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGG

AGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCAGTCGGTGGAGGAGTCTGGGGGAGG

CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACCGCCTCTGGA

ATCGACCTTAATACCTACGACATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA

AGGGGCTAGAGTGGGTTGGAATCATTACTTATAGTGGTAGTAGATACTAC

GCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAGACAATACCAAG

AACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT

GTGTATTACTGTGCGAGAGATTATATGAGTGGTTCCCACTTGTGGGGCCA

GGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCCGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGG

TGGAAGTGGTGGTGGCGGCTCTGGAGGCGGCGGATCTGCCTATGATATG

ACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT

CAAGTGTCAGGCCAGTGAGGACATTTATAGCTTCTTGGCCTGGTATCAGC

AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATTCTGCATCCTCTCT

GGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT

TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTA

TTGTCAACAGGGTTATGGTAAAAATAATGTTGATAATGCTTTCGGCGGAG

GGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGGT

CCGGACGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG

GGTCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTAC

CACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATC

GGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCAAGCTCCGCTAGAGG

CAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAA

ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

GACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG

TCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAG

GGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTC

CGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGT

CAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG

CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA

TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA

GCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTAT

CTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGG

AGATCAAA

>SEQ ID 80 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGK

GLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATY

FCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GGGGGSGGGGSQSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGIDLNTYDMIWVRQA

PGKGLEWVGIITYSGSRYYANWAKGRFTISKDNTKNTVYLQMNSLRAEDT

AVYYCARDYMSGSHLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAY

DMTQSPSSVSASVGDRVTIKCQASEDIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIHSASSL

ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGKNNVDNAFGGGT

KVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYHMQW

VRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMNSLRA

EDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYAA

ANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGAF

GGGTKVEIK

>SEQ ID 81 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC

GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGA

TCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGC

AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

AAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCTT

GATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGG

TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA

TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA

GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC

CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC

AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC

TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG

AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 82 SI-35E88 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL230C6-H3L2-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY

YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFA

FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW

KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

QGLSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 83 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG

ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT

AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT

GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG

GATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT

TTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTATG

TAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGCG

GTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGAT

CAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGG

GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAAT

GCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATC

GGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAG

GCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA

AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG

AGACGGTGGTTCTTCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAGGGA

ACCCTGGTCACCGTGTCGACAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGA

TCAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG

GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTCGCT

ACCACATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA

TCGGACATATTTATGTTAATAATGATGACACAGACTACGCGAGCTCCGCG

AAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC

TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGC

GAGATTGGATGTTGGTGGTGGTGGTGCTTATATTGGGGACATCTGGGGCC

AGGGAACTCTGGTTACCGTCTCTTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT

CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC

CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT

GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT

ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC

AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA

GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA

CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGT

CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG

GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC

TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC

AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC

AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC

AAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC

ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG

CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC

TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA

TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC

CGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC

ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTG

GAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG

GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC

TGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCT

CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTG

GTATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAG

AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC

GAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTA

CGCCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGG

TGGAGGCGGATCTGGCGGAGGTGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGG

AGGCGGCTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCAT

CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAG

TTCCCACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC

CTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG

CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG

CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAA

TGTTGATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGT

GGAGGGTCCGGCGGTGGTGGCTCCGGACGGTCGCTGGTGGAGTCTGGG

GGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACTGCCT

CTGGATTCACCATCAGTAGCTACCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCC

AGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTA

TACTACGCAAGCTCCGCTAGAGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGT

CCAAGAACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA

CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGG

GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCAGGCGGTGGCGGTAGTGGG

GGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTT

GTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG

TCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGG

TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAG

CCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG

GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCA

ACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCT

TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 84 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSTGGG

GSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYHMTWVRQAPGK

GLEWIGHIYVNNDDTDYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATY

FCARLDVGGGGAYIGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWV

RQAPGKGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL

RAEDTAVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

GGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKL

LIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVD

NVFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTI

SSYHMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDL

QMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG

GGSGGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGK

APKLLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLG

TDYVGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 85 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA
CAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAC
GACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGA
TCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGC
AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATGATACGGATGGTCTT
GATACGTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGG
TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA
TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA
GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC
AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC
TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

>SEQ ID 86 SI-35E99 (284A10-L1H1-scFv x 323H7-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKVPKLLIY
YASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYDTDGLDTFA
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

>SEQ ID 87 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT
AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT
GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG
GATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA
TTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTAT
GTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGC
GGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGA
TCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGG
GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCA
ATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA
TCGGAGTCATTACTGGTCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAA
GGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCG
CGACGGTGGATCATCTGCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGA
ACTCTGGTCACCGTTTCTTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGAT
CCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAGAAACCAGGA
GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTAGCAGTTC
ATGGATCGGCTGGGTGCGCCAGGCACCTGGGAAAGGCCTGGAATGGAT
GGGGATCATCTATCCTGATGACTCTGATACCAGATACAGTCCATCCTTCC
AAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACTGCCTACCT
GCAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCTATGTATTACTGTGCG

AGACATGTTACTATGATTTGGGGAGTTATTATTGACTTCTGGGGCCAGGG

AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC

CCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG

GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG

AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC

AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG

CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC

AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT

CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCA

GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA

CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG

AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA

GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG

CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA

GTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC

TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCC

CCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG

GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG

GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG

ACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG

GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGA

GGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA

GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG

GATTCTCCTTCAGTAGCGGGTACGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCC

AGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGT

ATCACTTACGACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAG

ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA

GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACG

CCATGGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGTG

GAGGCGGATCTGGCGGAGGTGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGAG

GCGGCTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCT

GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTT

CCCACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCT

GATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG

GCAGTGGATCTGGGACAGAATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC

TGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATG

TTGATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTG

GAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCCGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG

GCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGG

ATTCACCATCAGTAGCTACCACATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG

AAGGGGCTGGAGTACATCGGAACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTA

CGCGAGCTCCGCGAGAGGCAGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAG

AACACGGTGGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT

GTGTATTACTGTGCGAGAGACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCA

GGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGG

CGGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGAT

GACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC

ATCACCTGTCAGGCCAGTCAGAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCA

GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAAT

CTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG

ATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTA

CTATTGTCAGTCTACCTATCTTGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGG

CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

>SEQ ID 88 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC

AASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWIGVITGRDITYYASWAKGRFTISRDN

SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGSSAITSNNIWGQGTLVTVSSGGG

GSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQAPGK

GLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMY

YCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA

LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL

GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE

QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVR

QAPGKGLEWIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR

AEDTAVYYCARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG

GGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLI

YKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDN

VFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSY

HMQWVRQAPGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQM

NSLRAEDTAVYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

GGGGSDVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPK

LLIYAAANLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDY

VGGAFGGGTKVEIK

>SEQ ID 89 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTA

GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATG

ATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG

ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT

TTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTTTCGGC

CCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT

TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT

GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA

AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGA

GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT

GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC

CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA

GTGT

>SEQ ID 90 SI-38E17 (284A10-L1H1-scFv x 21D4-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS
SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

>SEQ ID 91 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 nt

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA
CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATG
ATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT
TTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTTTCGGC
CCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGC
GGTTCTGGCGGCGGAGGGTCCGGCGGTGGAGGATCAGAGGTGCAGCTG
GTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAGAAACCAGGAGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTAGCAGTTCATGGATCGGCTGGGT
GCGCCAGGCACCTGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGATCATCTATCCT
GATGACTCTGATACCAGATACAGTCCATCCTTCCAAGGCCAGGTCACCAT
CTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACTGCCTACCTGCAGTGGAGTAGCCTG
AAGGCCTCGGACACCGCTATGTATTACTGTGCGAGACATGTTACTATGAT

TTGGGGAGTTATTATTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC

TCCTCAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTG

GTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGTACCAATGCAATGAGCTGGGT

CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCATTACTGG

TCGTGATATCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCAGATTCACCATCT

CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG

AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGCGACGGTGGATCATCT

GCTATTACTAGTAACAACATTTGGGGCCAAGGAACTCTGGTCACCGTTTC

TTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC

AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC

TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA

GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC

CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC

CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA

GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC

CCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA

AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT

GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA

CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA

GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC

CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAA

GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

CCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA

CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG

CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA

CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATA

GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG

CCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGATCC

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGGTA

CGACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT

CGCATGCATTGCTGCTGGTAGTGCTGGTATCACTTACGACGCGAACTGG

GCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT

ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTG

TGCGAGATCGGCGTTTTCGTTCGACTACGCCATGGACCTCTGGGGCCAG

GGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGGTGGAGGCGGATCTGGCGGAGGT

GGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGAGGCGGCTCTGACATCCAGATG

ACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA

TCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTTCCCACTTAAACTGGTATCA

GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACT

CTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG

AATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT

ACTGCCAACAGGGTTATAGTTGGGGTAATGTTGATAATGTTTTCGGCGGA

GGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGCGGTGGAGGGTCCGGCGGTGGTGGA

TCCCGGTCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG

TCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACCATCAGTAGCTACCA

CATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGG
AACCATTAGTAGTGGTGGTAATGTATACTACGCGAGCTCCGCGAGAGGC
AGATTCACCATCTCCAGACCCTCGTCCAAGAACACGGTGGATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG
ACTCTGGTTATAGTGATCCTATGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGCGGCGGTGGCGGTAGTGGGGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGAGGG
TCCGGCGGTGGAGGATCAGACGTTGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCG
TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACCTGTCAGGCCAGTCA
GAACATTAGGACTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC
CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAGCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATC
AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
GACCTGGAGCCTGGCGATGCTGCAACTTACTATTGTCAGTCTACCTATCT
TGGTACTGATTATGTTGGCGGTGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG
ATCAAA

>SEQ ID 92 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)重鏈 aa

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS
SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVD
IKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS
FSSSWIGWVRQAPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAY
LQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISTNAMSWVRQAPGKGLEWI
GVITGRDITYYASWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
GSSAITSNNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG
GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLE
WIACIAAGSAGITYDANWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CARSAFSFDYAMDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM
TQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISSHLNWYQQKPGKAPKLLIYKASTLAS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSWGNVDNVFGGGTKV
EIKGGGGSGGGGSRSLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISSYHMQWVRQ
APGKGLEYIGTISSGGNVYYASSARGRFTISRPSSKNTVDLQMNSLRAEDTA
VYYCARDSGYSDPMWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVV
MTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQNIRTYLSWYQQKPGKAPKLLIYAAANL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISDLEPGDAATYYCQSTYLGTDYVGGAFGGG
TKVEIK

SEQ ID 93 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 nt

GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG
ACAGAGTCACCATCAATTGCCAAGCCAGTGAGAGCATTAGCAGTTGGTT
AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT
GAAGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG
GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA

TTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCTATTTTTATTTTATTAGTCGTACTTAT

GTAAATTCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG

GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG

CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA

GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA

GCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT

ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA

GCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID 94 SI-38E33 (21D4-LH-scFv x 284A10-Fab x PL221G5-H1L1-scFv x 466F6-H2L5-scFv)輕鏈 aa

DVVMTQSPSTLSASVGDRVTINCQASESISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGYFYFISRTYVNSFG

GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

【０１３５】　國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【０１３６】　國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

201945013

【發明摘要】

【中文發明名稱】製備和使用引導及導航控制蛋白之方法

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

【中文】

本申請案提供用於產生治療組合物之方法。在一個實施例中，該方法包括以下步驟：提供包含細胞毒性細胞之細胞材料，用第一GNC蛋白質培養該細胞材料以提供活化細胞組合物，其中該活化細胞組合物包含第一治療細胞，及調配該活化細胞組合物以提供治療組合物，其中該治療組合物實質上不含外來的病毒及非病毒DNA或RNA。該第一GNC蛋白質包含第一細胞毒性結合部分及第一癌症靶向部分，其中該第一細胞毒性結合部分具有對第一細胞毒性細胞受體之特異性且經配置以經由與該第一細胞毒性細胞受體結合來活化該第一細胞毒性細胞，且其中該第一癌症靶向部分具有對第一癌細胞受體之特異性。該第一治療細胞包含該第一GNC蛋白質，其經由與該第一細胞毒性細胞受體的結合相互作用結合至該細胞毒性細胞。

【英文】

The application provides methods for generating a therapeutic composition. In one embodiment, the method includes the steps of providing a cell material comprising a cytotoxic cell, incubating the cell material with a first GNC protein to provide an activated cell composition, wherein the activated cell composition comprises a first therapeutic cell, and formulating the activated cell composition to provide a

therapeutic composition, wherein the therapeutic composition is substantially free of exogenous viral and non-viral DNA or RNA. The first GNC protein comprises a first cytotoxic binding moiety and a first cancer targeting moiety, wherein the first cytotoxic binding moiety has a specificity to a first cytotoxic cell receptor and is configured to activate the first cytotoxic cell through the binding with the first cytotoxic cell receptor, and wherein the first cancer targeting moiety has a specificity to a first cancer cell receptor. The first therapeutic cell comprises the first GNC protein bound to the cytotoxic cell through the binding interaction with the first cytotoxic cell receptor.

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種用於產生一治療組合物之方法，其包含以下步驟

提供包含一細胞毒性細胞之一細胞材料，

用一第一 GNC 蛋白質培養該細胞材料以提供一活化細胞組合物，其中該活化細胞組合物包含一第一治療細胞，

其中該第一 GNC 蛋白質包含一第一細胞毒性結合部分及一第一癌症靶向部分，其中該第一細胞毒性結合部分具有對一第一細胞毒性細胞受體之一特異性且經配置以經由與該第一細胞毒性細胞受體之結合來活化該第一細胞毒性細胞，且其中該第一癌症靶向部分具有對一第一癌細胞受體之一特異性，且

其中該第一治療細胞包含該第一 GNC 蛋白質，其經由與該第一細胞毒性細胞受體的該結合相互作用結合至該細胞毒性細胞，及

調配該活化細胞組合物以提供一治療組合物，其中該治療組合物實質上不含外來的病毒及非病毒 DNA 或 RNA。

【第2項】 如請求項 1 所述之方法，其中該培養步驟係藉由用該活化細胞組合物培養一第二 GNC 蛋白質來重複，

其中該第二 GNC 蛋白質包含一第二細胞毒性結合部分及一第二癌症靶向部分，其中該第二細胞毒性結合部分具有對一第二細胞毒性細胞受體之一特異性，且其中該第二癌症靶向部分具有對一第二癌細胞受體之一特異性，

其中該活化細胞組合物進一步包含一第二治療細胞，且

其中該第二治療細胞包含該第二 GNC 蛋白質，其係經由與該第二細胞毒性細胞受體的該結合相互作用結合至該細胞毒性細胞或該第一治療細胞。

【第3項】 如請求項 2 所述之方法，其中該第二 GNC 蛋白質係與該第一 GNC 蛋白質相同。

【第4項】 如請求項 2 所述之方法，其中該第二 GNC 蛋白質不同於該第一 GNC 蛋白質。

【第5項】 如請求項 1 或 2 所述之方法，其中該第一或該第二癌症靶向部分具有針對 B 細胞之特異性，且其中該治療組合物實質上不含 B 細胞。

【第6項】 如請求項 1 所述之方法，其中該細胞毒性細胞受體包含一 T 細胞受體、一 NK 細胞受體、一巨噬細胞受體、一樹狀細胞受體、或其組合。

【第7項】 如請求項 1 所述之方法，其中在用該第一 GNC 蛋白質培養該細胞材料時，該第一 GNC 蛋白質

與該細胞毒性細胞之間的莫耳對細胞比率為至少 30 比 1。

【第8項】 如請求項 1 所述之方法，其中該治療組合物每 ml 包含至少 10^6 個細胞。

【第9項】 如請求項 1 所述之方法，其中該治療組合物包含該第一治療細胞、該第一 GNC 蛋白質、該細胞毒性細胞、或其組合。

【第10項】 如請求項 2 所述之方法，其中該治療組合物包含該第二治療細胞、該第二 GNC 蛋白質，包含該第一治療細胞、該第一 GNC 蛋白質、該細胞毒性細胞、或其組合。

【第11項】 如請求項 1 所述之方法，其中該細胞材料包含 PBMC。

【第12項】 如請求項 1 所述之方法，其中該第一及該第二癌症靶向部分獨立地具有對 CD19、PDL1、或其組合之一特異性。

【第13項】 如請求項 1 所述之方法，其中該第一及該第二細胞毒性結合部分獨立地具有對 CD3、PDL1、41BB、或其組合之一特異性。

【第14項】 如請求項 1 所述之方法，其進一步包含以下步驟：將該細胞毒性細胞自末梢血液單核細胞(PBMC)分離，之後提供該細胞材料。

【第15項】 如請求項14所述之方法，其進一步包含以下步驟：將該等末梢血液單核細胞(PBMC)自一血液分離。

【第16項】 如請求項15所述之方法，其中該血液係來自一患有一癌症之受試者。

【第17項】 如請求項15所述之方法，其中該血液不來自一患有一癌症之受試者。

【第18項】 如請求項14所記載之方法，其中該分離該細胞毒性細胞之步驟包含以下步驟：分離細胞毒性細胞之至少一個子群體以提供治療T細胞。

【第19項】 如請求項18所述之方法，其中細胞毒性細胞之該子群體包含CD4+細胞、CD8+細胞、CD56+細胞、CD28+細胞、CD69+細胞、CD107a+細胞、CD45RA+cells, CD45RO+細胞、γ TCR+細胞、αβ TCR+細胞、CD25+細胞、CD127 $^{lo/-}$細胞、CCR7+細胞、PD-1+細胞或其組合。

【第20項】 一種藉由如請求項1-19中任一項所述之方法產生的治療組合物在製造用於治療一患有一癌症之受試者的一藥劑中之用途。

【第21項】 如請求項20所述之用途，其中該受試者為一人類。

【第22項】 如請求項20所述之用途，其中該癌症包含表現以下各項之細胞：ROR1、CEA、HER2、EGFR、EGFR VIII、LMP1、LMP2A、間皮素、PSMA、EpCAM、磷脂醯肌醇蛋白聚糖-3、gpA33、GD2、TROP2、BCMA、CD19、CD20、CD33、CD123、CD22、CD30、或其組合。

【第23項】 如請求項20所述之用途，其中該癌症包含乳癌、結腸直腸癌、肛門癌、胰腺癌、膽囊癌、膽管癌、頭頸癌、鼻咽癌、皮膚癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、尿道癌、肺癌、非小肺細胞癌、小細胞肺癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、神經胚細胞瘤、食道癌、胃癌、肝癌、腎癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、眼癌、肉瘤、骨癌、白血病、骨髓瘤或淋巴瘤。

【第24項】 如請求項20所述之用途，其中該癌症為CD19陽性腫瘤。

【第25項】 如請求項20所述之用途，其中該細胞毒性細胞包含T細胞、NK細胞、或其組合。

【第26項】 一種治療組合物，其包含一細胞毒性細胞、一GNC蛋白質、及一治療細胞，

其中該GNC蛋白質包含一細胞毒性結合部分及一癌症靶向部分，其中該細胞毒性結合部分具有對一細胞毒性細胞受體之一特異性，其中該癌症靶向部分具

有對一癌細胞受體之一特異性，且其中該細胞毒性結合部分經配置以經由與該細胞毒性細胞受體結合來活化該細胞毒性細胞，

其中該治療細胞包含該 GNC 蛋白質，其經由與該細胞毒性細胞受體的該結合相互作用結合至該細胞毒性細胞，及

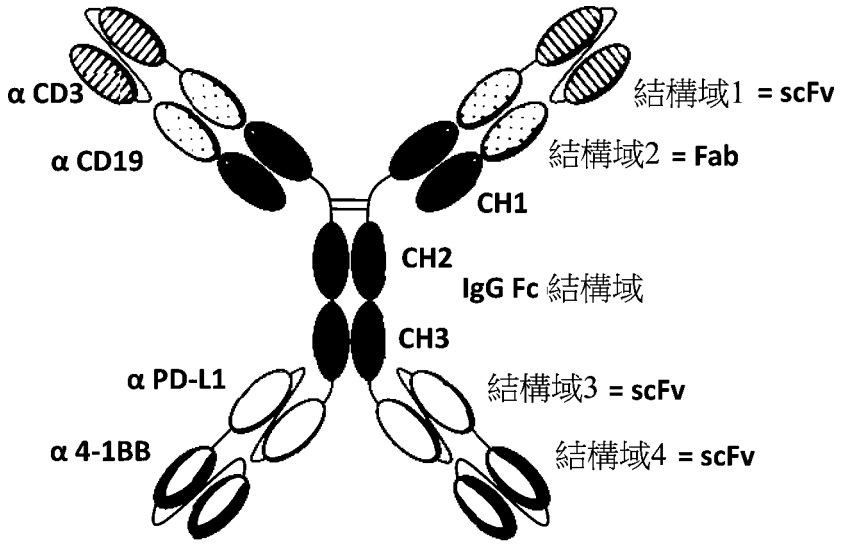
其中該治療細胞組合物實質上不含外來的病毒及非病毒 DNA 及 RNA。

【第27項】 如請求項 26 所述之治療組合物，其中該癌症靶向部分具有對 B 細胞之一特異性，且該治療組合物實質上不含 B 細胞。

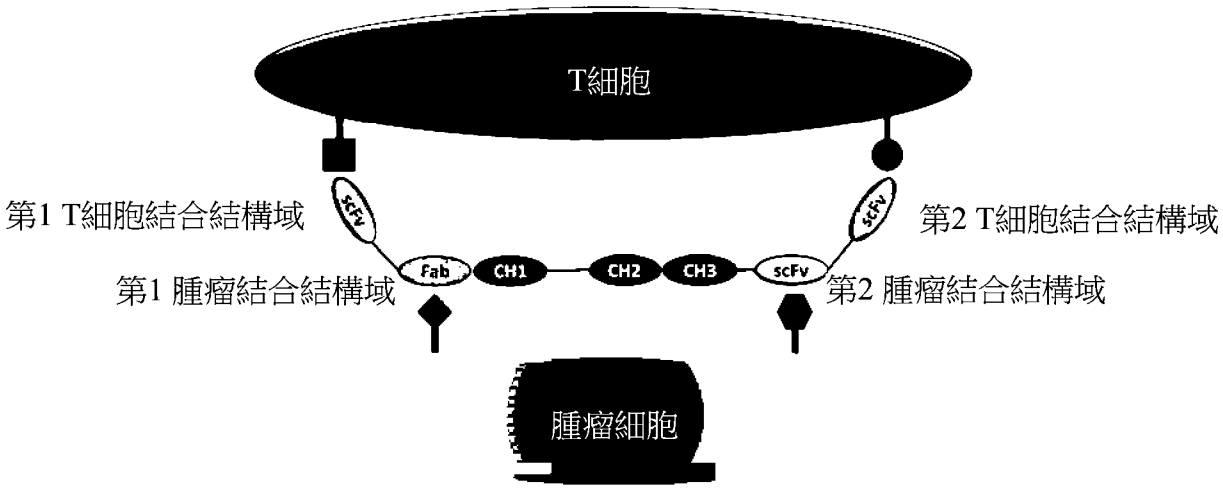
【第28項】 如請求項 26 所述之治療組合物，其進一步包含一第二 GNC 蛋白質、一第二治療細胞、或其組合，其中該第二治療細胞包含該第二 GNC 蛋白質，其結合至該細胞毒性細胞或該第一治療細胞。

【發明圖式】

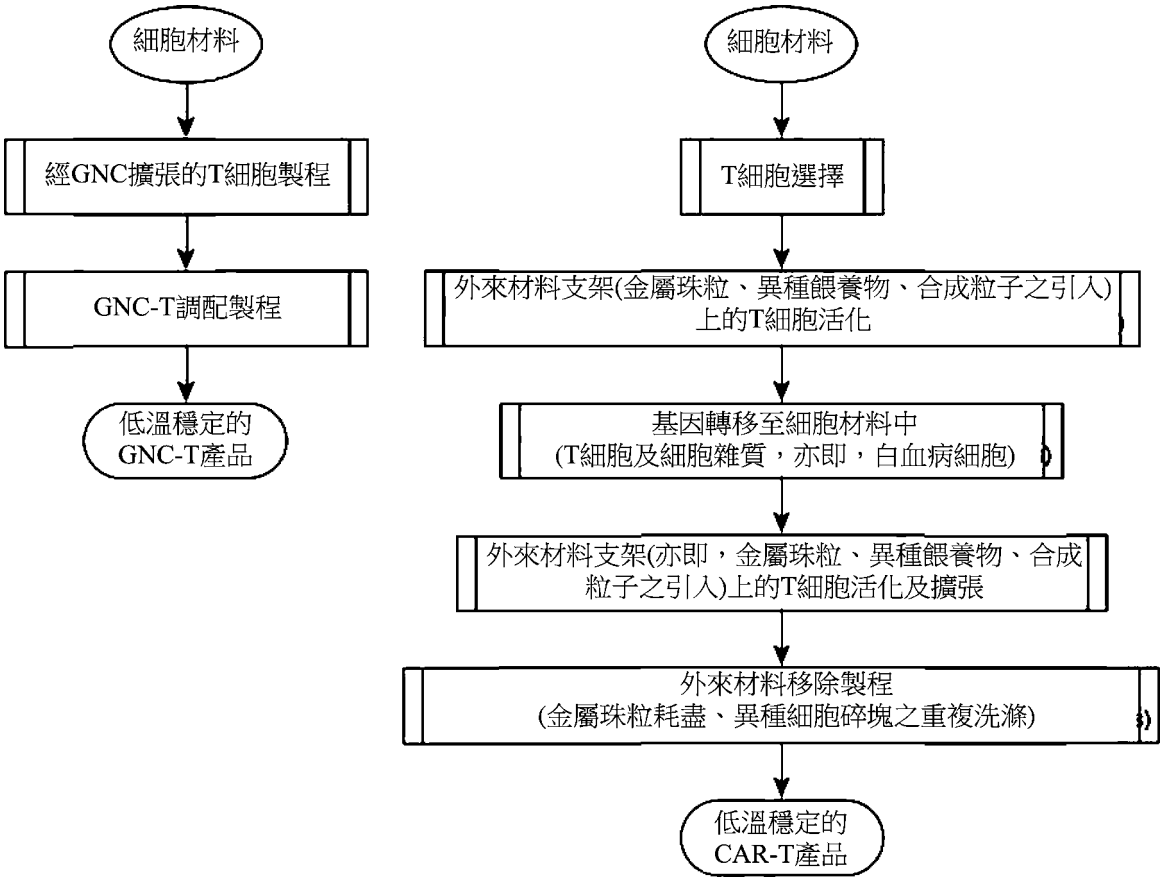
第1圖. GNC蛋白質，其在抗體結構中包含具有對CD19陽性細胞之靶向特異性的四個抗原特異性結合結構域。



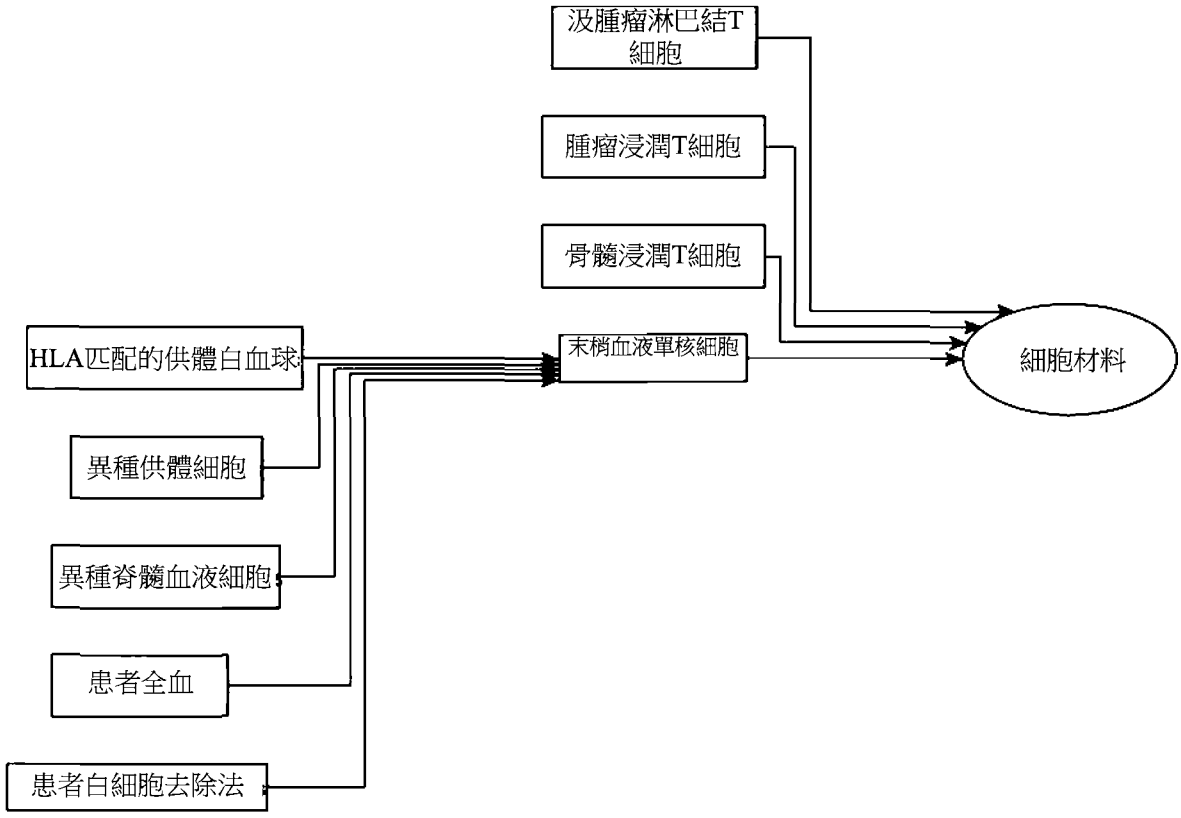
第2圖. 四特異性GNC抗體在T細胞與腫瘤細胞之間介導多特異性結合的說明。



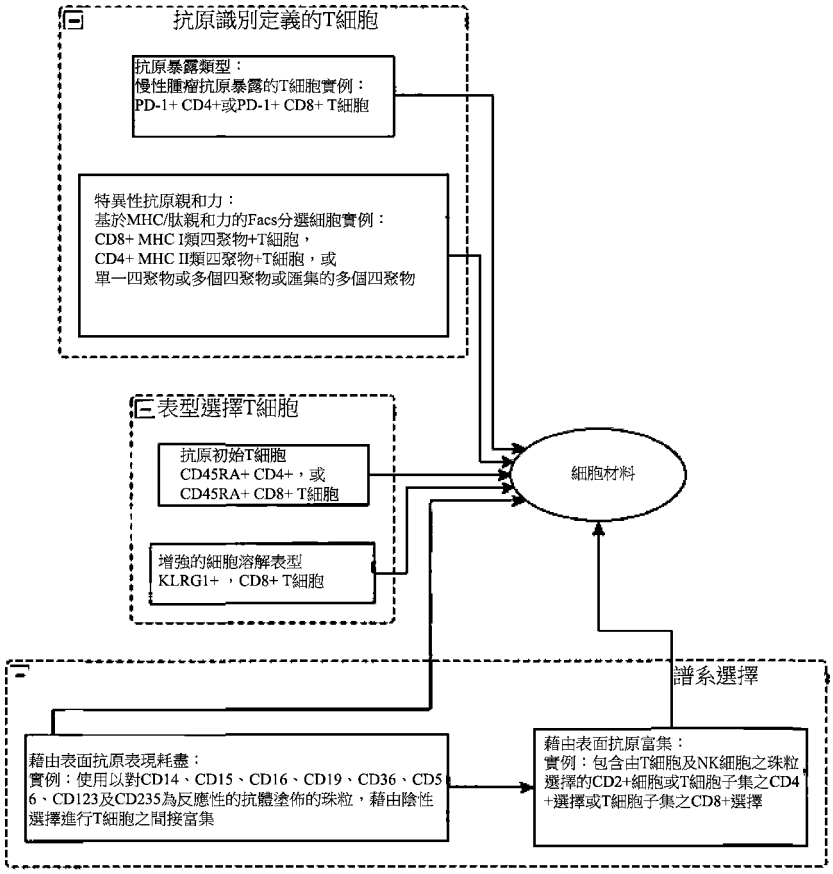
第3圖. 用於GNC-T細胞療法(左)及CAR-T細胞療法(右)之製造製程的流程圖。



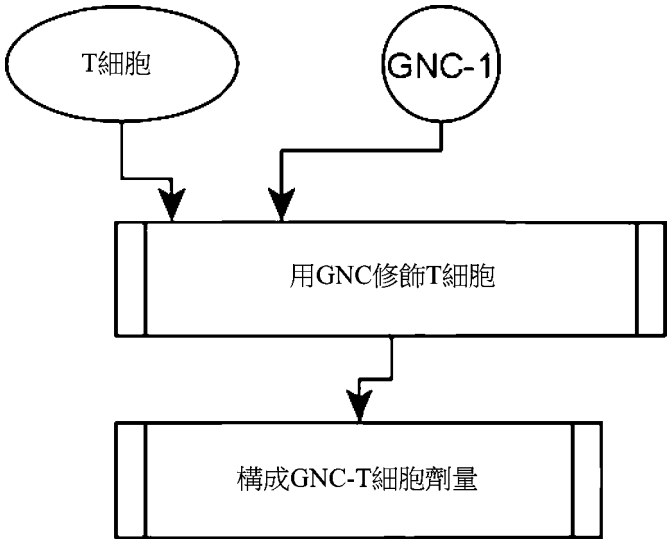
第4圖. 用於製備GNC活化的治療細胞組合物的細胞材料之來源的圖表。



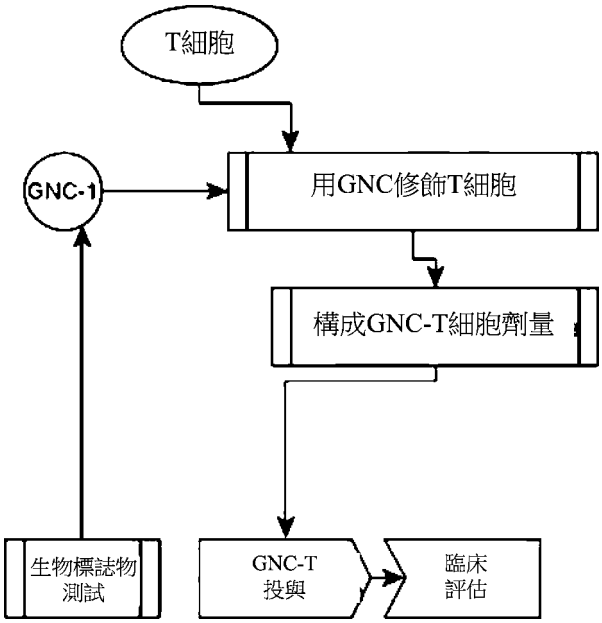
第5圖. 用於製備GNC活化的治療組合物之選定T細胞之來源的圖表。



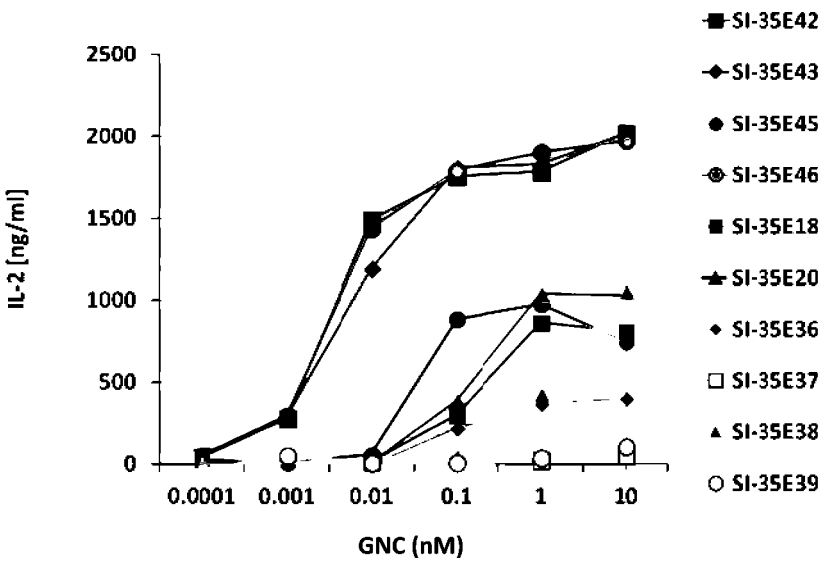
第6圖. 製備GNC活化的治療性T細胞組合物之圖表。



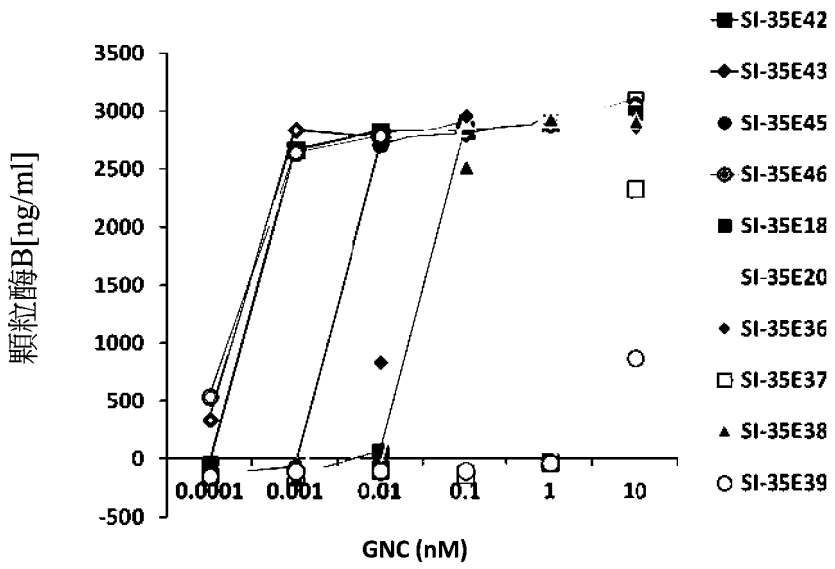
第7圖. 培養及調配用於GNC-T細胞療法之第一GNC活化T細胞的圖表。



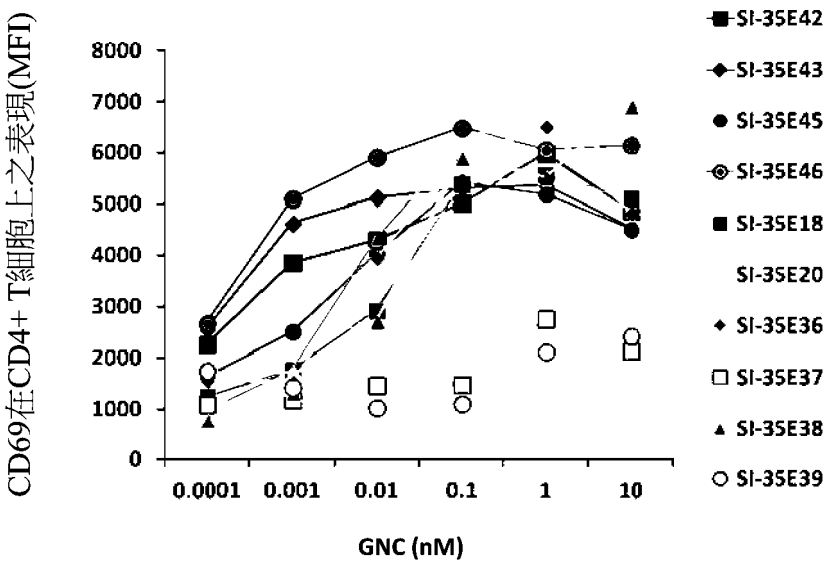
第8圖. GNC蛋白質誘導自PBMC之IL-2分泌。



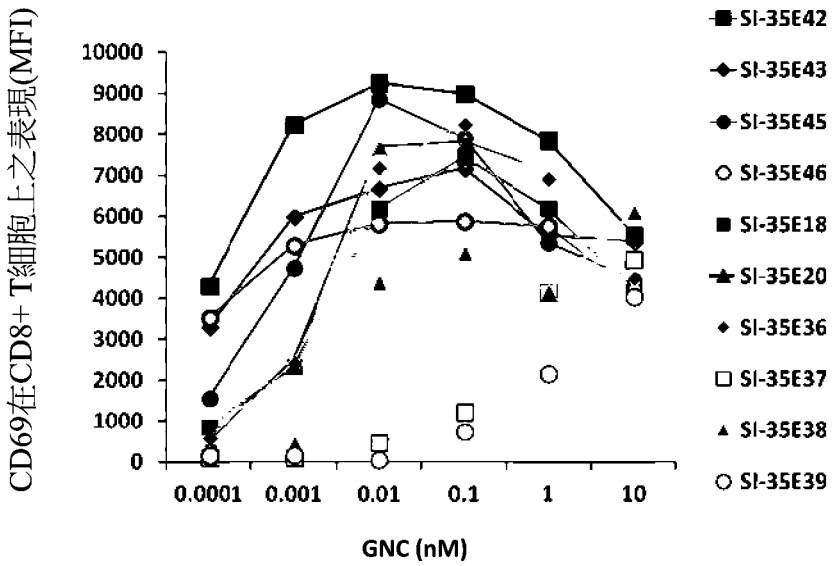
第9圖. GNC蛋白質誘導自PBMC之顆粒酶B分泌。



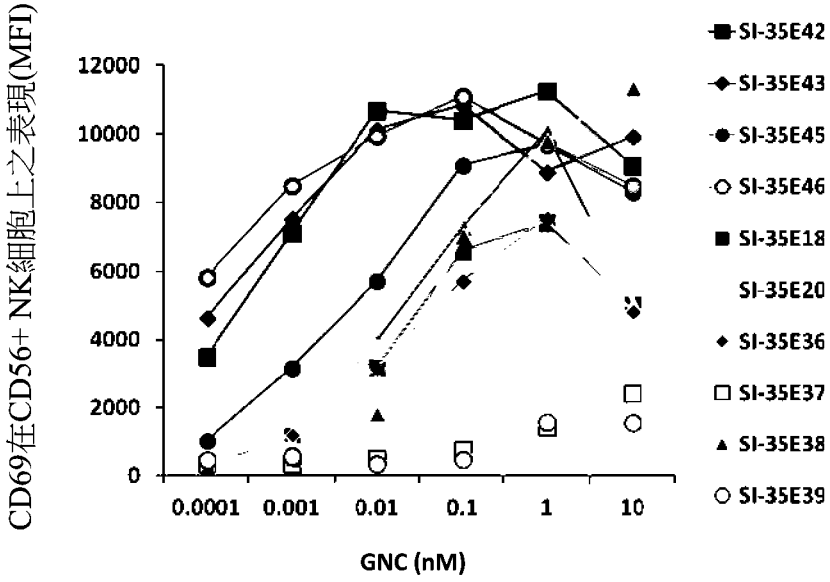
第10圖. GNC蛋白質誘導活化標誌物CD69在CD4+ T細胞上之表現。



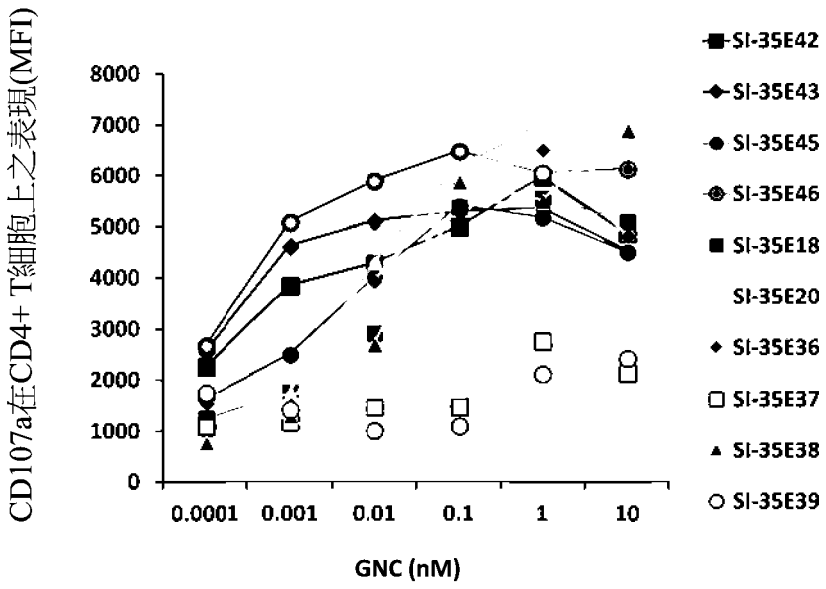
第11圖. GNC蛋白質誘導活化標誌物CD69在CD8+ T細胞上之表現。



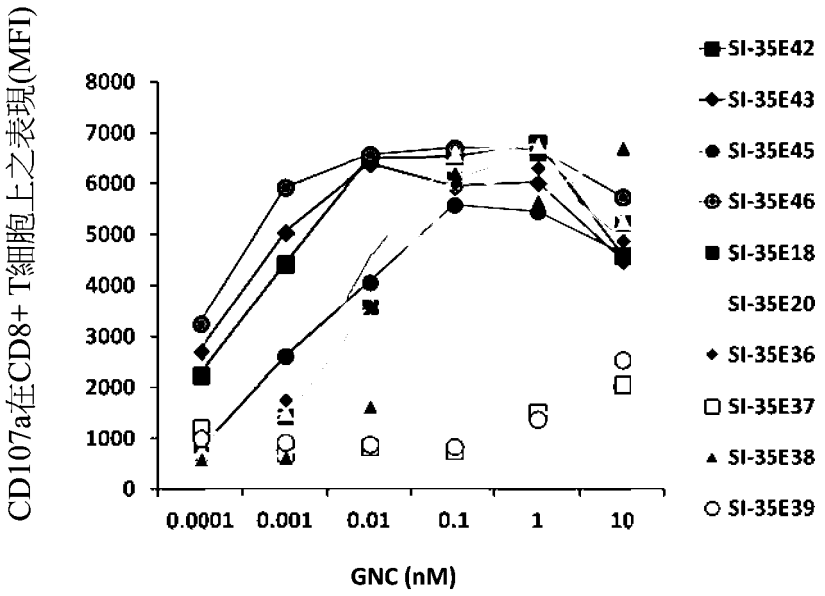
第12圖. GNC蛋白質誘導活化標誌物CD69在CD56+ NK細胞上之表現。



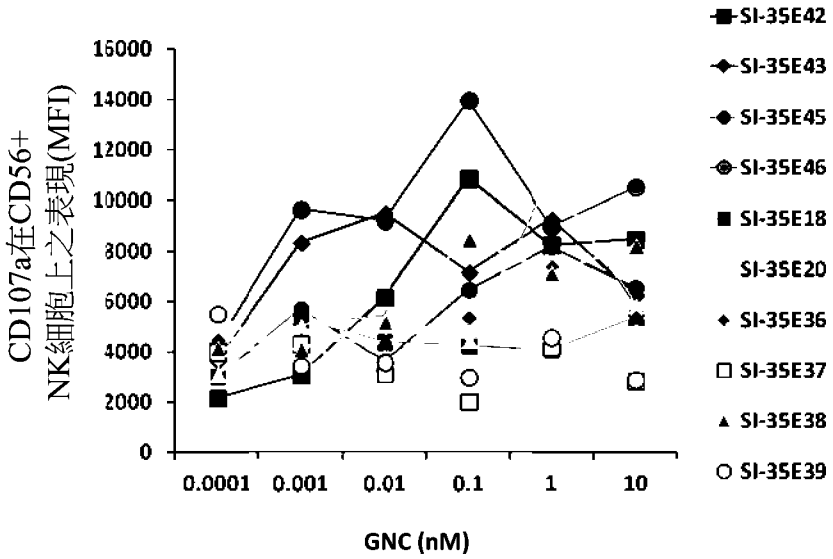
第13圖. GNC蛋白質誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD4+ T細胞上之表現。



第14圖. GNC蛋白質誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD8+ T細胞上之表現。



第15圖. GNC蛋白質誘導細胞毒性去顆粒之標誌物CD107a在CD56+ NK細胞上之表現。



第16圖. GNC蛋白質活化CD3+ T細胞以增殖。

GNC蛋白質[nM]

GNC蛋白質	10	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0
SI-35E18 460C3 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	7.5	9.8	10.7	10.7	11.0	10.9	5.9	1.7	1.1	1.0	1.0
SI-35E19 420H5 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	7.6	9.7	9.7	9.4	9.5	10.3	7.6	2.2	1.0	1.0	1.0
SI-35E20 466F6 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	8.1	9.5	10.3	10.4	10.1	10.7	9.8	2.4	1.1	1.0	1.0
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10 + 0.5nM 4-1BB mAb 420H5	4.5	10.2	11.4	10.4	11.5	12.2	10.7	6.0	1.8	1.1	1.0
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10	8.0	8.8	9.1	10.0	10.4	10.3	10.8	4.6	1.5	1.0	1.0
SI-35E37 460C3 x FITC x 338H4 x 284A10	6.2	9.8	9.9	10.1	10.4	10.3	9.6	3.1	1.4	1.1	1.0
SI-35E38 460C3 x PL230C6 x FITC x 284A10	3.7	2.5	6.6	9.3	8.4	7.5	6.2	2.6	1.2	1.0	1.0
SI-35E39 460C3 x PL230C6 x 338H4 x FITC	1.1	1.0	1.2	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0

值為相對背景增殖之倍數

第17圖. GNC蛋白質活化CD3+ T細胞以分泌γ干擾素。

GNC蛋白質[nM]

GNC蛋白質	10	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0
SI-35E18 460C3 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	1.66	1.83	2.12	2.14	2.16	1.91	0.65	0.15	0.06	0.06	0.05
SI-35E19 420H5 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	1.17	1.95	2.12	2.38	2.14	1.89	0.80	0.20	0.06	0.05	0.06
SI-35E20 466F6 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	1.18	2.26	2.20	2.29	2.11	1.90	1.19	0.25	0.06	0.05	0.05
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10 + 0.5nM 4-1BB mAb 420H5	0.98	2.10	2.22	2.34	2.21	2.08	1.83	0.85	0.09	0.05	0.06
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10	1.26	1.99	2.04	2.13	2.27	1.76	1.32	0.53	0.09	0.05	0.06
SI-35E37 460C3 x FITC x 338H4 x 284A10	0.89	2.21	2.15	2.16	2.12	2.16	0.63	0.15	0.08	0.06	0.05
SI-35E38 460C3 x PL230C6 x FITC x 284A10	0.50	0.33	0.73	1.65	0.55	0.76	0.60	0.23	0.07	0.05	0.06
SI-35E39 460C3 x PL230C6 x 338H4 x FITC	0.07	0.07	0.08	0.07	0.07	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.07

值係針對γ干擾素OD_{450}

第18圖. GNC蛋白質活化初始CD8+/CD45RA+ T細胞以增殖。

GNC蛋白質[nM]

GNC蛋白質	10	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0
SI-35E18 460C3 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	3.9	7.8	8.7	9.0	9.8	6.9	1.8	1.0	1.0	1.0	1.0
SI-35E19 420H5 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	2.3	10.0	8.7	8.5	9.5	9.1	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0
SI-35E20 466F6 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	3.1	8.7	8.8	10.0	9.2	10.3	2.3	1.1	1.0	1.0	1.0
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10 + 0.5nM 4-1BB mAb 420H5	1.6	8.0	8.5	10.3	11.2	9.5	4.9	1.6	1.1	1.0	1.0
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10	1.2	3.6	5.0	6.6	5.0	4.1	1.2	1.1	1.1	1.0	1.0
SI-35E37 460C3 x FITC x 338H4 x 284A10	2.3	7.0	6.7	9.1	10.2	8.1	2.7	1.2	1.0	1.0	1.0
SI-35E38 460C3 x PL230C6 x FITC x 284A10	1.8	2.0	2.6	2.3	3.1	2.2	2.6	1.0	1.0	1.0	1.0
SI-35E39 460C3 x PL230C6 x 338H4 x FITC	0.8	0.9	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

值為相對背景增殖之倍數

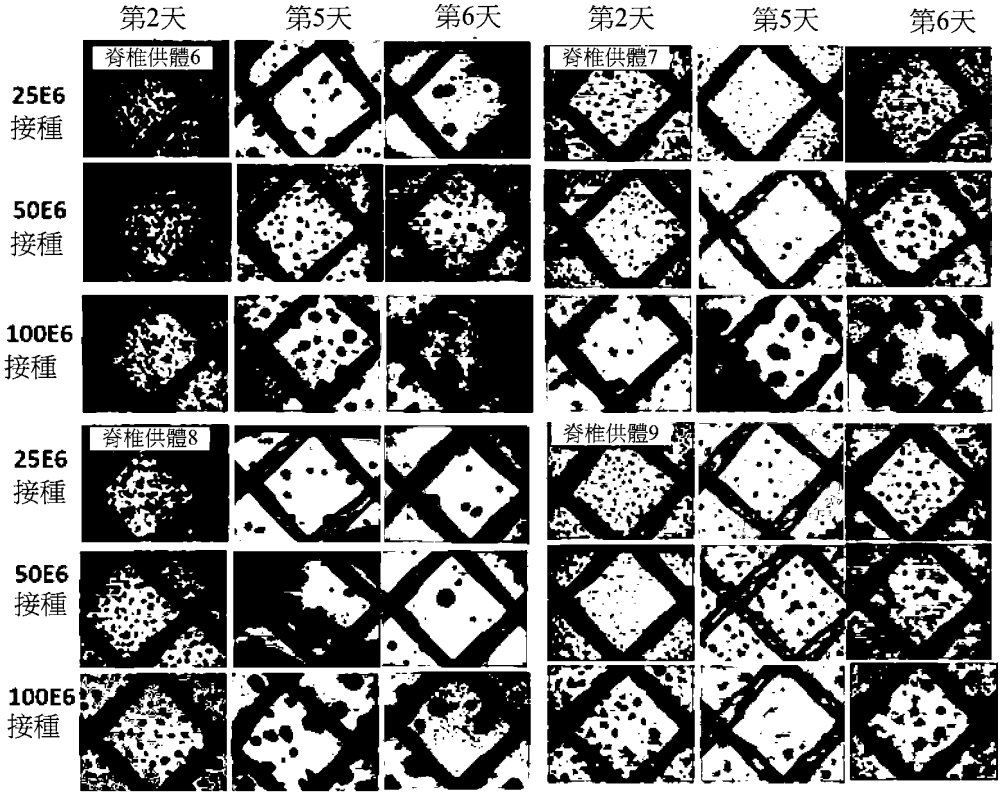
第19圖. GNC蛋白質活化初始CD8+/CD45RA+ T細胞以分泌γ干擾素。

GNC蛋白質[nM]

GNC蛋白質	10	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0
SI-35E18 460C3 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	0.66	1.66	2.08	2.12	1.69	0.94	0.09	0.06	0.06	0.06	0.05
SI-35E19 420H5 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	0.35	1.88	1.97	1.91	1.85	1.28	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06
SI-35E20 466F6 x PL230C6 x 323H7 x 284A10	0.30	1.64	1.76	1.74	1.77	1.06	0.08	0.05	0.06	0.05	0.05
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10 + 0.5nM 4-1BB mAb 420H5	0.08	2.23	2.06	2.12	1.79	1.41	0.27	0.06	0.05	0.05	0.05
SI-35E36 FITC x PL230C6 x 338H4 x 284A10	0.06	1.12	1.02	1.77	1.30	0.56	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
SI-35E37 460C3 x FITC x 338H4 x 284A10	0.22	1.47	1.09	1.33	1.91	1.32	0.13	0.05	0.05	0.05	0.05
SI-35E38 460C3 x PL230C6 x FITC x 284A10	0.09	0.06	0.10	0.09	0.11	0.08	0.13	0.05	0.05	0.05	0.05
SI-35E39 460C3 x PL230C6 x 338H4 x FITC	0.05	0.06	0.09	0.09	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07

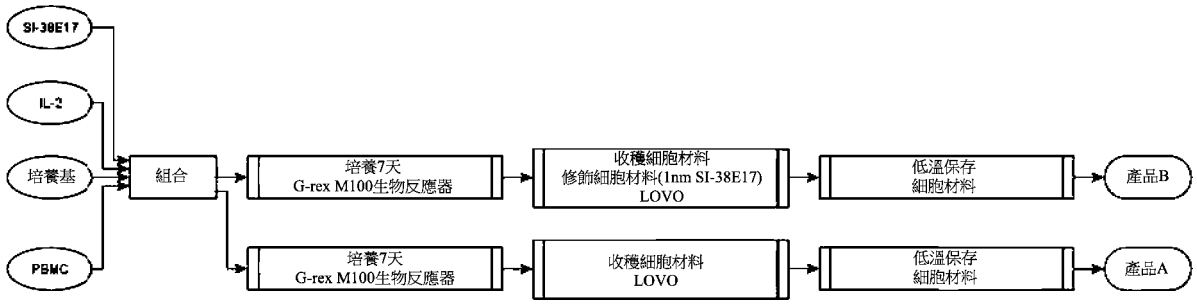
值係針對γ干擾素OD_{450}

第20圖. 在6孔G-Rex板中隨時間的GET細胞生長之影像。



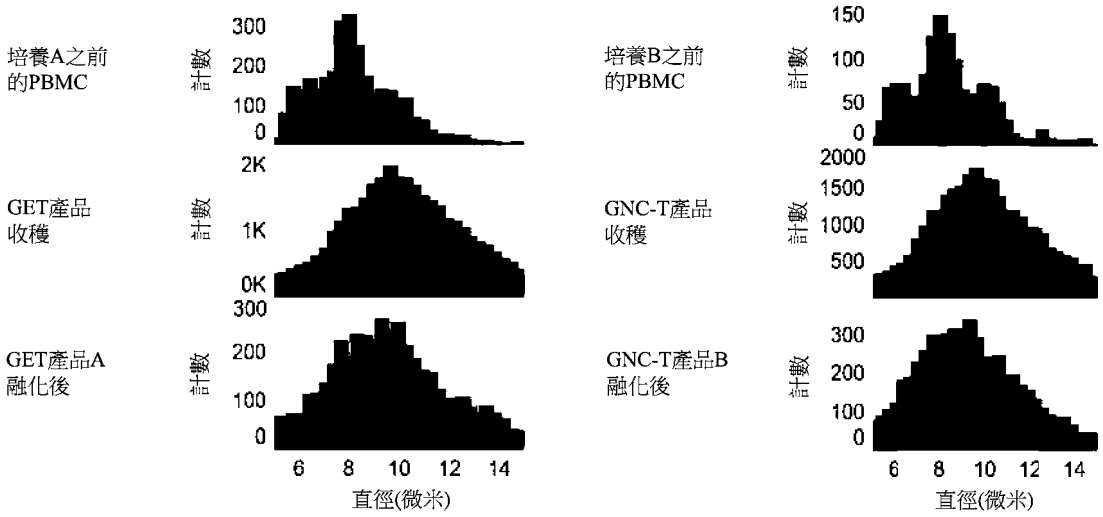
第21圖. 製備如本發明所揭示的治療組合物之示例性製程，及在融化之後PBMC、GET、及GNC-T細胞之細胞生存力。

A.

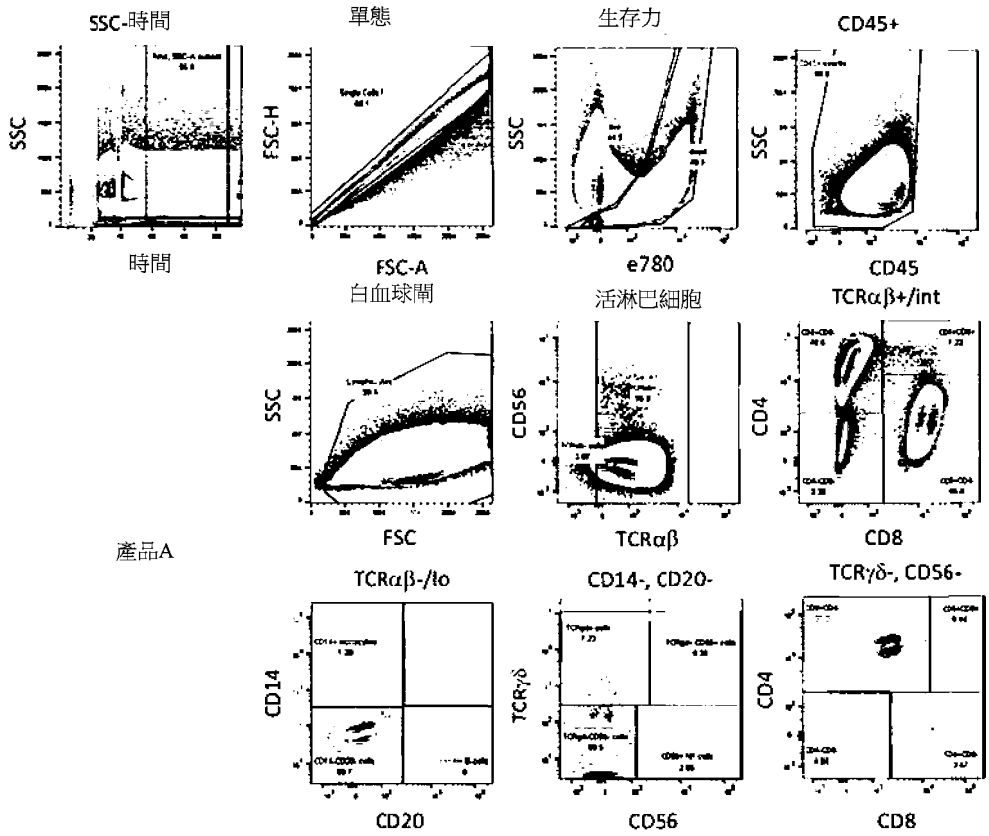


B.

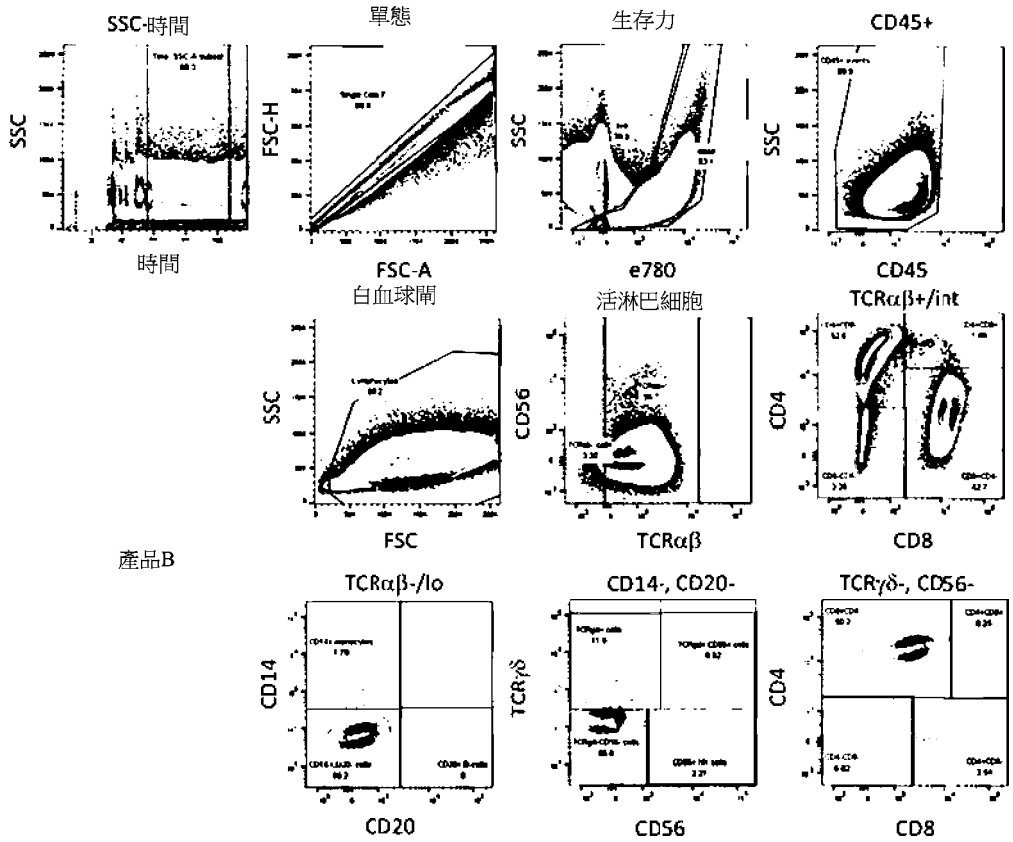
樣本ID	平均生存力(%)	平均的平均直徑(微米)
供體12融化後PBMC A	88.15	8.86
供體12融化後PBMC B	88.62	8.89
供體12融化後GET A	76.43	9.93
供體12融化後GNC-T B	77.74	9.60



第22圖. A. PBMC源性、第一GNC (SI-38E17)活化的治療細胞組合物(產品A)之流式細胞術分析。



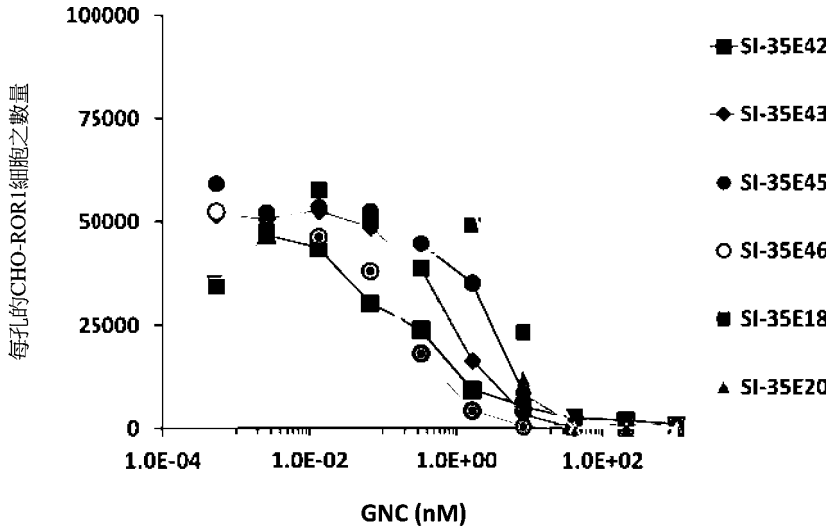
第22圖. B. PBMC源性、第二GNC (SI-38E17)修飾的治療細胞組合物(產品B)之流式細胞術分析。



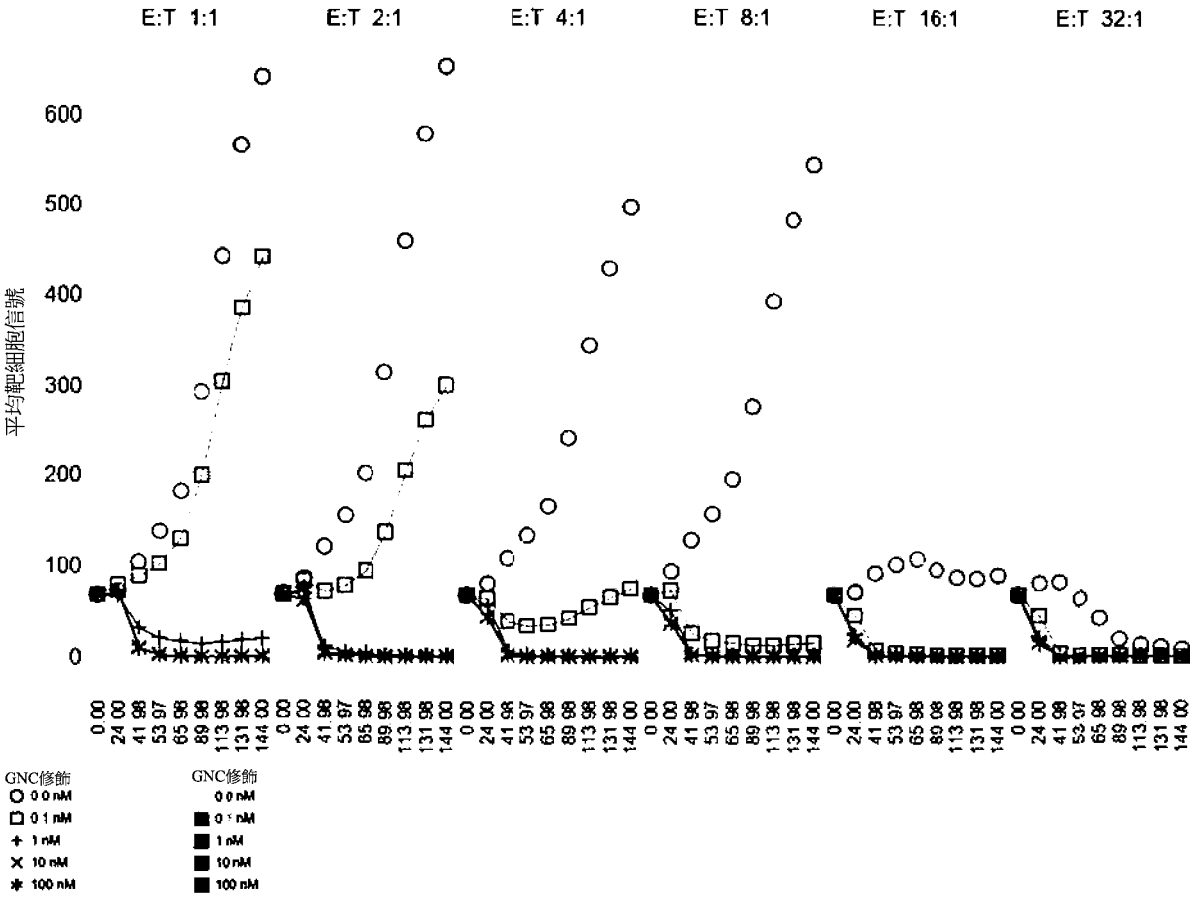
第23圖. 在融化之後GET細胞及來自G- Rex 100M生物反應器的經調配GNC-T細胞之GNC-T治療細胞組合物。

細胞身份	融化後的產品A(活細胞頻率)	融化後的產品B(活細胞頻率)
白血球	96.20	95.80
a/b TCR+ CD4+ CD8- T細胞	46.70	50.40
a/b TCR+ CD4- CD8+ T細胞	45.00	40.90
a/b TCR+ CD4- CD8- T細胞	3.24	3.15
non-a/b TCR+細胞	3.05	3.27
a/b TCR- g/d TCR- CD4- CD8+ T細胞	2.48	2.49
a/b TCR+ CD4+ CD8+ T細胞	1.18	1.43
g/d T細胞	0.22	0.38
a/b TCR- g/d TCR- CD4- CD8- T細胞	0.13	0.17
a/b TCR- g/d TCR- CD4+ CD8- T細胞	0.09	0.10
NK細胞	0.06	0.07
單核細胞	0.04	0.06
CD56+ g/d T細胞	0.01	0.02
a/b TCR- g/d TCR- CD4+ CD8+ T細胞	0.01	0.01
B細胞	0.00	0.00

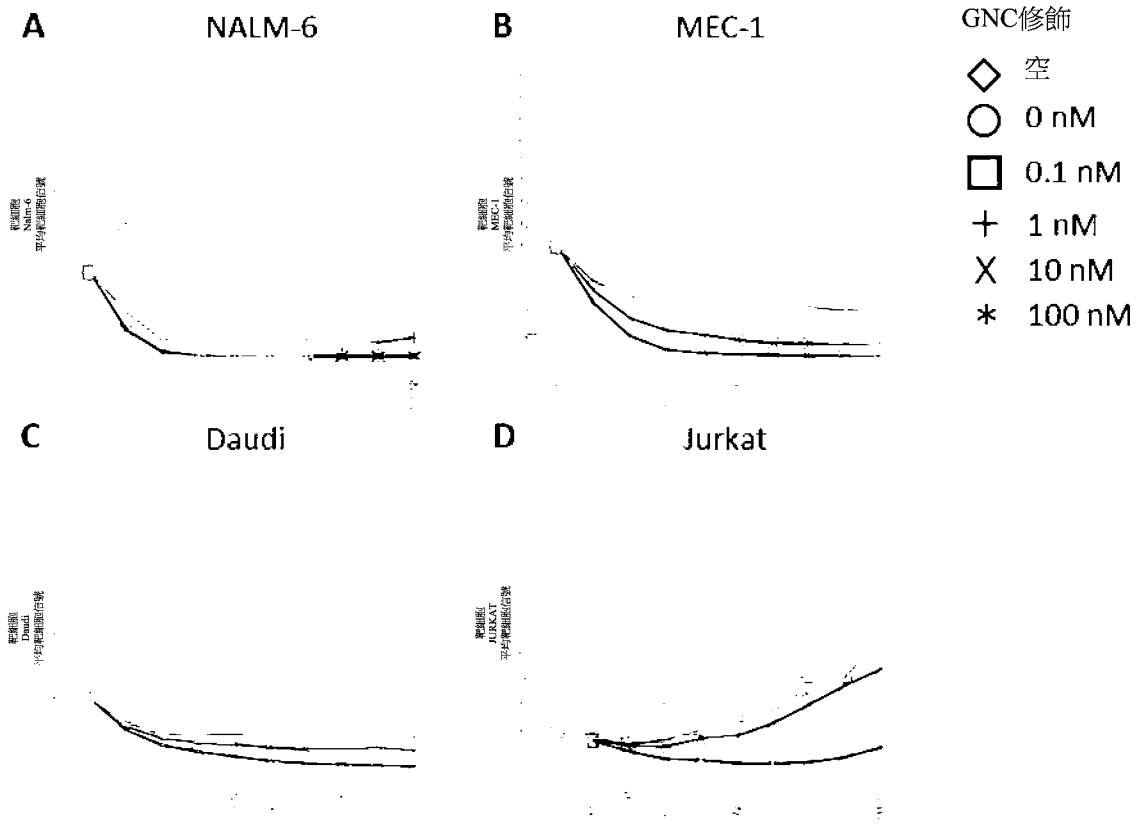
第24圖. 藉由使用GNC (SI-35E類)處理的PBMC細胞進行的CHO-ROR1細胞之RTCC。



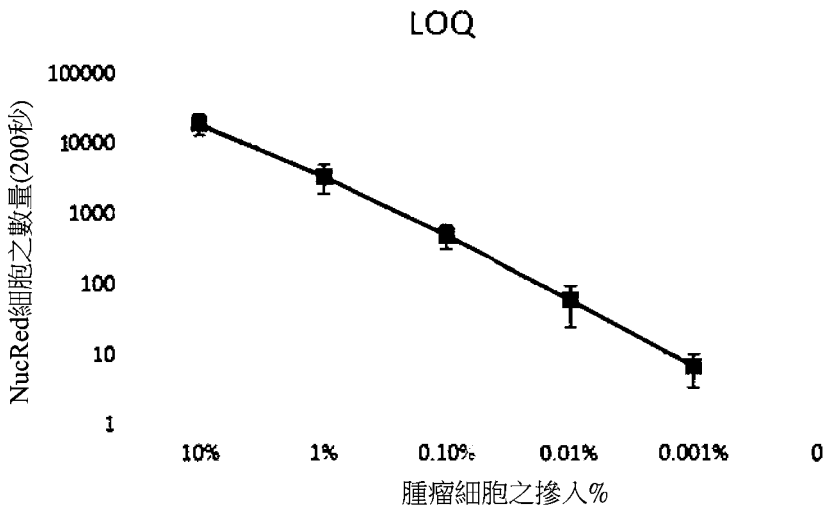
第25圖. PBMC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞隨時間在殺死前驅B細胞白血病Kasumi方面之動力學。



第26圖. 藉由使用PMBC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞殺死Nalm-6、MEC-1、Daudi、及Jurkat細胞之功效。



第27圖. 在摻入模型中藉由PBMC源性、SI-38E17 GNC活化的治療細胞殺死Nalm-6、MEC-1、Daudi、及Jurkat白血病細胞。



摻入	Nalm-6	Mec-1	Jurkat	Daudi
10%	1	44	0	0
1%	0	0	0	0
0.10%	1	0	0	0