



- (21)申請案號：109114659 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 30 日
- (51)Int. Cl. : *C07K14/435 (2006.01)* *C07K14/705 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/02 (2006.01)*
- (30)優先權：2019/04/30 美國 62/841,128
 2019/05/29 美國 62/854,151
 2019/08/28 美國 62/893,106
- (71)申請人：美商聖堤生物科技股份有限公司(美國) SENTI BIOSCIENCES, INC. (US)
 美國
- (72)發明人：蓋瑞森 布萊恩 史考特 GARRISON, BRIAN SCOTT (US)；錢 珍妮佛 CHIEN, JENNIFER (US)；洛文 凱瑟琳 阿姆斯壯 LOVING, KATHRYN ARMSTRONG (US)；高德立 羅素 莫里森 GORDLEY, RUSSELL MORRISON (US)；洪 米雪兒 伊莉莎白 HUNG, MICHELLE ELIZABETH (US)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：66 共 635 頁

(54)名稱

嵌合受體及其使用方法

(57)摘要

本文中提供針對嵌合受體之急性骨髓性白血病抗原標靶及其使用方法。

Provided herein are acute myeloid leukemia antigen targets for chimeric receptors and methods of using same.

指定代表圖：

SB01561	CD8ss	抗 Clec12a 357 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01562	CD8ss	抗 Clec12a 378 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01563	CD8ss	抗 Clec12a 161 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01261	CD8ss	抗 Clec12a 357 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01262	CD8ss	抗 Clec12a 378 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01263	CD8ss	抗 Clec12a 161 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01168	IgKss	FLAG 抗 Clec12a 357 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	
SB01169	IgKss	FLAG 抗 Clec12a 378 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	
SB01170	IgKss	FLAG 抗 Clec12a 161 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	

【圖 47】



202110873

【發明摘要】

【中文發明名稱】嵌合受體及其使用方法

【英文發明名稱】CHIMERIC RECEPTORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文中提供針對嵌合受體之急性骨髓性白血病抗原標靶及其使用方法。

【英文】

Provided herein are acute myeloid leukemia antigen targets for chimeric receptors and methods of using same.

【指定代表圖】圖 47

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】嵌合受體及其使用方法

【英文發明名稱】CHIMERIC RECEPTORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 用於重定向諸如 T 細胞之免疫反應細胞之特異性及功能的基於嵌合抗原受體(CAR)之過繼性細胞療法已在患有淋巴惡性腫瘤之患者中顯示效力 (Pule 等人, *Nat. Med.* (14):1264-1270 (2008) ; Maude 等人, *N Engl J Med.* (371):1507-17 (2014) ; Brentjens 等人, *Sci Transl Med.* (5):177ra38 (2013))。CAR T 細胞已顯示在化學療法已引起抗藥性及腫瘤進展的患有表現 CD19 之惡性腫瘤的患者中誘導完全緩解。CD19 CAR 療法之成功為治療諸如急性骨髓性白血病 (AML) 之其他血液系統惡性腫瘤提供了信心。急性骨髓性白血病為成人中最常見之急性白血病。AML 為骨髓系血細胞之癌症，且以異常細胞快速生長從而積累在骨髓及血液中並干擾正常血細胞為特徵。有時，AML 可波及腦、皮膚或齒齦。針對 AML 之標準化學療法治療在過去 40 年間無實質性變化(Pulte 等人, 2008)，且總體存活率仍非常低。

【0002】 開發針對 AML 之 CAR 療法的一個挑戰為缺乏適合之標靶。鑑定適當 CAR 標靶之能力對在不破壞表現相同靶抗原之正常細胞的情況下有效地靶向並治療腫瘤非常重要。因而，仍需要靶向 AML 細胞而不靶向正常細胞或組織的基於 CAR-T 細胞之 AML 療法。

【發明內容】

【0003】 在一個態樣中，本文中提供經分離之免疫反應細胞，其包含：(a)第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及(b)第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，其中各抗原係選自 FLT3、CD33、

CLEC12A、MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，且其中該第一抗原與該第二抗原不同。

【0004】 在一些實施例中，該第一抗原為 FLT3 且該第一嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a)包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0005】 在一些實施例中，該第二抗原為 CD33 且該第二嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO:

18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；或該第二抗原為 CLEC12A 且包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0006】 在一些實施例中，該第一抗原為 CLEC12A 且該第一嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，視情況其中該第二抗原為 CD33 且該第二嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0007】 在一些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原能夠活化該免疫反應細胞及/或該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠刺激該免疫反應細胞；及/或該免疫反應細胞展現對針對該第一抗原及該第二抗原二者皆呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性與對僅針對該第一抗原或該第二抗原呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性相比程度更大；及/或該第一嵌合受體結合至該第一抗原之結合親和力低於該第二嵌合受體對該第二抗原之結合親和力；及/或該第一嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。

【0008】 在一些實施例中，該第一嵌合受體為第一 CAR 且該第二嵌合受體為第二 CAR，並且各 CAR 包含：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域，視情況其中各 CAR 進一步包含一或多個額外細胞內信號傳導域，且該一或多個額外細胞內信號傳導域係選自 CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域；及/或跨膜域，且該跨膜域係選自 CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域；及/或間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 之胺基酸序列。

【0009】 在一些實施例中，該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域，視情況其中該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。

【0010】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，視情況其中該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自以下之組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

【0011】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合選自以下之抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。

【0012】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含抗原結合域，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)，且該 scFv 來源於抗 EMCN 抗體。

【0013】 在一些實施例中，該第一嵌合受體之該抗原結合域、該第二嵌合受體之該抗原結合域及/或該抑制嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)，視情況其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開，且視情況其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

【0014】 在一些實施例中，該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0015】 在一些實施例中，該一或多個 scFv 中之每一個結合至相同抗原上之相異抗原決定基。

【0016】 在一些實施例中，該一或多個 scFv 中之每一個係由肽連接子隔開，視情況其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。

【0017】 在一些實施例中，該細胞為 T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞，視情況其中該免疫反應細胞為同種異體的。

【0018】 在另一態樣中，本文中提供醫藥組合物，其包含有效量之如本文中之任何實施例之經分離之免疫反應細胞及醫藥學上可接受之載劑、醫藥學上可接受之賦形劑或其組合。

【0019】 在另一態樣中，本文中提供在個體中提供抗腫瘤免疫性之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效劑量之如本文中之任何實施例之經分離之免疫反應細胞中之任一者或如本文中之任何實施例之醫藥組合物。

【0020】 在另一態樣中，本文中提供在個體中治療或預防骨髓病症之方法，其包括向該個體投與有效量之如本文中之任何實施例之經分離之免疫反應細胞或如本文中之任何實施例之醫藥組合物，視情況其中該骨髓病症為骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。

【0021】 在另一態樣中，本文中提供用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包括如本文中之任何實施例之經分離之免疫反應細胞或如本文中之任何實施例之醫藥組合物，視情況其中該套組進一步包括使用該細胞治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。

【0022】 在一個態樣中，本文中提供嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9 及 SPNS3。

【0023】 在一些實施例中，該抗原為 MS4A3。在一些實施例中，該抗原為 VSTM1。在一些實施例中，其中該抗原為 LAT2。在一些實施例中，該抗原為 MLC1。在一些實施例中，該抗原為 CD131。在一些實施例中，該抗原為 GAPT。在一些實施例中，該抗原為 PRAM1。在一些實施例中，該抗原為 SLC22A16。在一些實施例中，該抗原為 SLC17A9。在一些實施例中，該抗原為 SPNS3。

【0024】 在一些實施例中，該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體 (CAR)。在一些實施例中，該嵌合受體為 CAR。

【0025】 在一些實施例中，該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0026】 在一些實施例中，該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

【0027】 在一些實施例中，該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【0028】 在一些實施例中，該抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0029】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含如該等實施例中任一者之嵌合受體。

【0030】 在一些實施例中，該嵌合受體被重組表現。在一些實施例中，該嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0031】 在一些實施例中，該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

【0032】 在一些實施例中，該細胞為自體的。在一些實施例中，該細胞為同種異體的。

【0033】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含(a)第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及(b)第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，其中各抗原係選自由表 1 中所列出之抗原組

成之群或該第一抗原及該第二抗原係選自由表 3 中所列出之抗原配對組成之群，且其中該第一抗原與該第二抗原不同。

【0034】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含(a)第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及

【0035】 (b)第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，其中各抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，且其中該第一抗原與該第二抗原不同。

【0036】 在一些實施例中，該第一抗原為 MS4A3 且該第二抗原係選自由以下組成之群：VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0037】 在一些實施例中，該第一抗原為 VSTM1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0038】 在一些實施例中，該第一抗原為 LAT2 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、

IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0039】 在一些實施例中，該第一抗原為 MLC1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0040】 在一些實施例中，該第一抗原為 CD131 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0041】 在一些實施例中，該第一抗原為 GAPT 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0042】 在一些實施例中，該第一抗原為 PRAM1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0043】 在一些實施例中，該第一抗原為 SLC22A16 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、

SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0044】 在一些實施例中，該第一抗原為 SLC17A9 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0045】 在一些實施例中，該第一抗原為 SPNS3 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0046】 在一些實施例中，該第一抗原為 FLT3。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序

列的 VL；(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及

包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域 (VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二抗原為 CD33。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二抗原為 CLECL12A。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列

或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。

【0047】 在一些實施例中，該第一抗原為 CLECL12A。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致

之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90% 一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合至第一抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二抗原為 CD33。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合至第二抗原之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。

【0048】 在一些實施例中，該細胞為免疫反應細胞。在一些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原能夠活化該免疫反應細胞。在一些實施例中，該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠刺激該免疫反應細胞。

【0049】 在一些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原及該第二嵌合受體結合至該第二抗原對於活化該免疫反應細胞而言為需要的。

【0050】 在一些實施例中，該免疫反應細胞展現對針對該第一抗原及該第二抗原二者皆呈陽性之細胞的細胞溶解活性與對單獨針對該第一抗原呈陽性之細胞的細胞溶解活性相比程度更大。

【0051】 在一些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原或該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠活化該免疫反應細胞。

【0052】 在一些實施例中，該第一嵌合受體以低結合親和力結合至該第一抗原。在一些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原之結合親和力低於該第二嵌合受體結合至該第二抗原之結合親和力。在一些實施例中，該第一嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。

【0053】 在一些實施例中，該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體為 CAR。在一些實施例中，該第一嵌合受體為第一 CAR 且該第二嵌合受體為第二 CAR。

【0054】 在一些實施例中，該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0055】 在一些實施例中，該第一 CAR 之一或多個細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之一或多個細胞內信號傳導域不同。

【0056】 在一些實施例中，該第一 CAR 及該第二 CAR 各自包含 CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域。

【0057】 在一些實施例中，該第一 CAR 及該第二 CAR 各自進一步包含選自由以下組成之群的額外細胞內信號傳導域：CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0058】 在一些實施例中，該第一 CAR 之額外細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之額外細胞內信號傳導域不同。

【0059】 在一些實施例中，各 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

【0060】 在一些實施例中，該第一 CAR 之跨膜域與該第二 CAR 之跨膜域不同。

【0061】 在一些實施例中，各 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【0062】 在一些實施例中，該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體之抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段

(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0063】 在一些實施例中，該第一嵌合受體被重組表現。

【0064】 在一些實施例中，該第一嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0065】 在一些實施例中，該第二嵌合受體被重組表現。

【0066】 在一些實施例中，該第二嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0067】 在一些實施例中，該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域。

【0068】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。

【0069】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合不表現於腫瘤細胞上之抗原。

【0070】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原。

【0071】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

【0072】 在一些實施例中，該腫瘤細胞為急性骨髓性白血病(AML)細胞。

【0073】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含酶抑制域。

【0074】 在一些實施例中，該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。

【0075】 在一些實施例中，該酶抑制域包含酶催化域。

【0076】 在一些實施例中，該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。

【0077】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。

【0078】 在一些實施例中，該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。

【0079】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS 及 FFAR2。

【0080】 在一些實施例中，該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

【0081】 在一些實施例中，該細胞為自體的。

【0082】 在一些實施例中，該細胞為同種異體的。

【0083】 在另一態樣中，本文中提供嵌合受體，其包含兩個或更多個抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由表 1 中所列出之抗原組成之群的抗原或，或該兩個或更多個抗原結合域結合至選自由表 3 中所列出之抗原配對組成之群的抗原配對，其中各抗原結合域結合至不同的抗原。

【0084】 在另一態樣中，本文中提供嵌合受體，其包含兩個或更多個抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、

LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，其中各抗原結合域結合至不同的抗原。

【0085】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 MS4A3 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0086】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 VSTM1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0087】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 LAT2 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0088】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 MLC1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0089】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 CD131 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0090】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 GAPT 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0091】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 PRAM1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0092】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 SLC22A16 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0093】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 SLC17A9 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、

CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0094】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 SPNS3 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0095】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 FLT3。在一些實施例中，結合 FLT3 之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該結合 FLT3 之

抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 FLT3 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，第二抗原結合域結合 CD33。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CD33 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及

輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CD33 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CD33 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，第二抗原結合域結合 CLEC12A。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CLECL12A 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CLECL12A 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CLECL12A 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與

其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CLECL12A 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。

【0096】 在一些實施例中，一個抗原結合域結合 CLEC12A。在一些實施例中，該結合 CLEC12A 之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該結合 CLEC12A 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 CLEC12A 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該結合 CLEC12A 之抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，第二抗原結合域結合 CD33。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該結合 CD33 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域

(VL) : (a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL; 及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中, 該結合 CD33 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中, 該結合 CD33 之第二抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的重鏈可變域(VH)及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的輕鏈可變域(VL)。

【0097】 在一些實施例中, 該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體 (CAR)。

【0098】 在一些實施例中, 該嵌合受體為 CAR。

【0099】 在一些實施例中, 該 CAR 為雙特異性 CAR。

【0100】 在一些實施例中, 該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域, 且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群: CD3- ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0101】 在一些實施例中，該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

【0102】 在一些實施例中，該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【0103】 在一些實施例中，各抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0104】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含如該等實施例中任一者之嵌合受體。

【0105】 在一些實施例中，該細胞進一步包含額外嵌合受體，該額外嵌合受體包含抗原結合域。

【0106】 在一些實施例中，該額外嵌合受體結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0107】 在一些實施例中，該兩個嵌合受體各自結合至不同的抗原。

- 【0108】 在一些實施例中，該細胞為免疫反應細胞。
- 【0109】 在一些實施例中，該嵌合受體結合至該兩個抗原中之任一個皆能夠活化該免疫反應細胞。
- 【0110】 在一些實施例中，該額外嵌合受體結合至其同源抗原能夠刺激該免疫反應細胞。
- 【0111】 在一些實施例中，該嵌合受體結合至該兩個抗原中之任一個及該額外嵌合受體結合至其同源抗原對於活化該免疫反應細胞而言為需要的。
- 【0112】 在一些實施例中，該免疫反應細胞展現對針對該嵌合受體所結合之該兩個抗原中之任一個皆呈陽性且針對該額外嵌合受體所結合之抗原呈陽性之細胞的細胞溶解活性與對僅針對單一抗原呈陽性之細胞的細胞溶解活性相比程度更大。
- 【0113】 在一些實施例中，該額外嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。
- 【0114】 在一些實施例中，該額外嵌合受體為 CAR。
- 【0115】 在一些實施例中，該嵌合受體為第一 CAR 且該額外嵌合受體為第二 CAR。
- 【0116】 在一些實施例中，該第二 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0117】 在一些實施例中，該第一 CAR 之一或多個細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之一或多個細胞內信號傳導域不同。

【0118】 在一些實施例中，該第一 CAR 及該第二 CAR 各自包含 CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域。

【0119】 在一些實施例中，該第一 CAR 及該第二 CAR 各自進一步包含選自由以下組成之群的額外細胞內信號傳導域：CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0120】 在一些實施例中，該第一 CAR 之額外細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之額外細胞內信號傳導域不同。

【0121】 在一些實施例中，該第二 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

【0122】 在一些實施例中，該第一 CAR 之跨膜域與該第二 CAR 之跨膜域不同。

【0123】 在一些實施例中，該第二 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【0124】 在一些實施例中，該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域。

【0125】 在一些實施例中，該額外嵌合受體為包含抗原結合域之抑制嵌合受體。

【0126】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。

【0127】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合不表現於腫瘤細胞上之抗原。

【0128】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原。

【0129】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

【0130】 在一些實施例中，該腫瘤細胞為急性骨髓性白血病(AML)細胞。

【0131】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含酶抑制域。

【0132】 在一些實施例中，該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。

【0133】 在一些實施例中，其中該酶抑制域包含酶催化域。

【0134】 在一些實施例中，該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。

【0135】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。

【0136】 在一些實施例中，該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。

【0137】 在一些實施例中，其中該抑制嵌合受體結合選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS 及 FFAR2。

【0138】 在一些實施例中，該額外嵌合受體及/或抑制嵌合受體之抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0139】 在一些實施例中，各嵌合受體被重組表現。

【0140】 在一些實施例中，各嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0141】 在一些實施例中，該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

【0142】 在一些實施例中，該細胞為自體的。

【0143】 在一些實施例中，該細胞為同種異體的。

【0144】 在另一態樣中，本文中提供嵌合抑制受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS 及 FFAR2。

【0145】 在一些實施例中，該抗原為 EMCN。

【0146】 在一些實施例中，該抗原為 JAM2。

- 【0147】 在一些實施例中，該抗原為 MS4A15。
- 【0148】 在一些實施例中，該抗原為 C4BPA。
- 【0149】 在一些實施例中，該抗原為 TRPM1。
- 【0150】 在一些實施例中，該抗原為 SCTR。
- 【0151】 在一些實施例中，該抗原為 SLC2A2。
- 【0152】 在一些實施例中，該抗原為 KCNQ2。
- 【0153】 在一些實施例中，該抗原為 PERP。
- 【0154】 在一些實施例中，當表現於細胞上時，該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。
- 【0155】 在一些實施例中，該抗原不表現於腫瘤細胞上。
- 【0156】 在一些實施例中，該抗原表現於非腫瘤細胞上。
- 【0157】 在一些實施例中，該抗原表現於來源於選自由以下組成之群的組織的非腫瘤細胞上：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。
- 【0158】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含酶抑制域。
- 【0159】 在一些實施例中，該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。
- 【0160】 在一些實施例中，該酶抑制域包含酶催化域。
- 【0161】 在一些實施例中，該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。
- 【0162】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。

【0163】 在一些實施例中，該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。

【0164】 在一些實施例中，該抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0165】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含如該等實施例中任一者之嵌合抑制受體。

【0166】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體被重組表現。

【0167】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0168】 在一些實施例中，該細胞進一步包含嵌合受體，該嵌合受體包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0169】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含(a) 嵌合抑制受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至第一抗原，其中該第一抗原係選自由以下組成之群：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、

SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS 及 FFAR2，及(b) 嵌合受體，其包含一或多個細胞外抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由表 1 中所列出之抗原組成之群的抗原。

【0170】 在另一態樣中，本文中提供經分離之細胞，其包含(a) 嵌合抑制受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至第一抗原，其中該第一抗原係選自由以下組成之群：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS 及 FFAR2，及(b) 嵌合受體，其包含一或多個細胞外抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

【0171】 在一些實施例中，該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體 (CAR)。

【0172】 在一些實施例中，該嵌合受體為 CAR。

【0173】 在一些實施例中，該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

【0174】 在一些實施例中，該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

【0175】 在一些實施例中，該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【0176】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體及/或該嵌合受體之抗原結合域包含抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0177】 在一些實施例中，該細胞為免疫反應細胞。

【0178】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合至該第一抗原能夠抑制該免疫反應細胞。

【0179】 在一些實施例中，該嵌合受體結合至該第二抗原能夠活化該免疫反應細胞。

【0180】 在一些實施例中，該嵌合受體以低結合親和力結合至該第二抗原。

【0181】 在一些實施例中，該嵌合受體結合至該第二抗原之結合親和力低於該嵌合抑制受體結合至該第一抗原之結合親和力。

【0182】 在一些實施例中，該嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。

【0183】 在一些實施例中，該嵌合受體被重組表現。

【0184】 在一些實施例中，該嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

【0185】 在一些實施例中，該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

【0186】 在一些實施例中，該細胞為自體的。

【0187】 在一些實施例中，該細胞為同種異體的。

【0188】 在另一態樣中，本文中提供經分離之核酸，其編碼如該等實施例中任一者之嵌合受體。

【0189】 在另一態樣中，本文中提供經分離之核酸，其編碼如該等實施例中任一者之嵌合受體。

【0190】 在另一態樣中，本文中提供經分離之核酸，其編碼如該等實施例中任一者之嵌合抑制受體。

【0191】 在另一態樣中，本文中提供載體，其包含如請求項 175 之核酸。

【0192】 在一些實施例中，該載體進一步包含如該等實施例之核酸。

【0193】 在另一態樣中，本文中提供載體，其包含如該等實施例之核酸。

【0194】 在另一態樣中，本文中提供經基因修飾之細胞，其包含如該等實施例之核酸。

【0195】 在一些實施例中，該細胞進一步包含如該等實施例之核酸。

【0196】 在另一態樣中，本文中提供經基因修飾之細胞，其包含如該等實施例之核酸。

【0197】 在另一態樣中，本文中提供經基因工程化之細胞，其包含如該等實施例中任一者之載體。

【0198】 在另一態樣中，本文中提供減小個體之腫瘤負擔的方法，其包括向該個體投與有效量之如該等實施例中任一者之經分離之細胞。

【0199】 在一些實施例中，該方法使腫瘤細胞之數目減少。

【0200】 在一些實施例中，該方法使腫瘤大小減小。

【0201】 在一些實施例中，該方法消除個體之腫瘤。

【0202】 在另一態樣中，本文中提供治療或預防個體之骨髓病症的方法，其包括向該個體投與有效量之如該等實施例中任一者之經分離之細胞。

【0203】 在一些實施例中，該骨髓病症為骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。

【0204】 在一些實施例中，該骨髓病症為急性骨髓性白血病(AML)。

【0205】 在一些實施例中，該方法減小或消除個體之腫瘤負擔。

【0206】 在另一態樣中，本文中提供醫藥組合物，其包含有效量之如該等實施例中任一者之經分離之細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0207】 在一些實施例中，該醫藥組合物用於治療及/或預防骨髓病症。

【0208】 在另一態樣中，本文中提供用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包括如該等實施例中任一者之經分離之細胞。

【0209】 在一些實施例中，該套組進一步包括使用該細胞治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。

【0210】 在另一態樣中，本文中提供用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包括如該等實施例中任一者之經分離之核酸。

【0211】 在一些實施例中，該套組進一步包括使用該核酸產生一或多種抗原特異性細胞以用於治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。

【0212】 在另一態樣中，本文中提供用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包括如該等實施例中任一者之載體。

【0213】 在一些實施例中，該套組進一步包括使用該載體產生一或多種抗原特異性細胞以用於治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。

【0214】 在另一態樣中，本文中提供治療及/或預防骨髓病症之方法，其包括投與有效量之至少一種結合至抗原之抗體，其中該抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9 及 SPNS3。

【0215】 在一些實施例中，該骨髓病症係選自由以下組成之群：骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、或急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。

【0216】 在一些實施例中，該骨髓病症為急性骨髓性白血病(AML)。

【0217】 在一些實施例中，該方法減小或消除個體之腫瘤負擔。

【圖式簡單說明】

【0218】 本專利或申請案檔案含有至少一個以彩色製作之附圖。需要時且在支付必需費用後，事務所將提供含彩色圖式之此專利或專利申請公開案副本。

【0219】 結合以下發明描述及附圖將更充分理解本發明之此等及其他特徵、態樣及優勢。

【0220】

圖 1 提供所指示之組織或細胞類型中之 FLT3 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 2 提供所指示之組織或細胞類型中之 MS4A3 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 3 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD33 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 4 提供所指示之組織或細胞類型中之 CLEC12A 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 5 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD312/ADGRE2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 6 提供所指示之組織或細胞類型中之 SLC22A16 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 7 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD123/ILR3RA 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 8 提供所指示之組織或細胞類型中之 LAT2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 9 提供所指示之組織或細胞類型中之 PIEZO1/FAM38A 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 10 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD38 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 11 提供所指示之組織或細胞類型中之 EMB 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 12 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD131/CSF2RB 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 13 提供所指示之組織或細胞類型中之 P2RY8 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 14 提供所指示之組織或細胞類型中之 LILRA2/CD85H 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 15 提供所指示之組織或細胞類型中之 SLC17A9 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 16 提供所指示之組織或細胞類型中之 MYADM 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 17 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD300LF 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 18 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD244/SLAMF4 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 19 提供所指示之組織或細胞類型中之 PLAUR 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 20 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD93 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 21 提供所指示之組織或細胞類型中之 SPNS3 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 22 提供所指示之組織或細胞類型中之 GAPT 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 23 提供所指示之組織或細胞類型中之 RASGRP4 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 24 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD117/c-Kit 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 25 提供所指示之組織或細胞類型中之 CD123/ILR3RA 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 26 提供所指示之組織或細胞類型中之 EMCN (內皮黏蛋白)表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 27 提供所指示之組織或細胞類型中之 JAM2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 28 提供所指示之組織或細胞類型中之 MS4A15 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 29 提供所指示之組織或細胞類型中之 SLC34A2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 30 提供所指示之組織或細胞類型中之 SLC2A2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 31 提供所指示之組織或細胞類型中之 TRPM1 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 32 提供所指示之組織或細胞類型中之 SCTR 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 33 提供所指示之組織或細胞類型中之 KCNQ2 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 34 提供所指示之組織或細胞類型中之 PERP 表現的微陣列及 RNA-Seq 資料。

圖 35A 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個而言的來自供體 1 之表現 YFP 及 FLT3 CAR 之細胞%。**圖 35B** 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個而言的來自供體 1 之 YFP 陽性細胞之平均螢光強度。**圖 35C** 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個而言的來自供體 2 之表現 YFP 及 FLT3 CAR 之細胞%。**圖 35D** 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個而言的來自供體 2 之 YFP 陽性細胞之平均螢光強度。

圖 36A 顯示來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞誘導之 SEM 細胞殺死。**圖 36B** 顯示來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞誘導之 MOLM13 細胞殺死。**圖 36C** 顯示來自供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞誘導之 SEM 細胞殺死。**圖 36D** 顯示來自供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞誘導之 MOLM13 細胞殺死。

圖 37A 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 TNF α 分泌。**圖 37B** 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IFN γ 分泌。**圖 37C** 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IL-2 分泌。**圖 37D** 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞之 TNF α 分泌。**圖 37E** 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞之 IFN γ 分泌。**圖 37F** 顯示與 SEM 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IL-2 分泌。

圖 38A 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 TNF α 分泌。**圖 38B** 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IFN γ 分泌。**圖 38C** 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IL-2 分泌。**圖 38D** 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自

供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞之 TNF α 分泌。圖 38E 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自供體 2 之 FLT3 CAR T 細胞之 IFN γ 分泌。圖 38F 顯示與 MOLM-13 細胞一起培育之後來自供體 1 之 FLT3 CAR T 細胞之 IL-2 分泌。

圖 39 顯示不同組織及/或細胞株中之 FLT3、CD33 及 CLEC12A 微陣列表現資料之熱圖。

圖 40A 示出顯示 AML 細胞株 MOLM-13、THP-1 及 ALL 細胞株 SEM 中之 FLT3 蛋白表現(X 軸)的流式細胞術直方圖。圖 40B 顯示 FLT3 CAR T 細胞殺死 MOLM-13、THP-1 及 SEM 人類白血病細胞。圖 40C 顯示 MOLM-13 AML 細胞之劑量依賴性 FLT3 CAR T 細胞殺死。

圖 41A 顯示 FLT3 CAR T 細胞在與 MOLM-14 細胞一起培育之後誘導 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。圖 41B 顯示 FLT3 CAR T 細胞在與 MOLM-13 細胞一起培育之後誘導 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。圖 41C 顯示 FLT3 CAR T 細胞在與 EOL-1 細胞一起培育之後誘導 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。

圖 42A 示出顯示 AML 細胞株 MOLM-13、MV4-1 及 THP-1 中之 CD33 蛋白表現(X 軸)的流式細胞術直方圖。圖 42B 顯示 CD33 CAR T 細胞殺死 MOLM-13、MV-11 及 THP-1 人類白血病細胞。圖 42C 顯示 MOLM-13 AML 細胞在兩種 CD33 CAR T 細胞情況下之劑量依賴性 CD33 CAR T 細胞殺死。

圖 43A 顯示 CD33 CAR T 細胞在與 MOLM-13 細胞一起培育之後誘導 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。圖 43B 顯示 CD33 CAR T 細胞在與 MV4-11 細胞一起培育之後誘導 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。圖 43C 顯示 CD33 CAR T 細胞誘導 THP-1 細胞中之 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 產生。

圖 44 顯示 U937、THP-1、HL-60、MV-14、MOLM-14、MOLM-13、Nalm6、Raji、K562 及 SEM 細胞株中之 CLEC12A 表現之流式細胞術圖。

圖 45A 示出顯示四個 AML 細胞株中之 CLEC12A 蛋白表現的流式細胞術直方圖。**圖 45B** 顯示證明 CLEC12A CAR T 細胞殺死人類 AML 細胞(E:T 比 1:1)之活體外共培養細胞毒性分析,殺死活性百分比於 y 軸上。**圖 45C** 顯示 CLEC12A CAR T 細胞當與人類急性骨髓性白血病(AML)細胞株一起共培養時具有有效細胞介素分泌(IL-2),如藉由 Luminex 分析所偵測。CAR 第 1 號=SB01261, CLEC12A(357) CAR T 細胞; CAR 第 2 號=SB01262, CLEC12A(378) CAR T 細胞; CAR 第 3 號=SB01263, CLEC12A(161) CAR T 細胞。

圖 46A 顯示針對 MOLM-13 (低 CLEC12A 表現)之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。**圖 46B** 顯示針對 MV4-11 (低 CLEC12A 表現)之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。**圖 46C** 顯示針對 MOLM-14 (高 CLEC12A 表現)之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。**圖 46D** 顯示針對 U937 之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。**圖 46E** 顯示針對 THP-1 之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。**圖 46F** 顯示針對 HL-60 之 CLEC12A CAR T 細胞細胞毒性活性及細胞介素產生。各 CLEC12A CAR 具有 CD8 鉸鏈及跨膜域以及 4-1BB 及 CD3 ζ 共刺激域。FLT3(NC7) CAR 具有 4-1BB 共刺激域。CD33(hu195) CAR 具有 CD28 共刺激域。

圖 47 提供所合成之 CLEC12A CAR 之示意圖。

圖 48A 顯示所指示之 CLEC12A CAR 在 T 細胞中之轉導。**圖 48B** 顯示所指示之 CLEC12A CAR 在 T 細胞中之平均螢光強度(MFI)。

圖 49 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞對 HL-60、MOLM14、MV4-11 及 MOLM-13 細胞之細胞毒性,如在與該等 CAR T 細胞一起培育之後的細胞株殺死百分比所指示。

圖 50 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 IL-2 產生。

圖 51 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 IFN- γ 產生。

圖 52 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 TNF- α 產生。

圖 53A 顯示經 CD33 CAR T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53B 顯示經 FLT3 CAR T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53C 顯示經對照未工程化 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。終點標準為達到第 14 天並且將小鼠處死。

圖 53D 顯示經對照未工程化 T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53E 顯示第 5 天用 FLT3 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53F 顯示第 8 天用 FLT3 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53G 顯示在第 5 天及第 12 天用 FLT3 CAR T 細胞處理兩次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53H 顯示第 5 天用 CD33 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53I 顯示第 8 天用 CD33 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。終點標準為達到第 14 天並且將小鼠處死。

圖 53J 顯示在第 5 天及第 12 天用 CD33 CAR T 細胞處理兩次之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 53K 提供各處理組中之活體內 fLuc 生物發光影像。

圖 54A 顯示用 FLT3 CAR T 細胞及 CD33 CAR T 細胞單獨或組合進行之 T 細胞劑量遞增分析之活體內影像結果。

圖 54B 顯示經未工程化 T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 54C 顯示經未工程化 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 54D 顯示經 9×10^6 個 FLT3 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 54E 顯示經 18×10^6

個 FLT3 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54F** 顯示經 0.625×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54G** 顯示經 1.25×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54H** 顯示經 2.5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54I** 顯示經 5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54J** 顯示經 10×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54K** 顯示經 4.5×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 2.5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54L** 顯示經 9×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。**圖 54M** 顯示經 18×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 10×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

圖 55A 顯示活體內腫瘤 MOLM-14 細胞在用所指示之 CAR 處理後第 7 天之相對生物發光變化倍數。**圖 55B** 顯示活體內腫瘤 MOLM-14 細胞在用所指示之 CAR 處理後第 11 天之相對生物發光變化倍數。**圖 55C** 顯示活體內腫瘤 MOLM-14 細胞在用所指示之 CAR 處理後的生物發光。

圖 56A 提供具有替代鉸鏈序列之所指示 CAR 的示意圖。**圖 56B** 顯示所指示之 CAR 在與 MOLM-13 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。**圖 56C** 顯示所指示之 CAR 在與 MOLM-14 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。**圖 56D** 顯示所指示之 CAR 在與 MV4-11 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。**圖 56E** 顯示所指示之 CAR 在與 SEM 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。

圖 57A 顯示呈相對於未轉導 CAR T 細胞標準化形式之所指示之 CAR T 細胞在與 MOLM-13 細胞一起培育後所致的殺死百分比。**圖 57B** 顯示所指示之 CAR 在與 MOLM-13 細胞一起培育之後的 IL-2 產生。**圖 57C** 顯示所指示之 CAR T 細胞在

與 MOLM-13 細胞一起培育之後的 IFN- γ 產生。**圖 57D** 顯示所指示之 CAR T 細胞在與 MOLM-13 細胞一起培育之後的 TNF- α 產生。

圖 58A 顯示 MOLM-13 模型中用所指示之 CAR T 細胞處理後的活體內存活時間。**圖 58B** 顯示活體內腫瘤 MOLM-13 細胞在用所指示之 CAR 處理後的生物發光。

圖 59A 顯示兩種雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR 在 T 細胞 SB01266 及 SB01659 中之表現。**圖 59B** 顯示所指示之 CAR 在與 MOLM-13 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。**圖 59C** 顯示所指示之 CAR 在與 MV4-11 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。**圖 59D** 顯示所指示之 CAR 在與 SEM 細胞一起培育之後的細胞毒性及 IL-2 產生。

圖 60A 顯示未工程化 K562 細胞中之 FLT3 及 CD33 染色。**圖 60B** 顯示經工程化以表現 FLT3 之 K562 細胞中之 FLT3 及 CD33 染色。**圖 60C** 顯示經工程化以表現 CD33 之 K562 細胞中之 FLT3 及 CD33 染色。

圖 61 顯示單價 FLT3 CAR T 細胞、單價 CD33 CAR T 細胞以及雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR T 細胞與表現 FLT3 之 K562 細胞(上圖)、表現 CD33 之細胞(中圖)或表現 FLT3 之細胞與表現 CD33 之細胞的 1:1 混合物(下圖)一起培育時之細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 產生及 TNF- α 產生。

圖 62 顯示單價 FLT3 CAR T 細胞、單價 CD33 CAR T 細胞以及雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR T 細胞與 MOLM-13 細胞(上圖)、MV4-11 細胞(中圖)或 SEM 細胞(下圖)一起培育時之細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 產生及 TNF- α 產生。

圖 63A 顯示環 FLT3 二價 CAR 之示意圖。**圖 63B** 顯示串聯 FLT3 二價 CAR 之示意圖。**圖 63C** 顯示單價 FLT3 CAR T 細胞、環二價 FLT3 CAR T 細胞及串聯 FLT3 CAR T 細胞與 MV4-11 細胞(上)或 SEM 細胞(下)一起培育之後的細胞毒性。

圖 64A 顯示所指示之 CAR 構築體與 MOLM-13 細胞一起培育之後的細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。**圖 64B** 顯示所指示之 CAR 構築體與 MV4-11 細胞一起培育之後的細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。**圖 64C** 顯示所指示之 CAR 構築體與表現 CD33 之 K562 細胞一起培育之後的細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。

圖 65A 顯示所指示之細胞類型上的 EMCN 表現。**圖 65B** 顯示 HSC 及 LSC 上之 EMCN 表現。**圖 65C** 顯示來自多個供體之 HSC 及 LSC 上之 EMCN 表現之彙總。

圖 66A 顯示 SEM 細胞之 FLT3、CD33 及 FLT3/CD33 CAR NK 細胞殺死。**圖 66B** 顯示 FLT3 CAR NK 細胞與 SEM 細胞一起培育之後的 IFN- γ 分泌。**圖 66C** 顯示 FLT3 CAR NK 細胞與 SEM 細胞一起培育之後的 TNF- α 分泌。**圖 66D** 顯示 PL-21 細胞之 FLT3、CD33 及 FLT3/CD33 CAR NK 細胞殺死。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0221】 本申請案主張 2019 年 4 月 30 日申請之美國臨時申請案第 62/841,128 號、2019 年 5 月 29 日申請之美國臨時申請案第 62/854,151 號及 2019 年 8 月 28 日申請之美國臨時申請案第 62/893,106 號的權益；各案係以引用之方式整體併入本文中。

序列表

【0222】 本申請案含有已經由 EFS-Web 提交且以引用之方式整體併入本文中的序列表。該 ASCII 複本係於 2020 年 5 月 28 日創建且命名為 STB-016WO_SL.txt，並且大小為 363,903 位元組。

【0223】 除非另外指示，否則本發明之實踐將採用熟習此項技術者能力範圍內之分子生物學、化學、生物化學、病毒學及免疫學習知方法。文獻中已充分闡明此種技術。參見例如 Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology (S.L.

Tan 編, Taylor & Francis, 2006) ; Fundamental Virology, 第 3 版, 第 I 卷及第 II 卷 (B.N. Fields 及 D.M. Knipe 編) ; Handbook of Experimental Immunology, 第 I 卷至第 IV 卷(D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編, Blackwell Scientific Publications) ; A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., 現行版) ; Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第 3 版, 2001) ; Methods In Enzymology (S. Colowick 及 N. Kaplan 編, Academic Press, Inc.) 。

定義

【0224】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術術語、記法及其他科學術語皆意欲具有熟習此項技術者通常所理解之含義。在一些情況下，本文中出於清楚性及/或供及時參考之目的而定義具有通常理解之含義的術語，且本文中包括此種定義未必應理解為表示與此項技術中通常所理解存在差異。熟習此項技術者使用習知方法一般更充分地理解且通常採用本文中描述或參考之技術及程序，舉例而言，諸如 Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第 4 版(2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY 中所描述之廣泛使用之分子選殖方法。適當時，除非另外指出，否則涉及使用市售套組及試劑之程序一般根據製造商定義之方案及條件來進行。

【0225】 如本文中所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一」及「該」包括複數參考物。除非另外明確指示，否則術語「包括」、「諸如」及其類似術語意欲傳達包括但不限於。

【0226】 如本文中所使用，除非另外明確指示，否則術語「包含」亦明確包括實施例「由所敘述之要素組成」及「基本上由所敘述之要素組成」。

【0227】 術語「約」指示並涵蓋指示值及在該值上下之範圍。在某些實施例中，術語「約」指示指定值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 。在某些實施例中，適用時，術語「約」指示指定值 \pm 該值之一個標準偏差。

【0228】 如本文中所使用，術語「活化免疫反應細胞」係指在細胞中誘導信號轉導或蛋白質表現變化，從而引發免疫反應。舉例而言，當 CD3 鏈響應於配體結合及基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITAM)而叢聚時，產生信號轉導級聯。在某些實施例中，當內源 TCR 或外源 CAR 結合抗原時，發生免疫突觸形成，其包括許多分子叢聚在結合受體附近(例如 CD4 或 CD8、CD3 $\gamma/\delta/\epsilon/\zeta$ 等)。膜結合信號傳導分子之此叢聚允許 CD3 鏈內所含有之 ITAM 基元磷酸化。此磷酸化又引發 T 細胞活化途徑，最終活化轉錄因子，諸如 NF- κ B 及 AP-1。此等轉錄因子誘導 T 細胞之整體基因表現以增加 IL-2 產生，從而進行主調節 T 細胞蛋白之增殖及表現，以便引發 T 細胞介導之免疫反應。

【0229】 如本文中所使用，術語「刺激免疫反應細胞」係指引起穩固且持續之免疫反應的信號。在各個實施例中，此發生在免疫細胞(例如 T 細胞)活化後或經由包括但不限於 CD28、CD137 (4-1BB)、OX40、CD40 及 ICOS 之受體伴隨介導。不受特定理論束縛，接受多個刺激信號對於建立穩固且長期之 T 細胞介導之免疫反應為重要的。在不接受此等刺激信號之情況下，T 細胞快速受到抑制且對抗原無反應。儘管此等共刺激信號之作用不同且仍被部分理解，但其一般增加基因表現以產生對穩定響應於抗原之長壽命增殖性抗凋亡 T 細胞，從而達成完全且持續之根除。

【0230】 如本文中所使用，術語「嵌合抗原受體」或替代地「CAR」係指包含至少細胞外抗原結合域、跨膜域及包含來源於如以下所定義之刺激分子的功能信號傳導域的胞質信號傳導域(本文中亦稱為「細胞內信號傳導域」)的重組多肽構築體。在一些實施例中，CAR 多肽構築體中之結構域在相同多肽鏈中，例如包含嵌合融合蛋白。在一些實施例中，CAR 多肽構築體中之結構域彼此不連續，例如在不同的多肽鏈中，例如，如本文中所描述之 RCAR 中所提供。在一個態樣中，刺激分子為與 T 細胞受體複合物締合之 ζ 鏈。在一個態樣中，該胞

質信號傳導域包含一級信號傳導域(例如 CD3- ζ 之一級信號傳導域)。在一個態樣中，胞質信號傳導域進一步包含一或多個來源於至少一個如以下所定義之共刺激分子的功能信號傳導域。在一個態樣中，該共刺激分子係選自 4-1BB (亦即，CD 137)、CD27、ICOS 及/或 CD28。在一個態樣中，該 CAR 包含嵌合融合蛋白，該嵌合融合蛋白包含細胞外抗原結合域、跨膜域及細胞內細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含來源於刺激分子之功能信號傳導域。在一個態樣中，該 CAR 包含嵌合融合蛋白，該嵌合融合蛋白包含細胞外抗原結合域、跨膜域及細胞內細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含來源於共刺激分子之功能信號傳導域及來源於刺激分子之功能信號傳導域。在兩個個態樣中，該 CAR 包含嵌合融合蛋白，該嵌合融合蛋白包含細胞外抗原結合域、跨膜域及細胞內細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含來源於一或多個共刺激分子之兩個功能信號傳導域及來源於刺激分子之功能信號傳導域。在一個態樣中，該 CAR 包含嵌合融合蛋白，該嵌合融合蛋白包含細胞外抗原結合域、跨膜域及細胞內細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含來源於一或多個共刺激分子之至少兩個功能信號傳導域及來源於刺激分子之功能信號傳導域。在一個態樣中，該 CAR 包含處於該 CAR 融合蛋白胺基末端(N-ter)之視情況存在之前導序列。在一個態樣中，該 CAR 進一步包含處於細胞外抗原結合域 N 末端之前導序列，其中該前導序列在該 CAR 之細胞加工及定位至細胞膜過程中視情況自抗原識別域(例如 scFv)切割。

【0231】 如本文中所使用，術語「細胞內信號傳導域」係指蛋白質之功能部分，其藉由在細胞內傳輸資訊來起作用，以藉由產生第二信使或藉由響應於此種信使來發揮效應子功能而經由所定義之信號傳導途徑調控細胞活性。在一些實施例中，本發明之嵌合受體之信號傳導域來源於本文中所描述之刺激分子或共刺激分子，或者為合成或工程化信號傳導域。

【0232】 如本文中所使用之術語「抗體」係指來源於與抗原特異性結合之免疫球蛋白分子的蛋白質或多肽序列。抗體可為多株或單株、多鏈或單鏈、或完整免疫球蛋白，且可來源於天然來源或重組來源。抗體可為免疫球蛋白分子之四聚體。

【0233】 如本文中所使用，術語「抗體片段」係指完整抗體或其重組變異體之至少一部分，並且係指抗原結合域，例如完整抗體之抗原決定可變區，其足以賦予抗體片段識別及特異性結合至諸如抗原之標靶。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段、scFv 抗體片段、線性抗體、諸如 sdAb (VL 或 VH) 之單結構域抗體、駱駝 VHH 結構域及由抗體片段(諸如包含藉由鉸鏈區處之二硫鍵連接之兩個 Fab 片段的二價片段，以及抗體之分離 CDR 或其他抗原決定基結合片段)形成之多特異性抗體。抗原結合片段亦可併入單結構域抗體、巨抗體、微抗體、奈米抗體、內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR 及 bis-scFv 中(參見例如 Hollinger 及 Hudson, Nature Biotechnology 23: 1126-1136, 2005)。抗原結合片段亦可基於諸如 III 型纖維連接蛋白(Fn3)之多肽移植至支架中(參見美國專利第 6,703,199 號，該專利描述纖維連接蛋白多肽微抗體)。

【0234】 如本文中所使用，術語「單鏈可變片段」或「scFv」係指包含至少一個含輕鏈可變區之抗體片段及至少一個含重鏈可變區之抗體片段的融合蛋白，其中該輕鏈及重鏈可變區經由短可撓性多肽連接子連續連接，且能夠表現為單鏈多肽，且其中該 scFv 保留其所來源之完整抗體之特異性。除非說明，否則如本文中所使用，scFv 可按任一順序具有 VL 及 VH 可變區，例如，就多肽 N 末端及 C 末端而言，scFv 可包含 VL-連接子-VH 或可包含 VH-連接子-VL。

【0235】 如本文中所使用，術語「互補性決定區」或「CDR」係指抗體可變區內賦予抗原特異性及結合親和力之胺基酸序列。舉例而言，一般而言，各重

鏈可變區(例如 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3)中存在三個 CDR 且各輕鏈可變區(LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)中存在三個 CDR。可使用許多眾所周知之方案中的任一種來確定指定 CDR 之確切胺基酸序列邊界，包括由 Kabat 等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第 5 版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)、Al-Lazikani 等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)描述之彼等方案，或其組合。根據 Kabat 編號方案，在一些實施例中，重鏈可變域(VH)中之 CDR 胺基酸殘基編號 31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及 95-102 (HCDR3)；且輕鏈可變域(VL)中之 CDR 胺基酸殘基編號 24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及 89-97 (LCDR3)。根據 Chothia 編號方案，在一些實施例中，VH 中之 CDR 胺基酸殘基編號 26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2)及 95-102 (HCDR3)；且 VL 中之 CDR 胺基酸殘基編號 26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及 91-96 (LCDR3)。在組合 Kabat 及 Chothia 編號方案中，在一些實施例中，CDR 對應於作為 Kabat CDR、Chothia CDR 或二者之一部分的胺基酸殘基。舉例而言，在一些實施例中，CDR 對應於 VH (例如哺乳動物 VH，例如人類 VH)中之胺基酸殘基 26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及 95-102 (HCDR3)；以及 VL (例如哺乳動物 VL，例如人類 VL)中之胺基酸殘基 24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及 89-97 (LCDR3)。

【0236】 本發明之嵌合受體中包含抗體或其抗體片段之部分可呈多種形式存在，其中抗原結合域表現為連續多肽鏈之一部分，包括例如 scFv 抗體片段、線性抗體、單結構域抗體(諸如 sdAb (VL 或 VH))、駱駝 VHH 結構域、人類化抗體、雙特異性抗體、抗體結合物(Harlow 等人, 1999, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow 等人, 1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston 等人, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird 等人, 1988, Science 242:423-426)。在一個態

樣中，本發明之嵌合受體之抗原結合域包含抗體片段。在另一態樣中，該嵌合受體含有包含 scFv 之抗體片段。

【0237】 如本文中所使用，術語「抗體重鏈」係指以天然存在之構型存在於抗體分子中的兩種類型多肽鏈中之較大者，且其通常決定抗體所屬之類別。

【0238】 如本文中所使用，術語「抗體輕鏈」係指以其天然存在之構型存在於抗體分子中的兩種類型多肽鏈中之較小者。 κ (Kappa)及 λ (lambda)輕鏈係指兩種主要抗體輕鏈同型。

【0239】 如本文中所使用，術語「重組抗體」係指使用重組 DNA 技術產生之抗體，舉例而言，諸如由噬菌體或酵母表現系統表現之抗體。該術語亦應解釋為意謂藉由合成編碼抗體之 DNA 分子且該 DNA 分子表現抗體蛋白質或規定抗體之胺基酸序列而產生之抗體，其中該 DNA 或胺基酸序列已使用此項技術中可利用且眾所周知的重組 DNA 或胺基酸序列技術獲得。

【0240】 如本文中所使用，術語「抗原」或「Ag」係指激起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體產生或特定免疫勝任細胞活化或二者。熟習此項技術者應理解，任何巨分子，包括幾乎所有蛋白質或肽，皆可用作抗原。

【0241】 如本文中所使用，術語「抗腫瘤作用」或「抗腫瘤活性」係指可藉由各種手段體現之生物學作用，包括但不限於例如腫瘤體積減小、腫瘤細胞數目減少、轉移數目減少、預期壽命增加、腫瘤細胞增殖減少、腫瘤細胞存活率降低或與癌症病狀相關之各種生理學症狀改善。「抗腫瘤作用」亦可首先由本發明之肽、聚核苷酸、細胞及抗體預防腫瘤發生之能力來體現。

【0242】 如本文中所使用，術語「自體」係指來源於相同個體之任何材料，其稍後將重新引入至該個體中。

【0243】 如本文中所使用，術語「同種異體」係指來源於與引入該材料之個體相同物種的不同動物的任何材料。當一或多個基因座處之基因不一致時，稱

兩個或更多個個體對彼此為同種異體的。在一些實施例中，來自相同物種之個體的同種異體材料的基因不同程度可能足以發生抗原相互作用。

【0244】 如本文中所使用，術語「親和力」係指結合強度之量度。不受理論束縛，親和力視抗體結合位點與抗原決定子之間的立體化學擬合的緊密度、其之間的接觸面積的大小以及帶電及疏水性基團之分佈而定。親和力亦包括術語「親合力」，其係指形成可逆複合物之後抗原-抗體鍵之強度。計算抗體對抗原之親和力的方法在此項技術中為已知的，包括使用結合實驗來計算親和力。功能分析(例如流式細胞術分析)中之抗體活性亦體現抗體親和力。可使用功能分析(例如流式細胞術分析)對抗體及親和力進行表型表徵及比較。

【0245】 如本文中所使用，術語「免疫抑制活性」係指在細胞(諸如活化之免疫反應細胞)中誘導信號轉導或蛋白質表現變化，從而引起免疫反應降低。已知經由其結合抑制或降低免疫反應之多肽之非限制性實例包括 CD47、PD-1、CTLA-4 及其相應配體，包括 SIRPa、PD-L1、PD-L2、B7-1 及 B7-2。此種多肽可存在於腫瘤微環境中且可抑制對腫瘤細胞之免疫反應。在各個實施例中，抑制、阻斷或以其他方式拮抗免疫抑制多肽及/或其配體之相互作用可增強免疫反應細胞之免疫反應。

【0246】 如本文中所使用，術語「酶抑制域」係指抑制細胞內信號轉導級聯，例如天然 T 細胞活化級聯之蛋白質結構域。在一些實施例中，本發明之嵌合抑制受體之酶抑制結構域包含細胞外域、跨膜域及/或細胞內域之至少一部分。在一些實施例中，該酶抑制域包含酶之至少一部分。在一些實施例中，該酶係選自 CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP (參見例如 Stanford 等人, Regulation of TCR signaling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity, Immunology, 2012 年 9 月; 137(1): 1-19)。在一些實施例中，該酶部

分包含酶結構域、酶片段或其突變體。在一些實施例中，該酶部分為酶催化域。在一些實施例中，選擇酶結構域、酶片段或其突變體以使效力最大化並且使基礎抑制最小化。

【0247】 如本文中所使用，術語「免疫刺激活性」係指在細胞(諸如活化之免疫反應細胞)中誘導信號轉導或蛋白質表現變化，從而引起免疫反應增加。免疫刺激活性可包括促炎性活性。已知經由其結合刺激或增加免疫反應之多肽之非限制性實例包括 CD28、OX-40、4-1BB 及其相應配體，包括 B7-1、B7-2、OX-40L 及 4-1BBL。此種多肽可存在於腫瘤微環境中且可活化對腫瘤細胞之免疫反應。在各個實施例中，促進、刺激或以其他方式促效促炎性多肽及/或其配體之相互作用可增強免疫反應細胞之免疫反應。

【0248】 本發明之經分離之核酸分子包括編碼本發明之多肽的任何核酸分子或其片段。此種核酸分子不必與內源核酸序列 100%同源或一致，但典型地將展現實質性一致性。與內源序列具有「實質性一致性」或「實質性同源性」之核酸典型地能夠與雙鏈核酸分子之至少一個鏈雜交。如本文中所使用，「雜交」係指在各種嚴格條件下配對以在互補聚核苷酸序列(例如本文中所描述之基因)或其部分之間形成雙鏈分子。舉例而言，嚴格鹽濃度可低於約 750 mM NaCl 及 75 mM 檸檬酸三鈉、低於約 500 mM NaCl 及 50 mM 檸檬酸三鈉、或低於約 250 mM NaCl 及 25 mM 檸檬酸三鈉。低嚴格度雜交可在不存在有機溶劑(例如甲醯胺)之情況下獲得，而高嚴格度雜交可在存在至少約 35%甲醯胺或至少約 50%甲醯胺之情況下獲得。嚴格溫度條件一般將包括至少約 30°C、至少約 37°C或至少約 42°C之溫度。改變其他參數，諸如雜交時間、清潔劑(例如十二烷基硫酸鈉(SDS))之濃度及包括或不包括載體 DNA，對熟習此項技術者為眾所周知的。藉由根據需要組合此等各種條件可實現各種水準之嚴格度。

【0249】 「實質上一致」或「實質上同源」意謂多肽或核酸分子展現與參考胺基酸序列(例如本文中所描述之胺基酸序列中之任一種)或核酸序列(例如本文中所描述之核酸序列中之任一種)至少約 50%同源或一致。較佳地，此種序列在胺基酸層級或核酸上與用於比較之序列至少約 60%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 99%或約 100%同源或一致。序列一致性典型地使用序列分析軟體(例如威斯康辛大學生物技術中心(1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705)之序列分析套裝軟體 Genetics Computer Group、BLAST、BESTFIT、GAP 或 PILEUP/PRETTYBOX 程式)進行量測。此種軟體藉由指定各種取代、缺失及/或其他修飾之同源性程度來匹配一致或類似之序列。保守取代典型地包括以下諸組內之取代：甘胺酸、丙胺酸；纈胺酸、異白胺酸、白胺酸；天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸；絲胺酸、蘇胺酸；離胺酸、精胺酸；及苯丙胺酸、酪胺酸。在確定一致性程度之例示性方法中，可使用 BLAST 程式，其中概率評分在 e^{-3} 與 e^{-100} 之間指示密切相關序列。

【0250】 如本文中所使用，術語「編碼」係指用於在生物過程中充當合成其他聚合物及大分子之模板且具有確定性核苷酸序列(例如 rRNA、tRNA 及 mRNA)或確定性胺基酸序列之聚核苷酸，諸如基因、cDNA 或 mRNA 中特定核苷酸序列之固有性質，以及由此產生之生物學性質。因而，若對應於該基因之 mRNA 之轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白質，則基因、cDNA 或 RNA 編碼蛋白質。核苷酸序列與 mRNA 序列一致且通常提供於序列表中之編碼鏈及用作基因或 cDNA 之轉錄模板的非編碼鏈可稱為編碼蛋白質或者該基因或 cDNA 之其他產物。除非另外規定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括彼此為簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或 RNA 之核苷酸序列亦可包括內含子，其程度為編碼蛋白質之核苷酸序列可在某種型式中含有內含子。

【0251】 如本文中所使用，術語「配體」係指結合至受體之分子。特定言之，配體結合另一細胞上之受體，從而允許細胞-細胞識別及/或相互作用。

【0252】 術語「有效量」及「治療有效量」在本文可互換使用，並且係指如本文中所描述之對達成特定生物學結果有效之化合物、調配物、材料或組合物之量。在一些實施例中，「有效量」或「治療有效量」為足以停滯、改善或抑制相關疾病或病症(例如髓病症)繼續增殖、生長或轉移之量。

【0253】 如本文中所使用，術語「免疫反應細胞」係指在免疫反應(例如免疫效應反應)中發揮功能之細胞或祖細胞或其子代。免疫效應細胞之實例包括但不限於 α/β T 細胞、 γ/δ T 細胞、B 細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手 T (NKT) 細胞、肥大細胞及骨髓衍生吞噬細胞。

【0254】 如本文中所使用，術語「免疫效應反應」或「免疫效應功能」係指例如增強或促進靶細胞之免疫攻擊的免疫反應細胞的功能或反應。舉例而言，免疫效應功能或反應可指 T 細胞或 NK 細胞之促進殺死靶細胞或者抑制其生長或增殖之性質。在 T 細胞之情況下，一級刺激及共刺激為免疫效應功能或反應之實例。

【0255】 如本文中所使用，術語「可撓性多肽連接子」或「連接子」係指由單獨或組合使用之諸如甘胺酸及/或絲胺酸殘基之胺基酸組成且用於將可變重鏈及可變輕鏈區域連接在一起之肽連接子。在一個實施例中，可撓性多肽連接子為 Gly/Ser 連接子且包含胺基酸序列(Gly-Gly-Gly-Ser)_n，其中 n 為等於或大於 1 之正整數(SEQ ID NO: 224)。舉例而言，n=1、n=2、n=3、n=4、n=5 及 n=6、n=7、n=8、n=9 及 n=10。在一些實施例中，可撓性多肽連接子包括但不限於(Gly₄Ser)₄ (SEQ ID NO: 225)或(Gly₄Ser)₃ (SEQ ID NO: 226)。在其他實施例中，連接子包括多個(Gly₂Ser)、(GlySer)或(Gly₃Ser)重複單元(SEQ ID NO: 229)。本發明之範疇內亦包括例如 WO2012/138475 中所描述之連接子。

【0256】 如本文中所使用，術語「特異性結合」係指識別並結合相關生物分子(例如多肽)但實質上不識別並結合樣品(例如生物樣品，其自然包括本發明之多肽)中之其他分子的多肽或其片段。在某些實施例中，「特異性結合」係指例如抗體以使得可用一致或類似抗原決定基、抗原或抗原決定子之第二製劑置換或競爭結合的方式結合至抗原決定基或抗原或抗原決定子。

【0257】 如本文中所使用，術語「治療」係指由投與一或多種療法(例如一或多種治療劑，諸如本發明之 CAR)而減輕或改善增殖性病徵之進展、嚴重程度及/或持續時間，或者改善增殖性疾病之一或多種症狀(較佳地，一或多種可辨症狀)。在一些實施例中，術語「治療」係指改善患者未必可辨別之增殖性病徵之至少一個可量測物理參數，諸如腫瘤生長。在其他實施例中，術語「治療」係指物理地(藉由例如穩定可辨症狀)、生理地(藉由例如穩定物理參數)或二者抑制增殖性病徵之進展。在一些實施例中，術語「治療」係指減少或穩定腫瘤大小或癌細胞計數。

【0258】 如本文中所使用，術語「個體」意欲包括可引發免疫反應之活生物體(例如哺乳動物、人類)。

【0259】 本發明之其他態樣描述於以下部分中且在所主張之發明的範圍內。

其他詮釋規約

【0260】 本文中所敘述之範圍應理解為對該範圍內之所有值(包括所敘述之終點在內)的簡化。舉例而言，範圍 1 至 50 應理解為包括來自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 及 50 之任何數值、數值組合或子範圍。

【0261】 除非另外指示，否則提及具有一或多個立體中心之化合物意謂其各立體異構體及立體異構體之所有組合。

骨髓抗原

【0262】 本發明之某些態樣係關於嵌合受體及經基因修飾以表現一或多個結合至相關抗原之嵌合受體的細胞，諸如免疫反應細胞，以及使用此種受體及細胞治療及/或預防骨髓惡性腫瘤(諸如 AML)及需要抗原特異性免疫反應之其他病變的方法。惡性細胞已發展出一系列機制來保護其自身免於免疫識別及消除。本發明在腫瘤微環境內提供免疫原性以用於治療此種惡性細胞。

【0263】 本發明之某些態樣係關於可用於治療骨髓惡性腫瘤之特異性結合骨髓細胞上表現之一或多種抗原的嵌合受體，以及經基因修飾以表現此種嵌合受體之免疫反應細胞。骨髓惡性腫瘤為由造血幹細胞或祖細胞功能障礙引起之選殖性疾病，由破壞關鍵過程(諸如細胞增殖及分化)之基因及表觀基因改變引起。骨髓惡性腫瘤可為慢性或急性的。慢性疾病包括骨髓增生性腫瘤(MPN)、骨髓發育不良症候群(MDS)及慢性骨髓骨髓單核球性白血病(CMML)。急性疾病包括急性骨髓性白血病(AML)。

【0264】 AML 以異常白血球快速生長，累積在骨髓中並破壞正常血細胞之產生為特徵。AML 之症狀包括疲勞、呼吸短促、易感染性增高以及容易瘀青及出血。大多數 AML 病例為原發的，但一些病例可繼發於慢性疾病。基於白血病所起源之細胞類型及細胞成熟程度，AML 有八種不同的亞型。AML 亞型包括未分化骨髓母細胞(M0)、最低程度成熟骨髓母細胞(M1)、完全成熟骨髓母細胞(M2)、前骨髓細胞(M3)、骨髓單核細胞(M4)、單核細胞(M5)、紅白血病(M6)及巨核細胞(M7)。

【0265】 在某些實施例中，本發明係關於 AML 抗原及適合用於嵌合受體(例如嵌合 TCR 或 CAR)中以便在治療 AML 時增高效力並降低脫腫瘤毒性之 AML 抗原組合。

【0266】 表 1 提供適合用於本文中所提供之方法及組合物中所描述之嵌合受體中的 AML 抗原。

表 1. AML 抗原			
抗原	UniProt 登錄號	名稱	簡短描述
FLT3	P36888	Fms 相關酪胺酸激酶 3	調控造血且參與骨髓中造血細胞之細胞凋亡、增殖及分化的受體酪胺酸激酶。
MS4A3/CD20L	Q96HJ5	跨膜 4-結構域 A3	跨膜 4A 基因家族成員，其在造血細胞及非淋巴組織中顯示獨特表現模式。此蛋白可能在信號轉導中起作用且可能充當與其他受體複合物關聯之次單元。
CD33	P20138	CD33 分子	骨髓單核細胞衍生細胞之推定黏附分子，且可充當抑制受體
CLEC12A/CD371	Q5QGZ9	C 型凝集素結構域家族 12 成員 A	顆粒球及單核細胞功能之細胞表面受體負調控劑，且調節信號傳導級聯及靶 MAP 激酶之酪胺酸磷酸化。
ADGRE2/EMR2	Q9UHX3	黏附 G 蛋白偶聯受體 E2	經由與硫酸軟骨素鏈相互作用來促進細胞-細胞黏附之跨膜受體。
SLC22A16	Q86VW1	溶質載體家族 22 成員 16	部分鈉離子依賴性之肉鹼轉運蛋白。
CD123/IL3RA	P26951	介白素 3 受體次單元 α	介白素 3 之異源二聚細胞介素受體之配體特異性 α 次單元。
MLC1	Q15049	巨腦性腦白質病伴皮質下囊腫 1	未知基因產物，但與其他蛋白質具有同源性，表明其為整合膜蛋白。
SPNS3	Q6ZMD2	神經脂質轉運蛋白 3 (推定)	神經鞘脂質轉運蛋白。
GAPT	Q8N292	GRB2 結合銜接子跨膜蛋白	已顯示負調控 B 細胞增殖之跨膜蛋白。
LAT2	Q9GZY6	用於活化 T 細胞家族成員 2 之連接子	經由募集 GRB2 (生長因子受體結合蛋白 2) 參與肥大細胞、B 細胞及骨髓細胞中受體介導之信號傳導
PIEZO1	Q92508	Piezo 型機械敏感性離子通道組分 1	連接機械力與生物信號之機械敏感性離子通道之次單元
CD38	P28907	CD38 分子	合成並水解環狀 ADP-核糖之跨膜糖蛋白，其為細胞內鈣離子動員信使。
EMB	Q6PCB8	Embigin	作為免疫球蛋白超家族成員之跨膜糖蛋白。可能參與細胞生長及發育。
CD131/CSF2RB	P32927	群落刺激因子 2 受體 β 共同次單元	IL3、IL5 及 CSF 之高親和力受體之共同 β 鏈。
LILRA2/CD85H	Q8N149	白血球免疫球蛋白樣受體 A2	抑制樹突狀細胞分化及抗原呈現且抑制固有免疫反應之受體。主要表現於單核細胞及 B 細胞上。
SLC17A9	Q9BYT1	溶質載體家族 17 成員 9	參與小分子轉運、參與 ATP 之囊泡攝取、儲存及分泌的跨膜蛋白。
MYADM	Q96S97	骨髓相關分化標記物	表現於多潛能祖細胞中且在骨髓分化期間上調之造血相關標記基因。
CD300LF	Q8TDQ1	CD300 分子樣家族成員 F	參與調控免疫反應之細胞表面糖蛋白。充當骨髓細胞及肥大細胞之抑制受體。
CD244	Q9BZW8	CD244 分子	表現於 NK 細胞及一些 T 細胞上且介導非 MHC 侷限性殺死之細胞表面受體。配體為 CD48
CD93	Q9NPY3	CD93 分子	細胞表面糖蛋白且認為參與細胞間黏附及凋亡細胞清除。
CD117/CKIT	P10721	KIT 原癌基因受體酪胺酸激酶	充當細胞介素 KITLG/SCF 之細胞表面受體且在調控細胞存活及增殖、造血、幹細胞維持、配子形成、肥大細胞發育、遷移及功能中以及在黑色素形成中起必

表 1. AML 抗原			
抗原	UniProt 登錄號	名稱	簡短描述
			需作用的酪胺酸蛋白激酶。
CMTM7	Q96FZ5	含 CKLF 樣 MARVEL 跨膜域 7	屬於趨化因子樣因子基因超家族且在腫瘤發病期間充當腫瘤抑制劑及表皮生長因子受體之基因。
CYBA	P13498	細胞色素 B-245 α 鏈	吞噬細胞膜結合氧化酶之關鍵組分，可產生超氧化物。
HCK	P08631	HCK 原癌基因 Src 家族酪胺酸激酶	酪胺酸激酶，主要在造血細胞中，尤其在骨髓及 B 淋巴譜系細胞中。
ICAM3	P32942	細胞間黏附分子 3	結合至白血球黏附 LFA-1 蛋白之細胞間黏附分子。此蛋白質組成性且大量表現於所有白血球上且亦可能為有效信號傳導分子。
LRRC37A2	A6NM11	含富白胺酸重複單元 37 成員 A2	屬於 LRRC37 基因家族之蛋白質。含有富白胺酸重複基元且預計介導蛋白質-配體相互作用。
ITGAM	P11215	整合素次單元 α M	整合素 α M 鏈，且牽涉單核細胞、巨噬細胞及顆粒球之各種黏附相互作用。
ITGB2	P05107	整合素次單元 β 2	與多個 α 鏈組合以形成多個異二聚體之整合素 β 鏈。參與細胞黏附及細胞表面介導之信號傳導，並且在免疫反應中起作用。
LILRA1	O75019	白血球免疫球蛋白樣受體 A1	此蛋白為白血球免疫球蛋白樣受體(LIR)家族之活化成員，且可充當 I 類 MHC 抗原之受體。主要表現於 B 細胞中且有助於調控免疫反應。
PRTN3	P24158	蛋白酶 3	降解彈性蛋白、纖維連接蛋白、層黏蛋白、玻連蛋白及膠原蛋白之絲胺酸蛋白酶。可在嗜中性細胞跨內皮遷移中起作用。
CARD9	Q9H257	凋亡蛋白酶募集結構域家族成員 9	在對許多細胞內病原體之固有免疫反應中起作用之銜接蛋白。CARD 為已知在細胞凋亡中起調控作用之結構域。
SIGLEC5	O15389	唾液酸結合 Ig 樣凝集素 5	介導唾液酸依賴性結合至細胞之細胞表面黏附分子。唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素之 CD33 相關子集之成員且抑制若干細胞(包括單核細胞、巨噬細胞及嗜中性細胞)之活化。
SELL	P14151	選擇素 L	白血球結合於內皮細胞上且隨後在上面滾動，從而移動至二級淋巴器官及炎症部位所需之細胞表面黏附分子。
MLKL	Q8NB16	混合譜系激酶結構域樣假激酶	在 TNF 誘導之壞死性凋亡(一種程式性細胞死亡過程)中起作用的假激酶。
INPP5D	Q92835	聚磷酸肌醇-5-磷酸酶 D	總體上充當骨髓細胞增殖及存活之負調控劑的磷脂醯肌醇磷酸酶。
APBB1IP	Q7Z5R6	澱粉樣 β 前驅蛋白結合物家族 B 成員 1	看似在自 Ras 活化至肌動蛋白細胞骨架重塑之信號轉導中發揮功能。
ITGA4	P13612	整合素次單元 α 4	整合素為異二聚整合膜蛋白且在細胞表面黏附及信號傳導中發揮功能。此蛋白為與 β 1 或 β 7 次單元關聯以形成可在細胞運動及遷移中起作用之整合素的 α 4 次單元。
C3AR1	Q16581	補體 C3a 受體 1	趨化性及炎症性肽過敏毒素 C3a 之受體。此受體刺激趨化性、顆粒酶釋放及超氧化物陰離子產生。
ITGA5	P08648	整合素次單元 α 5	整合素為異二聚整合膜蛋白且在細胞表面黏附及信號傳導中發揮功能。此蛋白為與 β 1 次單元關聯之 α 5 次單元且可在腫瘤侵襲中起作用。
FMNL1	O95466	形成素樣蛋白 1	形成素相關蛋白質且牽涉形態發生、細胞質分裂及細胞極性。可在控制細胞運動及巨噬細胞存活時間方面

表 1. AML 抗原			
抗原	UniProt 登錄號	名稱	簡短描述
			起作用。
VSTM1	Q6UX27	含 V-set 及跨膜域之蛋白 1	VSTM1 為染色體 19 上之白血球受體複合物(LRC)內所編碼之抑制受體，其含有 2 個基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。
PRAM1	Q96QH2	PML-RARA 調控之銜接分子 1	PRAM1 與參與 T 細胞受體介導之信號傳導的銜接蛋白 FYN 結合蛋白(FYB/SLAP-130)類似。PRAM1 在正常骨髓細胞生成期間受到表現及調控。
IL1RAP	Q9NPH3	介白素-1 受體輔助蛋白	IL1RAP 在感染、組織損傷或壓力期間藉由在細胞膜上與介白素 1 受體及輔助蛋白質形成複合物來誘導急性期及促炎性蛋白質之合成
CCR1/CD191	P32246	1 型 C-C 趨化因子受體	CCR1 為 β 趨化因子受體家族之成員，其屬於 G 蛋白偶聯受體。介導信號轉導之趨化因子及其受體對募集效應免疫細胞至炎症部位為關鍵的。
LILRB2	Q8N423	白血球免疫球蛋白樣受體亞家族 B 成員 2	LILRB2 為白血球免疫球蛋白樣受體(LIR)家族之成員，其含有兩個或四個細胞外免疫球蛋白結構域、一個跨膜域及兩個至四個基於細胞質免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。LILRB2 表現於免疫細胞上，其結合至抗原呈現細胞上之 I 類 MHC 分子並轉導抑制刺激免疫反應之負信號。
CD70	P32970	CD70 分子	CD70 為 CD27 配體且表現於高度活化淋巴細胞上(例如 T 細胞及 B 細胞淋巴瘤)。

【0267】 在一些實施例中，該 AML 抗原為 FLT3 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 MS4A3 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD33 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CLEC12A 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD312/ADGRE2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SLC22A16 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD123/ILR3RA 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 LAT2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 PIEZO1/FAM38A 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD38 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 EMB 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD131/CSF2RB 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 P2RY8 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 LILRA2/CD85H 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SLC17A9 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 MYADM 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD300LF 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD244/SLAMF4 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 PLAUR 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為

CD93 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SPNS3 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 GAPT 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 RASGRP4 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD117/c-Kit 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD123/ILR3RA 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SLC34A2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 VSTM1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 MLC1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 PRAM1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 HCK 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 ICAM3 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 LRRC37A2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 ITGAM 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 ITGB2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 LILRA1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 PRTN3 抗原。在一些實施例中，AML 抗原為 CARD9 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SIGLEC5 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 SELL 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 MLKL 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 INPP5D 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 APBB1IP 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 ITGA4 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 C3AR1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 ITGA5 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 FMNL1 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 IL1RAP 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CCR1/CD191 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 LILRB2 抗原。在一些實施例中，該 AML 抗原為 CD70 抗原。

嵌合受體

【0268】 本發明之某些態樣係關於嵌合受體及結合至相關抗原之編碼此種嵌合受體之核酸。

抗體及抗原結合片段

【0269】 在一些實施例中，嵌合受體包含表 A1 或表 A2 中所列出之胺基酸序列中之一或多個。表 A1 提供抗體重鏈或輕鏈之可變域。使用 Kabat 方法確定 CDR，且在表 A1 中對各可變重鏈或可變輕鏈加下劃線並示於表 A2 中。在一些實施例中，編碼本發明之嵌合受體中之任一者的核酸包含表 B 中所列出之核酸序列中之一或多個。

表 A1		
胺基酸序列	SEQ ID NO:	描述
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQA PGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSED TAVYYCARVVA AVADYWGQGTLLTVSS	1	抗 FLT3 抗體 D4-3 之重鏈可變域
DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIK	2	抗 FLT3 抗體 D4-3 之輕鏈可變域
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFOGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCATFAL FGFREQAFDIWGQGTLLTVSS	3	抗 FLT3 抗體 NC7 之重鏈可變域
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATY YCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK	4	抗 FLT3 抗體 NC7 之輕鏈可變域
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSED TAVYYCARGVGA HDAFDIWGQGTLLTVSS	5	抗 FLT3 抗體 EB10 之重鏈可變域
DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSNGNLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSDTDFTLQISRVEA EDVGVYYCMQGH PAISF GQGTTRLEIK	6	抗 FLT3 抗體 EB10 之輕鏈可變域
QVQLQQPGAELVKPGASLKLCKSSGYTFTSYWMHWVRQR PGHGLEWIGEIDPSDSYKDYNDQKFKDKATLTVDRSSNTAYM HLSSLTSDDSAVYYCARAITTTPFDEFWGQGTLLTVSS	7	抗 FLT3 抗體 4G8 之重鏈可變域
DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSCRASQSISSNLHWYQQKSHES PRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGVYFC QQSNTWPYTFGGGKLEIKR	8	抗 FLT3 抗體 4G8 之輕鏈可變域
QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNARMGVSWIRQP PGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISKDSSKTQVVLTM TNVDPVDTATYYCARIVGYGSGWYGFYDYGWQGTLLTVSS	9	抗 FLT3 抗體 FL_39 之重鏈可變域
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI RNDLG WYQQKPGK APKRLIYAAS TLQ SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK	10	抗 FLT3 抗體 FL_39 之輕鏈可變域
QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLRNARMAVSWIRQP PGKTLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKQVVLTM NMDPVDTATYYCARIVGYGSGWYGFYDYGWQGTLLTVSS	11	抗 FLT3 抗體 FL_16 之重鏈可變域
DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQDI RYDLA WYQQKPGK APKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCLQHN FYPLTF GGGKLEIK	12	抗 FLT3 抗體 FL_16 之輕鏈可變域
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCANLAPWAA YWG QGTLLTVSS	13	抗 FLT3 抗體 ml0006 之重鏈可變域
EIVLTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG VYYCMQ ALQTPHTFGQGTLEIK	14	抗 FLT3 抗體 ml0006 之輕鏈可變域
QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGLHWVRQSPG KGLEWLGVIWSSGSDYNAAFISRLSISKDNSKQVFFKMNS LQADDTAIYYCAR KGGIY ANHYAMDYWGQGTSLTVSS	15	抗 FLT3 抗體 BV10 之重鏈可變域

表 A1		
胺基酸序列	SEQ ID NO:	描述
DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYMAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPLTFGAGTKLELKR	16	抗 FLT3 抗體 BV10 之輕鏈可變域
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGLTVTVSS	17	抗 CD33 抗體林妥珠單抗 (lintuzumab) 之重鏈可變域
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESDNYGISFMNWFQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFATYYCQOSKEVPWTFGQGTKVEIK	18	抗 CD33 抗體林妥珠單抗之輕鏈可變域
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLA Y WGQGLTVTVSS	19	抗 CD33 抗體吉妥珠單抗 (gemtuzumab) 之重鏈可變域
DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFFQKPGKAPKLLMYAASNQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD FATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKR	20	抗 CD33 抗體吉妥珠單抗之輕鏈可變域
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVS GG SISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGE IY HSGSPDYNPSLKSRVTISVDKSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAK V STGGFFDYWGQGLTVTVSS	21	抗 CLEC12A 抗體 SC02-357 之重鏈可變域
EIELTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYSTPPTFGPGTKVEIK	22	抗 CLEC12A 抗體 SC02-357 之輕鏈可變域
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVS GG SISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGE IY HSGSPNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR SS GGFFDYWGQGLTVTVSS	23	抗 CLEC12A 抗體 SC02-378 之重鏈可變域
EIELTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYSTPPTFGQGTKVEIK	24	抗 CLEC12A 抗體 SC02-378 之輕鏈可變域
EIELTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYSTPPTFGQGTKVEIK	25	抗 CLEC12A 抗體 SC02-161 之重鏈可變域
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVS GG SISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGE IY HSGSPNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR QT TAGSFDYWGQGLTVTVSS	26	抗 CLEC12A 抗體 SC02-161 之輕鏈可變域
GGGGSGGGGSGGGGS	27	scFv 連接子 1
EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK	74	scFv 連接子 2
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	218	scFv 連接子 3
GGGGSGGGGSGGGGS	219	scFv 連接子 4

表 B		
核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GAAGTGCAACTTGTTTCAGAGCGGGGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCTGGTCAGG GCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACGCACAAAAATTTCAAGGTCGGGTGACAATGACGCGGACACGTCAACGAGTACAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTTCGCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAA GCAGC	28	抗 FLT3 抗體 D4-3 之重鏈可變域
GACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACACCAGGTGAGCCCGCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCTTCATTCAAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAA CCGGGCCAGAGCCCTCAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCGGGAGTGGATCAGGTA CGGATTTTACTACTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCAGAAGATGT	29	抗 FLT3 抗體 D4-3 之輕鏈可變域

表 B		
核酸序列	SEQ ID NO:	描述
TGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTACCTT TGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTTAAA		
GAGGTTCAACTGGTACAAAGCGGAGCCGAGGTAAAGAAACCAG GGAGTAGCGTCAAAGTGTCTGCAAAGCCTCAGGCGGCACATT CAGTAGCTATGCTATTTTCATGGGTACGCCAAGCACCAGGACAG GGGCTGGAGTGGATGGGCGGGATTATCCCCATCTTCGGTACGGC AACTATGCACAAAAGTTCCAGGGACGAGTCACCATCACGGCT GATAAGTCCACCTCCACCGCCTATATGGAGCTGAGTTCCCTTCG GAGCGAGGATACTGCTGTGTATTATTGTGCCACGTTTCGCACTGT TCGGTTTTTCGGGAGCAGGCGTTTGATATTTGGGGACAAGGCACA ACGGTCACGGTCAGTTCA	30	抗 FLT3 抗體 NC7 之 重鏈可變域
GACATTCAGATGACCCAGAGTCCCTCTTCATTGAGTGCGAGCGT CGGTGATCGGGTTACGATAACCTGTAGGGCCTCCCAAAGTATAT CATCATATTTGAACTGGTACCAACAGAAACCTGGGAAAGCGCC GAAGCTCCTTATCTATGCTGCCAGCTCTTTGCAAAGCGGTGTGC CCTCACGGTTCTCCGGTAGTGGGTCCGGGACCGACTTCACTTTG ACCATCAGCAGCCTTCAGCCAGAGGATCTTGCCACTTATTACTG CCAGCAATCTTATAGCACACCGTTTACATTCGGTCCAGGCACAA AGGTAGACATTAAG	31	抗 FLT3 抗體 NC7 之 輕鏈可變域
GAGGTACAGCTTGTGCAGAGTGGAGCAGAAGTTAAAAACCCG GAGCTTCCGTGAAGGTAAGCTGCAAGGCTTCAGGATATACATTT ACTAGCTACTACATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCGGGCCAAG GCCTTGAATGGATGGGCATCATAAATCCCAGTGGAGGCTCAAC GAGCTATGCACAAAAGTTCCAAGGGCGCGTTACCATGACGCGC GACACCAGCACGTCCACCGTCTATATGGAACCTCAAGTTTGCG ATCTGAAGATACGGCTGTCTACTATTGCGCACGAGGGGTCGGA GCGCATGACGCCTTCGACATCTGGGGACAAGGGACTACAGTAA CTGTGTCAAGC	32	抗 FLT3 抗體 EB10 之重鏈可變域
GATGTTGTTATGACACAGTCTCCCCTCTCTTTGCCTGTTACGCCT GGCGAGCCCGCCTCTATTTCTTGTGATCTAGTCAGAGCCTGCT GCATTCTAATGGAAACAACCTATTTGGACTGGTACTTGCAAAGC CGGGTCAAAGTCCC	33	抗 FLT3 抗體 EB10 之輕鏈可變域
CAAGTCCAACCTCAGCAGCCAGGCGCTGAGTTGGTTAAACCGG GCGCAAGCCTCAAACCTAGTTGCAAGTCATCCGGATATACTTTC ACGTCTTATTGGATGCATTGGGTACGACAAAGACCTGGTCACGG CCTCGAATGGATTGGCGAAATCGACCCGTCAGACAGCTACAAG GATTACAACCAGAAATTCAAAGATAAAGCAACACTTACTGTGG ATCGCTCAAGTAACACGGCTTACATGCACCTCTCTTCACTCACG TCTGACGACAGTGCGGTGTATTATTGCGCCCGCGCTATTACAAC AACCCCTTTCGATTTCTGGGGCCAGGGTACTACGCTCACAGTCT CATCC	34	抗 FLT3 抗體 4G8 之 重鏈可變域
GATATCGTCCTCACCCAATCCCCGGCTACTTTGAGTGTAACACC AGGCGACAGCGTGTCACTGTCATGCCGAGCCTCCAGTCAATCA GCAATAATCTGCATTGGTATCAACAGAAATCACACGAATCCCC CGACTTTTGATAAAGTATGCGTCACAGTCCATATCAGGCATTCC CAGTAGGTTTTTCAGGCAGTGGTTCAGGTAAGTACTTCACTTCT CCATTAACCTCTGTAGAAACAGAGGACTTTGGCGTCTACTTCTGT CAGCAATCCAACACCTGGCCTTATACATTCGGCGGCGGCACTAA GCTGGAAATTAAGAGA	35	抗 FLT3 抗體 4G8 之 輕鏈可變域
CAAGTAACCCTTAAAGAGTCCGGCCCCACTTTGGTTAAACCTAC TGAAACACTTACTCACATGCACATTGTCCGGCTTTTCACTCA ACAACGCAAGGATGGGTGTGTCCTGGATTTCGCCAGCCCCCTGG AAAATGTTTGGAAATGGCTCGCTCATATATTTAGCAACGACGAGA AAAGTTACTCAACTTCACTCAAGAACCGCCTCACTATTAGCAA GATTCTCCAAAACCAAGTAGTTCTGACAATGACGAATGTAGA CCCAGTCGATACTGCAACTTACTATTGCGCACGAATAGTCGGTT ACGGGAGTGGCTGGTATGGGTTTTTCGACTATTGGGGACAGGGC ACTCTTGTAACAGTAAGTAGC	36	抗 FLT3 抗體 FL39 之重鏈可變域
GACATCCAGATGACTCAATCTCCATCTAGCCTCTCAGCGTCTGT	37	抗 FLT3 抗體 FL39

表 B		
核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GGGCGATCGAGTCACCATCACCTGTAGGGCTTCCCAGGGTATAA GGAATGATTTGGGCTGGTACCAGCAAAAACCGGGTAAGGCTCC GAAACGACTGATATACGCAGCTTCTACGTTGCAATCCGGGGTGC CATCCAGATTTAGTGGCAGCGGGAGCGGTACTGAGTTTACGCTG ACTATCTCCTCACTTCAGCCAGAGGATTTTCGCCACGTACTATTG TCTGCAACACAACCTCCTATCCGCTGACCTTCGGGTGCGGGACAA AGGTGGAAATTA		之輕鏈可變域
CAAGTGACCTTGAAGGAGTCAGGGCCAGTGTTGGTAAAACCTA CTGAGACTCTCACGTTGACATGCACGGTATCAGGTTTCAGCCTG AGGAACGCTCGGATGGCCGTCAGTTGGATACGCCAGCCGCCAG GCAAACTCTTGAATGGTTGGCGCACATATTCAGTAACGACGA GAAATCTTACTCTACATCCCTTAAGTCTCGCCTCACCATTTCTAA AGACACATCCAAATCACAAGTGGTACTCACGATGACAAACATG GACCCTGTTGACACTGCTACATATTATTGTGCTAGGATAGTGGG CTACGGTAGCGGATGGTACGGTTATTTTGATTACTGGGGACAAG GGACGCTTGTTACGGTGTCTCA	38	抗 FLT3 抗體 FL16 之重鏈可變域
GACATTCAGATGACCCAGTCTCCGTCCAGCGTTAGCGCAAGCGT GGGGGATAGAGTCACTATTACGTGTAGAGCCAGTCAAGATATA CGGTACGATCTTGCTTGGTATCAGCAAAAACCGGGAAAAGCCC CGAAGAGACTTATATATGCAGCTTCCCTCCTTGCAAAGCGGGGTC CCATCCCGGTTTGTAGTGGTGGTTCGGGAACAGAGTTCACGCT GACTATTTCACTGCAACCCGAAGATTTTGCCACCTACTACT GCCTTCAACACAATTTCTATCCTTACCTTCGGCGGAGGTACT AAGGTAGAGATTAAG	39	抗 FLT3 抗體 FL16 之輕鏈可變域
GAAGTACAGTTGGTTGAGAGTGGTGGAGGACTCGTTCAACCTG GCGGTAGTTTGCAGCTCAGCTGCGCGGCTTCCGGTTTCACCTTC TCATCCTATGGGATGCACTGGGTGAGACAAGCCCTGGAAAGG GCCTCGAATGGGTTGCTGTGATTAGCTATGACGGCTCTAATAAA TACTATGCAGATAGTGTAAGGGGAGATTTACGATTTCTCGCGA TAATAGCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGGAAACCAACAGC CTGCGAGCGGAAGATACGGCGGTTTATTACTGCGCGAATCTTGC CCCGTGGGCAGCATACTGGGGACAGGGGACGTTGGTGACGGTA AGCAGT	40	抗 FLT3 抗體 ml0006 之重鏈可變域
GAGATTGTGCTCACCCAGTCTCCACTCAGCCTTCCCTGTAACGCC CGGTGAGCCTGCCTCTATATCATGCCGAAGTTCCCAAAGCCTTC TGCACTCAAACGGCTATAACTACTTGGACTGGTACCTCCAGAAG CCCGGCCAAAGTCCTCAACTGTTGATATACCTGGGGTCCAACCG GGCATCAGGAGTACCTGATAGATTCTCAGGAAGTGGGTGAGGA ACCGACTTCACGCTGAAAATTAGTCGCGTAGAGGGCGGAAGATG TAGGTGTGTATTACTGTATGCAGGCGTTGCAAACACCGCACACT TTTGGACAGGGAACCAAACCTGGAAATAAAGACCAGTAGTGGT	41	抗 FLT3 抗體 ml0006 之輕鏈可變域
CAGGTCCAACCTGAAACAAAGCGGTCCCGGTCTTGTCCAGCCCTC CCAATCTCTCAGTATTACTTGCAGTGTGTCAGGTTTCAGCCTCAC GAACTACGGTCTGCATTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGAAAAGGC CTGGAGTGGCTCGGTGTTATCTGGAGTGGTGGAAAGTACGGATTA CAATGCTGCCTTTATCTCTCGGCTCAGTATCTCAAAGATAACT CTAAGTCCCAAGTCTTTTTCAAATGAACTCTTTGCAGGCAGAT GATACGGCCATATACTATTGCGCACGCAAGGGTGGGATCTACTA TGCAAACCACTATTACGCGATGGACTACTGGGGCCAAGGCACG AGTGTACCGTGTCAAGC	42	抗 FLT3 抗體 BV10 之重鏈可變域
GACATAGTGATGACTCAGTCTCCGTCCTCTTTCCGTGAGTGC GGGCGAAAAGGTTACCATGTCCTGCAAAAAGTTCACAGTCACTTC TCAATTCTGGCAACCAAAAAAATTACATGGCATGGTATCAACA GAAACCAGGTCAGCCGCCAAAGCTCCTCATATATGGTGCATCA ACGCGAGAGTCAGGCGTACCTGACAGGTTTACCGGATCTGGCA GCGGTACAGACTTTACTCTTACCATATCAAGTGTGCAGGCAGAG GACTTGGCGGTATACTATTGTCAAACGATCATAGTTACCCTCT TACATTTGGCGCGGGCACTAAACTGGAGCTGAAACGC	43	抗 FLT3 抗體 BV10 之輕鏈可變域
CAGGTTCACTGGTTTCACTGCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG	44	抗 CD33 抗體林妥珠

表 B		
核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTT TACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAA GGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCAC CGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCC GACGAGAGCACAACACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGA GAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCAGACC CGCCATGGATTATTGGGGACAGGGCACCCCTGGTCACCGTTTCTA GC		單抗之重鏈可變域
GATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCG TGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGT GGACAACACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAG CCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCA AGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGC ACCGATTTACCCCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGGACA TTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAG	45	抗 CD33 抗體林妥珠 單抗之輕鏈可變域
GAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCAT CACCGACAGCAACATCCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGCCAG TCTCTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCAC CGACTACAACCAGAAGTTCAAGAACCGGGCCACACTGACCGTG GACAACCCTACCAATACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCTTTTACTACTGCGTGAACGGCAACCC CTGGCTGGCCTATTGGGGACAGGGAAACTGGTCACAGTGTCTA GC	46	抗 CD33 抗體吉妥珠 單抗之重鏈可變域
GATATTCAGCTGACACAGAGCCCCAGCACACTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCCTG GACAACACTACGGCATCAGATTTCTGACCTGGTTCCAGCAGAAGCC CGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATGTACGCCGCCAGCAATCAA GGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCA CAGAGTTCACCCCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAAAGAGGTGCCCTGGTCCTT TGGACAGGGCACCAAGGTGGAAGTGAAGCGG	47	抗 CD33 抗體吉妥珠 單抗之輕鏈可變域
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATC AGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCC CGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAG ACAAGTCCAGGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAGGTTAGTACTGG TGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCT CGAGT	48	抗 CLEC12A 抗體 SC02-357 之重鏈可 變域
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC CTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACT GTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTCCGGCCAGGGACC AAGGTGGAGATCAAA	49	抗 CLEC12A 抗體 SC02-357 之輕鏈可 變域
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATC AGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCC CAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAG ACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAGGTCGTCTTCTGG TGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCT CGAGT	50	抗 CLEC12A 抗體 SC02-378 之重鏈可 變域

核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC CTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACT GTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAGATCAAA	51	抗 CLEC12A 抗體 SC02-378 之輕鏈可 變域
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATC AGCAGTAGTAACTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCC CAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAG ACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTACTG CTGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTC TCGAGT	52	抗 CLEC12A 抗體 SC02-161 之重鏈可 變域
GAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCC CTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACT GTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAGATCAAA	53	抗 CLEC12A 抗體 SC02-161 之輕鏈可 變域
GGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTT CT	54	scFv 連接子 1
GAAGCCGCGGCAAAAGAGGCAGCAGCAAAAGAGGCAGCAGCC AAA	220	scFv 連接子 2
GGTGGTGGTGGCAGTGGTGGCGGTGGCTCAGGTGGCGGCGGAT CAGGCGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGTGGATCT	221	scFv 連接子 3
GGCGGCGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGAAGCGGAGGTGGTGGCT CT	223	scFv 連接子 4

Ab	SEQ ID NO	CDR-H1	SEQ ID NO	CDR-H2	SEQ ID NO	CDR-H3	SEQ ID NO	CDR-L1	SEQ ID NO	CDR-L2	SEQ ID NO	CDR-L3
FLT3 抗體 D4-3	75	<u>GYT</u> <u>FTSY</u> <u>YMH</u>	76	<u>IINPS</u> <u>GGSTS</u> <u>YAQK</u> <u>FQG</u>	77	<u>VVA</u> <u>AAV</u> <u>ADY</u>	78	<u>RSSQS</u> <u>LLHS</u> <u>NGYN</u> <u>YLD</u>	79	<u>LGS</u> <u>NRA</u>	80	<u>MOS</u> <u>LQT</u> <u>PFT</u>
FLT3 抗體 NC7	81	<u>GGT</u> <u>FSSY</u> <u>AIS</u>	82	<u>GIIPF</u> <u>GTAN</u> <u>YAQK</u> <u>FQG</u>	83	<u>FALF</u> <u>GFR</u> <u>EQA</u> <u>FDI</u>	84	<u>RASQ</u> <u>SISSY</u> <u>LN</u>	85	<u>AAS</u> <u>SLQS</u>	86	<u>QQS</u> <u>YSTP</u> <u>FT</u>
FLT3 抗體 EB10	87	<u>GYT</u> <u>FTSY</u> <u>YMH</u>	88	<u>IINPS</u> <u>GGSTS</u> <u>YAQK</u> <u>FQG</u>	89	<u>GVG</u> <u>AHD</u> <u>AFDI</u>	90	<u>RSSQS</u> <u>LLHS</u> <u>NGNN</u> <u>YLD</u>	91	<u>LGS</u> <u>NRA</u>	92	<u>MQG</u> <u>THP</u> <u>AIS</u>
FLT3 抗體 4G8	93	<u>SYW</u> <u>MH</u>	94	<u>EIDPS</u> <u>DSYK</u> <u>DYNQ</u> <u>KFKD</u>	95	<u>AITT</u> <u>TPFD</u> <u>F</u>	96	<u>RASQ</u> <u>SISNN</u> <u>LH</u>	97	<u>YAS</u> <u>QSIG</u>	98	<u>QQS</u> <u>NTW</u> <u>PYT</u>
FLT3 抗體 FL_3	99	<u>NAR</u> <u>MGV</u> <u>S</u>	100	<u>HIFSN</u> <u>DEKS</u> <u>YSTSL</u>	101	<u>IVG</u> <u>YGS</u> <u>GWY</u>	102	<u>RASQ</u> <u>GIRND</u> <u>LG</u>	103	<u>AAS</u> <u>TLQ</u> <u>S</u>	104	<u>LQH</u> <u>NSY</u> <u>PLT</u>

9				<u>KN</u>		<u>GFF</u> <u>DY</u>						
FLT3 抗體 FL_1 6	105	<u>NAR</u> <u>MAV</u> <u>S</u>	106	<u>HIFSN</u> <u>DEKS</u> <u>YSTSL</u> <u>KS</u>	107	<u>IVG</u> <u>YGS</u> <u>GWY</u> <u>GYF</u> <u>DY</u>	108	<u>RASQ</u> <u>DIRYD</u> <u>LA</u>	109	<u>AAS</u> <u>SLQS</u>	110	<u>LQH</u> <u>NFY</u> <u>PLT</u>
FLT3 抗體 ml000 6	111	<u>GFTF</u> <u>SSY</u> <u>G</u>	112	<u>ISYDG</u> <u>SNK</u>	113	<u>ANL</u> <u>APW</u> <u>AAW</u> <u>W</u>	114	<u>QSL</u> <u>HSNG</u> <u>YNY</u>	115	<u>LGS</u>	116	<u>MOA</u> <u>LQT</u> <u>PHT</u>
FLT3 抗體 BV10	117	<u>NYG</u> <u>LH</u>	118	<u>VIWS</u> <u>GGST</u> <u>DYNA</u> <u>AFIS</u>	119	<u>KGG</u> <u>IYY</u> <u>ANH</u> <u>YYA</u> <u>MDY</u>	120	<u>KSSQS</u> <u>LLNS</u> <u>GNQK</u> <u>NYMA</u>	121	<u>GAS</u> <u>TRES</u>	122	<u>QND</u> <u>HSY</u> <u>PLT</u>
CD33 抗體 林妥 珠單 抗	123	<u>DYN</u> <u>MH</u>	124	<u>YIYPY</u> <u>NGGT</u> <u>GYNQ</u> <u>KFKS</u> <u>KA</u>	125	<u>GRP</u> <u>AMD</u> <u>YWG</u> <u>Q</u>	126	<u>RASES</u> <u>VDNY</u> <u>GISFM</u> <u>N</u>	127	<u>AAS</u> <u>NOG</u> <u>S</u>	128	<u>QQS</u> <u>KEV</u> <u>PWT</u>
CD33 抗體 吉妥 珠單 抗	129	<u>GYTI</u> <u>TDS</u> <u>N</u>	130	<u>IYPYN</u> <u>GGT</u>	131	<u>VNG</u> <u>NPW</u> <u>LAY</u>	132	<u>ESLD</u> <u>NYGIR</u> <u>F</u>	133	<u>AAS</u>	134	<u>QQT</u> <u>KEV</u> <u>PWS</u>
CLE C12A 抗體 SC02- 357	135	<u>SSN</u> <u>WWS</u>	136	<u>EIYHS</u> <u>GSPD</u> <u>YNPSL</u> <u>KS</u>	137	<u>VST</u> <u>GGF</u> <u>FDY</u>	138	<u>RASQ</u> <u>SISSY</u> <u>LN</u>	139	<u>AAS</u> <u>SLQS</u>	140	<u>QQS</u> <u>YSTP</u> <u>PT</u>
CLE C12A 抗體 SC02- 378	141	<u>SSN</u> <u>WWS</u>	142	<u>EIYHS</u> <u>GSPN</u> <u>YNPSL</u> <u>KS</u>	143	<u>SSSG</u> <u>GFF</u> <u>DY</u>	144	<u>RASQ</u> <u>SISSY</u> <u>LN</u>	145	<u>AAS</u> <u>SLQS</u>	146	<u>QQS</u> <u>YSTP</u> <u>PT</u>
CLE C12A 抗體 SC02- 161	147	<u>RAS</u> <u>QIS</u> <u>SYL</u> <u>N</u>	148	<u>AASSL</u> <u>Q</u>	149	<u>QQS</u> <u>YSTP</u> <u>PT</u>	150	<u>SSNW</u> <u>WS</u>	151	<u>EIYH</u> <u>SGSP</u> <u>NYN</u> <u>PSLK</u> <u>S</u>	152	<u>QTT</u> <u>AGS</u> <u>FDY</u>

【0270】 本發明之某些態樣係關於包含細胞外抗原結合域之嵌合受體(例如，CAR 或嵌合 TCR)，該等嵌合受體結合至本發明之一或多個抗原。在一些實施例中，該抗原結合域來源於抗體或其抗原結合片段。

【0271】 在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之

序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少

90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH。在一些實施例中，該抗原結合域含有包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0272】 在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 75 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 76 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 77 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 78 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 79 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 80 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 81 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 82 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 83 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 84 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 85 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 86 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 87 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 88 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 89 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 90 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 91 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 92 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 93 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 94 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 95 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 96 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 97 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 98 中所示之 CDR-L3 序列。

在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 99 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 100 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 101 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 102 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 103 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 104 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 105 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 106 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 107 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 108 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 109 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 110 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 111 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 112 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 113 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 114 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 115 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 116 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 117 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 118 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 119 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 120 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 121 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 122 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 123 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 124 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 125 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 126 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 127 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 128 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 129 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 130 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 131 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包

含如 SEQ ID NO: 132 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 133 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 134 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 135 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 136 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 137 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 138 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 139 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 140 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 141 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 142 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 143 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 144 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 145 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 146 中所示之 CDR-L3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 147 中所示之 CDR-H1 序列、如 SEQ ID NO: 148 中所示之 CDR-H2 序列及如 SEQ ID NO: 149 中所示之 CDR-H3 序列。在一些實施例中，該抗原結合域包含如 SEQ ID NO: 150 中所示之 CDR-L1 序列、如 SEQ ID NO: 151 中所示之 CDR-L2 序列及如 SEQ ID NO: 152 中所示之 CDR-L3 序列。

【0273】 本發明之適合抗體包括足夠強地且特異性地結合至骨髓(例如 AML) 抗原之任何抗體，無論天然或合成、全長或其片段、單株或多株。在一些實施例中，該抗體可具有至多約至多 10^{-6} M、至多約 10^{-7} M、至多約 10^{-8} M、至多約 10^{-9} M、至多約 10^{-10} M、至多約 10^{-11} M 或至多約 10^{-12} M 之 K_d 。

【0274】 在一些實施例中，可使用之抗體及其衍生物包括但不限於多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、人類抗體、人類化抗體、靈長類化(CDR 移植)抗體、鑲嵌抗體、單鏈抗體、噬菌體產生之抗體(例如來自噬菌體呈現庫)及抗體之功能結合片段。舉例而言，能夠結合至骨髓(例如 AML) 抗原或其部分之抗體片段包括但不限於 Fv、Fab、Fab' 及 F(ab')₂ 片段。該等片段可藉由酶促切割或藉由重組

技術產生。舉例而言但不具限制性，木瓜蛋白酶或胃蛋白酶切割分別可產生 Fab 或 F(ab')₂ 片段。具有必要受質特異性之其他蛋白酶亦可用於產生 Fab 或 F(ab')₂ 片段。亦可使用已在天然終止位點上游引入一或多個終止密碼子之抗體基因來產生呈各種截短形式之抗體。舉例而言，可設計編碼 F(ab')₂ 重鏈部分之嵌合基因以包括編碼重鏈之 CH 結構域及鉸鏈區之 DNA 序列。

【0275】 產生靶向特定抗原之抗體的方法在此項技術中總體上為已知的。合成及工程化抗體描述於例如 US4816567、EP0125023B1、US4816397、EP0120694B1、WO 86/01533、EP0194276B1、US5225539、EP0239400B1、EP0451216B1、EP0519596A1 及 US4946778 中。

【0276】 在一些實施例中，市售抗體可用於結合至骨髓(例如 AML)抗原。熟習此項技術者使用習知定序技術容易獲取市售抗體之 CDR。此外，熟習此項技術者能夠基於此種市售抗體之 CDR 來構築編碼 scFv 及嵌合受體(例如 CAR 及 TCR)之核酸。

【0277】 在一些實施例中，嵌合受體包含特異性結合 FLT3 之抗原結合域。在一些實施例中，該 FLT3 特異性抗原結合域來源於抗 FLT3 抗體，諸如美國專利第 8,071,099 號中所描述之 D4-3、NC7 或 EB10 抗體。在一些實施例中，該 FLT3 特異性抗原結合域來源於抗 FLT3 抗體，諸如美國專利第 9,023,996 號中所描述之 4G8 或 BV10 抗體。在一些實施例中，該 FLT3 特異性抗原結合域來源於抗 FLT3 抗體，諸如 2017 年 2 月 9 日公開之美國專利公開案第 2017/0037149 號中所描述之 FL_16 或 FL_39 抗體。在一些實施例中，該 FLT3 特異性抗原結合域來源於抗 FLT3 抗體，諸如 2018 年 6 月 28 日公開之國際專利公開案 WO 2018/119279 中所描述之 ml0006 抗體。該抗原結合域可為包含輕鏈可變域(VL)及重鏈可變域(VH)之 scFv。在一些實施例中，該嵌合受體可具有多特異性抗原

結合域。舉例而言，該嵌合受體可對 FLT3 及一或多種其他抗原(諸如 CD33 及/或 CLEC12A)具特異性。

【0278】 在一些實施例中，嵌合受體包含特異性結合 CD33 之抗原結合域。在一些實施例中，該 CD33 特異性抗原結合域來源於抗 CD33 抗體，諸如 2018 年 1 月 4 日公開之美國專利公開案第 2018/0002397 號中所描述之林妥珠單抗。在一些實施例中，該 CD33 特異性抗原結合域來源於抗 CD33 抗體，諸如美國專利第 5,739,116 號中所描述之吉妥珠單抗。該抗原結合域可為包含輕鏈可變域(VL)及重鏈可變域(VH)之 scFv。在一些實施例中，該嵌合受體可具有多特異性抗原結合域。舉例而言，該嵌合受體可對 CD33 及一或多種其他抗原(諸如 FLT3 及/或 CLEC12A)具特異性。

【0279】 在一些實施例中，嵌合受體包含特異性結合 CLEC12A 之抗原結合域。在一些實施例中，該 CLEC12A 特異性抗原結合域來源於抗 CLEC12A 抗體，諸如美國專利第 7,741,443 號中所描述之 SC02-357、SC02-378 或 SC02-161 抗體。該抗原結合域可為包含輕鏈可變域(VL)及重鏈可變域(VH)之 scFv。在一些實施例中，該嵌合受體可具有多特異性抗原結合域。舉例而言，該嵌合受體可對 CLEC12A 及一或多種其他抗原(諸如 FLT3 及/或 CD33)具特異性。

T 細胞受體(TCR)

【0280】 本發明之某些態樣係關於特異性結合至骨髓細胞(諸如 AML 細胞)上所表現之抗原的嵌合受體。在一些實施例中，該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體(TCR)。本發明之 TCR 為二硫鍵連接之異二聚蛋白，其含有表現為與不變 CD3 鏈分子之複合物之一部分的兩個可變鏈。TCR 發現於 T 細胞表面上，且負責識別呈與主要組織相容性複合物(MHC)分子結合之肽形式的抗原。在某些實施例中，本發明之 TCR 包含由 TRA 編碼之 α 鏈及由 TRB 編碼之 β 鏈。在某些實施例中，TCR 包含 γ 鏈及 δ 鏈(分別由 TRG 及 TRD 編碼)。

【0281】 TCR 之各鏈由兩個細胞外域構成：可變(V)區及恆定(C)區。恆定區在細胞膜近端，繼而為跨膜區及短胞質尾部。可變區結合至肽/MHC 複合物。各可變區具有三個互補性決定區(CDR)。

【0282】 在某些實施例中，TCR 可與三個二聚信號傳導模組 CD3 δ / ϵ 、CD3 γ / ϵ 及 CD247 ζ / ζ 或 CD247 ζ / η 形成受體複合物。當 TCR 複合物與其抗原及 MHC 接合(肽/MHC)時，表現 TCR 複合物之 T 細胞被活化。

【0283】 在一些實施例中，本發明之 TCR 為重組 TCR。在某些實施例中，該 TCR 為非天然存在之 TCR。在某些實施例中，該 TCR 與天然存在之 TCR 相差至少一個胺基酸殘基。在一些實施例中，該 TCR 與天然存在之 TCR 相差至少 2 個胺基酸殘基、至少 3 個胺基酸殘基、至少 4 個胺基酸殘基、至少 5 個胺基酸殘基、至少 6 個胺基酸殘基、至少 7 個胺基酸殘基、至少 8 個胺基酸殘基、至少 9 個胺基酸殘基、至少 10 個胺基酸殘基、至少 11 個胺基酸殘基、至少 12 個胺基酸殘基、至少 13 個胺基酸殘基、至少 14 個胺基酸殘基、至少 15 個胺基酸殘基、至少 20 個胺基酸殘基、至少 25 個胺基酸殘基、至少 30 個胺基酸殘基、至少 40 個胺基酸殘基、至少 50 個胺基酸殘基、至少 60 個胺基酸殘基、至少 70 個胺基酸殘基、至少 80 個胺基酸殘基、至少 90 個胺基酸殘基、至少 100 個胺基酸殘基或更多個胺基酸殘基。在某些實施例中，該 TCR 相對於天然存在之 TCR 經至少一個胺基酸殘基修飾。在某些實施例中，該 TCR 相對於天然存在之 TCR 經至少 2 個胺基酸殘基、至少 3 個胺基酸殘基、至少 4 個胺基酸殘基、至少 5 個胺基酸殘基、至少 6 個胺基酸殘基、至少 7 個胺基酸殘基、至少 8 個胺基酸殘基、至少 9 個胺基酸殘基、至少 10 個胺基酸殘基、至少 11 個胺基酸殘基、至少 12 個胺基酸殘基、至少 13 個胺基酸殘基、至少 14 個胺基酸殘基、至少 15 個胺基酸殘基、至少 20 個胺基酸殘基、至少 25 個胺基酸殘基、至少 30 個胺基酸殘基、至少 40 個胺基酸殘基、至少 50 個胺基酸殘基、至少 60 個胺基酸殘基、至少 70

個胺基酸殘基、至少 80 個胺基酸殘基、至少 90 個胺基酸殘基、至少 100 個胺基酸殘基或更多個胺基酸殘基修飾。

嵌合 TCR

【0284】 在一些實施例中，本發明之 TCR 包含一或多個抗原結合域，該一或多個抗原結合域可移植至 TCR 鏈，例如 TCR α 鏈或 TCR β 鏈之一或多個恆定域，以產生特異性結合至本發明之靶抗原(例如 AML 抗原)的嵌合 TCR。不希望受理論束縛，據信在抗原結合後，嵌合 TCR 可經由 TCR 複合物進行信號傳導。舉例而言，抗體或抗體片段(例如 scFv)可移植至 TCR 鏈(諸如 TCR α 鏈及/或 TCR β 鏈)之恆定域，例如細胞外恆定域、跨膜域及細胞質域之至少一部分。作為另一實例，抗體或抗體片段之 CDR 可移植至 TCR α 鏈及/或 β 鏈中，以產生特異性結合至本發明之抗原(例如 AML 抗原)的嵌合 TCR。此種嵌合 TCR 可藉由此項技術中已知的方法來產生(例如 Willemsen RA 等人, *Gene Therapy* 2000; 7:1369-1377; Zhang T 等人, *Cancer Gene Ther* 2004 11: 487-496; 及 Aggen 等人, *Gene Ther.* 2012 年 4 月; 19(4): 365-74)。

嵌合抗原受體(CAR)

【0285】 本發明之某些態樣係關於特異性結合至骨髓細胞(諸如 AML 細胞)上所表現之抗原的嵌合受體。在一些實施例中，該嵌合受體為嵌合抗原受體(CAR)。

【0286】 在一些實施例中，CAR 為將相關特異性移植至或賦予免疫效應細胞上之工程化受體。在某些實施例中，CAR 可用於將抗體之特異性移植至諸如 T 細胞之免疫反應細胞上。在一些實施例中，本發明之 CAR 包含與跨膜結構域融合、與一或多個細胞內信號傳導域融合之細胞外抗原結合域(例如 scFv)。

【0287】 在一些實施例中，該嵌合抗原受體結合至其同源配體足以誘導免疫反應細胞活化。在一些實施例中，該嵌合抗原受體結合至其同源配體足以誘導免疫反應細胞刺激。在一些實施例中，免疫反應細胞活化殺死靶細胞。在一些

實施例中，免疫反應細胞活化引起免疫反應細胞之細胞介素或趨化因子表現及/或分泌。在一些實施例中，免疫反應細胞刺激引起免疫反應細胞之細胞介素或趨化因子表現及/或分泌。在一些實施例中，免疫反應細胞刺激誘導免疫反應細胞分化。在一些實施例中，免疫反應細胞刺激誘導免疫反應細胞增殖。

【0288】 本發明之 CAR 可為第一代、第二代或第三代 CAR。「第一代」CAR 包含單一細胞內信號傳導域，一般來源於 T 細胞受體鏈。「第一代」CAR 一般具有來自 CD3- ζ (CD3 ζ) 鏈之細胞內信號傳導域，其為來自內源 TCR 之信號之主要傳送者。「第一代」CAR 可提供從頭抗原識別，並藉由單一融合分子中之 CD3 ζ 鏈信號傳導域活化 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 細胞，與 HLA 介導之抗原呈現無關。「第二代」CAR 將來自多種共刺激分子之一(例如 CD28、4-1BB、ICOS、OX40)的第二細胞內信號傳導域添加至 CAR 之胞質尾部，以便向 T 細胞提供額外的信號。「第二代」CAR 提供共刺激(例如 CD28 或 4-1BB)及活化(CD3 ζ)。臨床前研究已指示「第二代」CAR 可改良免疫反應細胞(諸如 T 細胞)之抗腫瘤活性。「第三代」CAR 具有多個細胞內共刺激信號傳導域(例如 CD28 及 4-1BB)及細胞內活化信號傳導域(CD3 ζ)。

【0289】 在一些實施例中，本發明之 CAR 之細胞外抗原結合域結合至骨髓細胞(諸如 AML 細胞)上所表現之一或多個抗原，解離常數(K_d)為約 2×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-7} M 或更小、約 9×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-8} M 或更小、約 9×10^{-9} M 或更小、約 5×10^{-9} M 或更小、約 4×10^{-9} M 或更小、約 3×10^{-9} M 或更小、約 2×10^{-9} M 或更小、或者約 1×10^{-9} M 或更小。在一些實施例中，該 K_d 在約 2×10^{-7} M 至約 1×10^{-9} M 之範圍內。

【0290】 本發明之 CAR 之細胞外抗原結合域之結合可藉由例如酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、FACS 分析、生物分析(例如生長抑制)或西方墨點分析(Western Blot assay)來測定。此等分析中之每一種一般藉由採用對相

關複合物具有特異性之標記試劑(例如抗體或 scFv)來偵測特別相關之蛋白質-抗體複合物的存在。舉例而言，scFv 可經放射性標記且用於 RIA 分析中。可藉由諸如使用 γ 計數器或閃爍計數器之手段或藉由自動放射攝影術來偵測放射性同位素。在某些實施例中，CAR 之細胞外抗原結合域經螢光標記物標記。螢光標記物之非限制性實例包括綠色螢光蛋白(GFP)、藍色螢光蛋白(例如 EBFP、EBFP2、Azurite 及 mKalamal)、青色螢光蛋白(例如 ECFP、Cerulean 及 CyPet)及黃色螢光蛋白(例如 YFP、Citrine、Venus 及 YPet)。

【0291】 在一些實施例中，本發明之 CAR 包含結合至骨髓(例如 AML)細胞上所表現之一或多個抗原的細胞外抗原結合域、跨膜域及一或多個細胞內信號傳導域。在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含 scFv。在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含可能交聯之 Fab 片段。在某些實施例中，該細胞外結合域為 F(ab)₂ 片段。

細胞外抗原結合域

【0292】 在一些實施例中，本發明之 CAR 之細胞外抗原結合域特異性結合至諸如 AML 細胞之骨髓細胞上所表現的一或多個抗原。在某些實施例中，該細胞外抗原結合域結合至 AML 細胞上所表現之一或多個抗原(AML 抗原)。在一些實施例中，該一或多個 AML 抗原為人類多肽。

【0293】 本發明之抗原結合域可包括任何結合至抗原之結構域，包括但不限於單株抗體、多株抗體、重組抗體、雙特異性抗體、結合抗體、人類抗體、人類化抗體及其功能片段，包括但不限於單結構域抗體(sdAb)，諸如駱駝來源之奈米抗體之重鏈可變域(VH)、輕鏈可變域(VL)及可變域(VHH)，以及此項技術中已知的發揮抗原結合域功能之替代支架，諸如重組纖維連接蛋白結構域、T 細胞受體(TCR)、具有增高親和力之重組 TCR 或其片段，例如單鏈 TCR，及其類似物。在一些情況下，抗原結合域來源於最終將使用 CAR 之相同物種為有益的。

舉例而言，為了在人類中使用，CAR 之抗原結合域包含抗體或抗體片段之抗原結合域之人類或人類化殘基可能為有益的。

【0294】 在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含抗體。在某些實施例中，該抗體為人類抗體。在某些實施例中，該抗體為人類化抗體。在某些實施例中，該抗體為嵌合抗體。在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含抗體之抗原結合片段。

【0295】 在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含 F(ab)片段。在某些實施例中，該細胞外抗原結合域包含 F(ab')片段。

【0296】 在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含 scFv。在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含第一 scFv 及第二 scFv。在一些實施例中，該第一 scFv 及該第二 scFv 結合相同抗原上之相異抗原決定基。在某些實施例中，該 scFv 為人類 scFv。在某些實施例中，該 scFv 為人類化 scFv。在某些實施例中，該 scFv 為嵌合 scFv。在某些實施例中，該 scFv 包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。在某些實施例中，該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。在某些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 或 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列。在某些實施例中，該肽連接子包含 SEQ ID NO: 218 或 219 之胺基酸序列。在某些實施例中，該肽連接子係由包含 SEQ ID NO: 54、220、221 或 223 之序列的核酸編碼。在某些實施例中，該 scFv 包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【0297】 在一些實施例中，該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。當有兩個或更多個 scFv 連接在一起時，各 scFv 可利用連接肽連接至下一個

scFv。在一些實施例中，該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。在一些實施例中，該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27) 或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74) 之胺基酸序列。

【0298】 在一些實施例中，該細胞包含第一嵌合受體及第二嵌合受體。該第一嵌合受體之抗原結合域及該第二嵌合受體之抗原結合域可為本文中所描述或此項技術中已知的適當抗原結合域。舉例而言，該第一或第二抗原結合域可為一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。在一些實施例中，該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體之抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。

【0299】 在一些實施例中，該細胞外抗原結合域包含單結構域抗體(sdAb)。在某些實施例中，該 sdAb 為人類化 sdAb。在某些實施例中，該 sdAb 為嵌合 sdAb。

【0300】 在一些實施例中，本發明之 CAR 可包含兩個或更多個抗原結合域、三個或更多個抗原結合域、四個或更多個抗原結合域、五個或更多個抗原結合域、六個或更多個抗原結合域、七個或更多個抗原結合域、八個或更多個抗原結合域、九個或更多個抗原結合域、或者十個或更多個抗原結合域。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原結合域各自結合相同抗原。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原結合域各自結合相同抗原之不同抗原決定基。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原結合域各自結合不同的抗原。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原結合域提供具有諸如 OR 邏輯閘控之邏輯閘控的 CAR。

【0301】 在一些實施例中，該 CAR 包含兩個抗原結合域。在一些實施例中，該兩個抗原結合域經由可撓性連接子彼此連接。在一些實施例中，該兩個抗原結合域各自可獨立地選自抗體、抗體之抗原結合片段、scFv、sdAb、重組纖維連接蛋白結構域、T 細胞受體(TCR)、具有增高親和力之重組 TCR 及單鏈 TCR。

在一些實施例中，該包含兩個抗原結合域之 CAR 為雙特異性 CAR 或串聯 CAR (tanCAR)。

【0302】 在某些實施例中，該雙特異性 CAR 或 tanCAR 含有包含雙特異性抗體或抗體片段(例如 scFv)之抗原結合域。在一些實施例中，在雙特異性抗體分子之各抗體或抗體片段(例如 scFv)內，VH 可在 VL 上游或下游。在一些實施例中，該上游抗體或抗體片段(例如 scFv)係安排為其 VH (VH₁)在其 VL (VL₁)上游，且該下游抗體或抗體片段(例如 scFv)係安排為其 VL (VL₂)在其 VH (VH₂)上游，使得該總體雙特異性抗體分子具有安排 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂。在其他實施例中，該上游抗體或抗體片段(例如 scFv)係安排為其 VL (VL₁)在其 VH (VH₁)上游，且該下游抗體或抗體片段(例如 scFv)係安排為其 VH (VH₂)在其 VL (VL₂)上游，使得該總體雙特異性抗體分子具有安排 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂。在一些實施例中，連接子佈置在兩個抗體或抗體片段(例如 scFv)之間，例如若構築體安排為 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂時則在 VL₁與 VL₂之間，或若構築體安排為 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂則在 VH₁與 VH₂之間。該連接子可為如本文中所描述之連接子，例如(Gly₄-Ser)_n 連接子，其中 n 為 1、2、3、4、5 或 6 (SEQ ID NO: 227)。一般而言，在兩個 scFv 之間的連接子之長度應足以避免該兩個 scFv 之結構域之間的錯配。在一些實施例中，連接子佈置在第一 scFv 之 VL 與 VH 之間。在一些實施例中，連接子佈置在第二 scFv 之 VL 與 VH 之間。在具有多個連接子之構築體中，該等連接子中之任何兩個或更多個可相同或不同。因此，在一些實施例中，雙特異性 CAR 或 tanCAR 包含 VL、VH，且可進一步包含呈如本文中所描述之安排的一或多個連接子。

【0303】 在一些實施例中，嵌合受體包含二價 CAR。在一些實施例中，該二價 CAR 為 FLT3 二價 CAR。在一些實施例中，該二價 FLT3 CAR 包含 NC7 scFv

及 D4-3 scFv。在一些實施例中，該二價 CAR 為 CD33 二價 CAR。在一些實施例中，該二價 CAR 為 CLEC12A 二價 CAR。

【0304】 在一些實施例中，該嵌合受體包含二價嵌合抗原受體。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含 FLT3 CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含 FLT3 CAR 及 CLEC12A CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含 CLEC12A CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含 EMCN CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含具有靶向表 1 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含具有靶向表 2 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該二價嵌合受體包含具有靶向表 3 中所提供之任何抗原配對之兩個或更多個抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該二價嵌合抗原受體包含具有兩個或更多個如本文中所描述之抗原結合域之任何組合的 CAR。

【0305】 在一些實施例中，嵌合受體包含雙順反子嵌合抗原受體。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CLEC12A CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 CLEC12A CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 EMCN CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 1 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 2 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 3 中所提供之任何抗原配對之兩個或更多個抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含具有兩個或更多個如本文中所描述之抗原結合域之任何組合的 CAR。

跨膜域

【0306】 在一些實施例中，本發明之 CAR 之跨膜域包含跨越細胞膜之至少一部分的疏水性 α 螺旋。已證明不同的跨膜域可產生不同的受體穩定性。在抗原識別之後，受體發生叢聚且信號傳輸至細胞。在一些實施例中，本發明之 CAR 之跨膜域可包含 CD8 多肽、CD28 多肽、CD3- ζ 多肽、CD4 多肽、4-1BB 多肽、OX40 多肽、ICOS 多肽、CTLA-4 多肽、PD-1 多肽、LAG-3 多肽、2B4 多肽、BTLA 多肽、LIR-1 (LILRB1)多肽之跨膜域，或可為合成肽，或其任何組合。

【0307】 在一些實施例中，該跨膜域來源於 CD8 多肽。可使用任何適合之 CD8 多肽。例示性 CD8 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_001139345 及 AAA92533.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 CD28 多肽。可使用任何適合之 CD28 多肽。例示性 CD28 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_006130.1 及 NP_031668.3。在一些實施例中，該跨膜域來源於 CD3- ζ 多肽。可使用任何適合之 CD3- ζ 多肽。例示性 CD3- ζ 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_932170.1 及 NP_001106862.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 CD4 多肽。可使用任何適合之 CD4 多肽。例示性 CD4 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_000607.1 及 NP_038516.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 4-1BB 多肽。可使用任何適合之 4-1BB 多肽。例示性 4-1BB 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_001552.2 及 NP_001070977.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 OX40 多肽。可使用任何適合之 OX40 多肽。例示性 OX40 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_003318.1 及 NP_035789.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 ICOS 多肽。可使用任何適合之 ICOS 多肽。例示性 ICOS 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_036224 及 NP_059508。在一些實施例中，該跨膜域來源於 CTLA-4 多肽。可使用任何適合之 CTLA-4 多肽。例示性 CTLA-4 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_005205.2 及 NP_033973.2。在一些實施例中，該跨膜域來源於 PD-1 多肽。可使用任何適合之 PD-1 多肽。例示性 PD-1 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_005009 及

NP_032824。在一些實施例中，該跨膜域來源於 LAG-3 多肽。可使用任何適合之 LAG-3 多肽。例示性 LAG-3 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_002277.4 及 NP_032505.1。在一些實施例中，該跨膜域來源於 2B4 多肽。可使用任何適合之 2B4 多肽。例示性 2B4 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_057466.1 及 NP_061199.2。在一些實施例中，該跨膜域來源於 BTLA 多肽。可使用任何適合之 BTLA 多肽。例示性 BTLA 多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_861445.4 及 NP_001032808.2。可使用任何適合之 LIR-1 (LILRB1)多肽。例示性 LIR-1 (LILRB1)多肽包括但不限於 NCBI 參考號 NP_001075106.2 及 NP_001075107.2。

【0308】 在一些實施例中，該跨膜域含有包含與 NCBI 參考號 NP_001139345、AAA92533.1、NP_006130.1、NP_031668.3、NP_932170.1、NP_001106862.1、NP_000607.1、NP_038516.1、NP_001552.2、NP_001070977.1、NP_003318.1、NP_035789.1、NP_036224、NP_059508、NP_005205.2、NP_033973.2、NP_005009、NP_032824、NP_002277.4、NP_032505.1、NP_057466.1、NP_061199.2、NP_861445.4 或 NP_001032808.2 之序列或其片段至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 同源之胺基酸序列的多肽。在一些實施例中，可使用諸如 BLAST 或 FASTA 之標準軟體來確定同源性。在一些實施例中，該多肽可包含一個保守胺基酸取代、至多兩個保守胺基酸取代或至多三個保守胺基酸取代。在一些實施例中，該多肽可具有作為 NCBI 參考號 NP_001139345、AAA92533.1、NP_006130.1、NP_031668.3、NP_932170.1、NP_001106862.1、NP_000607.1、NP_038516.1、NP_001552.2、NP_001070977.1、NP_003318.1、NP_035789.1、NP_036224、NP_059508、NP_005205.2、NP_033973.2、NP_005009、NP_032824、NP_002277.4、NP_032505.1、NP_057466.1、NP_061199.2、NP_861445.4 或 NP_001032808.2 中至少 20、至少

30、至少 40、至少 50、至少 60、至少 70、至少 80、至少 90、至少 100、至少 110、至少 120、至少 130、至少 140、至少 150、至少 160、至少 170、至少 180、至少 190、至少 200、至少 210、至少 220、至少 230 或至少 240 個胺基酸長度之連續部分的胺基酸序列。

【0309】 跨膜域可來源之適合多肽之其他實例包括但不限於 T 細胞受體 CD27、CD3 ϵ 、CD45、CD5、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D 及 NG2C 之 α 、 β 或 ζ 鏈之跨膜區。

【0310】 在一些實施例中，該跨膜域包含 SEQ ID NO: 209 中所示之序列。在一些實施例中，該跨膜域包含 SEQ ID NO: 210 中所示之序列。在一些實施例中，該跨膜域包含 SEQ ID NO: 211 中所示之序列。

間隔區

【0311】 在一些實施例中，本發明之 CAR 亦可包含連接該細胞外抗原結合域與該跨膜域之間隔區。該間隔區之可撓性可足以允許該抗原結合域定向在不同的方向上以促進抗原識別。在一些實施例中，該間隔區可為來自人類蛋白質之鉸鏈。舉例而言，該鉸鏈可能為人類 Ig (免疫球蛋白) 鉸鏈，包括但不限於 IgG4

鉸鏈、IgG2 鉸鏈、CD8a 鉸鏈或 IgD 鉸鏈。在一些實施例中，該間隔區可包含 IgG4 鉸鏈、IgG2 鉸鏈、IgD 鉸鏈、CD28 鉸鏈、KIR2DS2 鉸鏈、LNGFR 鉸鏈或 PDGFR- β 細胞外連接子。在一些實施例中，該間隔區局部化在該抗原結合域與該跨膜域之間。在一些實施例中，間隔區可包含表 C 中所列出之胺基酸序列中之任一個，或者與表 C 中所列出之胺基酸序列中之任一個至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，編碼本發明之間隔區中之任一者的核酸可包含表 D 中所列出之核酸序列中之任一個，或者與表 D 中所列出之核酸序列中之任一個至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 一致之核酸序列。

胺基酸序列	SEQ ID NO:	描述
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPS KP	55	CD28 鉸鏈
ESKYGPPCPSCP	56	IgG4 最小鉸鏈
ESKYGPPAPSAP	57	IgG4 最小鉸鏈，無二硫鍵
ESKYGPPCPPCP	58	IgG4 S228P 最小鉸鏈，增強二硫鍵形成
EPKSCDKTHTCP	59	IgG1 最小鉸鏈
AAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCNHRN	60	延伸 CD8a 鉸鏈
ACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCL DSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVC RCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTV CEECPDGTYSDEADAEC	61	LNGFR 鉸鏈
ACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTV	62	截短 LNGFR 鉸鏈 (TNFR-Cys1)
AVGQDTQEVIVVPHSLPFKV	64	PDGFR- β 細胞外連接子

核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACC TGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTATGT AAAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCTTTTCCCCG GTCCGTCTAAACCT	65	CD28 鉸鏈
GAA AGC AAG TAC GGT CCA CCT TGC CCT AGC TGT CCG	66	IgG4 最小鉸鏈
GAA TCC AAG TAC GGC CCC CCA GCG CCT AGT GCC CCA	67	IgG4 最小鉸鏈，無二硫鍵

表 D		
核酸序列	SEQ ID NO:	描述
GAA TCT AAA TAT GGC CCG CCA TGC CCG CCT TGC CCA	68	IgG4 S228P 最小鉸鏈，增強二硫鍵形成
GAA CCG AAG TCT TGT GAT AAA ACT CAT ACG TGC CCG	69	IgG1 最小鉸鏈
GCT GCT GCT TTC GTA CCC GTG TTC CTC CCT GCT AAG CCT ACG ACT ACC CCC GCA CCG AGA CCA CCC ACG CCA GCA CCC ACG ATTGCT AGC CAG CCC CTT AGT TTG CGA CCA GAA GCT TGT CGG CCT GCT GCT GGT GGC GCG GTA CAT ACC CGC GGC CTT GAT TTT GCTTGC GAT ATA TAT ATC TGG GCG CCT CTG GCC GGA ACA TGC GGG GTC CTC CTC CTT TCT CTG GTT ATT ACT CTC TAC TGT AAT CACAGG AAT	70	延伸 CD8a 鉸鏈
GCC TGC CCG ACC GGG CTC TAC ACT CAT AGC GGG GAA TGT TGT AAG GCA TGT AAC TTG GGT GAG GGC GTC GCA CAG CCC TGC GGAGCT AAC CAA ACA GTG TGC GAA CCC TGC CTC GAT AGT GTG ACG TTC TCT GAT GTT GTA TCA GCT ACA GAG CCT TGC AAA CCA TGTACT GAG TGC GTT GGA CTT CAG TCA ATG AGC GCT CCA TGT GTG GAG GCA GAT GAT GCG GTC TGT CGA TGT GCT TAC GGA TAC TACCAA GAC GAG ACA ACA GGG CGG TGC GAG GCC TGT AGA GTT TGT GAG GCG GGC TCC GGG CTG GTG TTT TCA TGT CAA GAC AAG CAAAAT ACG GTC TGT GAA GAG TGC CCT GAT GGC ACC TAC TCA GAC GAA GCA GAT GCA GAA TGC	71	LNGFR 鉸鏈
GCC TGC CCT ACA GGA CTC TAC ACG CAT AGC GGT GAG TGT TGT AAA GCA TGC AAC CTC GGG GAA GGT GTA GCC CAG CCA TGC GGG GCT AAC CAA ACC GTT TGC	72	截短 LNGFR 鉸鏈 (TNFR-Cys1)
GCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGTCATCGTGGTG CCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTG	73	PDGFR-β 細胞外連接子

【0312】 在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 55 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 56 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 57 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 58 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 59 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 60 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 61 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 62 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 63 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 64 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 206 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 207 中所示之序列。在一些實施例中，該間隔區包含 SEQ ID NO: 208 中所示之序列。

【0313】 在一些實施例中，本發明之 CAR 可進一步包括短寡肽或多肽連接子，其長度在 2 個胺基酸殘基與 10 個胺基酸殘基之間，且可在該 CAR 之跨膜域與胞質區之間形成鍵聯。適合連接子之非限制性實例為甘胺酸-絲胺酸二連體。在一些實施例中，該連接子包含 GGCKJSGGCKJS (SEQ ID NO: 228) 之胺基酸序列。

細胞內信號傳導域

【0314】 在一些實施例中，本發明之 CAR 包含一或多個胞質域或區。該 CAR 之胞質域或區可包括細胞內信號傳導域。細胞內信號傳導域典型地負責活化經工程化以表現本發明之 CAR 的免疫細胞(例如 T 細胞或 NK 細胞)的一或多種效應功能。舉例而言，T 細胞之效應功能可為細胞溶解活性或輔助活性，諸如細胞介素分泌。因此，在一些實施例中，術語「細胞內信號傳導域」係指轉導效應功能信號並指導細胞執行特化功能之蛋白質部分。儘管可採用整個細胞內信號傳導域，但在許多情況下不必使用整個鏈。在使用細胞內信號傳導域之截短部分的實施例中，可使用此種截短部分替代相應完整鏈，只要該截短部分轉導效應功能信號即可。

【0315】 可用於本發明之 CAR 中之適合細胞內信號傳導域之實例包括但不限於 T 細胞受體(TCR)及協同作用以在抗原受體接合後引發信號轉導之輔助受體的胞質序列，以及此等序列之任何衍生物或變異體及具有該相同功能能力之任何重組序列。

【0316】 不希望受理論束縛，據信由 TCR 產生之信號單獨不足以完全活化 T 細胞，且因而完全活化亦需要二級及/或共刺激信號。因此，T 細胞活化可由兩個相異類別的胞質信號傳導序列，亦即，經由 TCR 引發抗原依賴性一級活化之彼等胞質信號傳導序列(一級細胞內信號傳導域)以及以非抗原依賴性方式起作

用以提供二級或共刺激信號之彼等胞質信號傳導序列(二級胞質域，例如共刺激域)來介導。

【0317】 在一些實施例中，一級信號傳導域以刺激方式抑或以抑制方式調控 TCR 複合物之一級活化。以刺激方式起作用之一級細胞內信號傳導域可含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)的信號傳導基元。可用於本發明之 CAR 中的適合含 ITAM 之一級細胞內信號傳導域之實例包括但不限於 CD3- ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278 (亦稱為「ICOS」)、Fc ϵ RI、DAP10、DAP12 及 CD66d 之彼等。

【0318】 在一些實施例中，本發明之 CAR 包含細胞內信號傳導域，例如 CD3- ζ 之一級信號傳導域。本發明之 CD3- ζ 多肽可具有與 NCBI 參考號 NP_932170 或 NP_001106864.2 之序列或其片段至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 同源的胺基酸序列。在一些實施例中，該 CD3- ζ 多肽可包含一個保守胺基酸取代、至多兩個保守胺基酸取代或至多三個保守胺基酸取代。在一些實施例中，該多肽可具有作為 NCBI 參考號 NP_932170 或 NP_001106864.2 中至少 20、至少 30、至少 40、至少 50、至少 60、至少 70、至少 80、至少 90、至少 100、至少 110、至少 120、至少 130、至少 140、至少 150、或至少 160、至少 170、或至少 180 個胺基酸長度之連續部分的胺基酸序列。

【0319】 在其他實施例中，一級信號傳導域包含經修飾之 ITAM 結構域，例如與天然 ITAM 結構域相比具有改變(例如增高或降低)之活性的突變 ITAM 結構域。在一個實施例中，一級信號傳導域包含含有經修飾之 ITAM 之一級細胞內信號傳導域，例如含有最佳化及/或截短 ITAM 之一級細胞內信號傳導域。在一個實施例中，一級信號傳導域包含一、二、三、四或更多個 ITAM 基元。

【0320】 在一些實施例中，本發明之 CAR 之細胞內信號傳導域本身可包含 CD3- ζ 信號傳導域或其可與可用於本發明之 CAR 之情況下的任何其他所要細胞內信號傳導域組合。舉例而言，CAR 之細胞內信號傳導域可包含 CD3- ζ 鏈部分及共刺激信號傳導域。該共刺激信號傳導域可能係指包含共刺激分子之細胞內域的 CAR 部分。本發明之共刺激分子為可能為淋巴細胞對抗原作出有效反應所需之除抗原受體或其配體以外之細胞表面分子。適合共刺激分子之實例包括但不限於 CD97、CD2、ICOS、CD27、CD154、CD8、OX40、4-1BB、CD28、ZAP40、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12、MyD88、2B4、CD40、PD-1、淋巴細胞功能相關抗原 1 (LFA-1)、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3 及特異性結合 CD83 之配體、I 類 MHC 分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM 蛋白)、活化 NK 細胞受體、BTLA、Toll 配體受體、CDS、ICAM-1、(CD11a/CD18)、BAFFR、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANSCEND/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a 及其類似物。

【0321】 在一些實施例中，本發明之 CAR 之胞質部分內之細胞內信號傳導序列可按無規或規定順序彼此連接。在一些實施例中，例如長度在 2 個胺基酸與 10 個胺基酸之間(例如 2 個胺基酸、3 個胺基酸、4 個胺基酸、5 個胺基酸、6 個

胺基酸、7 個胺基酸、8 個胺基酸、9 個胺基酸或 10 個胺基酸)的短寡肽或多肽連接子可在細胞內信號傳導序列之間形成鍵聯。在一個實施例中，可使用甘胺酸-絲胺酸二連體作為適合之連接子。在一個實施例中，可使用單一胺基酸(例如丙胺酸或甘胺酸)作為適合之連接子。

【0322】 在一些實施例中，該細胞內信號傳導域包含兩個或更多個共刺激信號傳導域，例如兩個共刺激信號傳導域、三個共刺激信號傳導域、四個共刺激信號傳導域、五個共刺激信號傳導域、六個共刺激信號傳導域、七個共刺激信號傳導域、八個共刺激信號傳導域、九個共刺激信號傳導域、10 個共刺激信號傳導域或更多共刺激信號傳導域。在一個實施例中，該細胞內信號傳導域包含兩個共刺激信號傳導域。在一些實施例中，該兩個或更多個共刺激信號傳導域係由本發明之連接子隔開。在一個實施例中，該連接子為甘胺酸殘基。在另一實施例中，該連接子為丙胺酸殘基。

【0323】 在一些實施例中，本發明之細胞表現包括結合本發明之靶抗原之抗原結合域、本發明之跨膜域、一級信號傳導域及一或多個共刺激信號傳導域的 CAR。

【0324】 在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 153 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 155 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 157 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 159 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 161 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 163 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 165 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，

CAR 包含如 SEQ ID NO: 167 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 169 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 171 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 173 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 175 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 177 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 179 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 181 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 183 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 185 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 187 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 189 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 191 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 19 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列 3。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 195 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 197 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 199 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 201 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 203 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 205 中所示之胺基酸序

列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 212 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 214 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 216 中所示之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列。

【0325】 在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 154 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 156 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 158 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 160 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 162 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 164 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 166 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 168 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 170 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 172 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 174 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 176 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 178 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 180 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 182 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含

如 SEQ ID NO: 184 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 186 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 188 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 190 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 192 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 194 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 196 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 198 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 200 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 202 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 204 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 213 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 215 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。在一些實施例中，CAR 包含如 SEQ ID NO: 217 中所示之核苷酸序列或與其至少 90%一致之序列。

自然殺手細胞受體(NKR) CAR

【0326】 在一些實施例中，本發明之 CAR 包含自然殺手細胞受體(NKR)之一或多種組分，從而形成 NKR-CAR。NKR 組分可為來自任何適合自然殺手細胞受體之跨膜域、鉸鏈域或胞質域，包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，諸如 KIR2DL1、KIR2DL2/L3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DL1/S1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR2DP1 及 KIR3DPI；自然細胞毒性受體(NCR)，諸如 NKp30、

NKp44、NKp46；免疫細胞受體之信號傳導淋巴細胞活化分子(SLAM)家族，諸如 CD48、CD229、2B4、CD84、NTB-A、CRACC、BLAME 及 CD2F-10；Fc 受體(FcR)，諸如 CD16 及 CD64；以及 Ly49 受體，諸如 LY49A 及 LY49C。在一些實施例中，NKR-CAR 可與接合分子或細胞內信號傳導域(諸如 DAP12)相互作用。包含 NKR 組分之 CAR 之例示性構型及序列描述於 2014 年 9 月 18 日公開之國際專利公開案 WO2014/145252 中。

嵌合抑制受體

【0327】 本發明之某些態樣係關於嵌合抑制受體。嵌合抑制受體可用作例如用於控制細胞活性(諸如免疫細胞活性)之 NOT 邏輯閘。在一些實施例中，本發明之嵌合抑制受體特異性結合至正常細胞上而非腫瘤細胞上所表現之一或多個抗原。

【0328】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體包含抗原結合域、本發明之跨膜域(例如，與本發明之嵌合受體聯合使用之任何適合之跨膜域)及細胞內域。在一些實施例中，該嵌合抑制受體可抑制細胞(諸如免疫反應細胞)之一或多種活性。

【0329】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體可包含酶抑制域。當該嵌合抑制受體位於細胞膜中之受體(諸如免疫受體)近端時，同源抗原結合至該抗原結合域將活化該酶抑制域以抑制該受體之活化。如本文中所使用，術語「酶抑制域」係指抑制細胞內信號轉導級聯，例如天然 T 細胞活化級聯之蛋白質結構域。因而，所揭示之嵌合抑制受體可經工程化以含有適當抗原結合域，從而將減少例如存在同源抗原時之免疫反應。本發明之嵌合抑制受體之用途包括但不限於減少免疫反應、控制 T 細胞活化及控制 CAR-T 反應。

【0330】 在一些實施例中，本發明之嵌合抑制受體之酶抑制結構域包含細胞外域、跨膜域及/或細胞內域之至少一部分。在一些實施例中，該酶抑制域包含酶之至少一部分。在一些實施例中，該酶係選自 CSK、SHP-1、PTEN、CD45、

CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP (參見例如 Stanford 等人, Regulation of TCR signaling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity, Immunology, 2012 年 9 月; 137(1): 1-19)。在一些實施例中, 該酶部分包含酶結構域、酶片段或其突變體。在一些實施例中, 該酶部分為酶催化域。在一些實施例中, 選擇酶結構域、酶片段或其突變體以使效力最大化並且使基礎抑制最小化。

【0331】 在一些實施例中, 該酶抑制域包含一或多個調控基礎抑制之修飾。修飾之實例包括但不限於截短突變、胺基酸取代、引入供轉譯後修飾(其實例對熟習此項技術者為已知的)之位置及添加新官能基。在一些實施例中, 選擇酶結構域、酶片段或其突變體以使效力最大化並且使基礎抑制最小化。在一些實施例中, 該一或多個修飾減少基礎抑制。在其他實施例中, 該一或多個修飾增加基礎抑制。

【0332】 在一些實施例中, 該酶抑制域在將本發明之嵌合抑制受體募集至免疫受體近端後抑制例如免疫受體活化。在一些實施例中, 該免疫受體為天然存在之免疫受體。在一些實施例中, 該免疫受體為天然存在之抗原受體。在一些實施例中, 該免疫受體係選自 T 細胞受體、模式識別受體(PRR)、NOD 樣受體(NLR)、Toll 樣受體(TLR)、殺手活化受體(KAR)、殺手抑制受體(KIR)、補體受體、Fc 受體、B 細胞受體及細胞介素受體。在一些實施例中, 該免疫受體為 T 細胞受體。在一些實施例中, 該免疫受體為嵌合免疫受體。在一些實施例中, 該嵌合免疫受體為嵌合 TCR 或 CAR。

【0333】 在一些實施例中, 本發明之嵌合抑制受體亦可包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。在一些實施例中, 該細胞內抑制輔助信號傳導域包含抑制域。在一些實施例中, 該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域包含一或多種含 ITIM 之蛋白質或其片段。ITIM 為在許多抑制免疫受體之胞質尾部中發現之

保守胺基酸序列。在一些實施例中，該一或多種含 ITIM 之蛋白質或其片段係選自 PD-1、CTLA4、TIGIT 及 LAIR1。在一些實施例中，該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域包含一或多種非 ITIM 支架蛋白質或其片段。在一些實施例中，該一或多種非 ITIM 支架蛋白質或其片段係選自 GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。適合細胞內抑制輔助信號傳導域之其他實例包括但不限於 PD-L1、TIM3、VISTA、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14 或 CD270)、KIR、A2aR、I 類 MHC、II 類 MHC、GAL9、腺苷酸及 TGFβ。

【0334】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原。用於嵌合抑制受體中之例示性抗原描述於表 2 中。

抗原	UniProt 登錄號	名稱	簡短描述
EMCN	Q9ULC0	內皮黏蛋白	干擾病灶黏附複合物組裝且抑制細胞與細胞外基質之間的相互作用的唾液酸糖蛋白。
JAM2	P57087	接合黏附分子 2	局部化於緊密接合處，充當與各種免疫細胞類型相互作用之黏附配體
MS4A15	Q8N5U1	跨膜 4-結構域亞家族 A 成員 15	四跨膜蛋白，類 CD20 家族之成員。
C4BPA	P04003	補體組分 4 結合蛋白 α	C4b 結合蛋白之次單元，其可經由經典補體活化途徑控制補體級聯之活化。
TRPM1	Q7Z4N2	瞬時受體潛在陽離子通道亞家族 M 成員 1	黑色素細胞中表現之鈣滲透性陽離子通道且可在黑色素合成中起作用。對光反應去極化為必需的。
SCTR	P47872	分泌素受體	結合分泌素，其為胰臟碳酸氫鹽、電解質及體積分泌之最有效調控劑
SLC2A2	P11168	溶質載體家族 2，促進性葡萄糖轉運蛋白成員 2	肝臟、腸及腎臟之糖蛋白，其介導葡萄糖促進性雙向轉移越過質膜
KCNQ2	O43526	鉀電壓閘控通道亞家族 Q 成員 2	與 KCNQ3 締合且形成鉀通道。在神經元興奮性調控中為重要的。
PERP	Q96FX8	與 PMP22 有關之 P53 凋亡效應因子	細胞間橋體接合組分，在複層上皮完整性中起作用
WLS	Q5T9L3	無 Wnt 型 Wnt 配體分泌介質	調控 Wnt 蛋白淘選及分泌，在 Wnt 蛋白之表現調控、亞細胞定位、結合及胞器特異性締合中起關鍵作用。
FFAR2	O15552	游離脂肪酸受體 2	短鏈脂肪酸活化之 G 蛋白偶聯受體。
PTPRB	P23467	蛋白酪胺酸磷酸酶受體 B 型	蛋白酪胺酸磷酸酶(PTP)家族之成員。此 PTP 之細胞外區由多個 III 型纖維連接蛋白重複單元構成。
NCKAP1	Q9Y2A7	NCK 相關蛋白 1	調控層狀突出物形成之 WAVE 複合物之一部分。WAVE 複合物經由其與 Arp2/3 複合物相互

			作用調控肌動蛋白纖維再組織。
MPZL2	O60487	髓鞘質零樣蛋白 2, 上皮 V 樣抗原	上皮 V 樣抗原(EVA)表現於胸腺上皮中且因胸腺細胞發育進展而強烈下調。
PLSCR4	Q9NRQ2	磷脂雙向翻轉酶 4	可在結合鈣離子後介導加速非 ATP 依賴性雙向跨雙層遷移, 從而導致質膜中之磷脂不對稱性喪失。
TMEM47	Q9BQJ4	跨膜蛋白 47	編碼 PMP22/EMP/密連蛋白家族之成員。所編碼之蛋白質侷限於 ER 及胞質膜。
ADGRL4	Q9HBW9	黏附 G 蛋白偶聯受體 L4	充當關鍵血管生成調控劑之內皮孤兒受體。
MET	P08581	MET 原癌基因受體酪胺酸激酶	間質上皮轉移 MET 為原型受體酪胺酸激酶。其配體為肝細胞生長因子(HGF)。
BACE2	Q9Y5Z0	β -分泌酶 2	發揮天冬胺酸蛋白酶功能之整合膜糖蛋白。所編碼之蛋白質將澱粉樣前驅蛋白切割成澱粉樣 β 肽
ATP8B1	O43520	ATP 酶磷脂轉運 8B1	P 型陽離子轉運 ATP 酶家族之成員, 其屬於胺基磷脂轉運 ATP 酶亞家族。
LIFR	P42702	LIF 受體次單元 α	屬於 I 型細胞介素受體家族之蛋白質。此蛋白質與高親和力轉化次單元 gp130 組合形成介導白血病抑制因子作用之受體複合物
ART4	Q93070	ADP 核糖轉移酶 4	ADP 核糖轉移酶基因家族之成員
CALCRL	Q16602	降血鈣素受體樣受體	針對降血鈣素基因相關肽(CGRP)連同 RAMP1 之受體及針對腎上腺髓素連同 RAMP3 之受體
CNTNAP3	Q9BZ76	接觸蛋白相關蛋白家族成員 3	NCP 蛋白介導脊椎動物中之神經元-神經膠質相互作用及無脊椎動物中之神經膠質-神經膠質接觸。
PCDH9	Q9HC56	原鈣黏蛋白 9	在存在鈣時介導神經組織中之細胞黏附。
IL18R1	Q13478	介白素 18 受體 1	I 型跨膜蛋白及介白素 18 (IL-18)細胞介素受體
SLC8A3	P57103	溶質載體家族 8 成員 A3	多通道(11)跨膜鈉/鈣交換整合膜蛋白
CDH26	Q8IXH8	鈣黏蛋白 26	參與細胞相互作用、遷移及分化之 I 型跨膜蛋白
TMEM163	Q8TC26	跨膜蛋白 163	結合二價陽離子之多通道(6)跨膜蛋白
ABCA13	Q86UQ4	ATP 結合卡匣亞家族 A 成員 13	ATP 結合卡匣(ABC)基因亞家族 A (ABCA)之成員。
CACHD1	Q5VU97	含 Cache 結構域蛋白 1	I 型跨膜電壓敏感性鈣通道
CYYR1	Q96J86	富半胱胺酸及酪胺酸蛋白 1	I 型跨膜蛋白
ABCB1	P08183	ATP 結合卡匣亞家族 B 成員 1	多通道(14) ATP 結合跨膜蛋白
ADGRG6	Q86SQ4	黏附 G 蛋白偶聯受體 G6	藉由 IV 型膠原蛋白活化之 G 蛋白偶聯受體。偶聯至 G(i)蛋白以及 G(s)蛋白
ATP9A	O75110	ATP 酶磷脂轉運 9A	與此基因有關之基因本體論(GO)註解包括核苷酸結合及陽離子轉運 ATP 酶活性。
CALN1	Q9BXU9	鈣營養蛋白 1	與鈣調蛋白家族之鈣結合蛋白具有高相似性的蛋白質。
CDCP1	Q9H5V8	含 CUB 結構域蛋白 1	含有三個細胞外 CUB 結構域並充當 Src 家族激酶受質之跨膜蛋白。
IL12RB2	Q99665	介白素 12 受體次單元 β 2	鑑定為介白素 12 受體複合物次單元之 I 型跨膜蛋白。
SLC16A14	Q7RTX9	溶質載體家族 16 成員 14	質子連接之單羧酸鹽轉運蛋白。可催化單羧酸鹽轉運越過質膜。
TMEM136	Q6ZRR5	跨膜蛋白 136	與此基因有關之基因本體論(GO)註釋包括膜

			之整合組分
TMEM200A	Q86VY9	跨膜蛋白 200A	與此基因有關之基因本體論(GO)註釋包括膜之整合組分

【0335】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 EMCN 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 JAM2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MS4A15 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 C4BPA 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TRPM1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SCTR 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC2A2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 KCNQ2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PERP 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 WLS 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 FFAR2 抗原。

【0336】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得該嵌合抑制受體可結合兩個或更多個抗原之多特異性受體。替代地，可編輯細胞以表現兩個或更多個結合至不同抗原的嵌合抑制受體。

【0337】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PTPRB 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 NCKAP1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MPZL2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PLSCR4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM47 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRL4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MET 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 BACE2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP8B1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 LIFR 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ART4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALCRL 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CNTNAP3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PCDH9 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL18R1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合

SLC8A3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDH26 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM163 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ABCA13 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CACHD1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CYYR1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ABCB1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRG6 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP9A 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALN1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALN1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDCP1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL12RB2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC16A14 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM136 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM200A 抗原。

免疫反應細胞

【0338】 本發明之某些態樣係關於經基因工程化以包含一或多種本發明之嵌合受體或者一或多種編碼此嵌合受體之核酸的細胞，諸如免疫反應細胞，以及使用此種細胞治療骨髓惡性腫瘤(例如 AML)之方法。

【0339】 在一些實施例中，該細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，該哺乳動物細胞為初代細胞。在一些實施例中，該哺乳動物細胞為細胞株。在一些實施例中，該哺乳動物細胞為骨髓細胞、血細胞、皮膚細胞、骨細胞、肌細胞、神經元細胞、脂肪細胞、肝臟細胞或心臟細胞。在一些實施例中，該細胞為幹細胞。例示性幹細胞包括但不限於胚胎幹細胞(ESC)、誘導多潛能幹細胞(iPSC)、成熟幹細胞及組織特異性幹細胞，諸如造血幹細胞(血液幹細胞)、間質幹細胞(MSC)、神經幹細胞、上皮幹細胞或皮膚乾細胞。在一些實施例中，該細胞為由本發明之幹細胞衍生或分化之細胞。在一些實施例中，該細胞為免疫細胞。本發明之免疫細胞可由本發明之幹細胞(例如由 ESC 或 iPSC)分離或分化。例示性

免疫細胞包括但不限於 T 細胞(例如輔助 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、記憶 T 細胞、調控 T 細胞、自體殺手 T 細胞、 $\alpha\beta$ T 細胞及 $\gamma\delta$ T 細胞)、B 細胞、自然殺手(NK)細胞、樹突狀細胞、骨髓細胞、巨噬細胞及單核細胞。在一些實施例中，該細胞為神經元細胞。本發明之神經元細胞可由本發明之幹細胞(例如由 ESC 或 iPSC)分離或分化。例示性神經元細胞包括但不限於神經祖細胞、神經元(例如感覺神經元、運動神經元、膽鹼激導性神經元、GABA 激導性神經元、麩胺酸激導性神經元、多巴胺激導性神經元或血清素激導性神經元)、星形細胞、寡樹突神經膠細胞及小膠質細胞。

【0340】 在一些實施例中，該細胞為免疫反應細胞。本發明之免疫反應細胞可由本發明之幹細胞(例如由 ESC 或 iPSC)分離或分化。本發明之例示性免疫反應細胞包括但不限於淋巴譜系細胞。淋巴譜系(包含 B 細胞、T 細胞及自然殺手(NK)細胞)提供抗體產生、細胞免疫系統調控、血液中外來物質偵測、宿主外來細胞偵測及其類似功能。淋巴譜系之免疫反應細胞之實例包括但不限於 T 細胞、自然殺手(NK)細胞、胚胎幹細胞、多潛能幹細胞及誘導多潛能幹細胞(例如淋巴樣細胞所來源或分化之彼等幹細胞)。T 細胞可為在胸腺中成熟且主要負責細胞介導之免疫性的淋巴細胞。T 細胞涉及適應性免疫系統。在一些實施例中，本發明之 T 細胞可為任何類型之 T 細胞，包括但不限於 T 輔助細胞、細胞毒性 T 細胞、記憶 T 細胞(包括中樞記憶 T 細胞、幹細胞樣記憶 T 細胞(或幹樣記憶 T 細胞)及兩種效應記憶 T 細胞：例如 T_{EM} 細胞及 T_{EMRA} 細胞、調控 T 細胞(亦稱為抑制 T 細胞)、自然殺手 T 細胞、黏膜相關不變 T 細胞及 $\gamma\delta$ T 細胞。細胞毒性 T 細胞(CTL 或殺手 T 細胞)為能夠誘導受感染體細胞或腫瘤細胞死亡之 T 淋巴細胞子集。患者自身之 T 細胞可經由引入一或多個嵌合受體，諸如嵌合 TCR 或 CAR 進行基因修飾以靶向特定抗原。

【0341】 自然殺手(NK)細胞可為作為細胞介導免疫性之一部分且在固有免疫反應期間起作用的淋巴細胞。NK 細胞不需要先前活化以對靶細胞執行其細胞毒性作用。

【0342】 在一些實施例中，本發明之免疫反應細胞為 T 細胞。本發明之 T 細胞可為自體的、同種異體的或者活體外來源於工程化祖細胞或幹細胞。

【0343】 在一些實施例中，本發明之免疫反應細胞為缺乏 TCR- $\alpha\beta$ 之通用 T 細胞。在此項技術中，開發通用 T 細胞之方法描述於例如 Valton 等人, *Molecular Therapy* (2015); 23 9, 1507-1518，及 Torikai 等人, *Blood* 2012 119:5697-5705 中。

【0344】 在一些實施例中，本發明之免疫反應細胞為包含一或多個本發明之嵌合受體的分離免疫反應細胞。在一些實施例中，該免疫反應細胞包含一或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個、或者十個或更多個本發明之嵌合受體。

【0345】 在一些實施例中，免疫反應細胞為 T 細胞。在一些實施例中，免疫反應細胞為自然殺手(NK)細胞。

表現多個嵌合受體之細胞

【0346】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個本發明之嵌合受體。在一些實施例中，該細胞包含兩個或更多個嵌合受體，其中該兩個或更多個嵌合受體之一為嵌合抑制受體。在一些實施例中，該細胞包含三個或更多個嵌合受體，其中該三個或更多個嵌合受體之一為嵌合抑制受體。在一些實施例中，該細胞包含四個或更多個嵌合受體，其中該四個或更多個嵌合受體之一為嵌合抑制受體。在一些實施例中，該細胞包含五個或更多個嵌合受體，其中該五個或更多個嵌合受體之一為嵌合抑制受體。

【0347】 在一些實施例中，該兩個或更多個嵌合受體各自包含不同的抗原結合域，例如，其結合至相同的抗原或不同的抗原。在一些實施例中，該兩個或更多個嵌合受體所結合之各抗原表現於相同骨髓細胞類型(例如相同 AML 細胞類型)上。在一個實施例中，該細胞包含靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導域而非一級信號傳導域之細胞內信號傳導域的第一嵌合受體，以及靶向第二不同抗原且包括具有一級信號傳導域而非共刺激信號傳導域之細胞內信號傳導域的第二嵌合受體。不希望受理論束縛，據信共刺激信號傳導域(例如 4-1BB、CD28 或 OX-40)置放在第一嵌合受體上及一級信號傳導域(例如 CD3- ζ 鏈)置放在第二嵌合受體上可將嵌合受體活性限制於表現該兩個標靶之細胞。因此，在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包括：**(a)** 第一嵌合受體，其包含結合第一抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激信號傳導域；以及**(b)** 第二嵌合受體，其包含結合第二抗原之抗原結合域、跨膜域及一級信號傳導域。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包括：**(a)** 第一嵌合受體，其包含結合第一抗原之抗原結合域、跨膜域及一級信號傳導域；以及**(b)** 第二嵌合受體，其包含結合第二抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激信號傳導域。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包括：**(a)** 第一嵌合受體，其包含結合第一抗原之抗原結合域、跨膜域、一級信號傳導域及共刺激域；以及**(b)** 第二嵌合受體，其包含結合第二抗原之抗原結合域、跨膜域、一級信號傳導域及共刺激域。在第一嵌合受體及第二嵌合受體二者各自包含共刺激信號傳導域之實施例中，第一嵌合受體之共刺激信號傳導域及第二嵌合受體之共刺激信號傳導域可來源於相同的蛋白質，諸如來自 4-1BB、CD28 或 OX40。替代地，第一嵌合受體之共刺激信號傳導域可來源於與第二嵌合受體之共刺激信號傳導域不同的蛋白質。

【0348】 在本發明之細胞(例如免疫反應細胞)表現兩個或更多個相異嵌合受體之實施例中，可設計該等不同的嵌合受體中之每一者的抗原結合域，使得該等抗原結合域不與彼此相互作用。舉例而言，表現第一嵌合受體及第二嵌合受體之本發明細胞(例如免疫反應細胞)可含有包含不與第二嵌合受體之抗原結合域形成締合的抗原結合域的第一嵌合受體。舉例而言，第一嵌合受體之抗原結合域可包含抗體片段，諸如 scFv，而第二嵌合受體之抗原結合域可包含 VHH。

【0349】 不希望受理論束縛，據信在具有複數個各自包含抗原結合域之嵌合膜包埋受體的細胞中，各受體之抗原結合域之間的相互作用可能不合需要，此係因為此種相互作用可能抑制該等抗原結合域中之一或多個結合其同源抗原的能力。因此，在本發明之細胞(例如免疫反應細胞)表現兩個或更多個嵌合受體之實施例中，該等嵌合受體包含使此種抑制性相互作用最小化的抗原結合域。在一個實施例中，一個嵌合受體之抗原結合域包含 scFv，而第二嵌合受體之抗原結合域包含單一 VH 結構域，例如駱駝、鯊魚或七鰓鰻單一 VH 結構域，或者來源於人類或小鼠序列之單一 VH 結構域。

【0350】 在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，第一嵌合受體之抗原結合域與其同源抗原之結合實質上不會因存在第二嵌合受體而降低。在一些實施例中，第一嵌合受體之抗原結合域與其同源抗原在存在第二嵌合受體時之結合為第一嵌合受體之抗原結合域與其同源抗原在不存在第二嵌合受體時之結合的 85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%。在一些實施例中，當存在於細胞表面上時，第一嵌合受體及第二嵌合受體之抗原結合域彼此締合程度低於二者皆為 scFv 抗原結合域時。在一些實施例中，第一嵌合受體及第二嵌合受體之抗原結合域彼此締合程度比二者皆為 scFv 抗原結合域時低 85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%。

【0351】 在本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個結合至不同抗原之本發明相異嵌合受體的實施例中，該兩個或更多個嵌合受體向細胞提供邏輯閘控，諸如 OR 邏輯閘控、AND 邏輯閘控、NOT 邏輯閘控或此種邏輯閘控之任何組合。因此，在某些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且第一嵌合受體與第一抗原結合能夠活化該細胞。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且第二嵌合受體與第二抗原結合能夠刺激該細胞。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且第一嵌合受體與第一抗原結合及第二嵌合受體與第二抗原結合為活化該細胞所需的。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且第一嵌合受體與第一抗原結合及第二嵌合受體與第二抗原結合為刺激該細胞所需的。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且該細胞展現對針對該第一抗原及該第二抗原皆呈陽性之細胞的細胞溶解活性與對僅針對該第一抗原或僅針對該第二抗原呈陽性之細胞的細胞溶解活性相比程度更大。在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含兩個或更多個嵌合受體，且第一嵌合受體與第一抗原結合或第二嵌合受體與第二抗原結合能夠活化該免疫反應細胞。

【0352】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含裂解嵌合受體系統，諸如裂解 CAR 系統。例示性裂解嵌合受體系統描述於 WO2014/055442 及 WO2014/055657 中。在一些實施例中，裂解嵌合受體系統包含表現具有第一抗原結合域及共刺激域(例如 4-1BB)之第一嵌合受體及具有第二抗原結合域及細胞內信號傳導域(例如 CD3- ζ)之第二嵌合受體的細胞。在此種實施例中，當該細胞遇到該第一抗原時，活化該共刺激域，且該細胞增殖。另外，當該細胞遇到該第二抗原時，活化該細胞內信號傳導域且誘導細胞殺死活性。因此，在一

些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)僅在存在該兩個抗原時完全活化。

【0353】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)展現對針對該第一抗原及該第二抗原二者皆呈陽性之細胞的細胞溶解活性與對單獨針對該第一抗原呈陽性之細胞的細胞溶解活性相比程度更大。在某些實施例中，該第一嵌合受體以低結合親和力或低結合親合力結合至第一抗原。在某些實施例中，該第一嵌合受體結合至該第一抗原之低可及性抗原決定基處。在某些實施例中，第一嵌合受體結合至第一抗原之結合親和力低於第二嵌合受體結合至第二抗原之結合親和力。在一些實施例中，第一嵌合受體結合至第一抗原之結合親和力與第二嵌合受體結合至第二抗原之結合親和力相比低至少 5 倍。在一些實施例中，第一嵌合受體結合至第一抗原之結合親和力與第二嵌合受體結合至第二抗原之結合親和力相比低至少 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、5000 倍、1000 倍、5000 倍、或 10000 倍。

【0354】 在一些實施例中，配對選擇應有利於腫瘤中之兩個靶抗原之冗餘表現，以便將抗原逃避風險降至最小。因此，在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含(i)結合至第一抗原之第一嵌合受體及(ii)結合至第二抗原之第二嵌合受體，其中該兩個嵌合受體結合至其靶抗原之組合產生治療作用。在諸多實施例中，僅結合至一個靶抗原不達成治療作用。

【0355】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 FLT3 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 MS4A3 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD33 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CLEC12A 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD312/ADGRE2 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 SLC22A16 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD123/ILR3RA 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 LAT2 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 PIEZO1/FAM38A

抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD38 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 EMB 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD131/CSF2RB 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 P2RY8 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRA2/CD85H 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 SLC17A9 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 MYADM 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD300LF 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD244/SLAMF4 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 PLAUR 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD93 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 SPNS3 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 GAPT 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 RASGRP4 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD117/c-Kit 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD123/ILR3RA 抗原。

【0356】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 VSTM1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 MLC1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 PRAM1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 HCK 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 ICAM3 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 LRRC37A2 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGAM 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGB2 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRA1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 PRTN3 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CARD9 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 SIGLEC5 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 SELL 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 MLKL 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 INPP5D 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 APBB1IP 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGA4 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 C3AR1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGA5 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 FMNL1 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合

IL1RAP 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CCR1/CD191 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRB2 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD70 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得該嵌合受體可結合兩個或更多個抗原之多特異性受體。

【0357】 在一些實施例中，免疫反應細胞可包含一或多個靶向腫瘤之嵌合受體及一或多個靶向不表現於腫瘤上之抗原的抑制嵌合受體。靶向腫瘤之嵌合受體及抑制嵌合受體組合在相同免疫反應細胞中可用於降低中靶脫腫瘤毒性。舉例而言，若健康細胞表現靶向腫瘤之嵌合受體識別之抗原及抑制嵌合受體識別之抗原二者，則表現該腫瘤抗原之免疫反應細胞可結合至健康細胞。在此種情況下，抑制嵌合抗原亦將結合處於健康細胞上之其同源配體，且抑制嵌合受體之抑制功能將減少、降低、預防或抑制免疫反應細胞經由靶向腫瘤之嵌合受體而活化。

【0358】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 EMCN (內皮黏蛋白) 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 JAM2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 MS4A15 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SLC34A2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SLC2A2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 TRPM1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SCTR 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 KCNQ2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 PERP 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 WLS 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 FFAR2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 PTPRB 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 NCKAP1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 MPZL2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 PLSCR4 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 TMEM47 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ADGRL4 抗原。

在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 MET 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 BACE2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ATP8B1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 LIFR 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ART4 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CALCRL 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CNTNAP3 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 PCDH9 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 IL18R1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SLC8A3 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CDH26 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SLC8A3 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 TMEM163 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ABCA13 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CACHD1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CYYR1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ABCB1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ADGRG6 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 ATP9A 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CALN1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 CDCP1 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 IL12RB2 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 SLC16A14 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 TMEM136 抗原。在一些實施例中，該抑制嵌合受體結合 TMEM200A 抗原。

【0359】 替代地，細胞表現兩個或更多個結合至不同抗原的嵌合受體。例示性抗原配對示於表 3 中。

表 3			
抗原 1	抗原 2	抗原 1	抗原 2
ITGA4	SLC17A9	CD244	EMB
ITGA4	LRRC37A2	CD244	MLKL
ITGA4	EMB	CD244	ADGRE2
ITGA4	MLKL	PRTN3	SIGLEC5
ITGA4	MYADM	EMB	MLKL
ITGA4	ADGRE2	EMB	MYADM

表 3

抗原 1	抗原 2	抗原 1	抗原 2
ITGA5	ITGAM	EMB	FLT3
ITGA5	LRRC37A2	EMB	ADGRE2
ITGA5	PRTN3	EMB	LILRA2
ITGA5	MLC1	CARD9	MLC1
ITGA5	ITGB2	CARD9	LAT2
ITGA5	LAT2	CARD9	SIGLEC5
ITGA5	MS4A3	CARD9	CD300LF
ITGA5	PIEZO1	CARD9	INPP5D
ITGAM	LRRC37A2	CARD9	MS4A3
ITGAM	PRTN3	CARD9	HCK
ITGAM	MLC1	CARD9	ICAM3
ITGAM	LAT2	CARD9	CD38
ITGAM	MS4A3	CARD9	CD33
ITGAM	PIEZO1	CARD9	PIEZO1
CSF2RB	SLC17A9	CARD9	FMNL1
CSF2RB	LRRC37A2	CARD9	CLEC12A
CSF2RB	EMB	CARD9	CD93
CSF2RB	MLKL	MLC1	SIGLEC5
CSF2RB	ADGRE2	MLC1	MS4A3
SLC17A9	CMTM7	MLC1	PIEZO1
SLC17A9	LRRC37A2	ITGB2	MS4A3
SLC17A9	CD244	ITGB2	PIEZO1
SLC17A9	EMB	LAT2	SIGLEC5
SLC17A9	MLKL	LAT2	MS4A3
SLC17A9	MYADM	LAT2	PIEZO1
SLC17A9	FLT3	CD300LF	MS4A3
SLC17A9	ADGRE2	CD300LF	PIEZO1
SLC17A9	LILRA2	MLKL	MYADM
SLC17A9	LILRA1	MLKL	FLT3
CYBA	LRRC37A2	MLKL	ADGRE2
CYBA	PRTN3	MLKL	LILRA2
CYBA	MLC1	MLKL	LILRA1
CYBA	LAT2	INPP5D	MS4A3
CYBA	MS4A3	INPP5D	PIEZO1
CYBA	ICAM3	MYADM	FLT3
CYBA	PIEZO1	MS4A3	PIEZO1
CMTM7	LRRC37A2	HCK	PIEZO1
CMTM7	EMB	APBB1IP	C3AR1
CMTM7	MLKL	ICAM3	PIEZO1
CMTM7	MYADM	CD38	PIEZO1
CMTM7	ADGRE2	CD38	CD93
CMTM7	LILRA2	CD33	PIEZO1
CMTM7	LILRA1	FLT3	ADGRE2
LRRC37A2	CD244	ADGRE2	LILRA2
LRRC37A2	PRTN3	ADGRE2	LILRA1
LRRC37A2	EMB	LRRC37A2	HCK
LRRC37A2	CARD9	LRRC37A2	APBB1IP

表 3			
抗原 1	抗原 2		抗原 2
LRRC37A2	MLC1	LRRC37A2	ICAM3
LRRC37A2	ITGB2	LRRC37A2	CD33
LRRC37A2	LAT2	LRRC37A2	PIEZO1
LRRC37A2	SIGLEC5	LRRC37A2	FLT3
LRRC37A2	CD300LF	LRRC37A2	ADGRE2
LRRC37A2	MLKL	LRRC37A2	FMNL1
LRRC37A2	INPP5D	LRRC37A2	CLEC12A
LRRC37A2	MYADM	LRRC37A2	LILRA2
LRRC37A2	MS4A3	LRRC37A2	LILRA1

【0360】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 SLC17A9。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA4 及 ADGRE2。

【0361】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 ITGAM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 PRTN3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 MLC1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 ITGB2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 LAT2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGA5 及 PIEZO1。

【0362】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 PRTN3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 MLC1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 LAT2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGAM 及 MS4A3。

【0363】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CSF2RB 及 SLC17A9。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CSF2RB 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CSF2RB 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CSF2RB 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CSF2RB 及 ADGRE2。

【0364】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 CMTM7。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 CD244。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 FLT3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 LILRA2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 SLC17A9 及 LILRA1。

【0365】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 PRTN3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 MLC1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 LAT2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 ICAM3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CYBA 及 PIEZO1。

【0366】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 LRRC37A2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7

及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 LILRA2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CMTM7 及 LILRA1。

【0367】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CD244。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 PRTN3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CARD9。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 MLC1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 ITGB2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 LAT2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 SIGLEC5。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CD300LF。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 INPP5D。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 HCK。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 APBB1IP。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 ICAM3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CD33。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 FLT3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 FMNL1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CLEC12A。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 LILRA2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 LILRA1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 CD93。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LRRC37A2 及 C3AR1。

【0368】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD244 及 EMB。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD244 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD244 及 ADGRE2。

【0369】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 PRTN3 及 SIGLEC5。

【0370】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 EMB 及 MLKL。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 EMB 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 EMB 及 FLT3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 EMB 及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 EMB 及 LILRA2。

【0371】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 MLC1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 LAT2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 SIGLEC5。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 CD300LF。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 INPP5D。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 HCK。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 ICAM3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 CD38。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 CD33。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 FMNL1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 CLEC12A。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CARD9 及 CD93。

【0372】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLC1 及 SIGLEC5。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLC1 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLC1 及 PIEZO1。

【0373】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGB2 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ITGB2 及 MS4A3。

【0374】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LAT2 及 MS4A3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LAT2 及 SIGLEC5。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 LAT2 及 PIEZO1。

【0375】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD300LF 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD300LF 及 MS4A3。

【0376】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLKL 及 MYADM。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLKL 及 FLT3。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLKL 及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLKL 及 LILRA2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MLKL 及 LILRA1。

【0377】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 INPP5D 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 INPP5D 及 MS4A3。

【0378】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MYADM 及 FLT3。

【0379】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 MS4A3 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 HCK 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ICAM3 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD38 及 PIEZO1。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD93 及 CD38。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CD33 及 PIEZO1。

【0380】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 APBB1IP 及 C3AR1。

【0381】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 FLT3 及 ADGRE2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ADGRE2 及 LILRA2。在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 ADGRE2 及 LILRA1。

【0382】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 PIEZO1 及 P2RY8。

【0383】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 FLT3 及 CD33。在一些實施例中，細胞表現兩個或更多個本發明之嵌合受體，其中一個嵌合受體結合 FLT3 且第二嵌合受體結合 CD33。在一些實施例中，嵌合受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得一個抗原結合域結合 FLT3 且第二抗原結合域結合 CD33 之多特异性受體。在一些實施例中，結合 FLT3 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，結合 CD33 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與

其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0384】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 FLT3 及 CLEC12A。在一些實施例中，細胞表現兩個或更多個本發明之嵌合受體，其中一個嵌合受體結合 FLT3 且第二嵌合受體結合 CLEC12A。在一些實施例中，嵌合受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得一個抗原結合域結合 FLT3 且第二抗原結合域結合 CLEC12A 之多特異性受體。在一些實施例中，嵌合受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得一個抗原結合域結合 FLT3 且第二抗原結合域結合 CD33 之多特異性受體。在一些實施例中，結合 FLT3 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序

列的 VL。在一些實施例中，結合 CLEC12A 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0385】 在一些實施例中，該兩個或更多個抗原為 CLEC12A 及 CD33。在一些實施例中，細胞表現兩個或更多個本發明之嵌合受體，其中一個嵌合受體結合 CLEC12A 且第二嵌合受體結合 CD33。在一些實施例中，嵌合受體為包含兩個或更多個抗原結合域，使得一個抗原結合域結合 CLEC12A 且第二抗原結合域結合 CD33 之多特異性受體。在一些實施例中，結合 CLEC12A 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。在一些實施例中，結合 CD33 之嵌合抗原受體及/或抗原結合域包含選自以下之重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及(b) 包含 SEQ ID NO: 19

之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【0386】 在一些實施例中，該免疫反應細胞包含雙順反子嵌合抗原受體。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CLEC12A CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含 CLEC12A CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，該雙順反子嵌合抗原受體包含表 3 中所提供之任一抗原配對。

嵌合抑制受體

【0387】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含一或多個本發明之嵌合抑制受體。在一些實施例中，該一或多個嵌合抑制受體各自包含抗原結合域，該抗原結合域結合正常細胞上而非諸如 AML 細胞之腫瘤細胞上表現的抗原。在一些實施例中，該一或多個嵌合抑制受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

【0388】 在一些實施例中，可使用嵌合抑制受體與本發明細胞(例如免疫反應細胞)上表現之一或多個嵌合受體(例如嵌合 TCR 或 CAR)作為 NOT 邏輯閘，以控制、調節或以其他方式抑制該一或多個嵌合受體之一或多種活性。在一些實施例中，本發明之嵌合受體可抑制本發明細胞(例如免疫反應細胞)之一或多種活性。在一些實施例中，將嵌合抑制受體與一或多個本發明之嵌合受體組合以組合 OR 邏輯閘與 NOT 邏輯閘及/或 AND 邏輯閘與 NOT 邏輯閘。

【0389】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合選自以下之一或多個抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、

WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。

【0390】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 FLT3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0391】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 MS4A3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0392】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD33 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、

ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0393】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CLEC12A 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0394】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ADGRE2 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0395】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 SLC22A16 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0396】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD123/IL3RA 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0397】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 MLC1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0398】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 SPNS3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0399】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 GAPD 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、

MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0400】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 LAT2 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0401】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 PIEZO1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0402】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD38 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、

ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0403】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 EMB 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0404】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD131/CSF2RB 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0405】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRA2/CD85H 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0406】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 SLC17A9 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0407】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 MYADM 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0408】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD300LF 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0409】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD244 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、

MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0410】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD93 抗原。在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD117/CKIT 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0411】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD117/c-KIT 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0412】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CMTM7 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、

ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0413】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CYBA 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0414】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 HCK 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0415】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ICAM3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0416】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 LRRC37A3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0417】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGAM 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0418】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGB2 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0419】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRA1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、

MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0420】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 PRTN3 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0421】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CARD9 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0422】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 SIGLEC5 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、

ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0423】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 SELL 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0424】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 MLKL 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0425】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 INPP5D 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0426】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 APBB1IP 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0427】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGA4 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0428】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 C3AR1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0429】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 ITGA5 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、

MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0430】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 FMNL1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0431】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 VSTM1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0432】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 PRAM1 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、

ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0433】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 IL1RAP 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0434】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CCR1/CD191 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0435】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 LILRB2 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0436】 在一些實施例中，該嵌合受體結合 CD70 抗原且該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原。

【0437】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 EMCN 抗原且該嵌合受體結合 FLT3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 EMCN 抗原且該嵌合受體結合 MLC1 抗原。

【0438】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 JAM2 抗原且該嵌合受體結合 FLT3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 JAM2 抗原且該嵌合受體結合 MLC1 抗原。

【0439】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MS4A15 抗原且該嵌合受體結合 CLEC12A 抗原。

【0440】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC34A2 抗原且該嵌合受體結合 CLEC12A 抗原。

【0441】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 C4BPA 抗原且該嵌合受體結合 CD33 抗原。

【0442】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TRPM1 抗原且該嵌合受體結合 CD33 抗原。

【0443】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SCTR 抗原且該嵌合受體結合 SLC22A16 抗原。

【0444】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC2A2 抗原且該嵌合受體結合 IL1RAP 抗原。

【0445】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 KCNQ2 抗原且該嵌合受體結合 PIEZO1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 KCNQ2 抗原且該嵌合受體結合 IL1RAP 抗原。

【0446】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PERP 抗原且該嵌合受體結合 CD123 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PERP 抗原且該嵌合受體結合 IL3RA 抗原。

【0447】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 WLS 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 FFAR2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 NCKAP1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MPZL2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PLSCR4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM47 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRL4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MET 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 BACE2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP8B1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 LIFR 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ART4 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALCRL 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CNTNAP3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PCDH9 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL18R1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC8A3 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDH26 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM163 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ABCA13 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CACHD1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CYR1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRG6 抗

原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP9A 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALN1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDCP1 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL12RB2 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC16A14 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM136 抗原。在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM200A 抗原。

【0448】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 或 TMEM200A 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0449】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 EMCN 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0450】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 JAM2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、

IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0451】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MS4A15 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0452】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 C4BPA 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0453】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TRPM1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0454】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SCTR 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0455】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC2A2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、

SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0456】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 KCNQ2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0457】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PERP 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0458】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 WLS 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0459】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 FFAR2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0460】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PTPRB 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0461】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 NCKAP1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0462】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MPZL2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0463】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PLSCR4 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0464】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM47 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、

IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0465】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRL4 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0466】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 MET 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0467】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 BACE2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0468】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP8B1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0469】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 LIFR 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、

SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0470】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ART4 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0471】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALCRL 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0472】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CNTNAP3 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0473】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 PCDH9 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0474】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL18R1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0475】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC8A3 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0476】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDH26 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0477】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM163 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0478】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ABCA13 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、

IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0479】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CACHD1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0480】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CYR1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0481】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ABCB1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0482】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ADGRG6 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0483】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 ATP9A 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、

SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0484】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CALN1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0485】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 CDCP1 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0486】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 IL12RB2 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0487】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 SLC16A14 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0488】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM136 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0489】 在一些實施例中，該嵌合抑制受體結合 TMEM200A 抗原且該嵌合受體結合 MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 或 CD70 抗原。

【0490】 在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含來源於抗 EMCN 抗體之抗原結合域。該 EMCN 抗體可為已知的任何適合之 EMCN 抗體，包括但不限於 EMCN 抗體 CBFYE-0213、V.7.C7.1、L4B1、L5F12、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8 及 L10F12，如 Samulowitz J 等人, Am. J. Path., 2002 年 4 月 30 日, 160(5):1669-1681 中所描述，其以引入之方式併入本文中。EMCN 抗體一般可獲自市面。舉例而言，CBFYE-0213 為大鼠抗人類 EMCN IgG 且可獲自 Creative Biolabs (目錄號 CBMAB-E0461-FY)，而 V.7.C7.1 為與人類及小鼠 EMCN 交叉反應之大鼠抗 EMCN IgG2a 且可獲自 Abcam (目錄號 ab106100)。

【0491】 在一些實施例中，該 EMCN 抗原結合域為選自以下之抗體：CBFYE-0213、V.7.C7.1、L6H10、L4B1、L5F12、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8、L10F12、18HCLC 或 V.7.C7。

【0492】 結合至 CALN1、IL12RB2、CDH26、IL18R1、SLC8A3、ABCB1、ATP9A、CDCP1、EMCN、JAM2、PCDH9、TMEM200A、ADGRL4、ART4、BACE2、CALCRL、LIFR、MET、MPZL2、PTPRB 及 WLS 之抗體一般為已知

的且可購自各個供應商。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含來源於抗 CALN1 抗體 2G5、2G2 或 3H3 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 IL12RB2 抗體 2H6、S16020B、305719、9H1、11D102 或 REA333 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 CDH26 抗體 6C10 或 CH-19 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 IL18R1 抗體 70625.111、H44、REA947、REA1095、B-E43、44G6 或 5 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 SLC8A3 抗體 C2C12 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 ABCB1 抗體 C219、4E3.16、C494、JSB-1、REA495、UIC2、SN06-42、OTI1A7、OTI5B3、OTI2G6、OTI6H2 或 OTI2C7 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含抗 ATP9A 抗體 3G2 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 CDCP1 抗體 CUB1、REA194、OTI2B2、OTI2C1、OTI2B8、OTI4G5、OTI5B3、CSTEM26、309116 或 309121 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 JAM2 抗體 988905、988901、988934、EPR2489(2)、CBL560、C47B10-2A9S、C47B10-2B11S、C47B10-2B8S、500A、J1、CBFYC-2851、MM0425-4L28-IgG1、14L655、156623、156624、1C2、1G4、4L28、CBLXJ-018、2H5 或 FQS3590(3) 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 PCDH9 抗體 7G3A2 或 7G3F7 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 TMEM200A 抗體 4-B3、CBYJT-3509 或 CBYJT-3510 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 ADGRL4 抗體 CL4164 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 ART4 抗體 8C11A12 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 BACE2 抗體 391017 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 CALCRL 抗體 998820 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 LIFR 抗體 8E5E4D3、

32953 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 MPZL2 抗體 G9P3-1 或 OTI2C7 之抗原結合域。在一些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 PTPRB 抗體 2-A2 之抗原結合域。在該些實施例中，該抑制嵌合受體包含選自抗 WLS 抗體 YJ5 之抗原結合域。

共刺激配體

【0493】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)可進一步包括一或多個重組或外源共刺激配體。舉例而言，該細胞可用一或多個共刺激配體進一步轉導，使得該細胞共表現或經誘導以共表現一或多個本發明之嵌合受體及一或多個共刺激配體。不希望受理論束縛，據信一或多個嵌合受體與一或多個共刺激配體之間的相互作用可提供對於細胞完全活化重要的非抗原特異性信號。適合共刺激配體之實例包括但不限於腫瘤壞死因子(TNF)超家族成員及免疫球蛋白(Ig)超家族配體。TNF 為參與全身性炎症之細胞介素且刺激急性期反應。其主要作用為調控免疫細胞。TNF 超家族之成員共有許多共同特徵。大多數 TNF 超家族成員合成為含有短胞質段及相對較長胞外區之 II 型跨膜蛋白(細胞外 C 末端)。適合 TNF 超家族成員之實例包括但不限於神經生長因子(NGF)、CD40L (CD40L)/CD154 、 CD137L/4-1BBL 、 TNF- α 、 CD134L/OX40L/CD252 、 CD27L/CD70、Fas 配體(FasL)、CD30L/CD153、腫瘤壞死因子 β (TNF β)/淋巴毒素 α (LT α)、淋巴毒素 β (LT β)、CD257/B 細胞活化因子 (BAFF)/Blys/THANK/Tall-1、糖皮質激素誘導型 TNF 受體配體(GITRL)及 TNF 相關凋亡誘導配體(TRAIL)、LIGHT (TNFSF 14)。免疫球蛋白(Ig)超家族為參與細胞之識別、結合或黏附過程的一大組細胞表面可溶性蛋白質。此等蛋白質與免疫球蛋白共有諸多結構特徵且具有免疫球蛋白結構域(摺疊)。適合免疫球蛋白超家族配體之實例包括但不限於 CD28 配體 CD80 及 CD86、PD-1 配體

PD-L1/(B7-H1)。在某些實施例中，該一或多個共刺激配體係選自 4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、PD-L1 及其組合。

趨化因子受體

【0494】 在一些實施例中，本發明之細胞(例如免疫反應細胞)包含一或多個嵌合受體且可進一步包括一或多個趨化因子受體。舉例而言，趨化因子受體 CCR2b 或 CXCR2 在諸如 T 細胞之細胞中之轉殖基因表現增強與分泌 CCL2 或分泌 CXCL1 之實體腫瘤的通訊(Craddock 等人, J Immunother. 2010 年 10 月; 33(8):780-8, 及 Kershaw 等人, Hum Gene Ther. 2002 年 11 月 1 日; 13(16): 1971-80)。不希望受理論束縛，據信本發明之表現嵌合受體之細胞上所表現之趨化因子受體可識別由腫瘤分泌之趨化因子並改良該細胞對腫瘤之靶向，由此可促進該細胞向腫瘤浸潤並增強該細胞之抗腫瘤效力。本發明之趨化因子受體可包括天然存在之趨化因子受體、重組趨化因子受體或其趨化因子結合片段。可表現於本發明之細胞上的適合趨化因子受體之實例包括但不限於 CXC 趨化因子受體，諸如 CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6 或 CXCR7；CC 趨化因子受體，諸如 CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 或 CCR11；CX3C 趨化因子受體，諸如 CX3CR1；XC 趨化因子受體，諸如 XCR1；及其趨化因子結合片段。在一些實施例中，基於由腫瘤分泌之趨化因子來選擇欲表現於該細胞上之趨化因子受體。

嵌合受體調控

【0495】 本發明之一些實施例係關於調控本發明之表現嵌合受體之細胞的一或多種嵌合受體活性。有若干種可調控嵌合受體活性之方法。在一些實施例中，可能需要可調控嵌合受體，其中可控制一或多種嵌合受體活性，以最佳化嵌合受體療法之安全性及/或效力。舉例而言，使用與二聚結構域融合之凋亡蛋白酶誘導細胞凋亡(參見例如 Di 等人, N Engl. J. Med. 2011 年 11 月 3 日; 365(18):

1673-1683)可用作嵌合受體療法之安全開關。在一些實施例中，本發明之表現嵌合受體之細胞亦可表現在投與諸如利米西德 (rimiducid) (IUPAC 名稱：(2S)-1-[(2S)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁醯基]哌啶-2-甲酸[(1R)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-[3-[2-[2-[[2-[3-[(1R)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁醯基]哌啶-2-羰基]氧基丙基]苯氧基]乙醯基]胺基]乙基胺基]-2-側氧基乙氧基]苯基]丙基]酯)之二聚藥物後誘導凋亡蛋白酶-9 活化並導致細胞凋亡的誘導型凋亡蛋白酶-9 (iCaspase-9)。在一些實施例中，iCaspase-9 含有包含化學二聚誘導子(CID)之結合域，其在 CID 存在下介導二聚，由此導致表現嵌合受體之細胞之誘導性選擇性耗竭。

【0496】 替代地，在一些實施例中，本發明之嵌合受體可藉由利用鈍化或以其他方式抑制嵌合受體活性之小分子或抗體來調控。舉例而言，抗體可藉由誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)來耗竭表現嵌合受體之細胞。在一些實施例中，本發明之表現嵌合受體之細胞可進一步表現由能夠藉由 ADCC 或補體誘導之細胞死亡來誘導細胞死亡之分子識別的抗原。舉例而言，本發明之表現嵌合受體之細胞可進一步表現能夠藉由抗體或抗體片段靶向之受體。可藉由抗體或抗體片段靶向之適合受體之實例包括但不限於 EpCAM、VEGFR、整合素(例如 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha I^{3/4}\beta 3$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 αv)、TNF 受體超家族成員(例如 TRAIL-R1 及 TRAIL-R2)、PDGF 受體、干擾素受體、葉酸受體、GPNMB、ICAM-1、HLA-DR、CEA、CA-125、MUC1、TAG-72、IL-6 受體、5T4、GD2、GD3、CD2、CD3、CD4、CD5、CD11、CD11a/LFA-1、CD15、CD18/ITGB2、CD19、CD20、CD22、CD23/IgE 受體、CD25、CD28、CD30、CD33、CD38、CD40、CD41、CD44、CD51、CD52、CD62L、CD74、CD80、CD125、CD147/basigin、CD152/CTLA-4、CD154/CD40L、CD195/CCR5、CD319/SLAMF7 及 EGFR，以及其截短型式。

【0497】 在一些實施例中，本發明之表現嵌合受體之細胞亦可表現缺乏信號傳導能力但保留被能夠誘導 ADCC 之分子識別之抗原決定基的截短表皮生長因子受體(EGFR) (例如 WO2011/056894)。

【0498】 在一些實施例中，本發明之表現嵌合受體之細胞進一步包括高度表現緊密標記物/自殺基因，其將來自 CD32 及 CD20 抗原二者之靶抗原決定基組合在表現嵌合受體之細胞中，由此結合抗 CD20 抗體(例如利妥昔單抗(rituximab))，從而導致 ADCC 選擇性耗竭該表現嵌合受體之細胞。耗竭本發明之表現嵌合受體之細胞的其他方法可包括但不限於投與單株抗 CD52 抗體，該單株抗 CD52 抗體選擇性地結合並靶向表現嵌合受體之細胞以藉由誘導 ADCC 進行破壞。在一些實施例中，可使用諸如抗特應性抗體之嵌合受體配體選擇性地靶向該表現嵌合受體之細胞。在一些實施例中，該抗特應性抗體可引起效應細胞活性，諸如 ADCC 或 ADC 活性。在一些實施例中，該嵌合受體配體可進一步偶聯至諸如毒素之誘導細胞殺死之劑。在一些實施例中，本發明之表現嵌合受體之細胞可進一步表現由本發明之細胞耗竭劑識別之靶蛋白。在一些實施例中，該靶蛋白為 CD20 且該細胞耗竭劑為抗 CD20 抗體。在此種實施例中，一旦需要減少或消除表現嵌合受體之細胞，便投與細胞耗竭劑。在一些實施例中，細胞耗竭劑為抗 CD52 抗體。

【0499】 在一些實施例中，經調控之嵌合受體包含一組多肽，其中本發明之嵌合受體之組分分配在獨立的多肽或成員上。舉例而言，該組多肽可包括二聚開關，該二聚開關在存在二聚分子時可使多肽彼此偶聯以形成功能嵌合受體。

編碼嵌合受體之核酸構築體

【0500】 本發明之某些態樣係關於編碼本發明之一或多個嵌合受體的核酸(例如經分離之核酸)。在一些實施例中，該核酸為 RNA 構築體，諸如信使 RNA (mRNA)轉錄物或經修飾之 RNA。在一些實施例中，該核酸為 DNA 構築體。

【0501】 在一些實施例中，本發明之核酸編碼嵌合受體，該嵌合受體包含一或多個抗原結合域(其中各結構域結合至靶抗原(例如 AML 抗原))、跨膜結構域及一或多個細胞內信號傳導域。在一些實施例中，該核酸編碼嵌合受體，該嵌合受體包含抗原結合域、跨膜域、一級信號傳導域(例如 CD3- ζ 結構域)及一或多個共刺激信號傳導域。在一些實施例中，該核酸進一步包含編碼間隔區之核苷酸序列。在一些實施例中，該抗原結合域藉由該間隔區連接至該跨膜域。在一些實施例中，該間隔區包含選自表 D 中所列出之核酸序列中之任一個的核酸序列。在一些實施例中，該核酸進一步包含編碼前導序列之核苷酸序列。

【0502】 本發明之核酸可使用此項技術中已知的任何適合重組方法獲得，包括但不限於藉由自表現相關基因之細胞篩檢文庫、藉由自己知包括該基因之載體獲得相關基因、或藉由使用標準技術直接自含有該基因之細胞及組織分離相關基因。替代地，該相關基因可合成產生。

【0503】 在一些實施例中，本發明之核酸包含在載體內。在一些實施例中，本發明之核酸經由轉位子、CRISPR/Cas9 系統、TALEN 或鋅指核酸酶表現於細胞中。

【0504】 在一些實施例中，編碼本發明之嵌合受體之核酸之表現可藉由將該核酸可操作地連接至啟動子並且將構築體併入表現載體中來達成。適合之載體可在真核細胞中複製並整合。典型選殖載體含有可用於調控所要核酸之表現的轉錄及轉譯終止子、起始序列及啟動子。

【0505】 在一些實施例中，本發明之表現構築體亦可使用標準基因遞送方案(例如 US5399346、US5580859 及 US5589466)用於核酸免疫及基因療法。在一些實施例中，本發明之載體為基因療法載體。

【0506】 本發明之核酸可選殖至許多類型之載體中。舉例而言，該核酸可選殖至載體中，包括但不限於質體、噬菌體質體、噬菌體衍生物、動物病毒或黏

質體。在一些實施例中，該載體可為表現載體、複製載體、探針產生載體或定序載體。

【0507】 在一些實施例中，該質體載體包含轉位子/轉位酶系統，以便將本發明之核酸併入宿主細胞基因組中。使用轉位子及轉位酶質體系統在免疫細胞中表現蛋白質之方法一般描述於 Chicaybam L, Hum Gene Ther. 2019 年 4 月;30(4):511-522. doi: 10.1089/hum.2018.218；及 Ptáčková P, Cytotherapy. 2018 年 4 月;20(4):507-520. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.10.001 中，各文獻係以引用之方式整體併入本文中。在一些實施例中，該轉位子系統為睡美人轉位子/轉位酶或 piggyBac 轉位子/轉位酶。

【0508】 在一些實施例中，本發明之表現載體可呈病毒載體形式提供至細胞。適合之病毒載體系統在此項技術中為眾所周知的。舉例而言，病毒載體可來源於反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。在一些實施例中，本發明之載體為慢病毒載體。慢病毒載體適合長期基因轉移，因為此種載體允許轉殖基因長期穩定整合及其在子細胞中繁殖。慢病毒載體亦優於來源於致癌反轉錄病毒之載體(例如鼠類白血病毒)，因為慢病毒載體可轉導非增殖細胞。在一些實施例中，本發明之載體為腺病毒載體(A5/35)。在一些實施例中，本發明之載體含有在至少一種生物體中具功能性之複製起點、啟動子序列、適宜限制性內切核酸酶位點及一或多個選擇標記物(例如，WO01/96584；WO01/29058；及 US6326193)。已開發許多基於病毒之系統以用於基因轉移至哺乳動物細胞中。可使用此項技術中已知的技術將所選基因插入載體中並包封在反轉錄病毒粒子中。隨後可分離重組病毒並在活體內或離體遞送至哺乳動物細胞。許多反轉錄病毒系統為此項技術中已知的。

【0509】 在一些實施例中，本發明之載體包括額外的啟動子元件，諸如調控轉錄起始頻率之增強子。增強子典型地位於起始位點上游 30-110 bp 之區域中，

但許多啟動子已顯示亦含有處於起始位點下游之功能元件。啟動子元件之間的時間隔可為可撓性的，因此啟動子功能在元件相對於彼此逆轉或移動時得以保留。舉例而言，在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子元件之間的時間隔可增至 50 bp，隨後活性開始下降。視啟動子而定，個別元件可協同或獨立地發揮功能以活化轉錄。例示性啟動子可包括但不限於 SFFV 基因啟動子、EFS 基因啟動子、CMV IE 基因啟動子、EF1a 啟動子、泛素 C 啟動子及磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。

【0510】 在一些實施例中，能夠在哺乳動物細胞(諸如本發明之免疫反應細胞)中表現本發明之核酸的啟動子為 EF1a 啟動子。天然 EF1a 啟動子驅動負責將胺醯基 tRNA 酶促遞送至核糖體之延長因子-1 複合物之 α 次單元之表現。EF1a 啟動子已廣泛用於哺乳動物表現質體中，且已顯示在驅動選殖至慢病毒載體中之核酸的嵌合受體表現方面為有效的。

【0511】 在一些實施例中，能夠在哺乳動物細胞(諸如本發明之免疫反應細胞)中表現本發明之核酸的啟動子為組成性啟動子。舉例而言，適合之組成性啟動子為即時早期巨細胞病毒(CMV)啟動子。CMV 啟動子為能夠驅動可操作地連接至該啟動子之任何聚核苷酸序列之高水準表現的強組成性啟動子。其他適合之組成性啟動子包括但不限於泛素 C (UbiC)啟動子、猿猴病毒 40 (SV40)早期啟動子、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)啟動子、人類免疫缺乏病毒(HIV)長末端重複(LTR)啟動子、MoMuLV 啟動子、禽白血病病毒啟動子、埃-巴二氏病毒即時早期啟動子、勞氏肉瘤病毒啟動子、肌動蛋白啟動子、肌球蛋白啟動子、延長因子 1a 啟動子、血紅蛋白啟動子及肌酸激酶啟動子。

【0512】 在一些實施例中，能夠在哺乳動物細胞(諸如本發明之免疫反應細胞)中表現本發明之核酸的啟動子為誘導性啟動子。使用誘導性啟動子可在該啟動子可操作地連接至核酸時提供能夠誘導或抑制本發明核酸之表現的分子開關。

誘導性啟動子之實例包括但不限於金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子及四環素調控啟動子。

【0513】 在一些實施例中，本發明之載體可進一步包含促進分泌之信號序列、聚腺苷酸化信號及轉錄終止子、允許附加型複製之元件及/或允許選擇之元件。

【0514】 在一些實施例中，本發明之載體可進一步包含選擇標記基因及/或報告基因以促進自經該載體轉導之細胞群體鑑定及選擇表現嵌合受體之細胞。在一些實施例中，選擇標記物可由自載體分離並用於共轉染程序之核酸編碼。選擇標記物或報告基因可側接適當調控序列以允許在宿主細胞中表現。選擇標記物之實例包括但不限於抗生素抗性基因，諸如 *neo* 及其類似基因。

【0515】 在一些實施例中，報告基因可用於鑑定經轉導之細胞及評估調控序列之功能性。如本文中所揭示，報告基因為不存在或不表現於受體生物體或組織中且編碼表現會引起容易偵測之性質(例如酶活性)之多肽的基因。可在核酸已引入受體細胞中之後在適合之時間分析報告基因之表現。報告基因之實例包括但不限於編碼螢光素酶之基因、編碼 β -半乳糖苷酶之基因、編碼氯黴素乙醯基轉移酶之基因、編碼分泌鹼性磷酸酶之基因及編碼綠色螢光蛋白之基因。適合之表現系統在此項技術中為眾所周知的且可使用已知技術製備或獲自市面。在一些實施例中，具有顯示最高水準之報告基因表現之最小 5'側接區的構築體鑑定為啟動子。此種啟動子區可連接至報告基因，並用於評估劑調節啟動子驅動之轉錄的能力。

【0516】 在一些實施例中，包含編碼本發明之嵌合受體之核酸序列的載體進一步包含編碼增加該嵌合受體之活性的多肽的第二核酸。

【0517】 在表現嵌合受體之細胞包含兩個或更多個嵌合受體之實施例中，單一核酸可在單一調節控制元件(例如啟動子)下或在該核酸中所包含之各編碼嵌

合受體之核苷酸序列的單獨調節控制元件下編碼兩個或更多個嵌合受體。在表現嵌合受體之細胞包含兩個或更多個嵌合受體的一些實施例中，各嵌合受體可由單獨的核酸編碼。在一些實施例中，各單獨核酸包含其自身之控制元件(例如啟動子)。在一些實施例中，單一核酸編碼兩個或更多個嵌合受體，且編碼嵌合受體之核苷酸序列在相同閱讀框中且表現為單一多肽鏈。在此種實施例中，該兩個或更多個嵌合受體可由一或多個諸如自動切割位點之肽切割位點或細胞內蛋白酶受質隔開。適合之肽切割位點可包括但不限於 T2A 肽切割位點、P2A 肽切割位點、E2A 肽切割位點及 F2A 肽切割位點。在一些實施例中，該兩個或更多個嵌合受體包含 T2A 肽切割位點。在一些實施例中，該兩個或更多個嵌合受體包含 E2A 肽切割位點。在一些實施例中，該兩個或更多個嵌合受體包含 T2A 及 E2A 肽切割位點。

【0518】 將基因引入至細胞中並表現之方法在此項技術中為眾所周知的。舉例而言，在一些實施例中，可藉由物理、化學或生物學手段將表現載體轉移至宿主細胞中。用於將核酸引入至宿主細胞中之物理手段之實例包括但不限於磷酸鈣沈澱、脂質轉染、粒子轟擊、顯微注射及電穿孔。用於將核酸引入至宿主細胞中之化學方法之實例包括但不限於膠體分散系統、巨分子複合物、奈米膠囊、微球體、珠粒及基於脂質之系統，包括水包油乳液、微胞團、混合微胞團及脂質體。用於將核酸引入至宿主細胞之生物學手段之實例包括但不限於使用 DNA 及 RNA 載體。

【0519】 在一些實施例中，脂質體可用作非病毒遞送系統以在活體外、離體或活體內將本發明之核酸或載體引入至宿主細胞中。在一些實施例中，該核酸可與脂質締合，例如藉由包封在脂質體內部之水溶液中、散佈在脂質體之脂質雙層內、經由與脂質體及核酸二者締合之連接分子連接至脂質體、包裹在脂質體中、與脂質體複合、分散在含有脂質之溶液中、與脂質混合、與脂質組合、

呈懸浮液形式包含在脂質中、包含膠束或與膠束複合、或以其他方式與脂質締合。如本文中所揭示，脂質締合之核酸或載體組合物不限於溶液中之任何特定結構。在一些實施例中，此種組合物可存在於雙層結構中、呈微胞團形式或具有「塌陷」結構。此種組合物亦可簡單地散佈在溶液中，從而形成尺寸或形狀不均勻之聚集體。如本文中所揭示，脂質為可能天然存在或合成之脂肪物質。在一些實施例中，脂質可包括天然存在於細胞質中之脂肪滴或含有長鏈脂族烴及其衍生物，諸如脂肪酸、醇、胺、胺基醇及醛之化合物類別。適合之脂質可獲自商業來源，且包括但不限於二肉豆蔻基磷脂醯膽鹼(「DMPC」)、磷酸二鯨蠟酯(「DCP」)、膽固醇及二肉豆蔻基磷脂醯甘油(「DMPG」)。脂質於三氯甲烷或三氯甲烷/甲醇中之儲備溶液可儲存在約-20°C下。使用三氯甲烷作為溶劑，因為其比甲醇更容易蒸發。如本文中所使用，「脂質體」可涵蓋藉由產生包封脂質雙層或聚集體而形成的各種單層及多層脂質媒劑。在一些實施例中，脂質體可表徵為具有存在磷脂雙層膜及內部水性介質之囊泡結構。在一些實施例中，多層脂質體可具有藉由水性介質隔開之多個脂質層。在磷脂懸浮於過量水溶液中時自發形成多層脂質體。在一些實施例中，脂質組分可在形成封閉結構之前進行自我重排且可將水及溶解之溶質截留在脂質雙層之間。在一些實施例中，該脂質可呈現微胞結構或僅作為脂質分子之不均勻聚集體存在。

【0520】 在一些實施例中，將本發明之核酸或載體引入至哺乳動物宿主細胞，諸如本發明之免疫反應細胞中。在一些實施例中，可藉由此項技術中已知的任何適合之分析來證實本發明之核酸或載體存在於宿主細胞中，包括但不限於南方墨點分析、北方墨點分析、RT-PCR、PCR、ELISA 分析及西方墨點分析。

【0521】 在一些實施例中，將本發明之核酸或載體穩定轉導至本發明之免疫反應細胞中。在一些實施例中，展現核酸或載體之穩定表現的細胞在轉導之後表現所編碼之嵌合受體至少 1 週、至少 2 週、至少 3 週、至少 4 週、至少 5 週、

至少 6 週、至少 7 週、至少 8 週、至少 3 個月、至少 6 個月、至少 9 個月或至少 12 個月。

【0522】 在本發明之嵌合受體瞬時表現於細胞中之實施例中，將本發明之編碼嵌合受體之核酸或載體轉染至本發明之免疫反應細胞中。在一些實施例中，該免疫反應細胞在轉染之後表現嵌合受體約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天、約 14 天或約 15 天。

【0523】 在一些實施例中，該核酸構築體編碼雙順反子嵌合抗原受體。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CLEC12A CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含 CLEC12A CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含 EMCN CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 1 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 2 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，所編碼之雙順反子嵌合抗原受體包含具有靶向表 3 中所提供之任何抗原配對之兩個或更多個抗原結合域的 CAR。

【0524】 在一些實施例中，該核酸構築體編碼二價嵌合抗原受體。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含 FLT3 CAR 及 CLEC12A CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含 CLEC12A CAR 及 CD33 CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含 EMCN CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含具有靶向表 1 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合抗原受體包含具有靶向表 2 中所提供之任何抗原之抗原結合域的 CAR。在一些實施例中，所編碼之二價嵌合

抗原受體包含具有靶向表 3 中所提供之任何抗原配對之兩個或更多個抗原結合域的 CAR。

醫藥組合物及投與

【0525】 本發明之某些態樣係關於包含本發明之一或多個嵌合受體或表現該一或多個嵌合受體之本發明之免疫反應細胞的組合物(例如，醫藥組合物)。在一些實施例中，包含嵌合受體或表現此種嵌合受體之經基因修飾之免疫反應細胞的組合物可全身或直接提供至個體以用於治療增殖性病徵，諸如骨髓病徵。在某些實施例中，該組合物直接注射至相關器官(例如受病徵影響之器官)中。替代地，該組合物可例如藉由投與循環系統(例如腫瘤脈管系統)而間接地提供至相關器官。可在投與該組合物之前、期間或之後提供擴增劑及分化劑，以增加活體外或活體內 T 細胞、NK 細胞或 CTL 細胞產生。

【0526】 包含本發明之經基因修飾之細胞的組合物可於任何生理學上可接受之媒劑中投與，例如經血管內，但其亦可引入至骨或經基因修飾之細胞可尋到適合之再生及分化部位的其他適宜部位(例如胸腺)。在一些實施例中，可投與至少 1×10^5 個細胞，最後達到 1×10^{10} 或更多個細胞。包含本發明之經基因修飾之細胞的組合物可包含經純化之細胞群體。用於確定細胞群體中經基因修飾之細胞之百分比的方法在此項技術中為眾所周知的，且包括但不限於螢光活化細胞淘選(FACS)。在一些實施例中，細胞群體中經基因修飾之細胞之純度可為細胞群體中約 50%、約 55%、約 60%或約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99%或更多的細胞。熟習此項技術者可容易地調節劑量(例如，純度降低可能需要增加劑量)。可藉由注射、導管或其類似物引入細胞。在一些實施例中，亦可包括諸多因子，例如 IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、 γ -干擾素及紅細胞生成素。

【0527】 在某些實施例中，該等組合物為醫藥組合物，其包含經基因修飾之細胞，諸如免疫反應細胞或其祖細胞，以及醫藥學上可接受之載劑。投與可為自體的或異源的。舉例而言，可自一名個體獲得免疫反應細胞或祖細胞，並投與同一個體或不同的相容個體。在一些實施例中，本發明之免疫反應細胞或其子代可來源於外周血細胞(例如活體內、離體或活體外來源)，且可經由局部注射來投與，包括導管投與、全身注射、局部注射、靜脈內注射或非經腸投與。當投與本發明之治療組合物(例如，含有本發明之經基因修飾之細胞的醫藥組合物)時，一般將其調配為單位劑量可注射形式(溶液、懸浮液、乳液)。

調配物

【0528】 本發明之某些態樣係關於包含本發明之嵌合受體或表現此種嵌合受體之經基因修飾之細胞(例如，本發明之免疫反應細胞)的組合物的調配物。在一些實施例中，本發明之包含經基因修飾之細胞的組合物可呈無菌液體製劑形式提供，包括但不限於等滲水溶液、懸浮液、乳液、分散液及黏性組合物，其可緩衝至所選 pH。液體製劑典型地比凝膠、其他黏性組合物及固體組合物更容易製備。另外，液體組合物可能更便於投與，尤其藉由注射。在一些實施例中，可在適當黏度範圍內調配黏性組合物以提供與特定組織的更長接觸時段。液體或黏性組合物可包含載劑，該等載劑可為溶劑或分散介質，其含有例如水、生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水、聚醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇等)及其適合混合物。

【0529】 在一些實施例中，可藉由將本發明之經基因修飾之細胞與視需要存在之不同量之任何其他成分一起併入足量的適當溶劑中來製備無菌注射溶液。此種組合物可與適合之載劑、稀釋劑或賦形劑，諸如無菌水、生理鹽水、葡萄糖、右旋糖或其類似物混合。在一些實施例中，亦可將組合物凍乾。視所要投

與及製備途徑而定，組合物可含有輔助物質，諸如潤濕劑、分散劑、pH 緩衝劑及抗微生物劑。

【0530】 在一些實施例中，本發明之組合物可進一步包括可增強組合物之穩定性及無菌性的各種添加劑。此種添加劑之實例包括但不限於抗微生物防腐劑、抗氧化劑、螯合劑及緩衝劑。在一些實施例中，可藉由包括多種抗細菌劑及抗真菌劑中之任一種來防止微生物污染，包括但不限於對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物。可藉由使用適合之延遲吸收劑，諸如單硬脂酸鋁及明膠，來延長本發明之可注射醫藥調配物之吸收。

【0531】 在一些實施例中，本發明之組合物可為等滲的，亦即，具有與血液及淚液相同的滲透壓。在一些實施例中，可使用例如氯化鈉、右旋糖、硼酸、酒石酸鈉、丙二醇或其他無機或有機溶質來達成所要等滲性。

【0532】 在一些實施例中，本發明之調配物之組分選擇為化學上惰性且不影響本發明之經基因修飾之細胞的生存力或效力。

【0533】 關於本發明之經基因修飾之細胞的治療用途的一個考量為達成最佳效力所需之細胞數量。在一些實施例中，欲投與之細胞數量將針對所治療之個體而變化。在某些實施例中，投與有需要之個體之經基因修飾之細胞的數量可在 1×10^4 個細胞至 1×10^{10} 個細胞之範圍內。在一些實施例中，被視為有效劑量之確切細胞數量可基於各個體之個別因素，包括其體型、年齡、性別、體重及特定個體之病狀。熟習此項技術者可基於本發明及此項技術之知識容易地確定劑量。

治療方法

【0534】 本發明之某些態樣係關於使用本發明之嵌合受體及表現此種嵌合受體之經基因修飾之細胞(例如免疫反應細胞)來治療有需要之個體的方法。在一些實施例中，本發明之方法可用於治療個體之癌症，諸如骨髓病症。在一些實施

例中，該骨髓病症為骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病或真性紅血球增多症。在一些實施例中，該骨髓病症為 AML。本發明之其他態樣係關於本發明之嵌合受體及表現此種嵌合受體之經基因修飾之細胞(例如免疫反應細胞)在治療個體(諸如免疫受損人類個體)之病原體感染或其他感染性疾病之方法中的用途。在一些實施例中，本發明之方法可包括以對達成所要效果(包括但不限於減輕現有病狀、預防病狀、治療現有病狀、控制現有病狀、或者預防疾病復發)有效之量投與本發明之經基因修飾之細胞。在一些實施例中，有效量可在本發明之經基因修飾之細胞(例如免疫反應細胞)之一次或一系列投與中提供。在一些實施例中，有效量可呈藥團形式或藉由連續灌注提供。

【0535】 如本文中所揭示，「有效量」或「治療有效量」為足以在治療後實現有益或所要臨床結果之量。有效量可以一或多個劑量投與個體。就治療而言，有效量為足以緩解、改善、穩定、逆轉或減緩疾病進展或以其他方式減輕疾病之病理學後果的量。有效量一般由醫師逐例確定且在熟習此項技術者之能力範圍內。在確定達成有效量之適當劑量時典型地考慮若干因素。此等因素包括個體之年齡、性別及體重、所治療之病狀、病狀之嚴重程度以及所投與之免疫反應細胞之形式及有效濃度。

【0536】 對於使用抗原特異性細胞(例如免疫反應細胞，諸如 T 細胞)之過繼性免疫療法，典型地輸注在約 1×10^6 至 1×10^{10} 個細胞之範圍內的細胞劑量(例如約 1×10^9 個細胞)。在細胞投與個體且隨後分化後，誘導特異性針對特定抗原之免疫反應細胞。在一些實施例中，免疫反應細胞之誘導可包括但不限於諸如藉由缺失或無反應性使抗原特異性細胞鈍化。鈍化尤其可用於確定或重建耐受性，諸如在自體免疫病症中。可藉由此項技術中已知的任何方法來投與經基因修飾之

細胞，包括但不限於經靜脈內、皮下、結節內、腫瘤內、鞘內、胸膜內、腹膜內及直接投與胸腺。

治療性治療

【0537】 在一些實施例中，本發明之方法增加有需要之個體之免疫反應。在一些實施例中，本發明之方法包括用於治療及/或預防個體之骨髓病症的方法。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，適用於療法之人類個體可包括可藉由臨床標準區分的兩個治療組。具有「晚期疾病」或「高腫瘤負擔」之個體為攜帶臨床可量測之腫瘤的個體。臨床可量測之腫瘤為可基於腫瘤塊偵測之腫瘤(例如，基於白血球細胞之百分比、藉由觸診、CAT 掃描、音波圖、乳房攝影或 X 射線；自身陽性生物化學或組織病理學標記物不足以鑑定此群體)。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物投與此等個體以引發抗腫瘤反應，目標為減輕其病狀。在一些實施例中，腫瘤塊減小由於投與醫藥組合物而發生，但任何臨床改良皆將構成益處。在一些實施例中，臨床改良包括降低腫瘤風險或進展速率或減輕其病理學後果。在一些實施例中，第二組適合人類個體為「佐劑組」個體。此等個體為具有骨髓病症史但已對另一治療模式有反應之個體。先前療法可包括但不限於手術切除、放射療法及/或傳統化學療法。因此，此等個體不存在臨床可量測之腫瘤。然而，其疑似在原始腫瘤部位附近或因轉移而存在疾病進展風險。在一些實施例中，此組可進一步細分為高風險個體及低風險個體。可基於初始治療前後觀測之特徵進行細分。此等特徵在臨床領域中為已知的，且針對各不同的骨髓病症適當地定義。高風險子群之典型特徵為腫瘤侵襲鄰近組織或顯示累及淋巴結之子群。

【0538】 在如本文中所描述之增加免疫反應之任何及所有態樣中，特徵或功能態樣之任何增高或降低或改變係相較於未與如本文中所描述之免疫反應細胞接觸之細胞。

【0539】 增加免疫反應可為增強免疫反應或誘導免疫反應。舉例而言，增加免疫反應涵蓋開始或起始免疫反應，或者增加或放大進行中或現有免疫反應。在一些實施例中，該治療誘導免疫反應。在一些實施例中，該誘導之免疫反應為適應性免疫反應。在一些實施例中，該誘導之免疫反應為固有免疫反應。在一些實施例中，該治療增強免疫反應。在一些實施例中，該增強之免疫反應為適應性免疫反應。在一些實施例中，該增強之免疫反應為固有免疫反應。在一些實施例中，該治療增加免疫反應。在一些實施例中，該增加之免疫反應為適應性免疫反應。在一些實施例中，該增加之免疫反應為固有免疫反應。

【0540】 在一些實施例中，另一組個體為具有骨髓病症遺傳傾向性但尚無骨髓病症臨床徵象證據之彼等個體。舉例而言，據測試對與 AML 相關之基因突變呈陽性但仍處於生育年齡之婦女可受益於在治療時預防性接受一或多種本發明之細胞(例如免疫反應細胞)來預防 AML 發生，直至其適合進行預防性手術。在一些實施例中，個體可患有晚期形式之疾病，在該情況下，治療目標可包括減輕或逆轉疾病進展及/或改善副作用。在一些實施例中，個體可具有病狀史，已進行過治療，在該情況下，治療目標典型地可包括降低或延遲復發風險。

組合療法

【0541】 在一些實施例中，表現本發明之一或多種嵌合受體的本發明之經基因修飾之細胞(例如免疫反應細胞)可與其他已知劑及療法組合使用。在一些實施例中，本發明之組合療法包含可與一或多種其他治療劑組合投與之本發明之經基因修飾之細胞。在一些實施例中，經基因修飾之細胞及一或多種其他治療劑可同時、於相同或單獨組合物中或相繼投與。對於相繼投與，首先可投與經基因修飾之細胞，其次可投與一或多種其他劑，或可逆轉投與順序。在一些實施例中，經基因修飾之細胞經進一步修飾以表現一或多種其他治療劑。

【0542】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可與手術、化學療法、放射、免疫抑制劑(例如環孢菌素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、黴酚酸酯及 FK506)、抗體或其他免疫消除劑(例如 CAMPATH 或抗 CD3 抗體)、細胞毒素、氟達拉濱(fludarabine)、環孢菌素、FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸、類固醇、FR901228、細胞介素、照射及肽疫苗組合用於治療方案中。

【0543】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可與淋巴細胞耗竭劑組合使用。在免疫療法之前，適合之淋巴細胞耗竭劑減少或降低淋巴細胞，例如 B 細胞淋巴細胞及/或 T 細胞淋巴細胞。適合之淋巴細胞耗竭劑之實例包括但不限於氟達拉濱、環磷醯胺、皮質類固醇、阿侖單抗(alemtuzumab)、總體照射(TBI)及其任何組合。

【0544】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可與化學治療劑組合使用。適合之化學治療劑包括但不限於蔥環類(例如阿黴素(doxorubicin))、長春花生物鹼(例如長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine))、烷基化劑(例如環磷醯胺、達卡巴嗪(decarbazine)、美法侖(melphalan)、異環磷醯胺、替莫唑胺(temozolomide))、免疫細胞抗體(例如阿侖單抗、吉妥珠單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗(tositumomab))、抗代謝物(例如葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑，諸如氟達拉濱)、mTOR 抑制劑、TNFR 糖皮質激素誘導之 TNFR 相關蛋白(GITR)促效劑、蛋白酶體抑制劑(例如阿克拉黴素(aclacinomycin) A、膠黴毒素或硼替佐米(bortezomib))、諸如沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物(例如來那度胺(lenalidomide))之免疫調節劑。

【0545】 適用於組合療法中之一般化學治療劑之實例包括但不限於阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex®)、比卡米特(bicalutamide) (Casodex®)、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate) (Blenoxane®)、白消安(busulfan) (Myleran®)、白消安注射液

(Busulfex®)、卡培他濱(capecitabine) (Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑(carboplatin) (Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine) (BiCNU®)、氮芥苯丁酸(chlorambucil) (Leukeran®)、順鉑(cisplatin) (Piatinol®)、克拉屈濱(cladribine) (Leustatin®)、環磷醯胺(Cytosan®或 Neosar®)、阿糖胞苷(cytosine)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside) (Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射液(DepoCyt®)、達卡巴嗪(DTIC-Dome®)、放線菌素(dactinomycin) (放線菌素 D、Cosmegan)、鹽酸道諾黴素(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射液(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、歐洲紫杉醇(docetaxel) (Taxotere®)、鹽酸阿黴素(Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷(etoposide) (Vepesid)、磷酸氟達拉濱(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(flutamide) (Eulexin®)、替紮他濱(tezacitibine)、吉西他濱(Gemcitabine) (二氟去氧胞苷)、羥基脲(Hydraea®)、伊達比星(Idarubicin) (Idaniycin®)、異環磷醯胺(IFEX®)、伊立替康(irinotecan) (Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(Alkeran®)、6-巯基嘌呤(Purinethol®)、胺甲喋呤(Folex®)、米托蒽醌(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Taxol®)、菲尼克斯(phoenix) (鉍 90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、具有卡莫司汀植入物之聚苯丙生(polifeprosan) 20 (Gliadel®)、檸檬酸他莫西芬(tamoxifen citrate) (Nolvadex®)、替尼泊苷(teniposide) (Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine) (Tirazone®)、注射用鹽酸拓撲替康(Hycamptin®)、長春花鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®) 及長春瑞濱(Navelbine®)。

【0546】 適合烷基化劑之實例包括但不限於氮芥類、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil nitrogen mustard®、Uracilmostaza®、Uramustin®、

Uramustine®)、氮芥(Mustargen®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Rev immune™)、異環磷醯胺(Mitoxana®)、美法侖(Alkeran®)、氮芥苯丁酸(Leukeran®)、哌泊溴烷(Amedel®、Vercyte®)、三乙烯蜜胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷醯胺、替莫唑胺(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、洛莫司汀(lomustine) (CeeNU®)、鏈脲黴素(Zanosar®)及達卡巴嗪(DTIC-Dome®)。其他例示性烷基化劑包括但不限於奧沙利鉑(Eloxatin®)；替莫唑胺(Temodar®及 Temodal®)；放線菌素(亦稱為放線菌素 D，Cosmegen®)；美法侖(亦稱為 L-PAM、L-沙可來新(sarcolysin)及苯基丙胺酸氮芥，Alkeran®)；阿曲他明(Altretamme) (亦稱為六甲三聚氰胺(HMM)，Hexalen®)；卡莫司汀(BiCNU)；苯達莫司汀(Bendamustine) (Treanda®)；白消安(Busulfex®及 Myleran®)；卡鉑(Paraplatin®)；洛莫司汀(亦稱為 CCNU，CeeNU®)；順鉑(亦稱為 CDDP，Platinol®及 Platinol®-AQ)；氮芥苯丁酸(Leukeran®)；環磷醯胺(Cytoxan®及 Neosar®)；達卡巴嗪(亦稱為 DTIC、DIC 及咪唑甲醯胺，DTIC-Dome®)；阿曲他明(亦稱為六甲三聚氰胺(HMM)，Hexalen®)；異環磷醯胺(Ifex®)；潑尼莫司汀(Prednumustine)；丙卡巴肼(Procarbazine) (Matulane®)；氮芥(亦稱為氮芥子、氮芥(mustine)及二氯甲基二乙胺鹽酸鹽，Mustargen®)；鏈脲黴素(Zanosar®)；噻替派(亦稱為硫代磷醯胺、TESPA 及 TSPA，Thioplex®)；環磷醯胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；及鹽酸苯達莫司汀(Treanda®)。

【0547】 適合之 mTOR 抑制劑之實例包括但不限於替西羅莫司(temsirolimus)、利達福莫司(ridaforolimus) (迪弗莫司(deferolimus))、AP23573、MK8669、依維莫司(everolimus) (Afimtor®或 RADOOI)、雷帕黴素(AY22989、Sirolimus®)及 XL765。

【0548】 適合之免疫調節劑之實例包括但不限於阿夫妥珠單抗 (afutuzumab)、培非格司亭(pegfilgrastim) (Neulasta®)、來那度胺(CC-5013, Revlimid®)、沙利度胺(Thalomid®)、阿替米德(actimid) (CC4047)及 IRX-2。

【0549】 適合之蔥環類之實例包括但不限於阿黴素 (Adriamycin® 及 Rubex®); 博來黴素(lenoxane®); 道諾黴素(鹽酸道諾黴素、道諾菌素(daunomyem) 及鹽酸紅比黴素(rubidomycin hydrochloride), Cerubidine®); 道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體, DaunoXome®); 米托蔥醌(DHAD, Novantrone®); 表柔比星(epirubicin) (Ellence™); 伊達比星(Idamycin®, Idamycin PES®); 絲裂黴素(mitomycin) C (Mutamycin®); 格爾德黴素(geldanamycin); 除莠黴素(herbimycin); 雷維黴素(ravidomycin); 及去乙醯雷維黴素。

【0550】 適合之長春花生物鹼之實例包括但不限於酒石酸長春瑞濱(Navelbine®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春地辛(Eldisine®); 長春花鹼(亦稱為硫酸長春花鹼、長春花鹼(vincalukoblastine)及 VLB, Alkaban-AQ®及 Velban®); 及長春瑞濱(Navelbme®)。

【0551】 適合蛋白體抑制劑之實例包括但不限於硼替佐米(bortezomib) (Velcade®); 卡非佐米(carfilzomib); 馬利佐米(marizomib) (NPI-0052); 檸檬酸伊沙佐米(ixazomib citrate) (MLN-9708); 地蘭佐米(delanzomib) (CEP-18770); 及 ONX-0912。

【0552】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞與 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體或其片段組合投與。例示性抗 CD20 抗體包括但不限於利妥昔單抗、奧法木單抗(ofatumumab)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、維妥珠單抗(veltuzumab)、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals)、奧卡妥珠單抗(ocaratuzumab)及 Prol31921。

【0553】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可與溶瘤病毒組合投與。在一些實施例中，溶瘤病毒能夠選擇性地在癌細胞中複製並觸發其死亡或減緩其生長。在一些情況下，溶瘤病毒對非癌細胞不具影響或具有最低限度之影響。適合之溶瘤病毒包括但不限於溶瘤腺病毒、溶瘤單純疱疹病毒、溶瘤反轉錄病毒、溶瘤細小病毒、溶瘤牛痘病毒、溶瘤辛比斯病毒、溶瘤流感病毒、或溶瘤 RNA 病毒(例如溶瘤呼腸孤病毒、溶瘤新城疫病毒(NDV)、溶瘤麻疹病毒或溶瘤水泡性口膜炎病毒(VSV))。在一些實施例中，溶瘤病毒為重組溶瘤病毒。

【0554】 在一些實施例中，將本發明之經基因修飾之細胞與蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如 SHP-1 抑制劑或 SHP-2 抑制劑)組合投與個體。在一個實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可與激酶抑制劑組合使用。適合激酶抑制劑之實例包括但不限於 CDK4 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、BTK 抑制劑、磷脂醯肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑、mTOR 抑制劑、MNK 抑制劑及退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑。

【0555】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞與骨髓源性抑制細胞(MDSC)調節劑組合投與個體。MDSC 積聚在許多實體瘤之周圍及腫瘤部位。此等細胞抑制 T 細胞反應，從而阻礙表現嵌合受體之細胞療法之效力。不受理論束縛，據信投與 MDSC 調節劑增強本發明之經基因修飾之細胞的效力。適合 MDSC 調節劑之實例包括但不限於 MCS110 及 BLZ945。

【0556】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞與抑制或降低免疫抑制漿細胞活性之劑組合投與個體。免疫抑制漿細胞已顯示阻礙 T 細胞依賴性免疫原性化學療法，諸如奧沙利鉑(oxaliplatin) (Shalapour 等人, Nature 2015, 521 :94-101)。在一個實施例中，免疫抑制漿細胞可表現 IgA、介白素(IL)-10 及 PD-L1 中之一或多者。

【0557】 在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞與介白素 15 (IL-15)多肽、介白素 15 受體 α (IL-15Ra)多肽或 IL-15 多肽與 IL-15R α 多肽二者之組合組合投與個體。在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞經進一步修飾以表現介白素 15 (IL-15)多肽、介白素 15 受體 α (IL-15Ra)多肽或 IL-15 多肽與 IL-15Ra 多肽二者之組合。

【0558】 在一些實施例中，對患有骨髓病症(例如 AML)之個體投與本發明之經基因修飾之細胞與例如細胞毒性劑或化學治療劑之劑、生物療法(例如抗體，例如單株抗體，或細胞療法)或抑制劑(例如激酶抑制劑)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與細胞毒性劑，例如 CPX-351 (Celator Pharmaceuticals)、阿糖胞苷、道諾黴素(daunorubicin)、伏沙羅辛(vosaroxin) (Sunesis Pharmaceuticals)、薩帕他濱(sapacitabine) (Cyclacel Pharmaceuticals)、伊達比星或米托蒽醌(mitoxantrone)的組合。CPX-351 為包含 5:1 莫耳比之阿糖胞苷及道諾黴素的脂質體調配物。在一些實施例中，對個體投與本文中所描述之表現嵌合受體之細胞與低甲基化劑，例如 DNA 甲基轉移酶抑制劑，例如氮雜胞苷或地西他濱(decitabine)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與生物療法，例如抗體或細胞療法，例如 225Ac-林妥珠單抗 (Actimab-A；Actinium Pharmaceuticals)、IPH2102 (Innate Pharma/ Bristol Myers Squibb)、SGN-CD33A (Seattle Genetics)或吉妥珠單抗奧佐米星(Mylotarg；Pfizer)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與 FLT3 抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib) (Bayer)、米哌妥林(midostaurin) (Novartis)、奎紮替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)、克萊拉尼(crenolanib) (Arog Pharmaceuticals)、PLX3397 (Daiichi Sankyo)、AKN-028 (Akinion Pharmaceuticals)或 ASP2215 (Astelias)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與異檸檬酸脫氫酶 (IDH) 抑制劑，例如 AG-221 (Celgene/Agios) 或 AG-120

(Agiros/Celgene)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與細胞週期調節劑，例如 polo 樣激酶 1 (Plk1)抑制劑，例如伏拉塞替(volasertib) (Boehringer Ingelheim)或細胞週期素依賴性激酶 9 (Cdk9)抑制劑，例如阿伏西地(alvocidib) (Tolero Pharmaceuticals/Sanofi Aventis)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與 B 細胞受體信號傳導網路抑制劑，例如 B 細胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)抑制劑，例如維奈托克(venetoclax) (Abbvie/Roche)或巴頓酪胺酸激酶(Btk)抑制劑，例如依魯替尼(ibrutinib) (Pharmacyclics/Johnson & Johnson Janssen Pharmaceutical)的組合。在一些實施例中，對個體投與本發明之經基因修飾之細胞與 M1 胺基肽酶抑制劑；組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑，例如普拉司他(pracinostat) (MEI Pharma)；多激酶抑制劑，例如(rigosertib) (Onconova Therapeutics/Baxter/SymBio)；或肽 CXCR4 反促效劑，例如 BL-8040 (BioLineRx)的組合。

【0559】 在一些實施例中，可對個體投與增強本發明之經基因修飾之細胞的活性或適合度的劑。舉例而言，該劑可抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子。在一些實施例中，調節或調控 T 細胞功能之分子為抑制分子。在一些實施例中，抑制分子，諸如程式性死亡 1 (PD-1)可降低經基因修飾之細胞建立免疫效應反應的能力。適合抑制分子之實例包括但不限於 PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (例如 CEACAM-1、CEACAM-3 及/或 CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD 160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14 或 CD270)、KIR、A2aR、I 類 MHC、II 類 MHC、GAL9、腺苷及 TGFβ。抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子，例如藉由在 DNA、RNA 或蛋白質層級上進行抑制，可最佳化本發明之經基因修飾之細胞的效能。在一些實施例中，例如抑制核酸，例如抑制核酸，例如抑制核酸，例如 dsRNA，例如 siRNA 或 shRNA、成簇規律間隔短回文重複序列

(CRISPR)、轉錄活化子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指內切核酸酶(ZFN)等劑可用於抑制經基因修飾之細胞中之抑制分子表現。在一個實施例中，該抑制劑為 shRNA。在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞可經進一步修飾以表現抑制核酸，例如抑制核酸，例如抑制核酸，例如 dsRNA，例如 siRNA 或 shRNA、成簇規律間隔短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指內切核酸酶(ZFN)可用於抑制經基因修飾之細胞中之抑制分子表現。

【0560】 在一個實施例中，調節或調節，例如抑制 T 細胞功能之劑在本發明之經基因修飾之細胞內受到抑制。在此種實施例中，將抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子連接至編碼本發明之嵌合受體之組分(例如所有組分)的核酸。在一個實施例中，將編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子可操作地連接至啟動子，例如 HI 或 U6 來源之啟動子，從而表現，例如在經基因修飾之細胞內表現抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子。在一個實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子存在於包含編碼嵌合受體之組分(例如所有組分)之核酸分子的相同載體，例如慢病毒載體上。在此種實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子位於編碼嵌合受體之組分(例如所有組分)之核酸 5'或 3'的載體，例如慢病毒載體上。編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子可在與編碼嵌合受體之組分(例如所有組分)的核酸相同或不同的方向上轉錄。在一個實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子存在於除包含編碼嵌合受體之組分(例如所有組分)之核酸分子載體以外的載體上。在一個實施例中，編碼抑制調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子在經基因修飾之細胞內瞬時表現。在一個實施例中，編碼抑制

調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之分子之表現的 dsRNA 分子的核酸分子穩定整合至本發明之經基因修飾之細胞的基因組中。

【0561】 在一個實施例中，調節或調控(例如抑制) T 細胞功能之劑可為結合至抑制分子之抗體或抗體片段。舉例而言，該劑可為結合至 PD-1、PD-L1、PD-L2 或 CTLA4 之抗體或抗體片段。在一個實施例中，該劑為結合至 TIM3 之抗體或抗體片段。在一個實施例中，該劑為結合至 LAG3 之抗體或抗體片段。

【0562】 在一些實施例中，增強經基因修飾之細胞之活性的劑為 CEACAM 抑制劑(例如 CEACAM-1、CEACAM-3 及/或 CEACAM-5 抑制劑)。在一個實施例中，該 CEACAM 抑制劑為抗 CEACAM 抗體分子。在一個實施例中，該增強本發明之經基因修飾之細胞之活性的劑為 miR-17-92。在一些實施例中，該增強本發明之經基因修飾之細胞之活性的劑為 CD40L。在一些實施例中，該增強本發明之經基因修飾之細胞之活性的劑為 GM-CSF。在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞經進一步修飾以表現結合至本發明之抑制分子之抗體或抗體片段。

【0563】 在一個實施例中，該增強本發明之經基因修飾之細胞之活性的劑為細胞介素。細胞介素具有與免疫反應性細胞擴增、分化、存活及恆定有關之重要功能。可投與接受本發明之經基因修飾之細胞之個體的細胞介素包括但不限於 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-12、L-15、IL-18 及 IL-21 或其組合。可每天一次或每天超過一次，例如每天兩次、每天三次或每天四次投與細胞介素。可投與細胞介素超過一天，例如投與細胞介素 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週或 4 週。舉例而言，每天一次投與細胞介素，持續 7 天。在一些實施例中，本發明之經基因修飾之細胞經進一步修飾以表現一或多種細胞介素，諸如 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-12、L-15、IL-18 及 IL-21。

【0564】 在一些實施例中，細胞介素可與經基因修飾之細胞同時或並行投與，例如在同一天投與。細胞介素可與經基因修飾之細胞製備在相同醫藥組合物中，或可製備在單獨的醫藥組合物中。替代地，可在投與經基因修飾之細胞後不久，例如在投與經基因修飾之細胞後 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或 7 天投與細胞介素。在以超過一天之給藥方案投與細胞介素的一些實施例中，細胞介素給藥方案之第一天可與投與經基因修飾之細胞在同一天，或細胞介素給藥方案之第一天可為投與經基因修飾之細胞後 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或 7 天。在一個實施例中，在第一天，將經基因修飾之細胞投與個體，且在第二天，每天一次投與細胞介素，持續接下來之 7 天。在一些實施例中，在投與經基因修飾之細胞後一段時間投與細胞介素，例如在投與經基因修飾之細胞後至少 2 週、3 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月或 1 年或更久。在一個實施例中，在評定個體對經基因修飾之細胞之反應後投與細胞介素。

套組

【0565】 本發明之某些態樣係關於用於治療及/或預防骨髓病症(例如 AML)之套組。在某些實施例中，該套組包括治療或預防組合物，其包含有效量之一或多種本發明之嵌合受體、本發明之經分離之核酸、本發明之載體及/或本發明之細胞(例如免疫反應細胞)。在一些實施例中，該套組包含無菌容器。在一些實施例中，此種容器可為盒、安瓿、瓶、小瓶、管、袋、囊袋、泡罩包裝或此項技術中已知的其他適合之容器形式。容器可由塑膠、玻璃、層壓紙、金屬箔或其他適合容納藥物之材料製成。

【0566】 在一些實施例中，提供治療或預防組合物連同用於向患有骨髓病症或有罹患骨髓病症(例如 AML)風險之個體投與治療或預防組合物的說明書。在一些實施例中，說明書可包括關於使用該組合物治療及/或預防病症之資訊。在

一些實施例中，說明書包括但不限於治療或預防組合物之描述、劑量時間表、用於治療或預防該病症或其症狀之投藥時間表、預防措施、警告、適應症、反適應症、過度劑量資訊、不良反應、動物藥理學、臨床研究及/或參考文獻。在一些實施例中，說明書可直接印刷在容器(當存在時)上，或者作為施加至容器之標籤，或者作為在容器中或與容器一起提供之單獨印頁、小冊子、卡片或資料夾。

額外實施例

【0567】 以下段落提供段額外列舉實施例。

1. 一種嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9 及 SPNS3。
2. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 MS4A3。
3. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 VSTM1。
4. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 LAT2。
5. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 MLC1。
6. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 CD131。
7. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 GAPT。
8. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 PRAM1。
9. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 SLC22A16。
10. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 SLC17A9。
11. 如第 1 段之嵌合受體，其中該抗原為 SPNS3。
12. 如第 1 段至第 11 段中任一段之嵌合受體，其中該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。
13. 如第 12 段之嵌合受體，其中該嵌合受體為 CAR。

14. 如第 13 段之嵌合受體，其中該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

15. 如第 13 段或第 14 段之嵌合受體，其中該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

16. 如第 13 段至第 15 段中任一段之嵌合受體，其中該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

17. 如第 1 段至第 16 段中任一段之嵌合受體，其中該抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。

18. 如第 1 段至第 16 段中任一段之嵌合受體，其中該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。

19. 如第 18 段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。

20. 如第 19 段之嵌合受體，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。

21. 如第 20 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

22. 如第 19 段至第 21 段中任一段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。
23. 如第 1 段至第 22 段中任一段之嵌合受體，其中該抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。
24. 如第 23 段之嵌合受體，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。
25. 如第 18 段至第 24 段中任一段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。
26. 如第 25 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。
27. 一種經分離之細胞，其包含如第 1 段至第 26 段中任一段之嵌合受體。
28. 如第 27 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體被重組表現。
29. 如第 27 段或第 28 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。
30. 如第 27 段至第 29 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。
31. 如第 27 段至第 30 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為自體的。
32. 如第 27 段至第 30 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為同種異體的。
33. 一種經分離之細胞，其包含：
 - (a) 第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及
 - (b) 第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，

其中各抗原係選自由表 1 中所列出之抗原組成之群或該第一抗原及該第二抗原係選自由表 3 中所列出之抗原配對組成之群，且

其中該第一抗原與該第二抗原不同。

34. 種經分離之細胞，其包含：

(a) 第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及

(b) 第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，

其中各抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，且

其中該第一抗原與該第二抗原不同。

35. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 MS4A3 且該第二抗原係選自由以下組成之群：VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

36. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 VSTM1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

37. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 LAT2 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、

CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

38. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 MLC1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

39. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 CD131 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

40. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 GAPT 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

41. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 PRAM1 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

42. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 SLC22A16 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、

PRAM1、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

43. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 SLC17A9 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

44. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 SPNS3 且該第二抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

45. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 FLT3。

46. 如第 45 段之經分離之細胞，其中該結合至該第一抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

47. 如第 45 段或第 46 段之經分離之細胞，其中該第二抗原為 CD33。

48. 如第 47 段之經分離之細胞，其中該結合至該第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

49. 如第 45 段或第 46 段之經分離之細胞，其中該第二抗原為 CLEC12A。

50. 如第 49 段之經分離之細胞，其中該結合至該第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

51. 如第 33 段或第 34 段之經分離之細胞，其中該第一抗原為 CLEC12A。
52. 如第 51 段之經分離之細胞，其中該結合至該第一抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：
- (a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；
 - (b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及
 - (c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。
53. 如第 51 段或第 52 段之經分離之細胞，其中該第二抗原為 CD33。
54. 如第 53 段之經分離之細胞，其中該結合至該第二抗原之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：
- (a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及
 - (b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。
55. 如第 33 段至第 54 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為免疫反應細胞。
56. 如第 55 段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體結合至該第一抗原能夠活化該免疫反應細胞。
57. 如第 55 段之經分離之細胞，其中該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠刺激該免疫反應細胞。
58. 如第 55 段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體結合至該第一抗原及該第二嵌合受體結合至該第二抗原對於活化該免疫反應細胞而言為需要的。

59. 如第 55 段之經分離之細胞，其中該免疫反應細胞展現對針對該第一抗原及該第二抗原二者皆呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性與對僅針對該第一抗原或該第二抗原呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性相比程度更大。
60. 如第 55 段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體結合至該第一抗原或該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠活化該免疫反應細胞。
61. 如第 33 段至第 60 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體以低結合親和力結合至該第一抗原。
62. 如第 33 段至第 61 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體結合至該第一抗原之結合親和力低於該第二嵌合受體結合至該第二抗原之結合親和力。
63. 如第 33 段至第 62 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。
64. 如第 33 段至第 63 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。
65. 如第 64 段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體為 CAR。
66. 如第 65 段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體為第一 CAR 且該第二嵌合受體為第二 CAR。
67. 如第 65 段或第 66 段之經分離之細胞，其中各 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、

CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。

68. 如第 67 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該一或多個細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之該一或多個細胞內信號傳導域不同。

69. 如第 67 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 及該第二 CAR 各自包含 CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域。

70. 如第 69 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 及該第二 CAR 各自進一步包含選自由以下組成之群的額外細胞內信號傳導域：CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。

71. 如第 70 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該額外細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之該額外細胞內信號傳導域不同。

72. 如第 64 段至第 71 段中任一段之經分離之細胞，其中各 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

73. 如第 72 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該跨膜域與該第二 CAR 之該跨膜域不同。

74. 如第 64 段至第 73 段中任一段之經分離之細胞，其中各 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。
75. 如第 33 段至第 74 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab) 片段、F(ab') 片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。
76. 如第 33 段至第 75 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體及該第二嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。
77. 如第 76 段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。
78. 如第 77 段之經分離之細胞，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。
79. 如第 78 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。
80. 如第 77 段至第 79 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。
81. 如第 33 段至第 80 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體及/或該第二嵌合受體之該抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。
82. 如第 81 段之經分離之細胞，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。
83. 如第 33 段至第 80 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體被重組表現。
84. 如第 76 段至第 83 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。

85. 如第 84 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。
86. 如第 33 段至第 85 段中任一段之經分離之細胞，其中該第一嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。
87. 如第 33 段至第 86 段中任一段之經分離之細胞，其中該第二嵌合受體被重組表現。
88. 如第 33 段至第 87 段中任一段之經分離之細胞，其中該第二嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。
89. 如第 33 段至第 88 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域。
90. 如第 89 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。
91. 如第 89 段或第 90 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合不表現於腫瘤細胞上之抗原。
92. 如第 89 段或第 90 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原。
93. 如第 92 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。
94. 如第 91 段至第 93 段中任一段之經分離之細胞，其中該腫瘤細胞為急性骨髓性白血病(AML)細胞。

95. 如第 89 段至第 94 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體包含酶抑制域。
96. 如第 95 段之經分離之細胞，其中該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。
97. 如第 95 段或第 96 段之經分離之細胞，其中該酶抑制域包含酶催化域。
98. 如第 97 段之經分離之細胞，其中該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。
99. 如第 89 段至第 98 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制協同信號傳導域。
100. 如第 99 段之經分離之細胞，其中該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。
101. 如第 89 段至第 100 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。
102. 如第 89 段至第 101 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體包含來源於以下之抗原結合域：抗 EMCN 抗體、抗 CALN1 抗體、抗 IL12RB2 抗體、抗 CDH26 抗體、抗 IL18R1 抗體、抗 SLC8A3 抗體、抗 ABCB1 抗體、抗 ATP9A 抗體、抗 CDCP1 抗體、抗 JAM2 抗體、抗 PCDH9 抗體、抗 TMEM200A

抗體、抗 ADGRL4 抗體、抗 ART4 抗體、抗 BACE2 抗體、抗 CALCRL 抗體、抗 LIFR 抗體、抗 MET 抗體、抗 MPZL2 抗體、抗 PTPRB 抗體或抗 WLS 抗體。

103. 如第 102 段之經分離之細胞，其中該抗 EMCN 抗體為選自由以下組成之群的單株抗體：CBFYE-0213、V.7.C7.1、L6H10、L4B1、L5F12、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8 及 L10F12。

104. 如第 33 段至第 103 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

105. 如第 33 段至第 104 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為自體的。

106. 如第 33 段至第 104 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為同種異體的。

107. 一種嵌合受體，其包含兩個或更多個抗原結合域，其中該兩個或更多個抗原結合域各自結合至選自由表 1 中所列出之抗原組成之群的抗原，或其中該兩個或更多個抗原結合域之兩個抗原結合域結合至選自由表 3 中所列出之抗原配對組成之群的抗原配對，

其中各抗原結合域結合至相異的抗原。

108. 一種嵌合受體，其包含兩個或更多個抗原結合域，其中該兩個或更多個抗原結合域各自結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，

其中各抗原結合域結合至相異的抗原。

109. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 MS4A3 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

110. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 VSTM1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

111. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 LAT2 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

112. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 MLC1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

113. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 CD131 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、

ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

114. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 GAPT 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

115. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 PRAM1 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

116. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 SLC22A16 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

117. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 SLC17A9 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

118. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 SPNS3 且第二抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、

MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

119. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 FLT3。

120. 如第 119 段之嵌合受體，其中該結合 FLT3 之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

121. 如第 119 段或第 120 段之嵌合受體，其中第二抗原結合域結合 CD33。

122. 如第 121 段之嵌合受體，其中該結合 CD33 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

123. 如第 119 段或第 120 段之嵌合受體，其中第二抗原結合域結合 CLEC12A。

124. 如第 123 段之嵌合受體，其中該結合 CLEC12A 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

125. 如第 107 段或第 108 段之嵌合受體，其中一個抗原結合域結合 CLEC12A。

126. 如第 125 段之嵌合受體，其中該結合 CLEC12A 之抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

127. 如第 125 段或第 126 段之嵌合受體，其中第二抗原結合域結合 CD33。
128. 如第 127 段之嵌合受體，其中該結合 CD33 之第二抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：
- (a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及
- (b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。
129. 如第 107 段至第 128 段中任一段之嵌合受體，其中該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。
130. 如第 129 段之嵌合受體，其中該嵌合受體為 CAR。
131. 如第 130 段之嵌合受體，其中該 CAR 為雙特異性 CAR。
132. 如第 130 段或第 131 段之嵌合受體，其中該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3- ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。
133. 如第 130 段至第 132 段中任一段之嵌合受體，其中該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

134. 如第 120 段至第 133 段中任一段之嵌合受體，其中該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。
135. 如第 107 段至第 134 段中任一段之嵌合受體，其中各抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。
136. 如第 107 段至第 135 段中任一段之嵌合受體，其中各抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。
137. 如第 136 段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。
138. 如第 137 段之嵌合受體，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。
139. 如第 138 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。
140. 如第 137 段至第 139 段中任一段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。
141. 如第 107 段至第 140 段中任一段之嵌合受體，其中該等抗原結合域中之至少一個包含兩個單鏈可變片段(scFv)。
142. 如第 141 段之嵌合受體，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。
143. 如第 135 段至第 142 段中任一段之嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。

144. 如第 143 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。

145. 如第 141 段至第 144 段中任一段之嵌合受體，其中該等抗原結合域中之至少一個包含兩個單鏈可變片段(scFv)，且該兩個 scFv 各自結合至 FLT3 並且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

146. 如第 141 段至第 145 段中任一段之嵌合受體，其中該等抗原結合域中之至少一個包含兩個單鏈可變片段(scFv)，且該兩個 scFv 各自結合至 CD33 並且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

147. 如第 141 段至第 146 段中任一段之嵌合受體，其中該等抗原結合域中之至少一個包含兩個單鏈可變片段(scFv)，且該兩個 scFv 各自結合至 CLEC12A 並且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

148. 一種經分離之細胞，其包含如第 107 段至第 147 段中任一段之嵌合受體。

149. 如第 148 段之經分離之細胞，其中該細胞進一步包含額外嵌合受體，該額外嵌合受體包含抗原結合域。

150. 如第 149 段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體結合至選自由以下組成之群的抗原：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、FLT3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

151. 如第 150 段之經分離之細胞，其中該兩個嵌合受體各自結合至相異的抗原。
152. 如第 148 段至第 151 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為免疫反應細胞。
153. 如第 152 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體結合至該兩個抗原中之任一個皆能夠活化該免疫反應細胞。
154. 如第 152 段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體結合至其同源抗原能夠刺激該免疫反應細胞。
155. 如第 152 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體結合至該兩個抗原中之任一個及該額外嵌合受體結合至其同源抗原對於活化該免疫反應細胞而言為需要的。
156. 如第 152 段之經分離之細胞，其中該免疫反應細胞展現對針對該嵌合受體所結合之該兩個抗原中之任一個皆呈陽性且針對該額外嵌合受體所結合之抗原呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性與對僅針對單一抗原呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性相比程度更大。
157. 如第 149 段至第 156 段中任一段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。
158. 如第 157 段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體為 CAR。
159. 如第 157 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體為第一 CAR 且該額外嵌合受體為第二 CAR。
160. 如第 159 段之經分離之細胞，其中該第二 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154

細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。

161. 如第 160 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該一或多個細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之該一或多個細胞內信號傳導域不同。

162. 如第 161 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 及該第二 CAR 各自包含 CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域。

163. 如第 162 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 及該第二 CAR 各自進一步包含選自由以下組成之群的額外細胞內信號傳導域：CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。

164. 如第 163 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該額外細胞內信號傳導域與該第二 CAR 之該額外細胞內信號傳導域不同。

165. 如第 160 段至第 164 段中任一段之經分離之細胞，其中該第二 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

166. 如第 165 段之經分離之細胞，其中該第一 CAR 之該跨膜域與該第二 CAR 之該跨膜域不同。
167. 如第 143 段至第 166 段中任一段之經分離之細胞，其中該第二 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。
168. 如第 146 段至第 167 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域。
169. 如第 149 段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體為包含抗原結合域之抑制嵌合受體。
170. 如第 168 段或第 169 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。
171. 如第 168 段至第 170 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合不表現於腫瘤細胞上之抗原。
172. 如第 168 段至第 170 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原。
173. 如第 168 段至第 170 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。
174. 如第 171 段至第 173 段中任一段之經分離之細胞，其中該腫瘤細胞為急性骨髓性白血病(AML)細胞。
175. 如第 168 段至第 174 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體包含酶抑制域。

176. 如第 175 段之經分離之細胞，其中該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。

177. 如第 175 段或第 176 段之經分離之細胞，其中該酶抑制域包含酶催化域。

178. 如第 177 段之經分離之細胞，其中該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。

179. 如第 168 段至第 178 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。

180. 如第 179 段之經分離之細胞，其中該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。

181. 如第 168 段至第 180 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。

182. 如第 149 段至第 181 段中任一段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體及/或抑制嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。

183. 如第 149 段至第 181 段中任一段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體及/或抑制嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。

184. 如第 183 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體之該抗原結合域來源於抗 EMCN 抗體、抗 CALN1 抗體、抗 IL12RB2 抗體、抗 CDH26 抗體、抗 IL18R1 抗體、抗 SLC8A3 抗體、抗 ABCB1 抗體、抗 ATP9A 抗體、抗 CDCP1 抗體、抗 JAM2 抗體、抗 PCDH9 抗體、抗 TMEM200A 抗體、抗 ADGRL4 抗體、抗 ART4 抗體、抗 BACE2 抗體、抗 CALCRL 抗體、抗 LIFR 抗體、抗 MET 抗體、抗 MPZL2 抗體、抗 PTPRB 抗體或抗 WLS 抗體。

185. 如第 184 段之經分離之細胞，其中該抗 EMCN 抗體為選自由以下組成之群的單株抗體：CBFYE-0213、V.7.C7.1、L6H10、L4B1、L5F12 不、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8 及 L10F12。

186. 如第 183 段至第 185 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。

187. 如第 186 段之經分離之細胞，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。

188. 如第 187 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

189. 如第 186 段至第 188 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

190. 如第 168 段至第 189 段中任一段之經分離之細胞，其中該額外嵌合受體及/或抑制嵌合受體之該抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。

191. 如第 190 段之經分離之細胞，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。

192. 如第 182 段至第 191 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。

193. 如第 192 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。

194. 如第 146 段至第 189 段中任一段之經分離之細胞，其中各嵌合受體被重組表現。

195. 如第 146 段至第 194 段中任一段之經分離之細胞，其中各嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

196. 如第 146 段至第 195 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。

197. 如第 146 段至第 196 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為自體的。

198. 如第 146 段至第 196 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為同種異體的。

199. 一種抑制嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。

200. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 EMCN。

201. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 JAM2。

202. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 MS4A15。

203. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 C4BPA。
204. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 TRPM1。
205. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 SCTR。
206. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 SLC2A2。
207. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 KCNQ2。
208. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 PERP。
209. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 WLS。
210. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 FFAR2。
211. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 PTPRB。
212. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 NCKAP1。
213. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 MPZL2。
214. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 PLSCR4。
215. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 TMEM47。
216. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ADGRL4。
217. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 MET。
218. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 BACE2。
219. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ATP8B1。
220. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 LIFR。
221. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ART4。
222. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CALCRL。
223. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CNTNAP3。
224. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 PCDH9。
225. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 IL18R1。
226. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 SLC8A3。

227. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CDH26。
228. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 TMEM163。
229. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ABCA13。
230. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CACHD1。
231. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CYYR1。
232. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ABCB1。
233. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ADGRG6。
234. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 ATP9A。
235. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CALN1。
236. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 CDCP1。
237. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 IL12RB2。
238. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 SLC16A14。
239. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 TMEM136。
240. 如第 199 段之抑制嵌合受體，其中該抗原為 TMEM200A。
241. 如第 199 段至第 240 段中任一段之抑制嵌合受體，其中當表現於細胞上時該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。
242. 如第 199 段至第 241 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抗原不表現於腫瘤細胞上。
243. 如第 199 段至第 242 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抗原表現於非腫瘤細胞上。
244. 如第 243 段之抑制嵌合受體，其中該抗原表現於非腫瘤細胞上，該非腫瘤細胞來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

245. 如第 199 段至第 244 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抑制嵌合受體包含酶抑制域。
246. 如第 245 段之抑制嵌合受體，其中該酶抑制域當在免疫受體近端時抑制免疫受體活化。
247. 如第 245 段或第 246 段之抑制嵌合受體，其中該酶抑制域包含酶催化域。
248. 如第 247 段之抑制嵌合受體，其中該酶催化域來源於選自由以下組成之群的酶：CSK、SHP-1、PTEN、CD45、CD148、PTP-MEG1、PTP-PEST、c-CBL、CBL-b、PTPN22、LAR、PTPH1、SHIP-1 及 RasGAP。
249. 如第 199 段至第 248 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抑制嵌合受體進一步包含一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域。
250. 如第 249 段之抑制嵌合受體，其中該一或多個細胞內抑制輔助信號傳導域係選自由以下組成之群：PD-1、CTLA4、TIGIT、LAIR1、GRB-2、Dok-1、Dok-2、SLAP、LAG3、HAVR、BTLA、GITR 及 PD-L1。
251. 如第 199 段至第 250 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。
252. 如第 199 段至第 251 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。
253. 如第 252 段之抑制嵌合受體，其中該抗原結合域來源於抗 EMCN 抗體、抗 CALN1 抗體、抗 IL12RB2 抗體、抗 CDH26 抗體、抗 IL18R1 抗體、抗 SLC8A3 抗體、抗 ABCB1 抗體、抗 ATP9A 抗體、抗 CDCP1 抗體、抗 JAM2 抗體、抗 PCDH9 抗體、抗 TMEM200A 抗體、抗 ADGRL4 抗體、抗 ART4 抗體、抗 BACE2 抗體、抗 CALCRL 抗體、抗 LIFR 抗體、抗 MET 抗體、抗 MPZL2 抗體、抗 PTPRB 抗體或抗 WLS 抗體。

254. 如第 253 段之抑制嵌合受體，其中該抗 EMCN 抗體為選自由以下組成之群的單株抗體：CBFYE-0213、V.7.C7.1、L6H10、L4B1、L5F12、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8 及 L10F12。
255. 如第 252 段至第 254 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。
256. 如第 255 段之抑制嵌合受體，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。
257. 如第 256 段之抑制嵌合受體，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。
258. 如第 255 段至第 257 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。
259. 如第 199 段至第 258 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。
260. 如第 259 段之抑制嵌合受體，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。
261. 如第 251 段至第 260 段中任一段之抑制嵌合受體，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。
262. 如第 261 段之抑制嵌合受體，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。
263. 一種經分離之細胞，其包含如第 199 段至第 262 段中任一段之抑制嵌合受體。
264. 如第 263 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體被重組表現。

265. 如第 263 段或第 264 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

266. 如第 263 段至第 265 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞進一步包含嵌合受體，該嵌合受體包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：FLT3、CD33、CLEC12A、MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

267. 一種經分離之細胞，其包含：

(a) 抑制嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至第一抗原，其中該第一抗原係選自由以下組成之群：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A，且

(b) 嵌合受體，其包含一或多個細胞外抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由表 1 中所列出之抗原組成之群的抗原。

268. 一種經分離之細胞，其包含：

(a) 抑制嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，該細胞外抗原結合域結合至第一抗原，其中該第一抗原係選自由以下組成之群：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、

TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYHR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A，且

(b) 嵌合受體，其包含一或多個細胞外抗原結合域，其中各抗原結合域結合至選自由以下組成之群的抗原：FLT3、CD33、CLEC12A、MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70。

269. 如第 266 段至第 268 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。

270. 如第 269 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體為 CAR。

271. 如第 270 段之經分離之細胞，其中該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域。

272. 如第 270 段或第 271 段之經分離之細胞，其中該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

273. 如第 208 段至第 272 段中任一段之經分離之細胞，其中該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

274. 如第 266 段至第 273 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體及/或該嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。

275. 如第 266 段至第 273 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體及/或該嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)。

276. 如第 275 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體之該抗原結合域來源於抗 EMCN 抗體、抗 CALN1 抗體、抗 IL12RB2 抗體、抗 CDH26 抗體、抗 IL18R1 抗體、抗 SLC8A3 抗體、抗 ABCB1 抗體、抗 ATP9A 抗體、抗 CDCP1 抗體、抗 JAM2 抗體、抗 PCDH9 抗體、抗 TMEM200A 抗體、抗 ADGRL4 抗體、抗 ART4 抗體、抗 BACE2 抗體、抗 CALCRL 抗體、抗 LIFR 抗體、抗 MET 抗體、抗 MPZL2 抗體、抗 PTPRB 抗體或抗 WLS 抗體。

277. 如第 276 段之抑制嵌合受體，其中該抗 EMCN 抗體為選自由以下組成之群的單株抗體：CBFYE-0213、V.7.C7.1、L6H10、L4B1、L5F12、L10B5、L3F12、L6H3、L9H8 及 L10F12。

278. 如第 275 段至第 277 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。

279. 如第 278 段之經分離之細胞，其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開。

280. 如第 279 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

281. 如第 278 段至第 280 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。
282. 如第 266 段至第 281 段中任一段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體及/或該嵌合受體之該抗原結合域包含兩個單鏈可變片段(scFv)。
283. 如第 282 段之經分離之細胞，其中該兩個 scFv 各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。
284. 如第 274 段至第 283 段中任一段之經分離之細胞，其中該一或多個 scFv 各自由肽連接子隔開。
285. 如第 284 段之經分離之細胞，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。
286. 如第 267 段至第 285 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為免疫反應細胞。
287. 如第 286 段之經分離之細胞，其中該抑制嵌合受體結合至該第一抗原能夠抑制該免疫反應細胞。
288. 如第 286 段或第 287 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體結合至該第二抗原能夠活化該免疫反應細胞。
289. 如第 267 段至第 288 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體以低結合親和力結合至該第二抗原。
290. 如第 267 段至第 289 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體結合至該第二抗原之結合親和力低於該抑制嵌合受體結合至該第一抗原之結合親和力。

291. 如第 267 段至第 290 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。
292. 如第 266 段至第 291 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體被重組表現。
293. 如第 266 段至第 292 段中任一段之經分離之細胞，其中該嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。
294. 如第 263 段至第 293 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞。
295. 如第 263 段至第 294 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為自體的。
296. 如第 263 段至第 294 段中任一段之經分離之細胞，其中該細胞為同種異體的。
297. 一種經分離之核酸，其編碼如第 1 段至第 22 段中任一段之嵌合受體。
298. 一種經分離之核酸，其編碼如第 107 段至第 140 段中任一段之嵌合受體。
299. 一種經分離之核酸，其編碼如第 199 段至第 258 段中任一段之抑制嵌合受體。
300. 一種載體，其包含如第 297 段之核酸。
301. 如第 300 段之載體，其中該載體進一步包含如第 298 段之核酸。
302. 如第 300 段或第 301 段之載體，其中該載體進一步包含如第 299 段之核酸。
303. 一種載體，其包含如第 298 段之核酸。
304. 如第 303 段之載體，其中該載體進一步包含如第 299 段之核酸。
305. 一種載體，其包含如第 299 段之核酸。

306. 一種經基因修飾之細胞，其包含如第 297 段之核酸。
307. 如第 306 段之經基因修飾之細胞，其中該細胞進一步包含如第 298 段之核酸。
308. 如第 306 段或第 307 段之經基因修飾之細胞，其中該細胞進一步包含如第 299 段之核酸。
309. 一種經基因修飾之細胞，其包含如第 298 段之核酸。
310. 如第 309 段之經基因修飾之細胞，其中該細胞進一步包含如第 299 段之核酸。
311. 一種經基因修飾之細胞，其包含如第 299 段之核酸。
312. 一種經基因修飾之細胞，其包含如第 300 段至第 305 段中任一段之載體。
313. 一種治療有需要之個體的方法，該方法包括投與治療有效劑量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之經分離之細胞中之任一者。
314. 一種在個體中刺激對腫瘤細胞之細胞介導免疫反應的方法，該方法包括向患有腫瘤之個體投與治療有效劑量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之經分離之細胞中之任一者。
315. 一種在個體中提供抗腫瘤免疫性之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效劑量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之經分離之細胞中之任一者。
316. 一種減小個體之腫瘤負擔的方法，其包括向該個體投與有效量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之經分離之細胞中之任一者。
317. 如第 316 段之方法，其中該方法使腫瘤細胞之數目減少。

318. 如第 316 段之方法，其中該方法使腫瘤大小減小。
319. 如第 316 段之方法，其中該方法使腫瘤體積減小。
320. 如第 316 段之方法，其中該方法消除該個體之腫瘤。
321. 一種治療患有腫瘤之個體的方法，該方法包括投與治療有效劑量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之細胞中之任一者。
322. 一種治療或預防個體之骨髓病症的方法，其包括向該個體投與有效量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之經分離之細胞中之任一者。
323. 如第 322 段之方法，其中該骨髓病症為骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。
324. 如第 322 段之方法，其中該骨髓病症為急性骨髓性白血病(AML)。
325. 如第 321 段至第 324 段中任一段之方法，其中該方法減小或消除該個體之腫瘤負擔。
326. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之細胞及醫藥學上可接受之載劑、醫藥學上可接受之賦形劑或其組合。
327. 如第 326 段之醫藥組合物，其係用於治療及/或預防骨髓病症。
328. 一種用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包含如第 24 段至第 106 段、第 146 段至第 198 段、第 263 段至第 296 段或第 306 段至第 312 段中任一段之細胞。

329. 如第 328 段之套組，其中該套組進一步包括使用該細胞治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。
330. 一種用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包含如第 297 段至第 299 段中任一段之經分離之核酸。
331. 如第 330 段之套組，其中該套組進一步包括使用該核酸產生一或多種抗原特異性細胞以用於治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。
332. 一種用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包含如第 300 段至第 305 段中任一段之載體。
333. 如第 332 段之套組，其中該套組進一步包括使用該載體產生一或多種抗原特異性細胞以用於治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。
334. 一種治療及/或預防骨髓病症之方法，其包括投與有效量之至少一種結合至抗原之抗體，其中該抗原係選自由以下組成之群：MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9 及 SPNS3。
335. 如第 334 段之方法，其中該骨髓病症係選自由以下組成之群：骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。
336. 如第 335 段之方法，其中該骨髓病症為急性骨髓性白血病(AML)。
337. 如第 334 段至第 336 段中任一段之方法，其中該方法減小或消除該個體之腫瘤負擔。
338. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其中該 CAR 包含細胞外抗原結合域、一或多個細胞內信號傳導域、跨膜域及介於該抗原結合域與該跨膜域之間的時間區，其中該時間區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

339. 一種嵌合受體，其包含細胞外抗原結合域，其中該抗原結合域包含兩個或更多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)。

340. 如第 339 段之嵌合受體，其中該兩個或更多個抗體、抗體之抗原結合片段、F(ab)片段、F(ab')片段、單鏈可變片段(scFv)或單結構域抗體(sdAb)各自結合至相同抗原上之相異抗原決定基。

341. 如第 339 段或第 340 段之嵌合受體，其中該抗原結合域包含兩個或更多個單鏈可變片段(scFv)。

342. 如第 341 段之嵌合受體，其中該兩個或更多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)。

343. 如第 342 段之嵌合受體，其中各 VH 及 VL 係由肽連接子隔開。

344. 如第 343 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

345. 如第 341 段至第 344 段中任一段之嵌合受體，其中該兩個或更多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

346. 如第 341 段至第 345 段中任一段之嵌合受體，其中該兩個或更多個 scFv 各自由肽連接子隔開。

347. 如第 346 段之嵌合受體，其中該肽連接子包含 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。

348. 如第 339 段至第 347 段中任一段之嵌合受體，其中該嵌合受體為嵌合 T 細胞受體或嵌合抗原受體(CAR)。

349. 如第 348 段之嵌合受體，其中該嵌合受體為 CAR。

350. 如第 349 段之嵌合受體，其中該 CAR 包含一或多個細胞內信號傳導域，且該一或多個細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域、CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2 細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域及 MyD88 細胞內信號傳導域。

351. 如第 349 段或第 350 段之嵌合受體，其中該 CAR 包含跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域。

352. 如第 348 段至第 351 段中任一段之嵌合受體，其中該 CAR 包含間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

353. 一種經分離之細胞，其包含如第 339 段至第 352 段中任一段之嵌合受體。

354. 如第 353 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體被重組表現。

355. 如第 353 段或第 354 段之經分離之細胞，其中該嵌合受體係由載體或來自該細胞之基因組之所選基因座表現。

356. 一種醫藥組合物，其包含如第 353 段至第 355 段中任一段之經分離之細胞及醫藥學上可接受之載劑、醫藥學上可接受之賦形劑或其組合。

357. 一種經分離之核酸，其編碼如第 339 段至第 352 段中任一段之嵌合受體。

358. 一種載體，其包含如第 357 段之核酸。

359. 一種經基因修飾之細胞，其包含如第 357 段之核酸。

實例

【0568】 以下為本發明之方法及組合物之實例。應理解，鑒於本文中所提供之一般性描述，可實踐各種其他實施例。

【0569】 以下為用於進行本發明所主張之標的物之特定實施例的實例。該等實例僅出於說明目的而提供且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。已努力確保所使用之數字(例如，量、溫度等)的準確性，但固然應允許一定程度之實驗誤差及偏差。

實例 1：針對 AML 標靶之生物資訊篩檢

生物資訊篩檢分析

【0570】 針對與 AML 相關之潛在標靶對來自 AML 及正常造血樣品之微陣列資料、RNA-seq 資料及蛋白質組學資料以及來自脫靶組織之資料進行分析。微陣列資料集獲自 GEO，RNA-seq 資料集獲自癌症基因組圖譜(The Cancer Genome Atlas，TCGA)，且蛋白質組學資料集獲自人類蛋白質圖譜(Human Protein Atlas)及人類蛋白質組圖譜(Human Proteome Map)。起初針對與 AML 相關之基因及蛋白質標靶對各資料集進行分析。隨後對來自 AML 標靶之初始個別微陣列、RNA-seq 及蛋白質組學生物資訊學分析之資料進行比較，以提供精化 AML 標靶列表。在 AML 細胞株中經由抗體染色及流式細胞術且在原發性 AML 樣品中經由抗體染色及流式細胞術驗證推定 AML 標靶。分析所有資料以提供最終 AML 標靶列表。組合微陣列表現、RNA-seq 表現及 HPA 毒性之生物資訊學分析同時允許更穩定之途徑來鑑定及驗證 AML 抗原標靶。

【0571】 首先移除在初步分析中具有亞細胞定位 GO 註釋之基因。7806 個基因鑑定為膜或細胞表面局部化。接下來，移除與 AML 造血細胞相比表現於健康紅血球母細胞及 T 細胞中的基因。移除除骨髓、脾臟、淋巴結、蘭尾或扁桃體以外之組織中具有「支持」或「增強」高免疫組織化學蛋白表現之基因。接下

來基於 RNA-seq 表現資料，針對與非造血組織表現相比在 AML 組織中具有至少 2 倍基因表現之基因對基因進行陽性淘選。隨後在所有 AML 樣品中及 FLT3-ITD 亞群中以更嚴格之要求再次篩檢其餘標靶以移除在多個組織中具有中等表現之基因且僅保留推定 AML 基因中具有至少 4 倍增加之基因，如 RNA-seq 資料集中所示。隨後針對具有單株人類反應性流式細胞術抗體可用性、已知生物學及 LSC 表現之基因對其餘基因進行手動過濾。

實例 2：邏輯閘選策略

【0572】 隨後將**實例 1**中所鑑定之新穎 AML 抗原配對以進行 AND 及 NOT 閘選。

【0573】 移除根據 RNA-seq 或 HPA 資料庫具有重疊組織毒性之 AND 配對。可藉由具有至少兩個毒性組織之任何基因確定可與 NOT 標靶配對之潛在標靶。

【0574】 使用以下標準使用 TCGA RNAseq 資料庫確定 NOT 標靶：NOT 標靶在 AML 組織上具有低表現且在所要組織上具有高表現。

【0575】 藉由此策略確定之單一或「OR」閘選標靶包括 FLT3、MS4A3、CD33、CLEC12A、ADGRE2、SLC22A16、CD123/IL3RA、MLC1、SPNS3 及 GAPT。其他 AML 抗原描述於**表 1**中。AML 抗原之微陣列、RNA-seq 及蛋白表現資料示於**圖 1 至圖 25**中。

【0576】 藉由此策略確定之「AND/NOT」閘選標靶包括 LAT2、PIEZO1、CD38、EMB、CD131/CSF2RB、LILRA2、CD85H、SLC17A9、MYADM、CD300LF、CD244、CD93 及 CD117/c-Kit。

【0577】 配對「AND」閘選標靶描述於**表 3**中。

【0578】 藉由此策略確定之「NOT」閘選標靶包括 EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PEPR、WLS 及 FFAR。「NOT」

亦描述於表 2 中。NOT 抗原閘選標靶之微陣列、RNA-seq 及蛋白表現資料示於圖 26 至圖 34 中。

實例 3：表現 FLT3 嵌合抗原受體之 T 細胞

【0579】 對來自兩個不同供體之 T 細胞進行基因修飾以表現包含六個不同 FLT3 scFv 多肽之 CAR。CAR 亦包括 YFP 標籤作為報告基因。經由流式細胞術對各供體 T 細胞株中之 FLT3 CAR 表現進行定量，如藉由 YFP 報告標籤表現所確定。圖 35A 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個，來自供體 1 之表現 YFP 及 FLT3 CAR 之細胞%，圖 35B 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個，來自供體 1 之 YFP 陽性細胞之平均螢光強度。圖 35C 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個，來自供體 2 之表現 YFP 及 FLT3 CAR 之細胞%，圖 35D 顯示對於所測試之六個 FLT3 scFv 中之每一個，來自供體 2 之 YFP 陽性細胞之平均螢光強度。NV 象徵無載體且為陰性對照。

【0580】 接下來評定 FLT3 CAR T 細胞之活體外殺死活性。將 FLT3 CAR 與 AML 細胞株 MOLM13 以 1:1 比率混合；FLT3+表現細胞株 SEM 及 FLT3 陰性細胞株 K562 作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。

【0581】 如圖 36A 至圖 36D 中所示，來自兩個供體之 FLT3 CAR T 細胞殺死表現 FLT3 之細胞。圖 36A 及圖 36C 顯示殺死 SEM 細胞，圖 36B 及圖 36D 顯示殺死 MOLM13 細胞。圖 36A 及圖 36B 為來自供體 1 之 T 細胞，圖 36C 及圖 36D 為來自供體 2 之 T 細胞。

【0582】 亦經由 ELISA 對 FLT3 CAR T 細胞在與 SEM 或 MOLM13 細胞一起培育之後的細胞介素分泌進行定量(圖 37A 至圖 37F 及圖 38A 至圖 38F)。圖 37A 至圖 37C 顯示與 SEM 細胞一起培育之後，來自供體 1 之各 FLT3 CAR T 細胞株中所誘導之 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 分泌。圖 37D 至圖 37F 顯示與 SEM 細胞一起

培育之後，來自供體 2 之各 FLT3 CAR T 細胞株中所誘導之 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 分泌。圖 38A 至圖 38C 顯示與 MOLM13 細胞一起培育之後，來自供體 1 之各 FLT3 CAR T 細胞株中所誘導之 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 分泌。圖 38D 至圖 38F 顯示與 MOLM13 細胞一起培育之後，來自供體 2 之各 FLT3 CAR T 細胞株中所誘導之 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 分泌。

實例 4：表現 FLT3 嵌合抗原受體之 T 細胞的活體內表徵

【0583】 接下來，在鼠類模型中活體內表徵實例 3 中所產生之 FLT3 CAR T 細胞。將表現 FLT3 之患者來源之腫瘤細胞(諸如 MOLM13 及 MV411)異種移植至小鼠體內。隨後將 FLT3 CAR T 細胞輸注至異種移植小鼠中。在實驗過程中抽取血液，並且在時程結束時收集脾臟、骨髓及外周血。使用未經處理之小鼠作為對照。與未經處理之小鼠相比，在經 FLT3 CAR T 細胞處理之小鼠中，輸注 FLT3 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 5：表現 FLT3 嵌合抗原受體及 EMCN 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0584】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 FLT3 之 CAR 及識別非 AML 抗原 EMCN (內皮黏蛋白)之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 FLT3 抗原之細胞一起培育，並經由如實例 3 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 FLT3 CAR 與 AML 細胞株 MOLM13 以 1:1 比率混合；FLT3+表現細胞株 SEM 或 FLT3 陰性細胞株 K562 作為對照。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 FLT3 CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於表現 FLT3 之細胞而產生效應細胞介素。

【0585】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 EMCN 抗原之細胞及表現同源 FLT3 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 FLT3 抗原之細胞被殺死，而僅表現 EMCN 抗原之細胞未被殺死。

【0586】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 FLT3 及 EMCN CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 FLT3 及 EMCN CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 6：表現 FLT3 嵌合抗原受體及 JAM2 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0587】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 FLT3 之 CAR 及識別非 AML 抗原 JAM2 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 FLT3 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 FLT3 CAR 與 AML 細胞株 MOLM13 以 1:1 比率混合；FLT3+表現細胞株 SEM 或 FLT3 陰性細胞株 K562 作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 FLT3 CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 FLT3 抗原而產生效應細胞介素。

【0588】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 JAM2 抗原之細胞及表現同源 FLT3 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 FLT3 抗原之細胞被殺死，而僅表現 JAM2 抗原之細胞未被殺死。

【0589】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 FLT3 及 JAM2 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 FLT3 及 JAM2 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 7：表現 CLEC12A 嵌合抗原受體及 MS4A15 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0590】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 CLEC12A 之 CAR 及識別非 AML 抗原 MS4A15 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 CLEC12A 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 CLEC12A CAR

與表現 CLEC12A 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；MS4A15+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 CLEC12A CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 CLEC12A 抗原而產生效應細胞介素。

【0591】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 CLEC12A 抗原之細胞及表現同源 MS4A15 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 CLEC12A 抗原之細胞被殺死，而僅表現 MS4A15 抗原之細胞未被殺死。

【0592】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 CLEC12A 及 MS4A15 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 CLEC12A 及 MS4A15 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 8：表現 CLEC12A 嵌合抗原受體及 SLC34A2 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0593】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 CLEC12A 之 CAR 及識別非 AML 抗原 SLC34A2 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 CLEC12A 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 CLEC12A CAR 與表現 CLEC12A 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；SLC34A2+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 CLEC12A CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 CLEC12A 抗原而產生效應細胞介素。

【0594】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 CLEC12A 抗原之細胞及表現同源 SLC34A2 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素

產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 CLEC12A 抗原之細胞被殺死，而僅表現 SLC34A2 抗原之細胞未被殺死。

【0595】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 CLEC12A 及 SLC34A2 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 CLEC12A 及 SLC34A2 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 9：表現 IL1RAP 嵌合抗原受體及 SLC2A2 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0596】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 IL1RAP 之 CAR 及識別非 AML 抗原 SLC2A2 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 IL1RAP 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 IL1RAP CAR 與表現 IL1RAP 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；SLC2A2+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 IL1RAP CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 IL1RAP 抗原而產生效應細胞介素。

【0597】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 IL1RAP 抗原之細胞及表現同源 SLC2A2 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 IL1RAP 抗原之細胞被殺死，而僅表現 SLC2A2 抗原之細胞未被殺死。

【0598】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 IL1RAP 及 SLC2A2 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 IL1RAP 及 SLC2A2 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 10：表現 CD33 嵌合抗原受體及 TRPM1 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0599】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 CD33 之 CAR 及識別非 AML 抗原 TRPM1 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細

胞與表現同源 CD33 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 CD33 CAR 與表現 CD33 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；TRPM1+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 CD33 CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 CD33 抗原而產生效應細胞介素。

【0600】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 CD33 抗原之細胞及表現同源 TRPM1 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 CD33 抗原之細胞被殺死，而僅表現 TRPM1 抗原之細胞未被殺死。

【0601】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 CD33 及 TRPM1 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 CD33 及 TRPM1 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 11：表現 SLC22A16 嵌合抗原受體及 SCTR 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0602】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 SLC22A16 之 CAR 及識別非 AML 抗原 SCTR 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 SLC22A16 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 SLC22A16 CAR 與表現 SLC22A16 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；SCTR+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 SLC22A16 CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 SLC22A16 抗原而產生效應細胞介素。

【0603】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 SLC22A16 抗原之細胞及表現同源 SCTR 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 SLC22A16 抗原之細胞被殺死，而僅表現 SCTR 抗原之細胞未被殺死。

【0604】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 SLC22A16 及 SCTR CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 SLC22A16 及 SCTR CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 12：表現 PIEZO1 嵌合抗原受體及 KCNQ2 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0605】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 PIEZO1 之 CAR 及識別非 AML 抗原 KCNQ2 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 PIEZO16 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 PIEZO1 CAR 與表現 PIEZO1 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；KCNQ2+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 PIEZO1 CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 PIEZO1 抗原而產生效應細胞介素。

【0606】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 PIEZO1 抗原之細胞及表現同源 KCNQ2 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 PIEZO1 抗原之細胞被殺死，而僅表現 KCNQ2 抗原之細胞未被殺死。

【0607】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 PIEZO1 及 KCNQ2 CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 PIEZO1 及 KCNQ2 CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 13：表現 IL3RA 嵌合抗原受體及 PERP 嵌合抑制受體之 T 細胞

【0608】 對 T 細胞進行基因修飾以表現識別 AML 抗原 IL3RA 之 CAR 及識別非 AML 抗原 PERP 之抑制 CAR。為了證實雙重修飾 T 細胞具功能性，將 T 細胞與表現同源 IL3RA 抗原之細胞一起培育，並經由如**實例 3** 中所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。簡而言之，將 IL3RA CAR 與表現 IL3RA 之 AML 細胞株以 1:1 比率混合；PERP+表現細胞株或陰性細胞株作為對照。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。表現 IL3RA CAR 之雙重修飾 T 細胞增殖並響應於單獨 IL3RA 抗原而產生效應細胞介素。

【0609】 接下來，將雙重修飾 T 細胞與表現同源 IL3RA 抗原之細胞及表現同源 PERP 抗原之細胞一起共培育。經由如以上所描述之殺死及細胞介素產生分析來表徵 T 細胞活化。僅表現同源 IL3RA 抗原之細胞被殺死，而僅表現 PERP 抗原之細胞未被殺死。

【0610】 亦如**實例 4** 中所描述在活體內表徵雙重修飾 IL3RA 及 PERP CAR T 細胞。與未經處理之小鼠相比，在經處理之小鼠中，輸注 IL3RA 及 PERP CAR T 細胞減少異種移植之腫瘤細胞負擔及生長。

實例 14：AML 細胞中之 FLT3、CD33 及 CLEC12A 表現

材料及方法

【0611】 生物資訊分析鑑定 FLT3、CD33 及 CLEC12A 高度表現於 AML 中。藉由自 NCBI GEO 下載並標準化 >1100 名 AML 患者來源之健康造血細胞樣品來構築微陣列資料庫。使用此資料庫，選擇性地鑑定 AML 細胞中與健康造血細胞相比具有高轉錄表現之基因。

【0612】 使用流式細胞術分析 AML 細胞之細胞表面上之 FLT3、CD33 及 CLEC12A 蛋白水準證實生物資訊表現結果。在冰上將冷凍保存之 AML 患者來源之骨髓單核細胞(BMMC)、外周血單核細胞(PBMC)以及健康 BMMC 及 PBMC

(作為對照)解凍，隨後用識別人類 FLT3、CD33 及 CLEC12A 蛋白之抗體染色。洗滌細胞，染色以區分活/死細胞，並且使用 Cytotflex 流式細胞儀及 FlowJo 軟體進行分析。

結果

【0613】 與健康造血細胞相比，FLT3、CD33 及 CLEC12A 高度表現於 AML 患者樣品中。**圖 39** 顯示含有 >1100 個健康及 AML 患者樣品之基於微陣列之基因表現資料庫之熱圖。按自上至下之順序，細胞群體為：AML-5/7(q)、AML-9q、AML+8、AML abn(3q)、AML 母細胞、AML BMMC NK、AML 複合物、AML flt3 itd MUT、AML itd(16)、AML inv(16)/t(16;16)、AML LPC (白血病祖細胞)、AML LSC (白血病幹細胞)、AML MDS-7(q)、AML MDS-Y、AML MDS 複合物、AML NK、AML PBMC NK、AML t(11q23)、AML t(15;17)、AML t(6;9)、AML t(8;21)、B 細胞、B 初始細胞、桿狀核細胞、CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD8+ T 中央細胞、CD8+ T 效應細胞、CD8+ T 初始細胞、CMP (普通骨髓祖細胞)、早期 PM (早期前骨髓細胞)、紅血球母細胞、GMP (顆粒球巨噬細胞祖細胞)、H UB (健康臍帶血)、H WBM (健康全骨髓)、HSC (造血幹細胞)、晚期 PM (晚期前骨髓細胞)、LMPP (淋巴引發之多潛能祖細胞)、MEP (巨核細胞紅細胞祖細胞)、MM (後髓細胞)、單核細胞、MPP (多潛能祖細胞)、MY (骨髓細胞)、嗜中性細胞、PM (前骨髓細胞)、PMN (多形核細胞)、前 B 細胞、祖 B 細胞。

【0614】 所指示之初級細胞及細胞株中 FLT3、CD33 及 CLEC12A 之平均標準化表現(log2 表現標度)亦示於**表 4** 中。括弧中之數字指示每組樣品數目。

表 4	
AML 樣品	

基因符號		AML +8 [19]	AML -5/7(q) [28]	AML -9q [6]	AML BMMC NK [399]	AML 母細胞[21]	AML 複合物[58]	AML LPC [23]	AML LSC [28]	AML NK [9]	AML P BMC NK [32]	AML abn(3q) [2]	AML flt3 itd MUT [1]	AML idt(16) [33]	AML inv(16)/t(16;16) [28]	AML t(11q23) [48]	AML t(15;17) [58]	AML t(6;9) [6]	AML t(8;21) [77]
FLT3		10.0	10.3	9.7	9.6	9.1	8.8	9.8	10.3	9.7	9.3	9.8	10.5	9.9	9.7	9.8	9.6	10.5	9.8
CD33		8.4	8.1	8.5	9.0	8.5	8.5	8.4	8.5	8.6	9.0	9.1	9.5	9.0	9.1	9.2	9.3	8.9	7.9
CLEC12A		7.4	7.5	8.4	8.6	9.3	7.4	8.9	7.6	6.8	7.9	8.1	9.0	8.9	9.2	8.2	7.7	8.3	9.2
健康造血細胞																			
	造血幹細胞(HSC) [22]		淋巴引發之多潛能祖細胞(LMPP) [7]	晚期前骨髓細胞(Late PM) [3]	巨核細胞紅細胞祖細胞(MEP) [15]	後髓細胞(MM) [3]	多潛能祖細胞(MPP) [17]	骨髓細胞(MY) [4]	單核細胞[8]	嗜中性細胞[3]	前骨髓細胞(PM) [2]	多形核細胞(PMN) [3]	前 B 細胞[2]	祖 B 細胞[2]	普通骨髓祖細胞(CMP) [16]	早期前骨髓細胞(Early PM) [3]	紅血球母細胞[7]	顆粒球巨噬細胞祖細胞(GMP) [18]	健康臍帶血(HUB) [3]
FLT3		10.0	9.9	7.3	6.0	4.1	9.4	5.8	6.5	5.3	7.6	4.6	7.0	8.9	7.9	8.7	4.7	9.6	9.8
CD33		7.2	8.1	7.9	5.8	7.7	7.1	8.5	10.0	6.6	9.1	6.6	9.4	6.3	7.4	8.0	5.2	8.2	8.0
CLEC12A		4.7	8.3	11.1	5.7	12.0	5.6	11.0	10.6	8.4	10.4	9.0	9.3	5.7	7.6	10.6	4.6	8.6	4.7
	健康全骨髓(H WBM) [74]		B 細胞[4]	B 初始細胞[2]	桿狀核細胞[4]	CD4 T 細胞[3]	CD8 T 細胞[6]	CD8 T 中央細胞[3]	CD8 T 效應細胞[8]	CD8 T 初始細胞[4]	健康全骨髓(H WBM) [74]	B 細胞[4]	B 初始細胞[2]	桿狀核細胞[4]	CD4 T 細胞[3]	CD8 T 細胞[6]	CD8 T 中央細胞[3]	CD8 T 效應細胞[8]	CD8 T 初始細胞[4]
FLT3		6.7	5.2	5.4	4.3	5.4	5.3	5.3	5.4	5.7	6.7	5.2	5.4	4.3	5.4	5.3	5.3	5.4	5.7
CD33		8.6	6.2	5.4	6.4	7.4	6.0	6.1	6.5	6.6	8.6	6.2	5.4	6.4	7.4	6.0	6.1	6.5	6.6
CLEC12A		9.7	5.7	5.6	11.7	7.2	4.9	4.7	4.6	4.7	9.7	5.7	5.6	11.7	7.2	4.9	4.7	4.6	4.7
內皮細胞																			

	人類主動脈內皮細胞(HAEC) [2]	人類冠狀動脈內皮細胞(HCAEC) [2]	人類微血管內皮細胞(HMVEC)_qui [3]	人類臍動脈內皮細胞(HUAEC) [5]	人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC) [5]	人類肺動脈內皮細胞(PAEC) [6]	肺微血管內皮細胞(PMVEC) [6]	人類臍動脈內皮細胞(HUAEC)_新鮮[4]	人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC)_新鮮[4]	人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC)_初級[2]								
FLT3	4.4	4.6	4.4	4.4	5.1	4.6	4.6	4.3	4.7	4.9								
CD33	5.6	5.4	5.6	5.7	6.0	5.2	5.5	5.5	5.6	5.4								
CLEC12A	4.6	4.5	4.1	3.9	4.3	4.3	4.2	4.1	4.1	4.4								

【0615】 對 4 個代表性 AML 患者骨髓單核細胞(BMMC)樣品之流式細胞術分析顯示大多數 AML 母細胞表現 FLT3 及/或 CD33 蛋白(資料未顯示)。因而，FLT3 「OR」 CD33 邏輯閘選 CAR 可廣泛靶向 AML 母細胞群體。對 4 個代表性 AML 患者骨髓單核細胞(BMMC)樣品之流式細胞術分析顯示大多數 AML 母細胞表現 FLT3 及/或 CLEC12A 蛋白(資料未顯示)。因而，FLT3 「OR」 CLEC12A 邏輯閘選 CAR 可廣泛靶向 AML 母細胞群體。對 2 個代表性 AML 患者骨髓單核細胞(BMMC)樣品之流式細胞術分析顯示大多數 AML 白血病幹細胞(LSC)增濃群體表現 FLT3 或 FLT3 及 CD33 蛋白。因而，FLT3 「OR」 CD33 邏輯閘選 CAR 標靶可靶向 AML LSC 增濃群體。

實例 15：FLT3 CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

細胞表面表現

【0616】 藉由流式細胞術確定 FLT3 在 MOLM-13、THP-1 及 SEM 細胞中之細胞表面表現。用人類 FLT3 抗體(與 PE-Cy7 結合，純系：BV10A4H2；Biolegend)對細胞進行染色。使用同型對照作為背景抗體染色之陰性對照。確定陰性群體與 FLT3+群體之間的比率，證實 MOLM-13、THP-1 及 SEM 皆穩定 FLT3 受體。

T 細胞分析

【0617】 對來自供體 1 之 T 細胞進行基因修飾以表現具有三個不同 FLT3 scFv 多肽之 CAR。所使用之 FLT3 scFv 為 ml0006、NC7 (SB00819) 及 D4-3 (SB00816)。CAR 具有 CD8 信號序列、CD8 鉸鏈、CD8 跨膜域、4-1BB 共刺激域及 CD3 ζ 信號傳導域。各自亦在 C 末端上具有 YFP 標籤。

【0618】 自 PBMC 分離初級 T 細胞並冷凍。將 T 細胞解凍並且用人類 T 活化子 CD3/CD28 Dynabeads 活化，且在含 IL-2 之 CTS OpTmizer T 細胞擴增培養基中培養隔夜。接下來，用含有所選 CAR 載體之 CAR 慢病毒轉導 T 細胞。經由抗體染色及流式細胞術評定 CAR 表現。在轉導之後第 9 天，共培養 T 細胞及靶細胞以進行細胞毒性分析(ET 比率：1:1，96 孔板，200 μ l 總培養基體積)。用 CellTrace 紫染料對靶細胞進行染色以便與 T 細胞區分。

【0619】 對於細胞介素產生分析，在共培養 5 或 18 小時之後收集上清液，並且儲存在 -80 度下以用於 Luminex 分析。

【0620】 對於細胞毒性分析，在培育 18 至 20 小時之後收集細胞，並且用碘化丙啶細胞生存力染料進行染色以區分活/死的靶細胞。藉由流式細胞術評定細胞毒性且藉由 FlowJo 分析資料。將細胞毒性活性相對於無病毒 T 細胞對照進行標準化。在某些情況下，亦用 K562 細胞毒性對照對資料進行標準化。

【0621】 所產生之 D4-3 (SB00816) 及 NC7 (SB00819) FLT3 CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 5 中。

表 5		
SEQ ID NO	名稱	序列
153	CD8ss_FL T3(D4-3)_CD8 鉸鏈_CD8_TM_41BB_ICD_CD3z_YFP	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVM TQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQSLLHSNGY NYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARVVA AAVADYWGQGLVTVSSTTPAPR PPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD

	SB00816	KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGTG MVSKEELFTGVVPILEVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLP VPWPTLVTTGLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKT RAEVKFEGLTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKA NFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALSKDPNEKRDHM VLEFVTAAGITLGMDELYK
154	CD8ss_FL T3(D4-3) _CD8 錠鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB00816	ACAAAAATTTCAAGGTCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTACA GTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGT GCTCGCGTGGTCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCCAGGGTACACTTGT GACGGTAAGCAGCACCACGACGCCGGCGCCCCGGCCTCCCACCCCGCACCAA CGATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCC GGAGGTGCAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATG GGCCCCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTGTTTGTCTTTTGTCACTGGTGATTACGAA GCGCGGTGCAAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCCTG TCCAAACAACCTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTCCAGAGGAAGA GGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCA GCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAG GGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGA GGAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAA AAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAG GAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAG GATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGG CACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCCGGGGTGGTGCCCATCC TGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGA GGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCA CCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGC CTcCAGTGCTTCGCCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAG TCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGA CGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGGCGACACCCTGGTG AACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGG GGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGAC AAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCCTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGAC GGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAG CAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCG CCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG
155	CD8ss_FL T3(NC7)_C D8 錠鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP SB00819	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCATFALFGFREQA FDIWGQGT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIA LQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDLGYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGTGMVSKGEELF TGVVPILEVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTL GYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRA EVKFEGLT LVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDG GVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALSKDPNEKRDHMVLEFVTAAGI TLGMDELYK
156	CD8ss_FL T3(NC7)_C D8 錠鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z _YFP 核苷酸	CAGAAACCTGGGAAAGCGCCGAAGCTCCTTATCTATGCTGCCAGCTCTTTGCA AAGCGGTGTGCCCTCACGGTTCTCCGGTAGTGGGTCCGGGACCGACTTCACTTT GACCATCAGCAGCCTTCAGCCAGAGGATCTTGCCACTTATTACTGCCAGCAAT CTTATAGCACACCGTTTACATTCGGTCCAGGCACAAAGGTAGACATTAAGACC ACGACGCCGGCGCCCCGGCCTCCCACCCCGCACCAACGATAGCCCTTCAGCC CTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCCGGAGGTGCAGTCCATA CGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGT ACTTGCGGTGTGTTTGTCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAA ACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAGA AGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAA CTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCA AAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGC

		TCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGA AAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGA AGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCAC GACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCT TCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCA AGGGCGAGGAGCTGTTACCCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCGAGCTGGACGGC GACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGGCGAGGGCGATGCCA CCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTG CCCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCCCCG TACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGG CTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCC GCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAA GGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTAC AACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCA TCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGGCGTGCAGCTC GCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCC CGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC GGCATGGACGAGCTGTACAAG
--	--	---

【0622】 評定 FLT3 CAR T 細胞之活體外殺死活性。將具有 NC7 或 D4-3 FLT3 scFv 之 FLT3 CAR 與 MOLM-13、THP-1 或 SEM 細胞按 1:1 比率混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。經由流式細胞術評定殺死效率。藉由將對 FLT3 陰性 K562 細胞株之殺死標準化來計算最終殺死效率。亦進行劑量反應分析。將 NC7 FLT3 CAR 與 MOLM-13 細胞以增加之效應細胞:靶細胞比率(1:9、1:3、1:1、3:1 及 9:1 E:T 比率)混合，且如先前所描述經由流式細胞術評定殺死效率百分比。

【0623】 評定 FLT3 CAR T 細胞之活體外細胞介素產生。將所有三個 FLT3 CAR (ml006、NC7 及 D4-3)分別以 1:1 比率與 AML 細胞株 MOML-13、MOLM-14 或 Eol 1 混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，並收集上清液以供使用 Luminex 多路分析進行細胞介素定量。在所有情況下，將細胞介素水準與未工程化 T 細胞陰性對照之水準相比較。

結果

【0624】 NC7 (SB00819)及 D4-3 (SB00816) FLT3 CAR T 細胞對人類白血病細胞株 MOLM-13、THP-1 及 SEM 顯示有效細胞毒性活性。圖 40A 示出顯示白血病細胞株中之 FLT3 蛋白表現(x 軸)的流式細胞術直方圖。兩個 FLT3 CAR T 細

胞殺死 MOLM-13 及 THP-1 人類白血病細胞(E:T 比率 1:1)以及表現 FLT3 之 SEM 細胞(圖 40B)。

【0625】 圖 40C 顯示 MOLM-13 AML 細胞之劑量依賴性 FLT3 CAR T 細胞殺死。當 FLT3 T 細胞(E, 效應細胞)之比率與 MOLM-13 細胞(T, 靶細胞)相比增加時, 殺死百分比增加。因而, FLT3 CAR T 細胞對人類白血病細胞顯示有效活體外殺死活性。

【0626】 另外, 當與不同的表現 FLT3 之 AML 細胞株一起培育時, 三種 FLT3 CAR T 細胞中有兩種分泌細胞介素。當與 MOLM-14 細胞(圖 41A)、MOLM-13 細胞(圖 41B)及 Eo1 1 細胞(圖 41C)一起培育時, NC7 FLT3 CAR 及 D4-3 FLT3 CAR 二者皆分泌 TNF α 、IFN- γ 及 IL-2。因而, FLT3 CAR T 細胞對各種人類 AML 腫瘤細胞株顯示有效反應性。

實例 16 : CD33 CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

細胞表面表現

【0627】 使用流式細胞術證實 MOLM-13、MV4-11 及 THP-1 細胞中之 CD33 受體表現。使用同型對照作為背景抗體染色之陰性對照, 且用人類 CD33 抗體(與 BV421 結合, 純系: WM53; Biolegend)對細胞進行染色, 並確定陰性群體與 CD33+ 群體之間的比率。

T 細胞分析

【0628】 對來自供體 1 之 T 細胞進行基因修飾以表現具有兩個不同 CD33 scFv 多肽之 CAR。所使用之 CD33 scFv 來源於 hu195 (林妥珠單抗)及 Mylo (吉妥珠單抗) CD33 抗體。CAR 具有 IgK 信號序列、FLAG 標籤、CD28 鉸鏈、CD28 跨膜域、CD28 細胞內共刺激域及 CD3 ζ 信號傳導域。所產生之 hu195 及 Mylo CD33 CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 6 中。

表 6		
SEQ ID NO	名稱	序列
157	IgKss_Flag_CD33(hu195)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01052	METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATI TADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSSGGGGSSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYYCQQSKEVPWTFG QGTKVEIKSGAAAEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYA PPRDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
158	IgKss_Flag_CD33(hu195)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01052	ATGGAAACGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCT CAGGTTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCA CTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCA TCACCGCCGACGAGAGCACAAACACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCAGACCCGCCATGGAT TATTGGGGACAGGGCACCTGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGATATCCAGATGACACAGAGCCC CAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGACAACACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCCTGA CAATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGGACATTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGC GGAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTGATAAAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCC CTTTTCCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTGGAGTGCTTGGCGTGTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGG AGCAAACGATCTCGCCTCCTCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTC GCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGA AGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAA AGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAG GATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC
159	IgKss_Flag_CD33(Mylo)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01056	METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKNRATLTV DNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGLTVTVSSGGGGSSGGGGSSGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRVITICRASESLDNYGIRFLTWQKPGKAPKL LMYAASNQGSVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTSSGAAAEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWV LVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
160	IgKss_Flag_CD33(Mylo)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01056	ATGGAAACGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAGTACCGGCGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCT GAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCATCACCGACAGCAACATCCA CTGGGTCCGACAGGCTCCAGGCCAGTCTCTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCTACAACGGCGGCACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGAACCGGGCCACACT GACCGTGGACAACCCTACCAATACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGCGG

ICD_CD3 z SB01056	AGCGAGGACACCGCCTTTTACTACTGCGTGAACGGCAACCCCTGGCTGGCCTA TTGGGGACAGGGAACACTGGTCACAGTGTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGT GGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGATATTCAGCTGACACAGAGCCCA GCACACTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAG CGAGAGCCTGGACAACACTACGGCATCAGATTTCTGACCTGGTTCCAGCAGAAG CCCGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATGTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCG GAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACA ATCTCTAGCCTCCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAA AGAGGTGCCCTGGTCCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAGTGAAGCGGACT AGCTCCGGAGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAA TGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTTCATGTAAAAGGGAAGCATCTTTGTCCTT CTCCCCTTTTCCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTG GAGTGCCTGCGTGTTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGG TCAGGAGCAAACGATCTCGCCTCCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCCT CGCAGACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAG ACTTCGCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACC AGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGC AGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATG GGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTT CAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAA CGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTA CGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC
-------------------------	---

【0629】 評定 CD33 CAR T 細胞之活體外殺死活性。將具有 hu195 (SB01052) 或 Mylo (SB01056) CD33 scFv 之 CD33 CAR 與 MOLM-13、MV4-11 或 THP-1 細胞以 1:1 比率混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用未經修飾之 T 細胞作為陰性對照。亦對 MOLM-13 及 MV4-11 細胞株中之 CD33 CAR 進行劑量反應分析。將 CD33 CAR 與 MOLM-13 或 MV4-11 細胞以增加之效應細胞:靶細胞比率(1:3、1:2、1:1、2:1 及 3:1 E:T 比率)混合，且如先前所描述經由流式細胞術評定殺死效率百分比。藉由將對 CD33 陰性 K562 細胞株之殺死標準化來計算最終殺死效率。

【0630】 評定 CD33 CAR T 細胞之活體外細胞介素產生。將兩個 CD33 CAR 分別以 1:1 比率與 AML 細胞株 MOML-13、MOLM-14 或 Eo1 1 混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，並收集上清液以供使用 Luminex 多路分析進行細胞介素定量。在所有情況下，將細胞介素水準與未工程化 T 細胞陰性對照之水準相比較。

結果

【0631】 CD33 CAR T 細胞在活體外對多個人類急性骨髓性白血病(AML)細胞株顯示有效細胞毒性活性。圖 42A 示出顯示 AML 細胞株 MOLM-13、MV4-11 及 THP-1 中之 CD33 蛋白表現之細胞表面表現的流式細胞術直方圖。圖 42B 顯示兩種不同 CD33 CAR T 細胞在活體外共培養細胞毒性分析中殺死人類 AML 細胞。另外，兩種 CD33 抗體皆以劑量依賴性方式誘導細胞毒性(圖 42C)。活體外細胞毒性分析顯示在較高效應細胞:靶細胞(E:T)比率下，MOLM-13 及 MV4-11 AML 細胞株之 CD33 CAR T 細胞殺死增加。

【0632】 CD33 CAR T 細胞對多個 AML 腫瘤細胞株顯示有效反應性。CD33 CAR T 細胞在與人類急性骨髓性白血病(AML)細胞株一起共培養時顯示有效細胞介素分泌(IL-2、IFN- γ 、TNF- α)，如藉由 Luminex 分析所偵測。圖 43A 顯示兩種不同 CD33 CAR T 細胞(SB01052 及 SB01056)在與 MOLM-13 細胞一起培育之後分泌 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 。圖 43B 顯示兩種不同 CD33 CAR T 細胞(SB01052 及 SB01056)在與 MV4-11 AML 細胞一起培育之後分泌 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 。圖 43C 顯示兩種不同 CD33 CAR T 細胞(SB01052 及 SB01056)在與 THP-1 AML 細胞一起培育之後分泌 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 。

實例 17：CLEC12A CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

細胞表面表現

【0633】 藉由流式細胞術使用 PE 抗人類 CD371 (CLEC12A) 抗體 (BioLegend，純系 50C1)測定 CLEC12A 在各個 AML、白血病或淋巴瘤細胞株 (U937、THP-1、HL-60、MV-14、MOLM-14、MOLM-13、Nalm6、Raji、K562 及 SEM)中之表現，且測定陰性群體與 CLEC12A+群體之間的比率。

T 細胞分析

【0634】 對來自供體 1 之 T 細胞進行基因修飾以表現具有三個不同 CLEC12A scFv 多肽之 CAR。所使用之 CLEC12A scFv 為純系 357、378 及 161。CAR 具有 CD8 信號序列(CD8ss)、CD8 鉸鏈、CD8 跨膜域、細胞內 CD3 ζ 信號傳導域及 4-1BB 共刺激域(4-1BB co-stim)。YFP 標籤融合至 CD3 ζ 信號傳導域之 C 末端。所產生之 CLEC12A CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 7 中。

表 7		
SEQ ID NO	名稱	序列
162	CD8ss_ Clec12 A(357) CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVVSGGSISSSNWWS WVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPDYNPSLKSRTISVDKSRNQFSLKLSSVTAADTAVY YCAKVSTGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGD VTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS QPEDFATYYCQQSYSTPPTFGPGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL STATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSG EGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLG YGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYL SYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*
163	CD8ss_ Clec12 A(357) CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 1	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGC CAGGCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGT GGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCT ATCATAGTGGGAGCCCCGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAGGAACCAAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAGGTTAGTACTGGTGGTTTCTTTGACTACTG GGGGCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGG TGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT GCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGAT CTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCCCAGGGACCAA GGTGGAGATCAAAACCACGACGCGCGCCCCGGCCTCCACCCCCGCACCAAC GATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCCGGA GGTGCAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATGGGCCC CCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGCGGT CGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCCTGTCCAAACAA CTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTTCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCT GTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAG GCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATG TGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGG AAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAA GCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTAC ATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGC GAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA AGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTCCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCAC ATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC

		GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTT CGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGA GGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACAGCCACAACGT CTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCG CCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACAC CCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAG TCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGT TCGTGACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA
164	CD8ss_ Clec12 A(378)_ CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 2	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWS WVRQPPGKLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGD VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LPEDFATYQCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDR RGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQGL STATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSG EGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYL SYQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYK*
165	CD8ss_ Clec12 A(378)_ CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 2	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGC CAGGCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGT GGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCT ATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGTCGTCTTCTGGTGGTTTCTTTGACTACTG GGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGG TGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT GCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGAT CTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAGATCAAACCACGACGCCGGCGCCCCGGCCTCCCACCCCCGCACCAAC GATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCCGGA GGTGCAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATGGGCC CCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGCGGT CGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCCTGTCCAAACAA CTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTTCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCT GTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAG GCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATG TGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGG AAAACCCACAGGAGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAA GCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTTCAC ATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCAGGTATGGTGAGCAAGGGC GAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGGCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA AGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCAC CCTCGTGACCACCTGGGCTACGGCCTCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCAC ATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTT CGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGA GGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACAGCCACAACGT CTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCG CCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACAC CCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAG TCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGT TCGTGACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA
166	CD8ss_	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWS

	<p>Clec12 A(161) CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 3</p>	<p>WVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARQTTAGSFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSEIELTQSPSSLSASVDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYCYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPA GGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSG EGEGDATYGKLTLLICTTGKLPVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYL SYQSALS KDPNEKRDHMLVLEFVTAAGITLGMDELYK*</p>
<p>167</p>	<p>CD8ss_ Clec12 A(161) CD8 鉸 鏈_CD8 TM_41 BB ICD_C D3z_Y FP SB0126 3</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGC CAGGCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGT GGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCT ATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTACTGCTGGGTCTTTGACTACT GGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAGATCAAACCACGACGCGCGCCCGGCCCTCCACCCCCGCACCAA CGATAGCCCTTCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCCGG AGGTGCAGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATGGGCC CCCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGCGG TCGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTTCATGCGGCCTGTCCAAACA ACTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGC TGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAG GCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATG TGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGG AAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAA GCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTAC ATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCAGGATGGTGAGCAAGGGC GAGGAGCTGTTACCCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA AGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCAC ATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTT CGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGA GGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGT CTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCG CCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACAC CCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAG TCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGT TCGTGACCGCCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA</p>

【0635】 評定 CLEC12A CAR T 細胞之活體外殺死活性。將 CLEC12A CAR 與 U937、THP-1、HL-60 或 MOLM-14 細胞以 1:1 比率混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，隨後用活/死染色劑染色。經由流式細胞術評定殺死效率。使用表現 SB00819 之 FLT3 CAR T 細胞作為 CAR T 細胞細胞毒性及細胞介素產生之

比較基準。藉由使用下式將殺死相對於未轉導對照 T 細胞樣品及未工程化 K562 基礎殺死對照進行標準化來計算最終殺死效率：殺死%=(1-比率 NE)*100%；比率 T:C=活靶細胞%/活對照細胞%；比率 NLv=無慢病毒樣品之標靶/對照；比率 NE (標準化實驗)=比率 TC/比率 NLv。

【0636】 評定 CLEC12A CAR T 細胞之活體外細胞介素產生。將所有 CLEC12A CAR 分別與 AML 細胞株 U937、THP-1、HL-60 或 MOLM-14 以 1:1 比率混合。將 T 細胞及細胞株共培養 18 小時，並收集上清液以供使用 Luminex 多路分析進行 IL-2 細胞介素定量。在所有情況下，將細胞介素水準與未工程化 T 細胞陰性對照之水準相比較。

結果

【0637】 在 AML、ALL、淋巴瘤及白血病細胞株 U937、THP-1、HL-60、MV-14、MOLM-14、MOLM-13、Nalm6、Raji、K562 及 SEM 上表現 CLEC12A。圖 44 顯示所有測試細胞株中之 CLEC12A 表現之流式細胞術圖。各圖上指示各細胞群體中 CLEC12A 染色細胞與未染色細胞之比率。

【0638】 SB01261 具有來源於 357 CLEC12A 抗體純系之抗 CLEC12A scFv 結構域。SB01262 具有來源於 378 CLEC12A 抗體純系之抗 CLEC12A scFv 結構域。SB01263 具有來源於 161 CLEC12A 抗體純系之抗 CLEC12A scFv 結構域。

【0639】 圖 45A 顯示 AML 細胞株 U937、THP-1、HL-60 及 MOLM-14 中之 CLEC12A 蛋白表現之細胞表面表現的流式細胞術直方圖。圖 45B 顯示三種不同 CLEC12A CAR T 細胞在四個不同 AML 細胞株 U937、THP-1、HL-60 或 MOLM-14 中之活體外共培養細胞毒性分析中殺死人類 AML 細胞。因而，CLEC12A CAR T 細胞在活體外對多個人類急性骨髓性白血病(AML)細胞株顯示有效細胞毒性活性。

【0640】 CLEC12A CAR T 細胞在與人類急性骨髓性白血病(AML)細胞株一起共培養時顯示有效 IL-2 細胞介素分泌，如藉由 Luminex 分析所偵測。圖 45C 顯示三種不同 CLEC12A CAR T 細胞與 U937、THP-1、HL-60 或 MOLM-14 細胞一起培育之後分泌 IL-2。因而，CLEC12A CAR T 細胞對多種 AML 腫瘤細胞株顯示有效反應性。

【0641】 亦產生使用以 FLAG 標籤替代 YFP 標籤之 378 來源之 scFv 的額外 CLEC12A CAR (SB01161)，並表徵細胞毒性及細胞介素分泌活性。使用具有 NC-7 scFv 及 YFP 標籤之 FLT3 CAR (SB00819)以及具有 hu195 scFv 及 FLAG 標籤之 CD33 CAR (SB01052)作為對照。針對具有低 CLEC12A 表現之 AML 細胞株、MOLM-13 及 MV4-11 以及具有高 CLEC12A 表現之 AML 細胞株 MOLM-14、U937、THP-1 及 HL-60 測試所有六個 CAR (四個 CLEC12A CAR、FLT3 CAR 及 CD33 CAR)。

【0642】 CLEC12A CAR 在與具有低 CLEC12A 表現之細胞株 MOLM-13 (圖 46A)及 MV4-11 (圖 46B)以及具有高 CLEC12A 表現之細胞株 MOLM-14 (圖 45C)、U937 (圖 45D)、THP-1 (圖 46E)及 HL-60 (圖 46F)一起培育之後顯示細胞毒性及 IL-2 產生。在各圖中，數字係指圖例中所指示之樣品。

實例 18：具有替代共刺激域或分泌信號肽之 CLEC12A CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

【0643】 如先前所描述及表 6 中所示用 CD28 共刺激域替換 4-1BB 共刺激域產生三種 CLEC12A CAR。另外，用 IgK 信號序列肽替代 CD8 信號序列肽產生三種 CLEC12A CAR。具有不同共刺激域或信號序列肽之九種 CAR 的圖示於圖 47 中。具有 CD8 信號序列之 CAR 包括處於 C 末端之 YFP 標籤。具有 IgK 信號序列之 CAR 包括處於信號序列與 scFv 結構域之間的 FLAG 標籤。

【0644】 用先前產生之三種 CLEC12A CAR 及六種新 CLEC12A CAR 對細胞進行轉導。在用 FLAG 抗體染色之後經由流式細胞術(對於 IgK 信號序列 CAR)或經由 YFP 表現信號(對於 CD8 信號序列 CAR)測定轉導效率。使用 FLT3 CAR (SB00819)及 CD33 CAR (SB01052)作為對照。

【0645】 如先前於實例 17 中所描述，測定與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性及細胞介素產生。

【0646】 所產生之六種額外 CLEC12A CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 8 中。

表 8		
SEQ ID NO	名稱	序列
168	CD8ss_Clec12A(357) _CD28 鉸鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01561	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSAGGSISSSNW WSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPDYNPSLKSRTISVDKSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAKVSTGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSEIELTQSPSS LSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGPGTKVEIKAAIEVMYPPPYLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTG MVSKGEELFTGVVPIVVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKLICTTGKL PVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFKFSAMPEGYVQERTIFFKDDGNY KTRAEVKFEGDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALS KDPNEKR DHMVLLFVTAAGITLGMDELYK*
169	CD8ss_Clec12A(357) _CD28 鉸鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01561	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA TTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCGACTACAACCCGTCCTCAAGAG TCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAGGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAGGTTAGTA CTGGTGGTTTCTTTGACTACTGGGGGCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGT GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATT GAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTCCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAA AGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAG AGTAATGGGACTATCATTGTAATAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCT TTCCCCGGTCCGTCTAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTCTGTTGGTGGAGTGC TTGCGTGTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGG AGCAAACGATCTCGCCTCCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAG ACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTC GCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTT ACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGG AAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAG

		GAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAA AAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGA GGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGA AGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAG TGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCC ATCCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCG GCGAGGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCT GCACCACCGGCAAGCTGCCCCTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGG CTACGGCCTCCAGTGCTTCGCCCCGTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGAC TTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTT CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGA CACCTTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGG CAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACAGCCACAACGTCTAT ATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAAGTTCAGATCCGC CACACATCGAGGACGGCGGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC ACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCT ACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCT GCTGGAGTTCGTGACCGCCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC AAGTAA
170	CD8ss_Cle c12A(378) _CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01562	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSGGSISSSNW WSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTA DTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSS LSASVDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKAAAEIVMYPPLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVLLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTG MVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKLICTTGKL PVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNY KTRAEVKFEGDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALS KDPNEKR DHMVLLFVTAAGITLGMDELYK*
171	CD8ss_Cle c12A(378) _CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01562	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA TTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAG TCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGTCGTCTT CTGGTGGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGT GGTGGAGGCGGTTACAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATT GAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCTCCAACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAA AGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAG AGTAATGGGACTATCATTATGTAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCT TTCCCCGGTCCGTCTAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTCTGGGTGGAGTGC TTGCGTGTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGG AGCAAACGATCTCGCCTCCTCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAG ACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTC GCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTT ACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGG AAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAG GAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAA AAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGA GGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGA AGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAG TGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCC

		ATCCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCG GCGAGGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCT GCACCACCGGCAAGCTGCCCCTGCCCTGGCCACCCTCGTGACCACCCTGGG CTACGGCCTCCAGTGCTTCGCCCCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGAC TTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTT CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGA CACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGG CAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTAT ATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC CACAAATCGAGGACGGCGGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC ACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCT ACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCT GCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC AAGTAA
172	CD8ss_Cle c12A(161) _CD28 絞 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01563	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVVSGGSISSSNW WSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTA DTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIELTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKAAAEIVMYPYLDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVLLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPRGSSGTG MVSKGEELFTGVVPIVLDGVDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKLICTTGKL PVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNY KTRAEVKFEGDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNVSHNVYITADKQKNGI KANFKIRHNIEDGGVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHVLSYQSALSADPNEKR DHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK*
173	CD8ss_Cle c12A(161) _CD28 絞 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z _YFP SB01563	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCC TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTAAGTGGTGGAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA TTGGGGAAATCTATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAG TCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTA CTGCTGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGT GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATT GAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAACTTACTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAA AGCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAG AGTAATGGGACTATCATTATGTAAGGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCT TTCCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTGGAGTGC TTGCGTGTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGG AGCAAACGATCTCGCCTCCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAG ACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTC GCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTT ACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGG AAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAG GAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAA AAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGA GGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGA AGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAG TGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCC ATCCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCG GCGAGGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCT GCACCACCGGCAAGCTGCCCCTGCCCTGGCCACCCTCGTGACCACCCTGGG CTACGGCCTCCAGTGCTTCGCCCCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGAC TTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTT

		CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGA CACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGG CAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACAGCCACAACGTCTAT ATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC CACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC ACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCACAACCACTACCTGAGCT ACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCT GCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC AAGTAA
174	IgKss_Flag _Clec12A(357)_CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01168	METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVQLQESGPGLVKPSETL SLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHSGSPDYNPSLKSRVTISVD KSRNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKVSTGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQSQSYSTPPTFGPGTKVEI KAAAEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFIIFWVRSKRRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDLQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
175	IgKss_Flag _Clec12A(357)_CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01168	ATGGAAACGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAG TACCGGCGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCT CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTG GAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAAT CTATCATAGTGGGAGCCCCGACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACAAGTCCAGGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAGGTTAGTACTGGTGGTTT CTTTGACTACTGGGGCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGC GGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCC AGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGT CCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTCCAACGTTCCGGCCAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGCAGCAG CTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGG GACTATCATTATGTAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCTTTTCCCCG GTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTGGAGTGTGCGTGT TACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGGAGCAAACG ATCTCGCCTCCTCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGGAC CTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTCGCCGCGTA CAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCA AGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATA CGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCC AAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAA GATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGG CAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACT TATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC
176	IgKss_Flag _Clec12A(378)_CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01169	METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGGSDYKDDDDKGGSQVQLQESGPGLVKPSETL SLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHSGSPNPNPSLKSRVTISVD KSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQSQSYSTPPTFGQGTVEI KAAAEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFIIFWVRSKRRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDLQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
177	IgKss_Flag _Clec12A(378)_CD28 鉸 鏈	ATGGAAACGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAG TACCGGCGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCT CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAACTGGTG

	<p>_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01169</p>	<p>GAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAAT CTATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGTCGTCTTCTGGTGGTTTC TTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGCG GTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCCA GTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCC GGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAG TACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGCAGCAGCT ATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGGGA CTATCATTTCATGTAAAAGGGAAGCATCTTTGTCTTCTCCCCTTTTCCCCGGT CCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTGGAGTGCTTGCCTGTTA CTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGGAGCAAACGAT CTCGCCTCCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGGACCT ACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTCGCCGCGTACA GAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAG GCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACG ATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAA GGCGGAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGA TGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCA AGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTA TGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC</p>
<p>178</p>	<p>IgKss_Flag _Clec12A(161)_CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01170</p>	<p>METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGGSYKDDDDKGGSSQVQLQESGPGLVKPSETL SLTCVVSGGSISSSNWWSVVRQPPGKLEWIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVD KSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIELTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQPKPKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEI KAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGVLVLA CYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR</p>
<p>179</p>	<p>IgKss_Flag _Clec12A(161)_CD28 鉸 鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z SB01170</p>	<p>ATGGAACCGGATACTCTGCTGCTGTGGGTCCCTCTTGCTTTGGGTACCTGGGAG TACCGGCGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGGGGTTCT CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGTTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAAGTGGTG GAGCTGGGTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAAT CTATCATAGTGGGAGCCCCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGCAGACTACTGCTGGGTTC CTTTGACTACTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGTGGAGGC GGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAATTGAGCTCACCC AGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTACTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGT CCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACA GTACCCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGCAGCAG CTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTAATGG GACTATCATTTCATGTAAAAGGGAAGCATCTTTGTCTTCTCCCCTTTTCCCCG GTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTTCGTGGGTGGAGTGCTTGCCTGT TACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTGAGGAGCAAACG ATCTCGCCTCCTCCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAGACCCGGAC CTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTTCGCCGCGTA CAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCA AGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATA CGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCC AAGGCGGAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAA GATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGG</p>

		CAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACT TATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC
--	--	--

結果

【0647】 如圖 48A 中所示，所有九種 CLEC12A CAR 皆有效地轉導至 T 細胞中。圖 48B 顯示各種 CAR 之平均螢光強度(MFI)。

【0648】 在所測試之各個細胞株中，CLEC12A-CD28 CAR T 細胞與 4-1BB 型式相比顯示更高細胞毒性及細胞介素產生(圖 49、圖 50、圖 51 及圖 52)。在各情況下，以短縮名稱來提及 CAR 構築體，例如 SB01561 表示為 1561。具有 CD28 共刺激域之 CLEC12A CAR (SB01561、SB01562、SB01563)與具有 41BB 共刺激域之 CAR (SB01261、SB01262、SB01263)相比對多種 AML 及白血病細胞株顯示更佳之細胞毒性及增加之細胞介素分泌(IL-2、IFN γ 及 TNFa)。另外，IgGk 信號肽與 CD8 構築體(SB011638、SB01169、SB01170)相比引起類似或更佳之細胞毒性及細胞介素產生。圖 49 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞對 HL-60、MOLM14、MV4-11 及 MOLM-13 細胞之細胞毒性，如在與該等 CAR T 細胞一起培育之後的細胞株殺死百分比所指示。圖 50 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 IL-2 產生。圖 51 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 IFN- γ 產生。圖 52 顯示所指示之 CLEC12A CAR T 細胞在與 HL-60、MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 K562 細胞一起培育之後的 TNF- α 產生。

實例 19：抗 FLT3 及抗 CD33 CAR T 細胞之活體內表徵

材料及方法

CAR 結構

【0649】 FLT3 CAR (SB00819)具有 CD8 信號序列、FLT3 scFv、CD8 鉸鏈、CD8 跨膜域、4-1BB 共刺激域、CD3 ζ 信號傳導域及 YFP 標籤。FLT3 scFv 來源

於 FLT3 抗體 NC7。CD33 CAR (SB01052)具有 IgGk 信號序列、FLAG 標籤、CD33 scFv、CD28 鉸鏈、CD28 跨膜域、CD28 共刺激域及 CD3 ζ 信號傳導域。CD33 scFv 來源於 CD33 抗體 hu195 (林妥珠單抗；hu195；SGN-33；人類化抗 CD33 抗體)。

【0650】 活體內單劑量實驗方案：

人類 AML 細胞株 MOLM-13 由於其穩定 FLT3 及 CD33 表面蛋白表現而選擇為活體內 AML 細胞標靶以測試 FLT3 及 CD33 CAR T 細胞。對人類 AML 細胞株 MOLM-13 進行工程化以表現螢火蟲螢光素酶(fLuc 或 Luc)報告基因(工程化細胞表示為 MOLM-13-Luc)。在此等細胞注射至 NSG 免疫受損小鼠中之後，藉由對小鼠注射 fLuc 受質(例如螢光素)並使用生物發光成像系統(AMY HT，Spectral Instruments Imaging)來監測 MOLM-13-Luc 活體內腫瘤植入及生長，以便對由 MOLM-13 細胞內之螢光素酶產生之光的量進行定量。

【0651】 在第 0 天注射(靜脈內) 1.0×10^6 個 MOLM-13-Luc AML 細胞。MOLM-13-Luc 注射後，在第 5 天或第 8 天或第 5 天+第 12 天(每一天 10×10^6 個細胞/小鼠)注射(靜脈內) 10×10^6 個 CAR+ T 細胞/小鼠。每週兩次評定 MOLM-13-Luc 生物發光及小鼠體重，持續至多 4 週。評定總存活率，持續至多 4 週。

【0652】 給藥方案及 CAR T 細胞示於以下表 9 中。

群組	n	AML 細胞株	T 細胞	T 細胞劑量	CAR T 方案
1	3	無	未工程化 T	10e6 個 T 細胞	5d
2	5	無	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d
3	5	無	CD33(hu195) CART (SB01052)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d
4	5	MOLM-13-Luc	未工程化 T	10e6 個 T 細胞	5d
5	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART (SB00819)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d
6	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10e6 個 CAR+T 細胞	8d
7	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7) CART(SB00819)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d +12d
8	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART(SB01052)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d
9	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART(SB01052)	10e6 個 CAR+T 細胞	8d
10	5	MOLM-13-Luc	CD33(hu195) CART (SB01052)	10e6 個 CAR+T 細胞	5d +12d

劑量遞增材料及方法

【0653】 對於活體內劑量遞增實驗，在第 0 天對 NSG 小鼠注射(靜脈內)人類 MOLM-13-Luc AML 細胞(如以上所描述)。在第 5 天，對小鼠注射(靜脈內)不同濃度之 FLT3 CAR T 細胞或 CD33 CAR T 細胞，單獨或組合： 9×10^6 或 18×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞； 0.625×10^6 、 1.25×10^6 、 2.5×10^6 、 5×10^6 或 10×10^6 個 CD33 CAR T 細胞；或 4.5×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞與 2.5×10^6 個 CD33 CAR T 細胞、 9×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞與 5×10^6 個 CD33 CAR T 細胞或 18×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞與 10×10^6 個 CD33 CAR T 細胞之組合。評定 fLuc 生物發光、體重及存活率，大約每週兩次，持續 4 週。當達到終點標準時將小鼠處死。使用兩個對照組：1. 未注射 MOLM-13-Luc 或 T 細胞之小鼠，及 2. 注射 1.0×10^6 個 MOLM-13-Luc 細胞及 10.0×10^6 個未工程化 T 細胞之小鼠。

結果

【0654】 圖 53A 至圖 53J 提供在第 5 天、第 8 天或第 5 天及第 12 天用 FLT3 或 CD33 CAR 處理後對各小鼠群組中 fLuc 生物發光信號之定量。圖 53A 顯示第 5 天用 CD33 CAR T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的背景 fLuc 生物發光。圖 53B 顯示第 5 天用 FLT3 CAR T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的背景 fLuc 生物發光。圖 53C 顯示未經處理之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。終點標準為達到第 14 天並且將小鼠處死。圖 53D 顯示僅經 PBS 處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的背景 fLuc 生物發光。圖 53E 顯示第 5 天用 FLT3 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 53F 顯示第 8 天用 FLT3 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。終點標準為達到第 14 天並且將小鼠處死。圖 53G 顯示在第 5 天及第 12 天用 FLT3 CAR T 細胞處理兩次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 53H 顯示第 5 天用 CD33 CAR T 細胞處理一次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 53I 顯示第 8 天用 CD33 CAR T 細胞處理一

次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。終點標準為達到第 14 天並且將小鼠處死。圖 53J 顯示在第 5 天及第 12 天用 CD33 CAR T 細胞處理兩次之攜帶 MOLM-13-Luc 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。各處理組中之活體內 fLuc 生物發光影像示於圖 53K 中。

【0655】 在第 5 天或是在第 5 天及第 7 天經 FLT3 CAR T 細胞處理之小鼠與經未轉導 T 細胞處理之小鼠相比顯示更低腫瘤負擔並存活更久。在第 5 天或是在第 5 天及第 7 天經 CD33 CAR T 細胞處理之小鼠與經未轉導 T 細胞處理之小鼠相比顯示更低腫瘤負擔並存活更久。因而，當在腫瘤激發後第 5 天或第 5 天+第 12 天注射時，FLT3 及 CD33 CAR T 細胞二者皆對 MOLM-13-Luc AML 細胞顯示有效活體內效力。

【0656】 CAR T 細胞劑量遞增研究結果示於圖 54 中。顯示各處理組中之活體內 fLuc 生物發光影像。在第 16 天將注射 MOLM-13-Luc 細胞及未工程化 T 細胞之小鼠處死。在第 23 天將經 9×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞處理之小鼠處死。第 26 天在該時程結束之前未處死其他處理組(圖 54A)。圖 54B 至圖 54M 提供各小鼠群組中 fLuc 生物發光信號之定量。圖 54B 顯示經未工程化 T 細胞處理之未攜帶腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54C 顯示經未工程化 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54D 顯示經 9×10^6 個 FLT3 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54E 顯示經 18×10^6 個 FLT3 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54F 顯示經 0.625×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54G 顯示經 1.25×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54H 顯示經 2.5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54I 顯示經 5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54J 顯示經 10×10^6 個 CD33 T 細胞

處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54K 顯示經 4.5×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 2.5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54L 顯示經 9×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 5×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。圖 54M 顯示經 18×10^6 個 FLT3 CAR T 細胞及 10×10^6 個 CD33 T 細胞處理之攜帶 MOLM-13 腫瘤之小鼠中的 fLuc 生物發光。

【0657】). 經單獨或與 FLT3 CAR T 細胞組合之 CD33 CAR T 細胞處理之小鼠顯示 MOLM-13-Luc 生物發光信號顯著降低。因而，FLT3 及 CD33 CAR T 細胞在不同劑量下對 MOLM-13-Luc AML 細胞顯示有效活體內活性。

實例 20：抗 CLEC12A CAR T 細胞之活體內表徵

材料及方法

CAR 結構

【0658】 使用來源於 357、378 及 161 CLEC12A 抗體之三種 CLEC12A 結合蛋白以及 CD28 (SB01561、SB01562、SB01563) 或 4-1BB 共刺激域 (SB01261、SB01262、SB01263) 製造六種 CLEC12A CAR。CAR 亦具有 CD8 信號序列、CD8 鉸鏈、CD8 跨膜域、CD3 ζ 信號傳導域及 YFP 標籤。CLEC12A CAR 列出於以下表 5 中。28z 係指 CD28 共刺激域，BBz 係指 4-1BB 共刺激域。使用具有 NC7 scFv 之 FLT3 CAR T 細胞及具有 hu195 scFv 之 CD33 CAR T 細胞作為對照。

【0659】 單劑量實驗方案：

人類 AML 細胞株 MOLM-14 由於其穩定 CLEC12A 表面表現而選擇為活體內 AML 細胞標靶以用於測試 CLEC12A CAR T 細胞(參見圖 44 至圖 45A)。對 MOLM-14 AML 細胞進行工程化以表現螢火蟲螢光素酶(稱為 fLuc 或 Luc)報告基因(工程化細胞表示為 MOLM-14-Luc 或 MOLM-14-fLuc)。在此等細胞注射至 NSG 免疫受損小鼠中之後，藉由對小鼠注射 fLuc 受質(例如螢光素)並使用生物

發光成像系統(AMY HT, Spectral Instruments Imaging)來監測 MOLM-14-Luc 活體內腫瘤植入及生長，以便對由 MOLM-13 細胞內之螢光素酶產生之光的量進行定量。

【0660】 在第 0 天注射(靜脈內) 1.0×10^6 個 MOLM-14-Luc AML 細胞。MOLM-14-Luc 注射後，在第 5 天注射(靜脈內) 10×10^6 個 CAR+ T 細胞/小鼠。每週兩次評定 MOLM-14-Luc 生物發光及小鼠體重，持續至多 4 週。評定總存活率，持續至多 4 週。

【0661】 所使用之給藥方案及 CAR T 細胞示於以下表 10 中。

群組	n	AML 細胞	CAR T 細胞	T 細胞劑量	CAR T 方案
1	5	MOLM-14-Luc	未工程化 T	10e6 個 T 細胞	5d
2	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (357) CAR T (SB01561)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
3	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (378) CAR T (SB01562)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
4	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-28z (161) CAR T (SB01563)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
5	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (357) CAR T (SB01261)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
6	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (378) CAR T (SB01262)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
7	5	MOLM-14-Luc	Clec12a-BBz (161) CAR T (SB01263)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
8	5	MOLM-14-Luc	FLT3(NC7) CAR T (SB00819)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d
9	5	MOLM-14-Luc	CD33(hu195) CAR T (SB01052)	10.0e6 個 CAR+ T 細胞	5d

結果

【0662】 活體內效力研究結果示於圖 55A、圖 55B 及圖 55C 中。各小鼠群組之相對腫瘤生物發光顯示為第 7 天/第 5 天(圖 55A)及第 11 天/第 5 天(圖 55B)之比較。MOLM-14 腫瘤細胞生物發光信號(fLuc)相對於第 5 天 fLuc 之倍數變化示於 y 軸上。因而，自第 5 天至第 7 天或第 11 天之腫瘤生物發光增加顯示為螢光信號增加，而自第 5 天至第 7 天或第 11 天之腫瘤生物發光減少顯示為生物發光信號減少。在第 7 天及第 11 天用 CD33 及 FLT3 CAR T 細胞處理可減輕腫瘤負擔，具有 CD28 共刺激域之 CLEC12A CAR T 細胞亦如此(圖 55A 及圖 55B)。在大部分情況下，具有 CD28 共刺激域之 CAR 在減小腫瘤負擔或延長小鼠存活時間方面比具有 4-1BB 共刺激域之 CAR 更有效。具有 4-1BB 共刺激域之 357

CLEC12A CAR (SB01261)亦引起第 7 天之腫瘤負擔與第 5 天相比降低(圖 55A)。各處理組中之活體內生物發光影像示於圖 55C 中。

【0663】 因而，具有 CD28 共刺激域之 CLEC12A CAR 在限制 MOLM-14 腫瘤生長方面比具有 4-1BBz 構型之 CAR 更有效。

實例 21：活體外及活體內 FLT3 CAR 鉸鏈最佳化

材料及方法

活體外分析

【0664】 為了最佳化及增加 FLT3 (D4-3) CAR T 細胞活性，對替代鉸鏈進行活體外及活體內功能篩檢。嘗試最佳化包括鉸鏈區之 FLT3 (D4-3)：合成具有 CD8 鉸鏈(標準 D4-3 鉸鏈)之 D4-3 FLT3 CAR (標準 SB00816)、具有 CD8 鉸鏈之 NC7 FLT3 CAR (穩定 CAR 活性之陽性對照) (SB00819)、具有 LNGFR (低親和力神經生長因子受體)鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR (SB1076)、具有截短 LNGFR (tLNGFR) 鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR (SB1077)及具有 PDGFR (血小板衍生生長因子受體)鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR (SB01078)。具有不同鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR 之圖示於圖 56A 中。

【0665】 亦在 D4-3 FLT3 CAR 中評定其他鉸鏈。合成具有 IgG4 最小連接子 (SB01071)、無二硫鍵之 IgG4 最小連接子(SB01072)、具有增強二硫鍵之 IgG4 最小連接子(SB01073)及 IgG1 最小連接子(SB01074)之 CAR。亦評定此等 CAR 之 T 細胞細胞毒性以及 IL2、IFN- γ 及 TNF- α 產生，並且與原始 D4-3 Car 序列以及具有 LNGFR 及 PDGFR 鉸鏈序列之 CAR 相比較。

【0666】 如先前於實例 15 中所描述，測定與 MOLM14、MV4-11、MOLM-13 及 SEM 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性及細胞介素產生。

【0667】 所產生之 FLT3 CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 11 中。

表 11		
SEQ ID NO	名稱	序列
180	CD8ss_FLT3(D4-3)_LN GFR 絞鏈 CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01076	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVA AVADYWGQGLVTVSSA CPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP CTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGY YQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS QDKQNTVCEECPDGTYSDEADAECIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELF TGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY GKLTLKLICTTGKLPVPWPTLVT TLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGN YKTRAEVKFE GDTLVNRIELKGI DFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHN IEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH YLSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFV TAAGITLGMDEL YK
181	CD8ss_FLT3(D4-3)_LN GFR 絞鏈 CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01076	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTTCAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTCCGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCGCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGCCTGCCCCACCGGGCTCTACACTCATAGCGGGGA ATGTTGTAAGGCATGTA ACTTGGGTGAGGGCGTCGCACAGCCCTGCGGAGCT AACCAAACAGTGTGCGAACCCCTGCCTCGATAGTGTGACGTTCTCTGATGTTG TATCAGCTACAGAGCCTTGCAAACCATGTACTGAGTGC GTTGGACTTCAGTC AATGAGCGCTCCATGTGTGGAGGCAGATGATGCGGTCTGTGCGATGTGCTTAC GGATACTACCAAGACGAGACAACAGGGCGGTGCGAGGCCTGTAGAGTTTGT GAGGCGGGCTCCGGGCTGGTGT TTTTCATGTCAAGACAAGCAAATACGGTCT GTGAAGAGTGCCCTGATGGCACCTACTCAGACGAAGCAGATGCAGAATGCA TCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGC GGTTGTTTTGCTTTTGTCACTG GTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTT TCATGCGGCCTGTCAAACA ACTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTT TCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTC AGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATT GAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAG GGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGT TGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAG GAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTACATGCAAGCTCTG CCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTG TTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGC TGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA ACTA

		CAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCC GACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGGCAGCGCCCGTGTGCTGCCCG ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCT CGGCATGGACGAGCTGTACAAG
182	CD8ss_FLT 3(D4-3)_tru nc LNGFR 鉸鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01077	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVA AVADYWGQGLVTVSSA CPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGT GMVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKLICTTGK LPVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGN YKTRAEVKFEGDTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKN GIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQONTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALSKDPNE KRDHMLLEFVTAAGITLGMDELKY
183	CD8ss_FLT 3(D4-3)_tru nc LNGFR 鉸鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01077	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGA AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCTGGTTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTGCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGCCTGCCCTACAGGACTCTACACGCATAGCGGTGA GTGTTGTAAAGCATGCAACCTCGGGGAAGGTGTAGCCCAGCCATGCGGGGCT AACCAAACCGTTTGCATCTACATATGGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGCGGTGT TTTGCTTTTGTCACTGGTATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAACTCCTCTACA TCTTCAAACAACCTTTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAGAAGAGGACGG GTGTTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTC AAGTTTAGCAGGTGAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACAG CTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATA AACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAAC CCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCA TACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGAC GGCCTGTACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTC ACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCAA GGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGGCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGC GACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCC TGCCCTGGCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCC CGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCG AAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAA GACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGA GCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCT GGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAA GAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGG CGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGGCAGGGCCCC GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAG ACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGC CGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG

<p>184</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_PD GFRb 絞鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01078</p>	<p>MALPVTALLLPLALLHAARPDVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVAADVADYWGQGLVTVSSA VGQDTQEIVVPHSLPFKVIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDLGQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVV PILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLG GLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTL VNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDG GVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTA GITLGMDELYK</p>
<p>185</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_PD GFRb 絞鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01078</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTCCGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGTCATCGTGGT GCCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTGATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTA CTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAA ACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAG AAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTG AACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTGACGGACGCACCAGCTTACAAGCAAG GCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACG ATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAA GGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGA TGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCA AGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTA TGATGCTCTTACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGT ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCG AGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGG CAAGCTGCCCCTGCCCTGGCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcC AGTGCTTCGCCCCTACCCCGACCATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTC CGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGAC GGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTG AACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG GGGCACAAGCTGGAGTACAACACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCG ACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCCTACCAGCAGAACACCCCATCG GCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGC CCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTC GTGACCGCCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG</p>
<p>186</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 最小絞 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP</p>	<p>MALPVTALLLPLALLHAARPDVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVAADVADYWGQGLVTVSSES KYGPPCPCPIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR</p>

	SB01071	<p>KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDV NGHKFVSVEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTGLGYGLQCFARYPD HMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDF KEDGNILGHKLEYNYNSHNVYTTADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELY K</p>
187	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 最小鉸 鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP</p> <p>SB01071</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTTCAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CAAAAAATTTCAAGGTGCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGAAAGCAAGTACGGTCCACCTTGCCCTAGCTGTCC GATCTACATATGGGCCCCCCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTAC TGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACC TTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACACTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGC TTTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGT CAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATT GAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAG GGACCCGGAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGT TGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAG GAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTG CCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCAGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTG TTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGC TGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCCCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAATA CAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACCTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCC GACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCG ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCACTCT CGGCATGGACGAGCTGTACAAG</p>
188	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 最小鉸 鏈無二硫鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP</p> <p>SB01072</p>	<p>MALPVTALLLPLALLHARPVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVAADVWGQGLVTVSSES KYGPPAPSAPIYIWAFLAGTCGVLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVL KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDV NGHKFVSVEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTGLGYGLQCFARYPD HMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDF KEDGNILGHKLEYNYNSHNVYTTADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELY K</p>

<p>189</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 最小鉸 鏈無二硫鍵 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01072</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGAACCTTGTTTCAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTTCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCGCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGAATCCAAGTACGGCCCCCAGCGCCTAGTGCCCC AATCTACATATGGGCCCCCCCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTAC TGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACC TTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGC TTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGT CAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATT GAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAG GGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGT TGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAG GAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTG CCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTG TTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGC TGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAATA CAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCC GACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG ACAACCCTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCACTCT CGGCATGGACGAGCTGTACAAG</p>
<p>190</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 S228P 最 小 鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01073</p>	<p>MALPVTALLLPLALLHAARPDVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVA AVADYWGQGLVTVSSES KYGPPCPPPIYWAPLAGTCGVLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVL KRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDV NGHKFSVSGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLGYGLQCFARYPD HMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKIDF KEDGNILGHKLEYNYNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELY K</p>
<p>191</p>	<p>CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G4 S228P 最 小 鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTC AAACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC</p>

	YFP SB01073	CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT TGTGCTCGCGTGGTCGCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGAATCTAAATATGGCCCGCCATGCCCGCCTTGCCC AATCTACATATGGGCCCCCCTCGCCGGTACTTGGCGGTGTTTTGCTTTTGTCAC TGGTGATTACGAAGCGCGGTGCAAAAAAATCCTCTACATCTTCAAACAACC TTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGC TTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACCTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGT CAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATT GAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAG GGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGT TGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAG GAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTG CCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTG TTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGC TGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAATA CAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCC GACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGGATCACTCT CGGCATGGACGAGCTGTACAAG
192	CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G1 最小鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01074	MALPVTALLLPLALLHARPVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGSGGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFTSYMHWARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVVA AVADYWGQGLVTVSSEP KSCDKTHTCPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLN KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGKHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILEVELDGDV NGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVWPVPTLVTTLYGLQCFARYPD HMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEEDTLVNRIELKGIDF KEDGNILGHKLEYNYNVSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHLSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YK
193	CD8ss_FLT 3(D4-3)_Ig G1 最小鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01074	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGC CGCCAGGCCGACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACA CCAGGTGAGCCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCAATCTCTCCTTCATTC AACGGGTATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCT CAACTGCTCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATT CTCCGGGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAA GCAGAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTAC CTTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAGGGCGGAGGGGGATCAGGGGG TGGGGGGTTCAGGTGGCGGTGGAAGTGAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGC AGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGG ATACACCTTTACGAGTTATTATATGCACTGGGCACGGCAGGCCCTGGTCAG GGCCTCGAATGGATGGGGATTATAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACG CACAAAATTTCAAGGTCGGGTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTA CAGTGTATATGGAATTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTAT

		<p>TGTGCTCGCGTGGTCGCTGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACAC TTGTGACGGTAAGCAGCGAACCGAAGTCTTGTGATAAACTCATACTGCCCC GATCTACATATGGGCCCCCTCGCCGGTACTTGC GGTTTGTGCTTTTGTAC TGGTGATTACGAAGCGCGGTCGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACC TTTCATGCGGCCTGTCCAAACAACCTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGC TTCCAGAGGAAGAGGAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGT CAGCGGACGCACCAGCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATT GAATTTGGGACGCAGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAG GGACCCGGAAATGGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGT TGTACAACGAGCTTCAAAAAGATAAGATGGCAGGAAGCATACTCCGAAATAG GAATGAAGGGTGAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGG GACTCTCAACTGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTG CCGCCGCGCGGATCGAGTGGCACC GGATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTG TTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGC TGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCAC CCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCCTcCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAATA CAACAGCCACAACGTCTATATCACC GCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGGCGTGCAGCTCGCC GACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCT CGGCATGGACGAGCTGTACAAG</p>
--	--	--

活體內分析

小鼠材料及方法

【0668】 將表現螢火蟲螢光素酶(fLuc 或 Luc)之 MOLM-13 細胞株用於如**實例 19** 中所描述之活體內實驗。

【0669】 在第 0 天注射(靜脈內) 1.0×10^6 個 MOLM-13-Luc AML 細胞。MOLM-13-Luc 注射後，在第 5 天(每一天 10×10^6 個細胞/小鼠)注射(靜脈內) 10×10^6 個 CAR+ T 細胞/小鼠。每週兩次評定 MOLM-13-Luc 生物發光及小鼠體重，持續至多 4 週。評定總存活率，持續至多 4 週。

【0670】 所使用之給藥方案及 CAR T 細胞示於以下**表 12** 中。

群組	n	AML	T 細胞	T 細胞劑量	CAR T 方案
1	3	無	無	N/A	N/A
2	3	無	未工程化 T	20e6 個 T 細胞	5d
3	5	MOLM-13-Luc	無	N/A	N/A

3	5	MOLM-13-Luc	未工程化 T	20e6 個 T 細胞	5d
4	5	MOLM-13-Luc	FLT3(NC7 + CD8 鉸鏈) CAR T (SB00819)	19.2e6 個 CAR+ T 細胞	5d
5	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + CD8 鉸鏈) CAR T (SB00816)	17.2e6 個 CAR+ T 細胞	5d
6	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + LNGFR 鉸鏈) CAR T (SB01077)	12.4e6 個 CAR+ T 細胞	5d
7	5	MOLM-13-Luc	FLT3(D4-3 + PDGFR 鉸鏈) CAR T (SB01078)	14.4e6 個 CAR+ T 細胞	5d

結果

活體外分析

【0671】 當使用 LNGFR 及 PDGFR 鉸鏈(分別為 SB1077 及 SB1078)時，FLT3 鉸鏈最佳化引起 FLT3 CAR 活性之統計顯著增加。在 D4-3 CAR 中使用 LNGFR 或 PDGFR 鉸鏈導致與 MOLM-13 細胞(圖 56B)、MOLM-14 細胞(圖 56C)、MV4-11 細胞(圖 56D)及 SEM 細胞(圖 56E)一起培育之後細胞毒性及 IL-2 產生與 CD8 鉸鏈相比增加。在圖 56B 至圖 56E 中之每一者中，上圖顯示各 CAR 與所指示細胞株一起培育之後的細胞毒性，而下圖顯示各 CAR 與所指示細胞株一起培育之後的 IL-2 產生。

【0672】 在其他鉸鏈序列之情況下觀測到類似結果。圖 57A 顯示相對於未轉導 CAR T 細胞標準化之殺死百分比。圖 57B 至圖 57D 顯示所指示 CAR T 細胞與 MOLM-13 細胞一起培育之後的 IL-2 (圖 57B)、IFN- γ (圖 57C)及 TNF- α (圖 57D) 產生。

活體外分析

【0673】 用 LNGFR 或 PDGFR 鉸鏈構築之 FLT3 (D4-3) CAR 顯示 CAR T 細胞對 MOLM-13 AML 細胞之活體內效力與具有 CD8 鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR 相比增加，如小鼠存活率增加所示(圖 58A)。圖 58B 顯示活體內腫瘤 MOLM-13 細胞在用所指示之 CAR 處理後的生物發光。因而，具有 LNGFR 或 PDGFR 鉸鏈之

D4-3 FLT3 CAR 在活體外及活體內 AML 模型中皆比具有 CD8 鉸鏈之 D4-3 FLT3 CAR 更有效。

實例 22：雙順反子 FLT3 OR CD33 CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

【0674】 使用 CD33 hu195 scFv 及 FLT3 NC7 scFv、SB01658、SB01659、SB01530 及 SB01266 製造四種不同雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR。

【0675】 SB01658 CAR 為具有以下結構之 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR：CD8 信號序列-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 鉸鏈-CD28 跨膜-CD28 共刺激域-CD3 ζ 刺激域--T2A-E2A--CD8 信號序列-FLT3(NC7)scFv-CD8 鉸鏈-CD8 跨膜-4-1BB 共刺激域-CD3 ζ 信號傳導域-YFP。

【0676】 SB01659 CAR 為具有以下結構之 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR：CD8 信號序列-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 鉸鏈-CD28 跨膜-CD28 共刺激域-CD3 ζ 刺激域--E2A-T2A-- CD8 信號序列-FLT3(NC7)scFv-CD8 鉸鏈-CD8 跨膜-4-1BB 共刺激域-CD3 ζ 信號傳導域-YFP。

【0677】 SB01530 CAR 為具有以下結構之 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR：CD8 信號序列-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 鉸鏈-CD28 跨膜-CD28 共刺激域-CD3 ζ 刺激域--T2A--CD8 信號序列-FLT3(NC7)scFv-CD8 鉸鏈-CD8 跨膜-4-1BB 共刺激域-CD3 ζ 信號傳導域-YFP。

【0678】 SB01266 CAR 為具有以下結構之 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR：CD8 信號序列-FLAG-CD33(hu195)scFv-CD28 鉸鏈-CD28 跨膜-CD28 共刺激域-CD3 ζ 刺激域--T2A--CD8 信號序列-FLT3(NC7)scFv-CD8 鉸鏈-CD8 跨膜-4-1BB 共刺激域-CD3 ζ 信號傳導域-YFP。SB01530 為 SB01266 之密碼子最佳化型式。

【0679】 所產生之雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 13 中。

表 13		
SEQ ID NO	名稱	序列
194	CD8ss_Flag_CD33(hu195)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T2A_E2A_CD8ss_NC7_CD8 絞鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01658	MALPVTALLLPLALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDYNMHWRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYN QKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGLT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEVDNYGISF MNWFQKPGKAPKLLIYAASNQGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFVVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSEGRGSLTTCGDVE ENPGPGSGQCTNYALLKLAGDVESNPGMALPVTALLLPLALLLHAARPEVQL VQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTA NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATFALFGFREQAFDI WGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDL ATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSEGTGMVSKGEELFTGVVPI VELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLGYGL QCFARYPDHMKQHDFKFSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLV NRIELKIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDG GVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTA AGITLGMDELYK*
195	CD8ss_Flag_CD33(hu195)_CD28 絞鏈_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T2A_E2A_CD8ss_NC7_CD8 絞鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_YFP SB01658	ATGGCTCTGCCTGTGACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATG CTGCTAGACCTGCCGGCGGAAGCGACTACAAGGACGACGATGACAAAGGC GGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGACAGGTTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCC GAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGG CTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACA AGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTA CAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAA ACACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCTAGAGGCAGACCCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGTAGTGGTGGTGGCGGTAGTGGCG GAGGTGGAAGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCA GCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAC AACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGC AGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCTGACCATCAGTAGCC TGCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGC CCTGGACATTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGAGCGGAGCCGCC GCTATCGAAGTGATGTACCCTCCTCCTTACCTGGACAACGAGAAGTCCAAC GGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGTCTTCTCCACTGTTCC CCGGACCTAGCAAGCCTTTCTGGGTGCTCGTTGTTGTTGGCGGCGTGCTGGC CTGTTACTCTCTGCTGGTTACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGAAGC AAGCGGAGCAGACTGCTGCACTCCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG CCCGGACCAACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGATTTCC GCCGCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGATCCGCCGATGCTCCCGCC TATAAGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACAACGAGCTGAATCTGGGGCGCAG AGAAGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGG GCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCTG CAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGA ACGCAGAAGAGGCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCG CCACAAAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAG GTTCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACGTGGAGGAA AACCTGGACCTGGCTCTGGCCAGTGCACCAATTATGCCCTGCTGAACTG GCCGGCGACGTGGAATCTAACCCAGGACCTATGGCACTGCCCGTCACTGCA CTGCTGCTTCCGCTCGCACTTCTGCTGCATGCCGCAAGACCAGAAGTGCAGC

		<p>TCGTCCAGTCAGGGGCTGAAGTGAAAAAGCCAGGCTCCTCCGTGAAAGTGT CTTGTAAAGCCTCCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATTTCTTGGGTTTCG ACAAGCTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATGGGAGGAATCATCCCCATCTT CGGCACCGCCAACACTACGCCAGAAATTCAGGGACGCGTGACAATCACAGC CGACAAGTCTACCAGCACAGCTTATATGGAAGTGTCTAGCCTGCGCTCCGA GGATAACAGCTGTGTACTATTGTGCCACATTCGCCCTGTTTCGGCTTCAGAGAG CAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAAGGCACCACAGTGACAGTGTCTCTGGC GGTGGTGGATCTGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGTGGCAGTGATATTCAA ATGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCTCTGTTGGCGACAGAGTGACA ATTACATGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCAG CAGAAACCAGGCAAAGCTCCCAAACCTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTG CAGAGTGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGAAGCGGCTCCGGCACCGACTTTA CACTCACCATAAGCTCCCTGCAGCCAGAAGATCTGGCCACATATTACTGTC AGCAGTCTACAGCACCCCTTTACATTCGGCCCAGGCACAAAAGTGGACA TTAAGACCACCACACCAGCTCCTCGGCCTCCAACCTCCTGCTCCTACAATTGC TCTGCAGCCCCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGA GCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCT CCTCTGGCCGGAACATGCGGAGTGTGCTGCTGAGCCTGGTCATACCAAG CGGGGCAGAAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCC GTGCAGACCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCAGATTCCCCGAGGAA GAAGAAGGCGGCTGCGAGCTGCGCGTGAAGTTTTCTAGAAGCGCTGACGCC CCTGCCTACAAACAGGGACAAAACCAGCTCTACAATGAACTGAACCTCGGC AGACGCGAGGAATATGATGTGCTGGACAAAAGACGCGGCAGGGACCCTGA AATGGGAGGGAAGCCTCGGCGGAAAACCCACAAGAAGGACTGTATAACG AACTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATTCCGAGATTGGCATGAAG GGCGAGCGTCGGAGAGGAAAAGGACACGACGGCCTCTACCAGGGCCTGTC TACAGCCACCAAGGATACTTACGACGCACTCCATATGCAGGCTCTCCCACC TAGAGGCTCTAGCGGCACTGGCATGGTGTCCAAGGGCGAAGAAGTGTTCAC AGGCGTGGTGCCCATCCTGGTGGAACTGGACGGGGATGTGAACGGCCACAA GTTTAGCGTTAGCGGCGAAGGCGAAGGGGATGCCACATACGGAAAGCTGA CACTGAAACTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCATGGCCTACAC TGGTTACCACACTCGGCTACGGCCTGCAGTGCTTCGCCAGATATCCCGACCA TATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTGCA AGAGAGAACCATCTTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGGGCAG AAGTGAAGTTTGAGGGCGACACCCTCGTGAACCGGATCGAGCTGAAGGGC ATCGACTTCAAAGAGGATGGAAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGTACAAC TACAACAGCCACAACGTGTACATTACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATC AAGGCCAACTTCAAGATCCGGCACAACATCGAGGATGGCGGGGTGCAGCT GGCCGATCATTACCAGCAGAATACCCCTATCGGCGACGGCCCTGTTCTGCT GCCCGATAATCACTACCTGAGCTACCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCCAA TGAGAAGAGGGACCACATGGTGTGCTGGAATTCGTGACAGCCGCCGGAAT CACCCTCGGCATGGACGAACTGTACAAGTGA</p>
<p>196</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 鉸鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_E 2A_T2A_CD 8ss_NC7_CD 8 鉸鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01659</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYN QKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEVDNYGISF MNWFQKPKGKAPKLLIYAASNQGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFVVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDLQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRSGSQCTNYALLKLAG DVESNPGPGSGEGRGSLTCDGVEENPGMALPVTALLLPLALLLHAARPEVQ LVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATFALFGFREQAFDI WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDL ATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR</p>

		<p>GKGDHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIL VELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTGLGYGL QCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLV NRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDG GVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQS ALSKDPNEKRDHMLLEFVTA AGITLGMDELYK*</p>
<p>197</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 絞鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_E 2A_T2A_CD 8ss_NC7_CD 8 絞鏈_CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01659</p>	<p>ATGGCTCTGCCTGTGACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATG CTGCTAGACCTGCCGGCGGAAGCGACTACAAGGACGACGATGACAAAGGC GGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGACAGGTTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCC GAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGG CTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACA AGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTA CAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAA ACACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCTAGAGGCAGACCCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGTAGTGGTGGTGGCGGTAGTGGCG GAGGTGGAAGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCA GCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAC AACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGC AGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATCAGTAGCC TGCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGC CCTGGACATTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGAGCGGAGCCGCC GCTATCGAAGTGATGTACCCTCCTCCTTACCTGGACAACGAGAAGTCCAAC GGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGTCTTCTCCACTGTTCC CCGGACCTAGCAAGCCTTTCTGGGTGCTCGTTGTTGTTGGCGGCGTGCTGGC CTGTTACTCTCTGCTGGTTACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGAAGC AAGCGGAGCAGACTGCTGCACTCCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG CCCGGACCAACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGATTTT GCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGATCCGCCGATGCTCCCGCC TATAAGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACAACGAGCTGAATCTGGGGCGCAG AGAAGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGG GCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCTG CAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGA ACGCAGAAGAGGCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCG CCACAAAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTTCCACCTAGAG GTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCTGAACTGGCCGGCGACGTGG AATCTAATCCTGGACCTGGATCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGT GTGGAGACGTGGAGGAAAACCTGGACCTATGGCACTGCCAGTCACTGCC TGCTGCTTCCACTTGCCTGTTGCTGCACGCCGCTAGACCAGAAGTGCAGCT CGTTCAAAGCGGAGCTGAAGTGAAAAGCCCCGGCTCCTCCGTGAAAGTGTC TTGTAAAGCCTCCGGCGGCACCTTACGAGCTACGCCATTTCTTGGGTTCGA CAAGCTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATGGGAGGAATCATCCCCATCTTC GGCACCGCCAATTACGCCAGAAATTCAGGGACGCGTGACAATCACAGCC GACAAGTCTACCAGCACAGCTTATATGGAAGTGTCTAGCCTGCGCTCCGAG GATACAGCTGTGTACTATTGTGCCACATTCGCCCTGTTCCGGCTTCAGAGAGC AGGCCTTCGATATCTGGGGCCAAGGCACCACAGTGACAGTGTCTCTGGCG GTGGTGGTTCAGGTGGCGGTGGCTCTGGCGGAGGCGGTTCTGATATTCAGA TGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCTCTGTTGGCGACAGAGTGACAA TTACATGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGCAAAGCTCCCAAACCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGC AGAGTGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGAAGCGGCTCCGGCACCGACTTTAC ACTCACCATAAGCTCCCTGCAGCCAGAAGATCTGGCCACATATACTGTCA GCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACATTCGGCCCAGGCACAAAAGTGGACAT TAAGACCACACACCAGCTCCTCGGCCTCCAACCTGCTCCTACAATTGCT CTGCAGCCCCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGA GCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTTCGCTGCGACATCTACATCTGGGCT CCTCTGGCCGGAACATGCGGAGTGTGCTGCTGAGCCTGGTCATACCAAG CGGGGCAGAAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCC GTGCAGACCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCAGATTCCCCGAGGAA GAAGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAGTTCTCTAGAAGCGCTGACGCC CCTGCCTACAAACAGGGACAAAACCAGCTCTACAATGAACTGAACCTCGGC</p>

		<p>AGACGCGAGGAATATGATGTGCTGGACAAAAGACGCGGCAGGGACCCTGA AATGGGAGGGAAGCCTCGGCGGAAAACCCACAAGAAGGACTGTATAACG AACTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATTCCGAGATTGGCATGAAG GGCGAGCGTCGGAGAGGAAAAGGACACGACGGCCTCTACCAGGGCCTGTC TACAGCCACCAAGGATACTTACGACGCACTCCATATGCAGGCTCTGCCACC ACGAGGCAGCTCTGGAAGTGGCATGGTGTCCAAGGGCGAAGAAGTGTTCAC AGGCGTGGTGGCCATCCTGGTTGAACTGGATGGCGACGTGAACGGCCACAA GTTTAGCGTTAGCGGAGAAGGCGAAGGCGACGCCACATACGGAAAGCTGA CACTGAAACTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCATGGCCTACAC TGTTTACCACACTCGGCTACGGCCTGCAGTGCTTCGCCAGATATCCCGACCA TATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTGCA AGAGAGAACCATCTTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGGGCAG AAGTGAAGTTTGAGGGCGACACCCTCGTGAACCGGATCGAGCTGAAGGGC ATCGACTTCAAAGAGGATGGAAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGTACAAC TACAACAGCCACAACGTGTACATTACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATC AAGGCCAACTTCAAGATCCGGCACAACATCGAGGATGGCGGGGTGCAGCT GGCCGATCATTACCAGCAGAATACCCCTATCGGCGACGGCCCTGTTCTGCT GCCCCGATAATCACTACCTGAGCTACCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCCAA TGAGAAGAGGGACCACATGGTGCTGCTGGAATTCGTGACAGCCGCCGGAAT CACCTCGGCATGGACGAGCTGTATAAGTGA</p>
<p>198</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 絞鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T 2A_CD8ss_N C7_CD8絞鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01266</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYN QKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGRPAMDYWGQGLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASEVDNYGISF MNWFQKPKGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFVVLVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDLGQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRRRKRGSGEGRGSLTLC GDVEENPGMALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSSLRSEDNAVYYCATFALFGFREQAQFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYCYCQQSYSTPFTFGPGTK VDIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA LAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGK RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGQGLSTATKDT YDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGE GDATYGLTLKLICTTGKLPVPWPTLVTTLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKL EYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVL LPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*</p>
<p>199</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 絞鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T 2A_CD8ss_N C7_CD8絞鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01266</p>	<p>ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACG CCGCCAGGCCGGCTGGCGGGTCCGATTACAAGGACGATGACGACAAAGGT GGCGGAGGAAGCGGGGGAGGCGGCCAGGTTTCACTGCTGGTTCAGTCTGGCGC CGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCG GCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGAC AAGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCT ACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACA AACACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGAGGCAGACCCGCCATGGATTATTGGGGACAGGGCAC CCTGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGG CGGAGGCGGTTCTGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGC CAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGG ACAACACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCGGCAAGG CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTA GCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCTGACAATCTCTAG CCTCCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGT GCCCTGGACATTCCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGCGGAGCAG</p>

		<p>CAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCTGGATAATGAAAAGAGTA ATGGGACTATCATTATGTAAAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCTTTT CCCCGGTCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTTGTGGTCGTGGGTGGAGTGCTT GCGTGTTACTCCCTGCTGGTGACCGTCGCCTTCATCATTTTCTGGGTCAGGA GCAAACGATCTCGCCTCCTCATTCTGACTATATGAACATGACTCCTCGCAG ACCCGGACCTACGCGGAAACATTACCAACCGTACGCGCCTCCGAGAGACTT CGCCGCGTACAGAAGTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCAGC TTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGCAG GGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAATGG GAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGCTT CAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGTGA ACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAACTG CTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGCCG CAGGAAAAGAGGAAGCGGCGAAGGTCGAGGCTCTTTGCTCACATGCGGCG ATGTGGAAGAAAATCCGGGCCAATGGCGCTCCCGGTGACAGCACTTCTCT TGCTCTTGCCCTGCTGTTGCATGCCGCGCGCCAGAGGTTCAACTGGTACA AAGCGGAGCCGAGGTAAAGAAACCAGGGAGTAGCGTCAAAGTGTCTGCA AAGCCTCAGGCGGCACATTCAGTAGCTATGCTATTTTCATGGGTACGCCAAG CACCAGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGCGGGATTATCCCCATCTTCGGTA CGGCAAACCTATGCACAAAAGTTCCAGGGACGAGTCACCATCACGGCTGATA AGTCCACCTCCACCGCCTATATGGAGCTGAGTTCCTTCGGAGCGAGGATA CTGCTGTGTATTATTGTGCCACGTTTCGCACTGTTTCGGTTTTTCGGGAGCAGGC GTTTGATATTTGGGGACAAGGCACAACGGTCACGGTCAGTTCAGGCGGAGG GGGATCAGGGGGTGGGGGGTCAAGTGGCGGTGGAAGTGACATTCAGATGA CCCAGAGTCCCTCTTCATTGAGTGCAGCGTCCGGTATCGGGTTACGATAA CCTGTAGGGCCTCCCAAAGTATATCATCATATTTGAACTGGTACCAACAGA AACCTGGGAAAGCGCCGAAGCTCCTTATCTATGCTGCCAGCTCTTTGCAA GCGGTGTGCCCTCACGGTTCCTCCGGTAGTGGGTCCGGGACCGACTTCACTTT GACCATCAGCAGCCTTCAGCCAGAGGATCTTGCCACTTATTACTGCCAGCA ATCTTATAGCACACCGTTTACATTCGGTCCAGGCACAAAGGTAGACATTA GACCACGACGCCGGCGCCCCGGCCTCCCACCCCGCACCAACGATAGCCCT TCAGCCCTTGAGCCTCCGGCCAGAAGCATGCCGCCCGGCAGCCGGAGGTGC AGTCCATACGCGCGGACTGGACTTTGCATGTGACATCTACATATGGGCCCC CCTCGCCGGTACTTGCGGTGTTTTGCTTTTGTCACTGGTGATTACGAAGCGC GGTCGAAAAAACTCCTCTACATCTTCAAACAACCTTTCATGCGGCCTGTCC AAACAACCTCAAGAAGAGGACGGGTGTTTCATGCCGCTTTCCAGAGGAAGAG GAAGGTGGCTGTGAACTTAGGGTCAAGTTTAGCAGGTCAGCGGACGCACCA GCTTACAAGCAAGGCCAAAACCAGCTTTATAACGAATTGAATTTGGGACGC AGGGAAGAATACGATGTGCTCGATAAACGCAGAGGGAGGGACCCGGAAAT GGGAGGAAAGCCAAGGCGGAAAAACCCACAGGAGGGGTTGTACAACGAGC TTCAAAAAGATAAGATGGCGGAAGCATACTCCGAAATAGGAATGAAGGGT GAACGGAGGAGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGACTCTCAAC TGCTACGAAGGATACTTATGATGCTCTTCACATGCAAGCTCTGCCGCCGCGC GGATCGAGTGGCACCAGTATGGTGAAGGGCGAGGAGCTGTTACCCGG GGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTT CAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCT GAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGT GACCACCCTGGGCTACGGCCTCCAGTGCTTCGCCCCGCTACCCCGACCACAT GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGA GCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCG ACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTAC AACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAA GGCCAACCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGGCGTGCAGCTCGC CGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCC CGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGA GAAGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCAC TCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA</p>
<p>200</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 鉸鏈</p>	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYNMHVVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYN QKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGRPAMDYWGQGLVT</p>

	<p>_CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T 2A_CD8ss_N C7_CD8 鉸鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01530</p>	<p>VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISF MNWFQKPKGKAPKLLIYAASNQGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRRRKRGSGEGRSLLTC GDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSSLRSEDYAVYYCATFALFGFREQAQFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTK VDIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA LAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGK RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGE GDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGLTLVNRIELKIDFKEDGNILGHKL EYNYNSHNVIYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVL LPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK*</p>
<p>201</p>	<p>CD8ss_Flag_ CD33(hu195) _CD28 鉸鏈 _CD28 TM_CD28 ICD_CD3z_T 2A_CD8ss_N C7_CD8 鉸鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z_ YFP SB01530</p>	<p>ATGGCTCTGCCTGTGACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATG CTGCTAGACCTGCCGGCGGAAGCGACTACAAGGACGACGATGACAAAGGC GGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGACAGGTTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCC GAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGG CTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACA AGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTA CAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAA ACACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCTAGAGGCAGACCCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGTAGTGGTGGTGGCGGTAGTGGCG GAGGTGGAAGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCA GCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGAC AACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGC AGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCTGACCATCAGTAGCC TGCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGC CCTGGACATTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGAGCGGAGCCGCC GCTATCGAAGTGATGTACCCTCCTCCTTACCTGGACAACGAGAAGTCCAAC GGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGTCTTCTCCACTGTTCC CCGGACCTAGCAAGCCTTTCTGGGTGCTCGTTGTTGTTGGCGGCGTGCTGGC CTGTTACTCTCTGCTGGTTACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGAAGC AAGCGGAGCAGACTGCTGCACTCCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG CCCCGACCAACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGATTTCC GCCGCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGATCCGCCGATGCTCCCGCC TATAAGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACAACGAGCTGAATCTGGGGCGCAG AGAAGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGG GCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCTG CAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGA ACGCAGAAGAGGCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCG CCACAAAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCACCTCGGA GAAGAAAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTTACATGTGGC GACGTGGAAGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCAGTCACTGCCCTGCTG CTTCCACTTGCCTGTTGCTGCACGCCGCTAGACCAGAAGTGCAGCTCGTTC AAAGCGGAGCTGAAGTGAAAAAGCCCCGGCTCCTCCGTGAAAGTGTCTTGTA AAGCCTCCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATTTCTTGGGTTCGACAAG CTCCAGGCCAGGGCCTCGAATGGATGGGAGGAATCATCCCCATCTTCGGCA CCGCCAACTACGCCAGAAATTCAGGGACGCGTGACAATCACAGCCGACA AGTCTACCAGCACAGCTTATATGGAAGTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATA CAGCTGTGTACTATTGTGCCACATTCGCCCTGTTCGGCTTCAGAGAGCAGGC CTTCGATATCTGGGGCCAAGGCACCACAGTGACAGTGTCTCTGGCGGTGG TGGATCTGGCGGAGGCGGTTCTGGCGGCGGTGGCAGTGATATCAAATGAC</p>

		<p>CCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCTCTGTTGGCGACAGAGTGACAATTAC ATGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGCAAAGCTCCCAAACCTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGCAGAG TGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGAAGCGGCTCCGGCACCGACTTTACACTC ACCATAAGCTCCCTGCAGCCAGAAGATCTGGCCACATATTACTGTCAGCAG TCCTACAGCACCCCTTTCACATTTCGGCCCAGGCACAAAAGTGGACATTAAG ACCACCACACCAGCTCCTCGGCCTCCAACCTCCTGCTCCTACAATTGCTCTGC AGCCCCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCG TGCATACAAGAGGACTGGATTTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCTCCTCT GGCCGGAACATGCGGAGTGTGCTGCTGAGCCTGGTCATCACCAAGCGGGG CAGAAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCCCGTGCA GACCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCAGATTCCCCGAGGAAGAAG AAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAGTTCTCTAGAAGCGCTGACGCCCTG CCTACAAACAGGGACAAAACCAGCTCTACAATGAACTGAACCTCGGCAGAC GCGAGGAATATGATGTGCTGGACAAAAGACGCGGCAGGGACCCTGAAATG GGAGGGAAGCCTAGAAGAAAGAACCACAAGAAGGCCTTTACAACGAACT GCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCTTACTCCGAGATTGGCATGAAGGGCG AGCGTCGGAGAGGAAAAGGACACGACGGCCTCTACCAGGGCCTGTCTACA GCCACCAAGGATACTTACGACGCACTCCATATGCAGGCTCTCCCACCAAGA GGCAGCTCTGGCACTGGCATGGTGTCCAAGGGCGAAGAAGTGTTCACAGGC GTGGTGCCCATCCTGGTGGAACTGGACGGGGATGTGAACGGCCACAAGTTT AGCGTTAGCGGAGAAGGCGAAGGCGACGCCACATACGGAAAGCTGACACT GAAACTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCATGGCCTACACTGGT TACCACACTCGGCTACGGCCTGCAGTGCTTCGCTAGATACCCCGACCATATG AAGCAGCACGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTGCAAGAG AGAACCATCTTCTTCAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGGGCAGAAGTG AAGTTTGAGGGCGACACCCTCGTGAACCGGATCGAGCTGAAGGGCATCGAC TTCAAAGAGGATGGAAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGTACAACACTAAC AGCCACAACGTGTACATTACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGC CAACTTCAAGATCCGGCACAACATCGAGGATGGCGGGGTGCAGCTGGCCGA TCATTACCAGCAGAATACCCCTATCGGCGACGGCCCTGTTCTGCTGCCCGAT AATCACTACCTGAGCTACCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCCAATGAGAAG AGGGACCACATGGTGCTGCTGGAATTCGTGACAGCCGCCGGAATCACCCCTC GGCATGGACGAGCTGTATAAGTGA</p>
--	--	---

K562 細胞工程化

【0680】 用具有抗嘌呤黴素基因之表現 FLT3 或 CD33 之慢病毒對 1×10^6 個 K5672 靶細胞進行轉導。轉導之後 72 小時使用 Cytoflex 流式細胞儀評定 FLT3 或 CD33 表現。用 4 ug/ml 嘌呤黴素選擇經轉導之細胞，持續 3 週。3 週嘌呤黴素選擇之後，使用流式細胞術測定 FLT3 及 CD33 表現。在無嘌呤黴素之完全培養基中將工程化細胞培養一週。將工程化細胞冷凍在低溫保存培養基中並儲存在液氮中。

利用工程化 K526 細胞之雙順反子 CAR T 細胞分析

【0681】 如先前於**實例 15 至實例 17** 中所描述，測定與 MV4-11、MOLM-13 及 SEM 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性及細胞介素產生。

【0682】 單順反子 FLT3 CAR 具有 NC7 scFv 及 4-1BB 共刺激域(SB00819)。單順反子 CD33 CAR 具有 hu195 scFv 與 CD28 共刺激域(SB01052)。雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR 為如以上所描述之 SB01659。

結果

【0683】 SB01659 雙順反子 CAR 與 SB01266 雙順反子 CAR 相比在 T 細胞中具有更佳表現(圖 59A)。SB01659 雙順反子 CAR 在與 MOLM-13 細胞(圖 59B)、MV4-11 細胞(圖 59C)及 SEM 細胞(圖 59D)一起培育之後與 CD33 單順反子 Car (SB01052)及其他雙順反子 CAR (SB01658、SB01266 及 SB01530, 圖 59B、59C 及 59D)相比亦顯示優越細胞毒性及 IL-2 產生。在各情況下, 以短縮名稱提及 CAR 構築體, 例如 SB01659 表示為 1659。NoT 指示樣品未添加 T 細胞, NV 指示樣品含未轉導 T 細胞。SB01266H 及 SB01266G 為 SB01266 CAR 之兩種單獨製劑。

【0684】 對 K562 細胞進行工程化以過度表現 FLT3 或 CD33。既不表現 FLT3 又不表現 CD33 之未工程化 K562 細胞示於圖 60A 中。表現 FLT3 之 K562 細胞示於圖 60B 中。表現 CD33 之 K562 細胞示於圖 60C 中。

【0685】 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR SB01659 對工程化 K562 細胞之效能勝過 CD33 及 FLT3 單順反子 CAR (圖 61)。上列圖顯示在 FLT+、CD33- K562 細胞中之 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。中列圖顯示 FLT-、CD33+ K562 細胞中之 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。下列圖顯示 FLT3+、CD33-及 FLT-、CD33+ K562 細胞之 1:1 混合物中之 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。陰性對照(-)為未轉導 T 細胞。在各條件下, FLT3/CD33 雙順反子 CAR T 細胞與單順反子 FLT3 或 CD33 CAR T 細胞相比顯示更佳活化及刺激。

【0686】 CD33「OR」FLT3 雙順反子 CAR SB01659 對白血病細胞株之效能勝過 CD33 及 FLT3 單順反子 CAR (圖 62)。上列圖顯示在與具有高 FLT3 表現及高

CD33 表現之 MOLM-13 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。中列圖顯示在與具有較低 FLT3 表現及較高 CD33 表現之 MV4-11 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。下列圖顯示在與具有較高 FLT3 表現及較低 CD33 表現之 SEM 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性、IL-2 產生、IFN- γ 、TNF- α 。陰性對照(-)為未轉導 T 細胞。在大部分細胞株中，FLT3/CD33 雙順反子 CAR T 細胞與單順反子 FLT3 或 CD33 CAR T 細胞相比顯示更佳活化及刺激，但 SEM 細胞株中之細胞毒性及 IL-2 產生除外。然而，雙順反子 FLT3/CD33 CAR T 細胞仍在 SEM 細胞中誘導顯著細胞毒性(大於 50% 且大於單順反子 CD33 CAR T 細胞)且在 SEM 細胞中誘導優越 IFN- γ 及 TNF- α 產生。

實例 23：二價 FLT3 CAR CAR T 細胞之活體外表徵

材料及方法

【0687】 合成兩種二價 FLT3 CAR，其具有環 scFv (SB01861)或串聯 scFv (SB01862)與 NC7 及 D4-3 scFv。環 scFv 之結構示於圖 63A 中。串聯 scFv 之結構示於圖 63B 中。

【0688】 用作對照之單價 FLT3 CAR 為具有 NC7 scFv 之 SB00819。

【0689】 如先前於實例 15 至實例 17 中所描述測定與 MV4-11 及 SEM 細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性及細胞介素產生。

【0690】 所產生之 FLT3 CAR 之蛋白質及核苷酸序列示於表 14 中。

表 14		
SEQ ID NO	名稱	序列
202	CD8ss_D43 VL_ 連接子 _NC7 VH_ 連接子 _NC7 VL_ 連接子 _D43 VH_CD8 銜鏈 _CD8	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDNAVYYCATFALFGFREQAFDIWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSTKGDIMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKV DIKGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQG

	<p>TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01861</p>	<p>LEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR VVAADVADYWGQGLVTVSSTTPAPRPPTAPRTIALQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGD GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPILVELDGD VNGHKFSVSGEGEDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLG YGLQCFARYP DHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKID FKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHLYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELY K*</p>
<p>203</p>	<p>CD8ss_D43 VL_ 連接子 _NC7 VH_ 連 接子 _NC7 VL_ 連接子 _D43 VH_CD8 鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01861</p>	<p>ATGGCTCTGCCTGTTACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATGC CGCCAGACCTGACGTGGTCATGACACAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACA CCTGGCGAACCTGCCAGCATCAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGCTGCAC AGCAACGGCTACAACCTGGACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTC CTCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCCAATAGAGCCAGCGGCGTGCCCGATAG ATTTCTGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTG GAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGTCCCTGCAGACCCCTT TCACCTTCGGACCTGGCACCAAGGTGGACATCAAAGGCGGCGGAGGATCTG AGGTGCAGCTGGTTCAATCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCAGCTCTGT GAAGGTGTCCTGCAAAGCTAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTACGCCATCTCT TGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTGGAATGGATGGGCGGCATCATC CCTATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCA TCACCGCCGACAAGAGCACAAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGA GAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCACATTCGCCCTGTTCCGGCTT CAGAGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACAGTGTC TAGCGGCAGCACAAGCGGCTCTGGCAAACCTGGATCTGGCGAGGGGAAGCAC CAAGGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTG GGAGACAGAGTGACAATTACCTGCCGGGCCAGCCAGTCCATCAGCTCCTACC TGAATTGGTATCAGCAAAAACCTGGCAAGGCCCTAAGCTGCTCATCTATGC CGCTAGCAGTCTGCAGAGCGGAGTGCCCTCAAGATTCAGCGGATCTGGATCC GGCACCGATTTCACTGACCATAAGCTCACTGCAGCCCGAGGACCTGGCCA CCTACTATTGTCAGCAGTCTACAGCACCCCGTTACATTTGGCCCAGGCAC AAAAGTCGATATCAAAGGTGGTGGCGGCAGCGAAGTCCAGCTGGTGC AAAG CGGAGCTGAAGTGAAAAGCCAGGGCGCCAGCGTGAAAGTGTCTTGCAAGGC CTCCGGCTACACATTCACCAGTACTACATGCACTGGGCCAGACAGGCACCA GGACAGGGACTTGAGTGGATGGGCATCATCAATCCTTCCGGCGGCTCCACAA GCTACGCCCAAAGTTTCAAGGCCGCGTGACCATGACCAGAGACACCAGCA CCTCCACCGTGTATATGGAAGTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATACAGCCGT CTACTACTGTGCCAGAGTGGTGGCTGCTGCCGTGGCCGATTATTGGGGACAG GGAACACTGGTCACCGTGTCCAGCACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTA CACCAGCTCCAACCATGCTCTGCAGCCCCTGTCTCTGAGGCCAGAGGCTTG TAGACCTGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTCCGCTGC GACATCTACATCTGGGCCCTCTGGCTGGAACATGTGGCGTGTGCTGCTGA GCCTGGTCATACCAAGCGGGGCAGAAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGC AGCCCTTCATGCGGCCCGTGCAGACCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTG CAGATTCCCCGAGGAAGAAGAAGGCGGCTGCGAACTGAGAGTGAAGTTCAG CAGAAGCGCCGACGCTCCCGCCTATAAGCAGGGACAGAACCAGCTCTACAA CGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAG AGGCAGAGATCCTGAGATGGGCGGAAAGCCAGACGGAAGAATCCTCAAGA GGCCTGTACAATGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGA GATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGT ACCAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGATGCCCTGCACATGCA GGCCCTGCCTCCAAGAGGATCTAGCGGAACAGGCATGGTGTCCAAGGCCGA GGAAGTGTTCACAGGCGTGGTGGCCATTCTGGTGGAACTGGATGGCGACGTG AACGGCCACAAGTTTAGCGTTAGCGGAGAAGGCGAAGGGCGACGCCACATAC GGAAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAACCTGCCTGTGCCTT GGCCTACACTCGTGACCACACTCGGCTATGGCCTGCAGTGCTTCGCCAGATA TCCCGACCATATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGC TACGTGCAAGAGCGGACCATCTTCTTTAAGGACGACGGCAACTACAAGACCC GGCAGAAAGTGAAGTTTGAGGGCGACACCCTGGTCAACCGGATCGAGCTGA</p>

		AGGGCATCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGT ACAACACTACAACAGCCACAACGTGTACATCACGGCCGATAAGCAGAAGAACG GCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGATGGCGGGCGTTC AGCTGGCCGATCACTACCAGCAGAATACCCCTATCGGCGACGGACCTGTGCT GCTCCCCGATAATCACTACCTGAGCTACCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCC AACGAGAAGAGGGATCACATGGTGCTGCTGGAATTCGTGACCGCTGCCGGC ATCACCCCTCGGCATGGATGAACTGTACAAGTGA
204	CD8ss_NC7 VH_ 連接子 _NC7 VL_ 連 接子 _D43 VL_ 連接子 _D43 VH_CD8 鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01862	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCATFALFGFREQAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSLPVTGPGEPAISISCRSSQSLLHSNGYNY LDWYLYQKPGQSPQLLIYLGNSRASGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQSLQTPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYMHVARQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARVVAADVADYWGQGTLVTVSSTTTP APRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVL LLSLVITKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNLNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLQGLSTATKDTYDALHMQALPP RGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLKTLKLL ICTTGKLPVPWPTLVTTGLYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFF KDDGNYKTRAEVKFEGLDNLVRIELKGIKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITA DKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELTK*
205	CD8ss_NC7 VH_ 連接子 _NC7 VL_ 連 接子 _D43 VL_ 連接子 _D43 VH_CD8 鉸 鏈 _CD8 TM_41BB ICD_CD3z ICD_YFP SB01862	ATGGCTCTGCCTGTTACAGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTTCTGCATGC CGCTAGACCTGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCT GGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCAGCT ACGCCATCTCTTGGGTTCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGG AGGCATCATCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTCAGGGC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACAAGCACCGCCTACATGGAAGT AGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCACATTTGCC TGTTTCGGCTTCAGAGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGT GACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGG CGGTTCTGATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTG GGAGACAGAGTGACAATTACCTGCCGGGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTAC CTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTATG CTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGCGTGCCATCTAGATTTTCTGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACAATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACCTGGCC ACCTACTACTGTCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGACCTGGCAC CAAGGTGGACATCAAAGGTGGTGGTGGCAGTGGTGGCGGTGGCTCAGGTGG CGGCGGATCAGGCGGTGGTGGTCTGGCGGCGGTGGATCTGATGTGGTTATG ACCCAGTCTCCTCTGAGCCTGCCTGTGACACCTGGCGAACCTGCCAGCATCT CCTGTAGAAGCAGCCAGTCTCTGCTGCACAGCAACGGCTACAACCTACCTGGA TTGGTATCTCCAGAAACCAGGACAGTCCCCTCAGCTCCTCATCTACCTGGGC AGCAATAGAGCCTCTGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTGGAAGCGGC ACAGATTTCACTGAAGATCTCCAGAGTGAAGCCGAGGACGTGGGCGTG TACTATTGCATGCAGAGCCTGCAGACCCATTACATTTGGCCAGGCACAA AAGTCGATATCAAAGGCGGCGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGAAGCGGAGGTG GTGGCTCTGAAGTTCAGCTCGTGCAAAGCGGAGCTGAAGTGAAAAGCCAG GCGCCTCCGTGAAAGTGTCTTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCTA CTACATGCACTGGGCCAGACAGGACCCAGGCCAGGGACTTGAGTGGATGGG CATCATCAATCCTAGCGGCGGCAGCACAAGCTACGCCCAAAGTTTCAAGGC CGCGTGACCATGACCAGAGACACCAGCACCTCCACCGTGTATATGGAAGTGT CCTCTCTGCGGAGCGAAGATACAGCCGTGTATTATTGTGCCAGAGTGGTGGC CGCTGCCGTGGCCGATTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCCAGCTGCTCCAGC ACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTACACCAGCTCCAACCTGCTCTGC AGCCCTGTCTCTGAGGCCAGAGGCCTGTAGACCTGCTGCTGGCGGAGCTGT GCATACAAGAGGCCTGGATTTCCGCTGCGACATCTACATCTGGGCTCCTCTG GCCGGAACATGCGGAGTGTGCTGCTGAGCCTGGTCATCACCAAGCGGGGC AGAAAGAAGCTGCTGTACATCTTCAAGCAGCCCTTCATGCGGCCCGTGCAGA

	<p>CCACACAAGAGGAAGATGGCTGCTCCTGCAGATTCCCCGAGGAAGAAGAAG GCGGCTGCGAACTGAGAGTGAAGTTTAGCAGAAGCGCCGACGCTCCCGCCT ATAAGCAGGGACAGAATCAGCTGTACAATGAGCTGAACCTGGGGCGCAGAG AAGAGTACGACGTGCTGGATAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGGGCG GCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAACGAGCTGCAGA AAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGAACGC AGAAGAGGCAAGGGCCACGATGGACTGTATCAGGGCCTGTCCACAGCCACC AAGGACACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAGGATCTT CTGGCACAGGCATGGTGTCCAAGGGCGAAGAAGTGTTCACAGGCGTGGTGC CCATCCTGGTGGAACTGGACGGGGATGTGAACGGCCACAAGTTTAGCGTTAG CGGCGAAGGCGAAGGGGATGCCACATACGGAAAGCTGACCCTGAAGCTGAT CTGCACCACCGGCAAACCTGCCAGTGCCTTGGCCTACACTCGTGACCACACTC GGCTATGGCCTGCAGTGCTTCGCCAGATATCCCGACCATATGAAGCAGCACG ACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTGCAAGAGAGAACCATCTT CTTTAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGGGCAGAAGTGAAGTTCGAGGG CGACACCCTGGTCAACCGGATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAAGAGGA CGGCAACATCCTGGGGCCACAAGCTCGAGTACAACAGCCACAACGT GTACATCACGGCCGATAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGAT CCGGCACAACATCGAGGATGGCGGCGTTCAGCTGGCCGATCACTACCAGCA GAATACCCCTATCGGCGACGGACCTGTCTGCTGCCTGACAATCACTACCTG AGCTACCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCCAACGAGAAGAGGGATCACATG GTGCTGCTGGAATTCGTGACCGCCGCTGGCATCACCTCGGCATGGATGAGC TGTATAAGTGA</p>
--	--

結果

【0691】 新穎二價 CAR 設計顯著改良對低靶抗原密度細胞之殺死。FLT3 二價 CAR SB01861 及 SB01862 以比單價 FLT3 CAR SB00819 高 2 至 2.5 倍之效率殺死 MV4-11 細胞(低 FLT3 表現) (圖 63C 上圖)。

【0692】 另外，FLT3 二價 CAR 以與單價 FLT3 CAR 類似之效率殺死 SEM 細胞(高 FLT3 表現) (圖 63C 下圖)。因而，與單價 CAR 相比，二價 CAR 設計結構可用於構建更有效之 CAR 迴路，有更大能力響應於低標靶密度。

實例 24：與 CD28 共刺激域一起使用之鉸鏈及跨膜域之最佳化

材料及方法

【0693】 合成具有 hu195 scFv 以及 CD8 鉸鏈及跨膜序列之 CD33 CAR。CAR 亦包含 CD28 共刺激域及 CD3 ζ 刺激域。

【0694】 如先前於實例 15 至實例 17 中所描述，測定與 MV4-11、MOLM-13 及 K562 CD33 表現細胞一起培育之後的 T 細胞細胞毒性及細胞介素產生。

【0695】 CD8 鉸鏈及跨膜蛋白及核苷酸序列示於表 15 中。亦提供 CAR 構築體 SB01364、SB01373 及 SB01374 之蛋白質及核苷酸序列。

表 15		
SEQ ID NO	名稱	序列
206	CD8 鉸鏈序列 1	TTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
207	CD8 鉸鏈序列 2 Fitzer-Attas	ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
208	CD8 鉸鏈序列 3	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
209	CD8 TM 序列 1	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
210	CD8 TM 序列 2 Fitzer-Attas	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR
211	CD8 TM 序列 3	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
212	GMCSFss_CD33(hu195)_CD8 鉸鏈_CD8 TM_CD28_ICD_CD3z_YFP SB01364	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYWGQGLVTVSSGGGGSSGGGGSSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESDNYGISFMNWFQKPKGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGSSGTGMVSKGEELFTGVVPIVLDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKLICTTGKLPVPWPTLVTTLYGLQCFARYPDHMKQHDFKFSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEAGDTLVNRIELKGFIDKEDGNILGHKLEYNYNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQONTPIGDGPVLLPDNHLYLSYQSALS KDPNEKRDMVLLEFVTAAGITLGMDELK*
213	GMCSFss_CD33(hu195)_CD8 鉸鏈_CD8 TM_CD28_ICD_CD3z_YFP SB01364	ATGCTCCTTCTCGTGACCTCTTTGCTTCTTTGTGAACCTCCACACCCAGCATTCCTCTTGATCCCCAAGTACAACCTCGTCCAATCCGGGGCAGAGGTC AAGAAGCCCGGGAGTTCAGTCAAAGTCTCATGTAAAGCGTCTGGATATACTTCACTGATTATAATATGCATTGGGTGAGACAAGCACCCGGCCAGGGGCTGGAATGGATTGGGTATATTTATCCATATAACGGTGGAAACAGGGTATAATCAGAAATTCAAATCTAAAGCTACTATTACAGCGGATGAAAGTACGATAACAGCTTATATGGAGTTGTCCTCACTCAGGTCCGAAGATACAGCAGTATATTATTGCGCTAGGGGTTCGGCCTGCAATGGACTACTGGGGCCAAGGTACTCTCGTGACTGTGTCAAGTGGCGGTGGCGGCAGCGGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGAAAGTGACATTCAAATGACGCAATCCCCATCTAGTCTCAGCGCTTCCGTTGGGGACCGCGTAACAATTACTTGCAGGGCAGTACAGAA TCCGTTGATAAATTATGGGATTTCTTTATGAATTGGTTTCAACAAAAGCCGGGAAAGCACAAAACCTCCTCATTTATGCAGCTTCCAACCAGGGGTCA GGGGTCCCGTCCCGTTTCAGCGGTTTCAGGGAGTGGTACAGACTTTACGCTTACAATTTCCAGTCTCCAACCCGATGATTTTGCAACATATTATTGTCAA CAATCCAAGGAAGTTCTTGGACGTTTGGGCAAGGTACCAAAGTTGAGATAAAAATCTGGAACAACAACCCCTGCACCACGGCCCCCTACCCCGCACC AACCATTGCACTCCAACCCTTGTCTTTCGCGCCCCGAGGCCTGCAGGCCCGCCGCGGTGGTGCAGTTCACACTAGGGGCTTGGACTTTGCTTGTGATAT ATATATATGGGCTCCACTCGCAGGGACTTGCAGGAGTCTTTTGTGTCAC TTGTGATTACACGAAGTAAAAGATCTCGGCTTTTGCATTTCAGATTATATG AATATGACTCCACGCAGGCCTGGGCCACACGAAAACATTATCAACCGT ATGCACCCCCACGCGACTTTGCTGCTTATAGGAGCCGGGTCAAATTTTCC CGGAGCGCAGACGCCCCAGCTTACAAACAAGGTCAAATCAACTTTATA ATGAACTCAATTTGGGCCGGCGGGAAGAATATGATGTCCTTGATAAAAG ACGTGGGCGCGACCCGGAATGGGCGGGAAACCACGTCGCAAGAACC GCAGGAAGGTTTGTACAACGAACTCCAAAAGGATAAAAATGGCTGAAGC TTATTCGAAATAGGGATGAAAGGTGAACGGCGCCGCGGTAAAGGCCA TGACGGCTTGTATCAAGGTCTTAGTACAGCAACAAAAGACACATACGAC GCTCTCCATATGCAAGCACTCCACCGCGCGGATCGAGTGGCACCGGTA TGGTTTCTAAAGGAGAGGAGCTCTTACTGGTGTGTCCTTATATTGGTC GAGCTCGATGGCGACGTTAATGGTCATAAATTCAGTGTGTCAGGAGAGG GAGAAGGCGACGCTACGTATGGCAAATTGACATTGAAGTTGATATGTAC

		AACGGGTAAACTCCCAGTTCCTGGCCGACGCTCGTAACAACGCTGGGT TATGGACTTCAATGTTTTGCTCGTTACCCTGATCACATGAAACAACATGA TTTCTTTAAATCTGCTATGCCCGAAGGGTATGTCCAGGAACGGACTATCT TCTTCAAAGATGATGGAAATTATAAACTCGCGCAGAGGTGAAATTCGA AGGGGATACTCTTGTGAATCGAATTGAACTTAAAGGTATTGATTTCAAG GAAGATGGGAACATACTCGGGCATAAACTTGAATATAATTATAACAGCC ATAATGTTTACATCACCGCAGATAAACAGAAGAATGGAATTAAGCGA ATTTTAAAATTCGCCATAATATTGAAGACGGCGGGGTGCAACTCGCTGA TCACTATCAACAAAACACTCCAATTGGAGATGGTCCGGTCCCTGCTCCCG GACAACCATTATCTTTCTTATCAATCCGCTCTCTCAAAGATCCTAATGA AAAGCGGGACCATATGGTCTTGCTTGAGTTTGTCACTGCAGCCGGGATA ACTCTGGGGATGGATGAACTCTACAAATAA
214	GMCSFss_Flag_C D33(hu195)_Fitzer -Attas CD8 鉸鏈 _Fitzer-Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01373	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNG GTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYW GQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS ESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFLT ISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGALSNSIMYFSHFVPVFL PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLSLVITLYCNHRRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
215	GMCSFss_Flag_C D33(hu195)_Fitzer -Attas CD8 鉸鏈 _Fitzer-Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01373	ATGTTGCTGCTGGTTACCTCTCTCCTCTTGTGTGAGCTTCCGCACCCTGCC TTTCTCCTGATACCGGCTGGCGGATCTGACTACAAGGACGACGATGACA AAGGCGGCGGGCGGGTCCGGAGGAGGTGGACAGGTCCAGCTCGTACAGT CTGGTGCAGAAGTGAAGAAACCCGGTTCATCAGTTAAGGTTTCTTGCAA AGCCAGTGGCTACACATTTACCGACTACAACATGCACTGGGTGACAGAG GCCCCCGGCAAGGCTTGGAGTGGATCGGGTACATATACCCTTACAATG GCGGTACTGGATACAACCAGAAATTCAAGAGCAAGGCCACGATTACCG CGGATGAGAGCACAAACACAGCCTATATGGAAGTGTCACTTTTGCGAAG CGAGGACACCGCGTTTATTATTGTGCCAGAGGACGTCCCGCGATGGAT TATTGGGGTCAGGGGACACTCGTCACAGTGAGCAGCGGGCGGCGGTGGC AGTGGCGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGATCTGATATTCAAATGACC CAATCACCATCTTCCCTTTCTGCTAGTGTGGGAGATAGGGTGACTATCAC ATGTAGAGCTAGCGAATCCGTAGACAACACTACGGCATCAGCTTCATGAAC TGGTTCCAGCAAAGCCTGGCAAGGCCCAAAGTTGCTCATTTACGCGG CCAGCAATCAAGGCAGTGGTGTGCCAGCAGATTTTCCGGATCAGGCAG CGGAACCGATTTACCTTGACCATTTCTTCTCTGCAGCCTGACGACTTTG CCACGTACTACTGCCAACAGTCTAAAGAGGTTCCCTTGGACTTTTGGGCA GGGAACAAAAGTCGAAATAAAGTCCGGCGCCTTGAGCAACTCTATCATG TACTTTAGCCACTTCGTGCCGGTGTTCCTTCCCTGCCAAGCCTACAACACTAC ACCAGCCCCAAGACCCCCAAGTCCAGCGCCAACAATCGCGTCCCAGCCC TTGTCTCTGAGACCAGAAGCCTGTAGACCCGCTGCAGGCGGAGCCGTTT ATACTCGGGGACTGGATTTTCGCATGCGACATTTACATCTGGGCCCCACT GGCTGGCACGTGTGGGGTCCCTGCTTCTGTCTCTGGTAATCACCTTTATT GCAACCACAGGAGATCCAAGAGGAGCCGCTGTTGCACTCAGACTACAT GAACATGACACCTAGGCGGCCAGGTCCACTCGAAAACACTATCAACCT TACGCTCCCCCTCGGGATTTTCGCGGCTTACCGAAGCAGAGTGAAATTCA GCAGATCCGCTGATGCACCGGCTTATAAGCAGGGCCAAAATCAACTGTA CAACGAGCTGAATCTGGGGAGACGGGAAGAGTACGACGTCCTGGACAA GCGCAGGGGAAGAGACCCTGAGATGGGCGGGAAGCCACGTAGGAAGAA CCCACAAGAGGGCCTGTATAATGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCAGA GGCTTACAGTGAGATTGGAATGAAGGGTGAAAGGCGGCGGGGAAAGGG CCATGACGGCCTCTATCAGGGACTGTCCACAGCAACTAAGGACACCTAT GATGCACTCCACATGCAGGCCCTGCCCCGAGA
216	CD8ss_Flag_CD33 (hu195)_Fitzer-Att as CD8 鉸鏈 _Fitzer-Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z	MALPVTALLLPLALLHAARPAGGSDYKDDDDKGGGGSGGGGQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNG GTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYW GQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS ESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFLT ISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIKSGTTTTAPRPPTPAPTIASQ

	SB01374	PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN HRRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYSRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
217	CD8ss_Flag_CD33 (hu195)_Fitzer-Att as CD8 鉸鏈 _Fitzer-Attas CD8 TM_CD28 ICD_CD3z SB01374	ATGGCCCTGCCCGTCACCGCATTGTTGCTCCCCCTCGCGTTGCTGCTCCA CGCCGCGCGTCCCGCTGGTGGCTCTGATTATAAAGATGATGACGATAAA GGGGGGGGCGGTAGCGGCGGTGGTGGTCAAGTCCAACCTCGTGCAAAGC GGTGCTGAGGTCAAGAAGCCCGGATCAAGTGTAAAAGTAAGCTGTAAA GCTTCCGGGTATACATTCACTGATTATAATATGCATTGGGTGCGTCAAGC TCCCGGGCAGGGTCTCGAATGGATTGGGTATATATATCCTTATAACGGC GGGACAGGGTATAATCAGAAATTTAAATCTAAAGCAACAATAACGGCG GATGAATCTACCAATACTGCTTATATGGAGCTTTCCTCTCTCCGCAGTGA AGATACTGCTGTCTATTATTGTGCACGGGGACGCCCTGCAATGGACTAC TGGGGACAAGGCACACTTGTGACAGTCAGCTCTGGTGGTGGTGGATCCG GCGGAGGAGGCTCAGGTGGTGGCGGGAGTGACATTCAAATGACTCAA GTCCTTCCCTCTTTAGCGCAAGTGTCCGGTGACCGCGTCACAATTACGTGC CGGGCAAGTGAATCAGTCGATAATTATGGTATTTTCAATTTATGAATTGGTT TCAACAAAAGCCCGGAAAAGCTCCAAAAGTGTGATATATGCAGCTTCA AACCAGGGAAGTGGCGTCCCCTCACGCTTCTCTGGAAGCGGGTCTGGTA CTGACTTTACTCTCACAAATTTCTCTCTCCAACCCGATGATTTTGCAACG TATTATTGTCAACAATCCAAGGAAGTACCTTGGACCTTCGGCCAAGGGA CAAAAGTTGAGATTAAATCCGGGACAACAACCCCGCTCCGCGCCCACC CACACCAGCACAACAATTGCATCCCAACCATTGAGTCTCAGACCCGAG GCATGCCGACCAGCCGCGAGGCGGTGCAGTTCACACTCGCGGTCTCGACT TTGCGTGTGATATATATATTTGGGCACCCCTCGCCGGCACCTGCGGTGTT CTTTTGTCTCCCTCGTGATTACTCTTTATTGTAATCATCGTAGAAGTAA AAGGTCCCGTTTGCTTCATTCTGATTATATGAATATGACTCCAAGGCGCC CTGGCCCCACACGGAAACATTATCAACCATATGCCCCACCCCGGGACTT TGCTGCATATAGAAGCCGCGTCAAATTTTCACGGTCAGCAGACGCACCT GCTTACAAACAAGGACAAAACCAATTGTATAATGAACTTAACCTCGGAA GGCGCGAGGAATATGATGTCTTGGATAAAAAGGCGCGGGCGGGATCCCG AAATGGGCGGGAAACCTCGGCGCAAGAATCCCCAGGAAGGTCTTTACA ACGAACTCCAAAAGGATAAAAATGGCAGAAGCTTATTCAGAAATTGGGA TGAAAGGGGAGCGGCGCCGAGGCAAAGGGCATGATGGTCTCTACCAAG GACTTTCCACCGCTACAAAAGATACATACGACGCATTGCATATGCAAGC TTTGCCACCCCGT

結果

【0696】 與包含 CD28 共刺激域之 CAR 組合測試 CD8 鉸鏈及跨膜結構域。使用 CD8 鉸鏈及跨膜序列替代先前 CAR 構築體中所使用之 CD28 鉸鏈及跨膜域。CAR 構築體 SB01364、SB01372、SB01373 及 SB01374 在 T 細胞中顯示高表現(資料未顯示)。SB01364 具有 CD8 鉸鏈序列 1 (SEQ ID NO: 206)、CD8 跨膜序列 1 (SEQ ID NO: 209)及 GMCSF 信號序列；SB01372 具有 CD8 鉸鏈序列 2 (SEQ ID NO: 207)、CD8 跨膜序列 2 (SEQ ID NO: 210)及 CD8 信號序列；SB01373 具有 CD8 鉸鏈序列 2 (SEQ ID NO: 207)、CD8 跨膜序列 2 (SEQ ID NO: 210)及 GMCSF

信號序列;SB01374 具有 CD8 鉸鏈序列 1 (SEQ ID NO: 206)、CD8 跨膜序列 2 (SEQ ID NO: 210)及 CD8 信號序列。

【0697】 圖 64A 顯示所指示之 CAR 構築體與 MOLM-13 細胞一起培育之後的細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。圖 64B 顯示所指示之 CAR 構築體與 MV4-11 細胞一起培育之後的細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。圖 64A 顯示在與 K563 CD33 表現細胞一起培育之後所指示 CAR 構築體之細胞毒性以及 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 分泌。使用 CD33 CAR SB01052 作為對照。使用未轉導 T 細胞作為陰性對照(NV)。在各情況下，以短縮名稱提及 CAR 構築體，例如 SB01372 表示為 1372。

【0698】 殺死及細胞介素分析(圖 64A 至圖 64C)顯示已成功地使用一起用於 SB01373 中之 CD8 鉸鏈 2 及跨膜 2 替代 CAR 中之 CD28 鉸鏈及 CD28 跨膜構型，並且保留 CAR 活性。

實例 25：HSC 上之抑制嵌合受體標靶之鑑定

【0699】 使用實例 1 及實例 2 中所描述之生物資訊篩檢鑑定造血幹細胞上表現之其他 NOT 標靶。簡而言之，經由根據 GO 及人類蛋白質圖譜註釋為「細胞表面」或「膜」基因鑑定 7,860 個 HSC 膜相關基因。在健康 HSC 及 AML 細胞中經由微陣列資料測定所鑑定之 HSC 蛋白之表現且鑑定 115 個基因。隨後經由 RNA-seq 證實已證實高度表現於 HSC 上之基因低表現於 AML 細胞中，從而 15 個基因在 HSC 上具有高表現而在 AML 細胞上具有低表現。針對 HSC 中之蛋白質表現證實所得命中。鑑定 10 個具有經證實之膜表現的基因並示於表 16 中。

基因符號	基因名稱	功能
(1.) EMCN	內皮黏蛋白	干擾細胞-細胞及細胞-ECM 相互作用之 I 型跨膜黏蛋白樣唾液酸糖蛋白
(2.) PCDH9	原鈣黏蛋白 9	在鈣存在下介導細胞黏附之 I 型跨膜蛋白
(3.) JAM2	接合黏附分子 2	介導細胞-細胞相互作用之 I 型跨膜蛋白
(4.) IL18R1	介白素 18 受體 1	I 型跨膜蛋白及介白素 18 (IL-18)細胞介素受體
(5.) SLC8A3	溶質載體家族 8 成員 A3	多通道(11)跨膜鈉/鈣交換整合膜蛋白

(6.) CDH26	鈣黏蛋白 26	參與細胞相互作用、遷移及分化之 I 型跨膜蛋白
(7.) TMEM163	跨膜蛋白 163	結合二價陽離子之多通道(6)跨膜蛋白
(8.) ABCA13	ATP 結合卡匣轉運蛋白 A13	多通道(14) ATP 結合跨膜蛋白
(9.) CACHD1	含 Cache 結構域蛋白 1	I 型跨膜電壓敏感性鈣通道
(10.) CYYR1	富半胱胺酸及酪胺酸蛋白 1	I 型跨膜蛋白

【0700】 EMCN 高度表現於造血幹細胞(HSC)子集中且低表現於白血病幹細胞中(圖 64A 至圖 64C)。來自健康供體及 AML 患者之骨髓單核細胞富含 CD34+ 細胞。經由流式細胞術分離 CD90 及 CD45RA 陽性細胞之 CD34 級分。用抗 EMCN 抗體(L6H10)對 HSC (CD45+、Lin-、CD34+、CD38-、CD90+、CD45RA-)、MPP (CD45+、Lin-、CD34+、CD38-、CD90-、CD45RA-)及 LMPP (CD45+、Lin-、CD34+、CD38-、CD90-、CD45RA+)進行染色且測定各個細胞群體上之 EMCN 表現。如圖 65A 中所示，EMCN 表現於 HSC 上。

【0701】 HSC 及 LSC 亦顯示差異性 EMCN 表現。來自健康供體及 AML 患者之骨髓單核細胞富含 CD34+ 細胞。經由流式細胞術分離 CD90 及 CD45RA 陽性細胞之 CD34 級分。用抗 EMCN 抗體對 HSC (CD45+、Lin-、CD34+、CD38-、CD90+、CD45RA-)及 LSC (CD45+、Lin-、CD34+、CD38-、CD90-、CD45RA+)進行染色並比較兩種細胞類型上之 EMCN 表現。如圖 65B 中所示，EMCN 表現於 HSC 上但低表現於 LSC 上。來自 11 個供體之 HSC 及來自 7 個 AML 患者之 LSC 上之 EMCN 表現之彙總示於圖 65C 中。

【0702】 亦測定 JAM2 表現於 HSC 及祖細胞上且僅低表現於 AML 細胞上。JAM2 表現於 8.78% HSC 上、10.4% MPP 上及 9.52% LMPP 細胞上(資料未顯示)。

【0703】 亦使用第二篩檢方法鑑定 NOT 標靶。使用基因表現共用平台鑑定 298 個表現譜與 EMCN 類似的基因(Seita J, Sahoo D, Rossi DJ, Bhattacharya D, Serwold T, Inlay MA 等人(2012) Gene Expression Commons: An Open Platform for Absolute Gene Expression Profiling. PLoS ONE 7(7): e40321.

doi.org/10.1371/journal.pone.0040321)。預計 17 個基因在手動展開之後具有細胞表面表現。證實 9 個基因在 HSC 中具有高表現且在 AML 細胞中具有低表現。

九個其他基因示於表 17 中。

表 17	
基因符號	基因名稱
(11.) ABCB1	ATP 結合卡匣亞家族 B 成員 1
(12.) ADGRG6	黏附 G 蛋白偶聯受體 G6
(13.) ATP9A	ATP 酶磷脂轉運 9A
(14.) CALN1	鈣營養蛋白 1
(15.) CDCP1	含 CUB 結構域蛋白 1
(16.) IL12RB2	介白素 12 受體次單元 β 2
(17.) SLC16A14	溶質載體家族 16 成員 14
(18.) TMEM136	跨膜蛋白 136
(19.) TMEM200A	跨膜蛋白 200A

實例 26：內皮安全性靶抗原之鑑定

【0704】 使用實例 1 及實例 2 中所描述之生物資訊篩檢對 U133 血液樣品微陣列資料集鑑定內皮安全性標靶。U133 資料集包括 39 個內皮細胞樣品(10 新鮮樣品及 29 個來自培養之內皮細胞)及 876 個 AML 樣品。簡而言之，鑑定具有 GO 註釋或 Affy 註釋之表面表現的基因(9885 個)。移除人類蛋白質圖譜中有強大證據證明非表面或膜定位之基因，剩餘 7860 個基因。評定此等基因在內皮樣品中之表現與 AML 樣品相比更高，得到 32 個基因。

【0705】 接下來，在人類蛋白質圖譜中證實各基因之蛋白質表現，在 Genecards 中證實表面表現，並且在 Uniprot 中證實細胞外域(ECD)之大小，餘下 16 個潛在靶基因。

【0706】 表 18 提供內皮細胞中之內皮安全性靶抗原清單及其倍數變化(log2 表現標度)與 AML 細胞相比較。

表 18	
基因	內皮/AML 細胞倍數變化
ADGRG6	7.263917592
PTPRB	7.224113221
NCKAP1	6.568049829
MPZL2	6.543630634

PLSCR4	6.540126087
TMEM47	6.476813823
WLS	6.406909834
ADGRL4	6.277799777
MET	6.132032353
BACE2	5.685994648
ATP8B1	5.636851301
LIFR (225575)	5.521001536
EMCN	5.43255665
ART4	5.314938365
CALCRL	5.312163738
LIFR (225571)	5.083770824
CNTNAP3 /// CNTNAP3B	5.031224128

【0707】 接下來，在內皮細胞上評定先前鑑定之 HSC NOT 靶抗原之表現。此種雙重標靶可用於保護 HSC 及內皮細胞免受 AML 靶向性 CAR 損害。評定**實例 25** 中鑑定之 19 個基因之內皮表現。鑑定 12 個具有雙重表現之基因：EMCN、PCDH9、JAM2、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CDCP1、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。因而，所鑑定之內皮標靶可用於保護健康內皮細胞免受可能對內皮細胞具有中靶脫組織毒性之 CAR 免疫細胞損害。另外，所鑑定之十二種雙重內皮及 HSC 靶抗原可用作單一「NOT」靶抗原，以同時保護健康內皮細胞及造血幹細胞(HSC)免受可能對健康 HSC 或內皮細胞具有中靶脫組織毒性之 CAR 免疫細胞損害。

【0708】 表 18 至表 20 中提供所鑑定之 AML、造血及內皮標靶在各個細胞株及樣品組織中之基因表現定量。表 18 顯示 AML 樣品中之基因表現。表 19 顯示健康造血樣品中之基因表現。表 20 顯示內皮細胞中之基因表現。

【0709】 CALN1、IL12RB2、ABCA13、CDH26、IL18R1、SLC8A3、TMEM163 高度表現於健康造血細胞中，且因而可用作 HSC 安全性 NOT 標靶。ADGRL4、ART4、ATP8B1、BACE2、CALCRL、CNTNAP3、LIFR、MET、MPZL2、NCKAP1、PLSCR4、PTPRB、TMEM47 及 WLS 高度表現於內皮細胞中，且因而可用作內

皮安全性 NOT 標靶。ABCB1、ADGRG6、ATP9A、CACHD1、CDCP1、CYR1、EMCN、JAM2、PCDH9、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A 高度表現於健康造血細胞及內皮細胞中，且因而可用作 HSC 及內皮安全性 NOT 標靶。

表 19. AML 樣品中之基因表現

基因符號	表 19. AML 樣品中之基因表現																	
	AML +8 [19]	AML-5/7(q) [28]	AML-9q [6]	AML BMMC NK [399]	AML 母細胞[21]	AML 複合物[58]	AML LPC [23]	AML LSC [28]	AML NK [9]	AML PBMC NK [32]	AML abn(3q) [2]	AML flt3 itd MUT [1]	AML idt(16) [33]	AML inv(16)/t(16;16) [28]	AML t(11q23) [48]	AML t(15;17) [58]	AML t(6;9) [6]	AML t(8;21) [77]
CALN1	3.5	4.1	3.8	3.9	3.6	4.4	3.8	4.2	3.5	4.0	3.3	3.3	3.6	4.2	3.8	3.5	3.8	3.8
IL12RB2	4.2	4.5	4.2	4.3	4.5	4.6	4.5	4.5	4.1	4.3	4.3	3.9	4.3	4.2	5.4	4.1	4.2	4.1
ABCA13	3.2	3.2	3.2	4.3	3.6	4.2	3.5	3.6	4.0	3.9	3.5	3.2	3.2	3.8	3.5	3.7	3.6	3.9
CDH26	4.1	4.1	4.3	5.2	4.9	5.0	5.1	5.1	4.9	4.9	3.8	4.5	4.3	5.0	4.6	6.3	4.3	6.0
IL18R1	4.6	4.6	4.9	5.2	4.9	5.5	4.8	5.0	5.2	5.5	4.9	4.4	4.5	5.1	4.9	5.1	4.6	5.2
SLC8A3	5.8	5.8	5.8	5.0	5.6	5.2	5.8	5.9	5.2	5.2	5.8	5.6	5.7	5.3	5.1	5.1	5.6	5.2
TMEM163	5.0	5.1	4.5	4.8	4.7	4.9	5.1	5.5	5.4	5.1	5.8	4.7	4.9	5.0	4.6	4.5	5.0	4.5
ABCB1	5.3	5.6	5.6	4.8	5.0	5.0	5.2	5.4	4.7	4.8	5.2	4.8	4.9	4.7	4.6	4.7	4.8	5.1
ADGRG6	4.3	3.7	3.7	3.9	4.3	4.2	4.5	4.8	4.8	3.8	4.0	3.5	3.7	3.5	5.8	3.6	3.6	3.6
ATP9A	5.5	6.1	5.7	5.7	5.9	6.4	6.1	6.6	7.1	6.1	5.2	6.8	5.1	5.2	5.6	6.7	5.1	5.7
CACHD1	4.8	4.9	4.8	5.0	4.8	4.7	5.1	5.3	6.0	5.2	4.8	4.6	4.6	4.4	5.1	4.5	4.7	4.9
CDCP1	5.4	5.7	5.4	5.6	6.0	5.6	6.5	6.7	5.7	5.8	5.3	5.7	5.3	5.4	5.5	5.3	5.2	5.3
CYR1	3.9	4.2	4.9	4.0	4.0	5.1	4.3	4.4	4.1	4.0	4.1	3.9	3.8	3.7	3.8	3.9	3.8	3.8
EMCN	4.3	4.4	4.3	4.3	4.3	4.3	4.4	4.6	4.4	4.3	4.5	4.0	4.3	4.2	4.3	4.2	4.2	4.3
JAM2	5.3	5.4	5.4	5.2	5.1	5.3	5.2	5.4	5.7	5.2	5.4	5.0	5.1	5.0	5.2	5.2	5.1	5.2
PCDH9	4.7	5.1	4.7	5.2	4.6	5.1	4.8	5.5	6.5	5.4	4.5	4.3	4.7	4.6	6.0	4.7	4.7	4.6
SLC16A14	4.2	4.3	4.2	4.6	3.9	5.0	4.0	4.2	4.3	4.3	4.4	3.9	4.0	4.2	4.1	4.2	4.1	4.0
TMEM136	3.8	3.8	3.7	4.0	4.1	4.0	4.1	4.2	4.2	4.0	3.6	3.4	3.7	3.9	4.0	3.8	3.6	4.0
TMEM200A	3.5	3.8	3.4	3.7	3.9	3.7	3.8	4.6	4.0	3.9	3.4	3.4	3.4	3.4	3.6	3.5	3.4	3.4
ADGRL4	3.5	3.5	3.4	3.8	3.4	3.8	3.3	3.4	3.6	3.6	3.6	3.3	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6
ART4	3.9	3.8	3.7	3.9	4.0	4.1	3.6	3.6	3.8	3.7	4.0	3.6	3.6	3.7	3.7	3.8	3.7	3.7
ATP8B1	3.6	3.8	3.7	3.6	3.5	3.5	3.6	3.7	3.4	3.5	3.5	3.4	3.9	3.8	3.5	3.7	3.6	3.5
BACE2	3.1	3.2	3.1	3.3	3.9	3.4	3.7	3.6	4.2	3.6	3.1	3.0	3.2	3.3	3.3	3.2	3.2	3.3
CALCRL	4.8	5.3	4.6	4.4	4.1	4.6	4.2	4.4	4.2	4.6	4.7	4.2	4.7	4.2	4.2	4.1	4.8	4.2
CNTNAP3	3.8	3.7	3.7	3.7	3.4	3.7	3.5	3.6	3.7	3.6	3.9	3.6	3.6	3.5	3.8	3.8	4.3	3.7
LIFR	3.5	3.5	3.5	3.7	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7	3.6	3.5	3.2	3.4	3.5	3.6	3.6	3.5	3.5
MET	3.8	3.8	3.8	4.0	3.9	4.0	4.0	3.9	3.9	3.8	3.8	3.6	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.9
MPZL2	3.4	3.5	3.2	3.3	4.0	3.3	3.8	4.1	3.9	3.7	3.5	3.2	3.3	3.2	3.4	3.2	3.2	3.1
NCKAP1	3.6	3.6	3.5	3.8	3.7	4.0	3.7	3.7	3.7	3.8	3.7	3.4	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6

PLSCR4	3.6	4.3	4.0	4.0	4.2	4.5	3.9	4.1	3.8	4.1	4.1	3.4	3.5	3.6	3.6	3.7	3.5	3.6
PTPRB	3.4	3.4	3.4	3.5	3.4	3.5	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.3	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
TMEM47	3.3	3.3	3.4	3.5	3.6	3.5	3.5	3.6	3.7	3.5	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.5	3.3	3.4
WLS	4.3	4.2	4.1	4.0	4.0	4.2	4.0	3.9	3.9	4.0	4.5	3.9	4.1	3.8	4.0	4.4	4.1	4.0

表 20. 健康造血細胞中之基因表現

基因符號	表 20. 健康造血細胞中之基因表現																										
	造血幹細胞(HSC) [22]	淋巴引發之多潛能祖細胞(LMPP) [7]	晚期前骨髓細胞 (PM) [3]	巨核細胞紅細胞祖細胞(MEP) [15]	後髓細胞(MM) [3]	多潛能祖細胞(MPP) [17]	骨髓細胞(MY) [4]	單核細胞[8]	嗜中性細胞[3]	前骨髓細胞(PM) [2]	多形核細胞(PMN) [3]	前 B 細胞[2]	祖 B 細胞[2]	普通骨髓祖細胞(CMP) [16]	早期前骨髓細胞(PM) [3]	紅血球母細胞[7]	顆粒球巨噬細胞祖細胞(GMP) [18]	健康臍帶血(H UB) [3]	健康全骨髓(H WBM) [74]	B 細胞[4]	B 初始細胞[2]	桿狀核細胞[4]	CD4 T 細胞[3]	CD8 T 細胞[5]	CD8 T 中央細胞[3]	CD8 T 效應細胞[8]	CD8 T 初始細胞[3]
CALN1	8.4	5.7	3.6	4.3	3.5	7.7	3.5	3.5	3.6	3.5	3.4	3.7	4.1	5.4	3.7	3.5	4.9	6.8	3.6	3.6	3.5	3.8	3.5	3.5	3.4	3.4	3.5
IL12RB2	7.3	6.3	4.0	4.9	3.7	6.8	3.9	4.2	4.3	4.1	3.8	4.5	6.9	5.6	4.6	4.3	5.5	6.2	4.3	4.3	4.1	3.9	5.0	4.7	4.5	4.4	4.6
ABCA13	6.6	4.2	7.0	3.4	9.2	5.6	9.5	3.3	3.3	8.4	3.7	5.7	3.5	3.8	4.8	3.1	3.6	8.9	7.8	3.2	4.1	3.9	3.2	3.3	3.2	3.2	3.2
CDH26	6.4	7.0	5.9	5.0	5.3	6.4	5.0	4.6	4.8	6.6	6.0	5.3	4.5	6.0	6.0	3.9	6.5	7.2	5.2	4.3	4.5	5.5	4.4	4.5	4.2	4.3	4.4
IL18R1	6.4	5.0	4.1	4.2	6.9	5.9	6.4	4.5	7.6	4.1	9.6	7.0	4.1	4.7	3.8	4.4	5.3	5.0	6.3	4.7	4.9	9.7	5.6	5.9	5.8	5.3	5.2
SLC8A3	7.9	6.2	4.1	6.3	3.7	7.6	4.5	5.4	5.7	5.4	4.0	4.9	4.9	6.5	3.8	5.3	5.2	6.7	5.0	5.9	4.9	3.8	5.4	5.8	5.3	5.3	5.5
TMEM163	7.6	5.9	4.2	4.7	4.3	7.0	4.0	4.6	4.4	4.3	4.2	4.1	4.7	5.8	4.5	4.4	5.1	5.5	4.6	4.5	4.9	4.2	4.6	4.8	4.5	4.7	4.6
ABCB1	7.8	6.6	4.6	5.0	4.8	7.2	4.5	4.7	4.6	4.3	4.7	4.9	4.4	5.5	4.4	4.5	4.9	7.3	4.7	5.1	4.7	4.8	4.9	5.7	6.7	7.3	6.3
ADGRG6	9.9	7.9	4.0	4.3	3.4	9.0	3.6	3.8	3.5	3.6	3.6	3.9	5.5	6.2	5.0	3.7	6.2	9.0	3.9	3.8	3.6	3.5	4.0	4.0	3.7	3.7	3.6
ATP9A	9.5	7.4	6.8	5.7	9.7	8.8	7.9	5.2	5.6	6.2	8.5	5.9	5.9	6.8	7.1	5.5	6.8	9.6	6.7	5.7	5.1	10.5	5.4	5.7	5.4	5.2	5.0
CACHD1	7.1	6.4	4.2	4.6	4.3	6.9	4.4	4.5	4.5	4.4	5.1	4.5	4.8	5.4	4.2	4.3	5.2	5.9	4.5	4.6	4.2	6.0	4.7	4.9	4.7	4.9	4.8
CDCP1	7.8	7.8	4.9	5.7	4.8	7.7	5.0	5.2	5.6	5.6	4.7	5.1	6.0	6.2	4.5	5.1	6.4	8.4	5.3	5.2	5.4	5.1	5.2	5.2	5.2	5.2	5.1

CYYR1	7.5	7.0	8.6	6.5	7.8	7.0	7.2	3.8	4.2	7.6	4.8	4.0	5.8	6.2	8.0	3.8	6.2	5.9	5.1	4.2	3.7	6.8	3.9	3.9	4.1	4.1	4.3	
EMCN	8.7	6.0	4.0	4.4	4.2	6.9	4.1	4.6	4.6	4.2	4.0	4.6	5.1	4.8	4.0	4.5	4.5	7.4	4.3	4.7	4.3	4.1	4.9	4.9	4.6	4.5	4.5	
JAM2	8.5	8.2	5.6	5.5	5.0	7.7	4.9	4.9	5.0	5.0	5.4	5.1	6.5	6.6	5.1	4.8	7.1	8.2	5.2	5.3	6.6	5.0	5.0	5.1	5.0	5.3	5.3	
PCDH9	10.5	7.8	4.4	7.0	4.1	10.0	4.4	4.7	4.7	5.0	4.6	7.5	8.4	8.9	4.2	4.6	6.1	7.7	6.1	9.0	9.9	4.2	4.8	5.5	4.5	4.6	4.5	
SLC16A14	7.0	7.6	5.1	4.3	8.4	6.4	8.0	4.2	5.2	5.1	4.1	5.9	7.3	5.0	4.3	4.1	5.9	8.1	6.7	4.7	5.7	4.5	4.7	4.5	4.2	3.9	4.0	
TMEM136	6.2	4.6	3.7	4.2	3.8	5.4	3.7	3.8	3.9	3.7	3.9	4.1	4.0	4.8	3.7	3.8	4.7	4.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0	3.9	3.9	3.8	3.7	3.8
TMEM200A	8.0	7.4	3.9	3.8	3.6	7.1	3.5	3.3	3.5	3.4	3.5	4.6	5.6	4.0	3.6	3.4	5.0	10.0	3.7	3.5	3.7	3.4	4.0	3.9	4.2	3.9	3.7	
ADGRL4	3.4	3.4	3.3	3.5	3.4	3.4	3.4	3.5	3.6	3.4	3.4	3.4	3.5	3.4	3.3	3.5	3.6	3.4	3.8	3.6	3.3	3.6	3.5	3.8	3.5	3.4	3.4	
ART4	3.5	3.6	3.4	3.7	3.7	3.6	3.5	3.6	3.8	3.8	3.5	3.2	3.4	3.7	3.3	5.7	3.7	3.7	4.9	3.8	3.5	3.6	3.6	3.7	3.8	3.8	3.7	
ATP8B1	3.8	4.0	4.0	3.6	3.6	3.7	3.7	3.5	3.6	3.3	3.7	3.3	3.5	3.6	4.2	3.7	3.7	3.4	3.4	3.6	3.4	3.8	3.6	3.7	3.5	3.4	3.4	
BACE2	3.8	3.3	3.5	4.1	3.3	3.9	3.4	3.1	3.6	3.6	3.2	3.4	3.2	5.3	3.3	3.3	3.4	3.2	3.4	3.8	5.7	3.3	3.1	3.2	3.3	3.2	3.2	
CALCRL	4.5	4.1	3.9	4.3	4.1	4.3	4.0	4.9	4.2	4.2	3.9	4.7	4.1	4.3	4.2	4.3	4.5	4.7	4.0	4.1	3.9	4.0	4.5	4.4	4.1	4.2	4.2	
CNTNAP3	3.5	3.5	3.4	3.4	6.4	3.5	5.2	3.7	7.8	3.6	7.2	3.7	3.6	3.6	3.4	3.8	3.6	3.6	4.1	3.7	3.5	7.4	3.5	3.7	3.9	3.9	3.8	
LIFR	3.6	3.6	3.7	3.7	3.5	3.7	3.6	3.4	3.5	3.6	3.6	3.5	3.6	3.7	3.7	3.4	3.7	3.6	3.7	3.7	3.3	3.6	3.6	3.7	3.5	3.5	3.6	
MET	3.9	3.9	3.6	4.0	4.0	3.8	3.7	3.7	3.8	4.1	3.9	3.8	3.8	4.0	3.8	3.8	4.1	3.8	3.9	4.0	3.7	3.9	4.0	4.0	3.8	3.8	3.7	
MPZL2	4.7	3.8	3.1	3.3	3.5	3.9	3.7	4.9	5.1	3.2	5.6	4.8	3.2	3.4	3.1	3.1	3.8	4.8	3.4	3.1	3.2	4.7	3.3	3.3	3.1	3.1	3.1	
NCKAP1	4.7	3.7	3.5	4.4	3.6	4.4	3.5	3.4	3.4	3.7	3.6	3.7	3.7	3.9	3.3	4.1	3.7	3.5	4.1	3.6	3.5	3.4	3.8	3.7	4.9	4.3	4.4	
PLSCR4	7.6	5.7	4.6	5.8	3.2	7.1	3.8	3.5	3.5	4.2	3.8	3.5	4.2	5.7	4.5	6.7	5.4	6.3	4.8	3.5	3.3	3.5	3.5	3.6	3.6	3.5	3.5	
PTPRB	3.4	3.4	3.3	3.4	3.3	3.5	3.4	3.5	3.5	3.3	3.3	3.5	3.4	3.5	3.3	3.3	3.5	3.4	3.4	3.5	3.5	3.4	3.5	3.5	3.4	3.4	3.5	
TMEM47	3.6	3.5	3.5	3.5	3.3	3.6	3.3	3.5	3.4	3.4	3.4	3.4	3.3	3.6	3.3	3.4	3.7	3.8	3.4	3.5	3.4	3.4	3.4	3.6	3.5	3.6	3.6	
WLS	3.9	3.8	4.5	4.0	6.3	3.8	6.5	7.2	8.2	4.0	9.3	6.8	3.8	4.0	4.7	4.2	4.1	3.9	4.9	4.5	4.1	7.7	4.3	4.2	4.3	4.2	4.3	

表 21. 內皮細胞中之基因表現

表 21. 內皮細胞中之基因表現										
基因符號	人類主動脈內皮細胞 (HAEC) [2]	人類冠狀動脈內皮細胞(HCAEC) [2]	人類微血管內皮細胞 (HMVEC)_qui [3]	人類臍動脈內皮細胞 (HUAEC) [5]	人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC) [5]	人類肺動脈內皮細胞 (PAEC) [6]	肺微血管內皮細胞 (PMVEC) [6]	人類臍動脈內皮細胞 (HUAEC)_新鮮[4]	人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC)_新鮮[4]	人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC)_初級[2]
CALN1	3.3	3.5	3.3	3.3	3.4	3.4	3.5	3.3	3.4	3.4
IL12RB2	3.8	4.0	3.8	4.0	4.1	3.9	3.9	4.0	4.0	4.6
ABCA13	3.2	3.2	3.2	3.4	3.7	3.2	3.2	3.2	3.3	3.2
CDH26	4.0	3.9	3.8	3.7	4.0	3.9	3.8	4.1	4.5	3.7
IL18R1	5.3	6.4	3.9	5.5	5.1	4.2	4.3	6.7	8.3	6.4
SLC8A3	4.8	5.0	4.7	4.9	5.2	4.9	4.9	4.8	4.9	4.6
TMEM163	5.3	5.7	5.0	4.3	4.6	4.4	4.4	4.2	4.4	4.4
ABCB1	7.0	5.2	4.3	5.6	5.0	4.3	4.3	4.6	4.4	4.6
ADGRG6	6.0	8.6	6.4	8.8	7.7	5.8	5.4	12.2	11.2	9.5
ATP9A	9.9	10.2	9.0	10.3	9.6	9.5	9.7	10.0	9.4	8.1
CACHD1	6.4	6.6	7.3	6.7	6.6	7.9	7.8	6.8	7.6	6.9
CDCP1	5.4	6.9	5.4	6.7	6.8	5.2	5.4	5.2	5.2	5.8
CYYR1	8.7	7.2	4.9	6.4	6.7	7.5	7.6	9.2	9.9	3.9
EMCN	11.2	9.8	10.4	10.3	9.6	10.9	10.9	9.5	11.6	6.8
JAM2	5.7	6.2	5.0	6.8	7.0	4.9	5.0	10.1	9.5	4.6
PCDH9	9.0	7.3	8.5	6.6	6.4	5.6	5.3	5.5	6.4	5.6
SLC16A14	6.8	3.9	3.9	4.5	4.3	3.7	4.0	9.1	7.7	3.9
TMEM136	5.8	6.0	5.5	6.1	5.8	5.2	5.3	5.9	5.7	4.8
TMEM200A	3.6	6.3	3.6	8.3	7.9	3.4	3.4	8.0	3.7	5.5
ADGRL4	10.8	10.6	10.3	9.7	8.9	10.7	10.8	10.6	9.6	9.2
ART4	9.5	7.1	7.0	9.2	6.1	9.3	9.3	9.8	10.1	6.0
ATP8B1	10.6	9.8	9.0	10.6	9.1	7.2	6.9	9.8	8.9	8.8
BACE2	9.2	8.2	8.0	8.8	6.6	10.8	11.0	10.6	8.9	6.3
CALCRL	8.0	7.8	9.1	5.6	4.7	9.7	9.8	9.6	10.0	6.5
CNTNAP3	9.7	8.9	7.8	7.3	7.2	8.9	9.0	9.1	9.4	6.6
LIFR	7.5	7.7	7.2	7.2	5.8	8.3	8.3	9.1	10.5	6.7
MET	9.3	9.9	9.2	9.6	7.9	9.1	9.1	9.4	10.6	10.4
MPZL2	8.7	9.3	9.1	5.9	4.9	6.1	5.7	10.3	10.2	8.5
NCKAP1	10.6	10.2	9.7	10.5	9.3	9.4	9.5	10.8	10.1	9.7
PLSCR4	11.1	10.2	10.6	11.0	9.4	12.5	12.4	11.2	11.6	6.9
PTPRB	10.8	9.5	10.1	9.4	7.7	8.9	9.0	12.7	11.7	4.7
TMEM47	9.7	10.0	9.0	10.6	8.9	6.5	6.3	10.9	10.5	7.0
WLS	9.0	8.6	9.2	7.8	7.8	8.1	7.9	8.7	8.5	8.3

實例 27：單價及雙順反子 FTL3 及 CD33 CAR 自然殺手(NK)細胞之表徵

材料及方法

NK 細胞中之 CAR 表現

【0710】 自 PBMC 分離初級 NK 細胞並冷凍。將經冷凍之 NK 細胞解凍並且用 CD335 (NKp46)-生物素、CD2-生物素及 MACS 抗生物素 MACSiBead 粒子活化。使活化之 NK 細胞在含 IL-2 之 NK MACS 培養基中擴增並且在第 15 天冷凍。當準備就緒時，將經擴增之 NK 細胞解凍，並且在完全培養基中靜置隔夜。用所選擇之 CAR 慢病毒對 NK 細胞進行轉導，以產生 FLT3 CAR (SB00819) NK 細胞、CD33 CAR (SB01052) NK 細胞或雙順反子 FLT3 及 CD33 CAR (SB01659) NK 細胞。在轉染之後第 6 天評定 CAR 表現。

NK 細胞細胞毒性分析

【0711】 如**實例 15 至實例 18**中所描述，使用 SEM 細胞及 ET 比率 1:2 進行 NK 細胞細胞毒性分析及細胞介素產生分析。將 CAR NK 細胞與 SEM 靶細胞一起培育 20 小時，並且收集細胞上清液以用於細胞介素產生。藉由如先前所描述之流式細胞術及 Luminex 分析來評定細胞毒性及細胞介素產生。將細胞毒性百分比相對於僅靶細胞對照組進行標準化。使用表現 EGFP 之未工程化 NK 細胞作為陰性對照。

【0712】 如**實例 15 至實例 18**中所描述，使用 PL-21 AML 細胞進行 NK 細胞細胞毒性分析。已知 PL-21 AML 細胞表現 FLT3 及 CD33 (Reiter K 等人, *Leukemia* (2018) 32, 313-322 證明 PL-21 細胞中之 FLT3 表現且 Kearney CJ 等人, *OncoImmunology*, 5:8, e1196308, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1196308 證明 PL-21 細胞中之 CD33 表現，二者皆以引用之方式併入)。

結果

【0713】 在慢病毒轉導之後第 6 天，NK 細胞顯示高達 45% CAR 表現。FLT3 CAR NK 細胞就 FLT3 CAR 而言為 28.8%陽性(資料未顯示)。CD33 CAR NK 細

胞就 CD33 CAR 而言為 25.8%陽性(資料未顯示)。雙順反子 FLT3/CD33 CAR NK 細胞就 FLT3 CAR 而言為 3.9%陽性且就 CD33 而言為 26.9%陽性(資料未顯示)。

【0714】 CAR NK 細胞對 SEM 細胞顯示顯著細胞毒性及細胞介素產生。FLT3 CAR NK 細胞(SB00819)、CD33 CAR NK 細胞(SB01052)及 FLT3 OR CD33 雙順反子 CAR NK 細胞(SB01659)與 EGFP 陰性對照 NK 細胞相比顯示統計學顯著之 SEM 細胞殺死活性(圖 66A)。在與 SEM 細胞共培養之後，FLT3 CAR NK 細胞與 EGFP 陰性對照 NK 細胞相比顯示更大程度之 IFN- γ (圖 66B)及 TNF- α (圖 66C) 細胞介素分泌。

【0715】 FLT3、CD33 及 FLT3/CD33 CAR NK 細胞亦對 PL-21 細胞顯示顯著細胞毒性。CD33 CAR NK 細胞(SB01052)及 FLT3 OR CD33 雙順反子 CAR NK 細胞(SB01659)與 EGFP 對照 NK 細胞相比對 PL-21 AML 細胞顯示顯著細胞毒性(圖 66D)。FLT3 CAR NK 細胞(SB00819)與 EGFP 對照 NK 細胞相比顯示傾向於增強 PL-21 細胞殺死。

【0716】 因而，單價 FLT3 CAR NK 細胞、單價 CD33 CAR NK 細胞及雙順反子 FLT3/CD33 CAR NK 細胞在殺死兩種不同 AML 靶細胞及分泌細胞介素方面為有效的。

以引用之方式併入

【0717】 本申請案中所引用之所有出版物、專利、專利申請案及其他文獻皆出於所有目的以引用之方式整體併入在此，達到如同個別地指示各個別出版物、專利、專利申請案或其他文獻係出於所有目的以引用之方式併入的程度。

等效方案

【0718】 儘管已說明並描述各個特定實施例，但以上說明書不具限制性。應理解，可在不背離本發明之精神及範疇的情況下進行各種變化。在審閱本說明書後，許多變化對熟習此項技術者將變得顯而易見。

【補充序列表】

<110> 美商聖堤生物科技股份有限公司 (SENTI BIOSCIENCES, INC.)

<120> 嵌合受體及其使用方法

<140> 109114659

<141> 2020-04-30

<150> 62/893,106

<151> 2019-08-28

<150> 62/854,151

<151> 2019-05-29

<150> 62/841,128

<151> 2019-04-30

<160> 229

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 3
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Thr Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Val Gly Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 6

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85

90

95

Thr His Pro Ala Ile Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Lys Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Ile Thr Thr Thr Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8

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

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 9

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
 50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
 65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
 100 105 110

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

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Tyr Asp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Phe Tyr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 13

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Asn Leu Ala Pro Trp Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Lys Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Asn His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Met Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110

Lys Arg

<210> 17

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

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

<210> 19

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser
 20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys

85

90

95

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

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Arg Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 28

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 28

gaagtgcaac ttgttcagag cggggcagaa gttaagaagc caggcgcttc cgtcaaggtg 60
 agttgcaagg caagtggata cacctttacg agttattata tgcaactgggc acggcaggcc 120
 cctggtcagg gcctcgaatg gatggggatt ataaatcctt ctggcgggtc aaccagctac 180
 gcacaaaaat ttcaaggteg ggtgacaatg acgcgcgaca cgtcaacgag tacagtgtat 240
 atggaattgt ctacgctgag gtccgaggat actgctgtct attattgtgc tcgctgggtc 300
 gctgctgctg tggcagacta ctggggtcag ggtacacttg tgacggtaag cagc 354

<210> 29

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 29

gacgtagtta tgacacagtc tccactgtca ttgccagtaa caccagggtga gcccgcctcc 60
 atctcatgta gatcctccca atctctcctt cattcaaacg ggtataatta tctcgactgg 120
 tatttgcaga aaccgggcca gagccctcaa ctgctcatct atttggggag caaccgggcc 180
 tctggtgtcc ctgatagatt ctccgggagt ggatcaggta cggattttac actgaagatc 240
 agcagggtgg aagcagaaga tgttgggtgtg tattactgta tgcaatcact ccagaccccg 300
 ttacctttg ggcttgaac aaaggtagat attaaa 336

<210> 30

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 30

```

gaggttcaac tggtaaaag cggagccgag gtaaagaaac cagggagtag cgtcaaagtg      60
tcttgcaaag cctcaggcgg cacattcagt agctatgcta ttteatgggt acgccaagca      120
ccaggacagg ggctggagtg gatgggcggg attatcccca tcttcggtac ggcaaaactat      180
gcacaaaagt tccagggacg agtcaccatc acggctgata agtccacctc caccgcctat      240
atggagctga gttcccttcg gagcaggat actgctgtgt attattgtgc cacgttcgca      300
ctgttcggtt ttcgggagca ggcgtttgat atttggggac aaggcacaac ggtcacggtc      360
agttca                                           366

```

<210> 31

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 31

```

gacattcaga tgaccagag tcctcttca ttgagtgcga gcgtcgggtga tcgggttacg      60
ataacctgta gggcctccca aagtatatca tcatatttga actggtacca acagaaacct      120
gggaaagcgc cgaagctcct tatctatgct gccagctctt tgcaaagcgg tgtgccctca      180
cggttctccg gtagtgggtc cgggaccgac ttcactttga ccatcagcag ccttcagcca      240
gaggatcttg ccacttatta ctgccagcaa tcttatagca caccgtttac attcgggtcca      300
ggcacaagg tagacattaa g                                           321

```

<210> 32

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 32

gaggtacagc ttgtgcagag tggagcagaa gttaaaaaac ccggagcttc cgtgaaggta 60
 agctgcaagg cttcaggata tacatttact agctactaca tgcactgggt ccgccaagct 120
 ccgggccaag gccttgaatg gatgggcac c ataaatccca gtggaggctc aacgagctat 180
 gcacaaaagt tccaaggcgc cgttaccatg acgcgcgaca ccagcacgtc caccgtctat 240
 atggaactct caagtttgcg atctgaagat acggctgtct actattgcgc acgaggggctc 300
 ggagcgcacg acgccttcga catctgggga caagggacta cagtaactgt gtcaagc 357

<210> 33

<211> 147

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 33

gatgttgta tgacacagtc tcccctctct ttgcctgta cgctggcga gcccgcctct 60
 atttcttgtc gatctagtca gagcctgctg cattctaatg gaaacaacta tttggactgg 120
 tacttgcaaa agccgggtca aagtecc 147

<210> 34

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 34

caagtccaac ttcagcagcc aggcgctgag ttggttaaac cgggcgcaag cctcaaactt 60
 agttgcaagt catccggata tactttcacg tcttattgga tgcattgggt acgacaaaga 120
 cctggtcacg gcctcgaatg gattggcgaa atcgaccctg cagacagcta caaggattac 180
 aaccagaaat tcaaagataa ggcaaacatt actgtggatc gctcaagtaa cacggcttac 240
 atgcacctct ctccactcac gtctgacgac agtgcgggtgt attattgcgc ccgcgctatt 300

acaacaaccc ctttcgattt ctggggccag ggtactacgc tcacagtctc atcc 354

<210> 35

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 35

gatatcgtec tcaccaate cccggctact ttgagtgtaa caccaggcga cagcgtgtca 60

ctgtcatgcc gagcctccca gtcaatcagc aataatctgc attggtatca acagaaatca 120

cacgaatccc cccgactttt gataaagtat gcgtcacagt ccatatcagg cattcccagt 180

aggttttcag gcagtggttc aggtactgac ttcacctct ccattaactc tgtagaaaca 240

gaggactttg gcgtctactt ctgtcagcaa tccaacacct ggccttatac attcggcggc 300

ggcactaagc tggaaattaa gaga 324

<210> 36

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 36

caagtaaccc ttaaagagtc cggccccact ttggttaaac ctactgaaac acttacactc 60

acatgcacat tgtccggctt ttcactcaac aacgcaagga tgggtgtgtc ctggattcgc 120

cagccccctg gaaaatgttt ggaatggctc gctcatatat ttagcaacga cgagaaaagt 180

tactcaactt cactcaagaa ccgcctcact attagcaaag attcctccaa aaccaagta 240

gttctgacaa tgacgaatgt agaccagtc gatactgcaa cttactattg cgcacgaata 300

gtcggttacg ggagtggtctg gtatgggttt ttcgactatt ggggacaggg cactcttgta 360

acagtaagta gc 372

<210> 37
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 37
 gacatccaga tgactcaate tccatctagc ctctcagcgt ctgtgggcga tegagtcacc 60
 atcacctgta gggettccca gggtataagg aatgatttgg gctggtacca gcaaaaaccg 120
 ggtaaggctc cgaaacgact gatatacgca gcttctacgt tgcaatccgg ggtgccatcc 180
 agatttagtg gcagcgggag cggtactgag tttacgetga ctatctctc acttcagcca 240
 gaggatttcg ccacgtacta ttgtctgcaa cacaactcct atccgctgac cttcgggtgc 300
 gggacaaagg tggaaattaa a 321

<210> 38
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 38
 caagtgacct tgaaggagtc agggccagtg ttggtaaaac ctactgagac tctcacgttg 60
 acatgcacgg tatecaggttt cagcctgagg aacgctcgga tggccgtcag ttggatacgc 120
 cagccgccag gcaaaactct tgaatggttg gcgcacatat tcagtaacga cgagaaatct 180
 tactctacat cccttaagtc tgcctcacc atttctaaag acacatccaa atcacaagtg 240
 gtactcacga tgacaaacat ggaccctggt gacactgcta catattattg tgctaggata 300
 gtgggctacg gtagcggatg gtacggttat tttgattact ggggacaagg gacgcttggt 360
 acggtgtcct ca 372

<210> 39
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 39

gacattcaga tgaccagtc tccgtccagc gttagcgcaa gcgtggggga tagagtcact 60

attacgtgta gagccagtca agatatacgg tacgatcttg cttggtatca gcaaaaaccg 120

ggaaaagccc cgaagagact tatatatgca gcttcctcct tgcaaagcgg ggtcccatcc 180

cggtttagtg gtagtggttc cggaacagag ttcacgctga ctatttcate actgcaacce 240

gaagattttg ccacctacta ctgccttcaa cacaatttct atcctcttac ctccggcgga 300

ggtactaagg tagagattaa g 321

<210> 40

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 40

gaagtacagt tggttgagag tggtaggagga ctggttcaac ctggcggtag tttgcgactc 60

agctgcgcgg ctcccggttt caccttctca tcctatggga tgcaactgggt cagacaagcc 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggttgctgtg attagctatg acggetctaa taaatactat 180

gcagatagtg taaaggggag atttacgatt tctcgcgata atagcaaaaa tacgctgtac 240

ctgcaaatgg aaaccaacag cctgcgagcg gaagatacgg cggtttatta ctgcgcgaat 300

cttgccccgt gggcagcata ctggggacag gggacgttgg tgacggtaag cagt 354

<210> 41

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 41

gagattgtgc tcaccagtc tccactcagc ctctctgtaa cgcccgtga gcctgcctct 60

atatcatgcc gaagttccca aagccttctg cactcaaacg gctataacta cttggactgg 120
 tacctccaga agcccggcca aagtcctcaa ctgttgatat acctggggtc caaccgggca 180
 tcaggagtac ctgatagatt ctcaggaagt gggtcaggaa ccgactteac gctgaaaatt 240
 agtcgcgtag aggcggaaga thtaggtgtg tattactgta tgcaggcgtt gcaaacaccg 300
 cacacttttg gacaggaac caaactggaa ataaagacca gtagtggt 348

<210> 42

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 42

caggccaac tgaacaaag cggccccgt cttgtccagc cctcccaatc tctcagtatt 60
 acttgactg tgtcaggttt cagcctcacg aactacggc tgcattgggt ccgccagtct 120
 ccaggaaaag gcctggagtg gctcgggtgt atctggagtg gtggaagtac ggattacaat 180
 gctgccttta tctctcggt cagtatctcc aaagataact ctaagtccca agtctttttc 240
 aaaatgaact ctttgcaggc agatgatacg gccatatact attgcgcacg caagggtggg 300
 atctactatg caaaccacta ttacgcgatg gactactggg gccaaaggcac gagtgttacc 360
 gtgtcaagc 369

<210> 43

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 43

gacatagtga tgactcagtc tccgtctct ctttccgtga gtgcgggcga aaaggttacc 60
 atgtctgca aaagttcaca gtcacttctc aattctggca accaaaaaaaa ttacatggca 120
 tggatcaac agaaaccagg tcagccgcc aagctctctc tatatggtgc atcaacgcga 180

gagtcaggcg tacctgacag gtttaccgga tctggcagcg gtacagactt tactettacc 240
 atatcaagtg tgcaggcaga ggacttggcg gtatactatt gtcaaaacga tcatagttac 300
 cctcttacat ttggcgcggg cactaaactg gagctgaaac gc 342

<210> 44

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 44

caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg 60
 tcttgcaagg ccagcggcta cacctttacc gactacaaca tgcactgggt ccgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatcggtac atctaccctt acaatggcgg caccggctac 180
 aaccagaagt tcaagagcaa ggccaccatc accgccgacg agagcacaaa caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcaga 300
 cccgceatgg attattgggg acagggcacc ctggtcaccg tttctagc 348

<210> 45

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 45

gatatccaga tgacacagag ccccagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga tagagtgacc 60
 atcacctgta gagccagcga gacgctggac aactacggca tcagcttcat gaactggttc 120
 cagcagaage ccggcaaggc cctaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tcaaggcagc 180
 ggagtgccata gcagattttc cggctctggc agcggcaccg atttcacct gacaatctct 240
 agcctccagc ctgacgactt cgccacctac tactgccagc agagcaaaga ggtgccctgg 300
 acattcggcc agggcacaaa ggtggaaatc aag 333

<210> 46
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 46
 gaagtgcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg 60
 tcttgcaagg ccagcggcta caccatcacc gacagcaaca tccactgggt ccgacaggct 120
 ccaggccagt ctcttgagtg gatcggctac atctaccctt acaacggcgg caccgactac 180
 aaccagaagt tcaagaaccg ggccacactg accgtggaca accctaccaa taccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgcg gagcaggac accgcctttt actactgcgt gaacggcaac 300
 ccctggctgg cctattgggg acagggaaaca ctggtcacag tgtctagc 348

<210> 47
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 47
 gatattcagc tgacacagag ccccagcaca ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctgta gagccagcga gagcctggac aactacggca tcagatttct gacctggttc 120
 cagcagaagc ccggcaaggc tctaagctg ctgatgtacg ccgccagcaa tcaaggcagc 180
 ggagtgccta gcagattttc cggtctctggc agcggcacag agttcaccct gacaatctct 240
 agcctccagc ctgacgactt cgccacctac tactgccagc agaccaaaga ggtgccctgg 300
 tcctttggac agggcaccaa ggtggaagtg aagcgg 336

<210> 48
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 48

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc ctfcggagac cctgtccctc 60

acctgcgttg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag 120

ccccagggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccgactac 180

aacctgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaggaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaaggtagt 300

actggtggtt tctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 49

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 49

gaaattgagc tcaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctacttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccca 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 50

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 50

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctfcggagac cctgtccctc 60

acctgcgttg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag 120
ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaggctctct 300
tctggtggtt tctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 51

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 51

gaaattgagc tcaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaattgcc gggcaagtca gagcattagc agctacttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatthtg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 52

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 52

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc 60
acctgcgttg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagctg ggtccgccag 120
ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag ccccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc aaggcagact 300

actgctgggt cctttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 53

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 53

gaaattgagc tcaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcaattgcc gggcaagtca gagcattagc agctacttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccaac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 54

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 54

ggaggcggag gatctggtgg cggaggaagt ggcggaggcg gttct 45

<210> 55

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55

Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu

1 5 10 15

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 20 25 30

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 35 40

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 56

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
 1 5 10

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 57

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro
 1 5 10

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 58

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10

<210> 60

<211> 86

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60

Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

20 25 30

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

35 40 45

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

50 55 60

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Cys Asn His Arg Asn

85

<210> 61

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61

Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala
 1 5 10 15

Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr
 20 25 30

Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser
 35 40 45

Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser
 50 55 60

Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala
 65 70 75 80

Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg
 85 90 95

Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln
 100 105 110

Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala
 115 120 125

Asp Ala Glu Cys
 130

<210> 62

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala
 1 5 10 15

Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr
 20 25 30

Val Cys

<210> 63

<400> 63
 000

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 64

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

Pro Phe Lys Val
 20

<210> 65

<211> 126

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 65

gcagcagcta tcgaggtgat gtatcctccg ccctacctgg ataatgaaa gagtaatggg 60

actatcattc atgtaaagg gaagcatctt tgctcttctc cccctttccc cggctccgtct 120

aaacct 126

<210> 66
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 66
gaaagcaagt acggtccacc ttgccctagc tgtccg 36

<210> 67
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 67
gaatccaagt acggcccccc agcgcctagt gcccga 36

<210> 68
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 68
gaatctaaat atggcccgcc atgcccgcct tgcccga 36

<210> 69
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 69
gaaccgaagt cttgtgataa aactcatacg tgcccg 36

<210> 70

<211> 258
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 70
 gctgctgctt tcgtaccegt gttcctccct gctaagccta cgactacecc cgcaccgaga 60
 ccacccacgc cagcacccac gattgctagc cagccccctta gtttgcgacc agaagcttgt 120
 cggcctgctg ctggtggcgc ggtacatacc cgcggccttg attttgcttg cgatatatat 180
 atctgggcgc ctctggccgg aacatgcggg gtctctctcc tttctctggt tattactctc 240
 tactgtaatc acaggaat 258

<210> 71
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 71
 gcctgcccga ccgggctcta cactcatagc ggggaatggt gtaaggcatg taacttgggt 60
 gagggcgteg cacagccctg cggagctaac caaacagtgt gcgaaccctg cctcgatagt 120
 gtgacgttct ctgatgttgt atcagctaca gagccttgca aacctgtac tgagtgcgtt 180
 ggacttcagt caatgagcgc tccatgtgtg gaggcagatg atgcggtctg tcgatgtgct 240
 tacggatact accaagacga gacaacaggc cgggtgcgagg cctgtagagt ttgtgaggcg 300
 ggctccgggc tgggttttcc atgtcaagac aagcaaaata cggctctgtga agagtgcct 360
 gatggcacct actcagacga agcagatgca gaatgc 396

<210> 72
 <211> 102
 <212> DNA
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 72

gcctgcccta caggactcta cacgcatagc ggtgagtgtt gtaaagcatg caacctcggg 60

gaaggtgtag cccagccatg cggggctaac caaaccttt gc 102

<210> 73

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 73

gctgtgggcc aggacacgca ggaggtcacc gtggtgccac actccttgcc ctttaaggtg 60

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 74

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15Ala Ala Ala Lys
20

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 75

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 76

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 77
Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr
1 5

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79

Leu Gly Ser Asn Arg Ala

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80

Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 83

Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Gly Val Gly Ala His Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 90
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 91

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91

Leu Gly Ser Asn Arg Ala
1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92

Met Gln Gly Thr His Pro Ala Ile Ser
1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Lys Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 95

Ala Ile Thr Thr Thr Pro Phe Asp Phe
 1 5

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 96

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
 1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 97

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 98
Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 99
Asn Ala Arg Met Gly Val Ser
1 5

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 100
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 101
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 101
Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 102

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 103

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 104

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 105

Asn Ala Arg Met Ala Val Ser

1 5

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 106

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 107

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Tyr Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 109

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 110

Leu Gln His Asn Phe Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 111

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 112

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 113

Ala Asn Leu Ala Pro Trp Ala Ala Tyr Trp
1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 114

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 115

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 115

Leu Gly Ser
1

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 116

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro His Thr
1 5

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 117

Asn Tyr Gly Leu His

1 5

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 118

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 119

Lys Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Asn His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 120

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Met

1 5 10 15

Ala

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 121

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 122

Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 123

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 124

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser Lys Ala

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 125

Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
1 5 10

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 126

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 127

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 128

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 128
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 129
Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser Asn
1 5

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 130
Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 131
Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 132
Glu Ser Leu Asp Asn Tyr Gly Ile Arg Phe
1 5 10

<210> 133
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 133
Ala Ala Ser
1

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 134
Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 135
Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 136

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 137

Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 138

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 139

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 140

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 141

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 142

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 143

Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 144

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 145

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 146

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 147

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 148

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 148

Ala Ala Ser Ser Leu Gln
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 149

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 150

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 150

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 151

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 151

Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Pro	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5				10						15	

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 152

Gln	Thr	Thr	Ala	Gly	Ser	Phe	Asp	Tyr
1			5					

<210> 153

<211> 731

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 153

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1			5					10						15	

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu
			20					25					30		

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

Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln
	50					55					60				

Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu
 275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg
 325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys
 485 490 495
 Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
 500 505 510
 Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
 515 520 525
 Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly
 530 535 540
 Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly
 545 550 555 560
 Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
 565 570 575
 Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
 580 585 590
 Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
 595 600 605
 Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys
 610 615 620
 Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
 625 630 635 640
 His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala
 645 650 655
 Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala
 660 665 670

Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu
 675 680 685

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
 690 695 700

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
 705 710 715 720

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725 730

<210> 154

<211> 1567

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 154

```

acaaaaattt caaggtcggg tgacaatgac gcgcgacacg tcaacgagta cagtgtatat    60
ggaattgtct agcctgaggt ccgaggatac tgctgtctat tattgtgctc gcgtggtcgc    120
tgctgctgtg gcagactact ggggtcaggg tacacttgtg acggtaaagca gcaccacgac    180
gccggcgccc cggcctccca cccccgcacc aacgatagcc cttcagccct tgagcctccg    240
gccagaagca tgccgcccgg cagccggagg tgcagtccat acgcgcggac tggactttgc    300
atgtgacatc tacatatggg cccccctcgc cggtacttgc ggtgttttgc ttttgtcact    360
ggtgattacg aagcgcggtc gaaaaaact cctctacatc ttcaaacaac ctttcatgcg    420
gcctgtccaa acaactcaag aagaggacgg gtgttcatgc cgttttccag aggaagagga    480
aggtggctgt gaacttaggg tcaagtttag caggtcagcg gacgcaccag cttacaagca    540
aggccaaaac cagctttata acgaattgaa tttgggacgc agggaagaat acgatgtgct    600
cgataaacgc agagggaggg acccggaaat gggaggaaag ccaaggcgga aaaaccacaa    660
ggaggggttg tacaacgagc ttcaaaaaga taagatggcg gaagcatact ccgaaatagg    720
    
```

aatgaagggt gaacggagga ggggcaaggg ccacgacggc ctgtaccagg gactctcaac 780
tgctacgaag gatacttatg atgctcttca catgcaagct ctgccgccgc gcggatcgag 840
tggcaccggt atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc ccatcctggt 900
cgagctggac ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga 960
tgccacctac ggcaagctga cctgaagct gatctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc 1020
ctggcccacc ctctgacca ccctgggcta cggcctccag tgcttcgccc gctaccccga 1080
ccacatgaag cagcacgact tcttcaagtc cgccatgccc gaaggctacg tccaggagcg 1140
caccatcttc ttcaaggacg acggcaacta caagaccgc gccgaggtga agttcgaggg 1200
cgacaccctg gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat 1260
cctggggcac aagctggagt acaactacaa cagccacaac gtctatatca ccgccgacaa 1320
gcagaagaac ggcatcaagg ccaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcggcgt 1380
gcagctcgcc gaccactacc agcagaacac ccccatcggc gacggccccg tgctgctgcc 1440
cgacaaccac tacttgagct accagtccgc cctgagcaaa gaccccaacg agaagegcga 1500
tcacatggtc ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcggca tggacgagct 1560
gtacaag 1567

<210> 155

<211> 730

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

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

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln
115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

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

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

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

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe
 245 250 255

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys
 325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 485 490 495

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 500 505 510

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 515 520 525

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 530 535 540

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 545 550 555 560

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 565 570 575

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
 580 585 590

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 595 600 605

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 610 615 620

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 625 630 635 640

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 645 650 655

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 660 665 670

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 675 680 685

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
 690 695 700

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 705 710 715 720

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725 730

<210> 156

<211> 1605

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 156

cagaaacctg ggaaagcgcc gaagctcctt atctatgctg ccagctcttt gcaaagcggg 60

gtgccctcac ggttctccgg tagtgggtcc gggaccgact tcactttgac catcagcagc 120

cttcagccag aggatcttgc cacttattac tgccagcaat cttatagcac accgtttaca 180

ttcgggtccag gcacaaagggt agacattaag accacgacgc cggcgccccg gcctcccacc 240

cccgcaccaa cgatagccct tcagcccttg agcctccggc cagaagcatg ccgcccggca 300

gccggagggtg cagtccatac gcgcggactg gactttgcat gtgacateta catatgggccc 360

cccctcgccg gtacttgcgg tgttttgctt ttgtcactgg tgattacgaa gcgcggtcga 420

aaaaaactcc tctacatctt caaacaacct ttcatgcggc ctgtccaaac aactcaagaa 480

gaggacgggt gtatcatgccg ctttccagag gaagaggaag gtggctgtga acttagggtc 540

aagtttagca ggtcagcggg cgcaccagct tacaagcaag gccaaaacca gctttataac 600
gaattgaatt tgggacgcag ggaagaatac gatgtgctcg ataaacgcag agggaggac 660
ccggaatgg gaggaagcc aaggcggaaa aaccacagc aggggttgta caacgagctt 720
caaaaagata agatggcggg agcatactcc gaaataggaa tgaagggtga acggaggagg 780
ggcaagggcc acgacggcct gtaccaggga ctctcaactg ctacgaagga tacttatgat 840
gctcttcaca tgcaagctct gccgcccgcg ggatecagtg gcaccggtat ggtgagcaag 900
ggcgaggagc tgttaccgg ggtggtgccc atcctggtcg agctggacgg cgacgtaaac 960
ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg ccacctacgg caagctgacc 1020
ctgaagctga tctgcaccac cggcaagctg cccgtgccct ggcccacct cgtgaccacc 1080
ctgggctacg gcctccagtg ctteccccgc taccaccgacc acatgaagca gcacgacttc 1140
ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgea ccatcttctt caaggacgac 1200
ggcaactaca agaccgcgc cgaggtgaag ttcgagggcg acaccctggt gaaccgcatc 1260
gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc tggggcacia gctggagtac 1320
aactacaaca gccacaacgt ctatatacc gccgacaagc agaagaacgg catcaaggcc 1380
aacttcaaga tccgccacia catcgaggac ggcggcgtgc agctcgccga ccaactaccg 1440
cagaacaccc ccatcggcga cggccccgtg ctgctgcccg acaaccacta cctgagctac 1500
cagtcgcccc tgagcaaaga ccccaacgag aagcgcgac acatggtcct gctggagttc 1560
gtgaccgccg ccgggatcac tctcgcatg gacgagctgt acaag 1605

<210> 157

<211> 501

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
20 25 30

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
50 55 60

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
65 70 75 80

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn
85 90 95

Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn
100 105 110

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
165 170 175

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
180 185 190

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln
195 200 205

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln

210

215

220

Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 225 230 235 240

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
 245 250 255

Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 260 265 270

Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
 275 280 285

Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
 290 295 300

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
 305 310 315 320

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 325 330 335

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 340 345 350

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 355 360 365

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 370 375 380

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 385 390 395 400

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 405 410 415

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 420 425 430

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 435 440 445

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 450 455 460

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 465 470 475 480

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 485 490 495

Ala Leu Pro Pro Arg
 500

<210> 158

<211> 1503

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 158

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtacctgg gagtaccggc 60

gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt tcagctggtt 120

cagtctggcg ccgaagtgaa gaaacctggc agcagcgtga aggtgtcctg caaggccagc 180

ggctacacct ttaccgaacta caacatgcac tgggtccgac aggcccctgg acaaggactt 240

gagtggatcg gctacatcta ccctacaat ggcggcaccg gctacaacca gaagttcaag 300

agcaaggcca ccataccgc cgacgagagc acaaacaccg cctacatgga actgagcagc 360

ctgagaagcg aggacaccgc cgtgtactac tgtgccagag gcagaccgc catggattat 420

tggggacagg gcaccctggt caccgtttct agcggaggcg gaggatctgg tggcggagga 480

agtggcggag gcggttctga tatccagatg acacagagcc ccagcagcct gtctgccagc 540
 gtgggagata gaggaccat cacctgtaga gccagcagaga gcgtggacaa ctacggcacc 600
 agcttcatga actggttcca gcagaagccc ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc 660
 gccagcaatc aaggcagcgg agtgcctagc agatthttccg gctctggcag cggcaccgat 720
 ttacacctga caatctctag cctccagcct gacgacttcc ccacctacta ctgccagcag 780
 agcaaagagg tgccttgac attcggccag ggcacaaaagg tggaaatcaa gagcggagca 840
 gcagctatcg aggtgatgta tcttccgccc tacctggata atgaaaagag taatgggact 900
 atcattcatg taaaaggga gcatctttgt ccttctcccc ttttccccgg tccgtctaaa 960
 cctttctggg tgcttgtggt cgtgggtgga gtgcttgctg gttactccct gctggtgacc 1020
 gtcgccttca tcattttctg ggtcaggagc aaacgatctc gcctcctcca ttctgactat 1080
 atgaacatga ctctctgcag acccggacct acgcggaaac attaccaacc gtacgcgcct 1140
 ccgagagact tcgccgcgta cagaagtagg gtcaagttta gcaggtcagc ggacgcacca 1200
 gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg caggaagaa 1260
 tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaaa tgggaggaaa gccaaaggcg 1320
 aaaaaccac aggagggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1380
 tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1440
 ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccg 1500
 cgc 1503

<210> 159

<211> 504

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 159

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1

5

10

15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 20 25 30

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 35 40 45

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

Thr Asp Ser Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu
 65 70 75 80

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn
 85 90 95

Gln Lys Phe Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Pro Thr Asn
 100 105 110

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Val Asn Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 130 135 140

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 165 170 175

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 180 185 190

Glu Ser Leu Asp Asn Tyr Gly Ile Arg Phe Leu Thr Trp Phe Gln Gln
 195 200 205

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ala Ala Ser Asn Gln
 210 215 220

Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
225 230 235 240

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
245 250 255

Tyr Cys Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr
260 265 270

Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Ser Ser Gly Ala Ala Ala Ile Glu Val
275 280 285

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
290 295 300

Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
305 310 315 320

Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
325 330 335

Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
340 345 350

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
355 360 365

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
370 375 380

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
385 390 395 400

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 420 425 430

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 435 440 445

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 450 455 460

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 465 470 475 480

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 485 490 495

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500

<210> 160

<211> 1512

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 160

atggaaacgg atactctgct gctgtgggct ctcttgcttt gggtaacctgg gaggaccggc 60

gctggcgggt ccgattaca ggacgatgac gacaaagggg gttctgaagt gcagctggtt 120

cagtctggcg ccgaagtgaa gaaacctggc agcagcgtga aggtgtcctg caaggccagc 180

ggctacacca tcaccgacag caacatccac tgggtccgac aggtccagg ccagtctctt 240

gagtggatcg gctacatcta ccctacaac ggcggcaccg actacaacca gaagttcaag 300

aaccgggcca cactgaccgt ggacaacct accaataccg cctacatgga actgagcagc 360

ctgcggagcg aggacaccgc cttttactac tgcgtgaacg gcaaccctg gctggcctat 420

tggggacagg gaacactggt cacagtgtct agcggaggcg gaggatctgg tggcggagga 480

agtggcggag gcggttctga tattcagctg acacagagcc ccagcacact gtctgcctct 540

gtgggcgaca gagtgacat cacctgtaga gccagcgaga gcctggacaa ctacggcatc 600
 agatttctga cctggttcca gcagaagccc ggcaaggctc ctaagctgct gatgtacgcc 660
 gccagcaatc aaggcagcgg agtgcctagc agattttccg gctctggcag cggcacagag 720
 ttcaccctga caatctctag cctccagcct gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag 780
 accaaagagg tgccttggtc ctttgacag ggcaccaagg tggaagtga gcgactagc 840
 tccggagcag cagctatcga ggtgatgtat cctccgccct acctggataa tgaaaagagt 900
 aatgggacta tcattcatgt aaaaggaag catctttgtc cttctcccct tttccccggt 960
 ccgtctaac ctttctgggt gcttgtggtc gtgggtggag tgcttgctg ttactccctg 1020
 ctggtgaccg tcgcttcat cttttctgg gtcaggagca aacgatctcg cctcctccat 1080
 tetgactata tgaacatgac tcctcgcaga cccggacctc cgcggaaaca ttaccaaccg 1140
 tacgcgctc cgagagactt cgccgcgtac agaagtaggg tcaagtttag caggtcagcg 1200
 gacgcaccag cttaacaagca aggccaaaac cagctttata acgaattgaa tttgggacgc 1260
 aggaagaat acgatgtgct cgataaacgc agagggaggg acccggaat gggaggaaag 1320
 ccaaggcggg aaaaccaca ggaggggttg tacaacgagc ttcaaaaaga taagatggcg 1380
 gaagcactact ccgaaatagg aatgaagggt gaacggagga ggggcaaggg ccacgacggc 1440
 ctgtaccagg gactctcaac tgctacgaag gatacttatg atgctcttca catgcaagct 1500
 ctgcccgcgc gc 1512

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<211> 726

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 162

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95

Arg Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu

195

200

205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 340 345 350

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 385 390 395 400

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
405 410 415

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
420 425 430

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
435 440 445

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480

Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
485 490 495

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
500 505 510

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
515 520 525

Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
530 535 540

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala
545 550 555 560

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
565 570 575

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
580 585 590

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val

595

600

605

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
610 615 620

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
625 630 635 640

Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
645 650 655

His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
675 680 685

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
690 695 700

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
705 710 715 720

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725

<210> 163

<211> 2181

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 163

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggtgc agctgcagga gtcggggcca ggactgggtga agccttcgga gaccctgtcc 120

ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180

cagccccag ggaagggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccgac	240
tacaaccctt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccag gaaccagttc	300
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaaggtt	360
agtactggtg gtttctttga ctactggggg caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgtt	420
ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag	480
tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt	540
cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc	600
ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga	660
tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc cagggaccaa ggtggagatc	780
aaaaccacga cggcggcgc ccggcctccc acccccgcac caacgatagc ccttcagccc	840
ttgagcctcc ggccagaagc atgccgcccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga	900
ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg	960
cttttgteac tggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaacia	1020
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgctttcca	1080
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagttta gcaggtcagc ggacgcacca	1140
gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa	1200
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaaa tgggaggaaa gccaaaggcgg	1260
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac	1320
tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag	1380
ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccg	1440
cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg	1500
cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag	1560
ggcgagggcg atgccaceta cggcaagctg accctgaagc tgatctgca caccggcaag	1620
ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc	1680

cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac 1740
 gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagacccg cgccgaggtg 1800
 aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1860
 gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccacaa cgtctatatac 1920
 accgcccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag 1980
 gacggcgggc tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 2040
 gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agaccccac 2100
 gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttctgtgaccg ccgccgggat cactctcggc 2160
 atggacgagc tgtacaagta a 2181

<210> 164

<211> 726

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 164

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 340 345 350

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 385 390 395 400

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 405 410 415

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 420 425 430

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 435 440 445

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 450 455 460

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 465 470 475 480

Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
 485 490 495

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
 500 505 510

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
 515 520 525

Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
 530 535 540

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala
 545 550 555 560

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
 565 570 575

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly
 580 585 590

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
 595 600 605

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
 610 615 620

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
 625 630 635 640

Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
 645 650 655

His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
 660 665 670

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
 675 680 685

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
 690 695 700

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
 705 710 715 720

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 165

<211> 2181

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 165

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
 ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccc ggactggatga agccttcgga gaccctgtcc 120
 ctcacctgcg ttgtctctgg ttgctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac 240
 tacaacctgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccaa gaaccagttc 300
 tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggtcg 360
 tcttctgggtg gtttctttga ctactggggc caaggtaccg ttggtcaccgt ctcgagtgg 420
 ggaggcggtt caggcggagg ttgctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag 480
 tetccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtea ccatcaactg ccgggcaagt 540
 cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 600
 ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 660
 tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 720
 tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaccaa ggtggagatc 780
 aaaaccacga cgccggcgcc ccggcctccc acccccgcac caacgatagc ccttcagccc 840
 ttgagcctcc ggccagaagc atgccgcccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga 900

ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg 960
cttttgtcac tgggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaacia 1020
cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgctttcca 1080
gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca 1140
gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg caggaagaa 1200
tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaaa tgggaggaaa gccaaaggcgg 1260
aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1320
tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1380
ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccc 1440
cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg 1500
cccatectgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1560
ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1620
ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1680
cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac 1740
gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgcgaggtg 1800
aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1860
gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccaca cgtctatata 1920
accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag 1980
gacggcggcg tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 2040
gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agaccccaac 2100
gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc 2160
atggacgagc tgtacaagta a 2181

<210> 166

<211> 726

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 166

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

180

185

190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 325 330 335

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 340 345 350

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 355 360 365

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 370 375 380

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
385 390 395 400

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
405 410 415

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
420 425 430

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
435 440 445

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480

Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe
485 490 495

Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
500 505 510

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly
515 520 525

Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro
530 535 540

Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala
545 550 555 560

Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
565 570 575

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly

580

585

590

Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val
595 600 605

Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile
610 615 620

Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile
625 630 635 640

Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg
645 650 655

His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr
675 680 685

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp
690 695 700

His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly
705 710 715 720

Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725

<210> 167

<211> 2181

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 167

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccc ggactgggtga agccttcgga gaccctgtcc 120
 ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actgggtggag ctgggtccgc 180
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac 240
 tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccaa gaaccagttc 300
 tccctgaage tgagctctgt gaccgcccgc gacacggccg tgtattactg tgcaaggcag 360
 actactgctg ggtcctttga ctactggggc caaggtaccg tggtcaccgt ctcgagtgg 420
 ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag 480
 tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtea ccatcacttg ccgggcaagt 540
 cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 600
 ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 660
 tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 720
 tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaccaa ggtggagatc 780
 aaaaccacga cgccggcgcc ccggcctccc acccccgcac caacgatagc ccttcagccc 840
 ttgagcctcc ggccagaagc atgccgcccg gcagccggag gtgcagtcca tacgcgcgga 900
 ctggactttg catgtgacat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg 960
 cttttgtcac tgggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tctctacat cttcaaaaa 1020
 cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgctttcca 1080
 gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagttta gcaggtcagc ggacgcacca 1140
 gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa 1200
 tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccgaaa tgggaggaaa gccaaaggcg 1260
 aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1320
 tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1380
 ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccg 1440
 cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtgggtg 1500
 cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1560

ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1620
 ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1680
 cgctaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac 1740
 gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagacctg cgccgaggtg 1800
 aagttcgagg gcgacacctt ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1860
 gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccacaa cgtctatata 1920
 accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag 1980
 gacggcggcg tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 2040
 gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agaccccaac 2100
 gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc 2160
 atggacgagc tgtacaagta a 2181

<210> 168

<211> 728

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 168

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Arg Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr
245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
260 265 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 305 310 315 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
 325 330 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 340 345 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 355 360 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480

Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
 485 490 495

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
 500 505 510

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
 515 520 525

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 530 535 540

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
 545 550 555 560

Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
 565 570 575

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 580 585 590

Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 595 600 605

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
 610 615 620

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
 625 630 635 640

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
 645 650 655

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 660 665 670

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 675 680 685

His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 690 695 700

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 705 710 715 720

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 169

<211> 2187

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 169

```

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg      60
ccgcaggtgc agctgcagga gtcggggcca ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc      120
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc      180
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccgac      240
tacaacctgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccag gaaccagttc      300
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaaggtt      360
agtactggtg gtttctttga ctactggggg caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtggt      420
ggaggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag      480
tetccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt      540
cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc      600
ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga      660
tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac      720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc cagggaccaa ggtggagatc      780
    
```


aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat 840
gggactatca ttcatgtaaa agggaagcat ctttgtcctt ctcccccttt ccccgggccg 900
tctaaacctt tctgggtgct tgtggctcgtg ggtggagtgct ttgcgtgtta ctccctgctg 960
gtgaccgtcg ccttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctcgcct cctccattct 1020
gactatatga acatgactcc tcgcagacct ggacctacgc ggaaacatta ccaaccgtac 1080
gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtagggtca agtttagcag gtcagcggac 1140
gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg 1200
gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca 1260
aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa 1320
gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg 1380
taccagggac tctcaactgc tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg 1440
ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg 1500
gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc 1560
ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc 1620
ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc gtgaccacc cgggctacgg cctccagtgc 1680
ttcgcccgtt accccgacca catgaagcag cacgacttct tcaagtccgc catgcccga 1740
ggctacgtcc aggagegcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gaccgcgcgc 1800
gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc 1860
aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1920
tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac 1980
atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac 2040
ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac 2100
cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact 2160
ctcgcatgg acgagctgta caagtaa 2187

<210> 170

<211> 728

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 170

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

165

170

175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 305 310 315 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
 325 330 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 340 345 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 355 360 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480

Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
 485 490 495

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
 500 505 510

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
 515 520 525

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 530 535 540

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
 545 550 555 560

Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser

565

570

575

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
 580 585 590

Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
 595 600 605

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
 610 615 620

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
 625 630 635 640

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
 645 650 655

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 660 665 670

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 675 680 685

His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 690 695 700

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 705 710 715 720

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 171

<211> 2187

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 171

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccc ggactgggta agccttcgga gaccctgtcc 120
ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac 240
tacaacctgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtcca gaaccagttc 300
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggctc 360
tcttctgggtg gtttctttga ctactggggc caaggtacc ttggtaccgt ctcgagtgg 420
ggaggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag 480
tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtea ccatcacttg ccgggcaagt 540
cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 600
ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 660
tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaccaa ggtggagatc 780
aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat 840
gggactatca ttcattgtaa agggaagcat ctttgtcctt ctcccccttt ccccggtccg 900
tctaaacctt tctgggtgct tgtggtcgtg ggtggagtgc ttgcgtgta ctcctgctg 960
gtgaccgtcg ccttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctcgct cctccattct 1020
gactatatga acatgactcc tcgcagacc ggacctacgc ggaaacatta ccaaccgtac 1080
gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtaggtca agtttagcag gtcagcggac 1140
gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg 1200
gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca 1260
aggcggaaaa acccacagga ggggttgtag aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa 1320
gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggagg gcaagggcca cgacggcctg 1380
taccagggac tctcaactgc tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg 1440

ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg 1500
 gtggtgccca tcctggtega gctggacggc gacgtaaagc gccacaagtt cagcgtgtcc 1560
 ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgacct tgaagctgat ctgcaccacc 1620
 ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc gtgaccacct tgggctacgg cctccagtgc 1680
 ttgcccgtt accccgacca catgaagcag cagcattct tcaagtccgc catgcccga 1740
 ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gacccgcgcc 1800
 gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc 1860
 aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1920
 tatacaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac 1980
 atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac 2040
 ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac ctgagctacc agtccgccct gagcaaagac 2100
 cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact 2160
 ctcgcatgg acgagctgta caagtaa 2187

<210> 172

<211> 728

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 172

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
 260 265 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 275 280 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 290 295 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 305 310 315 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
 325 330 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 340 345 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 355 360 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
485 490 495

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
500 505 510

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
515 520 525

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
530 535 540

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
545 550 555 560

Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
565 570 575

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
580 585 590

Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
595 600 605

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
610 615 620

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
625 630 635 640

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
645 650 655

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
 660 665 670

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 675 680 685

His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 690 695 700

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 705 710 715 720

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 725

<210> 173

<211> 2187

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 173

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggtgc agctgcagga gtcgggcccga ggactggtga agccttcgga gaccctgtcc 120

ctcacctgcg ttgtctctgg tggctccatc agcagtagta actggtggag ctgggtccgc 180

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggggaaatct atcatagtgg gagccccaac 240

tacaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acaagtccaa gaaccagttc 300

tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcaaggcag 360

actactgctg ggtcctttga ctactggggc caaggtaccc tggtcaccgt ctcgagtgg 420

ggaggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattga gctcaccag 480

tctccatcct cctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 540

cagagcatta gcagctactt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 600

ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 660

tctgggacag atttactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac	720
tactgtcaac agagttacag taccctcca acgttcggcc aagggaccaa ggtggagatc	780
aaagcagcag ctatcgaggt gatgtatcct ccgccctacc tggataatga aaagagtaat	840
gggactatca ttcatgtaaa agggaagcat ctttgtcctt cteccctttt ccccgggccg	900
tetaaacctt tctgggtgct tgtggtcgtg ggtggagtgc ttgcgtgta ctcctgctg	960
gtgaccgtcg ccttcatcat tttctgggtc aggagcaaac gatctcgct cctccattct	1020
gactatatga acatgactcc tcgcagacc ggacctacgc ggaaacatta ccaaccgtac	1080
gcgcctccga gagacttcgc cgcgtacaga agtagggtca agtttagcag gtcagcggac	1140
gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag ctttataacg aattgaattt gggacgcagg	1200
gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca	1260
aggcggaaaa acccacagga ggggttgtag aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa	1320
gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa cggaggagg gcaagggccca cgacggcctg	1380
taccagggac tctcaactgc tacgaaggat acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg	1440
ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg	1500
gtggtgcca tcctggtcga gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc	1560
ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc	1620
ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc	1680
ttcgcccgt accccgacca catgaagcag cacgacttct tcaagtccgc catgcccga	1740
ggctacgtcc aggagegcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gacccgcgcc	1800
gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc	1860
aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc	1920
tatacaccg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac	1980
atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcggcgac	2040
ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac ctgagctacc agtccgcct gagcaaagac	2100
cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg ctggagtteg tgaccgccgc cgggatcact	2160

ctcggcatgg acgagctgta caagtaa

2187

<210> 174

<211> 497

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 174

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 20 25 30

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 35 40 45

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile
 50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Asn
 85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Arg Asn
 100 105 110

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro
165 170 175

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
180 185 190

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
195 200 205

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
210 215 220

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
225 230 235 240

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
245 250 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
260 265 270

Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
275 280 285

Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
290 295 300

Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
305 310 315 320

Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
325 330 335

Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
340 345 350

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
 355 360 365

Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
 370 375 380

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 485 490 495

Arg

<210> 175

<211> 1491

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 175

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtagctgg gaggaccggc 60
gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag 120
gagtcggggc caggactggt gaagccttcg gagaccctgt cctcaccctg cgttgtctct 180
ggtggctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc agggaagggg 240
ctggagtgga ttggggaaat ctatcatagt gggagcccc actacaacce gtccctcaag 300
agtcgagtca ccatactagt agacaagtcc aggaaccagt tctccctgaa gctgagctct 360
gtgaccgccg cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaagg ttagtactgg tggtttcttt 420
gactactggg ggcaaggtag cctgggtcacc gtctcgagtg gtggaggcgg ttcaggcggg 480
ggtggctctg gcggtggcgg atcggaaatt gagctcacc agtctccatc ctcctgtct 540
gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac 600
ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccttaagc tctgatcta tgctgcatcc 660
agtttgcaa gtgggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttact 720
ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat ttgcaactt actactgtca acagagttac 780
agtaccctc caacgttcgg cccagggacc aaggtggaga tcaaagcagc agctatcgag 840
gtgatgtatc ctccgcccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta 900
aaaggaagc atctttgtcc ttctcccctt tccccggtc cgtctaaacc tttctgggtg 960
cttgtggtcg tgggtggagt gcttgctgt tactccctgc tggtagcctg cgccttcac 1020
atcttctggg tcaggagcaa acgatctcgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact 1080
cctcgcagac ccggacctac gcggaacat taccaaccgt acgcgcctcc gagagacttc 1140
gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa 1200
ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca gggagaata cgatgtgctc 1260
gataaacgca gagggaggga cccggaaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag 1320
gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcactctc cgaaatagga 1380
atgaagggtg aacggaggag gggcaagggc cacgacggcc tgtaccaggg actctcaact 1440
gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccgcg c 1491

<210> 176

<211> 497

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 176

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 20 25 30

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 35 40 45

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile
 50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn
 85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn
 100 105 110

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro
 165 170 175

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 180 185 190

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 195 200 205

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 210 215 220

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 245 250 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 260 265 270

Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
 275 280 285

Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
 290 295 300

Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
 305 310 315 320

Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
 325 330 335

Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
 340 345 350

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
 355 360 365

Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
 370 375 380

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 485 490 495

Arg

<210> 177

<211> 1491

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 177

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtacctgg gagtaccggc 60

gctggcgggt ccgattacaa ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag 120

gagtcggggcc caggactggt gaagccttcg gagaccctgt cctcacctg cgttgtctct 180
ggtggctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc agggaagggg 240
ctggagtgga ttggggaaat ctatcatagt gggagcccca actacaacc gtcctcaag 300
agtcgagtca ccatatcagt agacaagtcc aagaaccagt tctccctgaa gctgagctct 360
gtgaccgccg cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaggt cgtcttctgg tggtttcttt 420
gactactggg gccaaaggtac cctggtcacc gtctcgagtg gtggaggcgg ttcaggcggg 480
ggtggctctg gcggtggcgg atcggaatt gagctcacc agtetccatc ctccctgtct 540
gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac 600
ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gccctaaagc tctgatcta tgetgcatcc 660
agtttgcaa gtgggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttact 720
ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagagttac 780
agtaccctc caacgttcgg ccaagggacc aaggtggaga tcaaagcagc agctatcgag 840
gtgatgtatc ctccgcccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta 900
aaaggaagc atctttgtcc ttctcccctt tccccggtc cgtctaaacc tttctgggtg 960
cttgtggtcg tgggtggagt gcttgctgt tactccctgc tggtgaccgt cgccttcate 1020
atcttctggg tcaggagcaa acgatctcgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact 1080
cctcgcagac ccggacctac gcggaaacat taccaaccgt acgcgcctcc gagagacttc 1140
gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa 1200
ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca gggagaata cgatgtgctc 1260
gataaacgca gagggaggga cccggaaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag 1320
gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcactc cgaaatagga 1380
atgaaggggtg aacggaggag gggcaagggc cacgacggcc tgtaccaggg actctcaact 1440
gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccg c 1491

<210> 178

<211> 497

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 178

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 20 25 30

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 35 40 45

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile
 50 55 60

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 65 70 75 80

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn
 85 90 95

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn
 100 105 110

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
 130 135 140

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro
 165 170 175

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 180 185 190

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 195 200 205

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 210 215 220

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 225 230 235 240

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 245 250 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 260 265 270

Glu Ile Lys Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu
 275 280 285

Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
 290 295 300

Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
 305 310 315 320

Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
 325 330 335

Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
 340 345 350

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
 355 360 365

Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg

370

375

380

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 179

<211> 1491

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 179

atggaaacgg atactctgct gctgtgggtc ctcttgcttt gggtacctgg gaggaccggc 60

gctggcgggt ccgattaca ggacgatgac gacaaagggg gttctcaggt gcagctgcag 120

gagtcgggcc caggactggt gaagccttcg gagaccctgt cctcactg cgttgtctct 180

ggtggctcca tcagcagtag taactggtgg agctgggtcc gccagcccc agggaagggg 240
 ctggagtgga ttggggaaat ctatcatagt gggagcccca actacaacc gtcctcaag 300
 agtcgagtca ccatacagt agacaagtcc aagaaccagt tctccctgaa gctgagctct 360
 gtgaccgccg cggacacggc cgtgtattac tgtgcaaggc agactactgc tgggtccttt 420
 gactactggg gccaaaggtac cctggteacc gtctcgagtg gtggaggcgg ttcaggcggg 480
 ggtggctctg gcggtggcgg atcggaatt gagctcacc agtctccatc ctccctgtct 540
 gcactctgtg gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctac 600
 ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccttaagc tctgatcta tgetgcatcc 660
 agtttgcaa gtgggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttact 720
 ctccatca gcagtctgca acctgaagat ttgcaactt actactgtca acagagttac 780
 agtaccctc caacgttcgg ccaagggacc aaggtggaga tcaaagcagc agctatcgag 840
 gtgatgtatc ctccgcccta cctggataat gaaaagagta atgggactat cattcatgta 900
 aaaggaagc atctttgtcc ttctcccctt tccccggtc cgtctaaacc tttctgggtg 960
 cttgtggtcg tgggtggagt gcttgctgt tactccctgc tggtgaccgt cgccttcatc 1020
 attttctggg tcaggagcaa acgatctgc ctctccatt ctgactatat gaacatgact 1080
 cctcgcagac ccggacctac gcggaacat tacciaaccgt acgcgcctcc gagagacttc 1140
 gccgcgtaca gaagtagggt caagtttagc aggtcagcgg acgcaccagc ttacaagcaa 1200
 ggccaaaacc agctttataa cgaattgaat ttgggacgca ggaagaata cgatgtgctc 1260
 gataaacgca gagggaggga cccggaaatg ggaggaaagc caaggcggaa aaaccacag 1320
 gaggggttgt acaacgagct tcaaaaagat aagatggcgg aagcacttc cgaaatagga 1380
 atgaagggtg aacggaggag gggcaagggc cacgacggcc tgtaccaggg actctcaact 1440
 gctacgaagg atacttatga tgctcttcac atgcaagctc tgccgccgcg c 1491

<210> 180

<211> 818

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 180

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
 65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Cys Pro Thr Gly Leu
 260 265 270

Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly
 275 280 285

Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu
 290 295 300

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

Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val
 325 330 335

Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp
 340 345 350

Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser
 355 360 365

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

Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asp Ala Glu Cys Ile Tyr
385 390 395 400

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
405 410 415

Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
420 425 430

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
435 440 445

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
450 455 460

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
465 470 475 480

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
485 490 495

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
500 505 510

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
515 520 525

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
530 535 540

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
545 550 555 560

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser
565 570 575

Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val
580 585 590

Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
595 600 605

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu
610 615 620

Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu
625 630 635 640

Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp
645 650 655

His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr
660 665 670

Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr
675 680 685

Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu
690 695 700

Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys
705 710 715 720

Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys
725 730 735

Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu
740 745 750

Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile
755 760 765

Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
770 775 780

Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu
785 790 795 800

Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu
805 810 815

Tyr Lys

<210> 181

<211> 2454

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 181

```

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg      60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc      120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac      180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg      240
gcctctggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag      300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggt gtgtattact gtatgcaatc actccagacc      360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt      420
ggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag      480
aagccaggcg cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat      540
tatatgactt gggcacggca ggcccctggt cagggcctcg aatggatggg gattataaat      600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc      660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgagggtccga ggatactgct      720
gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgtctgt gctgtggcag actactgggg tcagggtaca      780
cttgtgacgg taagcagcgc ctgcccagcc gggctctaca ctcatagcgg ggaatgttgt      840
aaggcatgta acttgggtga gggcgtcgca cagccctgcg gagctaacca aacagtgtgc      900

```

gaacctgccc tcgatagtgt gacgttctct gatgttgtat cagctacaga gccttgcaaa 960
 ccatgtactg agtgcgttgg acttcagtca atgagcgcctc catgtgtgga ggcagatgat 1020
 gcggtctgtc gatgtgctta cggatactac caagacgaga caacagggcg gtgagaggcc 1080
 tgtagagttt gtgaggcggg ctccgggctg gtgttttcat gtcaagacaa gcaaaatagc 1140
 gtctgtgaag agtgcctga tggcacctac tcagacgaag cagatgcaga atgcatctac 1200
 atatgggccc ccctcgccgg tacttgcggg gttttgcttt tctcactggg gattacgaag 1260
 cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcccgc tgtccaaaca 1320
 actcaagaag aggacgggtg ttcattccgc tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1380
 cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1440
 ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1500
 gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1560
 aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1620
 cggaggaggg gcaagggcca cgacggcctg taccagggac tctcaactgc tacgaaggat 1680
 acttatgatg ctcttccat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1740
 gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc 1800
 gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1860
 aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 1920
 gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgt accccgacca catgaagcag 1980
 cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggtacgtcc aggagcgcac catcttcttc 2040
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 2100
 aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 2160
 ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 2220
 atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 2280
 cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 2340
 ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtctctg 2400

ctggagttcg tgaccgcccgc cgggatcaact ctcggcatgg acgagctgta caag

2454

<210> 182

<211> 720

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 182

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Cys Pro Thr Gly Leu
 260 265 270

Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly
 275 280 285

Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Ile Tyr Ile Trp
 290 295 300

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 305 310 315 320

Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 325 330 335

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
 340 345 350

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
355 360 365

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
465 470 475 480

Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile
485 490 495

Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser
500 505 510

Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu
515 520 525

Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr
530 535 540

Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met

<400> 183

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180
tggatattgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg 240
gcctctggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggt gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420
gggggggtcag gtggcgggtg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag 480
aagccaggcg ctcccgctca ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
tatatgactt gggcacggca ggcccctggt cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggctcga ggatactgct 720
gtctattatt gtgctcgcgt ggtegctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
cttgtgacgg taagcagcgc ctgccctaca ggactctaca cgcatagcgg tgagtgttgt 840
aaagcatgca acctcgggga aggtgtagcc cagccatgcg gggctaacca aaccgtttgc 900
atctacatat gggccccctc cgccggtact tgcggtgttt tgcttttgtc actggtgatt 960
acgaagegcg gtcgaaaaaa actcctctac atcttcaaac aacctttcat gcggcctgtc 1020
caaacaactc aagaagagga cgggtgttca tgccgcttcc cagaggaaga ggaaggtggc 1080
tgtgaactta gggtaagtt tagcaggtca gcggacgcac cagcttaca gcaaggccaa 1140
aaccagcttt ataacgaatt gaatttggga cgcaggggag aatacgtatg gctcgataaa 1200
cgcagagggg gggaccggga aatgggagga aagccaaggc ggaaaaacc acaggagggg 1260
ttgtacaacg agcttcaaaa agataagatg gcggaagcat actccgaaat aggaatgaag 1320
ggtgaacgga ggaggggcaa gggccacgac ggccctgtacc agggactctc aactgctacg 1380
aaggatactt atgatgctct tcacatgcaa gctctgccgc cgcgcggatc gagtggcacc 1440

ggtatggtga gcaagggcga ggagctgttc accggggtgg tgcccatcct ggtcgagctg 1500
 gacggcgacg taaacggcca caagttcagc gtgtccggcg agggcgaggg cgatgccacc 1560
 tacggcaagc tgacctgaa gctgatctgc accaccggca agctgcccgt gccctggccc 1620
 accctcgtga ccacctggg ctacggcctc cagtgtctcg cccgtaccc cgaccacatg 1680
 aagcagcagc acttcttcaa gtccgccatg cccgaagget acgtccagga gcgcaccatc 1740
 ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc cgcgccgagg tgaagtctga gggcgacacc 1800
 ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcacg gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg 1860
 cacaagctgg agtacaacta caacagccac aacgtctata tcaccgccga caagcagaag 1920
 aacggcatca aggccaactt caagatccgc cacaacatcg aggacggcgg cgtgcagctc 1980
 gccgaccact accagcagaa caccctcacc ggcgacggcc ccgtgctgct gcccgacaac 2040
 cactacctga gctaccagtc cgccctgagc aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg 2100
 gtctctgctgg agttcgtgac cgccgccggg atcactctcg gcatggacga gctgtacaag 2160

<210> 184

<211> 706

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 184

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Val Gly Gln Asp Thr
260 265 270

Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu Pro Phe Lys Val Ile Tyr
 275 280 285

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 290 295 300

Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 305 310 315 320

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 325 330 335

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 340 345 350

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
 355 360 365

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 370 375 380

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 385 390 395 400

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 405 410 415

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 420 425 430

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 435 440 445

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser
 450 455 460

Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val
465 470 475 480

Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
485 490 495

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu
500 505 510

Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu
515 520 525

Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp
530 535 540

His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr
545 550 555 560

Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr
565 570 575

Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu
580 585 590

Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys
595 600 605

Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys
610 615 620

Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu
625 630 635 640

Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile
645 650 655

Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
660 665 670

Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu
 675 680 685

Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu
 690 695 700

Tyr Lys
 705

<210> 185

<211> 2118

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 185

```

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg      60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc      120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc ctccattcaa acgggtataa ttatctcgac      180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg      240
gcctctggtg tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag      300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc      360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggagggggg atcagggggg      420
gggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag      480
aagccaggcg ctcccgtaaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat      540
tatatgcact gggcacggca ggcccctggt cagggcctcg aatggatggg gattataaat      600
ccttctggcg ggtaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc      660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct      720
gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgtctgt gctgtggcag actactgggg tcagggtaca      780
cttgtgacgg taagcagcgc tgtgggccag gacacgcagg aggtcatcgt ggtgccacac      840

```

tccttgccct ttaaggtgat ctacatatgg gccccctcg ccggtacttg cgggtgtttg 900
 cttttgtcac tggtgattac gaagcgcggt cgaaaaaac tcctctacat cttcaaacia 960
 cctttcatgc ggctgtcca aacaactcaa gaagaggacg ggtgttcatg ccgctttcca 1020
 gaggaagagg aaggtggctg tgaacttagg gtcaagtta gcaggtcagc ggacgcacca 1080
 gcttacaagc aaggccaaaa ccagctttat aacgaattga atttgggacg cagggaagaa 1140
 tacgatgtgc tcgataaacg cagagggagg gacccggaaa tgggaggaaa gccaaaggcgg 1200
 aaaaaccac aggaggggtt gtacaacgag cttcaaaaag ataagatggc ggaagcatac 1260
 tccgaaatag gaatgaaggg tgaacggagg aggggcaagg gccacgacgg cctgtaccag 1320
 ggactctcaa ctgctacgaa ggatacttat gatgctcttc acatgcaagc tctgccgccc 1380
 cgcggatcga gtggcaccgg tatggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg 1440
 cccatcctgg tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag 1500
 ggcgagggcg atgccaccta cggcaagctg accctgaagc tgatctgcac caccggcaag 1560
 ctgcccgtgc cctggcccac cctcgtgacc accctgggct acggcctcca gtgcttcgcc 1620
 cgtaccccg accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac 1680
 gtccaggagc gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagaccg cgcgaggtg 1740
 aagttcgagg gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag 1800
 gacggcaaca tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccaaa cgtctatata 1860
 accgccgaca agcagaagaa cggcatcaag gccaaactca agatccgcca caacatcgag 1920
 gacggcggcg tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca ccccatcgg cgacggcccc 1980
 gtgctgctgc ccgacaacca ctacctgagc taccagtccg ccctgagcaa agaccccaac 2040
 gagaagcgcg atcacatggt cctgctggag ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc 2100
 atggacgagc tgtacaag 2118

<210> 186

<211> 698

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 186

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
 65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
450 455 460

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
465 470 475 480

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
485 490 495

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
500 505 510

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
515 520 525

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
530 535 540

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
545 550 555 560

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
565 570 575

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu

580

585

590

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
 660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 690 695

<210> 187

<211> 2094

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 187

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgetgctcca cgccgccagg 60

ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120

tccatctcat gtagatcttc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac 180

tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tetatttggg gagcaaccgg 240

gcctctggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300

atcagcaggg tggaaacaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
 cegtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420
 ggggggtcag gtggcgggtg aagtgaagtg caacttggtc agagcggggc agaagttaag 480
 aagccagggc cttccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
 tatatgcact gggcacggca ggcccctggg cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
 cttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
 gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggccga ggatactgct 720
 gtctattatt gtgctcgcgt ggtegcctgt gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
 cttgtgacgg taagcagcga aagcaagtac ggtccacctt gccctagctg tccgatctac 840
 atatgggccc ccctcgccgg tacttgcggg gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 900
 cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960
 actcaagaag aggacgggtg ttcattgccg tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020
 cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080
 ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140
 gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtag 1200
 aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260
 cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg taccagggac tctcaactgc tacgaaggat 1320
 acttatgatg ctcttccat gcaagctctg ccgcccgcgc gatcgagtgg caccggtatg 1380
 gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccc tcttggtcga gctggacggc 1440
 gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
 aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgcctg gccaccctc 1560
 gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgt accccgacca catgaagcag 1620
 cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggtacgtcc aggagcgcac catcttcttc 1680
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 1740
 aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800

ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgcggac 1920
cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 1980
ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2040
ctggagtteg tgaccgcegc cgggatcact ctcggcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 188

<211> 698

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 188

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
 195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 260 265 270

Pro Ala Pro Ser Ala Pro Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 275 280 285

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys
 290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 355 360 365

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 370 375 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 450 455 460

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 465 470 475 480

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 485 490 495

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 500 505 510

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 515 520 525

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 530 535 540

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
 545 550 555 560

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 565 570 575

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 580 585 590

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
 610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
 625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
 645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
 660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 690 695

<210> 189

<211> 2094

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 189

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc	120
tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc cttcattcaa acgggtataa ttatctcgac	180
tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg	240
gcctctggtg tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag	300
atcagcaggg tggaagcaga agatgttggt gtgtattact gtatgcaatc actccagacc	360
ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt	420
ggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag	480
aagccaggcg ctcccgctca ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat	540
tatatgact gggcacggca ggccccctgt cagggcctcg aatggatggg gattataaat	600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc	660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgagggtccga ggatactgct	720
gtctattatt gtgctcgcgt ggtegctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca	780
cttgtgacgg taagcagcga atccaagtac ggccccccag cgcctagtgc cccaatctac	840
atatgggccc ccctcgccgg tacttgcggt gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag	900
cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca	960
actcaagaag aggacgggtg ttcattgccgc tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa	1020
cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag	1080
ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga	1140
gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtag	1200
aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa	1260
cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg taccagggac tctcaactgc tacgaaggat	1320
acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg	1380

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgceca tcttggtcga gctggacggc 1440
gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccttg gcccaccctc 1560
gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgt accccgacca catgaagcag 1620
cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc 1680
aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctgggtg 1740
aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800
ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 1920
cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 1980
ctgagctacc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtctg 2040
ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcgcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 190

<211> 698

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 190

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

260

265

270

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 275 280 285

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys
 290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 355 360 365

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 370 375 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 450 455 460

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
465 470 475 480

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
485 490 495

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
500 505 510

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
515 520 525

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
530 535 540

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
545 550 555 560

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
565 570 575

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
580 585 590

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn

660

665

670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
 675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 690 695

<210> 191

<211> 2094

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 191

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
 ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120
 tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc ctteattcaa acgggtataa ttatctcgac 180
 tggatattgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg 240
 gcctctggtg tccctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt tacactgaag 300
 atcagcaggg tggaagcaga agatgttggg gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360
 ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420
 ggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag 480
 aagccaggcg ctccctcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
 tatatgact gggcacggca ggcccctggt cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
 ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
 gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgaggtccga ggatactgct 720
 gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgtctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
 cttgtgacgg taagcagega atctaaatat ggcccgccat gcccgcttg cccaatctac 840
 atatgggccc ccctcgccgg tacttgccgt gttttgcttt tgctactggt gattacgaag 900

cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960
 actcaagaag aggacgggtg ttcattgccg tttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020
 cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080
 ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140
 gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtac 1200
 aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260
 cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg taccagggac tctcaactgc tacgaaggat 1320
 acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1380
 gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcttggtcga gctggacggc 1440
 gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
 aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 1560
 gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgt accccgacca catgaagcag 1620
 cacgacttet tcaagtccgc catgcccga ggttacgtcc aggagcgcac catcttcttc 1680
 aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 1740
 aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 1800
 ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tataatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
 atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgccgac 1920
 cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 1980
 ctgagctacc agtccgcctt gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2040
 ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcgcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 192

<211> 698

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 192

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
195 200 205

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp
 245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 260 265 270

Lys Thr His Thr Cys Pro Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 275 280 285

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys
 290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 325 330 335

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 340 345 350

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 355 360 365

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 370 375 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 450 455 460

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 465 470 475 480

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 485 490 495

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 500 505 510

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu
 515 520 525

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 530 535 540

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe
 545 550 555 560

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly
 565 570 575

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu
 580 585 590

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
 595 600 605

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn
610 615 620

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp
625 630 635 640

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro
645 650 655

Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn
660 665 670

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly
675 680 685

Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
690 695

<210> 193

<211> 2094

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 193

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacgtag ttatgacaca gtctccactg tcattgccag taacaccagg tgagcccgcc 120

tccatctcat gtagatcctc ccaatctctc ctteattcaa acgggtataa ttatctcgac 180

tggtatttgc agaaaccggg ccagagccct caactgctca tctatttggg gagcaaccgg 240

gcctctggtg tcctgatag attctccggg agtggatcag gtacggattt taaactgaag 300

atcagcaggg tggaagcaga agatgttggt gtgtattact gtatgcaatc actccagacc 360

ccgtttacct ttgggcctgg aacaaaggta gatattaaag gcggaggggg atcagggggt 420

ggggggtcag gtggcggtgg aagtgaagtg caacttgctc agagcggggc agaagttaag 480

aagccaggcg ctccgtcaa ggtgagttgc aaggcaagtg gatacacctt tacgagttat 540
tatatgcaact gggcacggca ggcccctggt cagggcctcg aatggatggg gattataaat 600
ccttctggcg ggtcaaccag ctacgcacaa aaatttcaag gtcgggtgac aatgacgcgc 660
gacacgtcaa cgagtacagt gtatatggaa ttgtctagcc tgagggtccga ggatactgct 720
gtctattatt gtgctcgcgt ggtcgcctgct gctgtggcag actactgggg tcagggtaca 780
cttgtgacgg taagcagcga accgaagtct tgtgataaaa ctacatacgtg cccgatctac 840
atatgggccc ccctcgcggg tacttgcggt gttttgcttt tgtcactggt gattacgaag 900
cgcggtcgaa aaaaactcct ctacatcttc aaacaacctt tcatgcggcc tgtccaaaca 960
actcaagaag aggacgggtg ttcattgccgc ttccagagg aagaggaagg tggctgtgaa 1020
cttagggtca agtttagcag gtcagcggac gcaccagctt acaagcaagg ccaaaaccag 1080
ctttataacg aattgaattt gggacgcagg gaagaatacg atgtgctcga taaacgcaga 1140
gggagggacc cggaaatggg aggaaagcca aggcggaaaa acccacagga ggggttgtag 1200
aacgagcttc aaaaagataa gatggcggaa gcatactccg aaataggaat gaagggtgaa 1260
cggaggaggg gcaagggccca cgacggcctg taccaggac tetcaactgc tacgaaggat 1320
acttatgatg ctcttcacat gcaagctctg ccgccgcgcg gatcgagtgg caccggtatg 1380
gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc 1440
gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 1500
aagctgacce tgaagctgat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 1560
gtgaccacce tgggctacgg cctccagtgc ttcgcccgt accccgacca catgaagcag 1620
cacgacttet tcaagtccgc catgcccga ggtacgtcc aggagcgcac catcttcttc 1680
aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 1740
aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatctt ggggcacaag 1800
ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcaccg ccgacaagca gaagaacggc 1860
atcaaggcca acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcggcgtgca gctcgcggac 1920
cactaccage agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgetgcccga caaccactac 1980

ctgagctacc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2040

ctggagtteg tgaccgccgc cgggatcact ctcggcatgg acgagctgta caag 2094

<210> 194

<211> 1282

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 194

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile
100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
165 170 175

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
180 185 190

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
245 250 255

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala
275 280 285

Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
290 295 300

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
305 310 315 320

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
325 330 335

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile

340

345

350

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Glu
 500 505 510

Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
 515 520 525

Pro Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly
 530 535 540

Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu
545 550 555 560

Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln
565 570 575

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
580 585 590

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
595 600 605

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
610 615 620

Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
625 630 635 640

Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
645 650 655

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe
660 665 670

Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
675 680 685

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
690 695 700

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
705 710 715 720

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
725 730 735

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

740

745

750

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
755 760 765

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
770 775 780

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
785 790 795 800

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
805 810 815

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
820 825 830

Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
835 840 845

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
850 855 860

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
865 870 875 880

Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
885 890 895

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
900 905 910

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
915 920 925

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
930 935 940

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
945 950 955 960

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
965 970 975

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
980 985 990

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
995 1000 1005

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
1010 1015 1020

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly
1025 1030 1035

Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr
1040 1045 1050

Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
1055 1060 1065

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr
1070 1075 1080

Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
1085 1090 1095

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln
1100 1105 1110

Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
1115 1120 1125

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe

1130	1135	1140
Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe		
1145	1150	1155
Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp		
1160	1165	1170
Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn		
1175	1180	1185
Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn		
1190	1195	1200
Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly		
1205	1210	1215
Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly		
1220	1225	1230
Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln		
1235	1240	1245
Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val		
1250	1255	1260
Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp		
1265	1270	1275
Glu Leu Tyr Lys		
1280		

<210> 195

<211> 3849

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 195
atggctctgc ctgtgacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga 60
cctgccggcg gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc 120
ggaggacagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg 180
aaggtgtcct gcaaggccag cggctacacc tttaccgact acaacatgca ctgggtccga 240
caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc 300
ggctacaacc agaagttaa gagcaaggcc accatcaccg ccgacgagag cacaacacc 360
gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga 420
ggcagacccg ccatggatta ttggggccag ggaacctgg tcaccgtttc tagcggaggc 480
ggaggtagtg gtggtggcgg tagtggcggg ggtggaagcg atatccagat gacacagagc 540
cccagcagcc tgtctgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcagag 600
agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc 660
cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc 720
ggctctggca gcggcaccga tttcacctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc 780
gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttggaca gggcaccaag 840
gtggaaatca agagcggagc cgccgtatc gaagtgatgt accctcctcc ttacctggac 900
aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaagggca agcacctgtg tccttctcca 960
ctgttccccg gacctagcaa gcctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc 1020
tgttactctc tgctggttac cgtggccttc atcatctttt ggggccgaag caagcggagc 1080
agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggccccgacc aaccagaaag 1140
cactaccage cttacgctcc tctagagat ttgcgccct accggtccag agtgaagttc 1200
agcagatccg ccgatgctcc cgcctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg 1260
aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag 1320
atgggcggca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa 1380
gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag 1440

ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccacaa aggacaccta tgatgccctg 1500
cacatgcagg ccctgcctcc aagaggttct ggcgagggac gcgggagtct actgacgtgt 1560
ggagacgtgg aggaaaacc tggacctggc tctggccagt gcaccaatta tgccctgctg 1620
aaactggccg gcgacgtgga atctaacca ggacctatgg cactgcccgt cactgcaactg 1680
ctgcttccgc tcgcacttct gctgcatgcc gcaagaccag aagtgcagct cgtccagtea 1740
ggggctgaag tgaaaaagcc aggctcctcc gtgaaagtgt cttgtaaagc ctccggcggc 1800
accttcagca gctacgccat ttcttgggtt cgacaagctc caggccaggg cctcgaatgg 1860
atgggaggaa tcatecccat ctteggcacc gccaaactacg cccagaaatt ccagggacgc 1920
gtgacaatca cagccgacaa gtctaccagc acagcttata tggaactgtc tagcctgcgc 1980
tccgaggata cagctgtgta ctattgtgcc acattcgccc tgttcggctt cagagagcag 2040
gccttcgata tctggggcca aggcaccaca gtgacagtgt cctctggcgg tggatgatct 2100
ggcggaggcg gttctggcgg cggtggcagt gatattcaaa tgaccagtc tccatccagc 2160
ctgagcgctt ctgttggcga cagagtgaca attacatgcc gggccagcca gagcatcagc 2220
tctacctga attggtatca gcagaaacca ggcaaagctc ccaaactcct gatctatgct 2280
gcctccagcc tgcagagtgg cgtgccctct agatcttctg gaagcggctc cggcaccgac 2340
tttacctca ccataagctc cctgcagcca gaagatctgg ccacatatta ctgtcagcag 2400
tctacagca cccctttcac attcggccca ggcacaaaag tggacattaa gaccaccaca 2460
ccagctctc ggctccaac tctgtctct acaattgctc tgcagccct gtctctgagg 2520
cccgaagctt gtagacctgc tgctggcggg gccgtgcata caagaggact ggatttcgcc 2580
tgcgacatct acatctgggc tctctggcc ggaacatgcg gagtgttgct gctgagcctg 2640
gtcatcacca agcggggcag aaagaagctg ctgtacatct tcaagcagcc cttcatgcgg 2700
cccgtgcaga ccacacaaga ggaagatggc tgctcctgca gattccccga ggaagaagaa 2760
ggcggctgcg agctgcgcgt gaagtttctt agaagcgtg acgcccctgc ctacaaacag 2820
ggacaaaacc agctctacaa tgaactgaac ctccgcagac gcgaggaata tgatgtgctg 2880
gacaaaagac gcggcagggg ccctgaaatg ggagggaagc ctccggcggaa aaaccacaa 2940

gaaggactgt ataacgaact ccaaaaggat aagatggcag aagcctattc cgagattggc 3000
 atgaagggcg agcgtcggag aggaaaagga cacgacggcc tctaccaggc cctgtctaca 3060
 gccaccaagg atacttacga cgcactccat atgcaggctc tcccacctag aggctctagc 3120
 ggcaactggca tgggtgtccaa gggcgaagaa ctgttcacag gcgtgggtgcc catcctgggtg 3180
 gaactggacg gggatgtgaa cggccacaag tttagcgtta gcggcgaagg cgaaggggat 3240
 gccacatacg gaaagctgac actgaaactg atctgcacca ccggcaagct gcctgtgcca 3300
 tggcctacac tggttaccac actcggctac ggcctgcagt gcttcgccag atatcccgac 3360
 catatgaagc agcagactt cttcaagagc gccatgcctg agggctacgt gcaagagaga 3420
 accatcttct tcaaagacga cggcaactac aagaccggg cagaagtga gtttgagggc 3480
 gacaccctcg tgaaccggat cgagctgaag ggcategact tcaaagagga tggaaacatc 3540
 ctgggccaca agctcgagta caactacaac agccacaacg tgtacattac cgccgacaag 3600
 cagaagaacg gcatcaaggc caacttcaag atccggcaca acatcgagga tggcgggggtg 3660
 cagctggccg atcattacca gcagaatacc cctatcggcg acggccctgt tctgctgccc 3720
 gataatcact acctgagcta ccagagcgcc ctgagcaagg accccaatga gaagagggac 3780
 cacatggtgc tgctggaatt cgtgacagcc gccggaatca ccctcggcat ggacgaactg 3840
 tacaagtga 3849

<210> 196

<211> 1282

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 196

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
 35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
 50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
 65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile
 100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
 130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 165 170 175

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 180 185 190

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
 195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 245 250 255

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala
 275 280 285

Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 290 295 300

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 325 330 335

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Gln
 500 505 510

Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn
 515 520 525

Pro Gly Pro Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly
 530 535 540

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu
 545 550 555 560

Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln
 565 570 575

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
 580 585 590

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
 595 600 605

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
 610 615 620

Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
 625 630 635 640

Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
645 650 655

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe
660 665 670

Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
675 680 685

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
690 695 700

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
705 710 715 720

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
725 730 735

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
740 745 750

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
755 760 765

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
770 775 780

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
785 790 795 800

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
805 810 815

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
820 825 830

Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
835 840 845

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
850 855 860

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
865 870 875 880

Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
885 890 895

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
900 905 910

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
915 920 925

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
930 935 940

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
945 950 955 960

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
965 970 975

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
980 985 990

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
995 1000 1005

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
1010 1015 1020

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly
1025 1030 1035

Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr
 1040 1045 1050

Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly
 1055 1060 1065

His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr
 1070 1075 1080

Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
 1085 1090 1095

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln
 1100 1105 1110

Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe
 1115 1120 1125

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
 1130 1135 1140

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe
 1145 1150 1155

Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
 1160 1165 1170

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
 1175 1180 1185

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn
 1190 1195 1200

Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly
 1205 1210 1215

Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly
 1220 1225 1230

Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln
 1235 1240 1245

Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val
 1250 1255 1260

Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp
 1265 1270 1275

Glu Leu Tyr Lys
 1280

<210> 197

<211> 3849

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 197

atggctctgc ctgtgacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga 60

cctgccggcg gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc 120

ggaggacagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg 180

aaggtgtcct gcaaggccag cggctacacc ttaccgact acaacatgca ctgggtccga 240

caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc 300

ggctacaacc agaagttaa gagcaaggcc accatcaccg ccgacgagag cacaaacacc 360

gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga 420

ggcagaccgg ccatggatta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtttc tagcggagge 480

ggaggtagtg gtggtggcgg tagtggcggg ggtggaagcg atatccagat gacacagagc 540

cccagcagcc tgtctgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcgag 600

agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc 660

cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc	720
ggctctggca gcggcaccga tttcacccctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc	780
gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttggaca gggcaccaag	840
gtggaaatca agagcggagc cgccgctatc gaagtgatgt accctcctcc ttacctggac	900
aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaagggca agcacctgtg tectttctcca	960
ctgttccccg gacctagcaa gccctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc	1020
tgttactctc tgctggttac cgtggccttc atcatctttt ggggccgaag caagcggagc	1080
agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggccccgacc aaccagaaag	1140
cactaccage cttacgctcc tectagagat ttccgccct accggccag agtgaagttc	1200
agcagatccg ccgatgctcc cgcctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg	1260
aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag	1320
atgggcggca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa	1380
gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag	1440
ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccacaa aggacaccta tgatgcctg	1500
caatgcagg cccttcacc tagaggtagc ggccagtgta ccaactacgc cctgctgaaa	1560
ctggccggcg acgtggaate taatcctgga cctggatctg gcgagggacg cgggagtcta	1620
ctgacgtgtg gagacgtgga ggaaaacct ggacctatgg cactgccagt cactgcctg	1680
ctgcttcac ttgcaactgtt gctgcacgcc gctagaccag aagtgcagct cgttcaaagc	1740
ggagctgaag tgaaaaagcc cggtcctcc gtgaaagtgt cttgtaaagc ctccggcggc	1800
accttcagca gctacgcat ttcttgggtt cgacaagctc cagggcaggg cctcgaatgg	1860
atgggaggaa tcatcccat ctccggcacc gccaaattac ccagaaatt ccagggacgc	1920
gtgacaatca cagecgaaa gtctaccage acagcttata tggaactgtc tagcctgcgc	1980
tccgaggata cagctgtgta ctattgtgcc acattcgccc tgttcggctt cagagagcag	2040
gccttcgata tctggggcca aggcaccaca gtgacagtgt cctctggcgg tgggtggttca	2100
ggtggcgggtg gctctggcgg aggcggttct gatattcaga tgaccagtc tccatccage	2160

ctgagcgcct ctgttggcga cagagtgaca attacatgcc gggccagcca gagcatcagc 2220
tctacctga attggtatca gcagaaacca ggcaaagctc ccaaactcct gatctatgct 2280
gcctccagcc tgcagagtgg cgtgccctct agatfttctg gaagcggctc cggcaccgac 2340
tttacctca ccataagctc cctgcagcca gaagatctgg ccacatatta ctgtcagcag 2400
tctacagca cccctttcac attcggccca ggcacaaaag tggacattaa gaccaccaca 2460
ccagctcctc ggctcccaac tctgtctct acaattgctc tgcagccct gtctctgagg 2520
cccgaagctt gtagacctgc tgctggcggg gccgtgcata caagaggact ggatttcgcc 2580
tgcgacatct acatctgggc tctctggcc ggaacatgcg gagtgttgct gctgagcctg 2640
gtcatcacca agcggggcag aaagaagctg ctgtacatct tcaagcagcc cttcatgcgg 2700
cccgtgcaga ccacacaaga ggaagatggc tgctcctgca gattccccga ggaagaagaa 2760
ggcggctgcg aactgcgcgt gaagttctct agaagcgtg acgcccctgc ctacaaacag 2820
ggacaaaacc agctctacaa tgaactgaac ctcggcagac gcgaggaata tgatgtgctg 2880
gacaaaagac gcggcagggg ccctgaaatg ggaggggaagc ctcggcggaa aaaccacaa 2940
gaaggactgt ataacgaact caaaaggat aagatggcag aagcctattc cgagattggc 3000
atgaagggcg agcgtcggag aggaaaagga cacgacggcc tctaccaggg cctgtctaca 3060
gccaccaagg atacttacga cgcactccat atgcaggctc tgccaccacg aggcagctct 3120
ggaactggca tgggtgccaa gggcgaagaa ctgttcacag gcgtggtgcc catcctggtt 3180
gaaactggatg gcgacgtgaa cggccacaag tttagcgtta gcggagaagg cgaaggcgac 3240
gccacatacg gaaagctgac actgaaactg atctgcacca ccggcaagct gcctgtgcca 3300
tggcctacac tggttaccac actcggctac ggctgcagt gcttcgccag atatcccgac 3360
catatgaagc agcacgactt ctcaagagc gccatgcctg agggctacgt gcaagagaga 3420
accatcttct tcaaagacga cggcaactac aagaccggg cagaagtga gtttgagggc 3480
gacaccctcg tgaaccgat cgagctgaag ggcatcgact tcaaagagga tggaaacatc 3540
ctgggccaca agctcgagta caactacaac agccacaacg tgtacattac cgccgacaag 3600
cagaagaacg gcatcaagc caacttcaag atccggcaca acatcgagga tggcggggtg 3660

cagctggccg atcattacca gcagaatacc cctatcggeg acggccctgt tctgctgccc 3720
gataatcact acctgagcta ccagagcgcc ctgagcaagg accccaatga gaagaggac 3780
cacatggtgc tgctggaatt cgtgacagcc gccggaatca ccctcggeat ggacgagctg 3840
tataagtga 3849

<210> 198

<211> 1263

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 198

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile
100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
 130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 165 170 175

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 180 185 190

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
 195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 245 250 255

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala
 275 280 285

Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 290 295 300

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

325

330

335

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 465 470 475 480

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 485 490 495

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Arg Arg Lys Arg
 500 505 510

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 515 520 525

Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
530 535 540

Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
545 550 555 560

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
565 570 575

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
580 585 590

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile
595 600 605

Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
610 615 620

Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
625 630 635 640

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
645 650 655

Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
660 665 670

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
675 680 685

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
690 695 700

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
705 710 715 720

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

725

730

735

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
 740 745 750

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 755 760 765

Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
 770 775 780

Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
 785 790 795 800

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln
 805 810 815

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 820 825 830

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 835 840 845

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 850 855 860

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 865 870 875 880

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 885 890 895

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 900 905 910

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 915 920 925

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 930 935 940

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 945 950 955 960

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 965 970 975

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 980 985 990

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 995 1000 1005

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
 1010 1015 1020

Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro
 1025 1030 1035

Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
 1040 1045 1050

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr
 1055 1060 1065

Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro
 1070 1075 1080

Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg
 1085 1090 1095

Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
 1100 1105 1110

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp

1115	1120	1125
Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr		
1130	1135	1140
Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp		
1145	1150	1155
Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His		
1160	1165	1170
Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala		
1175	1180	1185
Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu		
1190	1195	1200
Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val		
1205	1210	1215
Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser		
1220	1225	1230
Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe		
1235	1240	1245
Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys		
1250	1255	1260

<210> 199

<211> 3792

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 199

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggctggcg ggtccgatta caaggacgat gacgacaaag gtggcggagg aagcggggga 120
 ggcggccagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg 180
 aagggtcctt gcaaggccag cggctacacc tttaccgact acaacatgca ctgggtccga 240
 caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc 300
 ggctacaacc agaagttcaa gagcaaggcc accatcaccg ccgacgagag cacaaacacc 360
 gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccaga 420
 ggcagaccgc ccatggatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtttc tagcggaggc 480
 ggaggatctg gtggcggagg aagtggcggg ggcggttctg atatccagat gacacagagc 540
 cccagcagcc tgtctgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcgag 600
 agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc 660
 cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc 720
 ggctctggca gcggcaccga tttcaccctg acaatctcta gcctccagcc tgacgacttc 780
 gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga cattccggcca gggcacaag 840
 gtggaaatca agagcggagc agcagctatc gaggtgatgt atcctccgcc ctacctggat 900
 aatgaaaaga gtaatgggac tatcattcat gtaaaaggga agcatctttg tccttctccc 960
 cttttccccg gtccgtctaa acctttctgg gtgcttgtgg tcgtgggtgg agtgcttgcg 1020
 tgttactccc tgctggtgac cgtcgccttc atcattttct gggtcaggag caaacgatct 1080
 cgctctctcc attctgacta tatgaacatg actcctcgea gaccgggacc tacgcggaaa 1140
 cattaccaac cgtacgcgcc tccgagagac ttcgcccgct acagaagtag ggtcaagttt 1200
 agcaggtcag cggacgcacc agcttacaag caaggccaaa accagcttta taacgaattg 1260
 aatttgggac gcaggggaaga atacgatgtg ctcgataaac gcagagggag ggacccggaa 1320
 atgggaggaa agccaaggcg gaaaaacca caggaggggt tgtacaacga gcttcaaaaa 1380
 gataagatgg cggaagcata ctccgaaata ggaatgaagg gtgaacggag gaggggcaag 1440
 ggccacgacg gcctgtacca gggactctca actgctacga aggatactta tgatgctctt 1500
 cacatgcaag ctctgccgcc gcgccgcagg aaaagaggaa gcggcgaagg tcgaggctct 1560

ttgctcacat gcggcgatgt ggaagaaaat ccgggccc aa tggcgctccc ggtgacagca 1620
 cttctcttgc ctcttgccct gctgttgc at gccgcgcgcc cagaggttca actggtacaa 1680
 agcggagccg aggtaaagaa accaggagat agcgtcaaag tgtcctgcaa agcctcaggc 1740
 ggcacattca gtagctatgc tatttcatgg gtacgccaaag caccaggaca ggggctggag 1800
 tggatgggcg ggattatecc catcttcggg acggcaaaact atgcacaaaa gttccaggga 1860
 cgagtcacca tcacggctga taagtccacc tccaccgcct atatggagct gagttccctt 1920
 cggagcggag atactgctgt gtattattgt gccacgttcg cactgttcgg ttttcgggag 1980
 caggcgtttg atatttgggg acaaggcaca acggtcacgg tcagttcagg cggaggggga 2040
 tcagggggtg ggggggtcagg tggcggtgga agtgacattc agatgacca gagtccctct 2100
 tcattgagtg cgagcgtcgg tgatcgggtt acgataacct gtagggcctc ccaaagtata 2160
 tcatcatatt tgaactggta ccaacagaaa cctgggaaag cgccgaagct ccttatctat 2220
 gctgccagct ctttgcaaag cggtgtgccc tcacggttct ccggtagtgg gtccgggacc 2280
 gactteactt tgaccateag cagccttcag ccagaggatc ttgccactta ttactgccag 2340
 caatcttata gcacaccgtt tacattcggg ccaggcacia aggtagacat taagaccacg 2400
 acgccggcgc cccggcctcc cacccecgca ccaacgatag cccttcagcc cttgagcctc 2460
 cggccagaag catgccgccc ggcagccgga ggtgcagtc atacgcgcgg actggacttt 2520
 gcatgtgaca tctacatatg ggccccctc gccggtactt gcggtgtttt gcttttgtca 2580
 ctggtgatta cgaagcgcgg tcgaaaaaaaa ctctctetaca tcttcaaaca acctttcatg 2640
 cggcctgtcc aaacaactca agaagaggac ggggtgttcat gccgctttcc agaggaagag 2700
 gaaggtggct gtgaacttag ggtcaagttt agcaggtcag cggacgcacc agcttacaag 2760
 caaggccaaa accagcttta taacgaattg aatttgggac gcagggaaga atacgatgtg 2820
 ctcgataaac gcagagggag ggacccggaa atgggaggaa agccaaggcg gaaaaacca 2880
 caggaggggt tgtacaacga gttcaaaaa gataagatgg cggaagcata ctccgaata 2940
 ggaatgaagg gtgaacggag gaggggcaag ggccacgacg gcctgtacca gggactctca 3000
 actgctacga aggatactta tgatgctctt cacatgcaag ctctgccgcc gcgcggatcg 3060

agtggcaccg gtatggtgag caagggcgag gagctgttca ccggggtggt gcccacctg 3120
 gtcgagctgg acggcgacgt aaacggccac aagttcagcg tgtccggcga gggcgagggc 3180
 gatgccacct acggcaagct gaccctgaag ctgatctgca ccaccggcaa gctgcccgtg 3240
 ccctggccca ccctcgtgac caccctgggc tacggcctcc agtgcttcgc ccgctacccc 3300
 gaccacatga agcagcacga cttcttcaag tccgcatgc ccgaaggcta cgtccaggag 3360
 cgcaccatct tcttcaagga cgacggcaac tacaagacc gcgcccagggt gaagttcgag 3420
 ggcgacaccc tggtaaccg catcgagctg aaggcatcg acttcaagga ggacggcaac 3480
 atcctggggc acaagctgga gtacaactac aacagccaca acgtctatat caccgccgac 3540
 aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc aagatccgcc acaacatcga ggacggcggc 3600
 gtgcagctcg ccgaccacta ccagcagaac acccccateg gcgacggccc cgtgctgctg 3660
 cccgacaacc actacctgag ctaccagtcc gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc 3720
 gatcacatgg tctgctgga gttcgtgacc gccgccggga tcaactctcg catggacgag 3780
 ctgtacaagt aa 3792

<210> 200

<211> 1263

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 200

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 20 25 30

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
 35 40 45

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
 50 55 60

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
65 70 75 80

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile
100 105 110

Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
115 120 125

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
165 170 175

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
180 185 190

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
245 250 255

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala Ala
 275 280 285

Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 290 295 300

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
 325 330 335

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
 340 345 350

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
 355 360 365

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
 370 375 380

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
 385 390 395 400

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 405 410 415

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 420 425 430

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 435 440 445

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 450 455 460

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
465 470 475 480

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
485 490 495

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Arg Arg Lys Arg
500 505 510

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
515 520 525

Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
530 535 540

Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
545 550 555 560

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
565 570 575

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
580 585 590

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile
595 600 605

Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
610 615 620

Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
625 630 635 640

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
645 650 655

Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 660 665 670

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 675 680 685

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 690 695 700

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 705 710 715 720

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 725 730 735

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
 740 745 750

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 755 760 765

Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
 770 775 780

Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
 785 790 795 800

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln
 805 810 815

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 820 825 830

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 835 840 845

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 850 855 860

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
865 870 875 880

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
885 890 895

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
900 905 910

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
915 920 925

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
930 935 940

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
945 950 955 960

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
965 970 975

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
980 985 990

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
995 1000 1005

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr
1010 1015 1020

Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro
1025 1030 1035

Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser
1040 1045 1050

Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr
1055 1060 1065

Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro
1070 1075 1080

Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg
1085 1090 1095

Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met
1100 1105 1110

Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp
1115 1120 1125

Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
1130 1135 1140

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp
1145 1150 1155

Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His
1160 1165 1170

Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala
1175 1180 1185

Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu
1190 1195 1200

Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
1205 1210 1215

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser
1220 1225 1230

Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
1235 1240 1245

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 1250 1255 1260

<210> 201

<211> 3792

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 201

atggctctgc ctgtgacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgctgctaga 60
 cctgccggcg gaagcgacta caaggacgac gatgacaaag gcggcggagg atctggtggc 120
 ggaggacagg ttcagctggt tcagtctggc gccgaagtga agaaacctgg cagcagcgtg 180
 aaggtgtcct gcaaggccag cggtacacc tttaccgact acaacatgca ctgggtccga 240
 caggcccctg gacaaggact tgagtggatc ggctacatct acccctacaa tggcggcacc 300
 ggctacaacc agaagttcaa gagcaaggcc accatcaccg ccgacgagag cacaacacc 360
 gcctacatgg aactgagcag cctgagaagc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctaga 420
 ggagacctcg ccatggatta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgttcc tagcggaggc 480
 ggaggtagtg gtggtggcgg tagtggcggg ggtggaagcg atatccagat gacacagagc 540
 cccagcagcc tgtctgccag cgtgggagat agagtgacca tcacctgtag agccagcagc 600
 agcgtggaca actacggcat cagcttcatg aactggttcc agcagaagcc cggcaaggcc 660
 cctaagctgc tgatctacgc cgccagcaat caaggcagcg gagtgcctag cagattttcc 720
 ggctctggca gcggcaccga tttaccctg accatcagta gcctgcagcc tgacgacttc 780
 gccacctact actgccagca gagcaaagag gtgccctgga catttggaca gggcaccaag 840
 gtggaaatca agagcggagc cgccgctatc gaagtgatgt accctcctcc ttacctggac 900
 aacgagaagt ccaacggcac catcatccac gtgaagggca agcacctgtg tccttctcca 960
 ctgttccccg gacctagcaa gcctttctgg gtgctcgttg ttgttggcgg cgtgctggcc 1020
 tgttactctc tgctggttac cgtggccttc atcatctttt ggggccgaag caageggagc 1080

agactgctgc actccgacta catgaacatg acccctagac ggccccggacc aaccagaaag 1140
 cactaccagc cttacgctcc tcttagagat ttcgccgcct accggtccag agtgaagttc 1200
 agcagatccg ccgatgctcc cgcctataag cagggccaga atcagctgta caacgagctg 1260
 aatctggggc gcagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag 1320
 atgggcggca agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtataatga gctgcagaaa 1380
 gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgaacgcag aagaggcaag 1440
 ggccacgatg gactgtatca gggcctgagc accgccacaa aggacaccta tgatgcctg 1500
 cacatgcagg ccctgccacc tcggagaaga aaaagaggct ctggcgaagg cagaggctcc 1560
 ctgcttacat gtggcgacgt ggaagagaac cctggaccta tggcactgcc agtcactgcc 1620
 ctgctgcttc cacttgcact gttgctgcac gccgctagac cagaagtgca gctcgttcaa 1680
 agcggagctg aagtgaaaaa gcccggctcc tccgtgaaag tgtctttaa agcctccggc 1740
 ggcaccttca gcagctacgc catttcttgg gttegacaag ctccaggcca gggcctcgaa 1800
 tggatgggag gaatcatccc catcttcggc accgccaact acgcccagaa attccaggga 1860
 cgcgtgacaa tcacagccga caagtctacc agcacagctt atatggaact gtctagcctg 1920
 cgctccgagg atacagctgt gtactattgt gccacattcg cctgttcgg cttcagagag 1980
 caggccttcg atatctgggg ccaaggcacc acagtgcag tgtcctctgg cgggtggtgga 2040
 tctggcggag gcggttctgg cggcgggtggc agtgatattc aatgacceca gtctccatcc 2100
 agcctgagcg cctctgttgg cgacagagtg acaattacat gccgggccag ccagagcatc 2160
 agctcctacc tgaattggta tcagcagaaa ccaggcaaag ctcccaaact cctgatctat 2220
 gctgcctcca gcctgcagag tggcgtgccc tctagatttt ctggaagcgg ctccggcacc 2280
 gactttacac tcaccataag ctccctgcag ccagaagatc tggccacata ttactgtcag 2340
 cagtccetaca gcaccccttt cacattcggc ccaggcacia aagtggacat taagaccacc 2400
 acaccagctc ctccggctcc aactcctgct cctacaattg ctctgcagcc cctgtctctg 2460
 aggcccgaag cttgtagacc tgctgctggc ggagccgtgc atacaagagg actggatttc 2520
 gcctgcgaca tctacatctg ggctcctctg gccggaacat gcggagtgtt gctgctgagc 2580

ctggtcaccca ccaagcgggg cagaaagaag ctgctgtaca tcttcaagca gcccttcatg 2640
cggcccgtgc agaccacaca agaggaagat ggctgctcct gcagattccc cgaggaagaa 2700
gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaagttc tctagaagcg ctgacgcccc tgcctacaaa 2760
cagggacaaa accagctcta caatgaactg aacctcggca gacgcgagga atatgatgtg 2820
ctggacaaaa gacgcggcag ggaccctgaa atgggaggga agcctagaag aaagaacca 2880
caagaaggcc tttacaacga actgcaaaag gataagatgg cagaagetta ctccgagatt 2940
ggcatgaagg gcgagcgtcg gagaggaaaa ggacacgacg gcctctacca gggcctgtct 3000
acagccacca aggatactta cgacgcactc catatgcagg ctctcccacc aagaggcagc 3060
tctggcactg gcatggtgtc caagggcgaa gaactgttca caggcgtggt gcccatcctg 3120
gtggaactgg acggggatgt gaacggccac aagtttagcg ttagcggaga aggcgaaggc 3180
gacgccacat acgaaagct gacactgaaa ctgatctgca ccaccggcaa gctgcctgtg 3240
ccatggccta cactggttac cacactcggc tacggcctgc agtgcttcgc tagatacccc 3300
gaccatatga agcagcacga cttcttcaag agcgccatgc ctgagggcta cgtgcaagag 3360
agaacctct tcttcaaga cgacggcaac tacaagacct gggcagaagt gaagtttgag 3420
ggcgacaccc tcgtgaaccg gatcgagctg aagggcacgc acttcaaaga ggatggaaac 3480
atcctgggcc acaagctcga gtacaactac aacagccaca acgtgtacat taccgccgac 3540
aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc aagatccggc acaacatcga ggatggcggg 3600
gtgcagctgg ccgatcatta ccagcagaat acccctatcg gcgacggccc tgttctgctg 3660
cccgataatc actacctgag ctaccagagc gccctgagca aggaccccaa tgagaagagg 3720
gaccacatgg tgctgctgga attcgtgaca gccgccggaa tcaccctcgg catggacgag 3780
ctgtataagt ga 3792

<210> 202

<211> 973

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 202

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

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

Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln
130 135 140

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
145 150 155 160

Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg
165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile
180 185 190

Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile
 195 200 205

Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 210 215 220

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe
 225 230 235 240

Gly Phe Arg Glu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
 260 265 270

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 275 280 285

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 290 295 300

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 305 310 315 320

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 325 330 335

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 340 345 350

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 355 360 365

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 370 375 380

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

385 390 395 400

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
405 410 415

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly
420 425 430

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
435 440 445

Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
450 455 460

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
465 470 475 480

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp
485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
500 505 510

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu
515 520 525

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
530 535 540

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
545 550 555 560

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg
565 570 575

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
580 585 590

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
595 600 605

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
610 615 620

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
625 630 635 640

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
645 650 655

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
660 665 670

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
675 680 685

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
690 695 700

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
705 710 715 720

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val
725 730 735

Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu
740 745 750

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
755 760 765

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr
770 775 780

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly

785 790 795 800

Tyr Gly Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
805 810 815

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
820 825 830

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
835 840 845

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
850 855 860

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
865 870 875 880

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
885 890 895

Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln
900 905 910

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
915 920 925

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
930 935 940

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
945 950 955 960

Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
965 970

<210> 203

<211> 2922

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 203

```

atggctctgc ctgttacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgccgccaga      60
cctgacgtgg tcatgacaca gtctccactg agcctgcctg tgacacctgg cgaacctgcc      120
agcatcagct gtagaagcag ccagagcctg ctgcacagca acggctacaa ctacctggac      180
tggtatctgc agaagcccgg ccagtctect cagctgctga tctacctggg ctccaataga      240
gccagcggcg tgcccgatag attttctggc agcggcagcg gaaccgactt caccctgaag      300
atctccagag tggaaagccga ggacgtgggc gtgtactact gtatgcagtc cctgcagacc      360
cctttcacct tcggacctgg caccaaggtg gacatcaaag gcggcggagg atctgaggtg      420
cagctggttc aatctggcgc cgaagtgaag aaaccggca gctctgtgaa ggtgtcctgc      480
aaagctagcg gcggcacctt tagcagctac gccatctctt gggtcgaca ggctcctgga      540
caaggcctgg aatggatggg cggcatcacc cctatctctg gcaccgcaa ttacgccag      600
aaattccagg gcagagtac catcaccgcc gacaagagca caagcaccgc ctacatggaa      660
ctgagcagcc tgagaagcga ggacaccgcc gtgtactatt gcgccacatt cgccctgttc      720
ggcttcagag agcaggcctt cgatatctgg ggccagggca caaccgtgac agtgtctagc      780
ggcagcacia gcggctctgg caaacctgga tctggcgagg gaagcaccaa gggcgatata      840
cagatgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgtgg gagacagagt gacaattacc      900
tgccgggcca gccagtccat cagctcctac ctgaattggt atcagcaaaa acctggcaag      960
gcccctaagc tgctcatcta tgccgctagc agtctgcaga gcggagtgcc ctcaagattc     1020
agcggatctg gatccggcac cgatttcaca ctgaccataa gctcactgca gcccgaggac     1080
ctggccacct actattgtca gcagtcttac agcaccctgt tcacatttgg cccaggcaca     1140
aaagtcgata tcaaaggtgg tggcggcagc gaagtccagc tggtgcaaag cggagctgaa     1200
gtgaaaaagc caggcggccag cgtgaaagtg tcttgcaagg cctccggcta cacattcacc     1260
agctactaca tgcaactgggc cagacaggca ccaggacagg gacttgagtg gatgggcatc     1320

```

atcaatcctt ccggcggctc cacaagctac gcccaaaagt ttcaaggccg cgtgaccatg 1380
accagagaca ccagcacctc caccgtgtat atggaactgt ctagcctgcg ctccgaggat 1440
acagccgtct actactgtgc cagagtgggtg gctgctgccg tggccgatta ttggggacag 1500
ggaacactgg tcaccgtgtc cagcacaaca acccctgctc ctagacctcc tacaccagct 1560
ccaaccattg ctctgcagcc cctgtctctg aggccagagg cttgtagacc tgctgctggc 1620
ggagccgtgc atacaagagg actggatttc gcctgcgaca tctacatctg ggcccctctg 1680
gctggaacat gtggcgtgtt gctgctgagc ctggteatca ccaagcgggg cagaaagaag 1740
ctgctgtaca tcttcaagca gcccttcatg cggcccgtgc agaccacaca agaggaagat 1800
ggctgctcct gcagattccc cgaggaagaa gaaggcggct gcgaactgag agtgaagttc 1860
agcagaagcg ccgacgctcc cgcctataag caggacaga accagctcta caacgagctg 1920
aacctgggga gaagagaaga gtacgacgtg ctggataagc ggagaggcag agatcctgag 1980
atgggcggaa agcccagacg gaagaatcct caagagggcc tgtacaatga gctgcagaaa 2040
gacaagatgg ccgaggccta cagcgagatc ggaatgaagg gcgagcgcag aagaggcaag 2100
ggacacgatg gactgtacca gggcctgagc accgccacca aggataccta tgatgccctg 2160
cacatgcagg ccctgcctcc aagaggatct agcggaacag gcatgggtgtc caaaggcgag 2220
gaactgttca caggcgtggt gccattctg gtggaactgg atggcgacgt gaacggccac 2280
aagtttagcg ttagcggaga aggcgaaggc gacgccacat acggaagct gaccctgaag 2340
ctgatctgca ccaccggcaa actgcctgtg ccttggccta cactcgtgac cacactcggc 2400
tatggcctgc agtgcttcgc cagatatccc gaccatatga agcagcacga cttcttcaag 2460
agcgcctatg ctgagggcta cgtgcaagag cggaccatct tctttaagga cgacggcaac 2520
tacaagacce gggcagaagt gaagtttgag ggcgacacce tggtaaccg gatcgagctg 2580
aagggcatcg acttcaaaga ggacggcaac atcctgggcc acaagctcga gtacaactac 2640
aacagccaca acgtgtacat cacggccgat aagcagaaga acggcatcaa ggccaacttc 2700
aagatccgcc acaacatega ggatggcggc gttcagctgg ccgatcacta ccagcagaat 2760
accctatcg gcgacggacc tgtgctgctc cccgataatc actacctgag ctaccagagc 2820

gccctgagca aggaccccaa cgagaagagg gatcacatgg tgctgctgga attcgtgacc 2880

gctgccggca tcaccctcgg catggatgaa ctgtacaagt ga 2922

<210> 204

<211> 1000

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 204

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

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

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
 85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Phe Ala Leu Phe Gly Phe Arg Glu Gln
 115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

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

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

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

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe
245 250 255

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr
290 295 300

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
305 310 315 320

His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
325 330 335

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
340 345 350

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 355 360 365

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met
 370 375 380

Gln Ser Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp
 385 390 395 400

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415

Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 420 425 430

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
 435 440 445

Tyr Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 450 455 460

Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys
 465 470 475 480

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val
 485 490 495

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 500 505 510

Cys Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Val Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 515 520 525

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 530 535 540

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
545 550 555 560

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
565 570 575

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
580 585 590

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
595 600 605

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
610 615 620

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
625 630 635 640

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
645 650 655

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
660 665 670

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
675 680 685

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
690 695 700

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
705 710 715 720

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
725 730 735

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
740 745 750

Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu
755 760 765

Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val
770 775 780

Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr
785 790 795 800

Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro
805 810 815

Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu Gln Cys
820 825 830

Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser
835 840 845

Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp
850 855 860

Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr
865 870 875 880

Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly
885 890 895

Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val
900 905 910

Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys
915 920 925

Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Gly Val Gln Leu Ala Asp His Tyr
930 935 940

Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn
 945 950 955 960

His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys
 965 970 975

Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr
 980 985 990

Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
 995 1000

<210> 205

<211> 3003

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 205

atggctctgc ctgttacagc tctgctgctg cctctggctc tgcttctgca tgccgctaga	60
cctgaagtgc agctggttca gtctggcgcc gaagtgaaga aacctggcag cagcgtgaag	120
gtgtcctgca aagcttctgg cggcaccttc agcagctacg ccattctttg ggttcgacag	180
gcccctggac aaggcctgga atggatggga ggcatcatcc ccattctcgg caccgccaat	240
tacgcccaga aattccaggg cagagtgacc atcaccgccg acaagagcac aagcaccgcc	300
tacatggaac tgagcagcct gagaagcgag gacaccgccg tgtactactg cgccacattt	360
gccctgttcg gcttcagaga gcaggccttc gatatctggg gccagggcac aacctgacc	420
gtttctagcg gaggcggagg atctggtggc ggaggaagtg gcggaggcgg ttctgatata	480
cagatgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgttg gagacagagt gacaattacc	540
tgccgggcca gccagagcat cagctcctac ctgaactggt atcagcagaa gcccggaag	600
gcccctaagc tgctgatcta tgctgcctcc agtctgcaga gcggcgtgcc atctagattt	660
tctggcagcg gctccggcac cgacttcacc ctgacaatat ctagcctgca gccagaggac	720
ctggccacct actactgtca gcagtctac agcaccctt tcacctcgg acctggcacc	780

aaggtggaca tcaaaggtgg tgggtggcagt ggtggcgggtg gctcaggtgg cggcggatca	840
ggcgggtggtg gttctggcgg cgggtgatct gatgtggtta tgaccagtc tectctgagc	900
ctgcctgtga cacctggcga acctgccagc atctctgtga gaagcagcca gtctctgctg	960
cacagcaacg gctacaacta cctggattgg tatctccaga aaccaggaca gtcccctcag	1020
ctctcatct acctgggcag caatagagcc tctggcgtgc ccgatagatt cagcggctct	1080
ggaagcggca cagatttcac actgaagatc tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg	1140
tactattgca tgcagagcct gcagacccca ttcacatttg gcccaggcac aaaagtcgat	1200
atcaaaggcg gcggaggttc cggcgggtggc ggaagcggag gtggtggctc tgaagttcag	1260
ctcgtgcaaa gcggagctga agtgaaaaag ccaggcgcct ccgtgaaagt gtcttgtaa	1320
gccagcggct acacctttac cagctactac atgcaactggg ccagacaggc accaggccag	1380
ggacttgagt ggatgggcat catcaatcct agcggcggca gcacaagcta cgcccaaaag	1440
tttcaaggcc gcgtgacat gaccagagac accagcacct ccaccgtgta tatggaactg	1500
tectctctgc ggagcgaaga tacagccgtg tattattgtg ccagagtggg ggccgctgcc	1560
gtggccgatt attggggaca gggaacactg gtcaccgtgt ccagcacaac aaccctgct	1620
cctagacctc ctacaccagc tccaaccatt gctctgcagc cctgtctct gaggccagag	1680
gcctgtagac ctgctgctgg cggagctgtg catacaagag gcctggattt cgctgctgac	1740
atctacatct gggctcctct ggccggaaca tgcggagtgt tgctgctgag cctggtcate	1800
accaagcggg gcagaaagaa gctgctgtac atcttcaagc agcccttcat gcggcccgtg	1860
cagaccacac aagaggaaga tggctgctcc tgcagattcc ccgaggaaga agaaggcggc	1920
tgcgaactga gagtgaagtt tagcagaagc gccgacgctc ccgcctataa gcagggacag	1980
aatcagctgt acaatgagct gaacctgggg cgcagagaag agtacgacgt gctggataag	2040
cggagaggca gagatcctga gatgggcggc aagcccagac ggaagaatcc tcaagagggc	2100
ctgtataacg agctgcagaa agacaagatg gccgaggcct acagcgagat cggaatgaag	2160
ggcgaacgca gaagaggcaa gggccacgat ggactgtatc agggcctgtc cacagccacc	2220
aaggacacct atgatgcct gcacatgcag gccctgcctc caagaggatc ttctggcaca	2280

ggcatggtgt ccaagggcga agaactgttc acaggcgtgg tgcccatcct ggtggaactg 2340
 gacggggatg tgaacggcca caagtttagc gttagcggcg aaggcgaagg ggatgccaca 2400
 tacggaaagc tgacctgaa gctgatctgc accaccggca aactgccagt gccttggcct 2460
 aactcgtga ccacactcgg ctatggcctg cagtgccttc ccagatatcc cgaccatag 2520
 aagcagcacg acttcttcaa gagcgccatg cctgagggct acgtgcaaga gagaaccatc 2580
 ttctttaagg acgacggcaa ctacaagacc cgggcagaag tgaagttega gggcgacacc 2640
 ctggtcaacc ggatcgagct gaagggcatc gacttcaaag aggacggcaa catcctgggc 2700
 cacaagctcg agtacaacta caacagccac aacgtgtaca tcacggccga taagcagaag 2760
 aacggcatca aggccaactt caagatccgg cacaacatcg aggatggcgg cgttcagctg 2820
 gccgatcact accagcagaa taccctatc ggcgacggac ctgtcctgct gcctgacaat 2880
 cactacctga gctaccagag cgccctgagc aaggacccca acgagaagag ggatcacatg 2940
 gtgctgctgg aattegtgac cgccgctggc atcaccctcg gcatggatga gctgtataag 3000
 tga 3003

<210> 206

<211> 45

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 206

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 1 5 10 15

Leu Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 35 40 45

<210> 207

<211> 66

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 207

Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 20 25 30

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

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 50 55 60

Cys Asp
 65

<210> 208

<211> 55

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 208

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

50

55

<210> 209

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 209

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr
 20

<210> 210

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 210

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
 20 25

<210> 211

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 211

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
 20 25

<210> 212

<211> 730

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 212

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15

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

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

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

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

Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu
 85 90 95

Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 100 105 110

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 165 170 175

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp
 180 185 190

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

Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

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

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly
 245 250 255

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

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Leu Gln Pro Leu Ser Leu
 275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Arg Ser Lys Arg
 325 330 335

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 340 345 350

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 355 360 365

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ser Gly Thr Gly Met Val Ser Lys Gly
 485 490 495

Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly
 500 505 510

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp
 515 520 525

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Leu Ile Cys Thr Thr Gly Lys
 530 535 540

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Leu

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 213

```

atgctccttc tegtacctc tttgcttett tgtgaactcc cacaccagc attcctcttg      60
atccccaag tacaactegt ccaatccggg gcagaggtea agaagcccgg gagttcagtc      120
aaagtctcat gtaaagcgtc tggatatact ttcactgatt ataatatgca ttgggtgaga      180
caagcaccgc gccaggggct ggaatggatt gggatatatt atccatataa cgggtggaaca      240
gggtataatc agaaattcaa atctaaagct actattacag cggatgaaag tacgaataca      300
gcttatatgg agttgtcctc actcaggtec gaagatacag cagtatatta ttgcgctagg      360
ggtcggcctg caatggacta ctggggccaa ggtactctcg tgactgtgtc aagtggcggc      420
ggcggcagcg gcggcggcgg ctccgggtgt ggtggaagtg acattcaaat gacgcaatcc      480
ccatctagtc tcagcgttc cgttggggac cgcgtaacaa ttacttgagc ggcatcagaa      540
tccgttgata attatgggat ttcttttatg aattggtttc aacaaaagcc ggggaaagca      600
ccaaaactcc tcatttatgc agcttccaac caggggtcag ggggtcccgc ccgtttcagc      660
ggttcaggga gtggtacaga ctttacgctt acaatttcca gtctccaacc cgatgatttt      720
gcaacatatt attgtcaaca atccaaggaa gttccttggc cgtttgggca aggtacaaa      780
gttgagataa aatctggaac acaaccctc gcaccacggc cccctacccc cgcaccaacc      840
attgcactcc aaccttgtc cttgcgcccc gaggcctgca ggcccgcgc cgggtggtgca      900
gttcacacta ggggcttggc ctttgcttgt gatataatata tatgggctcc actcgcaggg      960
acttgcgagc tccttttgcg gtcacttgtg attacacgaa gtaaaagatc tcggcttttg     1020
cattcagatt atatgaatat gactccacgc aggcctgggc ccacacgaaa acattatcaa     1080
ccgtatgcac ccccacgcga ctttgctgct tataggagcc ggggtcaaatt ttcccggagc     1140
gcagacgccc cagcttaca acaaggtcaa aatcaacttt ataatgaact caatttgggc     1200
cggcgggaag aatatgatgt ccttgataaa agacgtgggc gcgacccgga aatgggcggg     1260
aaaccacgtc gcaagaacce gcaggaaggt ttgtacaacg aactccaaa ggataaaatg     1320

```

gctgaagctt attccgaaat agggatgaaa ggtgaacggc gccgcggtaa aggccatgac 1380
ggcttgatc aaggtcttag tacagcaaca aaagacacat acgacgctct ccatatgcaa 1440
gcactccac cgcgcggatc gagtggcacc ggtatggttt ctaaaggaga ggagctcttt 1500
actggtgtcg tccctatatt ggtcgagctc gatggcgacg ttaatggtca taaattcagt 1560
gtgtcaggag agggagaagg cgacgctacg tatggcaaat tgacattgaa gttgatatgt 1620
acaacgggta aactcccagt tccctggccg acgctcgtaa caacgctggg ttatggactt 1680
caatgttttg ctcgttacce tgatcacatg aaacaacatg atttctttaa atctgctatg 1740
cccgaagggt atgtccagga acggactatc ttcttcaaag atgatggaaa ttataaaact 1800
cgcgcagagg tgaattcga aggggatact cttgtgaatc gaattgaact taaaggtatt 1860
gatttcaagg aagatgggaa catactcggg cataaacttg aatataatta taacagccat 1920
aatgtttaca tcaccgcaga taaacagaag aatggaatta aagcgaattt taaaattcgc 1980
cataatattg aagacggcgg ggtgcaactc gctgatcact atcaacaaaa cactccaatt 2040
ggagatggtc cggctctgct cccggacaac cattatcttt cttatcaate cgctctctcc 2100
aaagatccta atgaaaagcg ggaccatatt gtcttgcttg agtttgtcac tgcagccggg 2160
ataactctgg ggatggatga actctacaaa taa 2193

<210> 214

<211> 533

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 214

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
 20 25 30

Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val
 35 40 45

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser
50 55 60

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val
65 70 75 80

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro
85 90 95

Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr
100 105 110

Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
115 120 125

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro
130 135 140

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
165 170 175

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile
195 200 205

Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 245 250 255

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val
 260 265 270

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Ala
 275 280 285

Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu
 290 295 300

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 305 310 315 320

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 325 330 335

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 340 345 350

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 355 360 365

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Arg Ser Lys Arg
 370 375 380

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 385 390 395 400

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 405 410 415

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 420 425 430

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 435 440 445

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 450 455 460

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 465 470 475 480

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 485 490 495

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 500 505 510

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 515 520 525

Ala Leu Pro Pro Arg
 530

<210> 215

<211> 1599

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 215

atgttgctgc tggttacctc tctctctttg tgtgagcttc cgcaccctgc ctttctctctg 60

ataccggctg gcggatctga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cgggtccgga 120

ggaggtggac aggtccagct cgtacagtct ggtgcagaag tgaagaaacc cggttcatca 180

gttaaggttt cttgcaaagc cagtggctac acatttaccg actacaacat gcaactgggtc 240

agacaggccc ccggccaagg cttggagtgg atcgggtaca tataccetta caatggcgggt 300

actggataca accagaaatt caagagcaag gccacgatta ccgcggatga gagcacaac 360

acagcctata tggaactgtc atctttgcga agcgaggaca ccgccgttta ttattgtgcc 420

agaggacgtc ccgcgatgga ttattgggggt caggggacac tcgtcacagt gagcagcggc 480

ggcggtggca gtggcggagg aggctcaggc ggcggcggat ctgatattca aatgacceaa 540
 tcaccatctt ccctttctgc tagtgtggga gatagggtga ctatcacatg tagagctagc 600
 gaatccgtag acaactacgg catcagcttc atgaactggt tccagcaaaa gcctggcaag 660
 gcccaaaagt tgctcattta cgcggccagc aatcaaggca gtggtgtgcc cagcagattt 720
 tccggatcag gcagcggaac cgatttcacc ttgaccattt cttctctgca gcctgacgac 780
 tttgccacgt actactgcca acagtctaaa gaggttcctt ggacttttgg gcagggaca 840
 aaagtcgaaa taaagtccgg cgccttgagc aactctatca tgtactttag ccaacttcgtg 900
 ccggtgtttc ttctgcca gctacaact acaccagccc caagaccccc aactccagcg 960
 ccaacaatcg cgtcccagcc cttgtctctg agaccagaag cctgtagacc cgctgcaggc 1020
 ggagccgttc atactcgggg actggatttc gcatgcgaca tttacatctg ggccccactg 1080
 gctggcacgt gtggggctct gcttctgtct ctggtaatca ccctttattg caaccacagg 1140
 agatccaaga ggagccgctt gttgcaactca gactacatga acatgacacc taggcggcca 1200
 ggtcctactc gaaaacacta tcaaccttac gctccccctc gggatttcgc ggcttaccga 1260
 agcagagtga aattcagcag atccgctgat gcaccggctt ataagcaggg ccaaaatcaa 1320
 ctgtacaacg agctgaatct ggggagacgg gaagagtacg acgtcctgga caagcgcagg 1380
 ggaagagacc ctgagatggg cgggaagcca cgtaggaaga acccacaaga gggcctgtat 1440
 aatgagctgc agaaagacaa gatggcagag gcttacagtg agattggaat gaagggtgaa 1500
 aggcggcggg gaaagggcca tgacggcctc taccagggac tgtccacagc aactaaggac 1560
 acctatgatg cactccacat gcaggccctg cccccgaga 1599

<210> 216

<211> 511

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 216

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

 His Ala Ala Arg Pro Ala Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 20 25 30

 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln
 35 40 45

 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys
 50 55 60

 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
 65 70 75 80

 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr
 85 90 95

 Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile
 100 105 110

 Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 115 120 125

 Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala
 130 135 140

 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 145 150 155 160

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 165 170 175

 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 180 185 190

 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser
 195 200 205

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 245 250 255

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro
 260 265 270

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Thr Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
 290 295 300

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 305 310 315 320

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 325 330 335

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 340 345 350

Leu Tyr Cys Asn His Arg Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser
 355 360 365

Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
 370 375 380

Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg
 385 390 395 400

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln

405

410

415

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 420 425 430

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 435 440 445

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
 450 455 460

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
 465 470 475 480

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
 485 490 495

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505 510

<210> 217

<211> 1533

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 217

atggccctgc ccgtcaccgc attgttgctc ccctcgcgt tgctgctcca cgccgcgcgt 60

cccgctggtg gctctgatta taaagatgat gacgataaag gggggggcgg tagcggcggt 120

ggtggtcaag tccaactcgt gcaaagcggg gctgagggtca agaagcccgg atcaagtgta 180

aaagtaagct gtaaagcttc cgggtataca ttcactgatt ataatatgca ttgggtgcgt 240

caagctcccg ggcagggtct cgaatggatt gggtatatat atccttataa cggcgggaca 300

gggtataatc agaaatttaa atctaaagca acaataacgg cggatgaatc taccaatact 360

gcttatatgg agctttcctc tctccgcagt gaagatactg ctgtctatta ttgtgcacgg 420

ggacgccctg caatggacta ctggggacaa ggcacacttg tgacagtcag ctctggtggt 480
 ggtggatccg gcggaggagg ctccaggtggt ggcgggagtg acattcaaat gactcaaagt 540
 ccttcctctc ttagcgcaag tgctcggtgac cgcgtcacia ttacgtgccg ggcaagtga 600
 tcagtcgata attatggtat ttcatthtat aattggtttc aacaaaagcc cggaaaagct 660
 ccaaaactgt tgatatatgc agcttcaaac cagggaagtg gcgtccctc acgcttctct 720
 ggaagcgggt ctggtactga ctttactctc acaatttctt ctctccaacc cgatgatttt 780
 gcaacgtatt attgtcaaca atccaaggaa gtaccttga ccttcggcca agggacaaaa 840
 gttgagatta aatccgggac aacaaccccc gctccgcgcc cacccacacc agcaccaaca 900
 attgcatccc aaccattgag tctcagacc gaggcattgcc gaccagccgc aggcggtgca 960
 gttcacactc gcggtctcga ctttgcgtgt gatatatata tttgggcacc cctcgcggc 1020
 acctgcggtg ttcttttgc tctcctcgtg attactcttt attgtaatca tcgtagaagt 1080
 aaaaggtccc gtttgcttca ttctgattat atgaatatga ctccaaggcg ccttggeccc 1140
 acacggaaac attatcaacc atatgcecca ccccgaggact ttgctgcata tagaagccgc 1200
 gtcaaatttt cacggtcagc agacgcacct gcttacaac aaggacaaaa ccaattgtat 1260
 aatgaactta acctcggaag gcgcgaggaa tatgatgtct tggataaaag gcgcgggagg 1320
 gatcccgaaa tgggcgggaa acctcggcgc aagaatcccc aggaaggtct ttacaacgaa 1380
 ctccaaaagg ataaaatggc agaagcttat tcagaaattg ggatgaaagg ggagcggcgc 1440
 cgaggcaaag ggcatgatgg tctctaccaa ggactttcca ccgtacaaa agatacatac 1500
 gacgcattgc atatgcaagc tttgccacc cgt 1533

<210> 218

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 218

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 219

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 220

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 220

gaagccgcgg caaaagaggc agcagcaaaa gaggcagcag ccaa 45

<210> 221

<211> 75

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 221

ggtggtggtg gcagtgggtg cggtggctca ggtggcggcg gatcaggcgg tgggtggttct 60

ggcggcgggtg gatct 75

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 223
ggcggcggag gttccggcgg tggcgggaagc ggaggtggtg gctct

45

<210> 224
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之描述，參見所提交之說明書

<400> 224
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 225
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 225
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 226
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 226

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 227

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> 此序列可涵蓋1-6個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 227

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30

<210> 228

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 任何胺基酸

<400> 228

Gly Gly Cys Lys Xaa Ser Gly Gly Cys Lys Xaa Ser
1 5 10

<210> 229

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 229

Gly Gly Gly Ser
1

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種經分離之免疫反應細胞，其包含：

(a) 第一嵌合受體，其包含結合至第一抗原之細胞外抗原結合域，及

(b) 第二嵌合受體，其包含結合至第二抗原之細胞外抗原結合域，

其中各抗原係選自由以下組成之群：FLT3、CD33、CLEC12A、MS4A3、VSTM1、LAT2、MLC1、CD131、GAPT、PRAM1、SLC22A16、SLC17A9、SPNS3、ADGRE2、IL3RA、CD117、CD93、IL1RAP、CD244、CCR1、LILRB2、PIEZO1、CD38、EMB、MYADM、LILRA2、CD300LF 及 CD70，且其中該第一抗原與該第二抗原不同。

【請求項 2】 如請求項 1 之經分離之免疫反應細胞，其中該第一抗原為 FLT3 且該第一嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 4 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 2 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 6 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 8 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 10 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(f) 包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 12 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(g) 包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 14 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(h) 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 16 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【請求項 3】 如請求項 2 之經分離之免疫反應細胞，其中：

i) 該第二抗原為 CD33 且該第二嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及

(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；或

ii) 該第二抗原為 CLEC12A 且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【請求項 4】 如請求項 1 之經分離之免疫反應細胞，其中該第一抗原為 CLEC12A 且該第一嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 22 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 24 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(c) 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 26 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL，

視情況其中該第二抗原為 CD33 且該第二嵌合受體之該細胞外抗原結合域包含選自由以下組成之群的重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)：

(a) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 18 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL；及

(b) 包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VH 及包含 SEQ. ID NO: 20 之胺基酸序列或與其至少 90%一致之序列的 VL。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中：

i) 該第一嵌合受體結合至該第一抗原能夠活化該免疫反應細胞及/或該第二嵌合受體結合至該第二抗原能夠刺激該免疫反應細胞；及/或

ii) 該免疫反應細胞展現對針對該第一抗原及該第二抗原二者皆呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性與對僅針對該第一抗原或該第二抗原呈陽性之靶細胞的細胞溶解活性相比程度更大；及/或

iii) 該第一嵌合受體結合至該第一抗原之結合親和力低於該第二嵌合受體對該第二抗原之結合親和力；及/或

iv) 該第一嵌合受體以低結合親合力結合至該第一抗原。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該第一嵌合受體為第一 CAR 且該第二嵌合受體為第二 CAR，並且各 CAR 包含：

i) CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導域，視情況其中各 CAR 進一步包含一或多個額外細胞內信號傳導域，且該一或多個額外細胞內信號傳導域係選自由以下組成之群：CD97 細胞內信號傳導域、CD11a-CD18 細胞內信號傳導域、CD2

細胞內信號傳導域、ICOS 細胞內信號傳導域、CD27 細胞內信號傳導域、CD154 細胞內信號傳導域、CD8 細胞內信號傳導域、OX40 細胞內信號傳導域、4-1BB 細胞內信號傳導域、CD28 細胞內信號傳導域、ZAP40 細胞內信號傳導域、CD30 細胞內信號傳導域、GITR 細胞內信號傳導域、HVEM 細胞內信號傳導域、DAP10 細胞內信號傳導域、DAP12 細胞內信號傳導域、MyD88 細胞內信號傳導域及 2B4 細胞內信號傳導域；及/或

ii) 跨膜域，且該跨膜域係選自由以下組成之群：CD8 跨膜域、CD28 跨膜域、CD3 ζ 鏈跨膜域、CD4 跨膜域、4-1BB 跨膜域、OX40 跨膜域、ICOS 跨膜域、CTLA-4 跨膜域、PD-1 跨膜域、LAG-3 跨膜域、2B4 跨膜域及 BTLA 跨膜域；及/或

iii) 間隔區，該間隔區介於該抗原結合域與該跨膜域之間，且該間隔區具有選自由 SEQ ID NO: 55-64 組成之群的胺基酸序列。

【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該細胞進一步包含抑制嵌合受體，該抑制嵌合受體包含抗原結合域，視情況其中該抑制嵌合受體抑制該細胞之一或多種活性。

【請求項 8】 如請求項 7 之經分離之免疫反應細胞，其中該抑制嵌合受體結合表現於非腫瘤細胞上之抗原，視情況其中該表現於非腫瘤細胞上之抗原來源於選自由以下組成之群的組織：腦、神經元組織、內分泌、骨、骨髓、免疫系統、內皮組織、肌肉、肺、肝臟、膽囊、胰臟、胃腸道、腎臟、膀胱、雄性生殖器官、雌性生殖器官、脂肪、軟組織及皮膚。

【請求項 9】 如請求項 7 或 8 之經分離之免疫反應細胞，其中該抑制嵌合受體結合選自由以下組成之群的抗原：EMCN、JAM2、MS4A15、C4BPA、TRPM1、SCTR、SLC2A2、KCNQ2、PERP、WLS、FFAR2、PTPRB、NCKAP1、MPZL2、PLSCR4、TMEM47、ADGRL4、MET、BACE2、ATP8B1、LIFR、

ART4、CALCRL、CNTNAP3、PCDH9、IL18R1、SLC8A3、CDH26、
TMEM163、ABCA13、CACHD1、CYR1、ABCB1、ADGRG6、ATP9A、
CALN1、CDCP1、IL12RB2、SLC16A14、TMEM136 及 TMEM200A。

【請求項 10】 如請求項 7 至 9 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該抑制嵌合受體包含抗原結合域，該抗原結合域包含單鏈可變片段(scFv)，且該 scFv 來源於抗 EMCN 抗體。

【請求項 11】 如請求項 7 至 10 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該第一嵌合受體之該抗原結合域、該第二嵌合受體之該抗原結合域及/或該抑制嵌合受體之該抗原結合域包含一或多個單鏈可變片段(scFv)，其中該一或多個 scFv 各自包含重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)，視情況其中該 VH 及該 VL 係由肽連接子隔開，且視情況其中該肽連接子包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

【請求項 12】 如請求項 11 之經分離之免疫反應細胞，其中該一或多個 scFv 各自包含結構 VH-L-VL 或 VL-L-VH，其中 VH 為該重鏈可變域，L 為該肽連接子，且 VL 為該輕鏈可變域。

【請求項 13】 如請求項 11 或 12 之經分離之免疫反應細胞，其中該一或多個 scFv 中之每一個結合至相同抗原上之相異抗原決定基。

【請求項 14】 如請求項 11 至 13 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該一或多個 scFv 中之每一個係由肽連接子隔開，視情況其中該肽連接子包含 GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 27)或 EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 74)之胺基酸序列。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之經分離之免疫反應細胞，其中該細胞係選自由以下組成之群：T 細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)、調控 T 細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、骨髓細胞、巨噬細胞、人

類胚胎幹細胞(ESC)、ESC 衍生細胞、多潛能幹細胞及誘導型多潛能幹細胞(iPSC)以及 iPSC 衍生細胞，

視情況其中該免疫反應細胞為同種異體的。

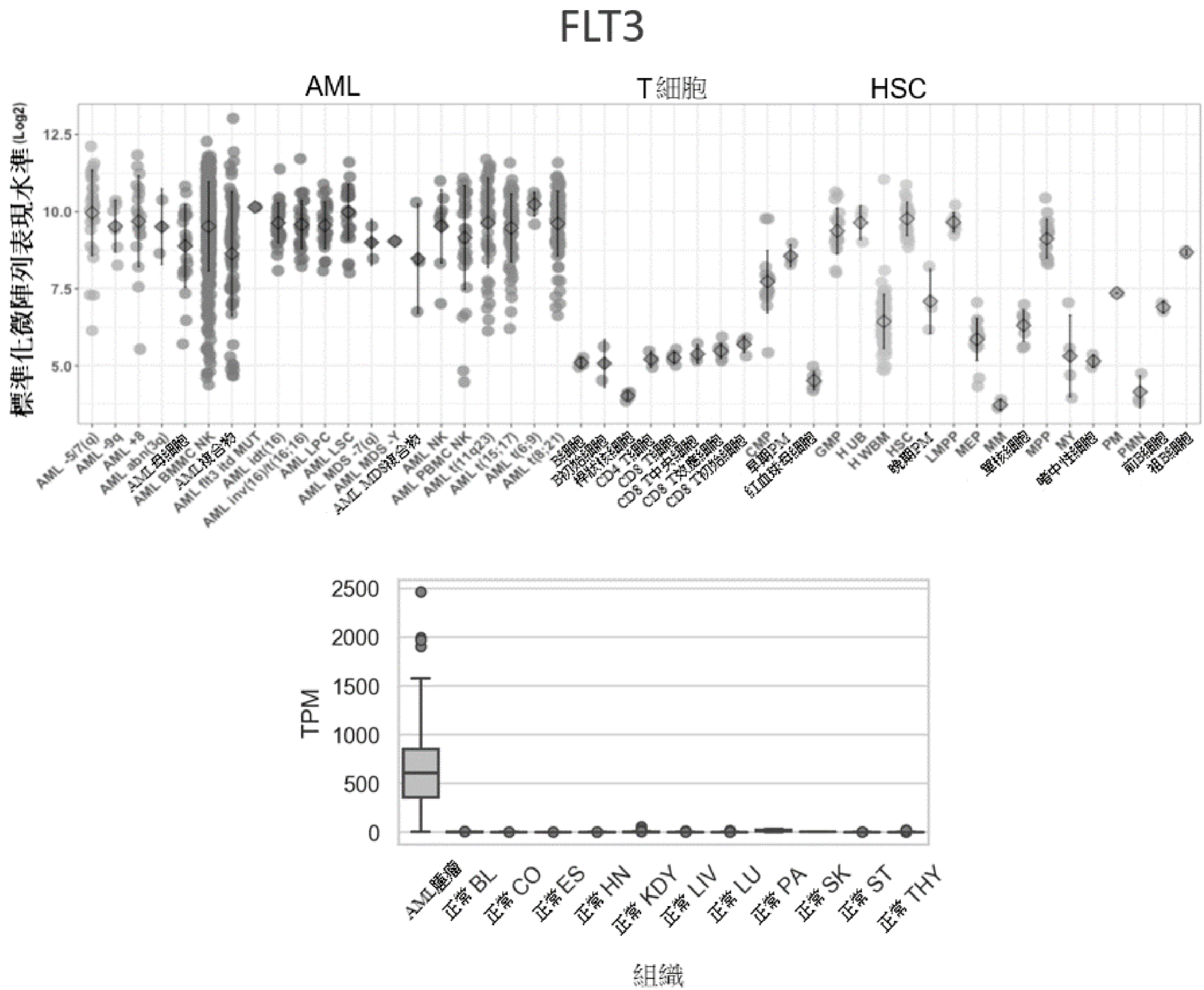
【請求項 16】 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之經分離之免疫反應細胞及醫藥學上可接受之載劑、醫藥學上可接受之賦形劑或其組合。

【請求項 17】 一種在個體中提供抗腫瘤免疫性之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效劑量之如請求項 1 至 15 中任一項之經分離之免疫反應細胞中之任一者或如請求項 16 之醫藥組合物。

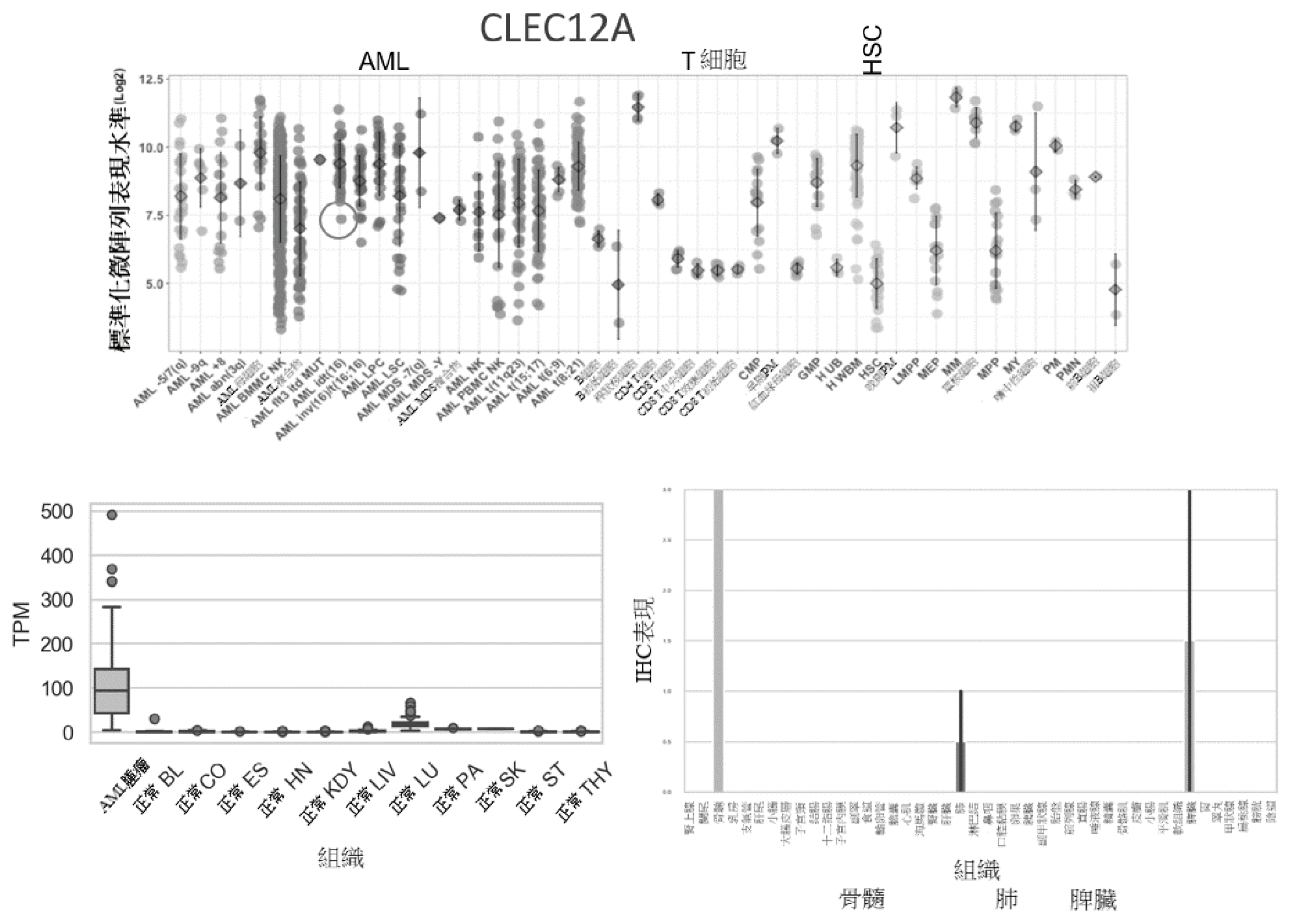
【請求項 18】 一種在個體中治療或預防骨髓病症之方法，其包括向該個體投與有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之經分離之免疫反應細胞或如請求項 16 之醫藥組合物，視情況其中該骨髓病症為骨髓發育不良症候群、骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓骨髓單核球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、急性骨髓骨髓單核球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病及真性紅血球增多症。

【請求項 19】 一種用於治療及/或預防骨髓病症之套組，其包括如請求項 1 至 15 中任一項之經分離之免疫反應細胞或如請求項 16 之醫藥組合物，視情況其中該套組進一步包括使用該細胞治療及/或預防個體之骨髓病症的書面說明書。

【發明圖式】

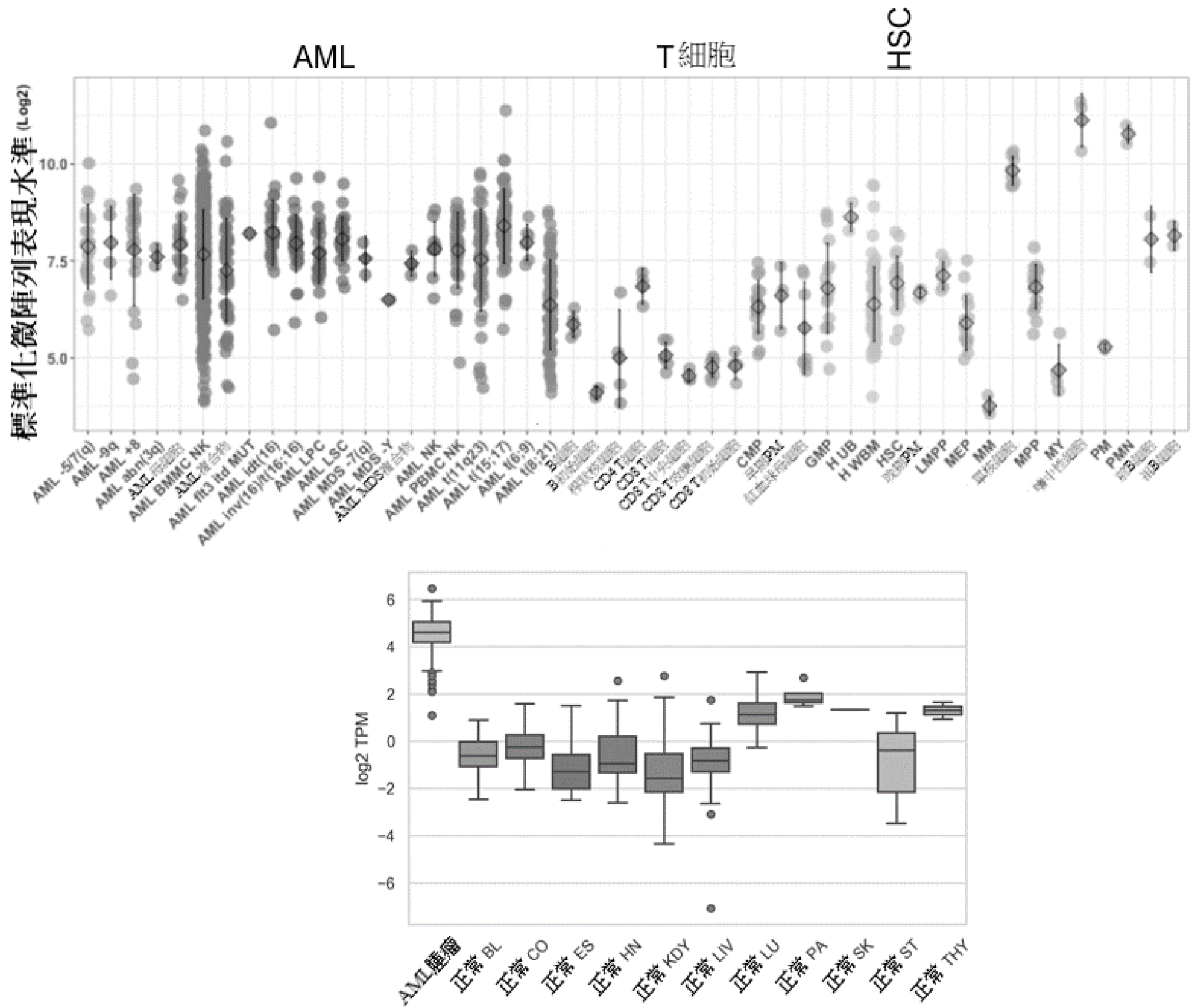


【圖 1】



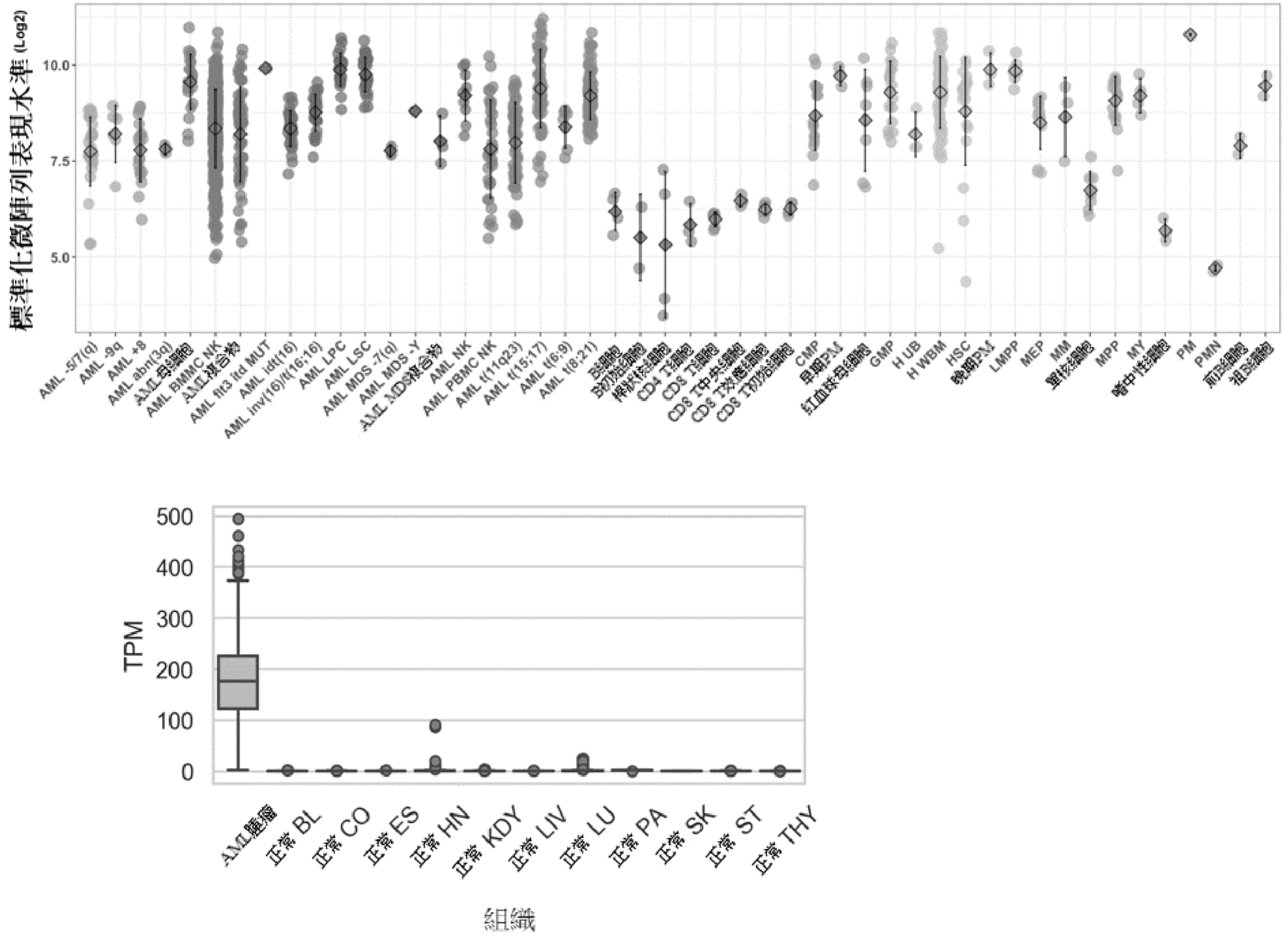
【圖 4】

CD312/ADGRE2



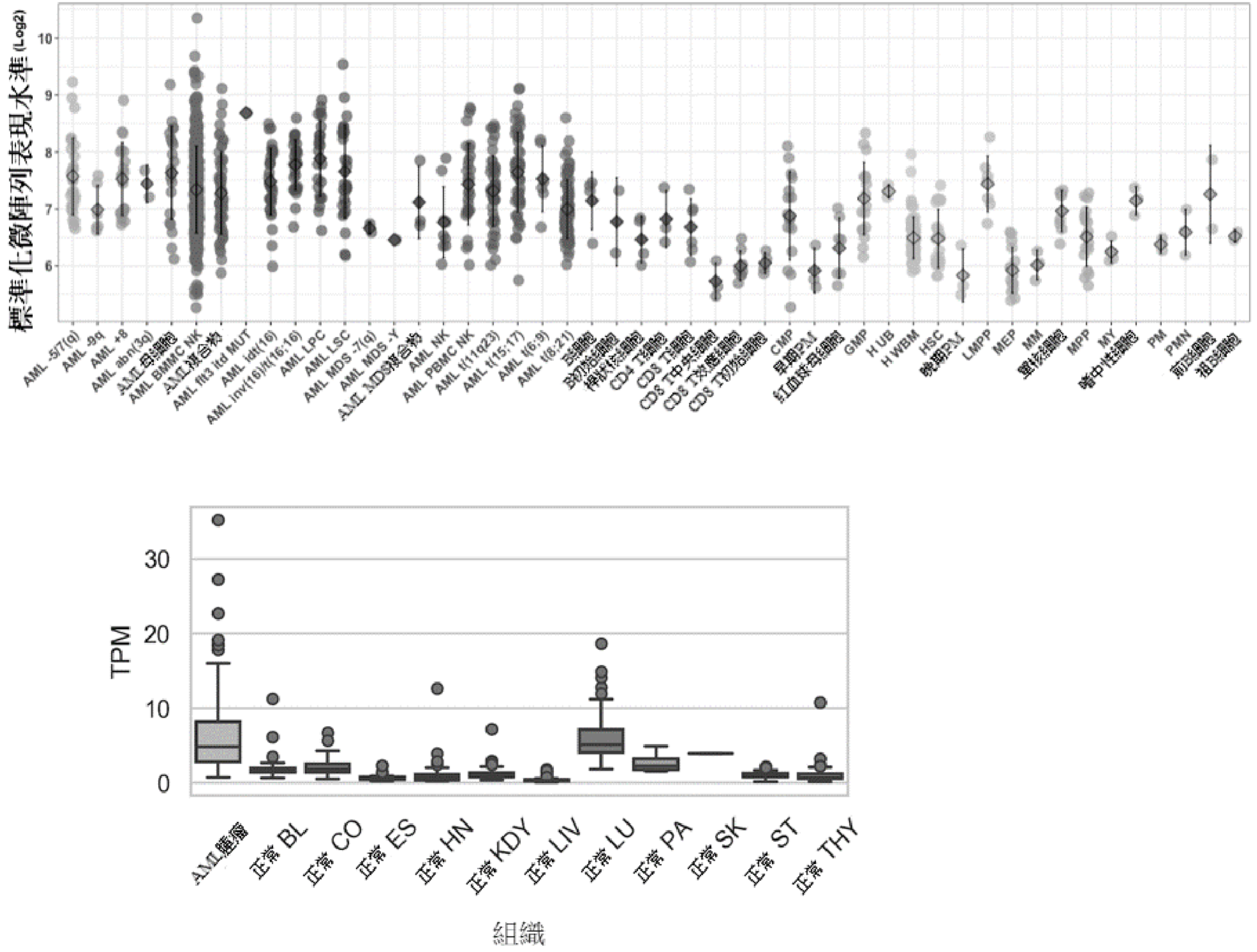
【圖 5】

SLC22A16

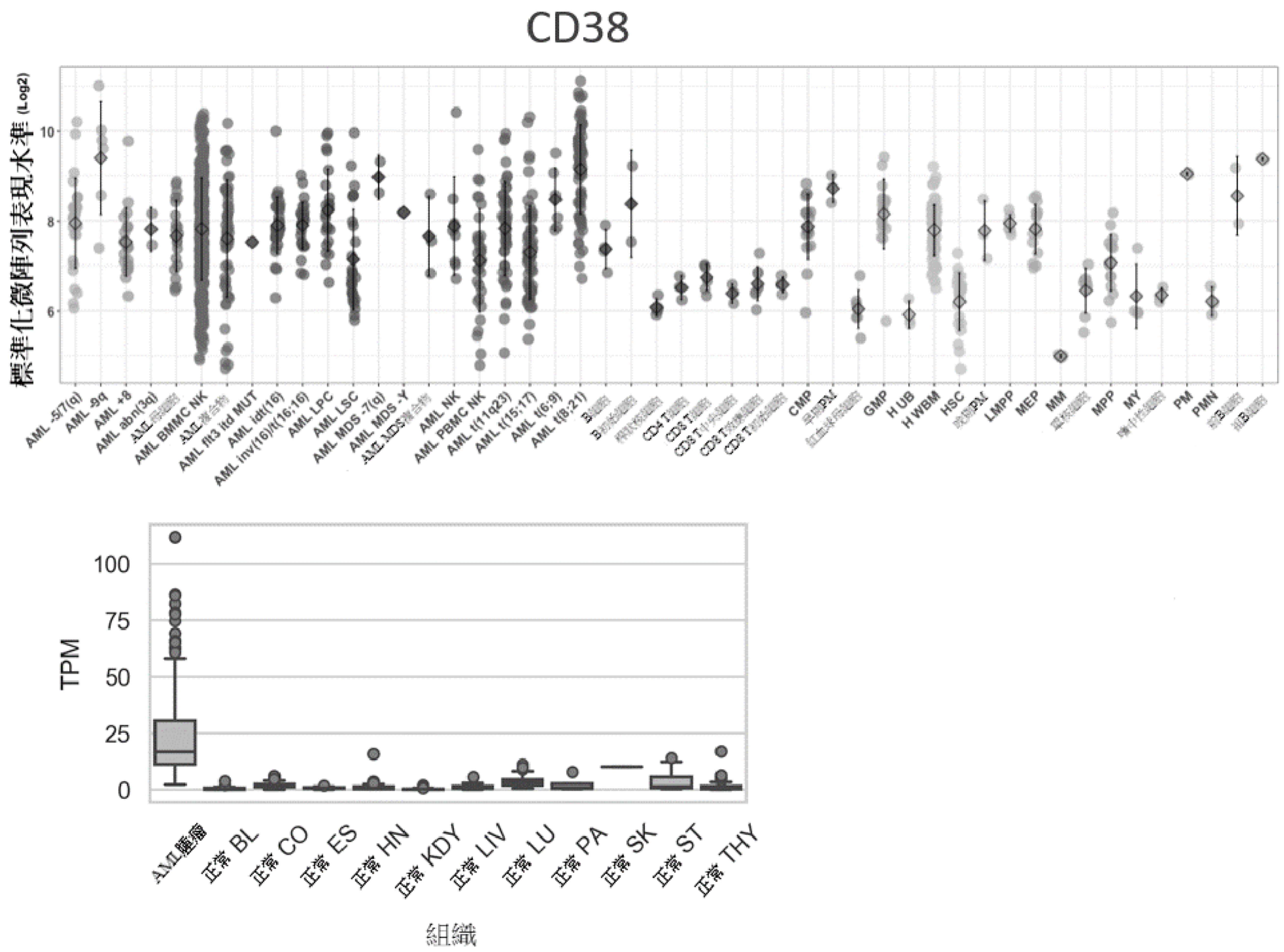


【圖 6】

CD123/ILR3RA

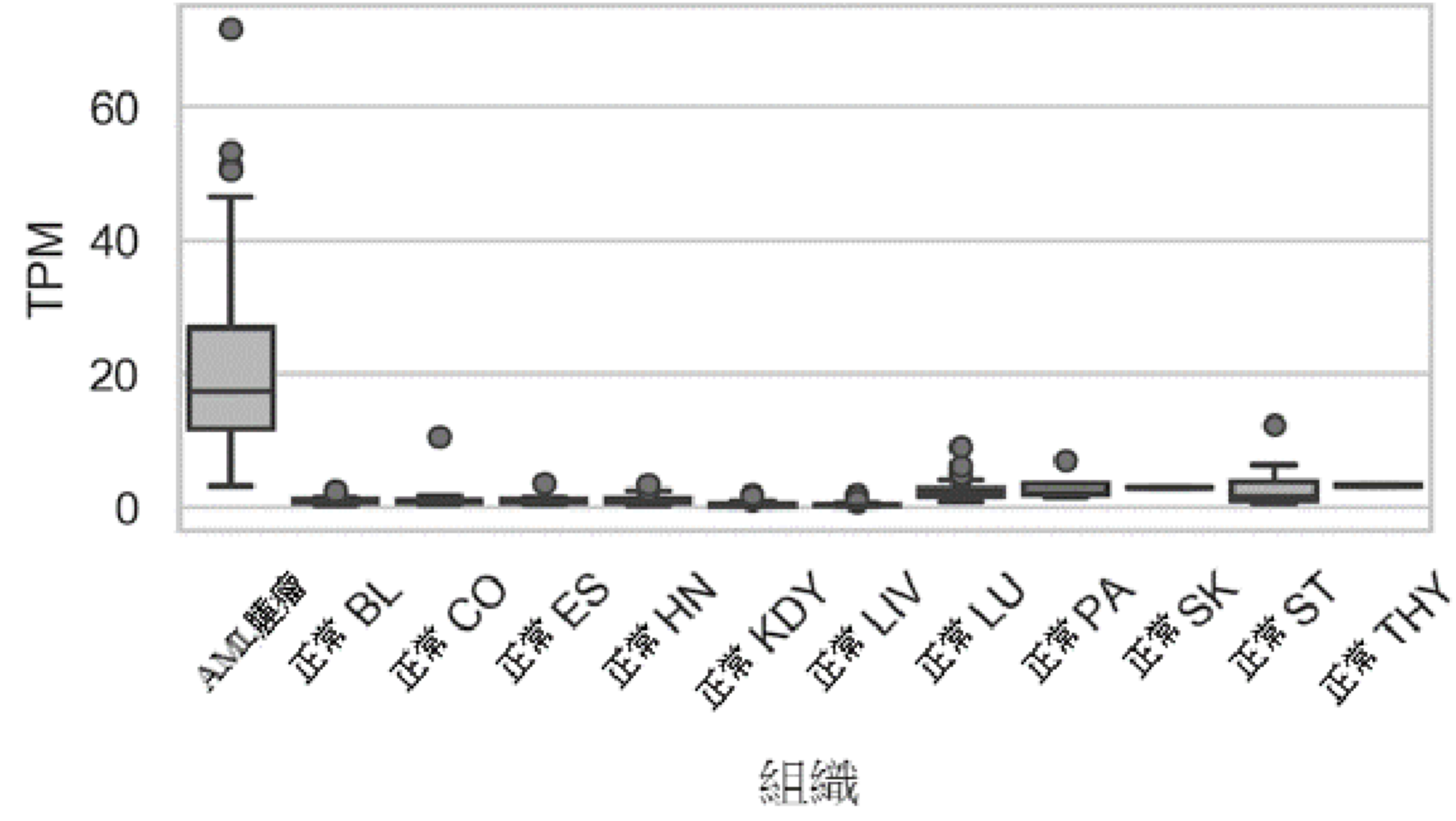
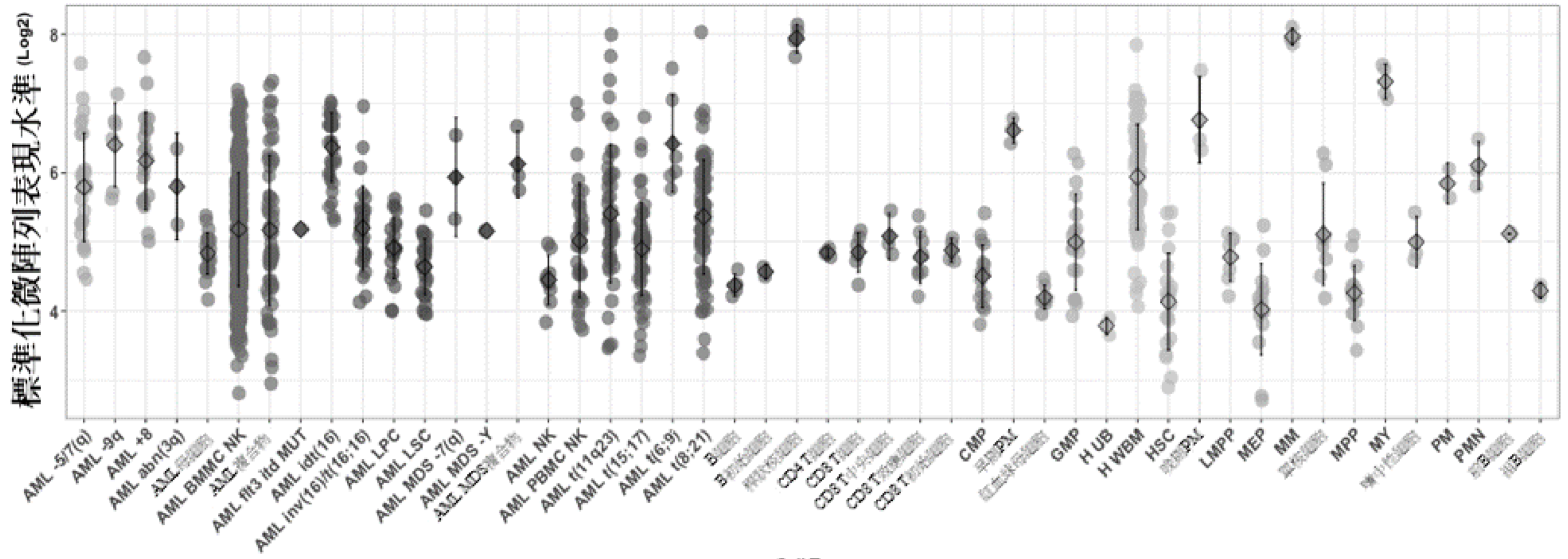


【圖 7】



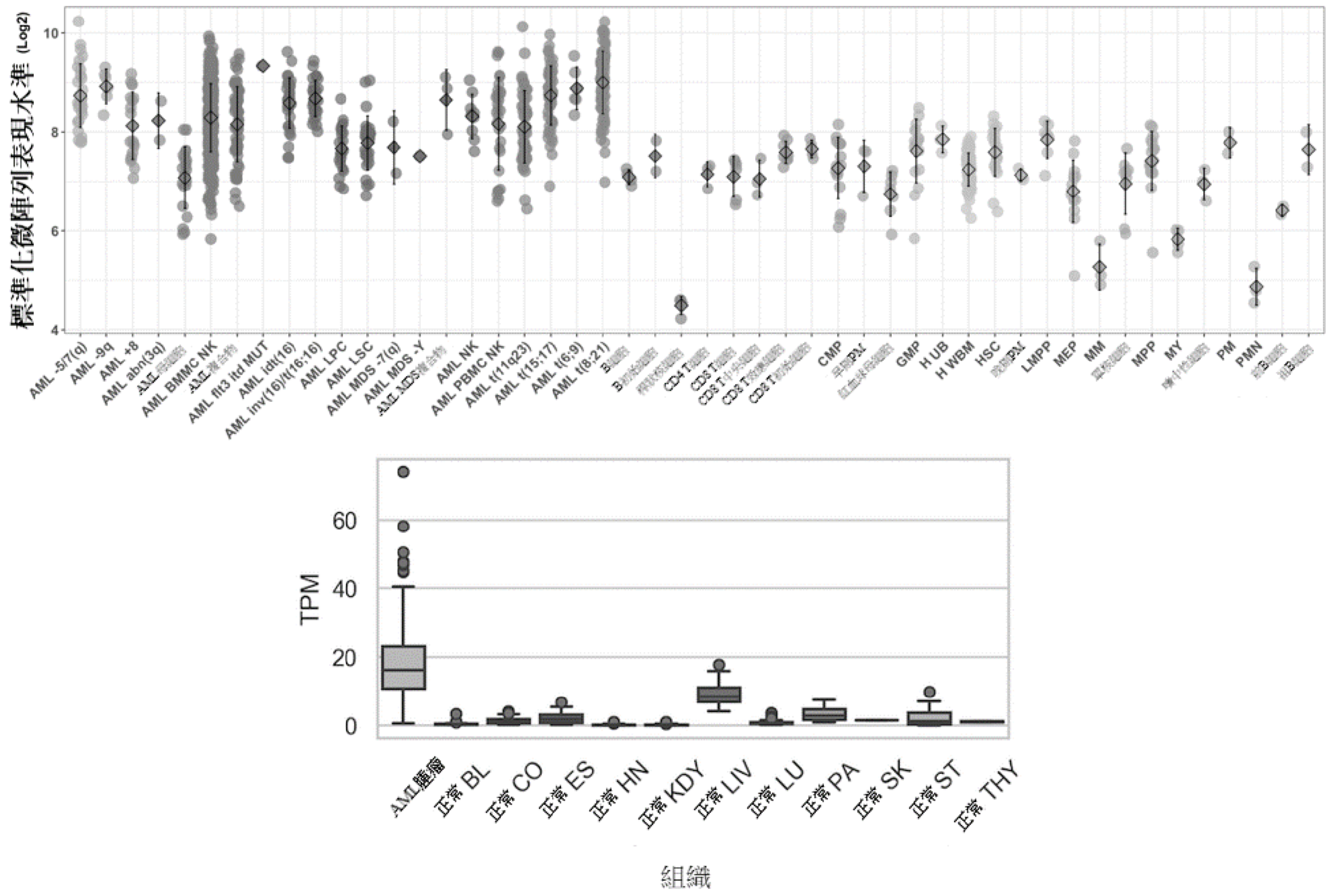
【圖 10】

EMB



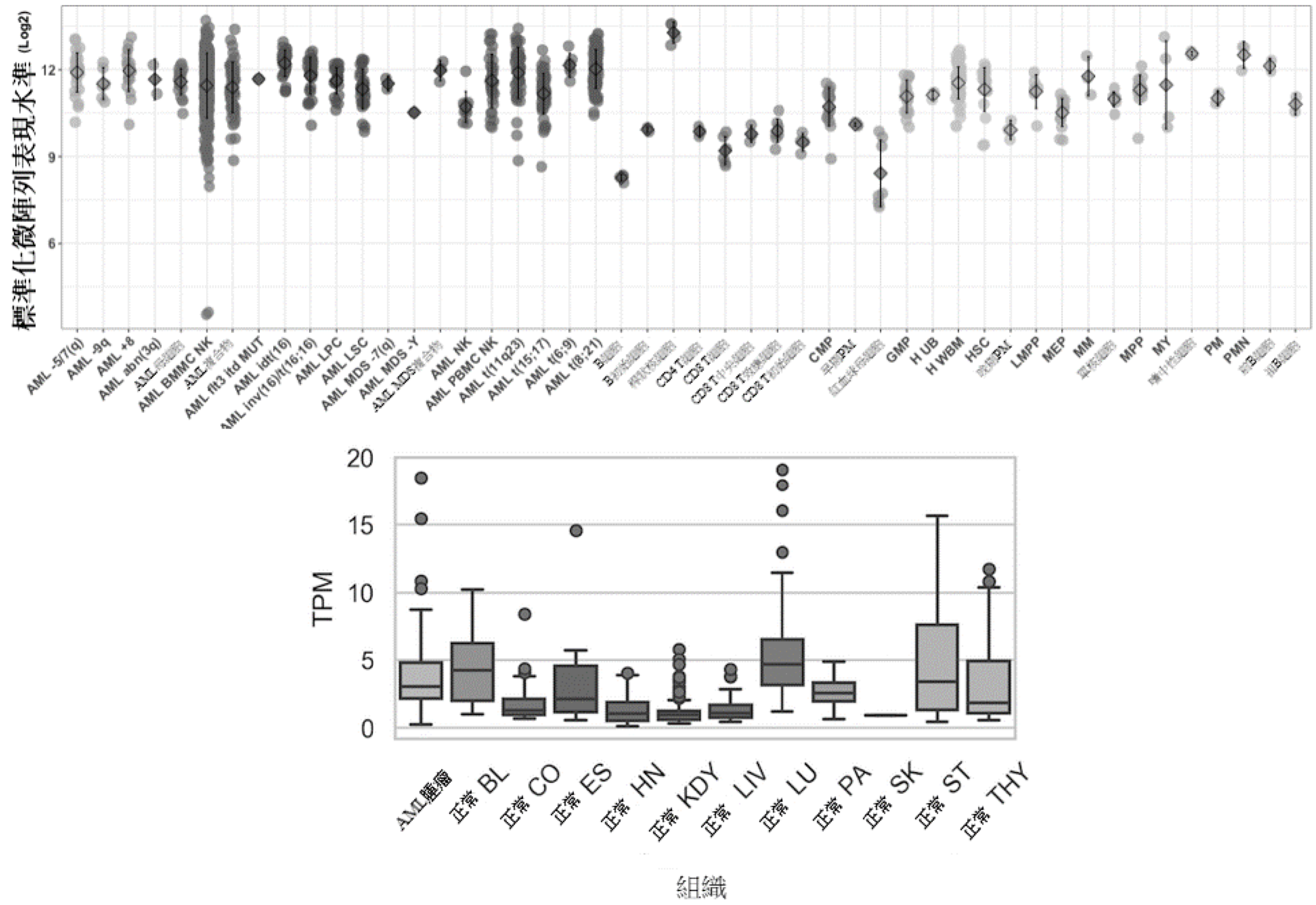
【圖 11】

SLC17A9



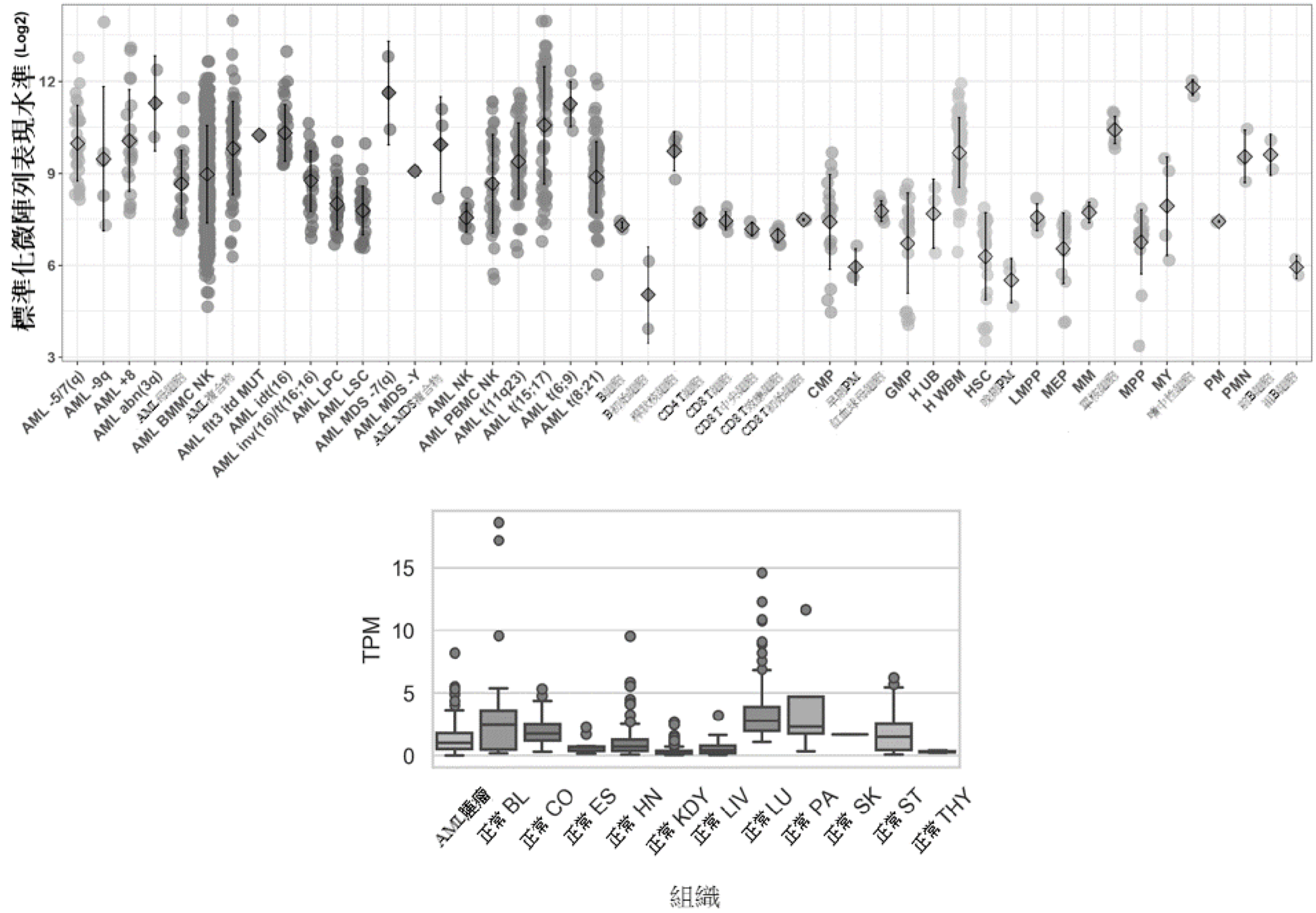
【圖 15】

MYADM



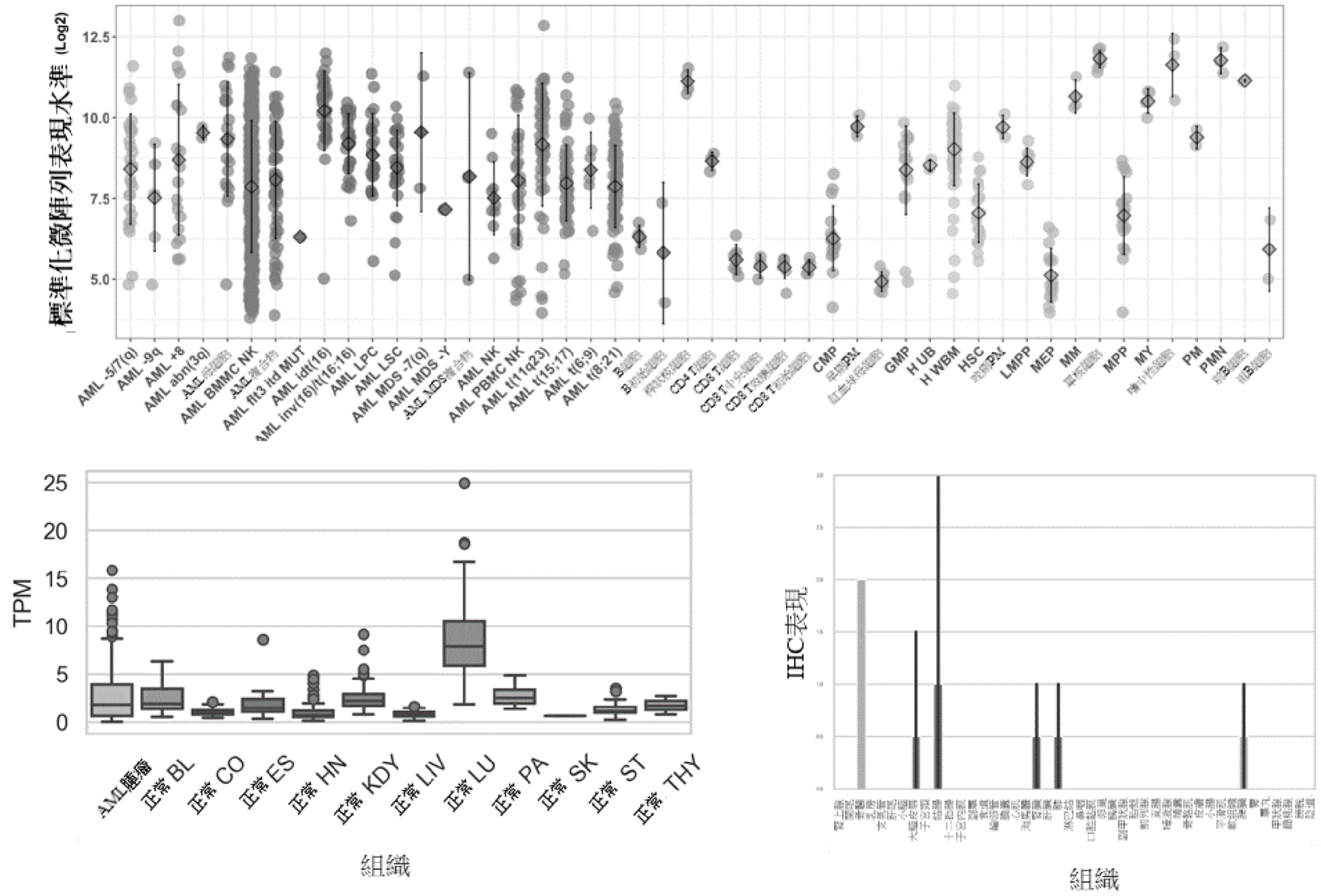
【圖 16】

PLAUR



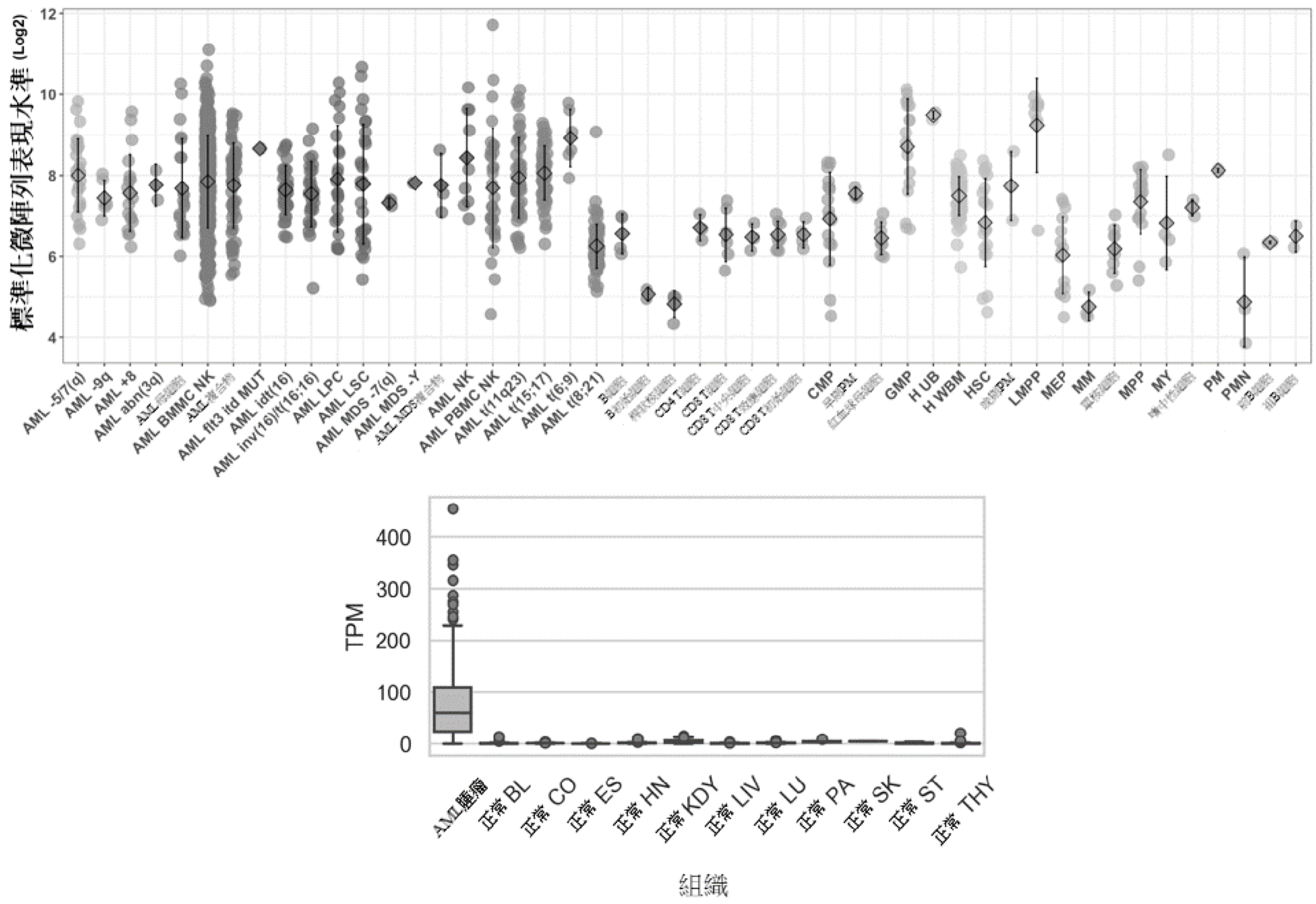
【圖 19】

CD93



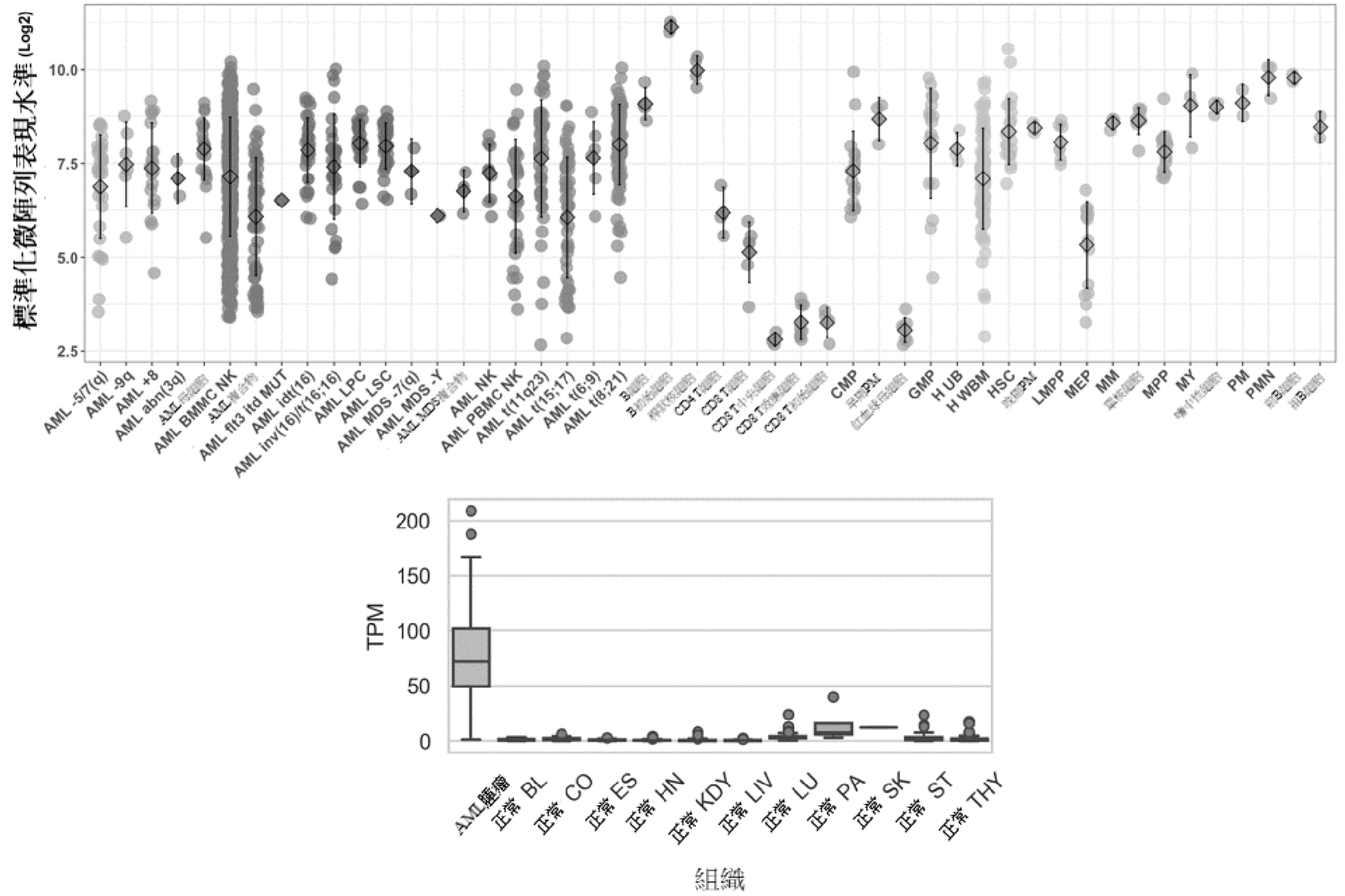
【圖 20】

SPNS3



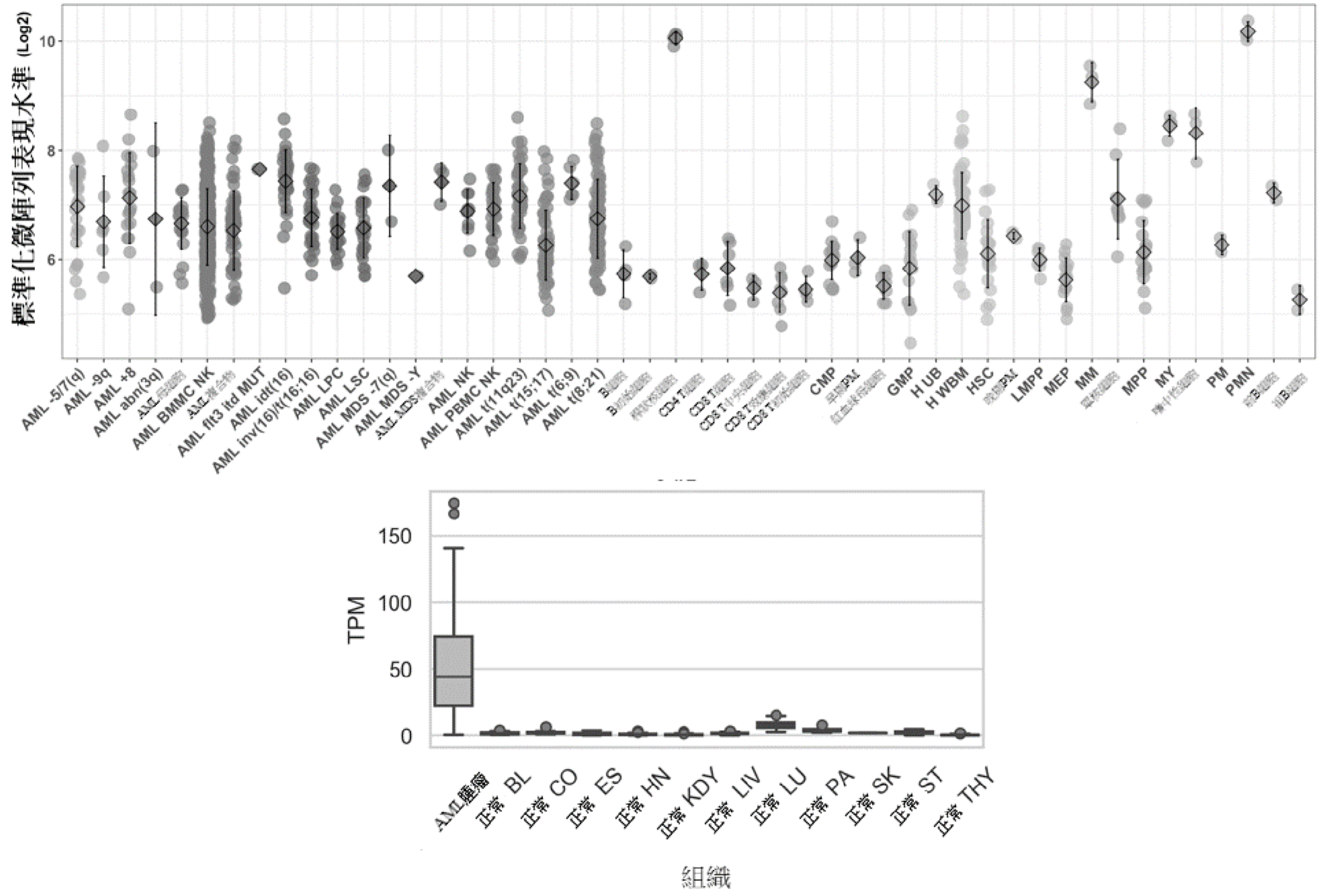
【圖 21】

GAPT



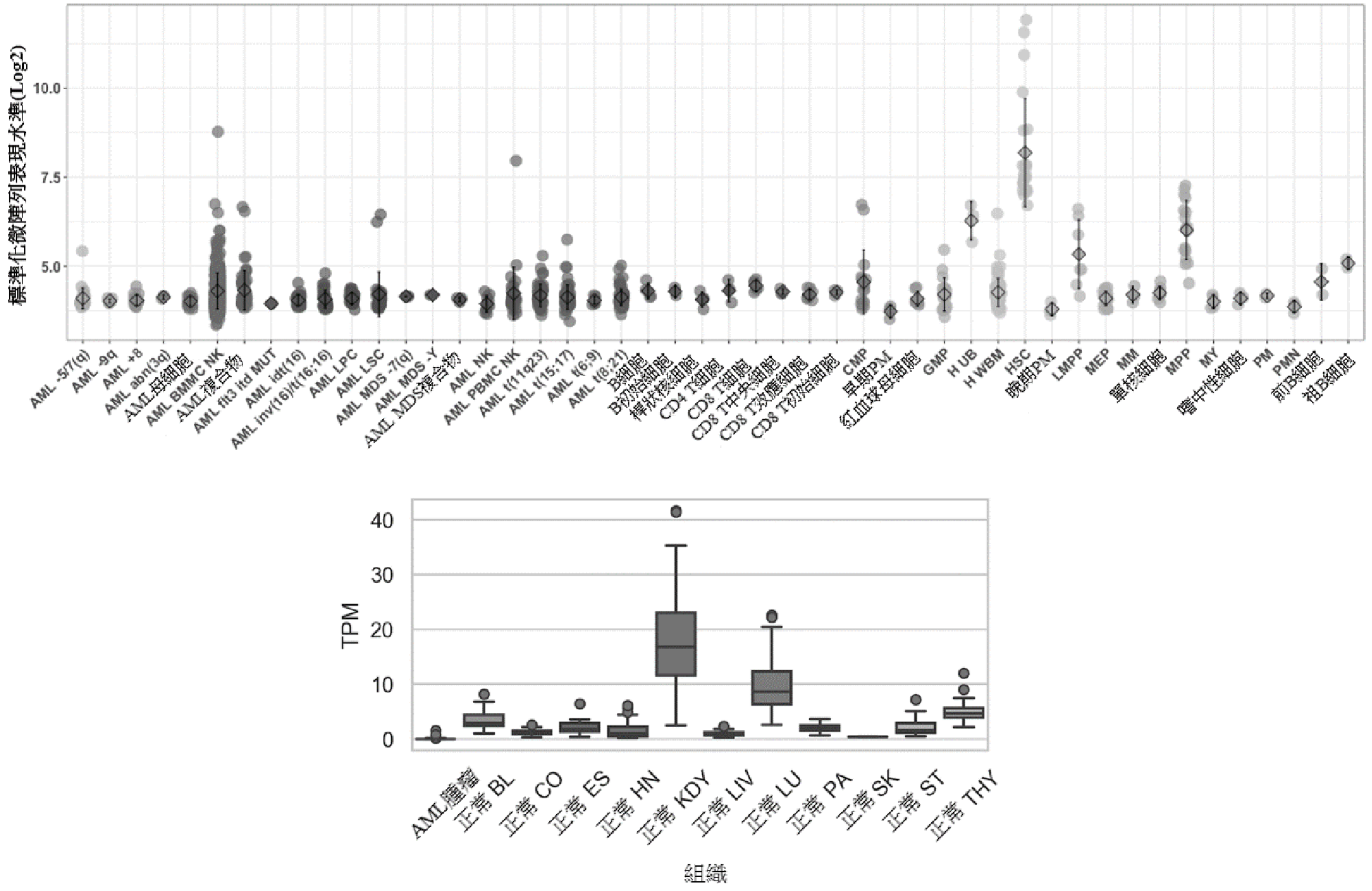
【圖 22】

RASGRP4



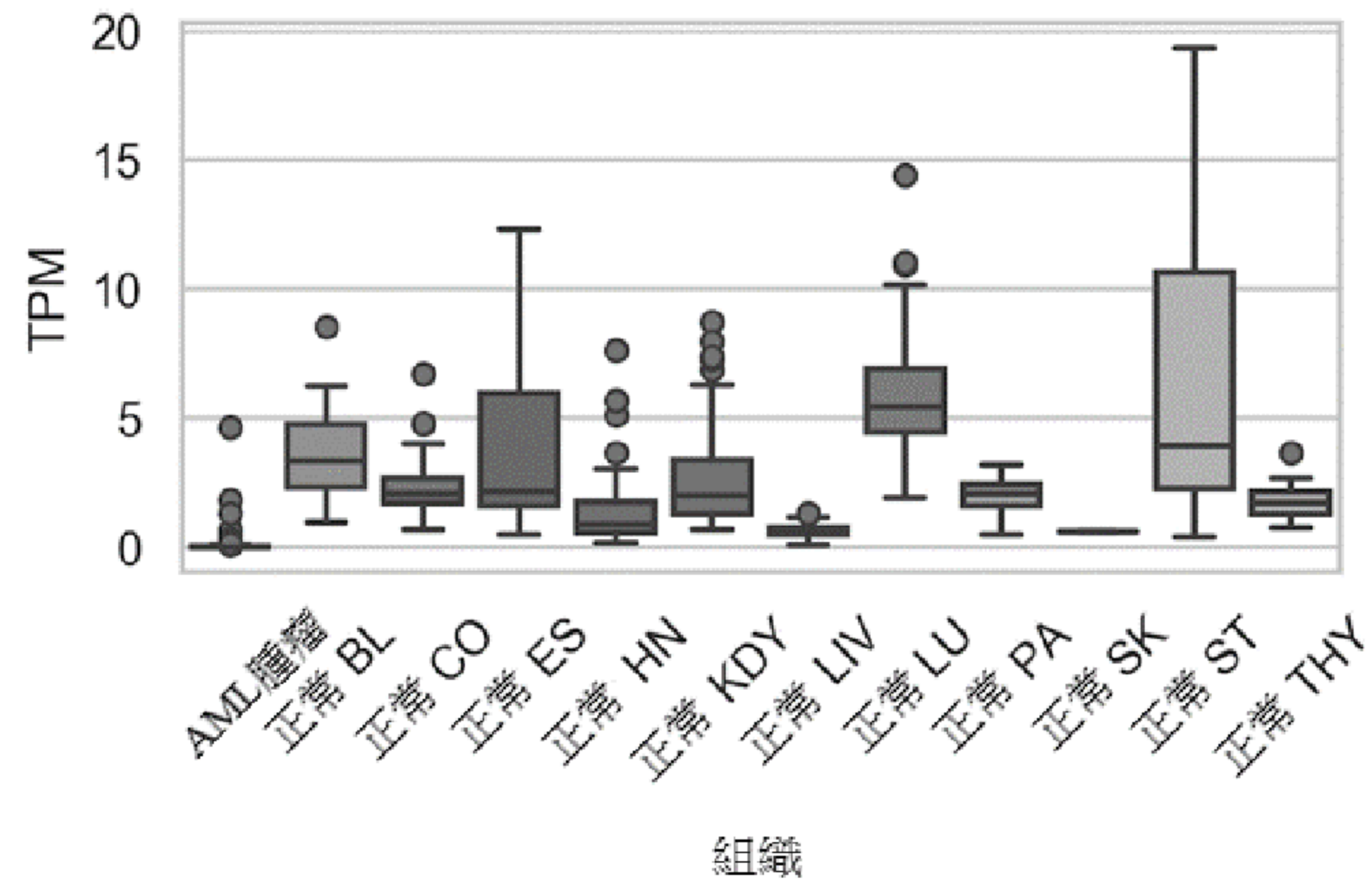
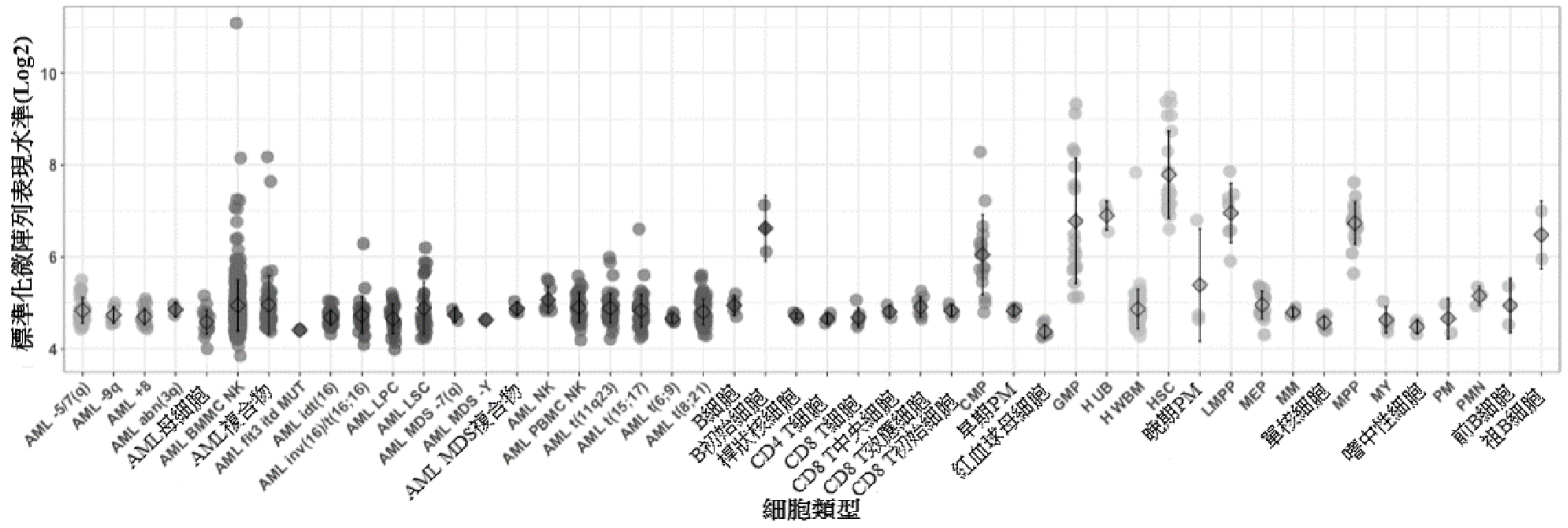
【圖 23】

EMCN (內皮黏蛋白)



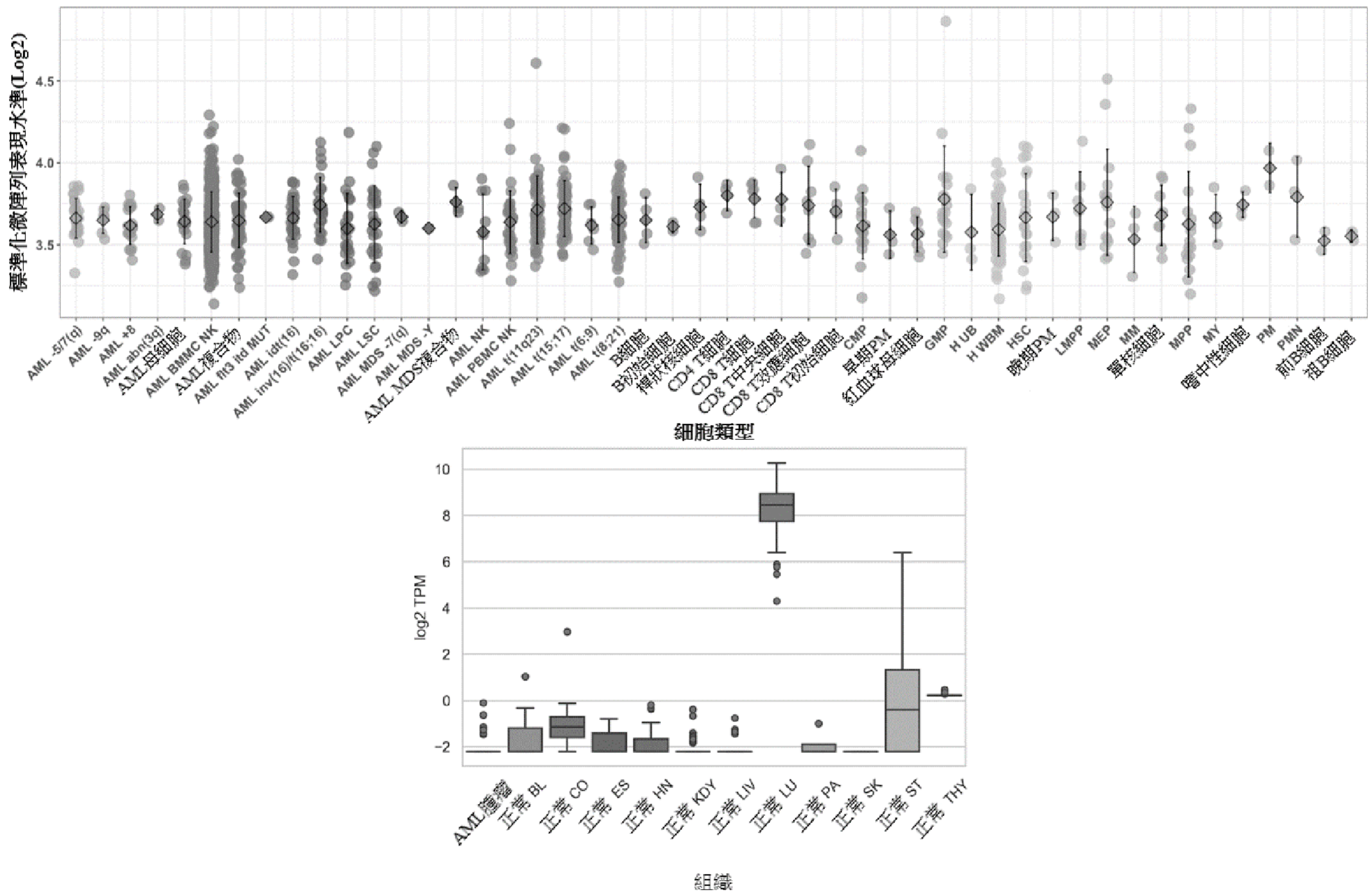
【圖 26】

JAM2



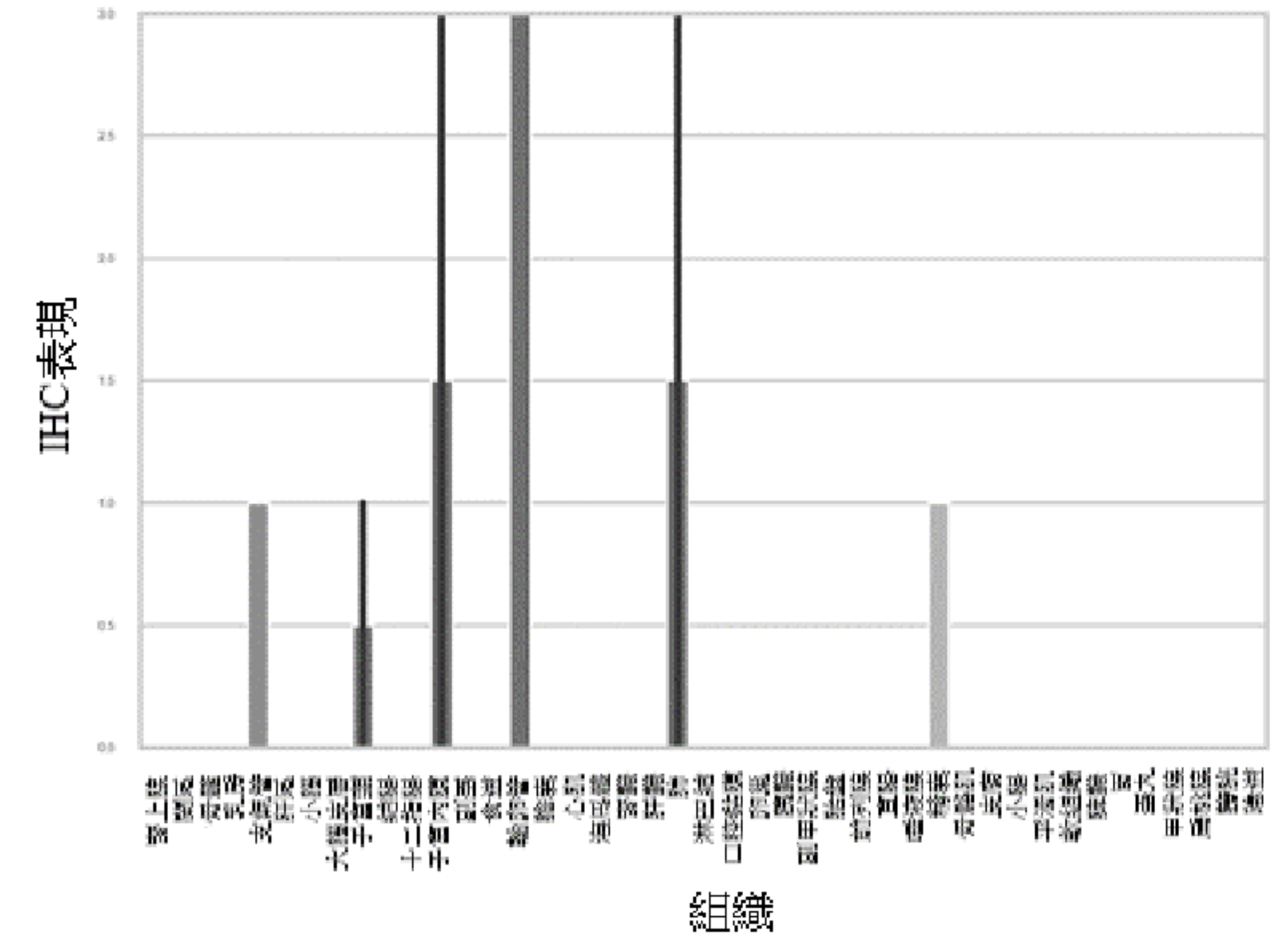
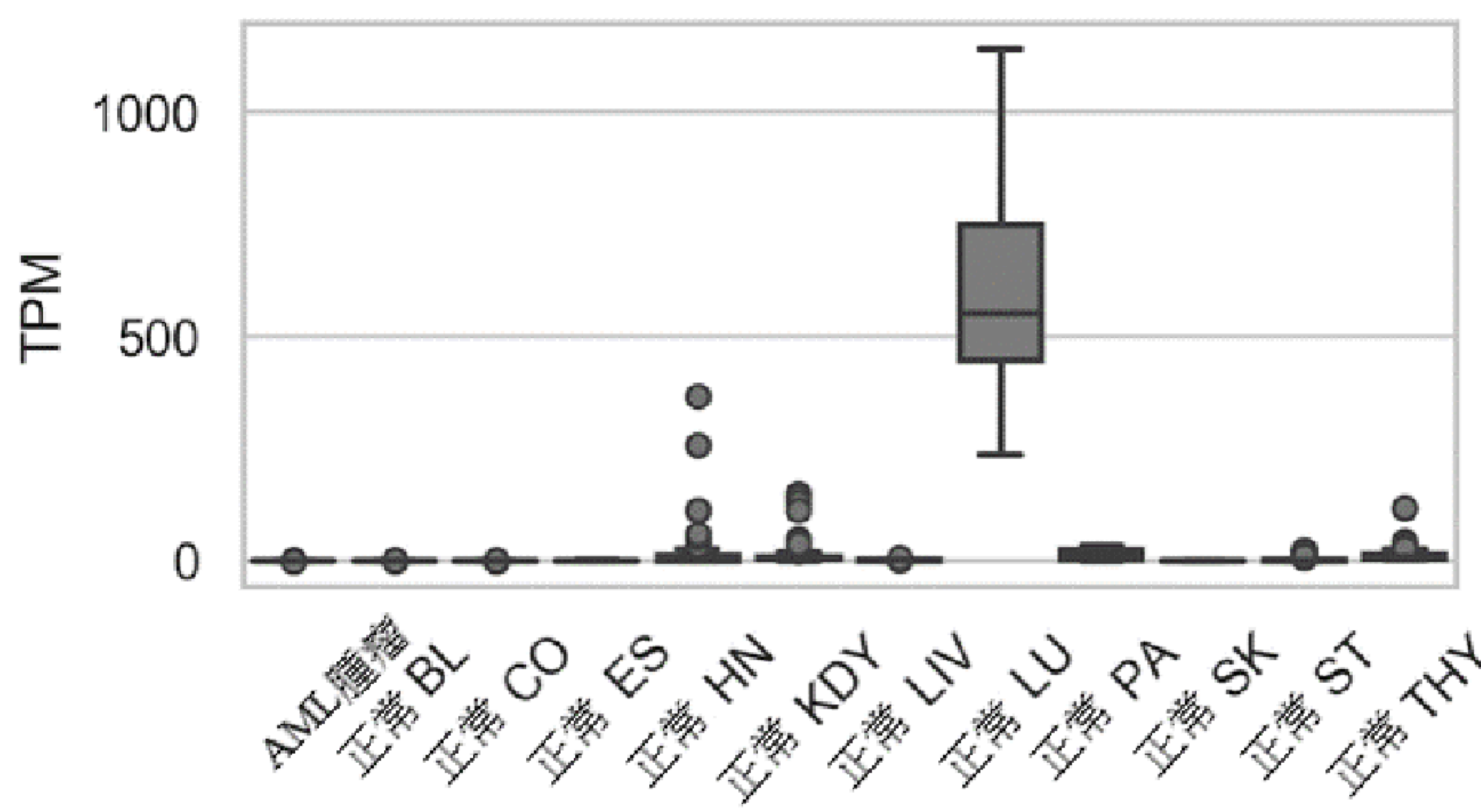
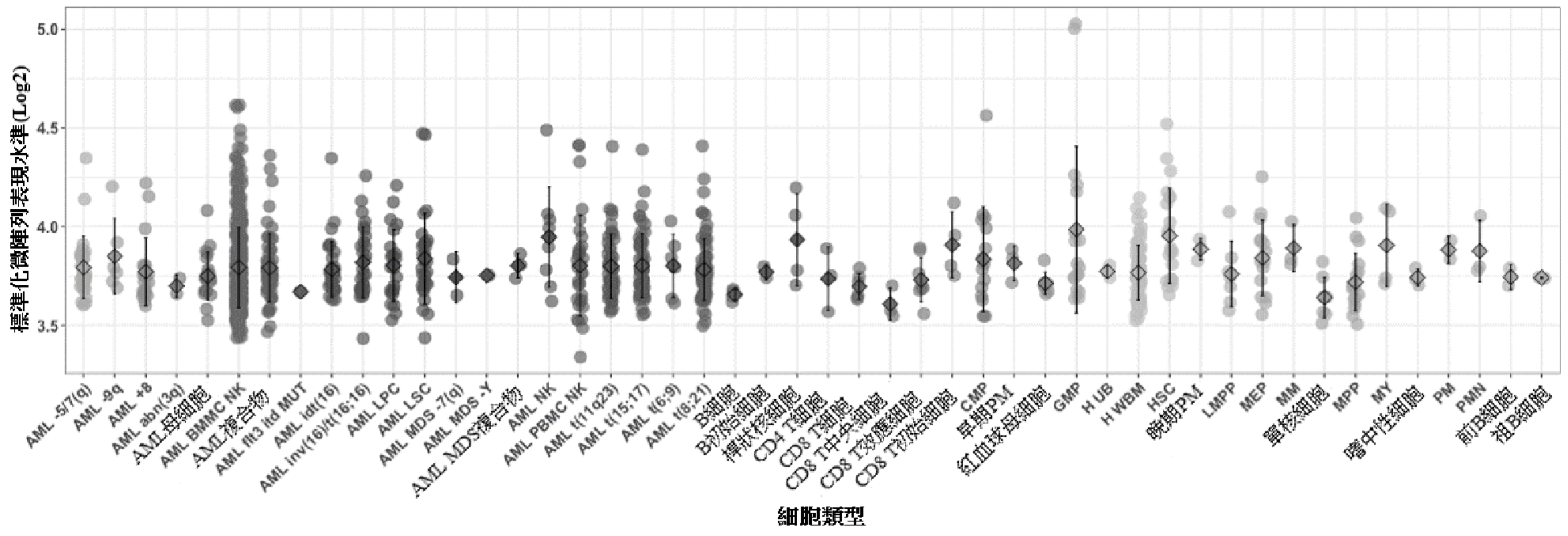
【圖 27】

MS4A15



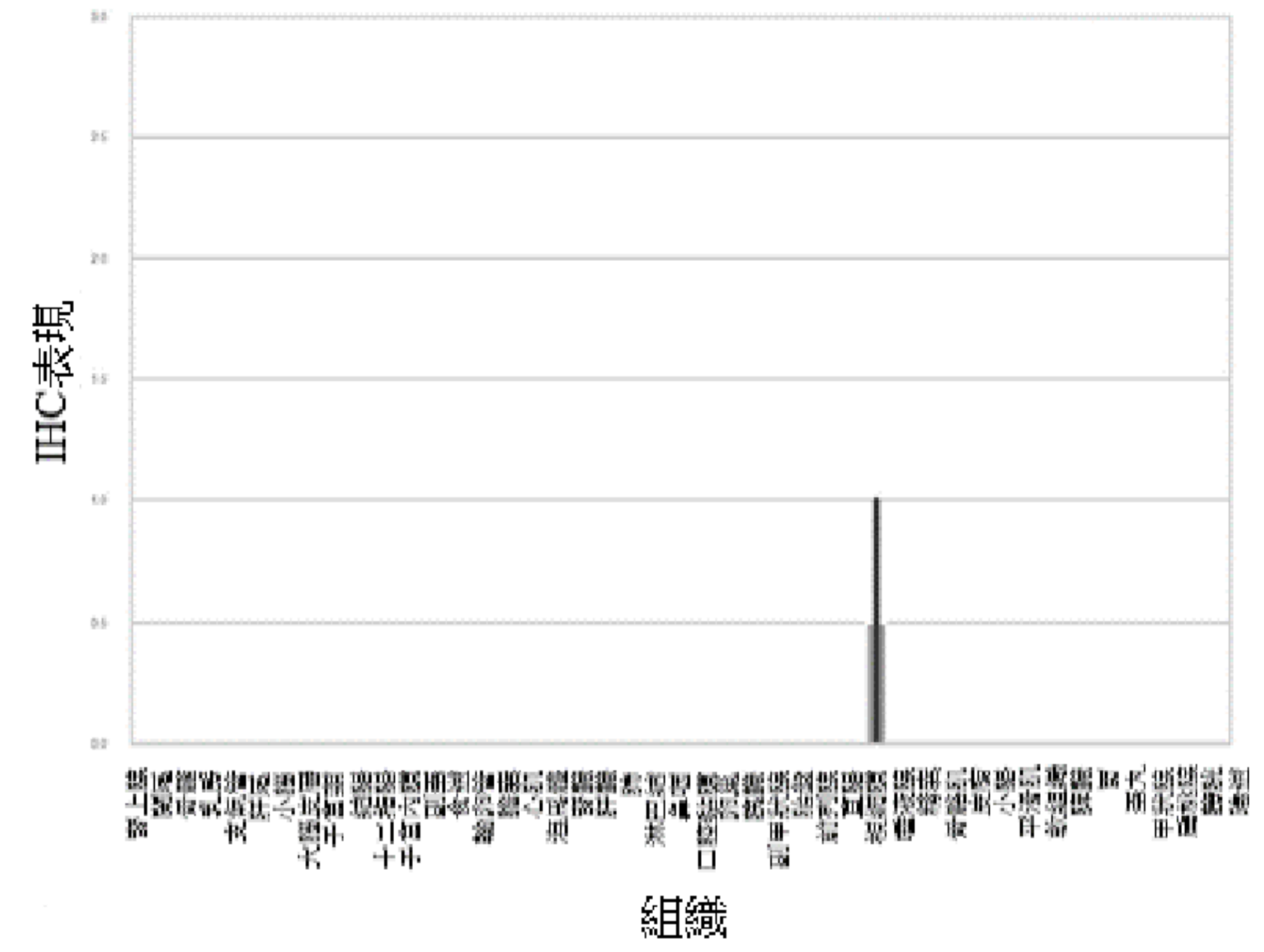
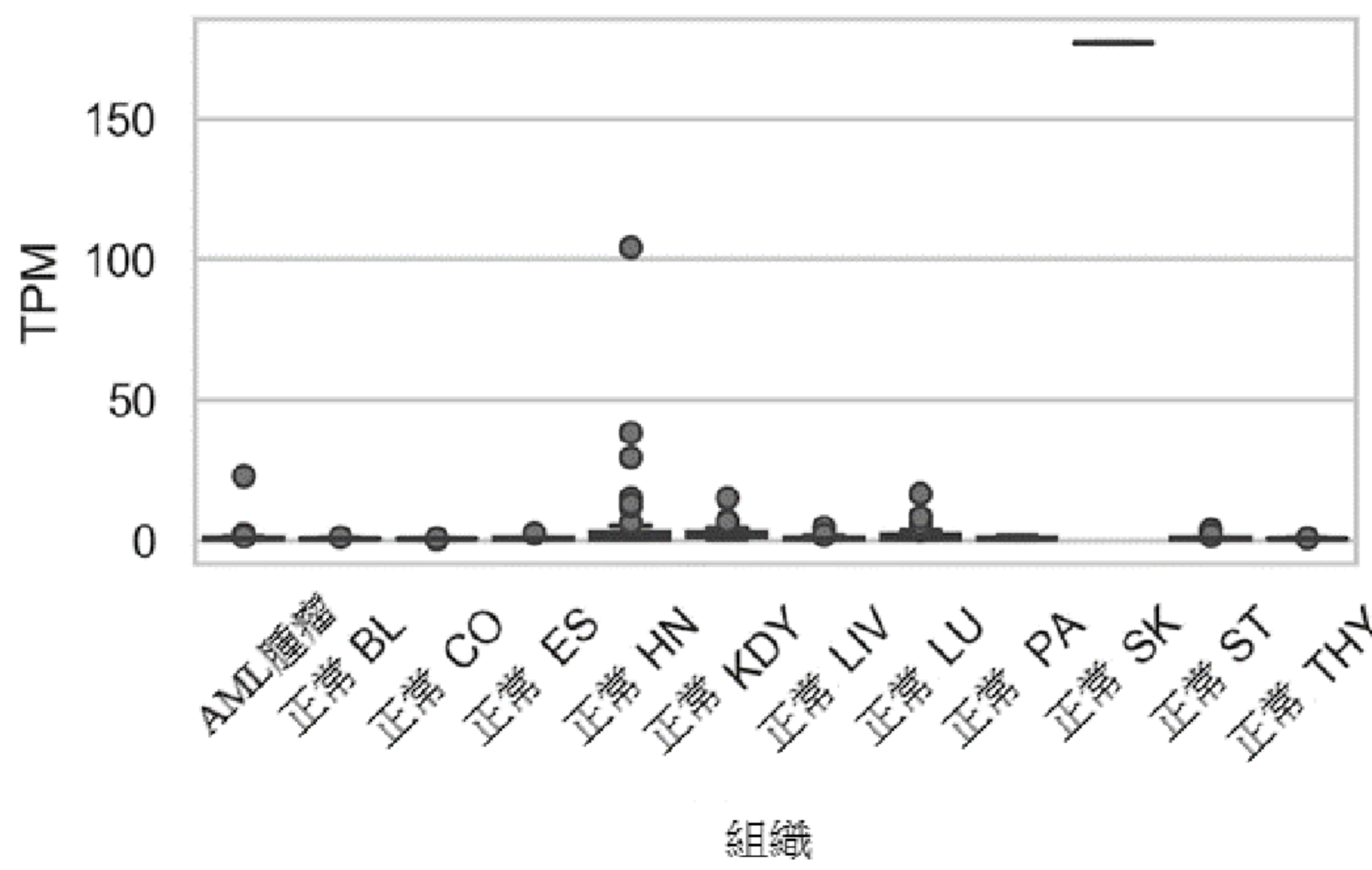
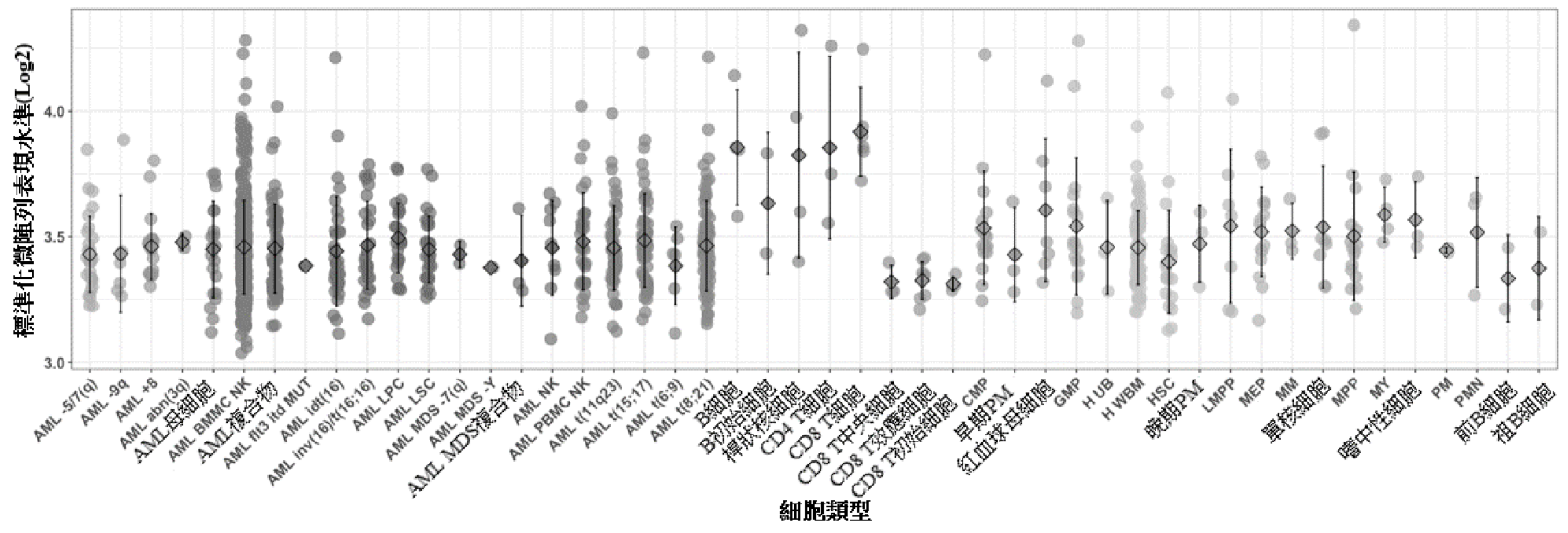
【圖 28】

SLC34A2



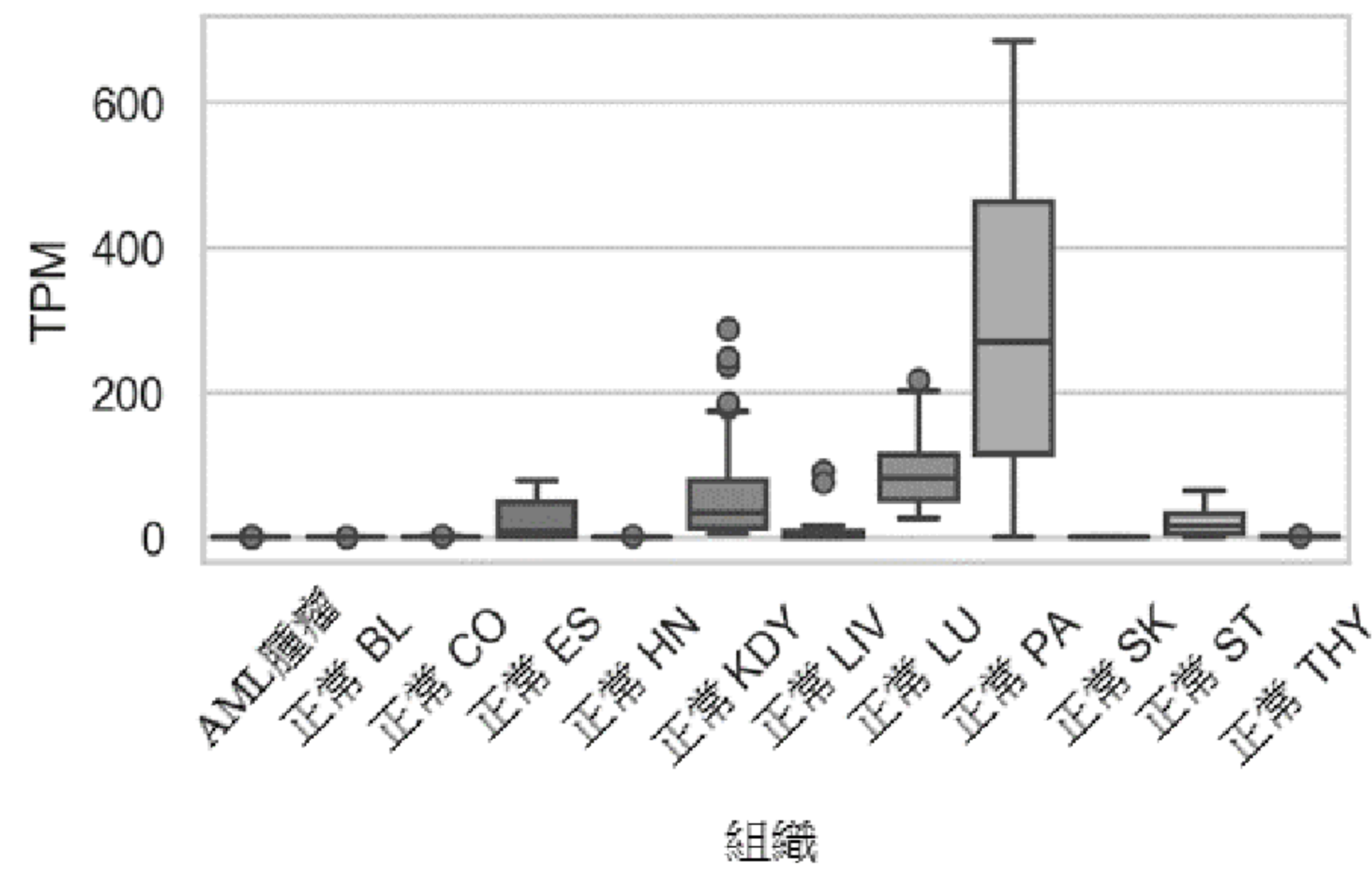
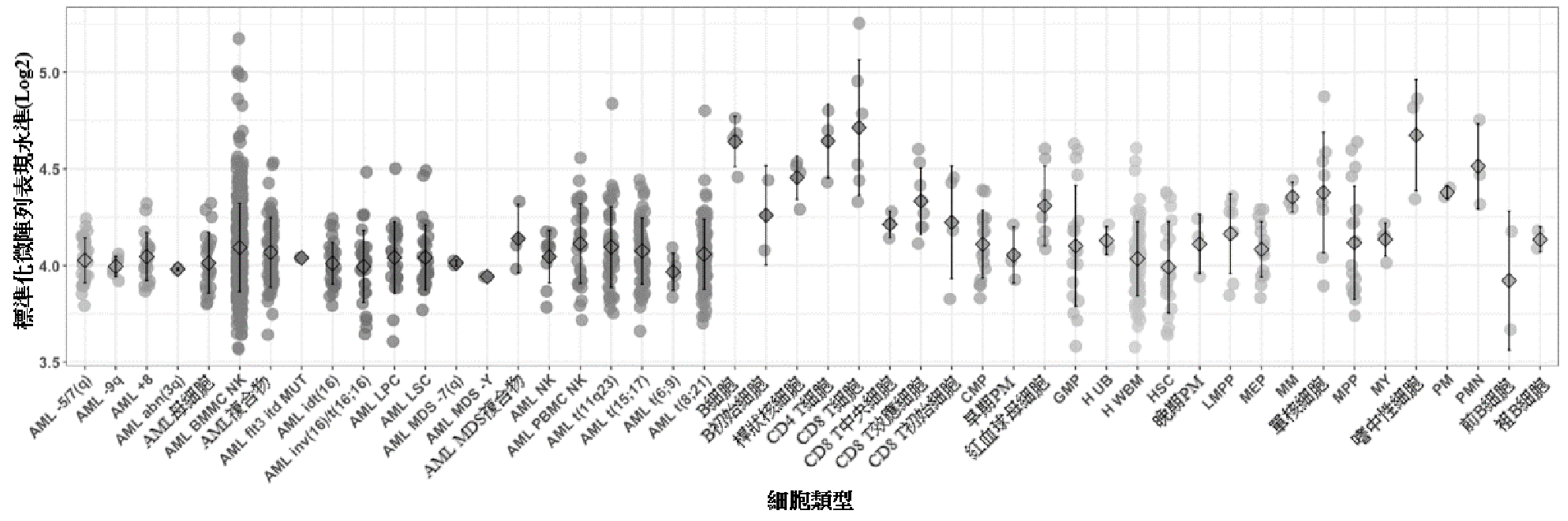
【圖 29】

TRPM1



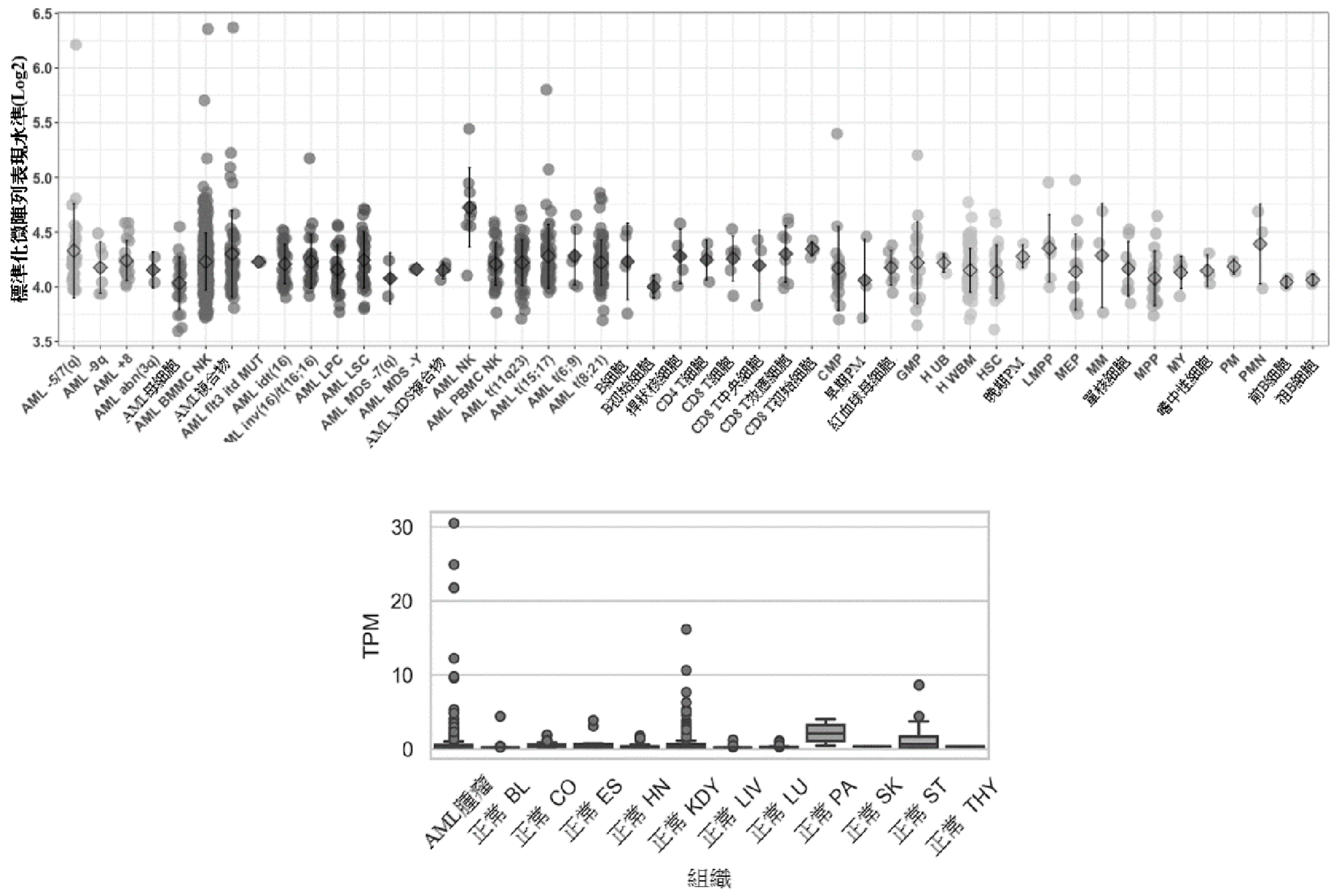
【圖 31】

SCTR



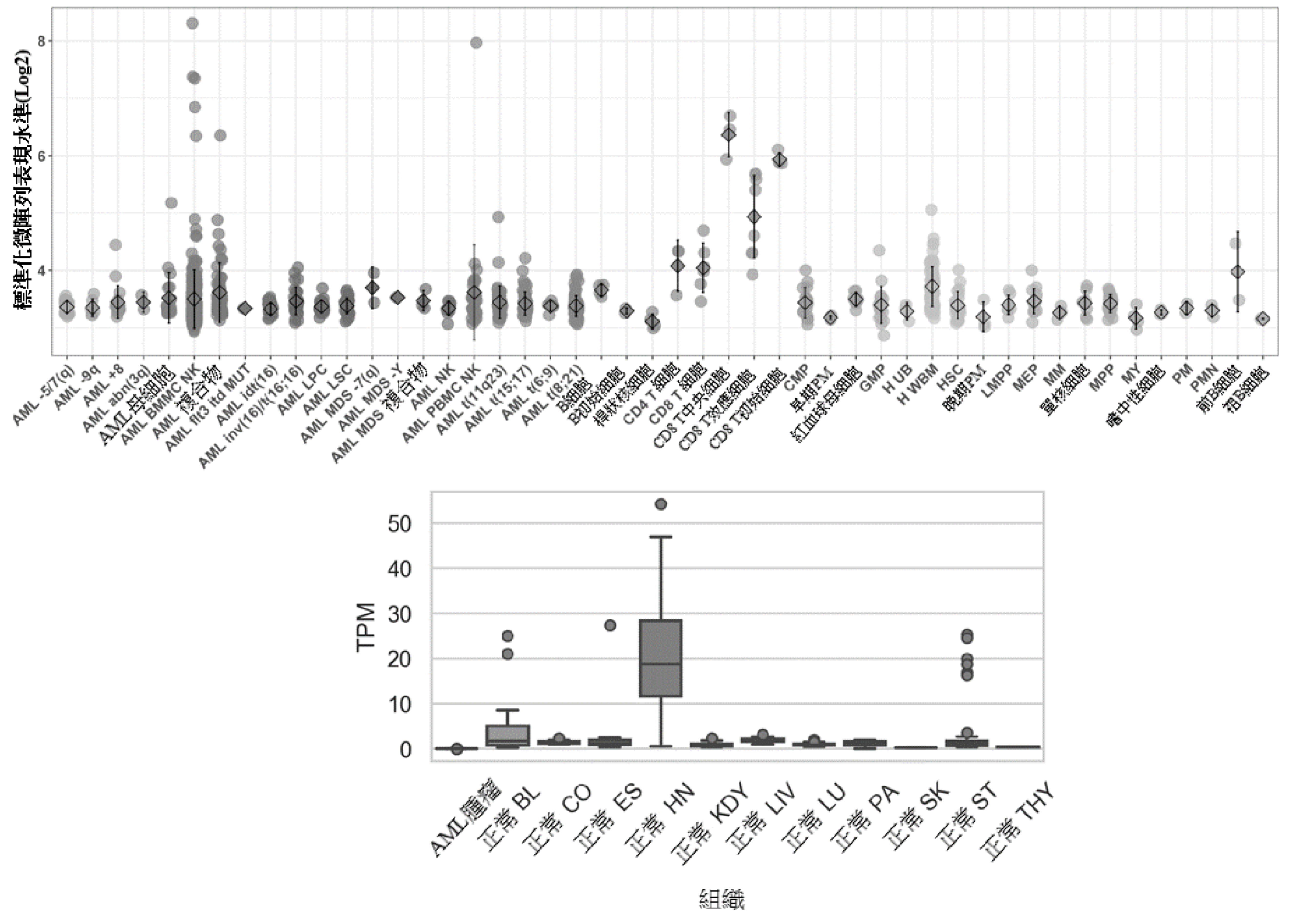
【圖 32】

KCNQ2



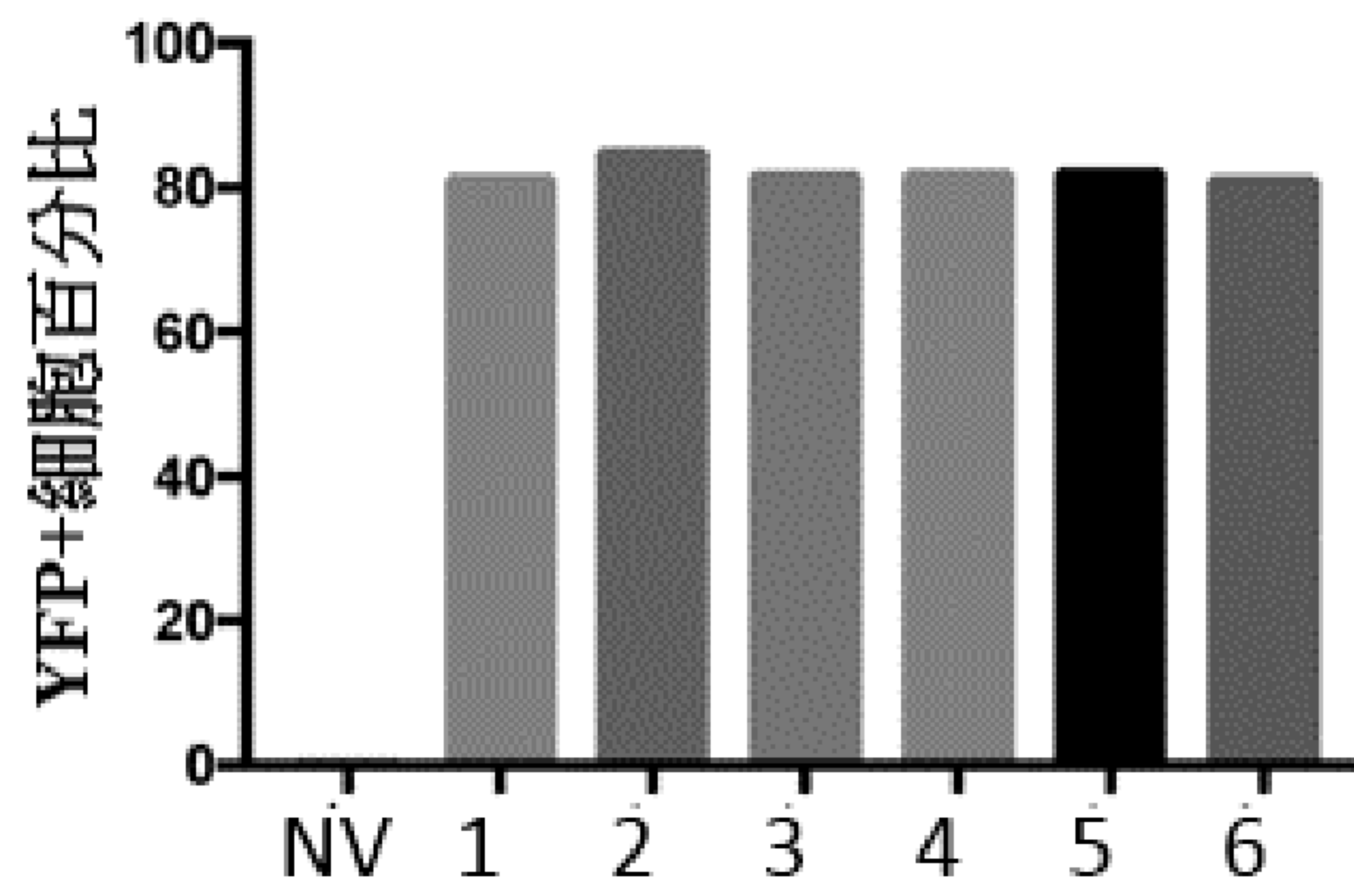
【圖 33】

PERP



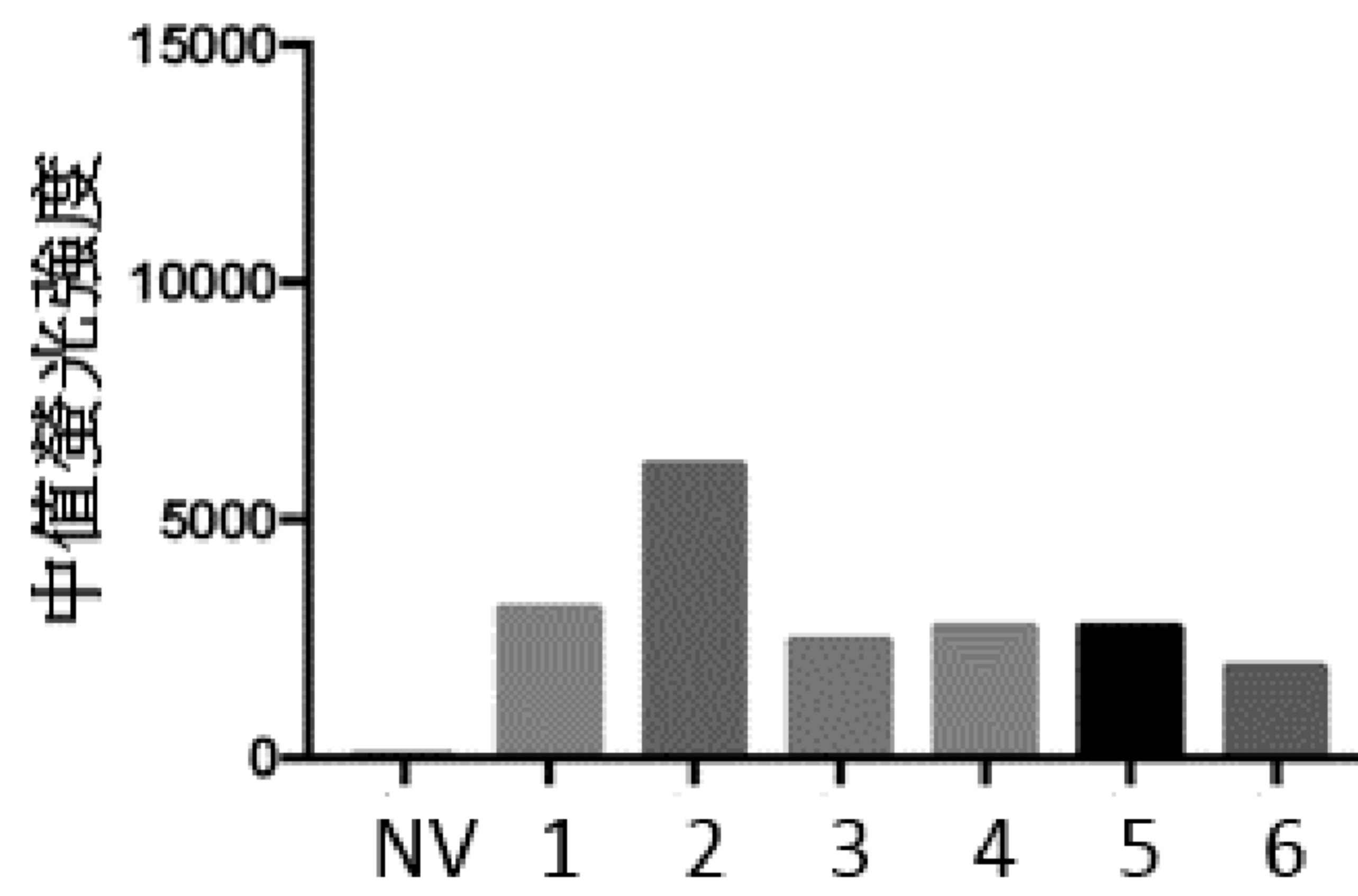
【圖 34】

轉導效率

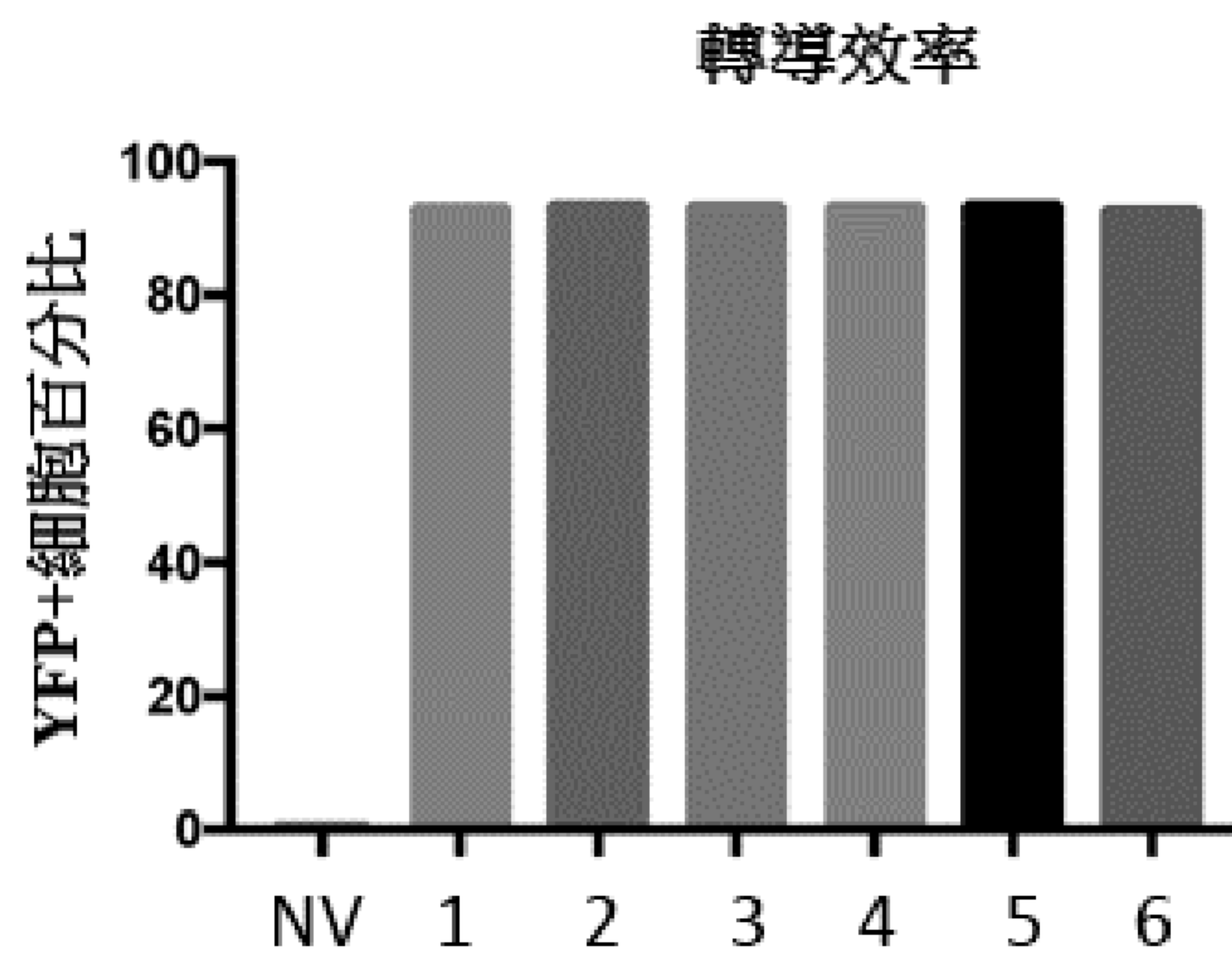


【圖 35A】

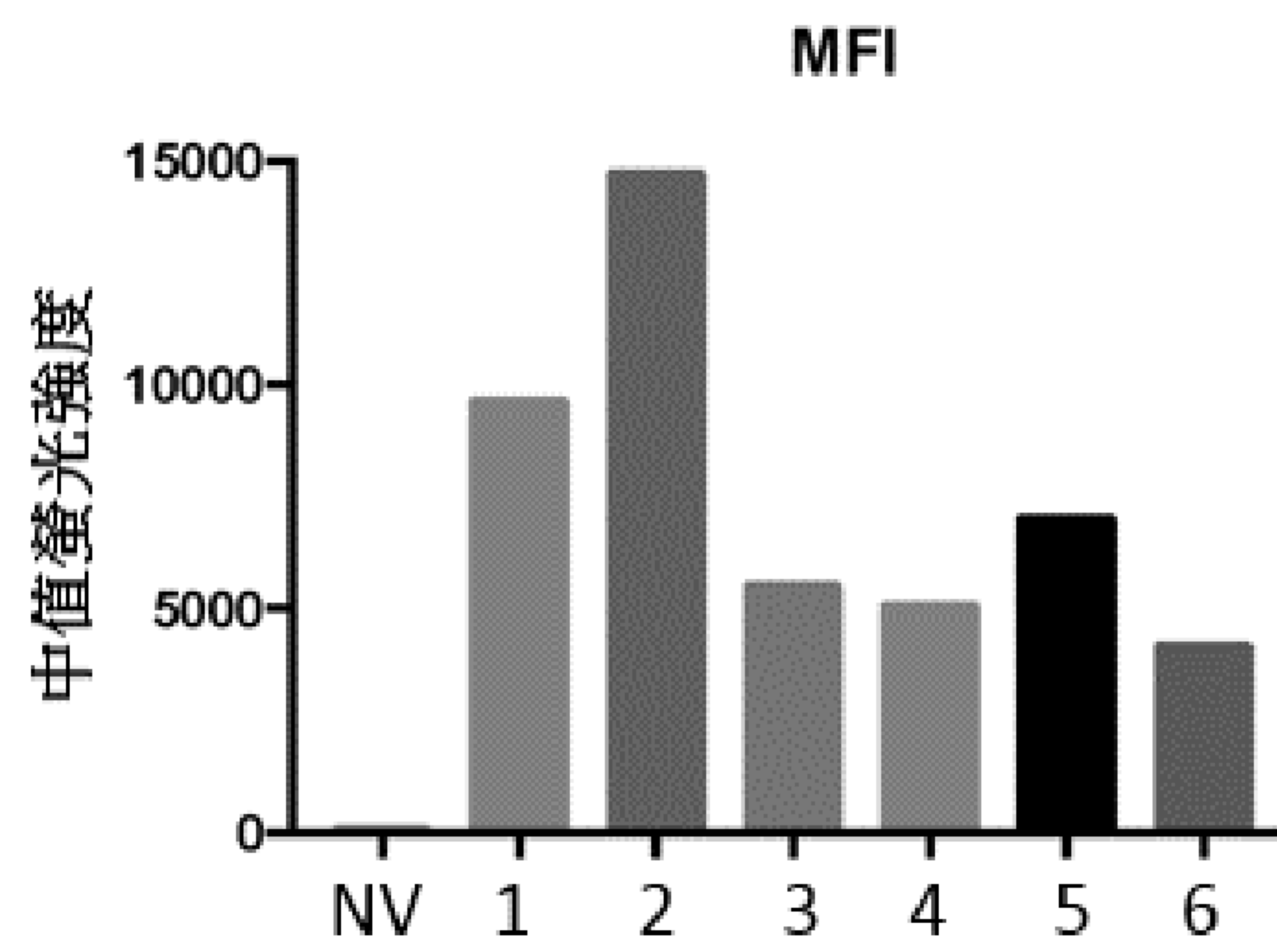
MFI



【圖 35B】

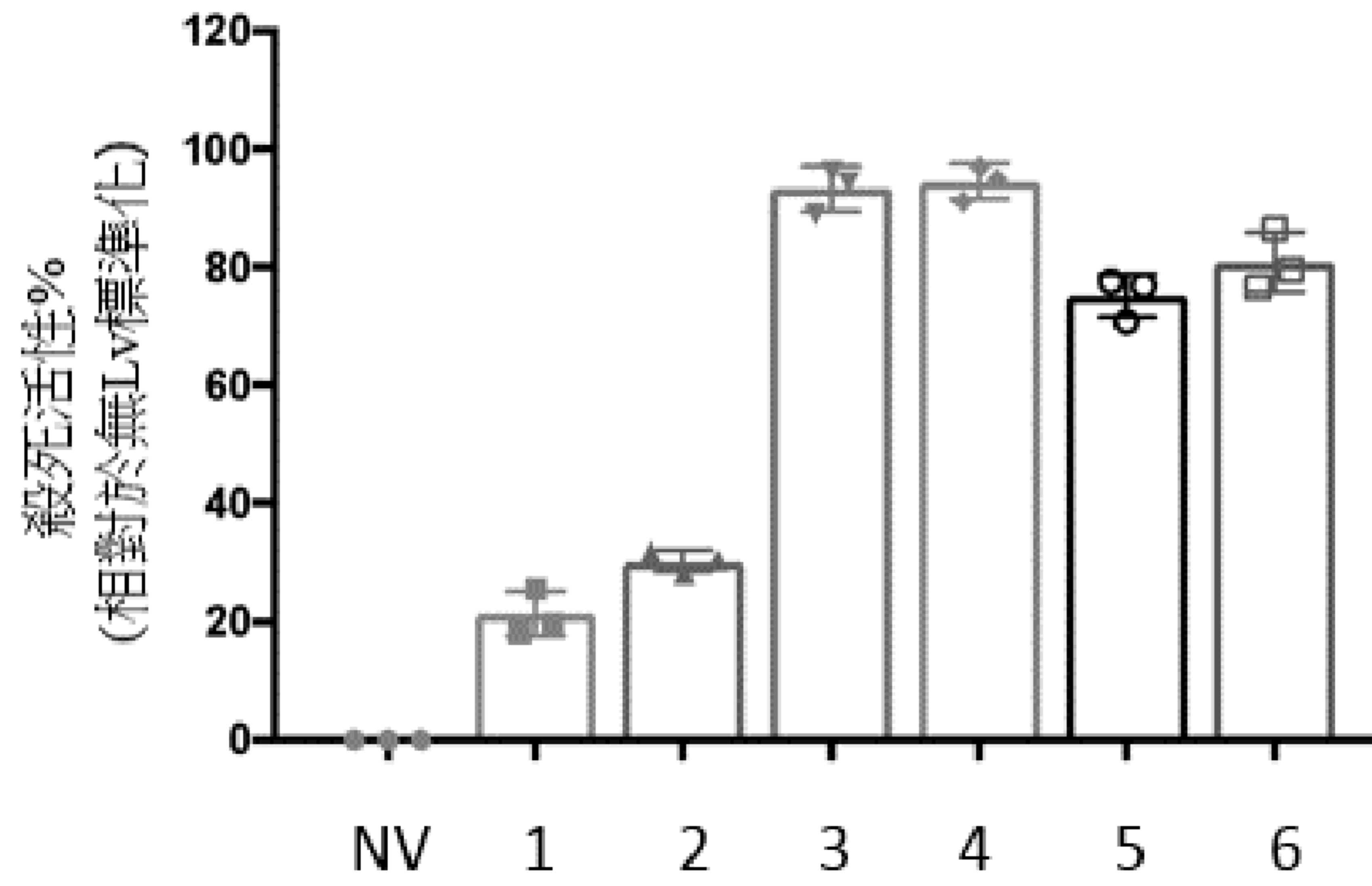


【圖 35C】



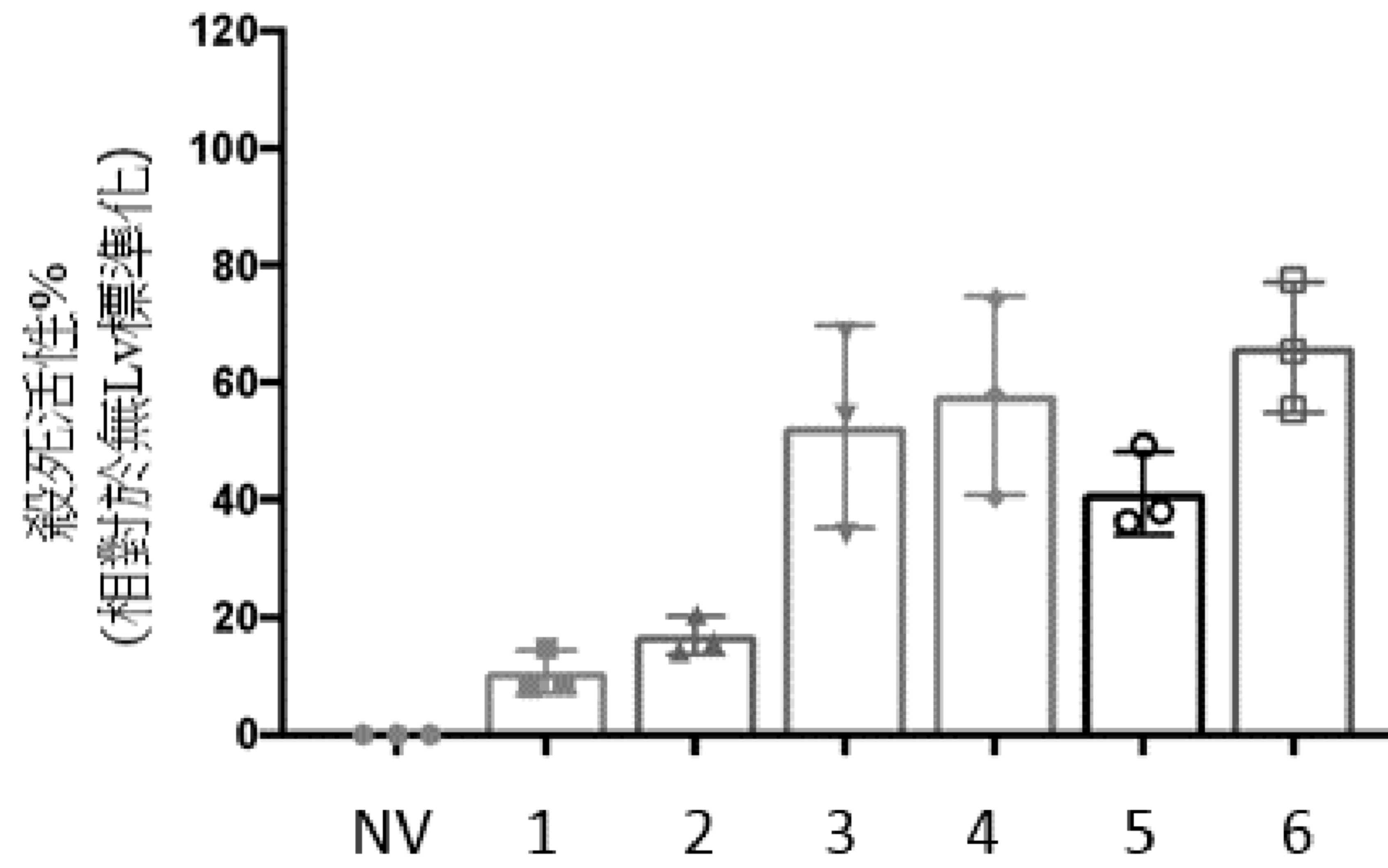
【圖 35D】

SEM 細胞殺死分析



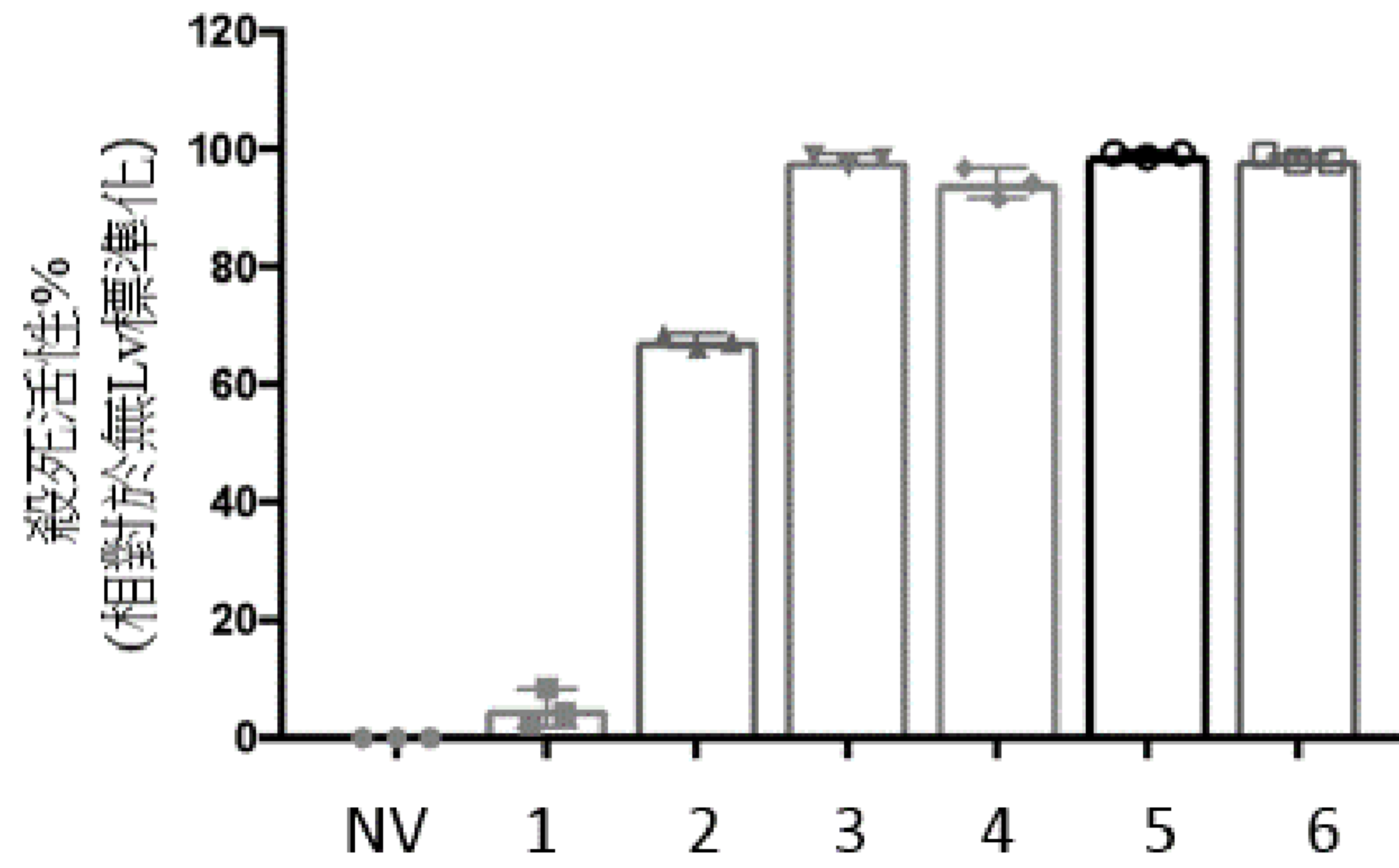
【圖 36A】

Molm13 細胞殺死分析



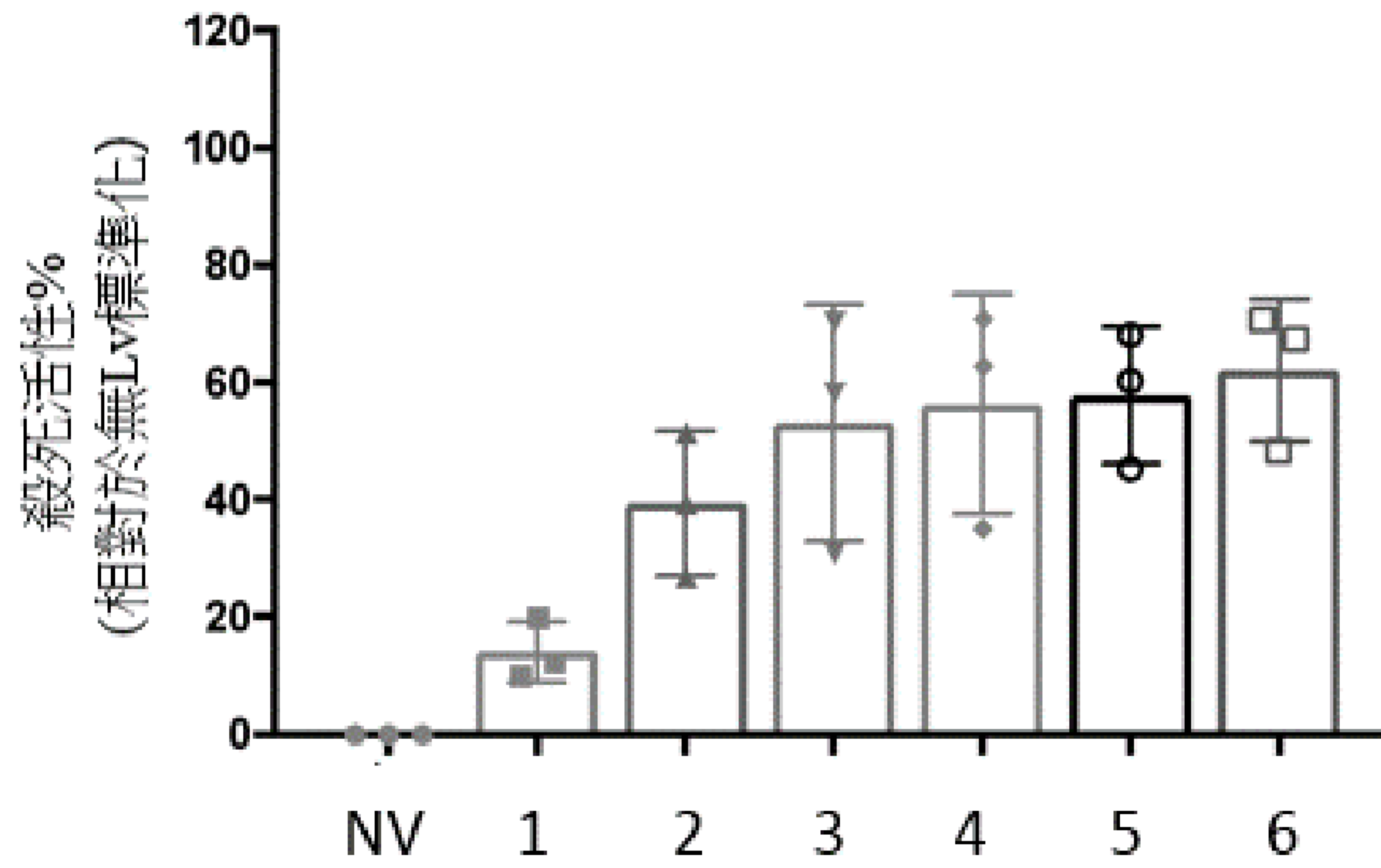
【圖 36B】

SEM 細胞殺死分析



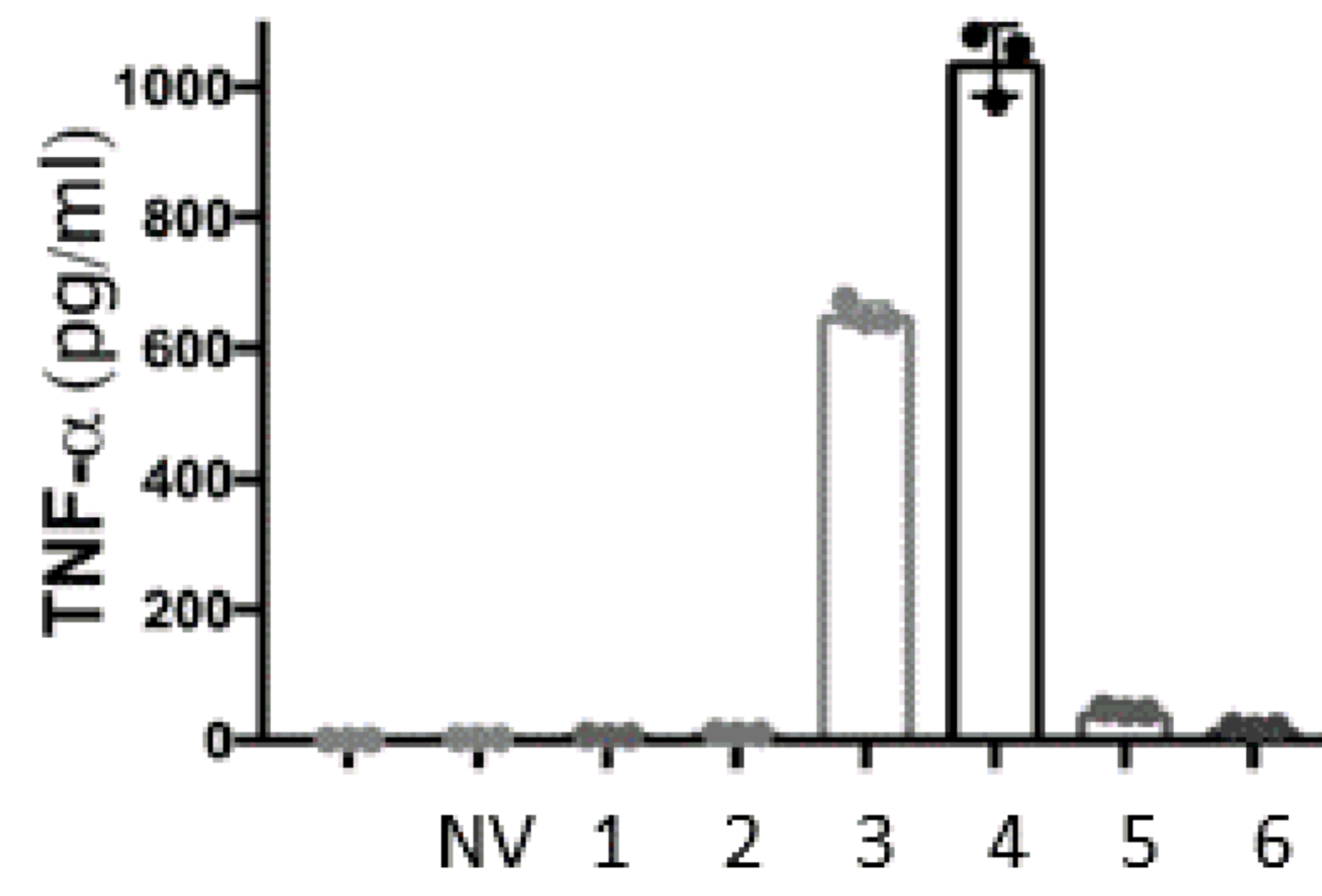
【圖 36C】

Molm13 細胞殺死分析



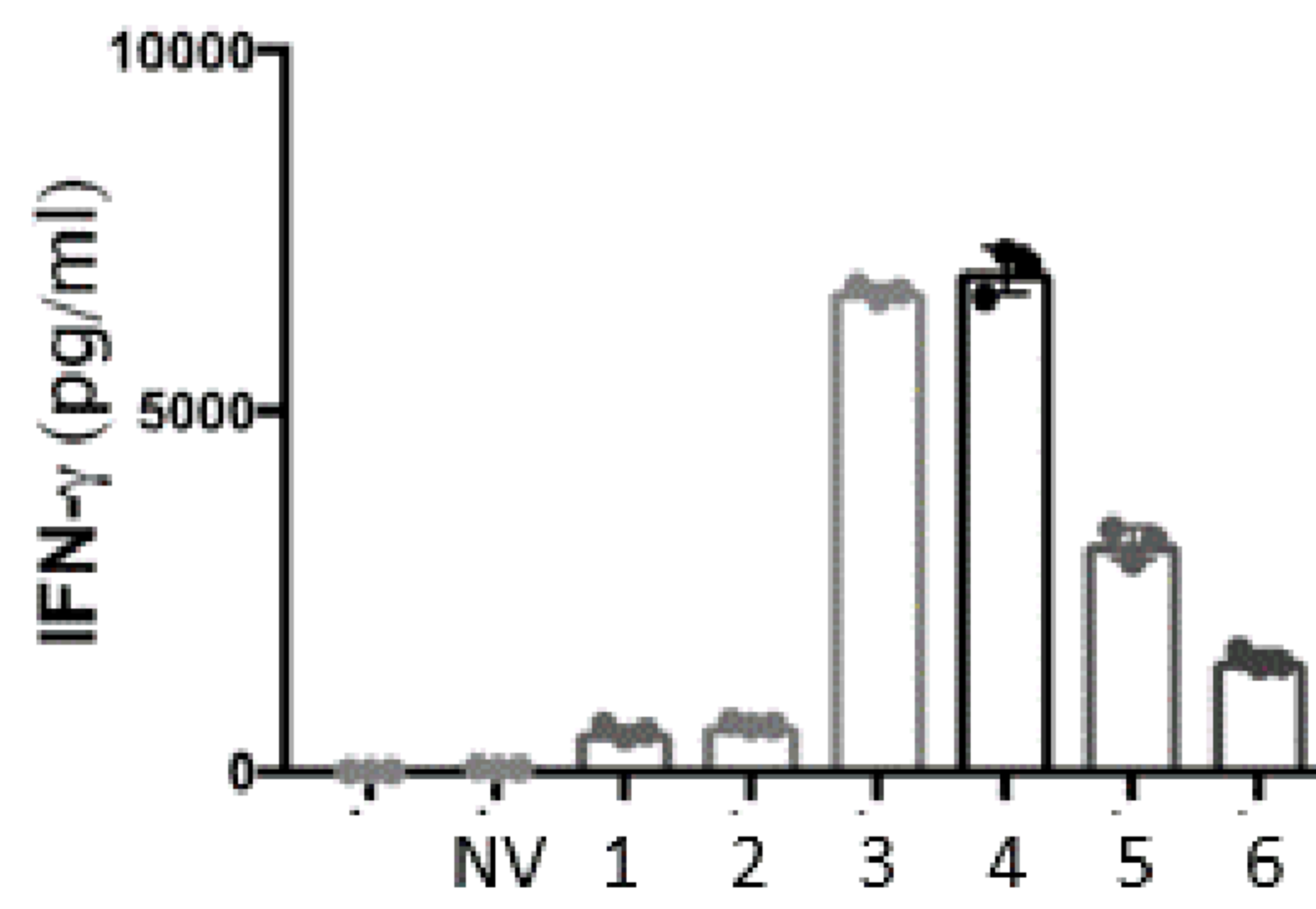
【圖 36D】

TNF- α



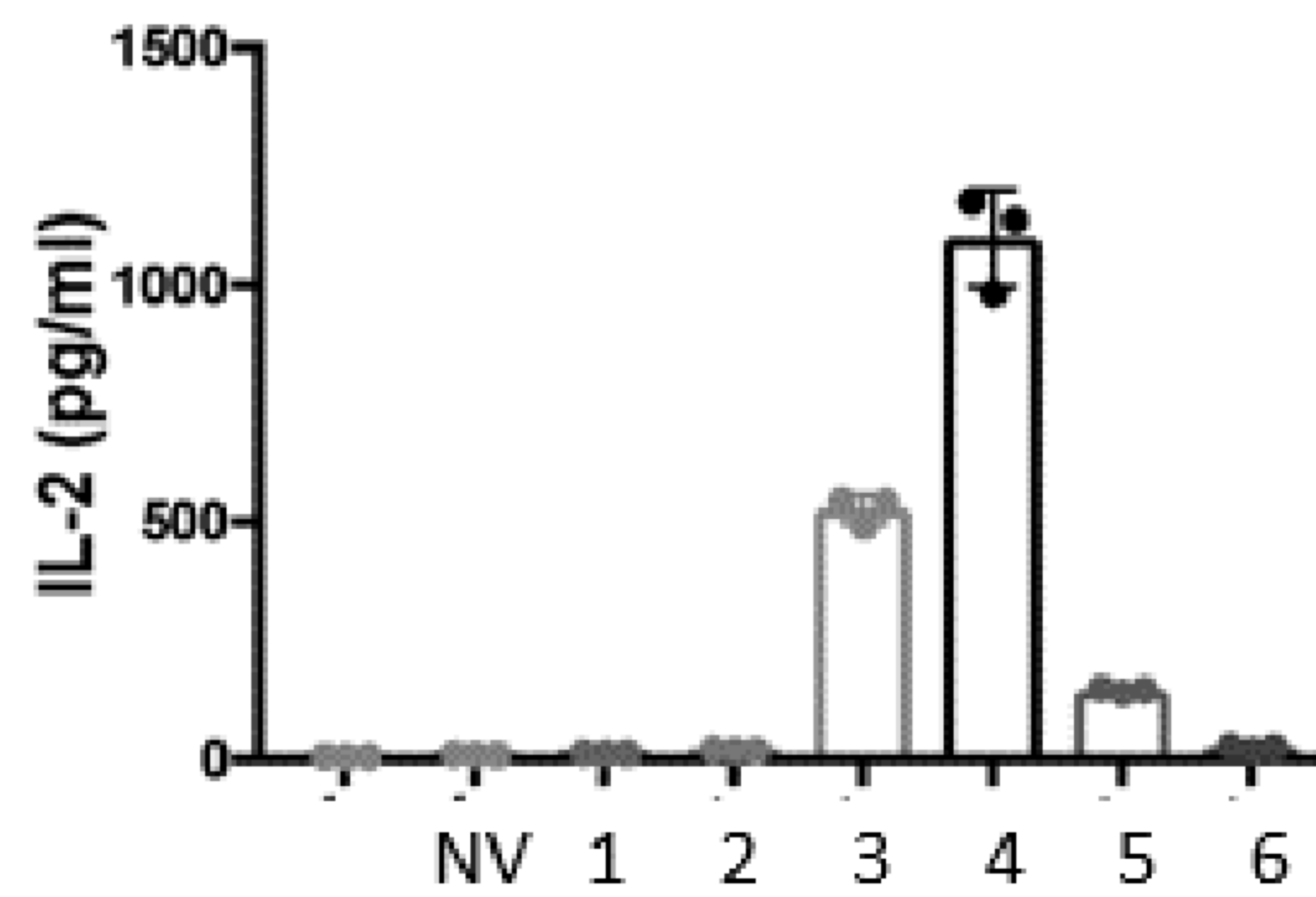
【圖 37A】

IFN- γ



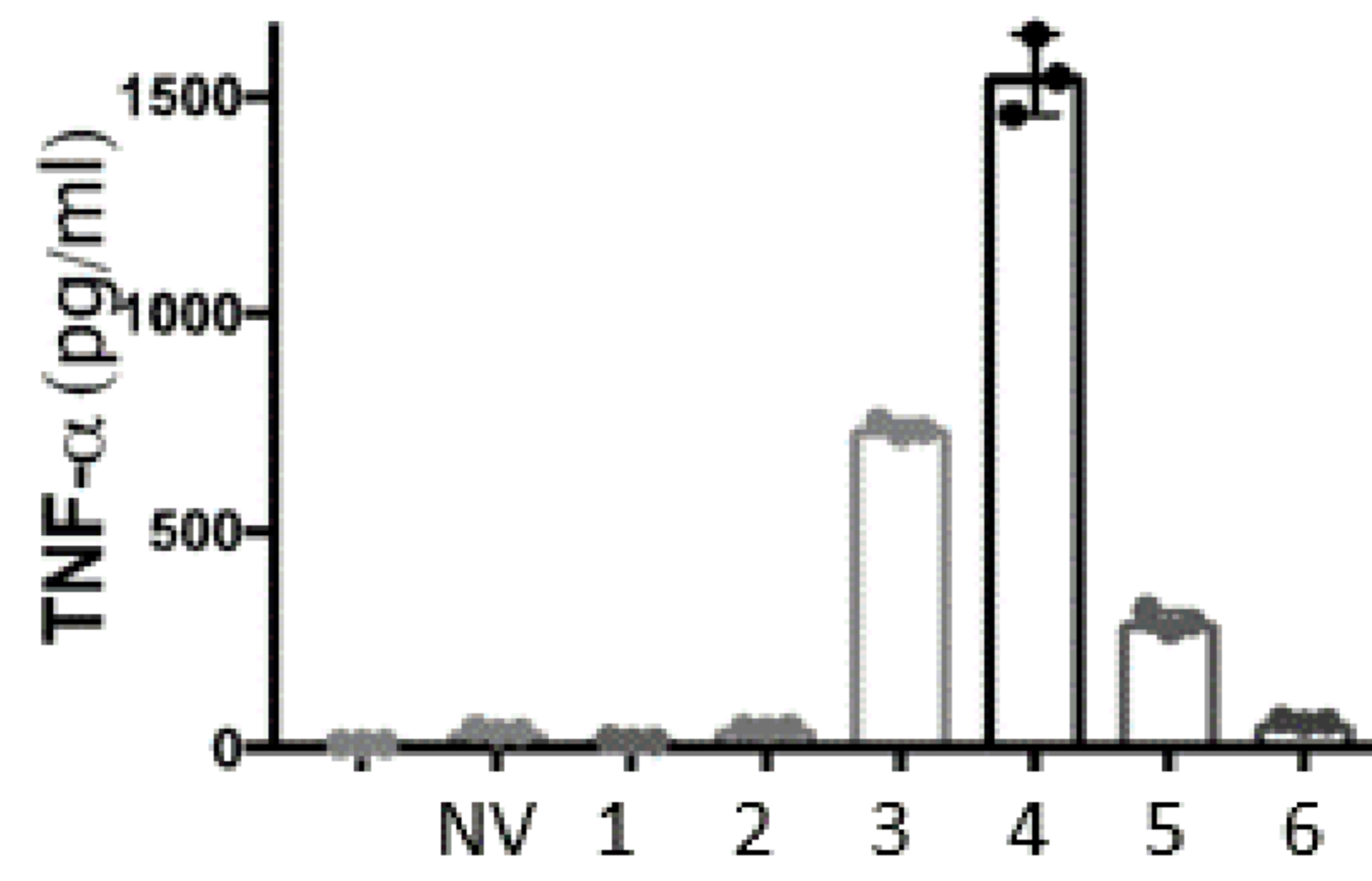
【圖 37B】

IL-2



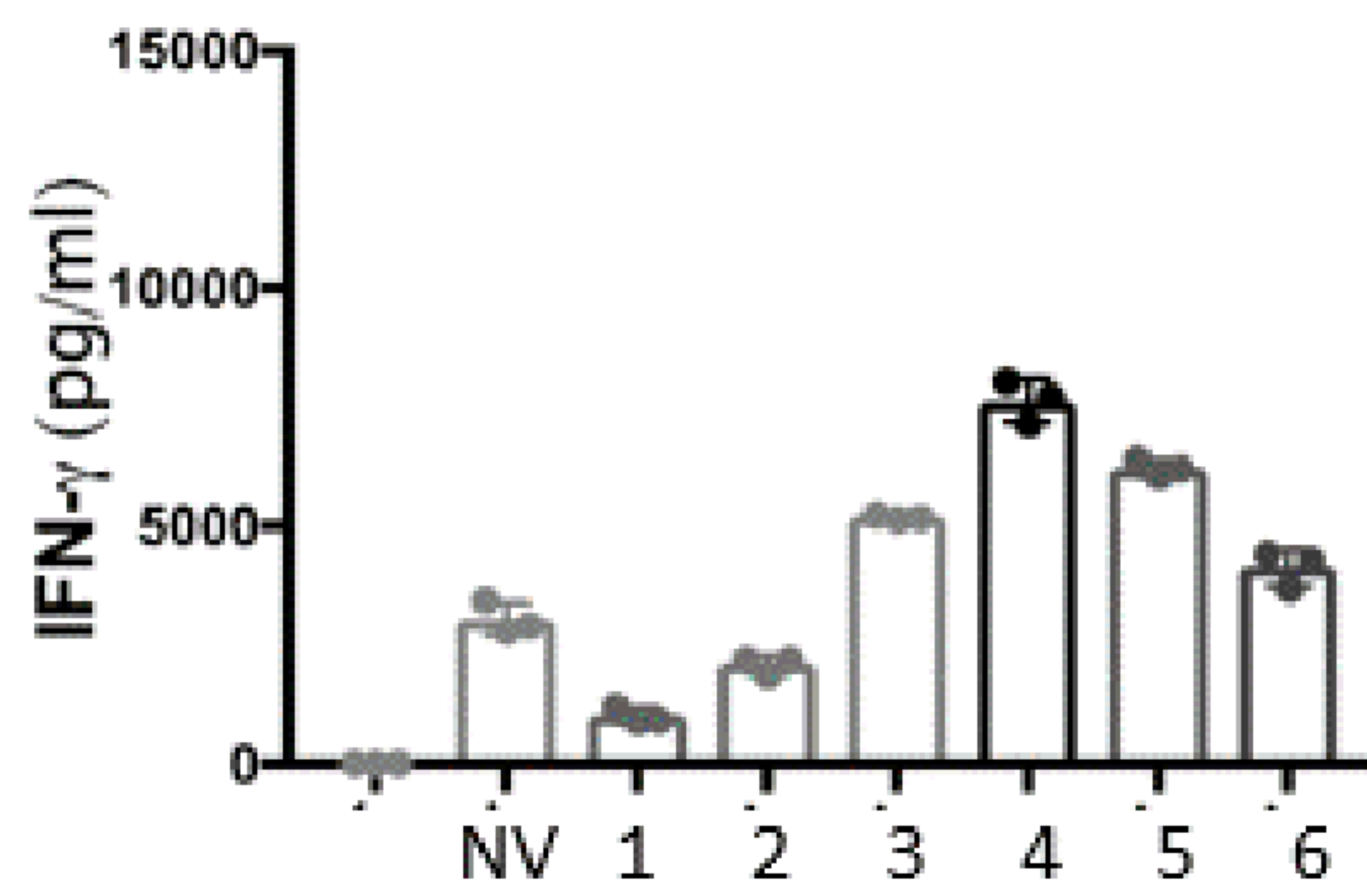
【圖 37C】

TNF- α



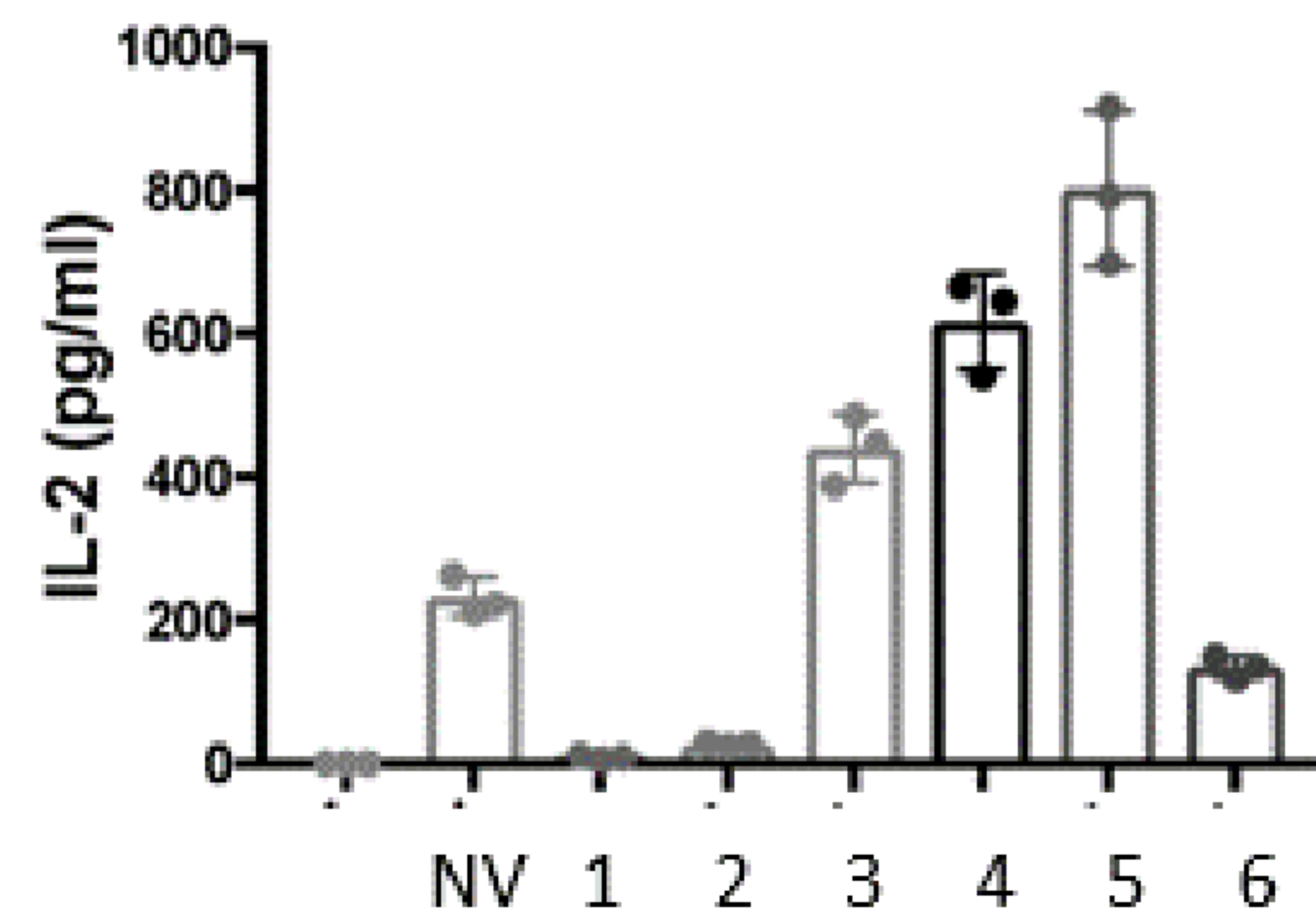
【圖 37D】

IFN- γ



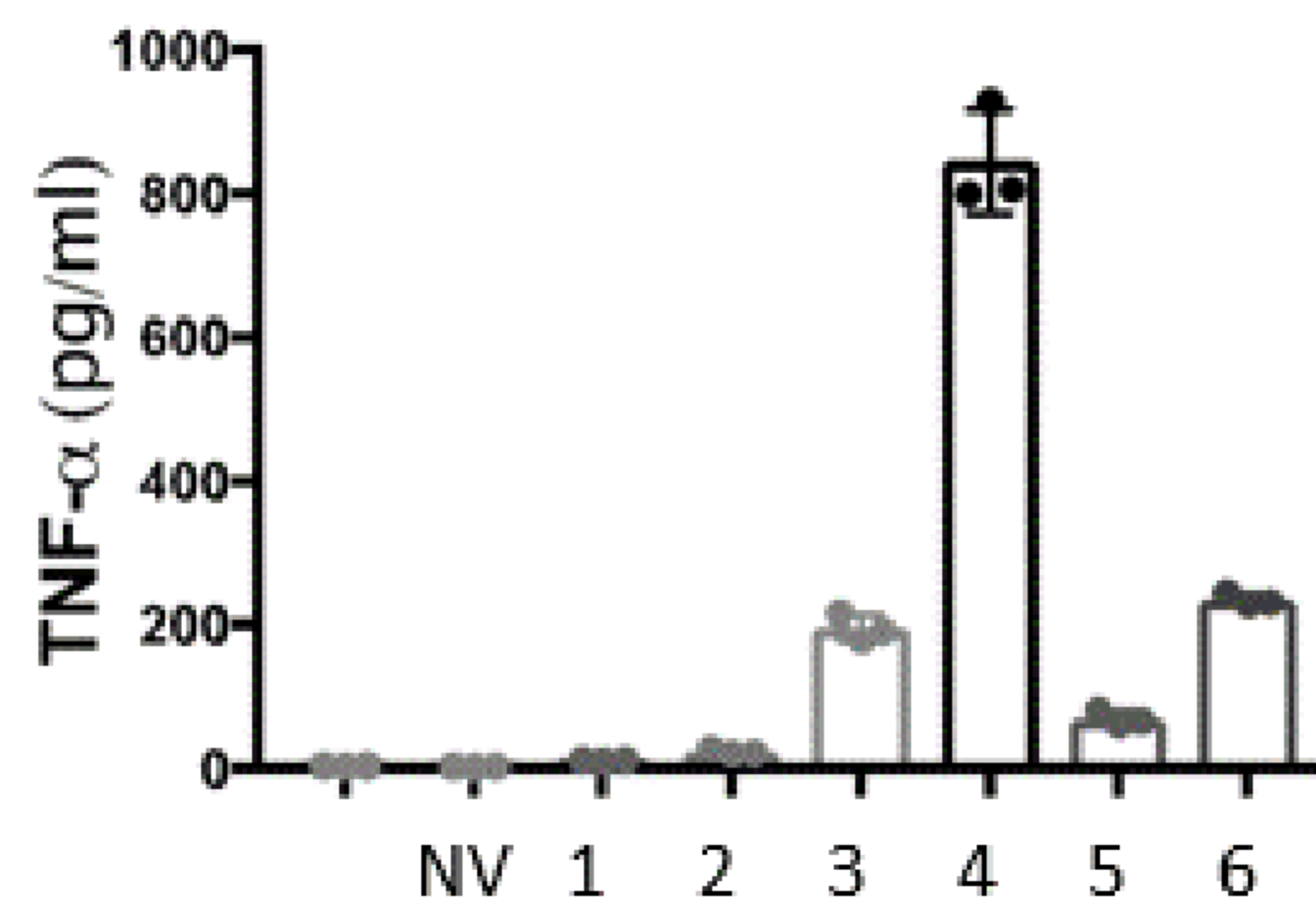
【圖 37E】

IL-2



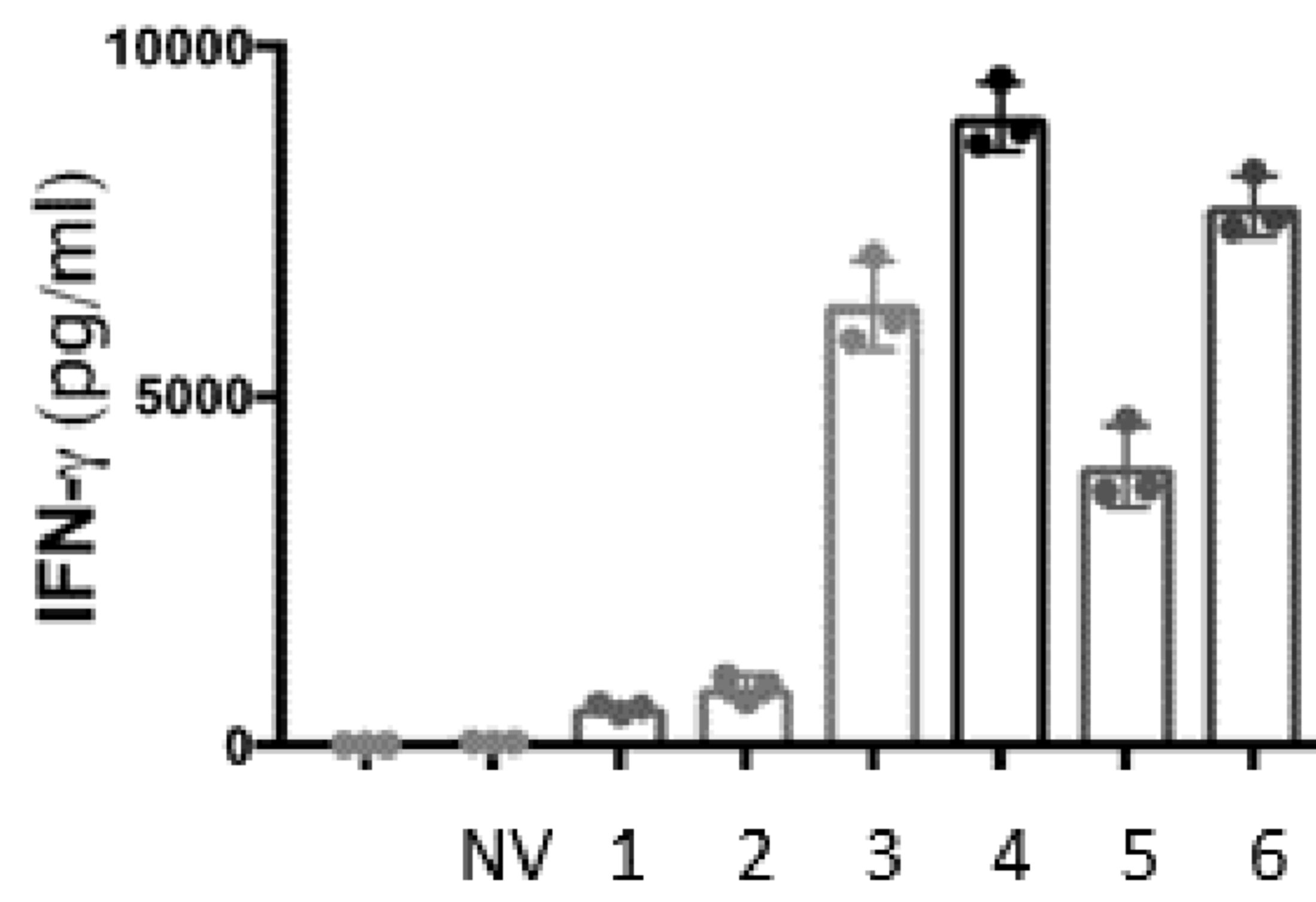
【圖 37F】

TNF- α



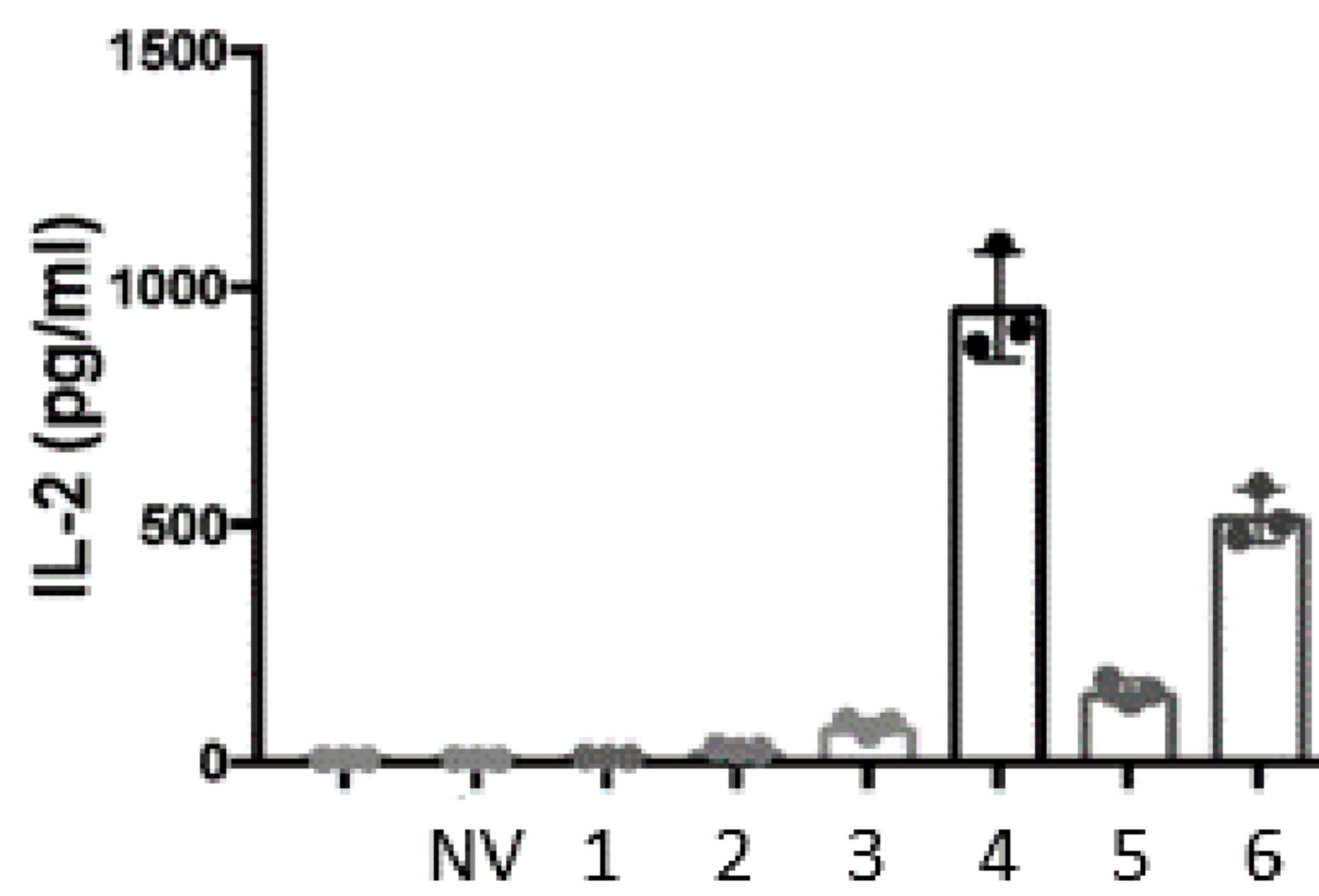
【圖 38A】

IFN- γ



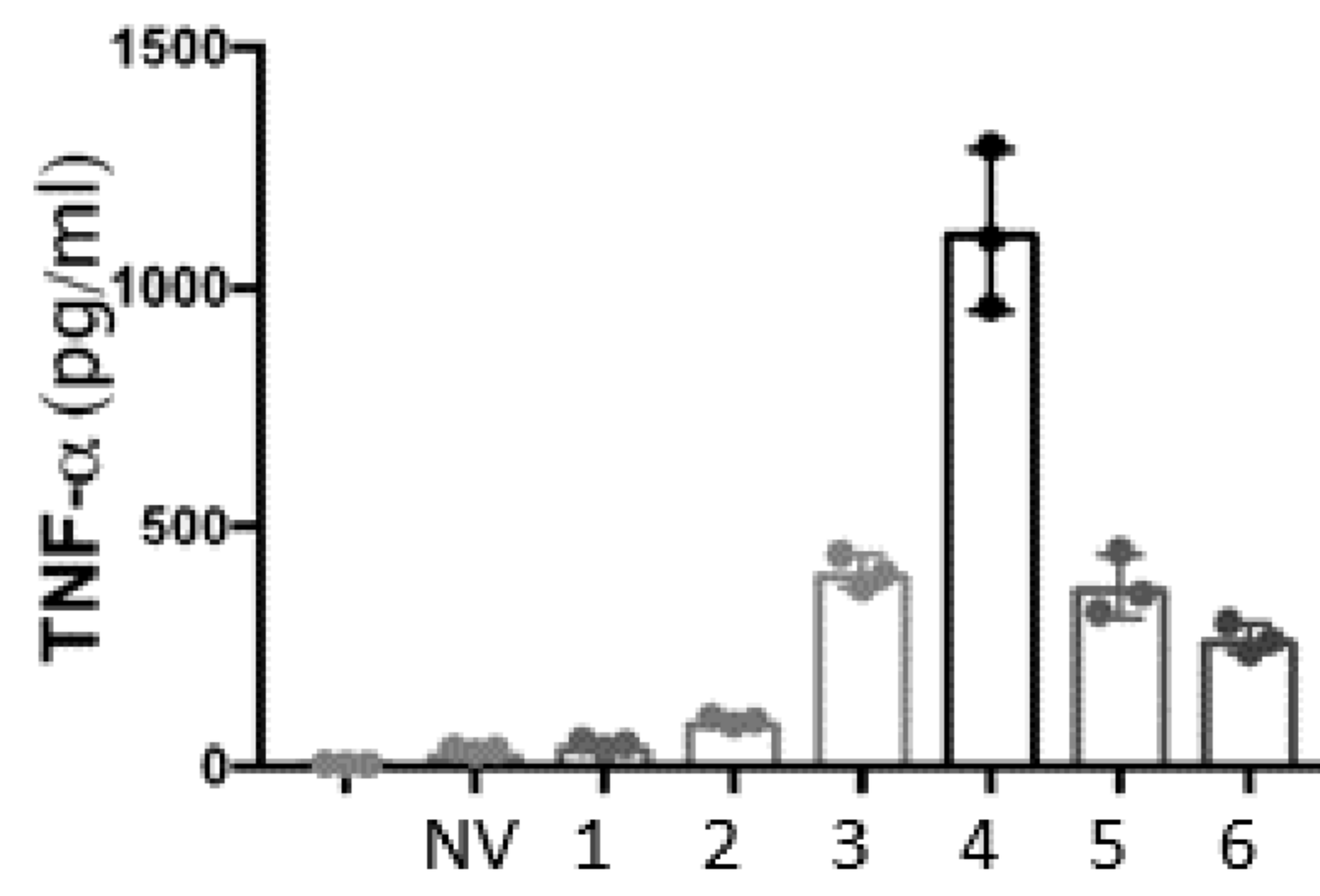
【圖 38B】

IL-2



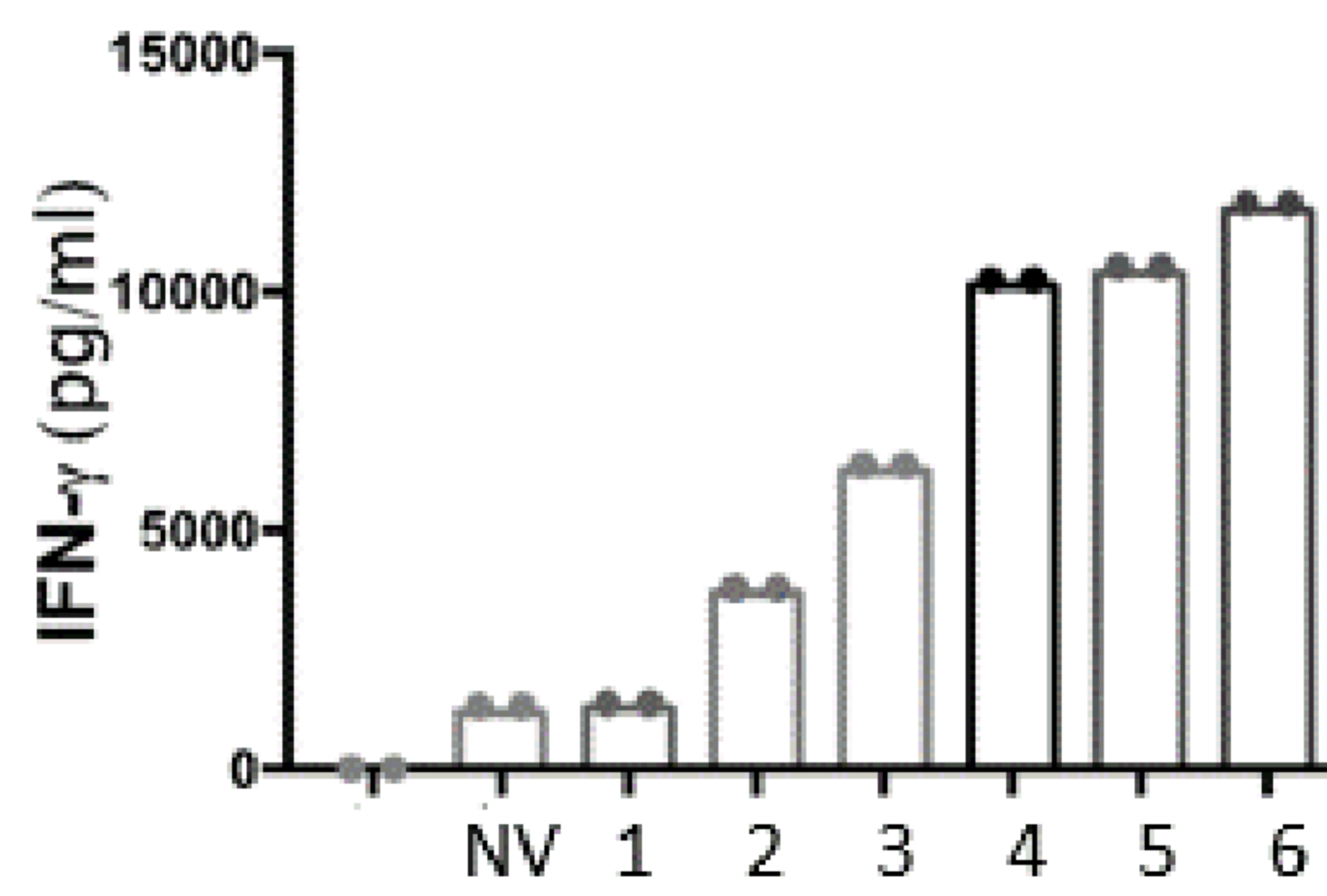
【圖 38C】

TNF- α



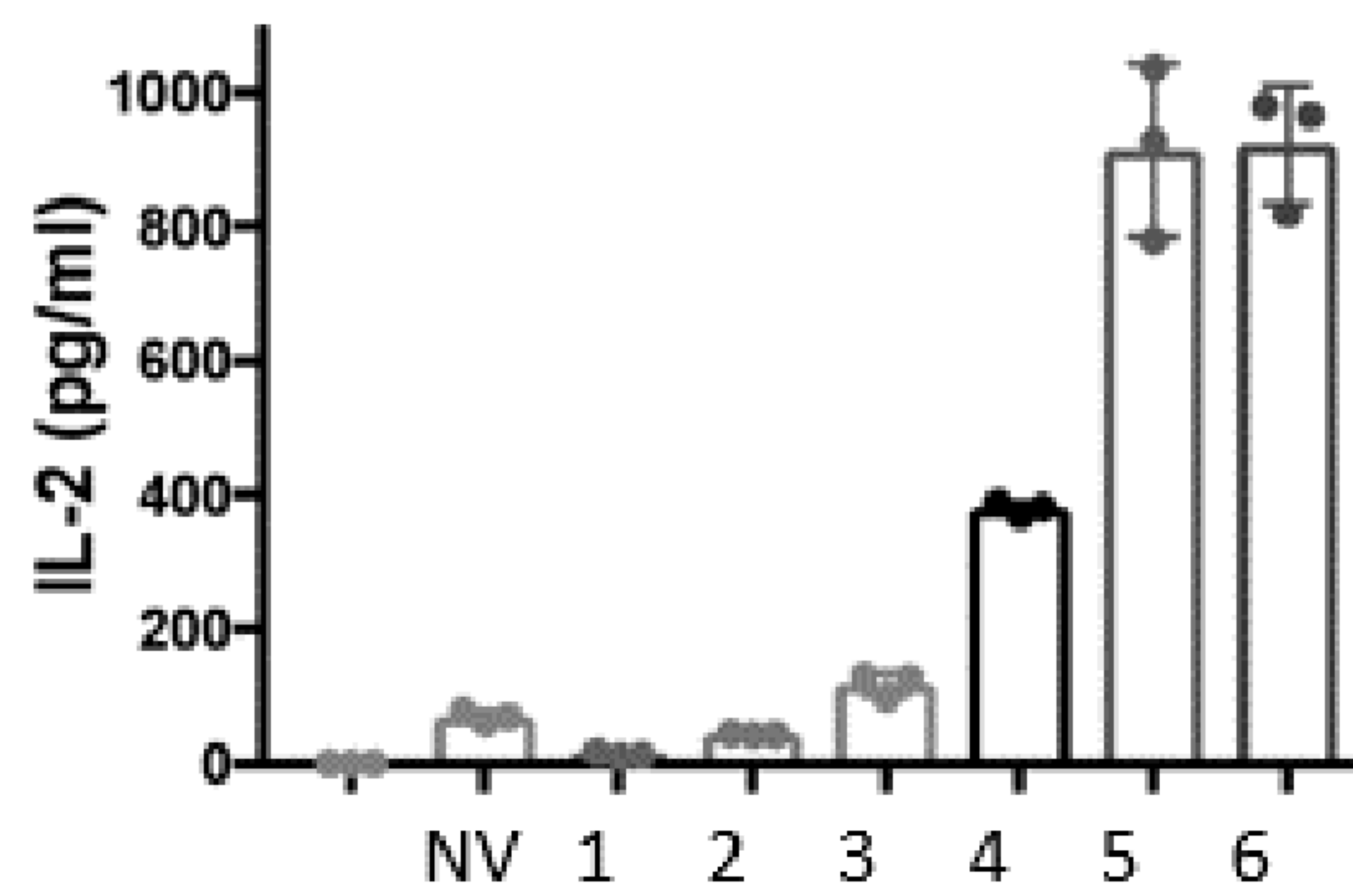
【圖 38D】

IFN- γ

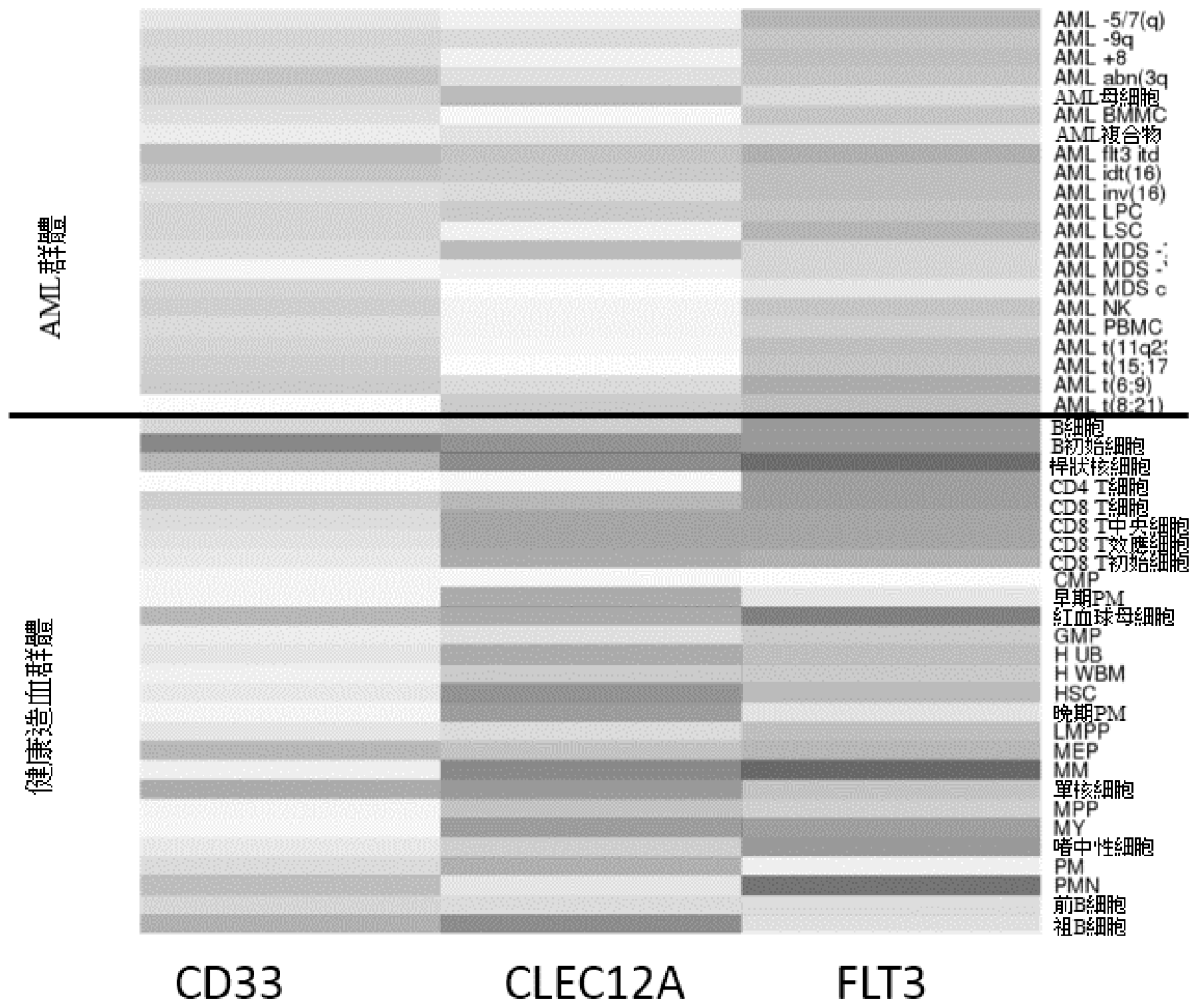
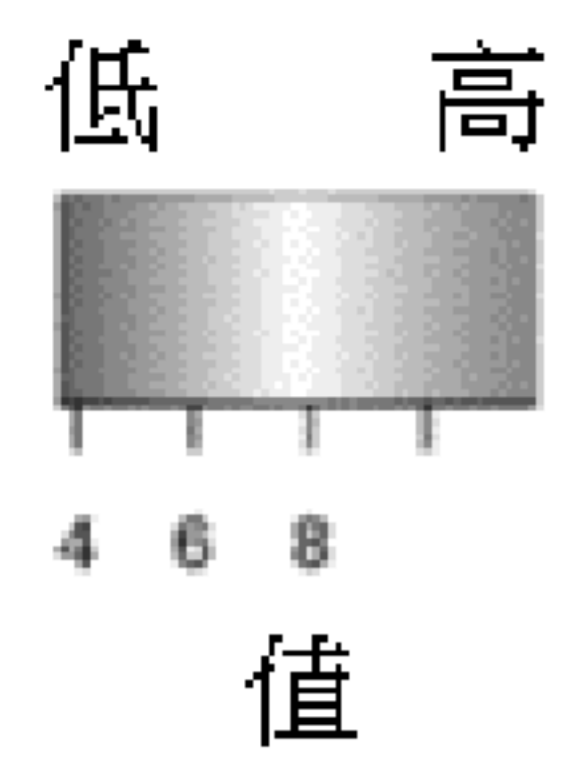


【圖 38E】

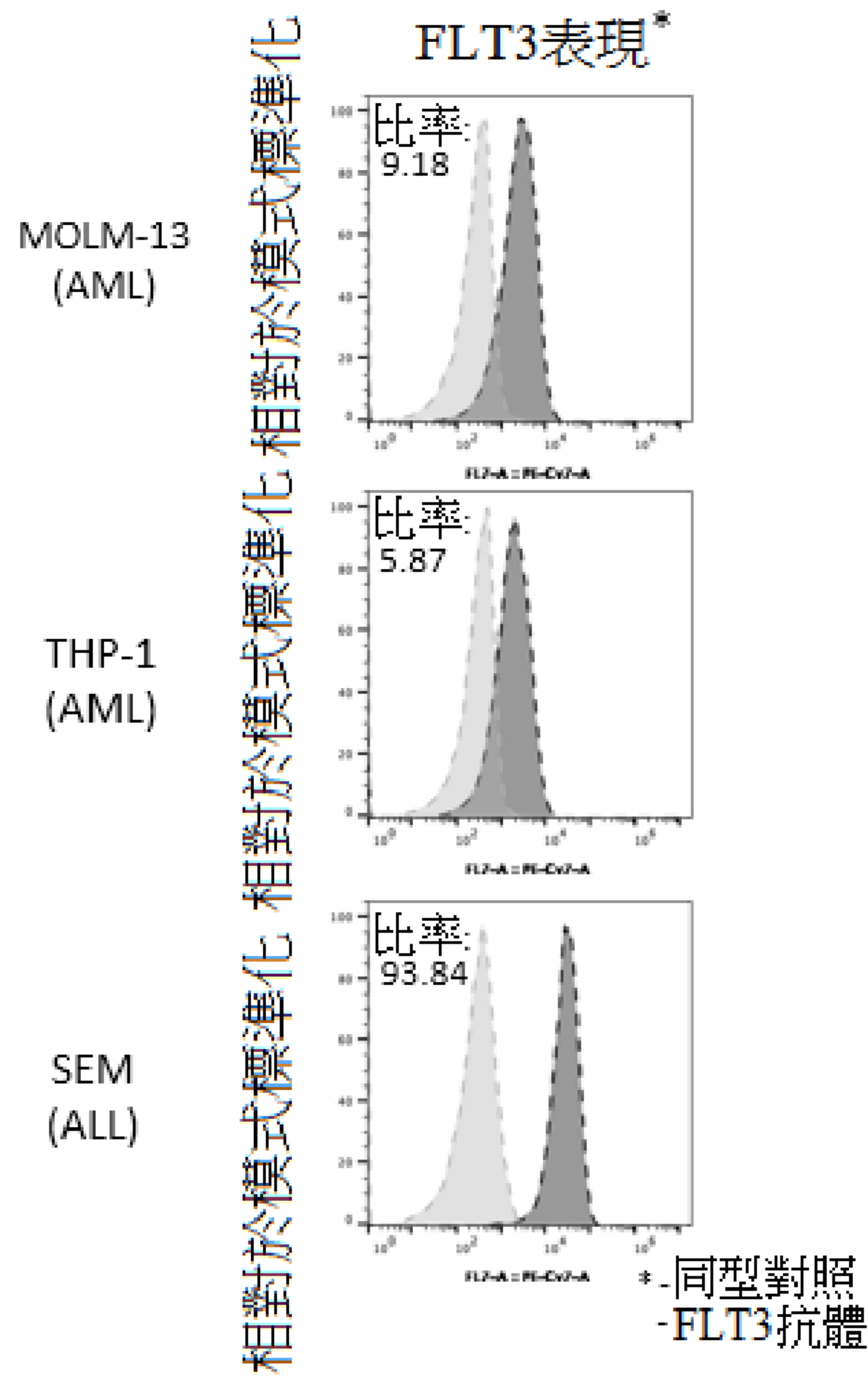
IL-2



【圖 38F】

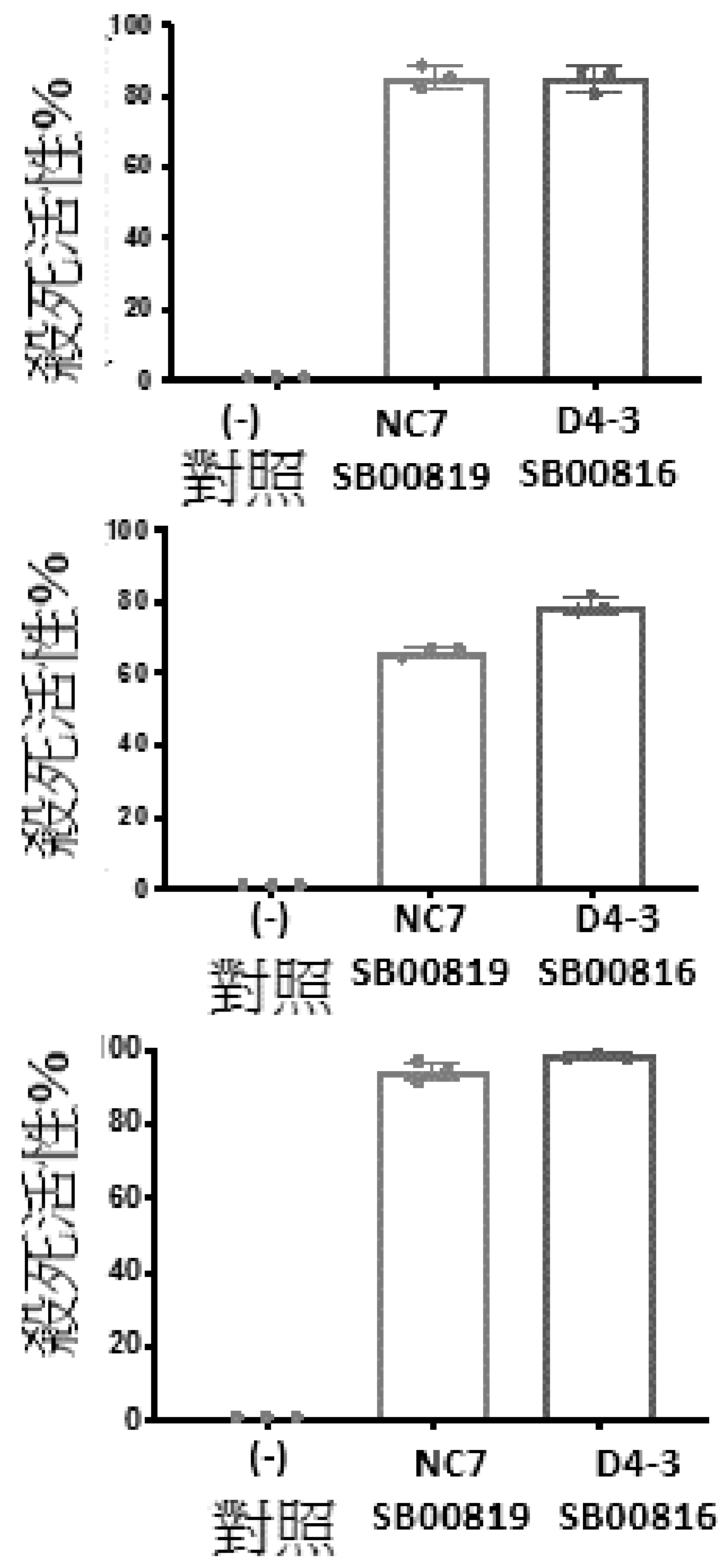


【圖 39】



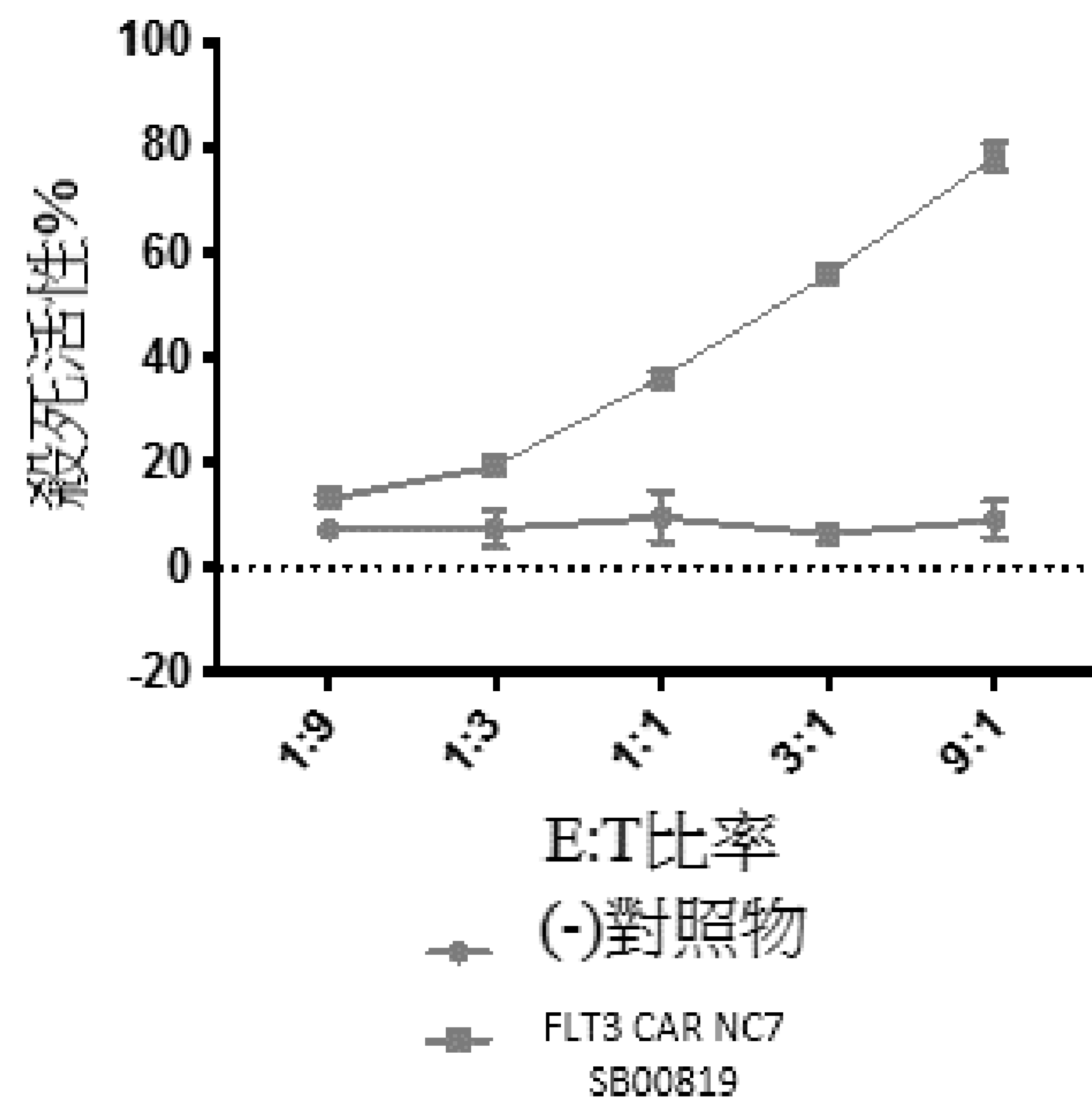
【圖 40A】

細胞毒性分析



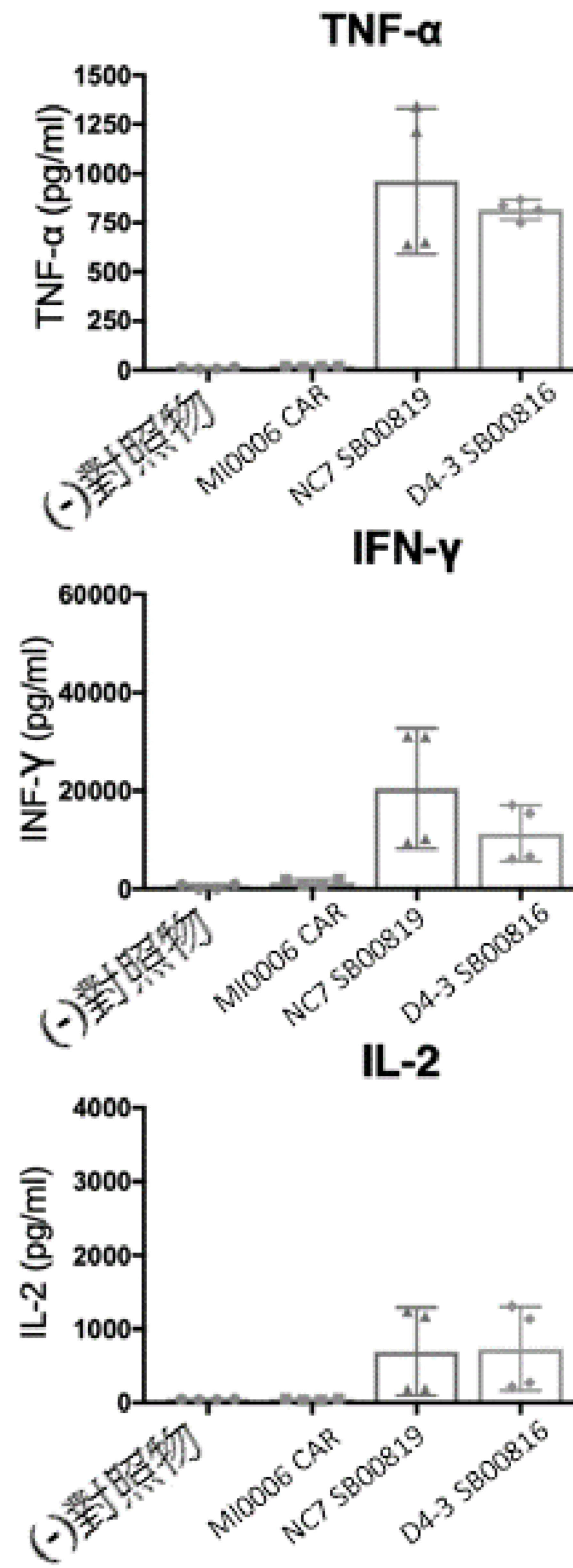
【圖 40B】

CAR T細胞劑量反應MOLM-13 AML細胞



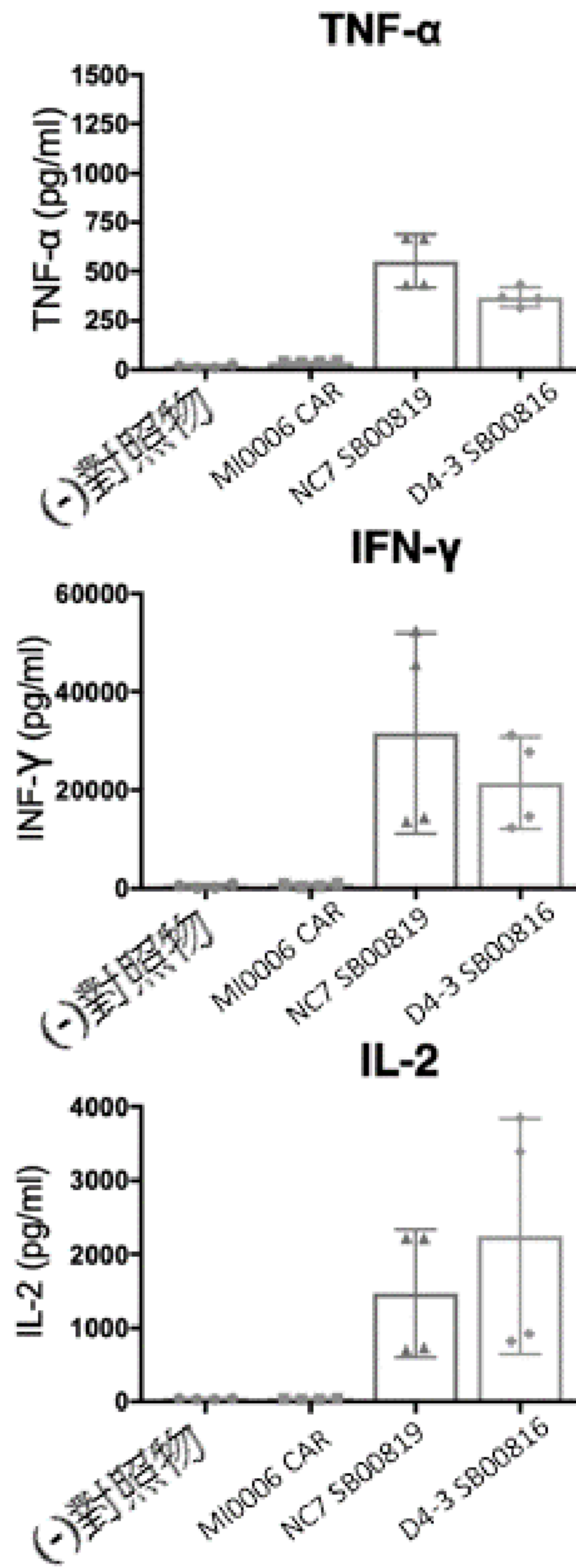
【圖 40C】

Molm 14

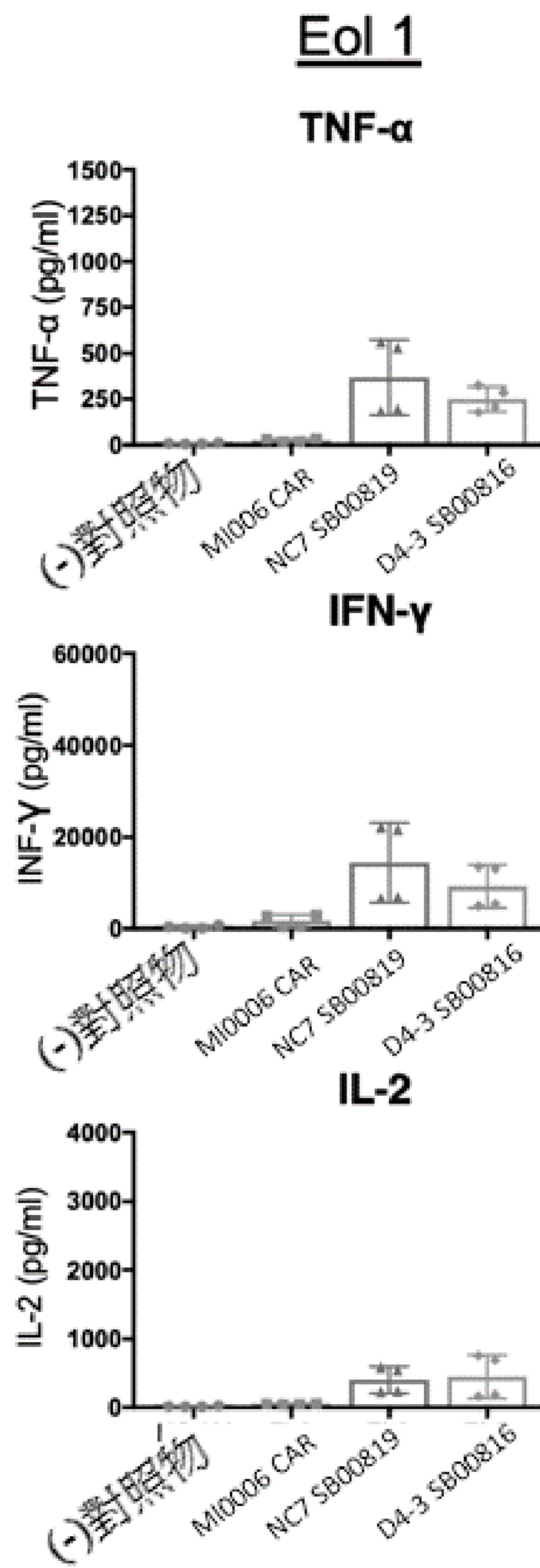


【圖 41A】

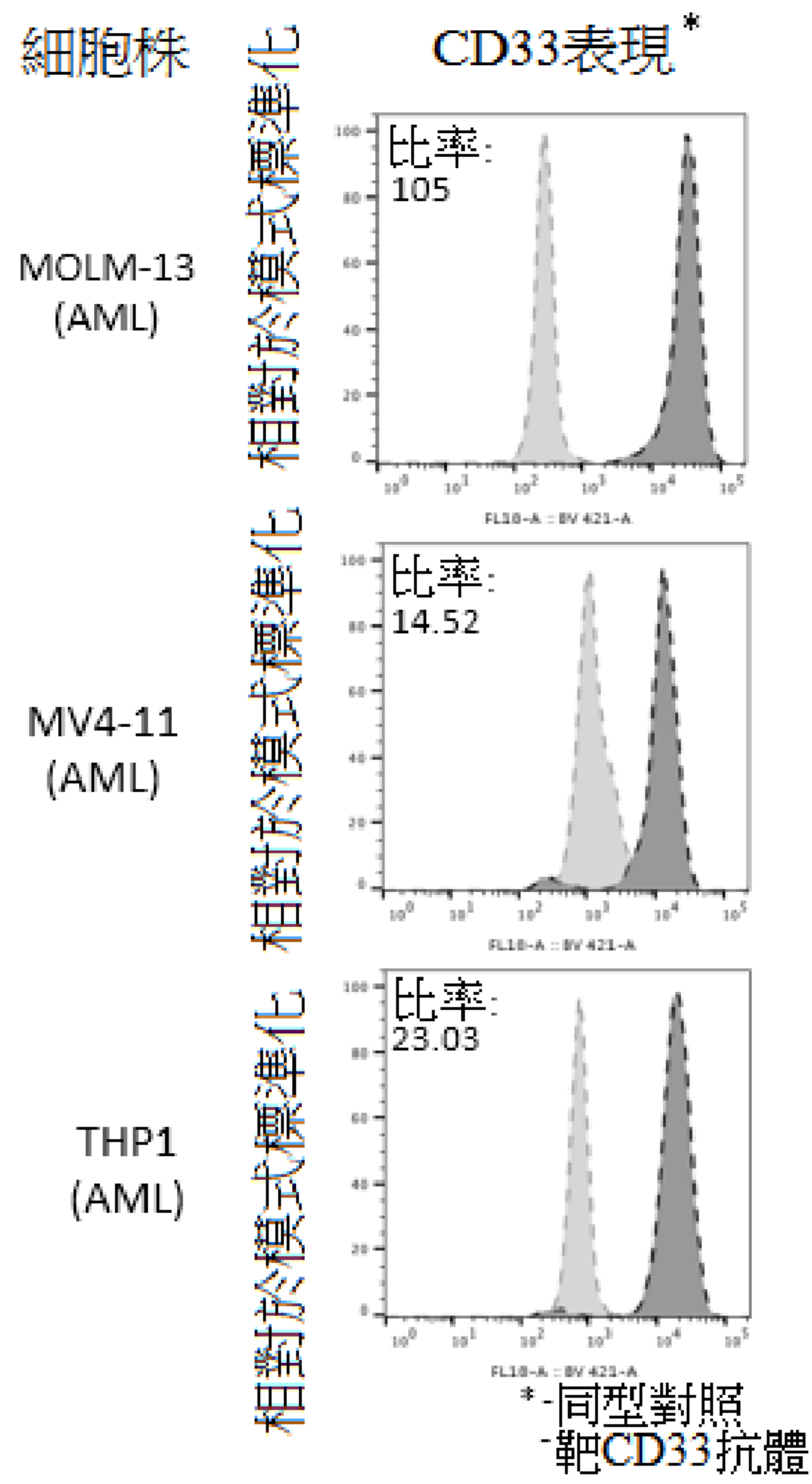
Molm 13



【圖 41B】

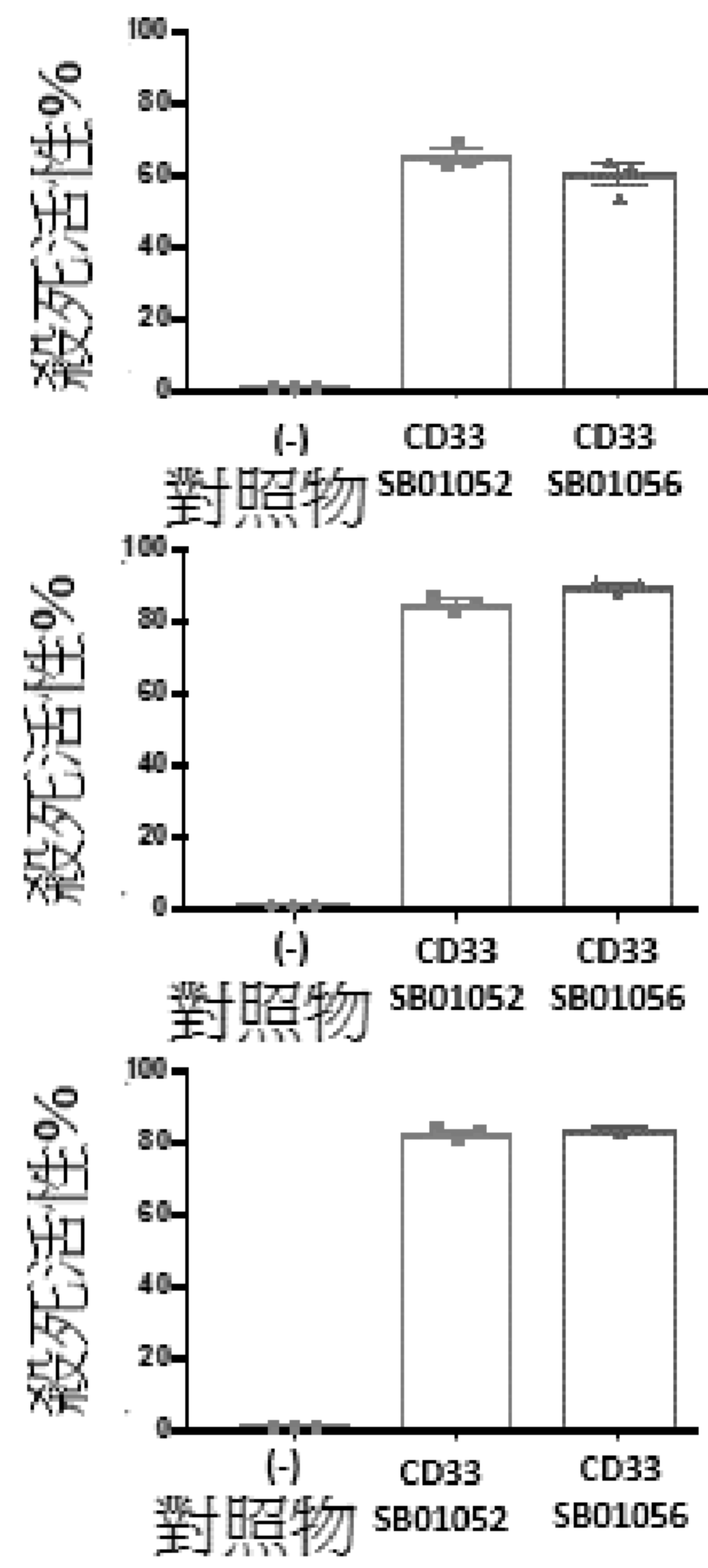


【圖 41C】



【圖 42A】

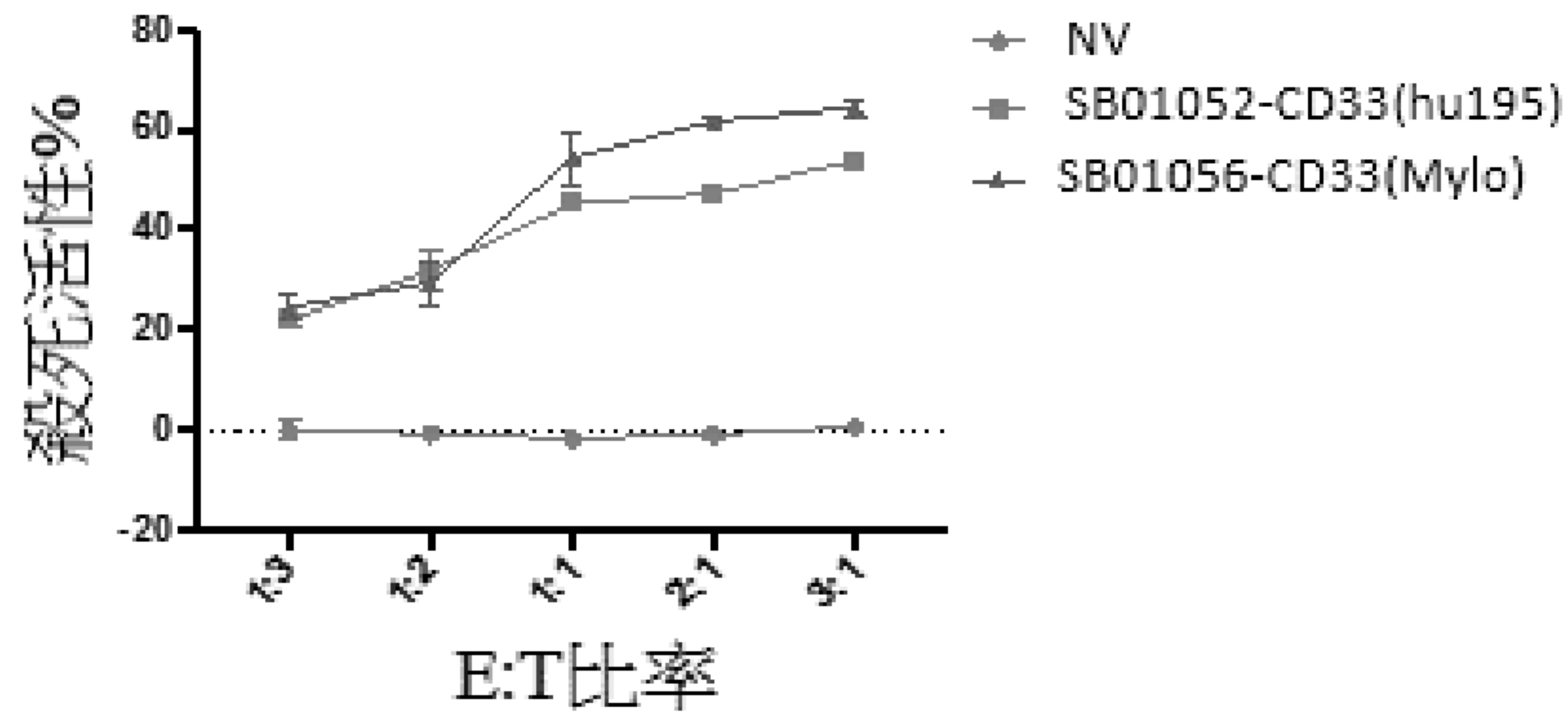
細胞毒性分析



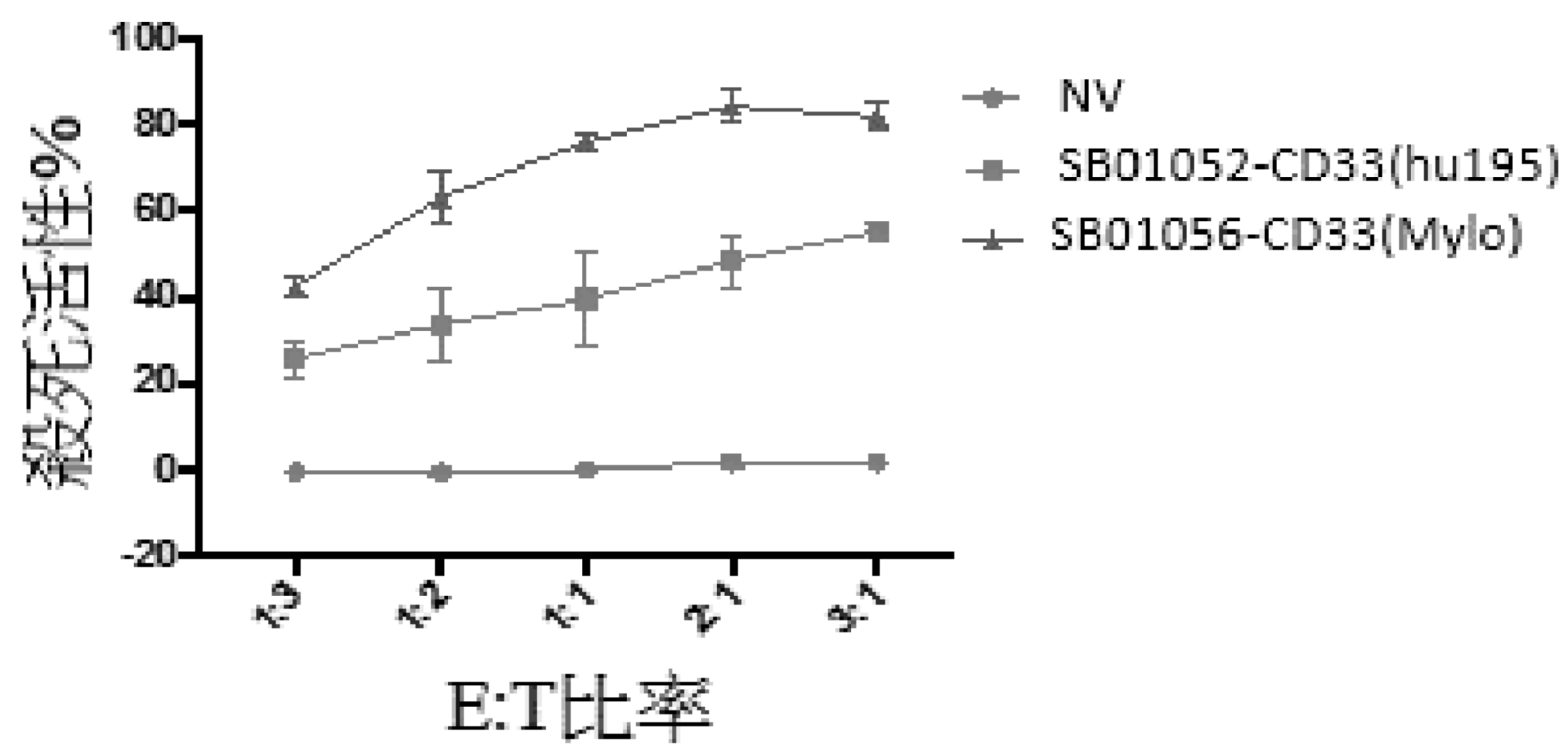
【圖 42B】

CD33 CAR T細胞劑量反應

MOLM-13細胞中之CAR T劑量反應與殺死%

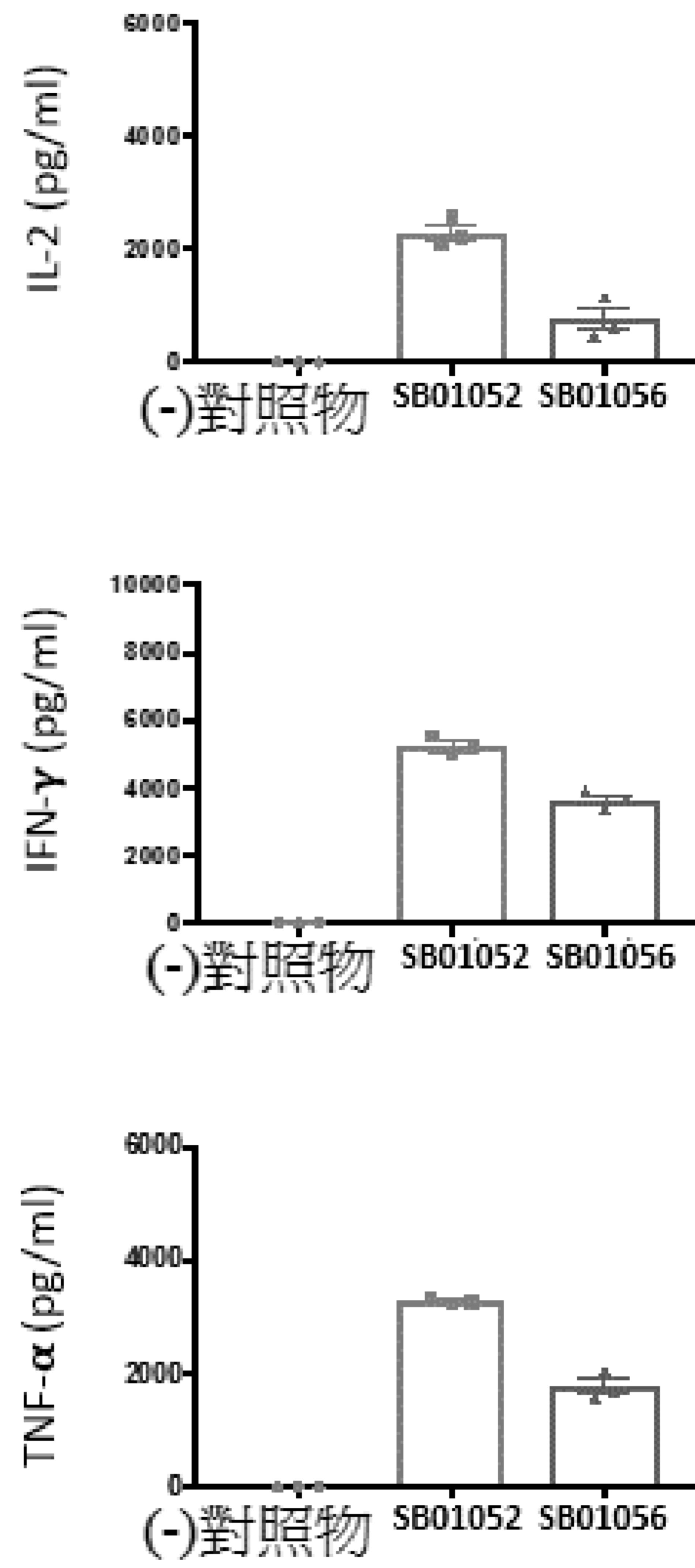


MV4-11細胞中之CAR T劑量反應與殺死%

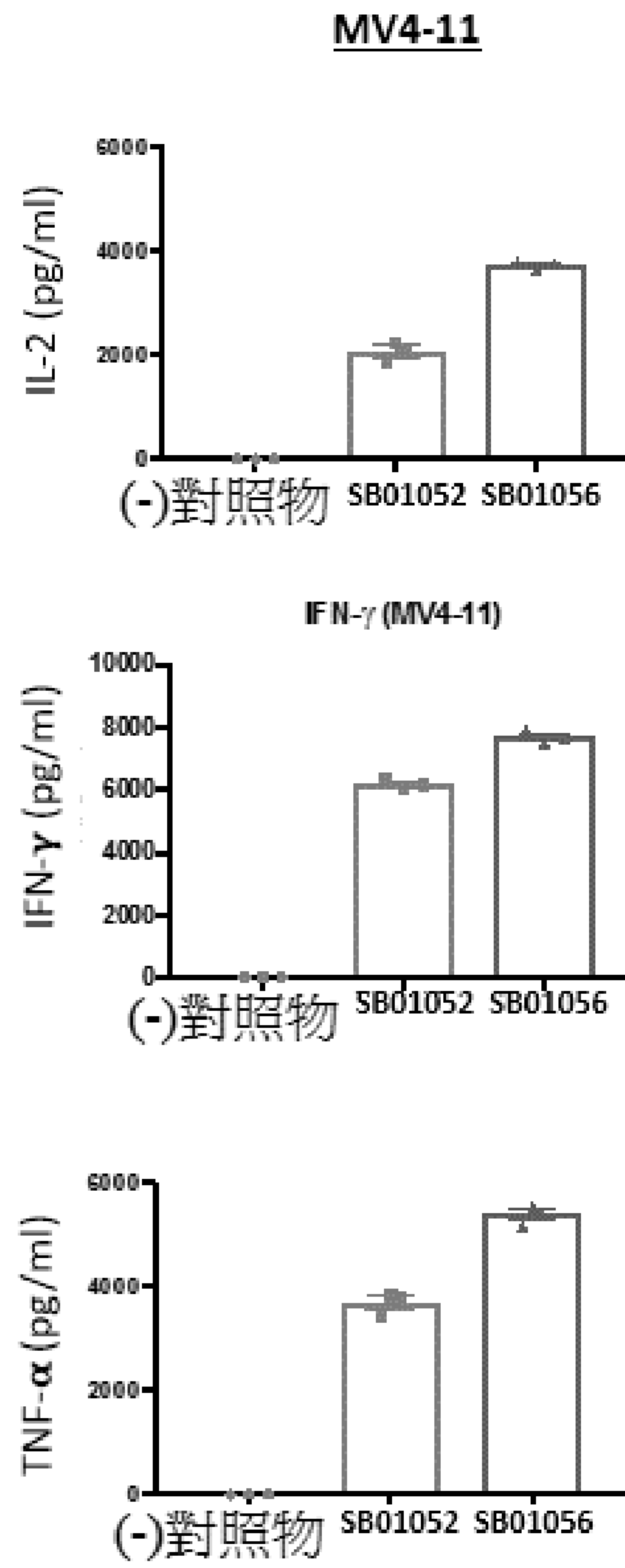


【圖 42C】

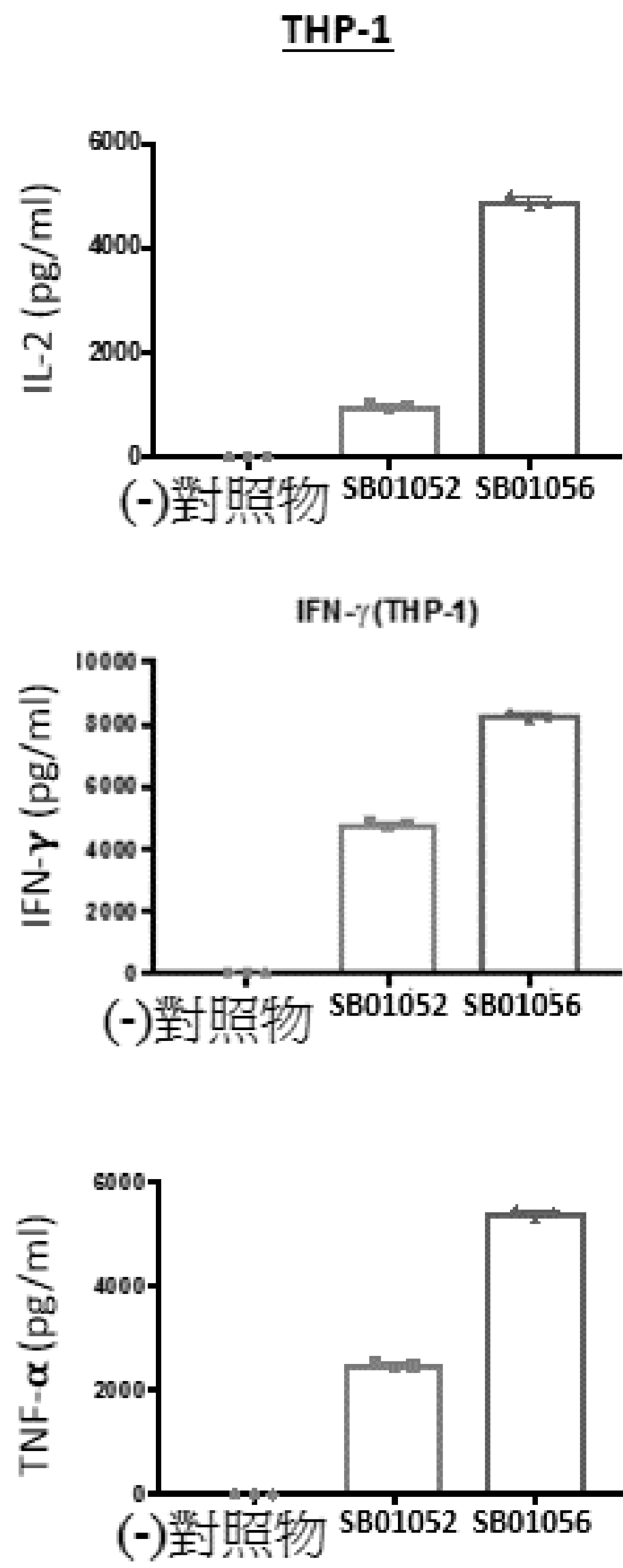
MOLM-13



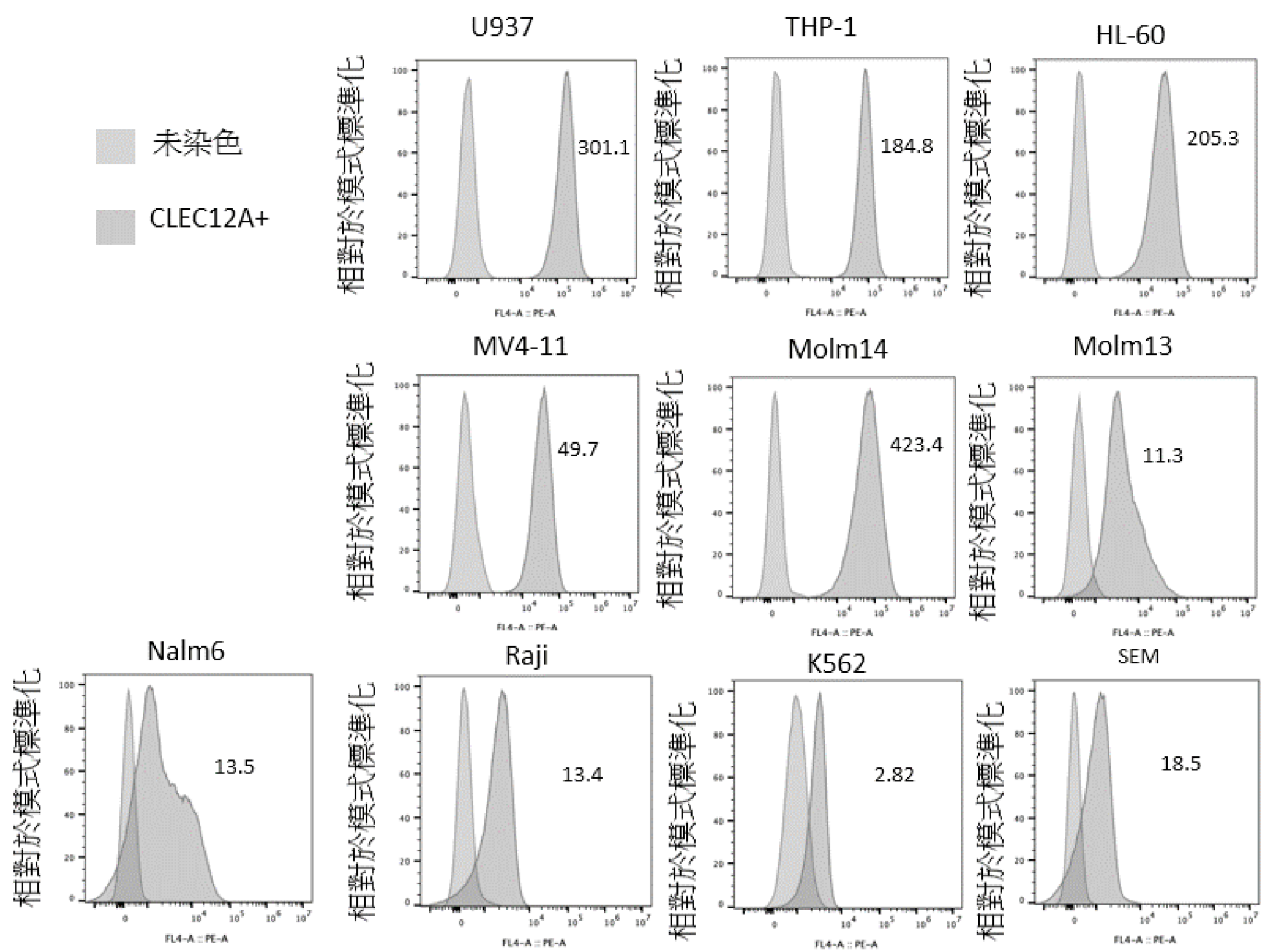
【圖 43A】



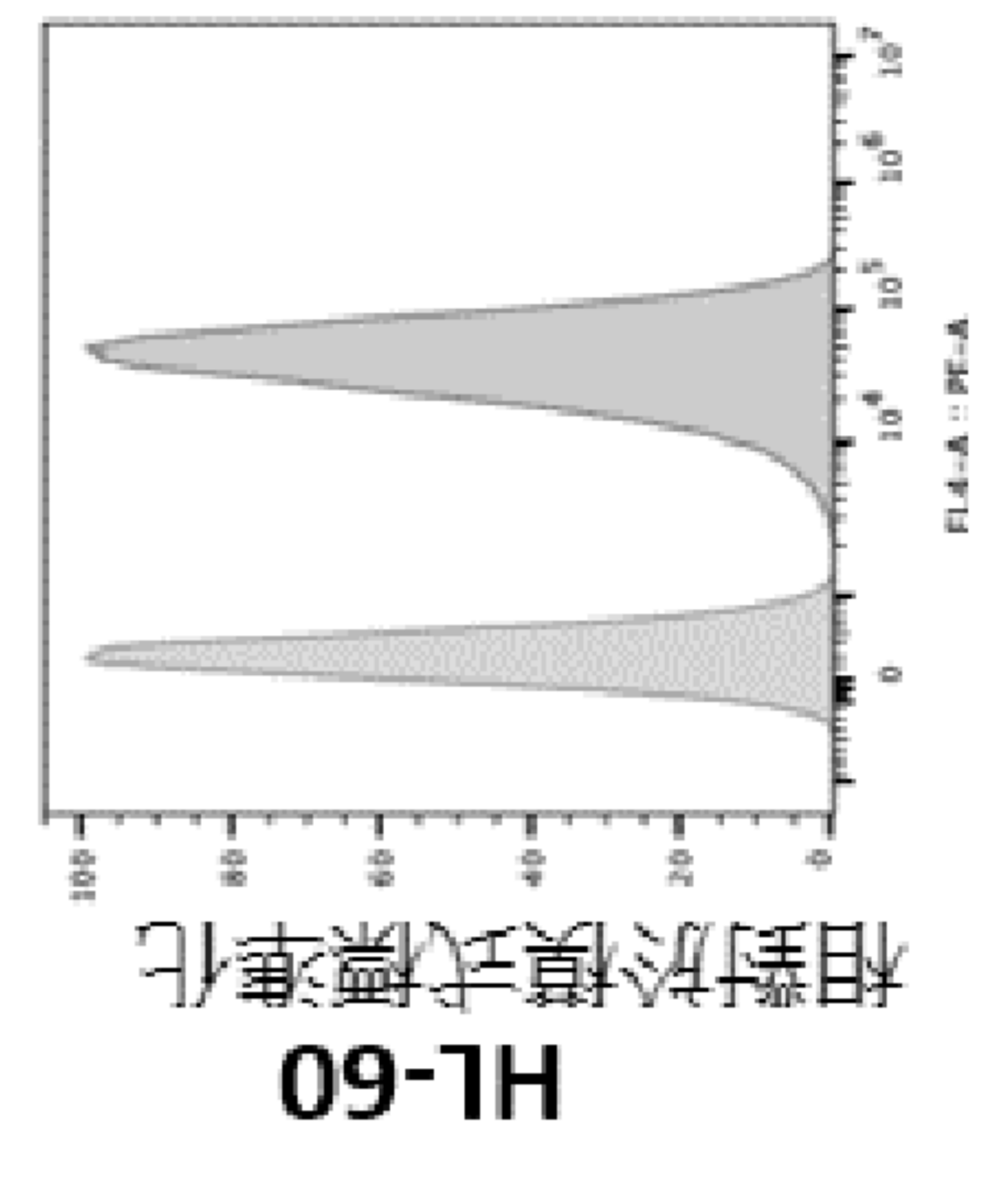
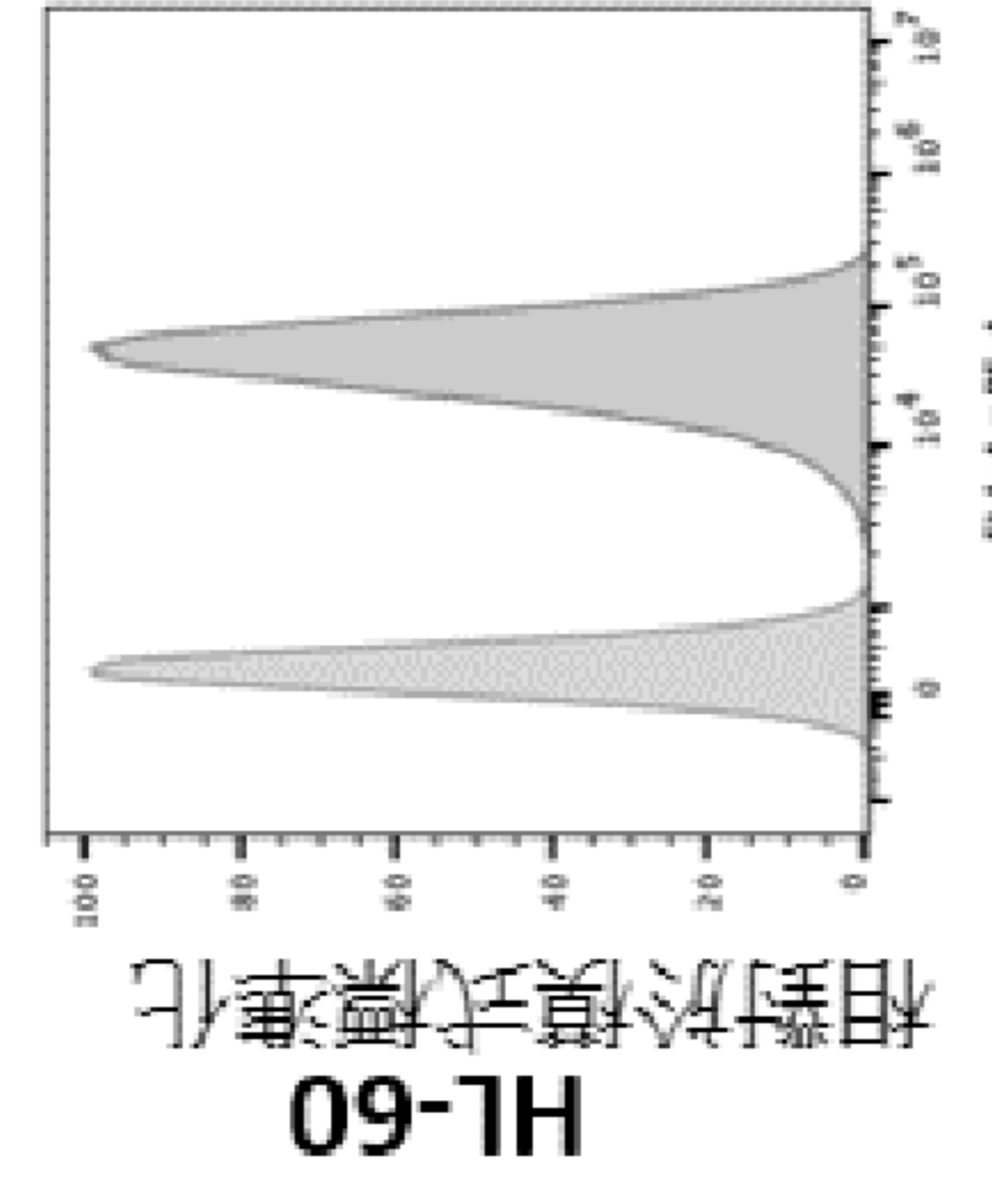
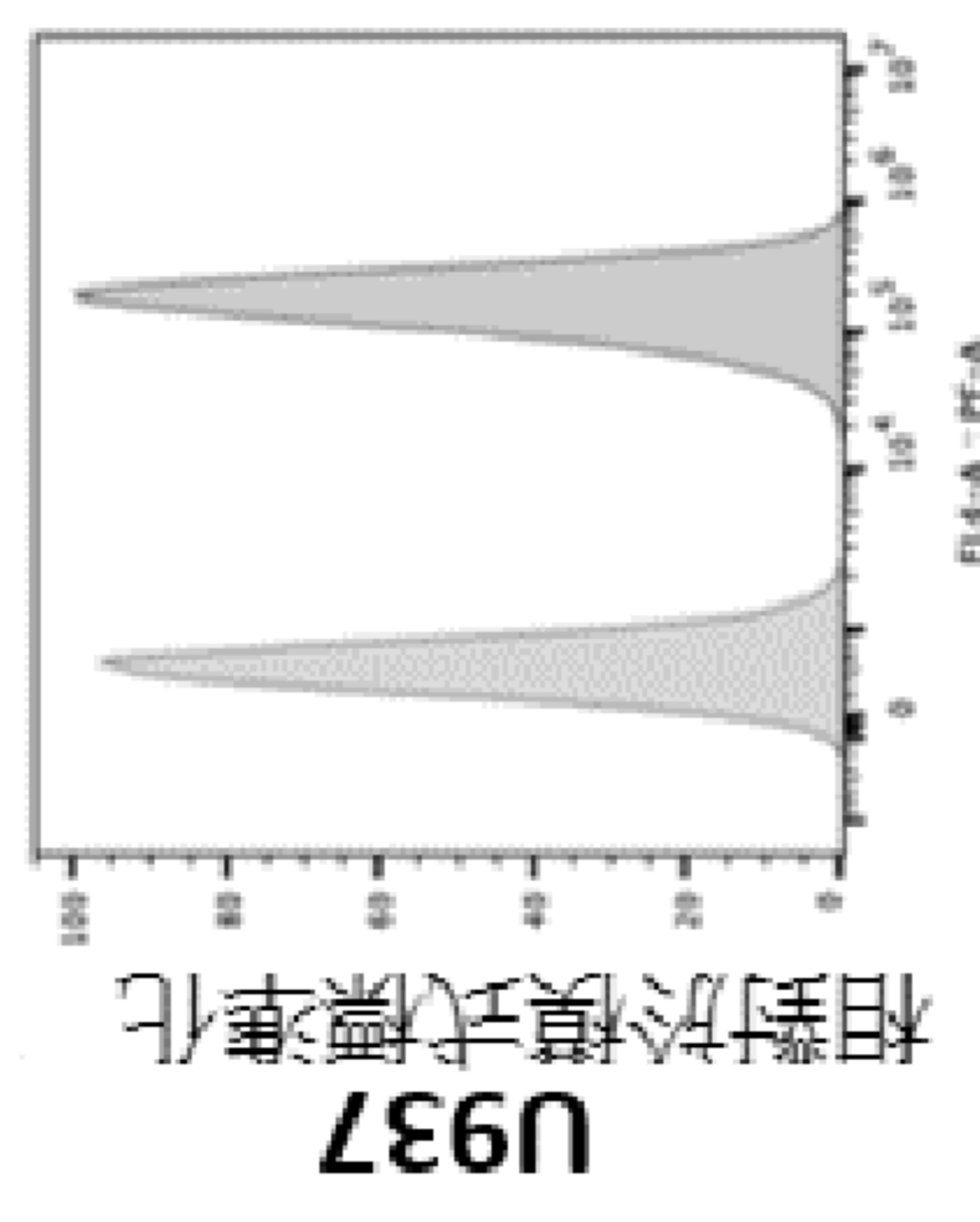
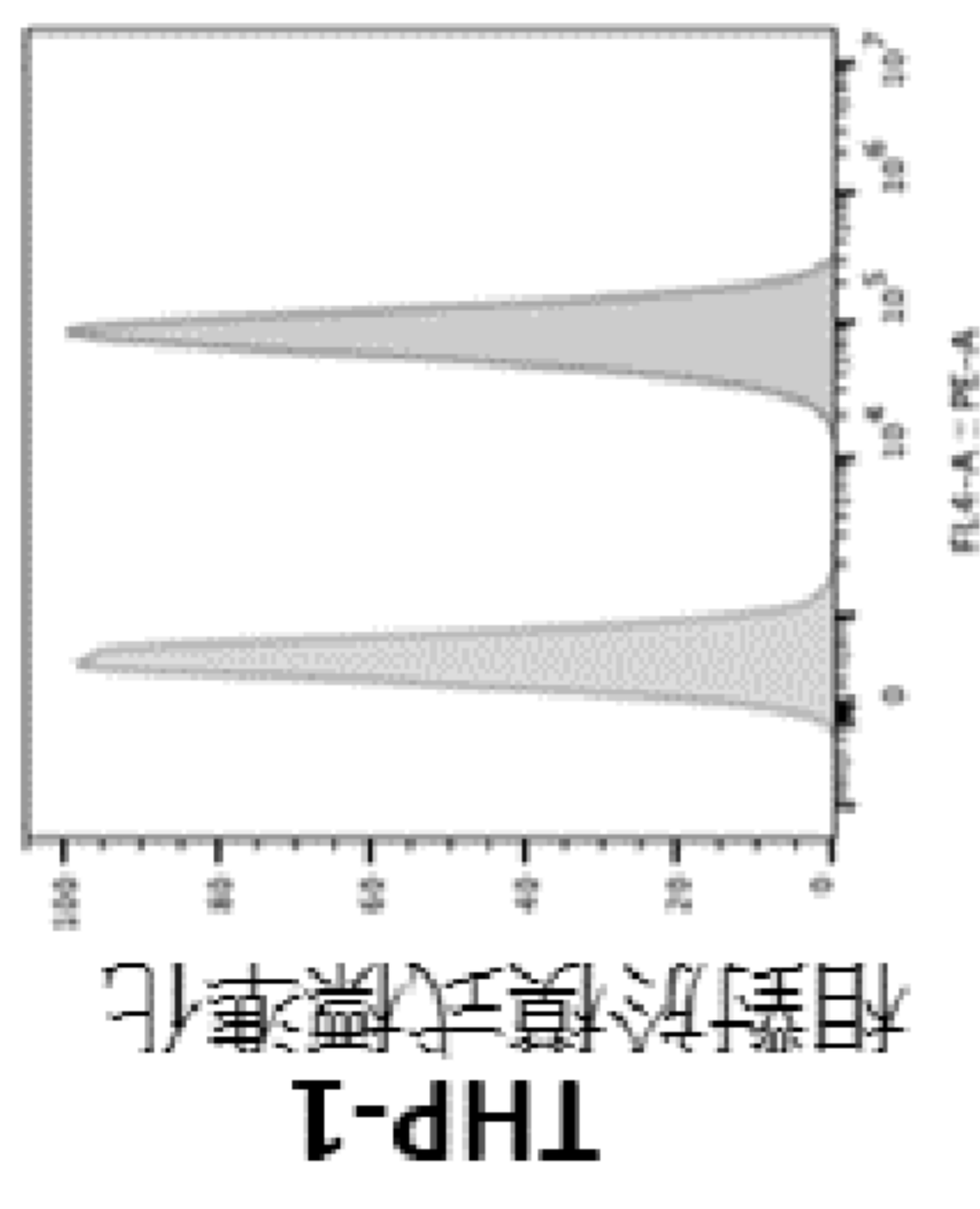
【圖 43B】



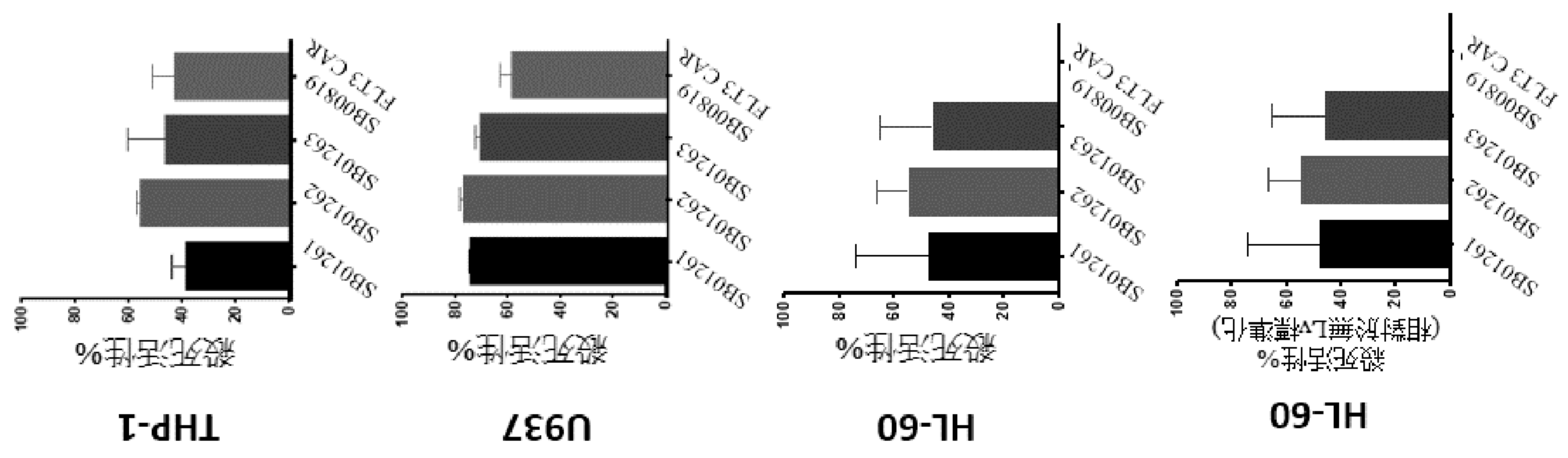
【圖 43C】



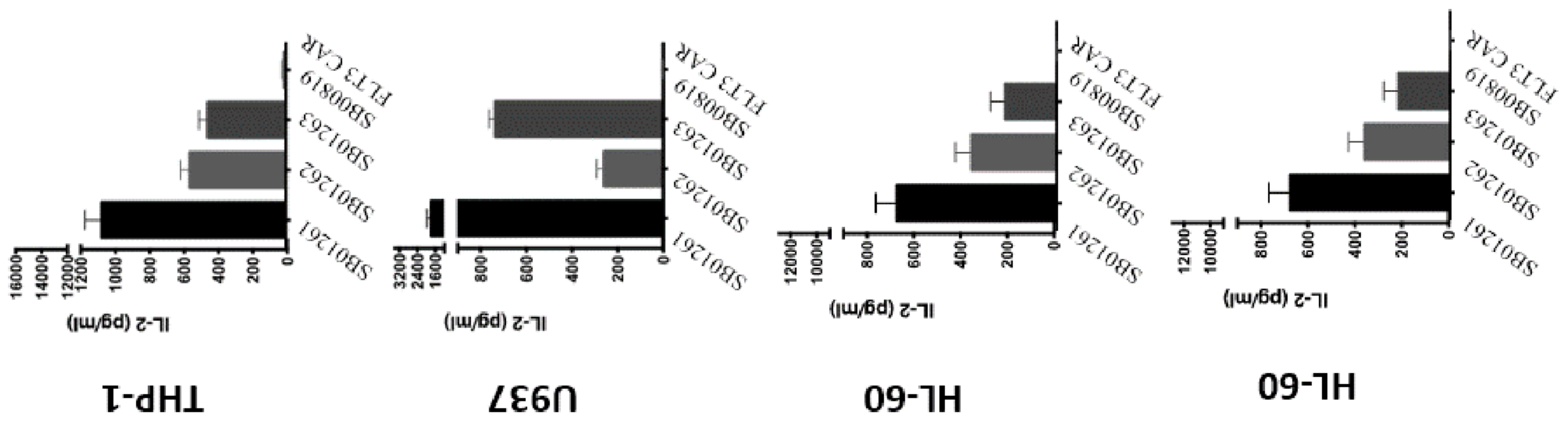
【圖 44】



【圖 45A】

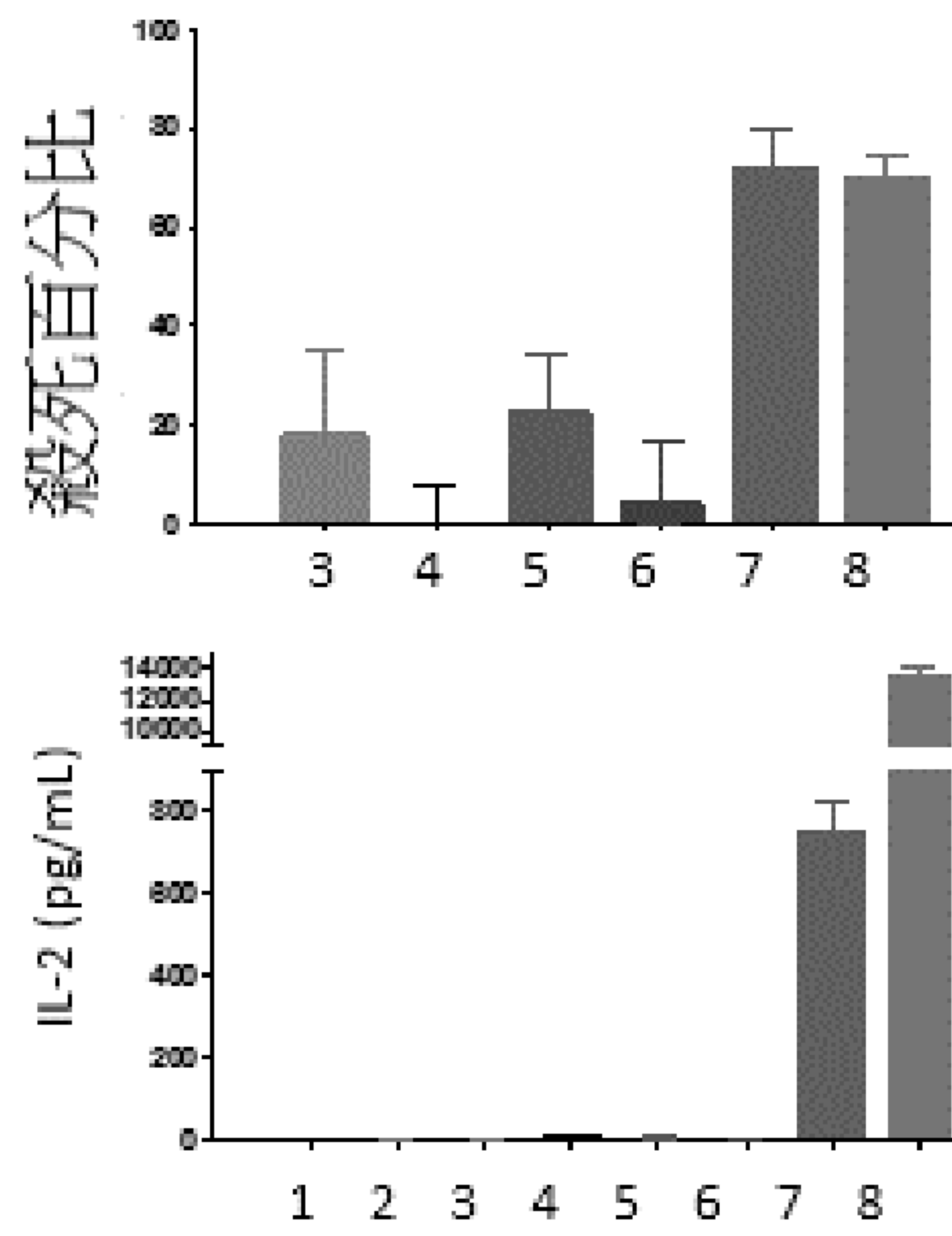


【圖 45B】



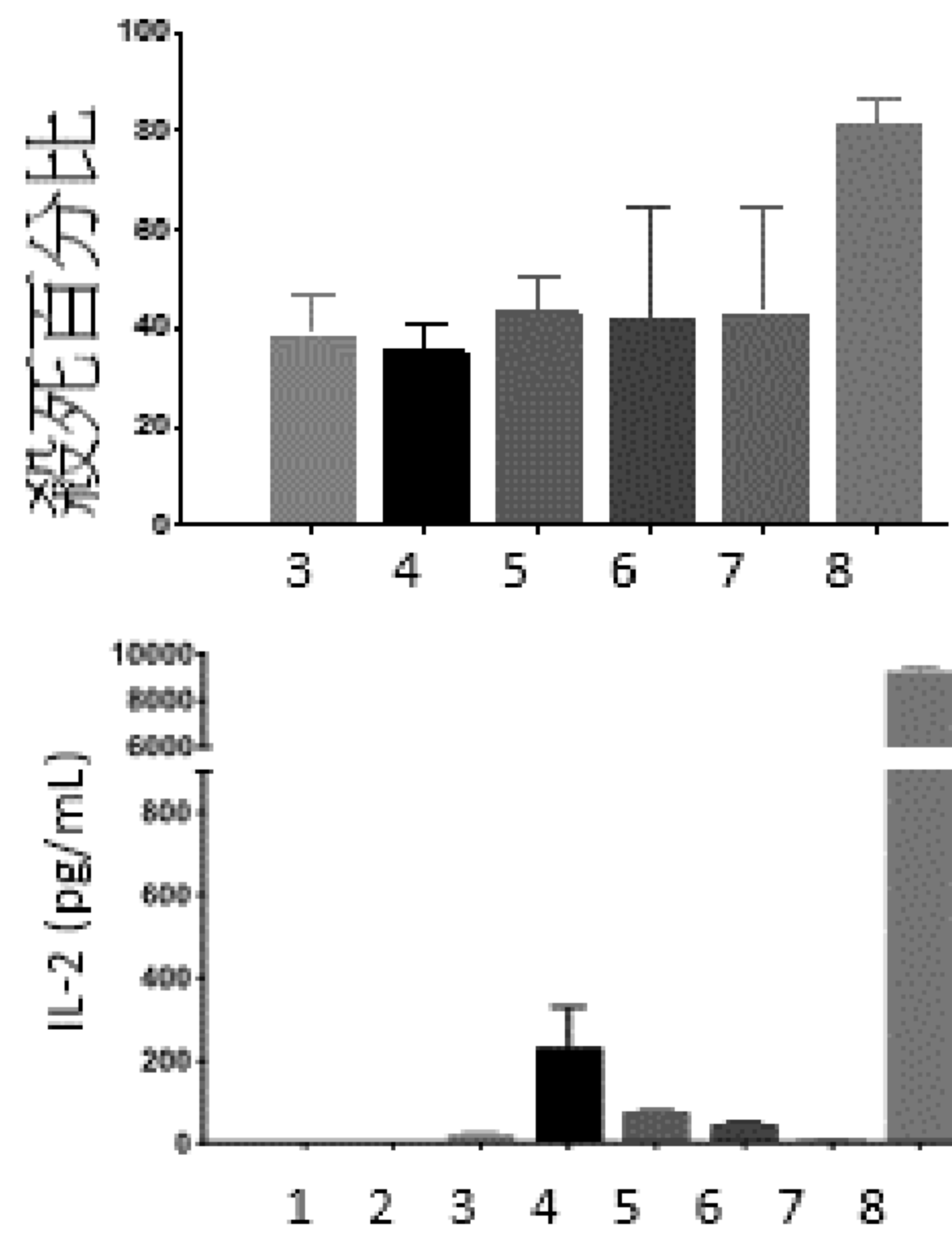
【圖 45C】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



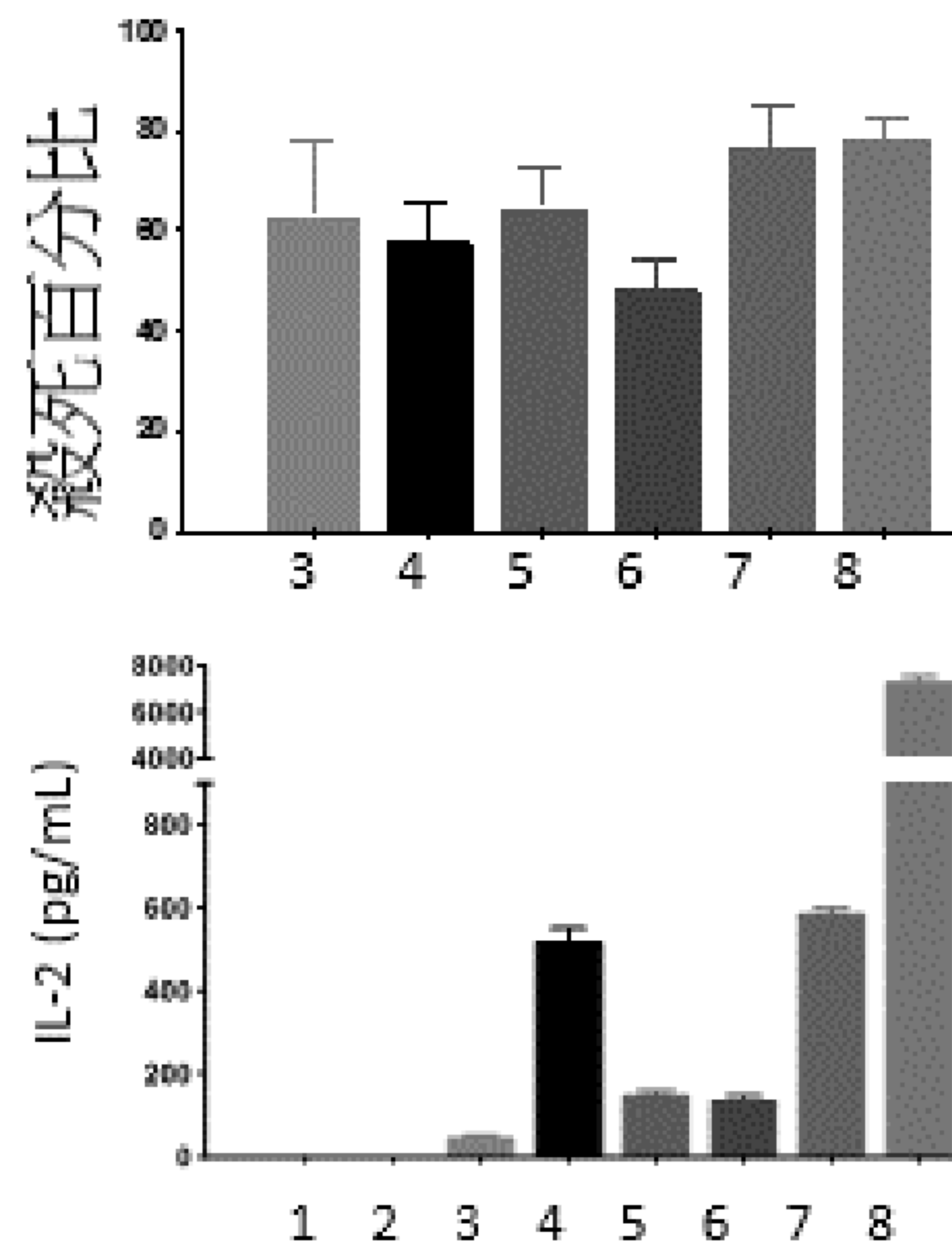
【圖 46A】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



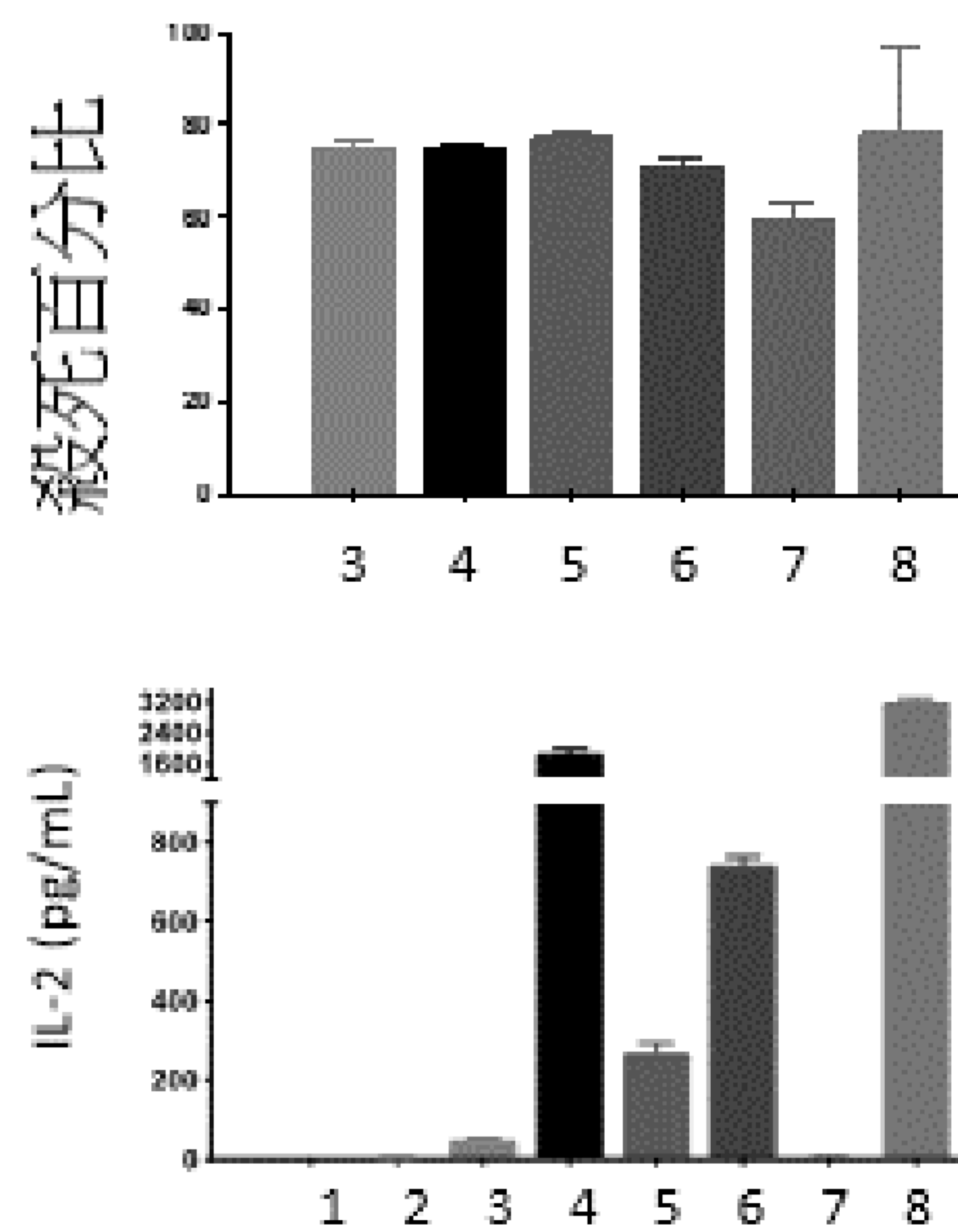
【圖 46B】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



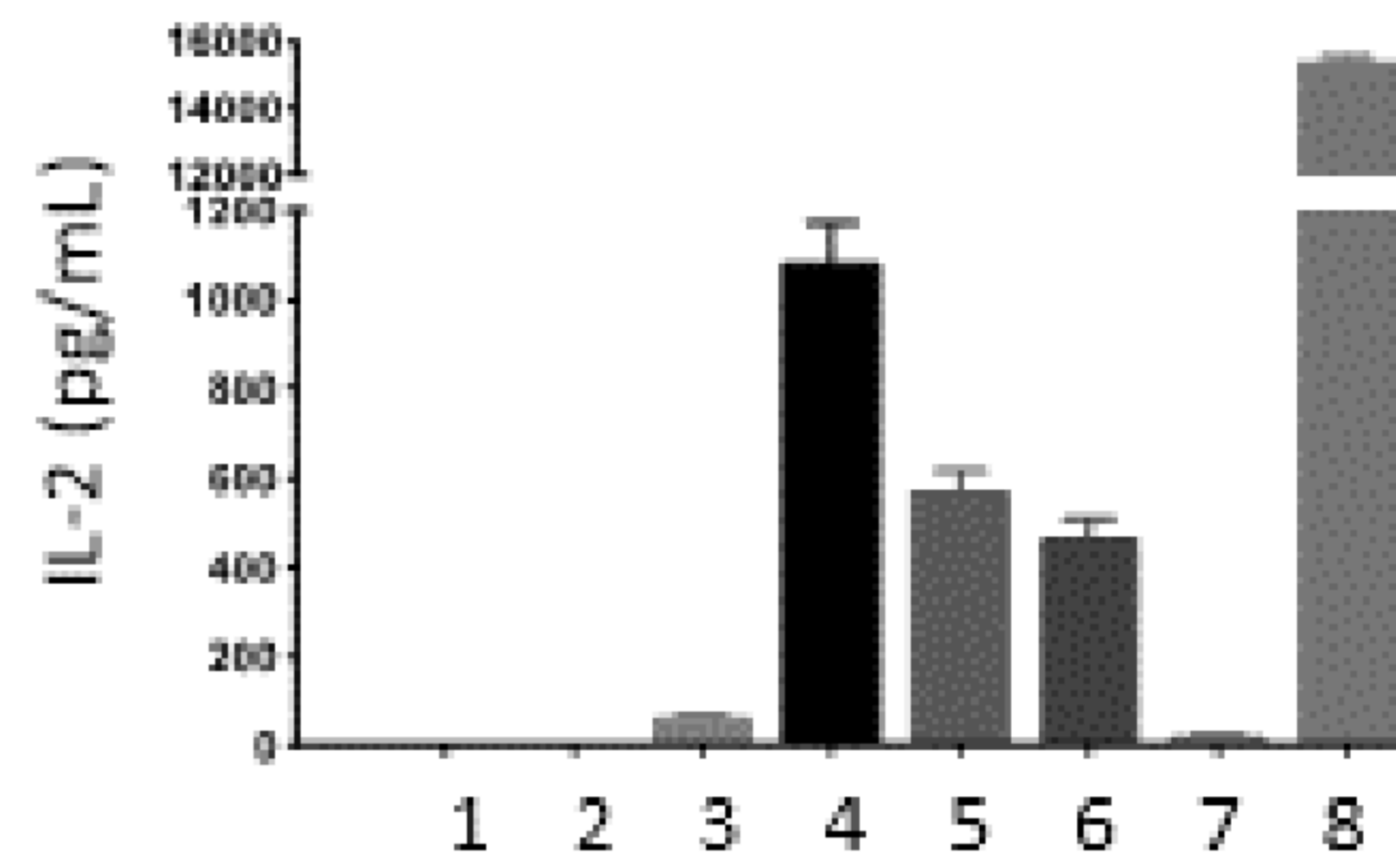
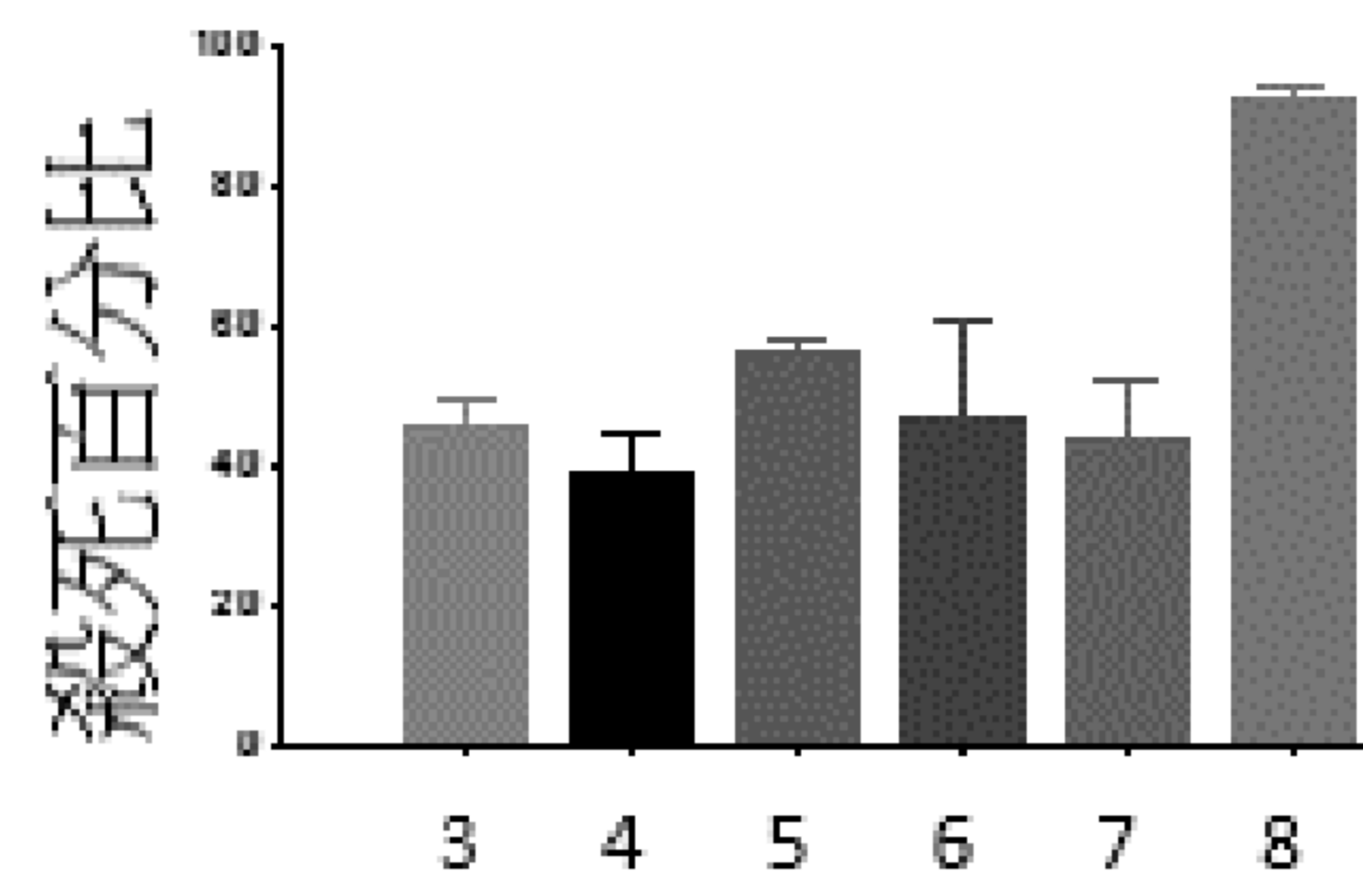
【圖 46C】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



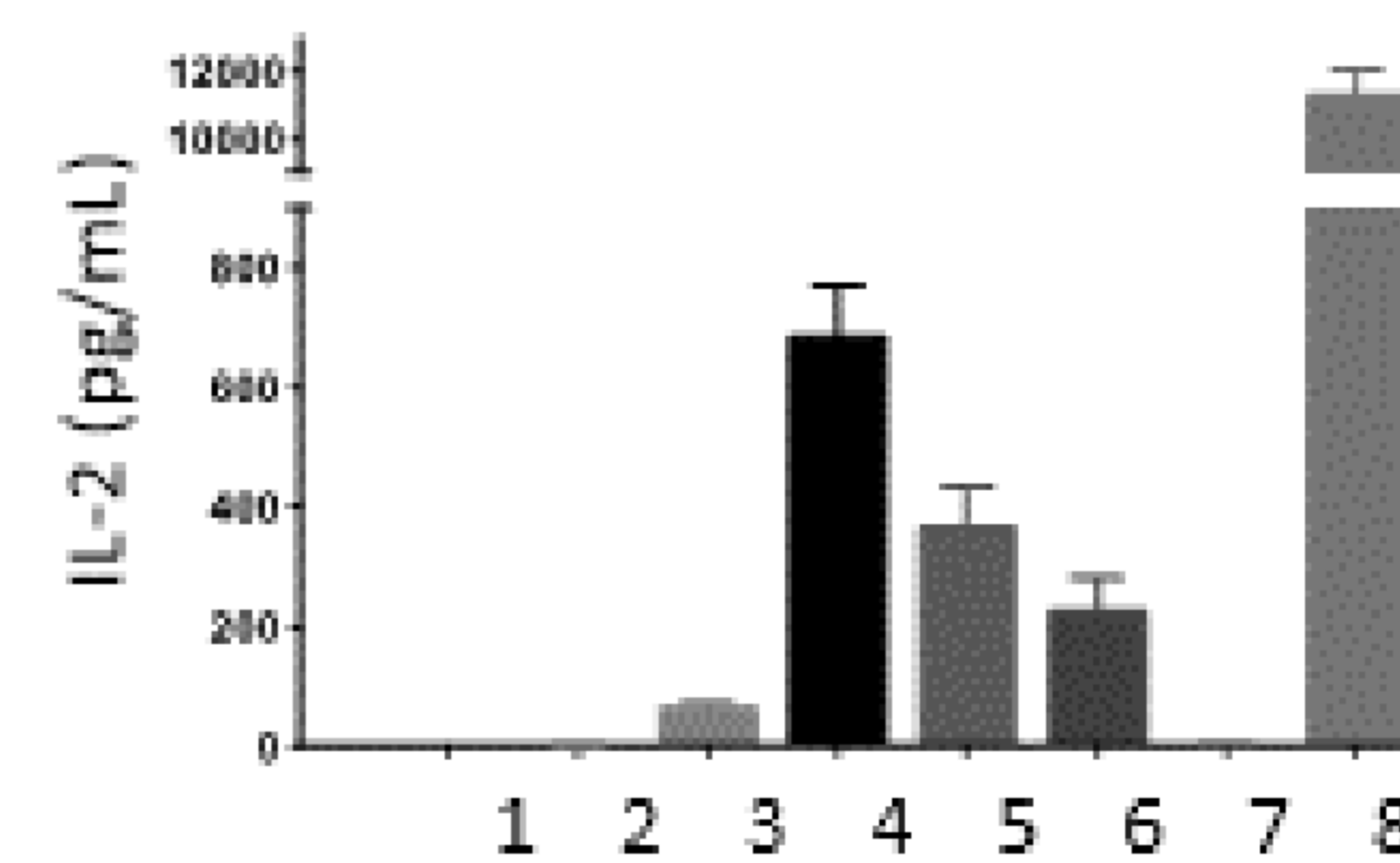
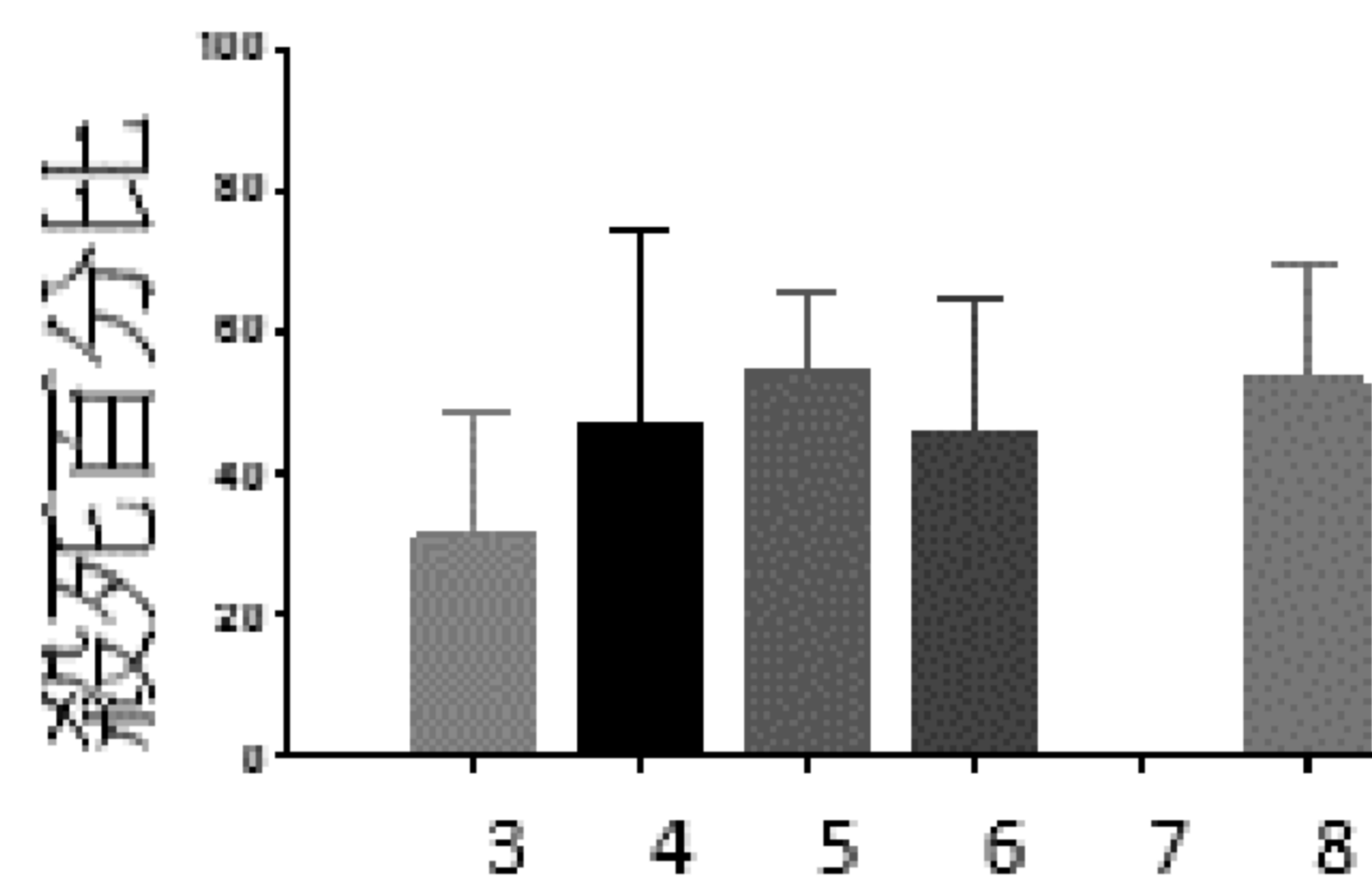
【圖 46D】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



【圖 46E】

- 1. 無病毒對照
- 2. 無T細胞對照
- 3. CLEC12A(378) CAR SB01161
- 4. CLEC12A(357) CAR SB01261
- 5. CLEC12A(378) CAR SB01262
- 6. CLEC12A(161) CAR SB01263
- 7. FLT3(NC7) CAR SB00819)
- 8. CD33(hu195) CAR SB01052



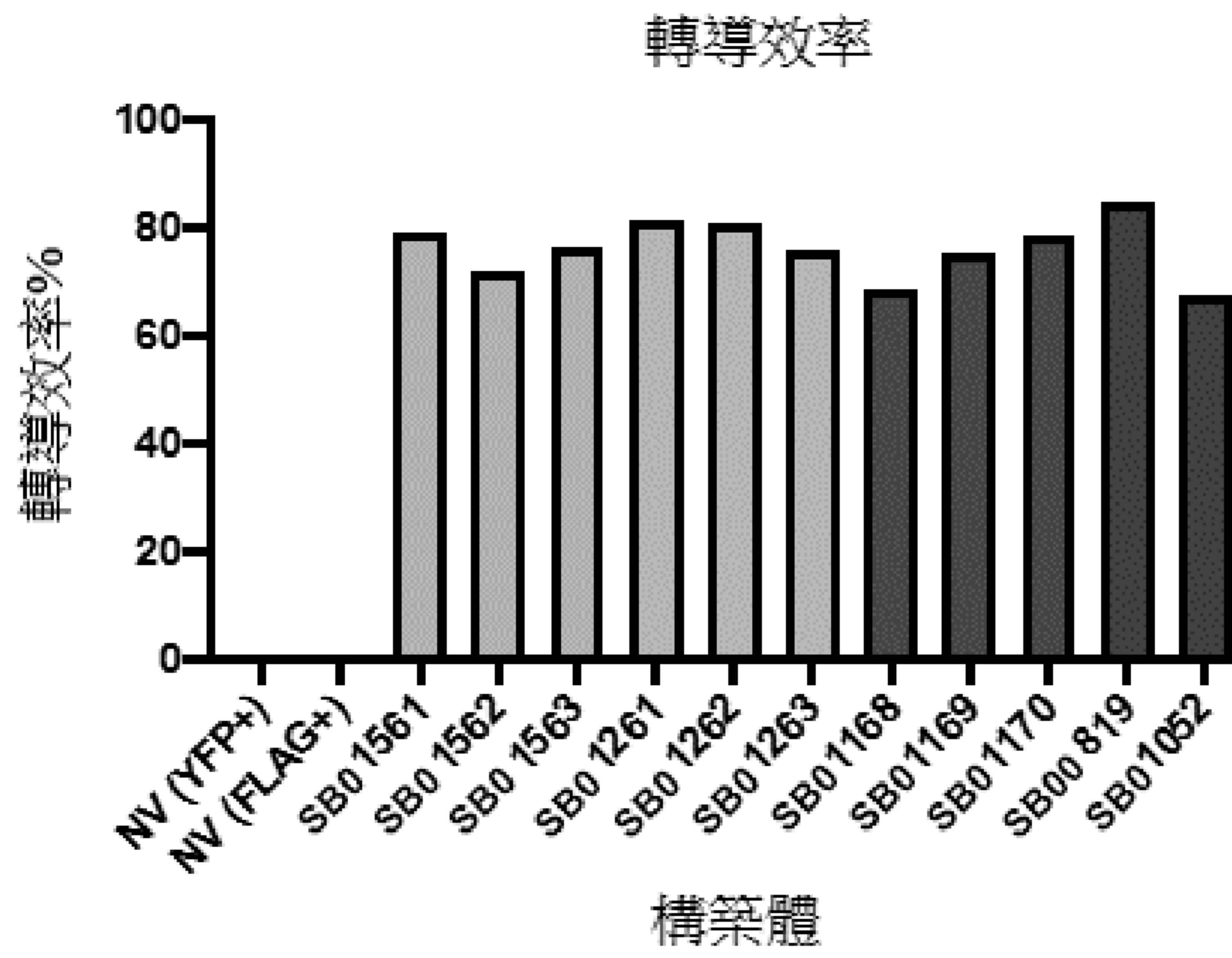
【圖 46F】

SB01561	CD8ss	抗 Clec12a 357 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01562	CD8ss	抗 Clec12a 378 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP
SB01563	CD8ss	抗 Clec12a 161 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z	YFP

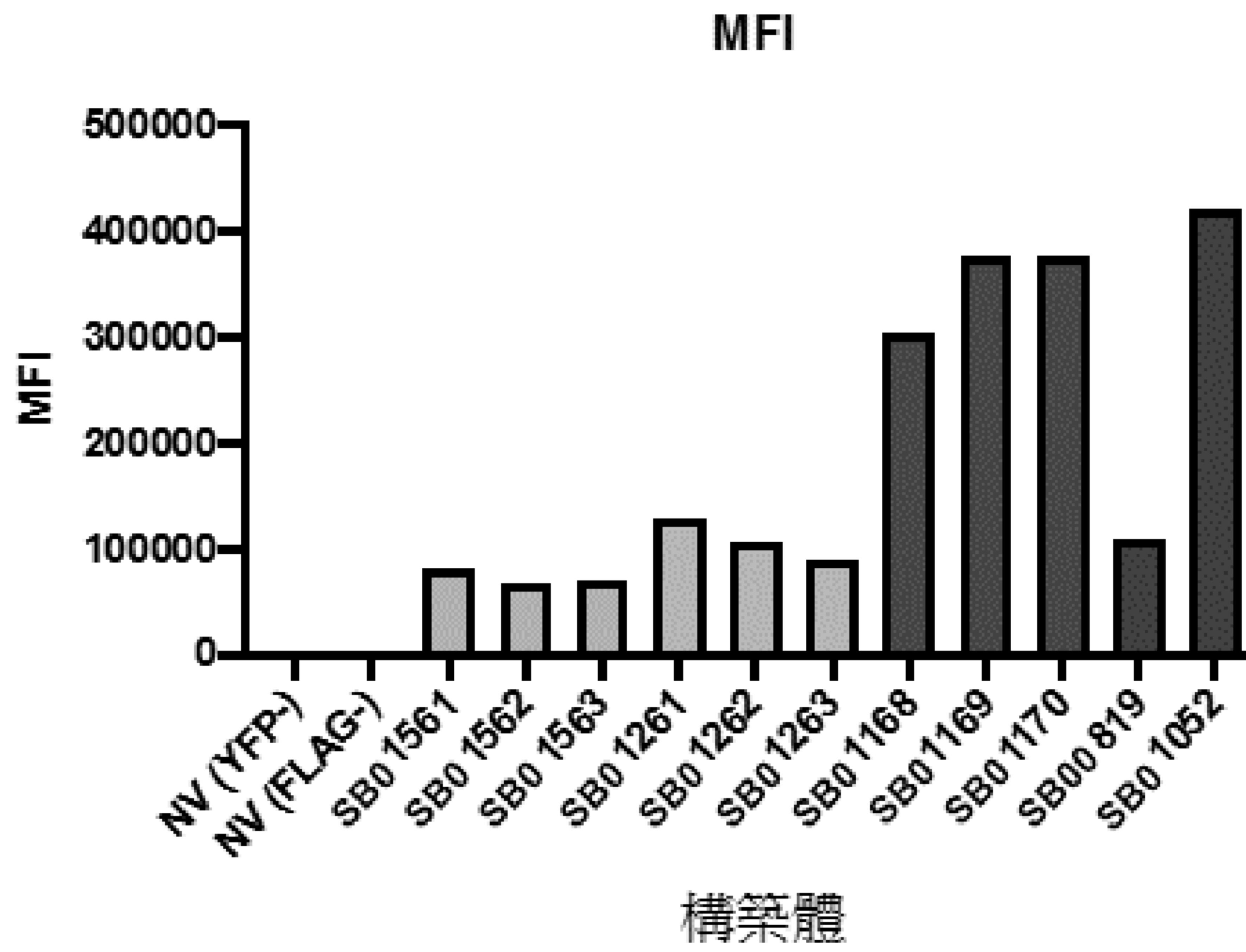
SB01261	CD8ss	抗 Clec12a 357 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01262	CD8ss	抗 Clec12a 378 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP
SB01263	CD8ss	抗 Clec12a 161 scFv	CD8 鉸鏈	CD8 TM	41BB ICD	CD3z	YFP

SB01168	IgKss	FLAG	抗 Clec12a 357 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z
SB01169	IgKss	FLAG	抗 Clec12a 378 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z
SB01170	IgKss	FLAG	抗 Clec12a 161 scFv	CD28 鉸鏈	CD28 TM	CD28 ICD	CD3z

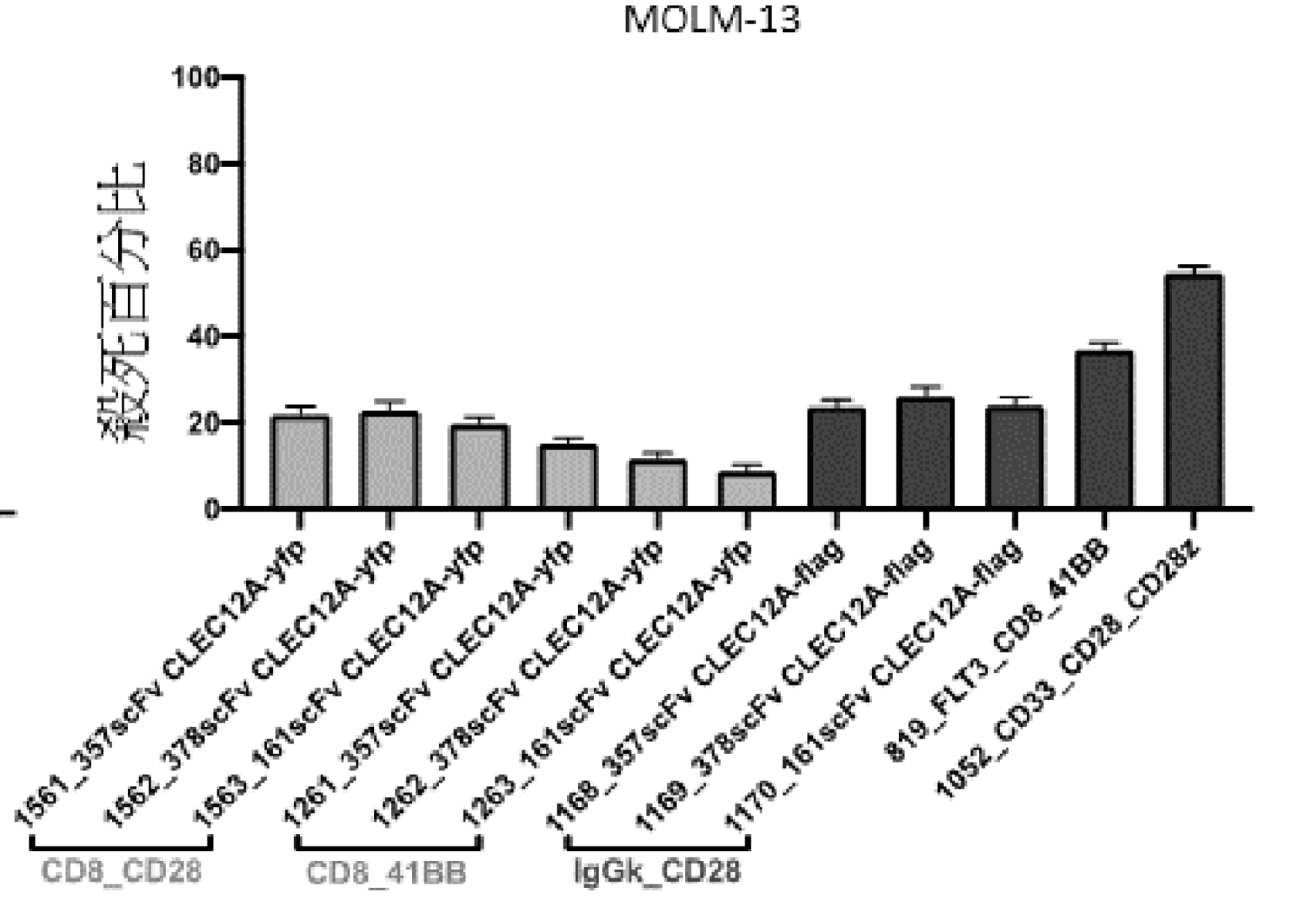
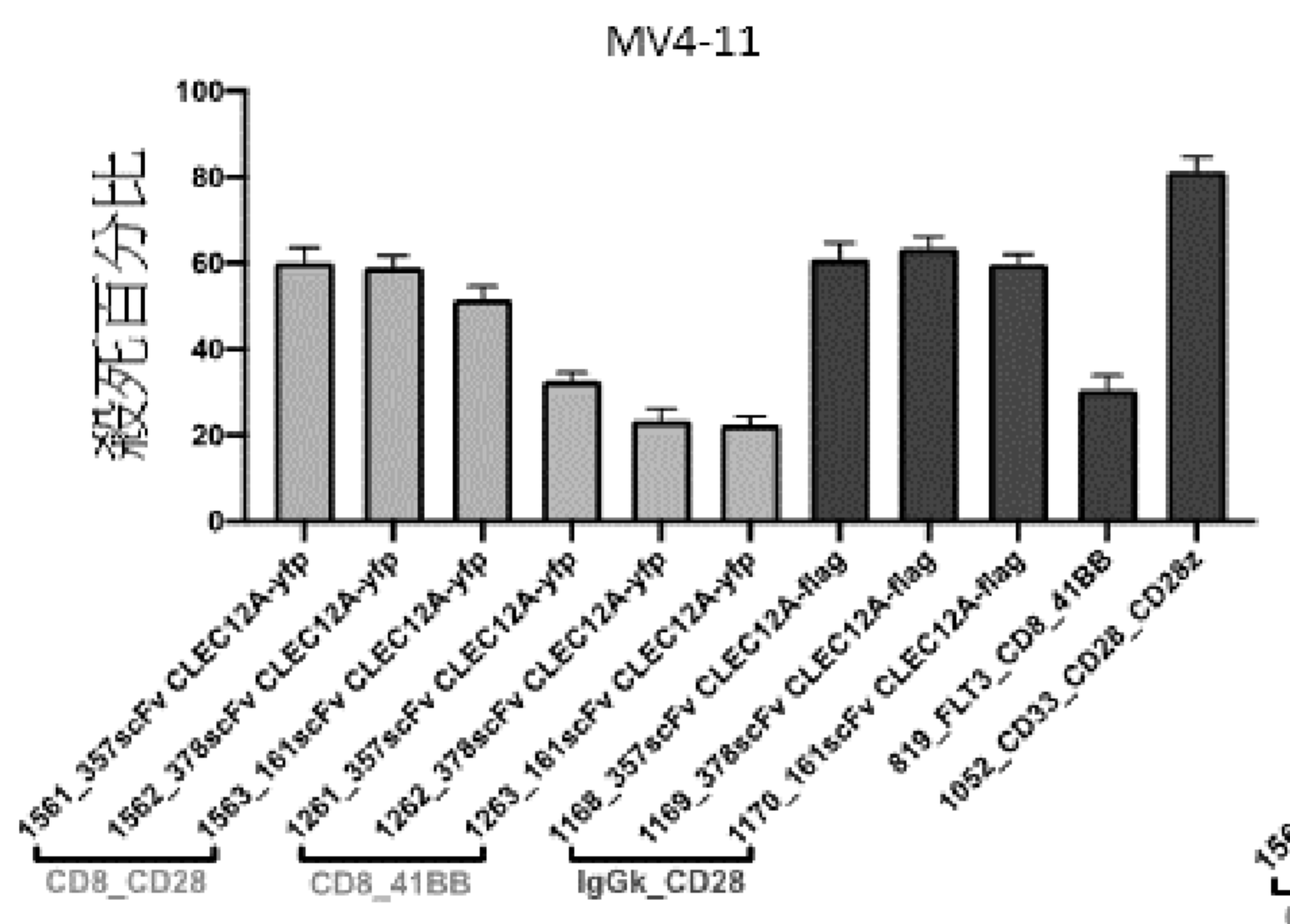
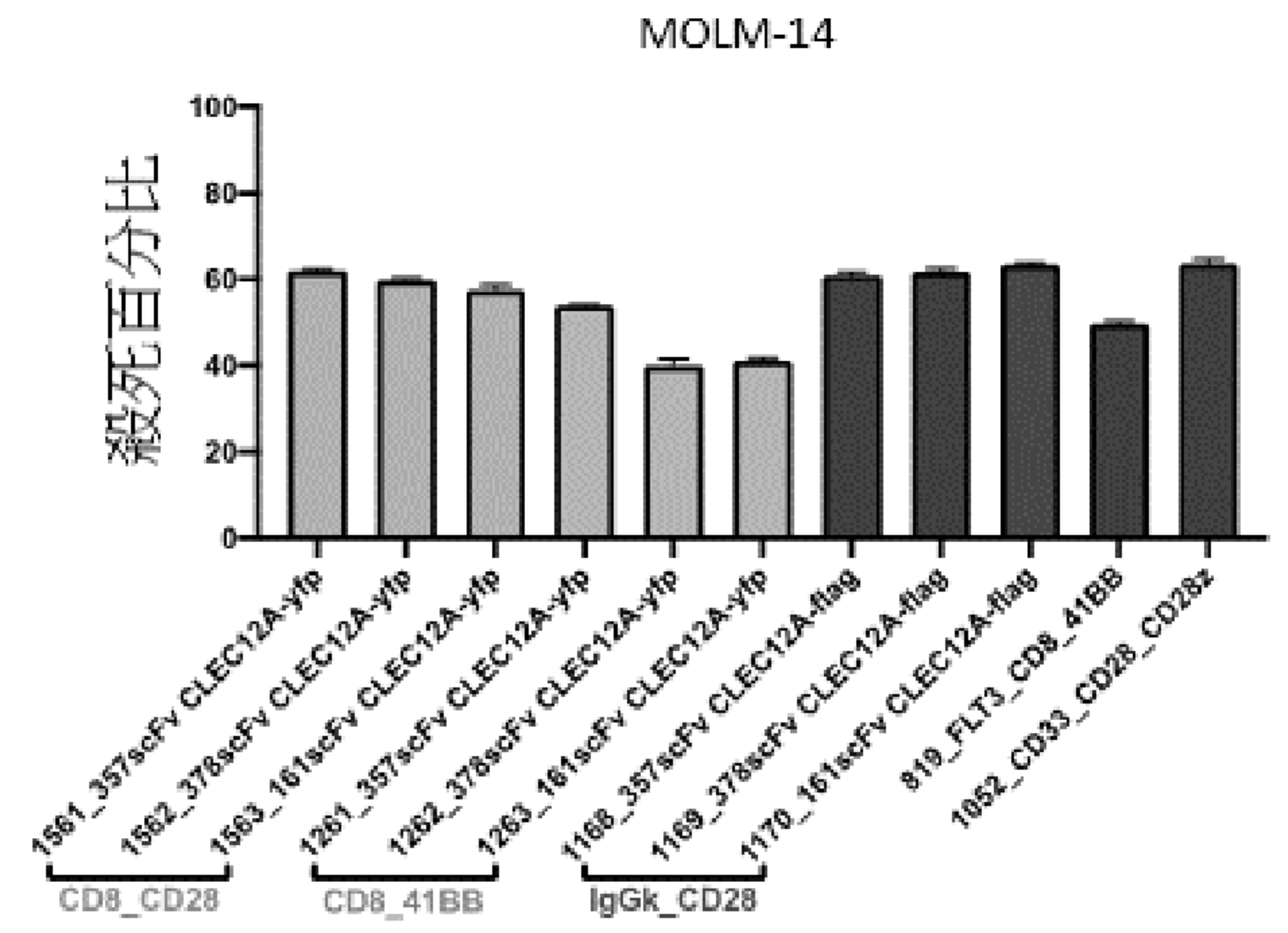
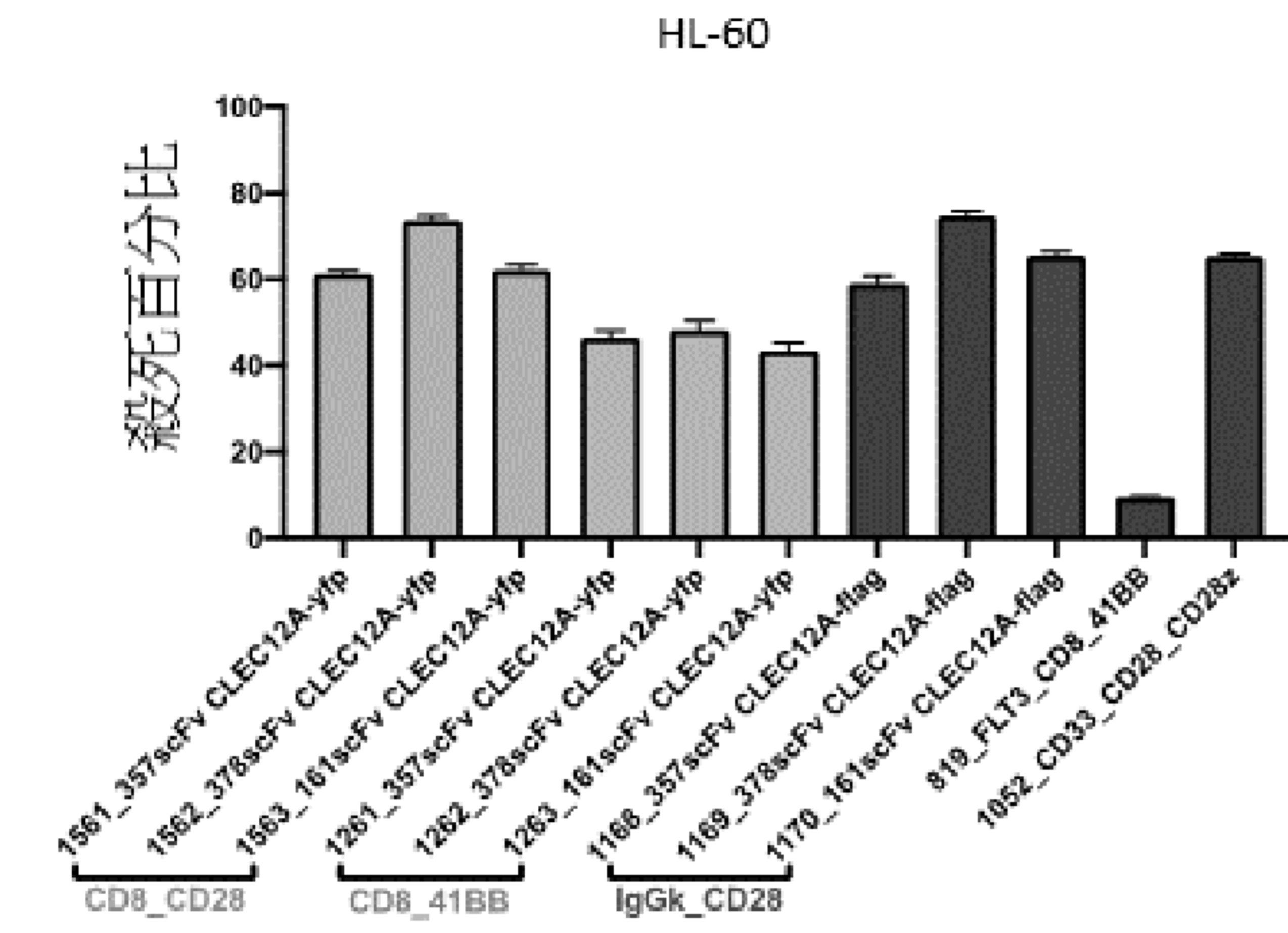
【圖 47】



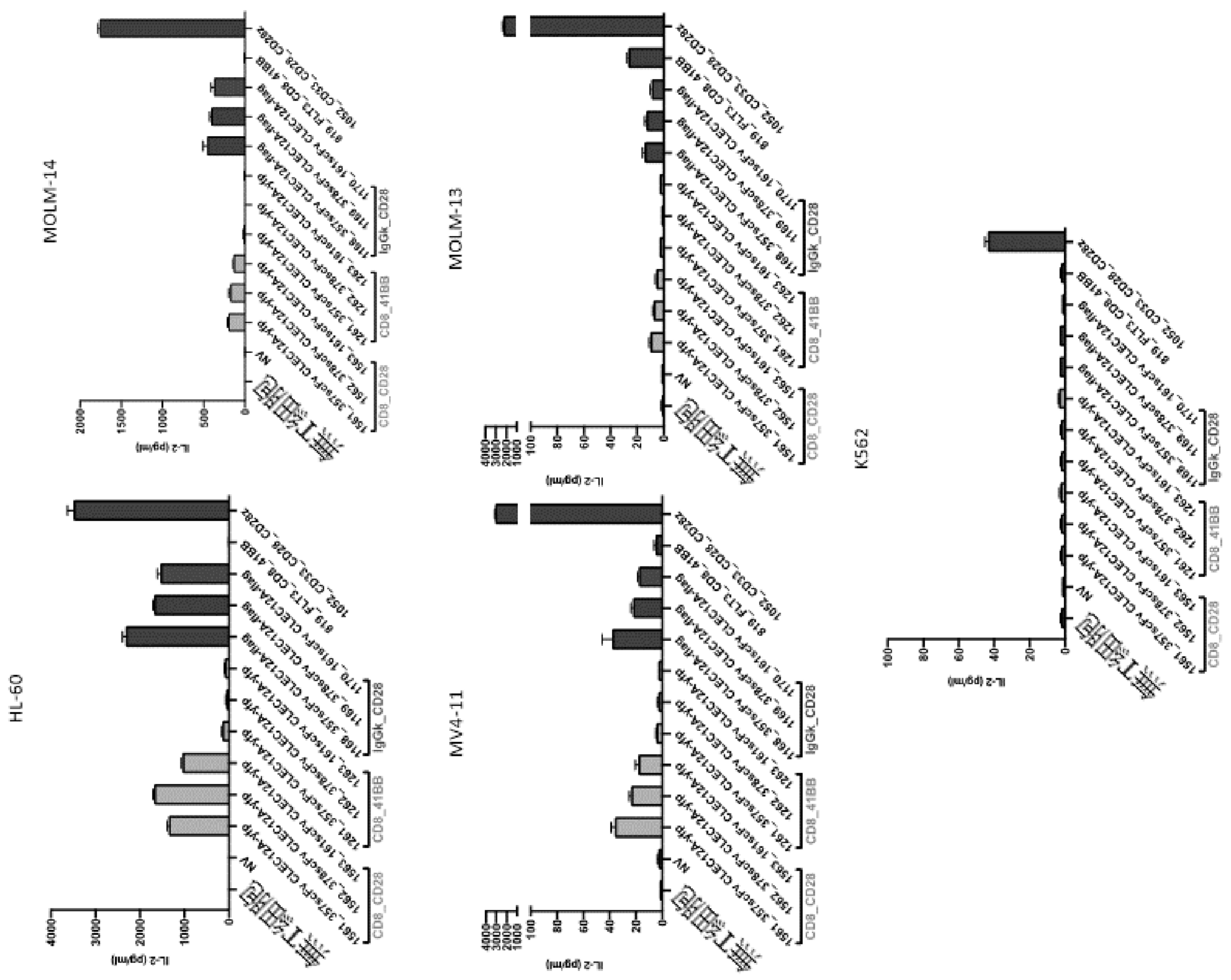
【圖 48A】



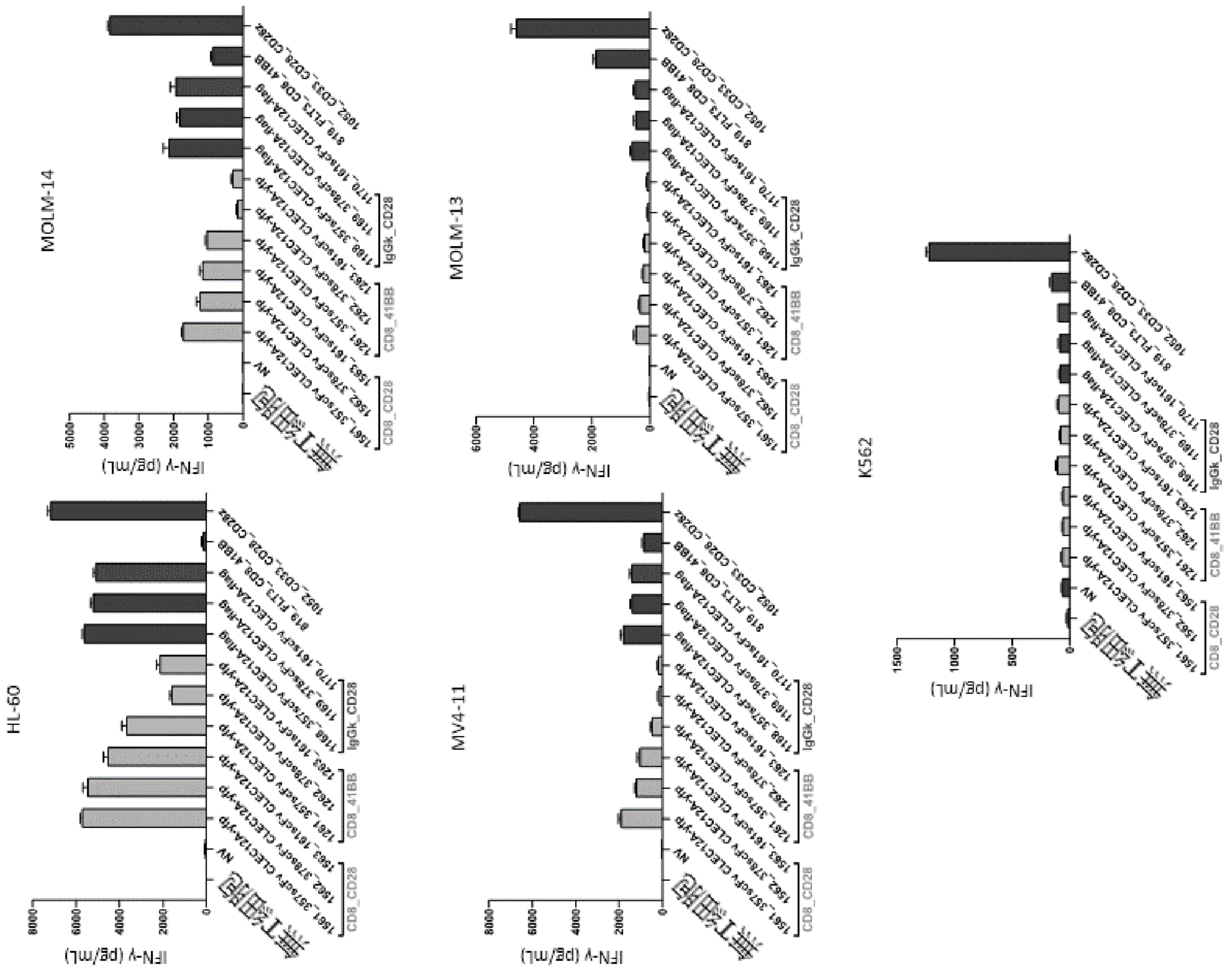
【圖 48B】



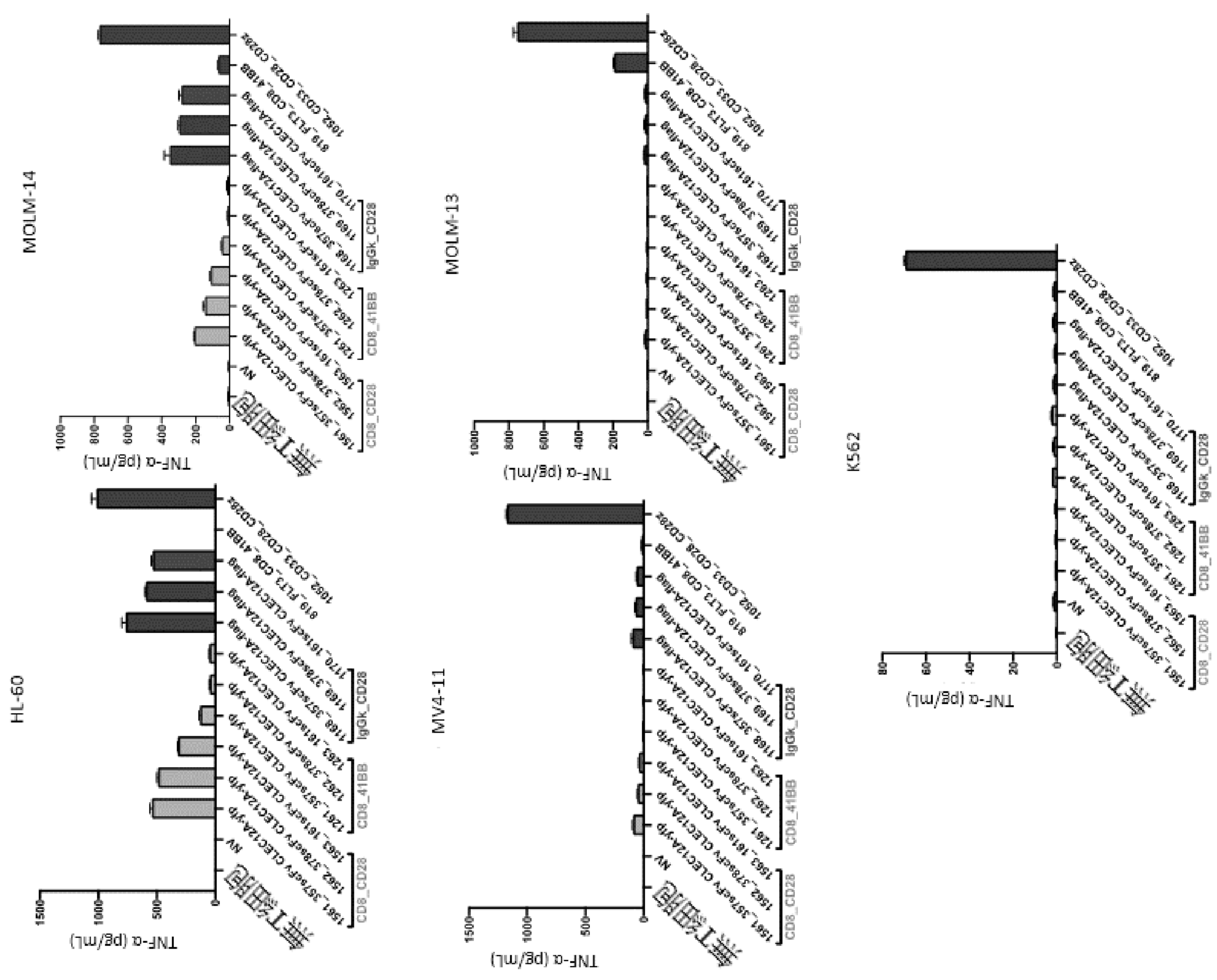
【圖 49】



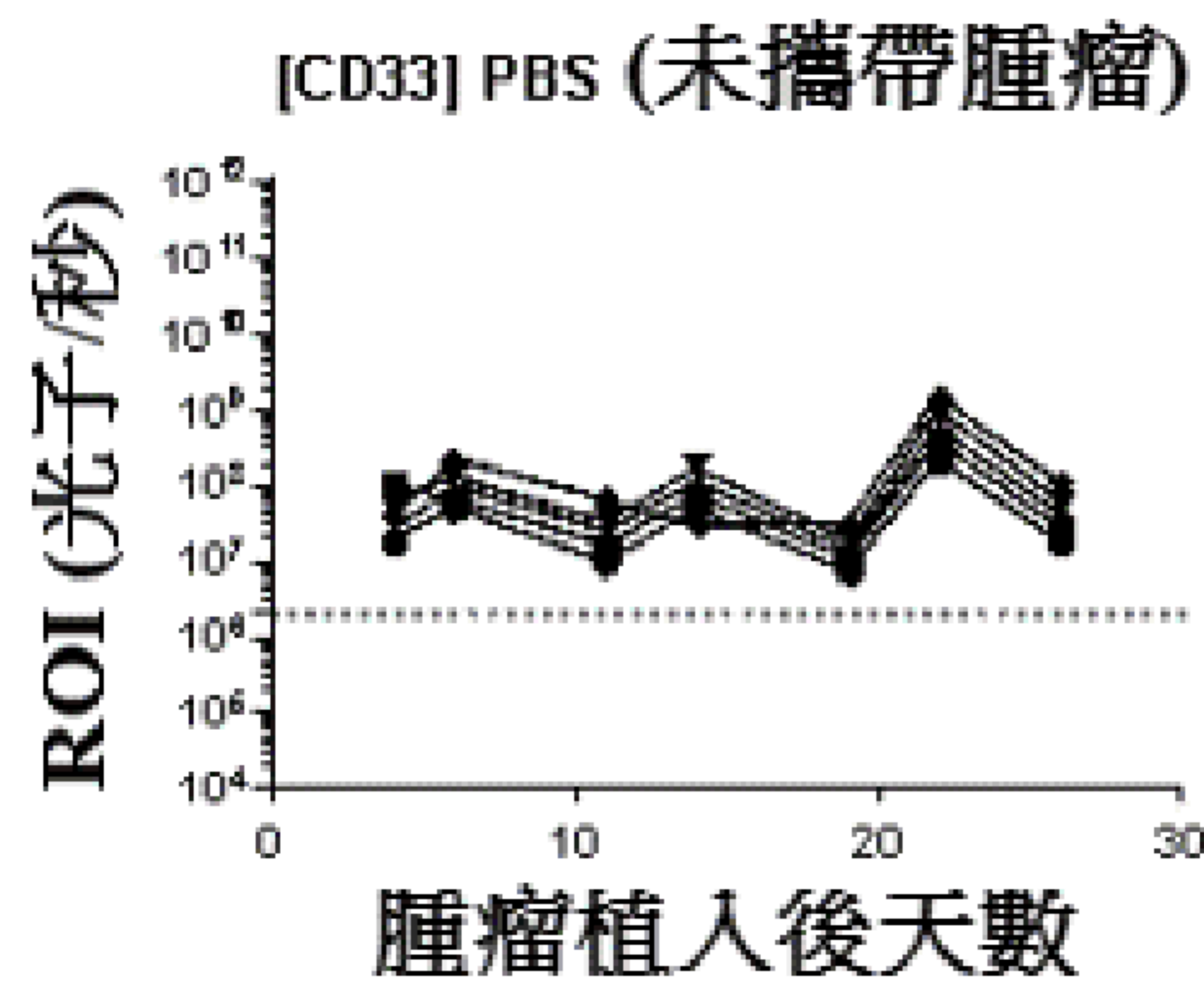
【圖 50】



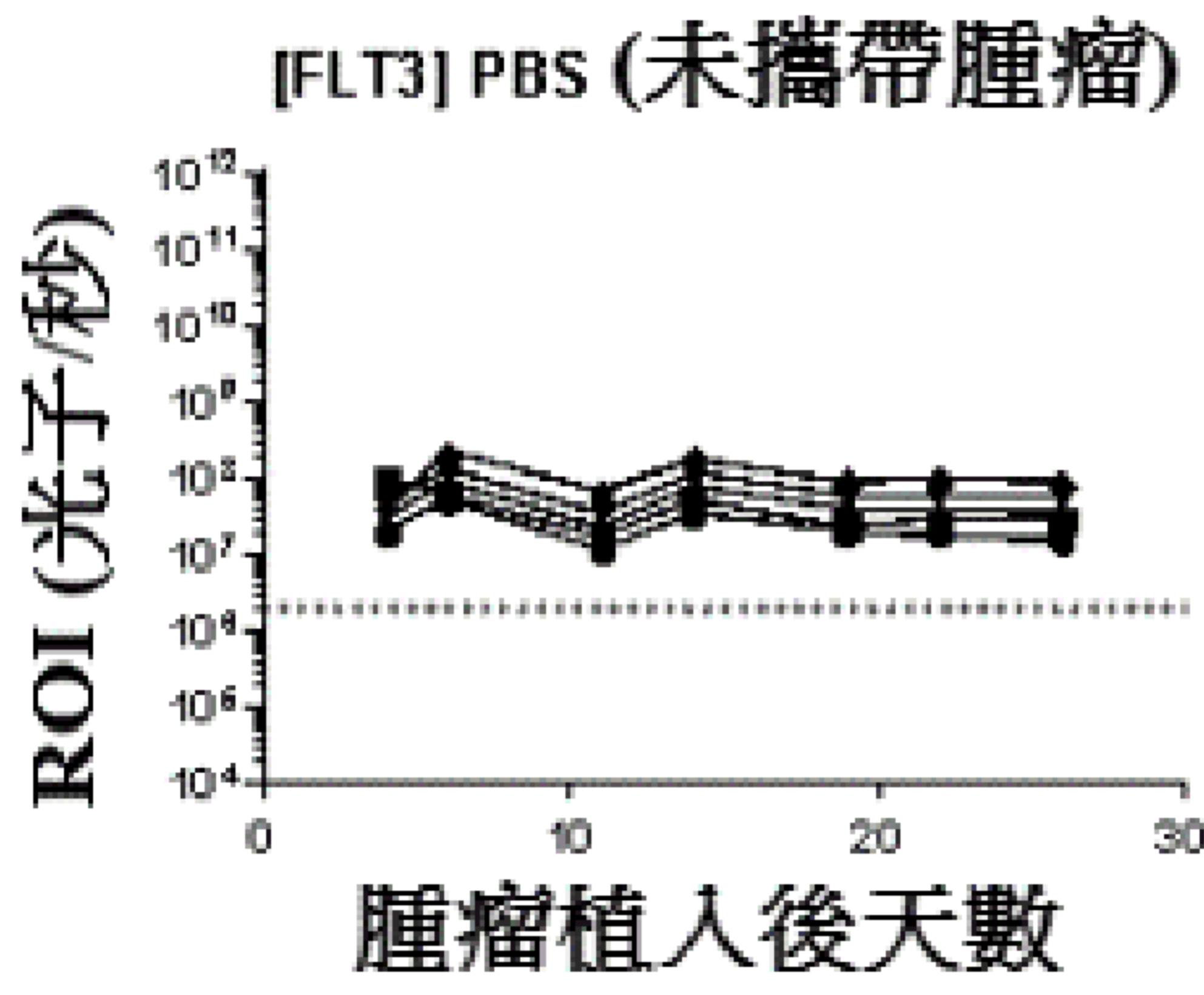
【圖 51】



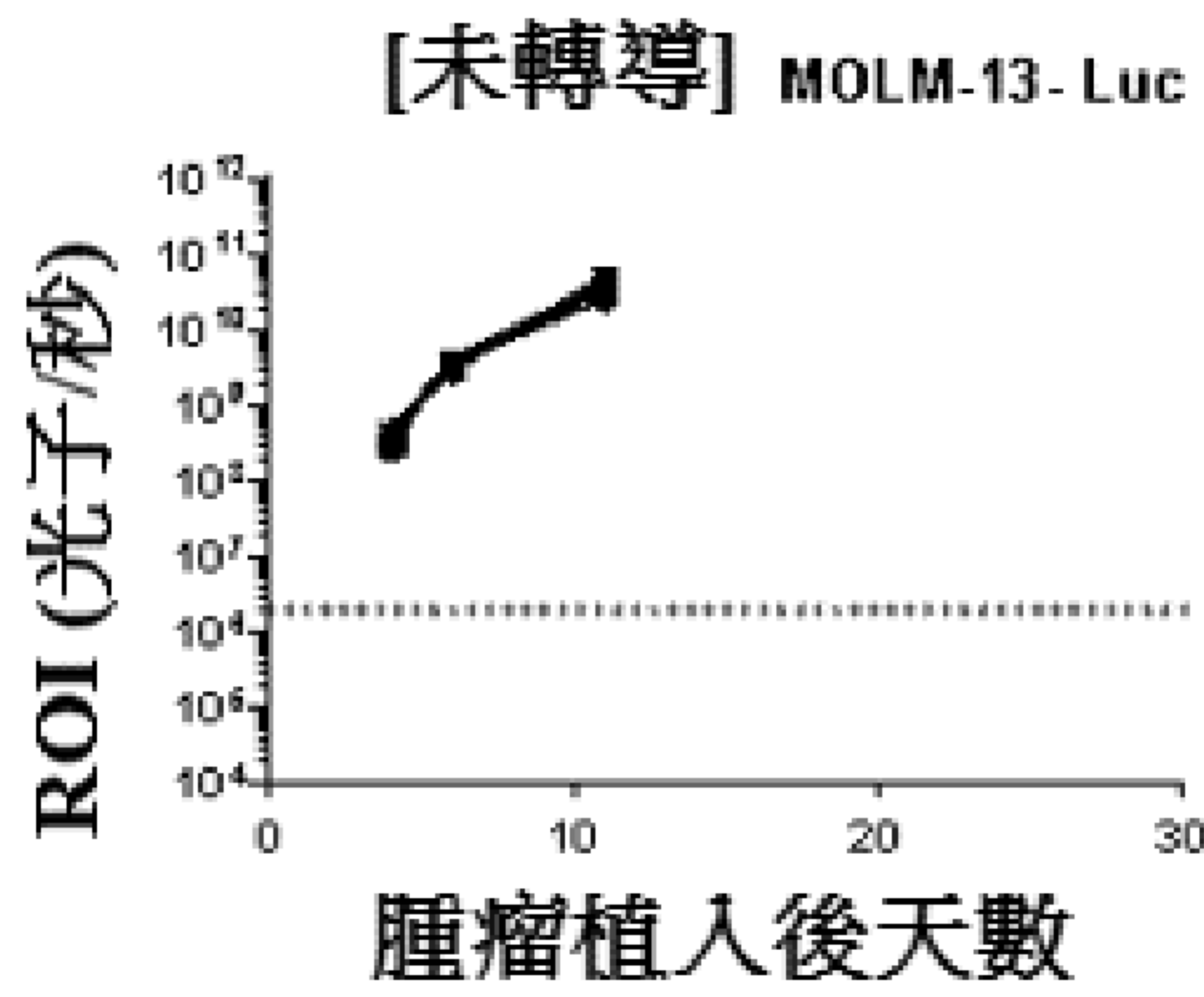
【圖 52】



【圖 53A】

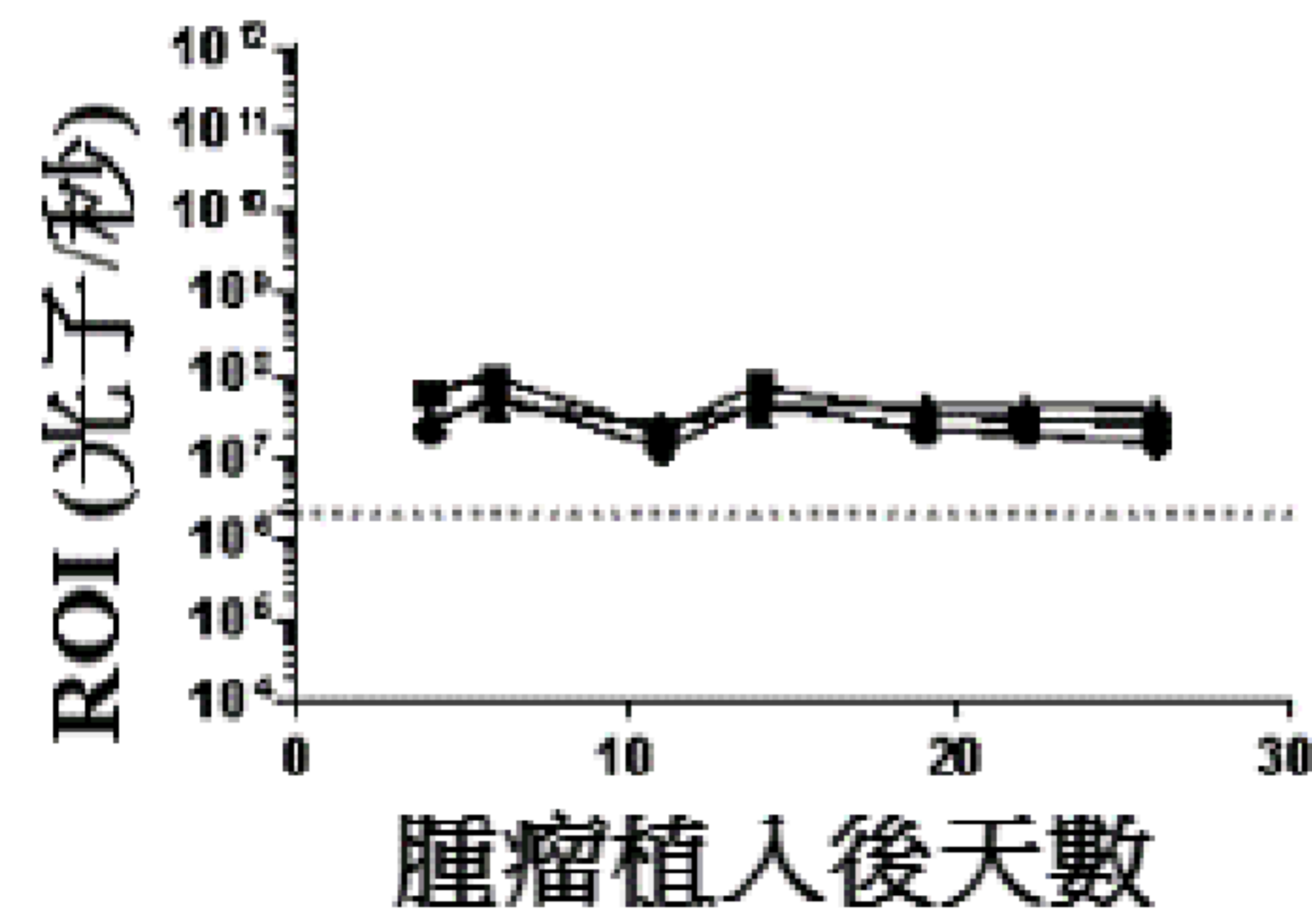


【圖 53B】



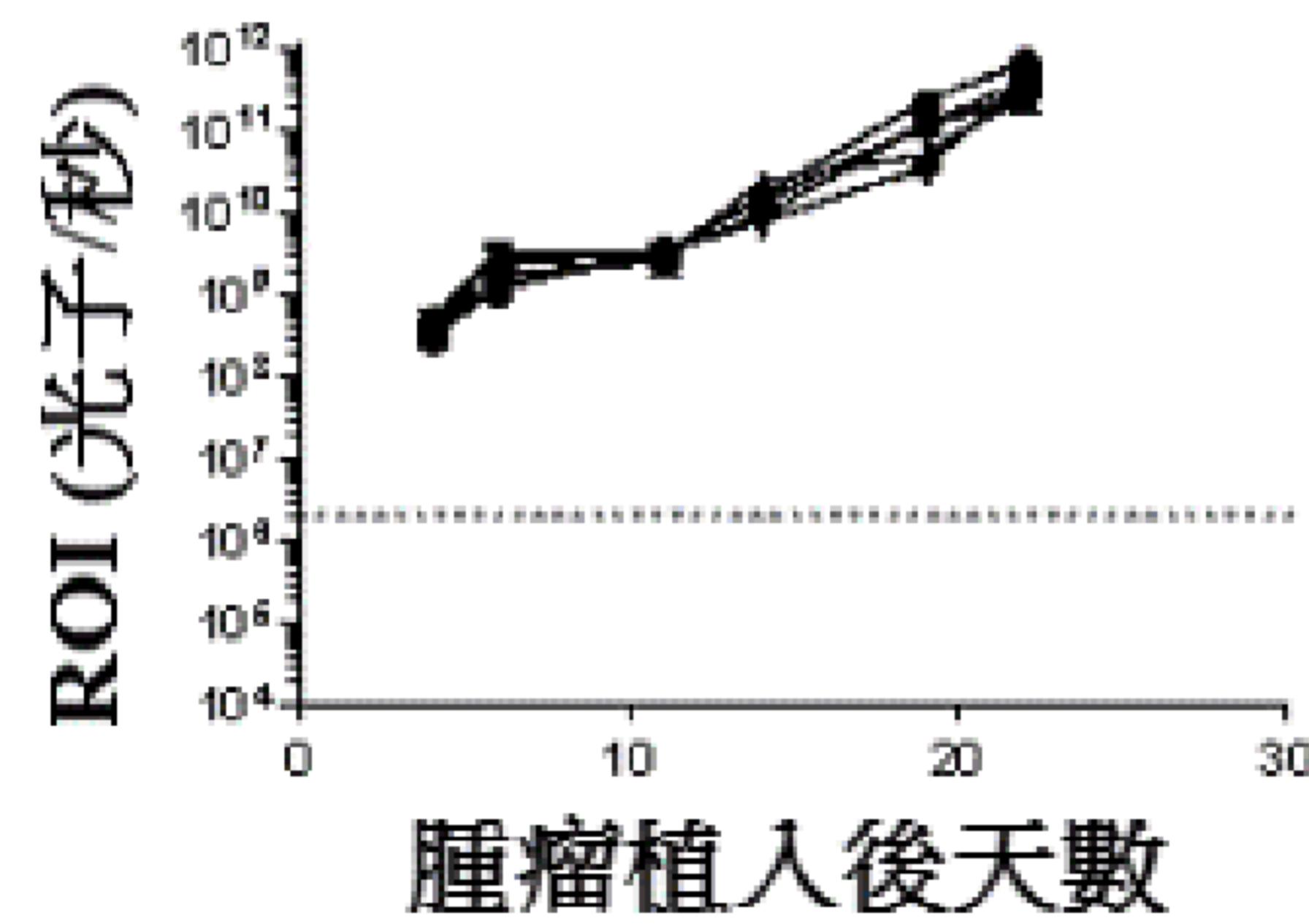
【圖 53C】

[未轉導] PBS (未攜帶腫瘤)



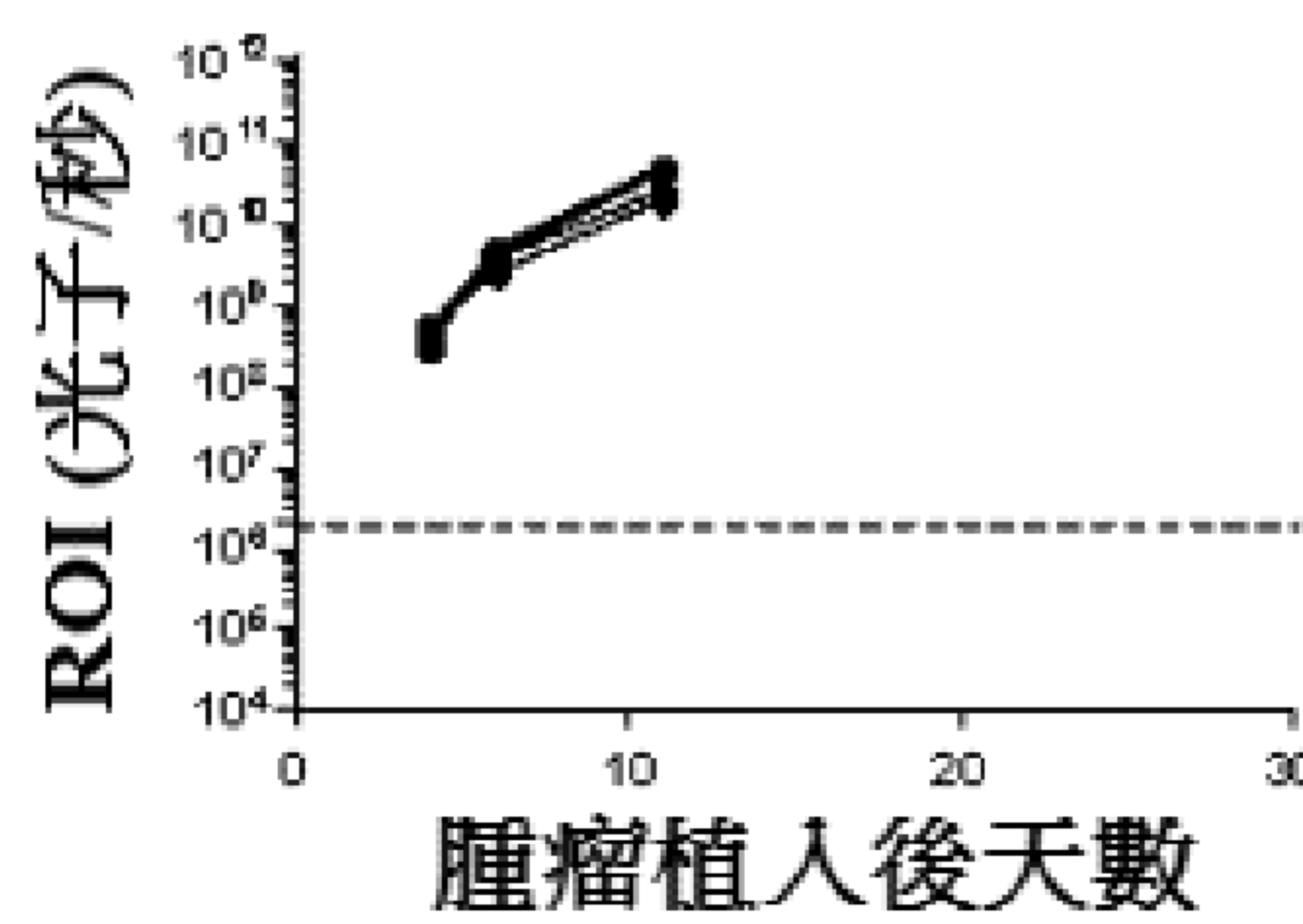
【圖 53D】

第5天[FLT3]MOLM-13-Luc處理一次



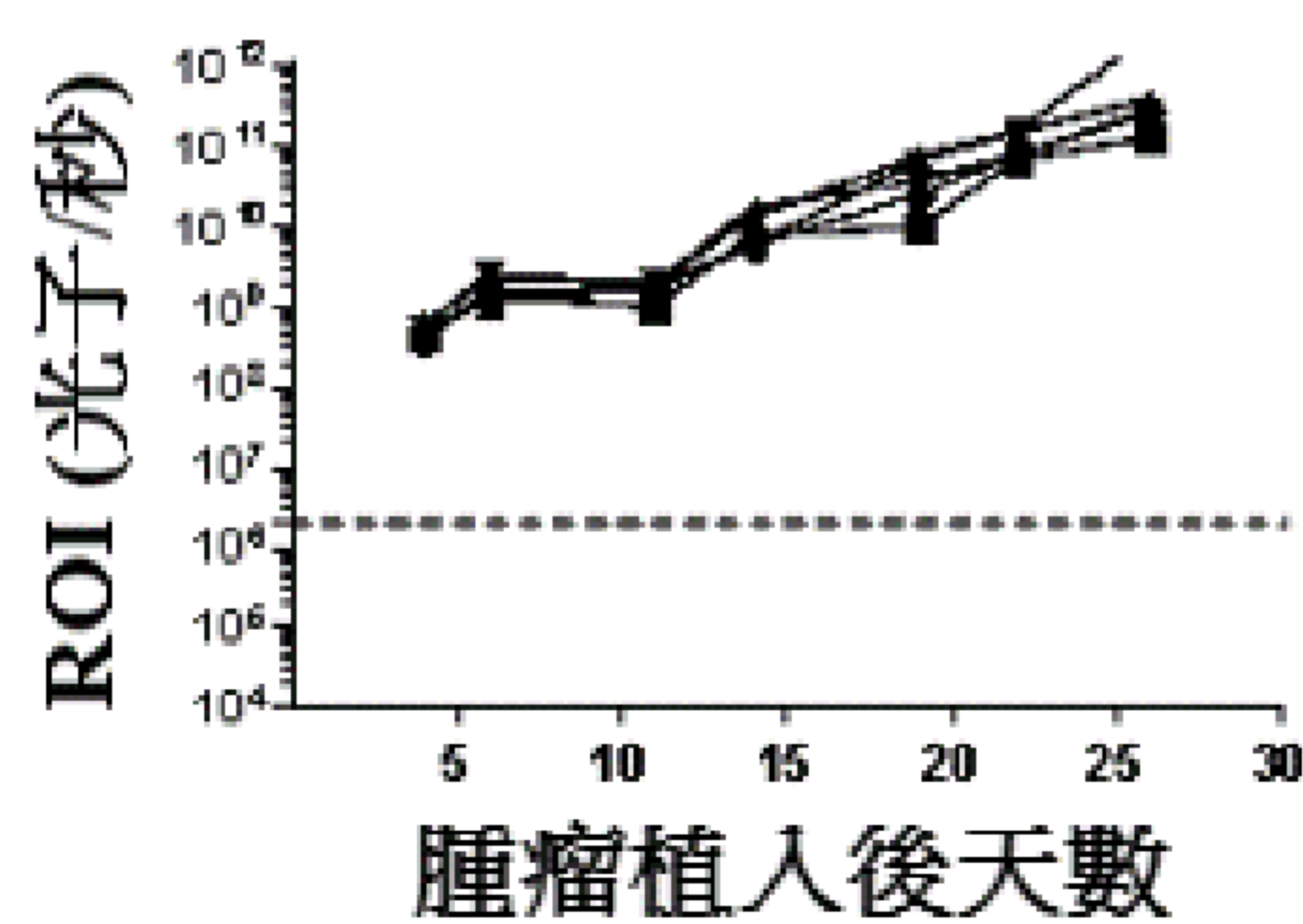
【圖 53E】

第8天[FLT3]MOLM-13-Luc處理一次



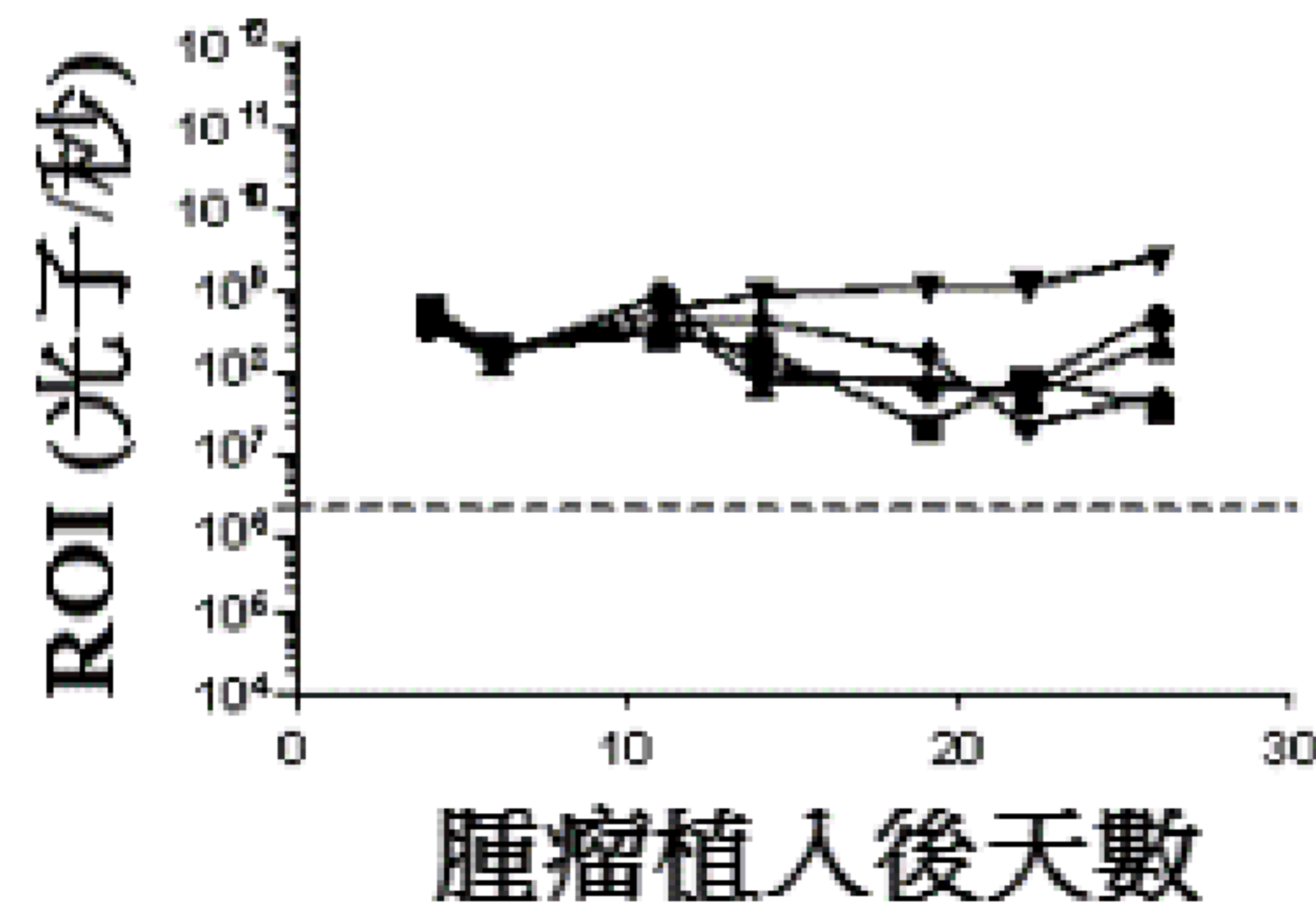
【圖 53F】

第5天及第12天[FLT3]MOLM-13-Luc處理兩次



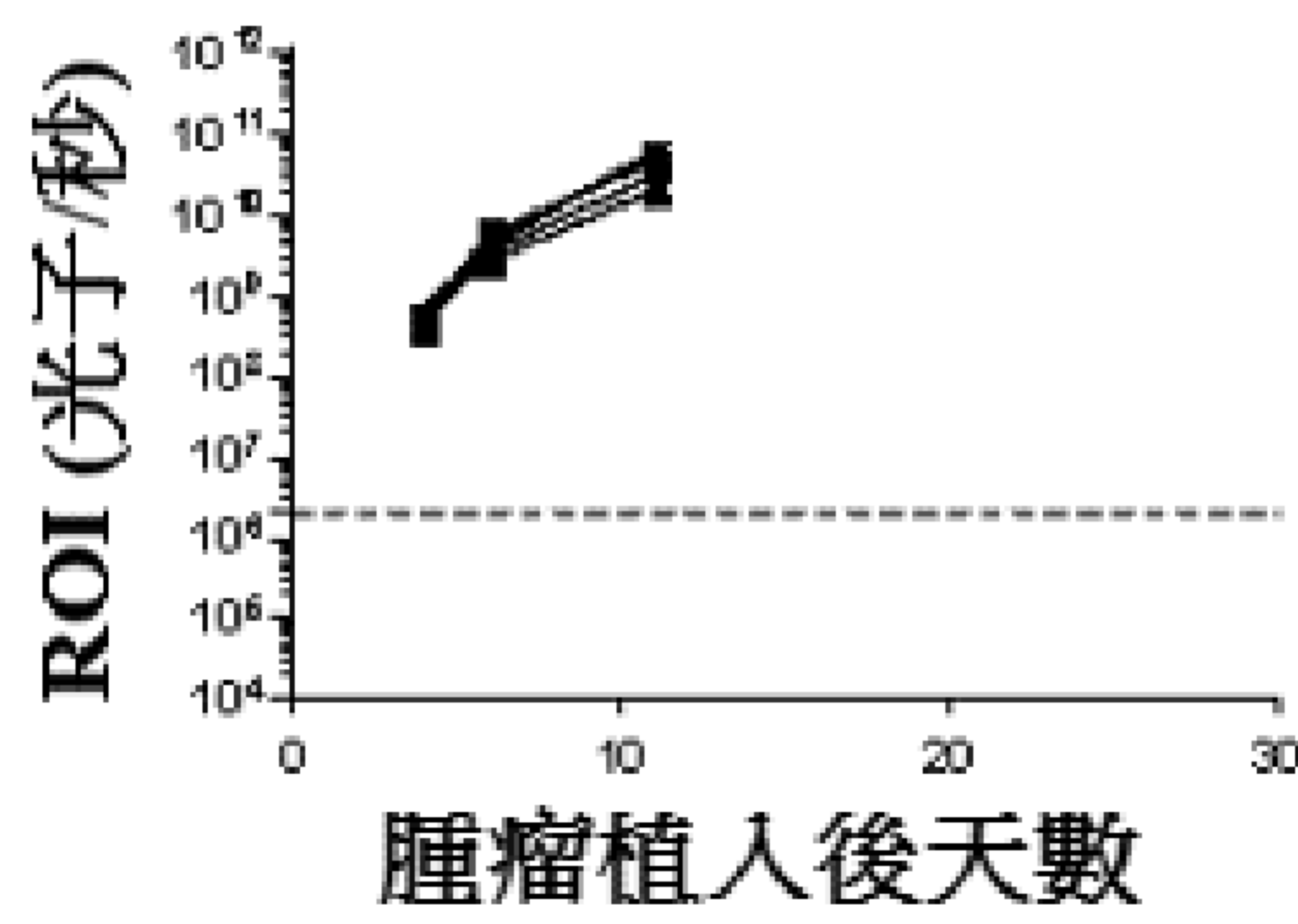
【圖 53G】

第5天[CD33]MOLM-13-Luc處理一次



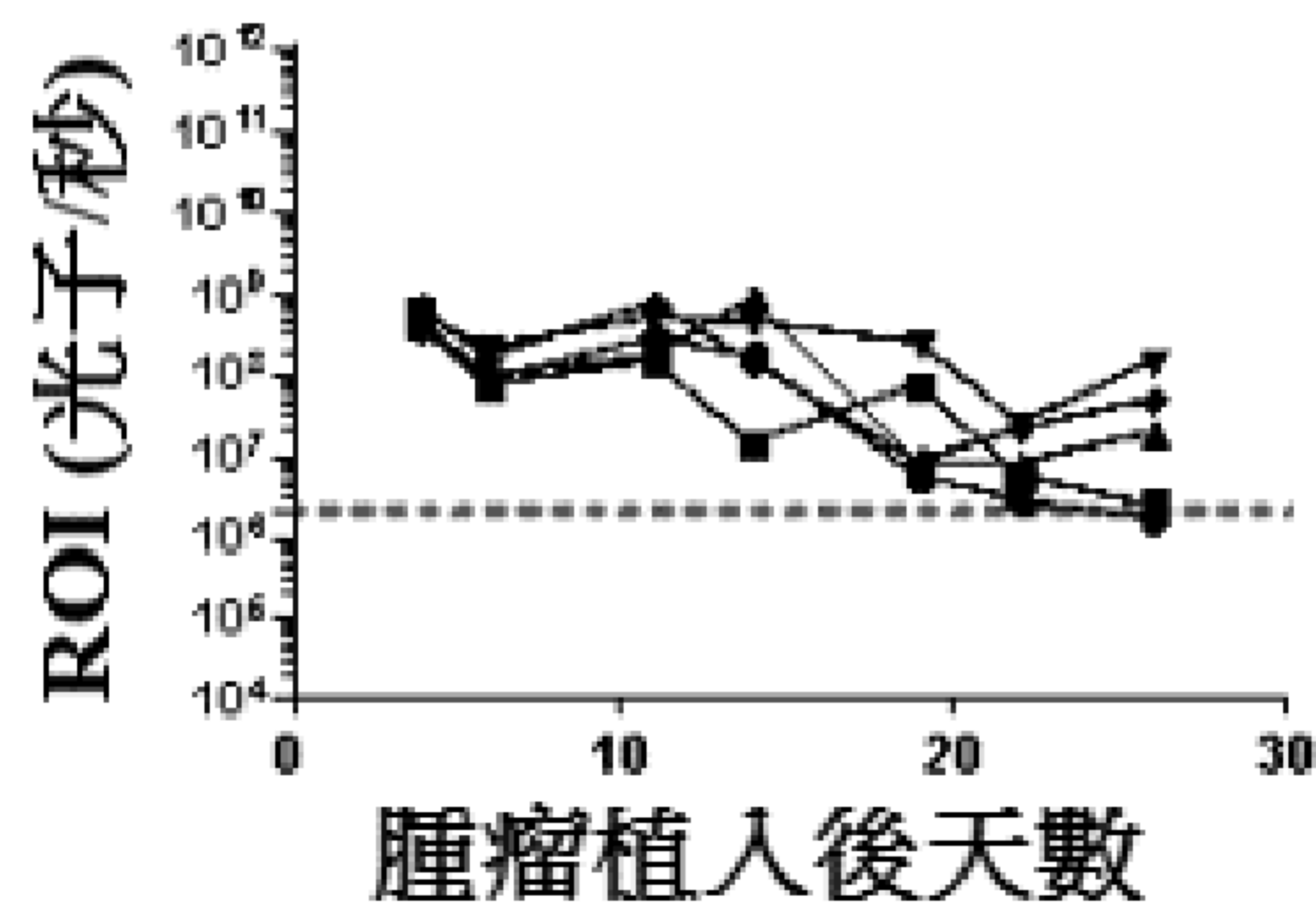
【圖 53H】

第8天[CD33]MOLM-13-Luc處理一次



【圖 53I】

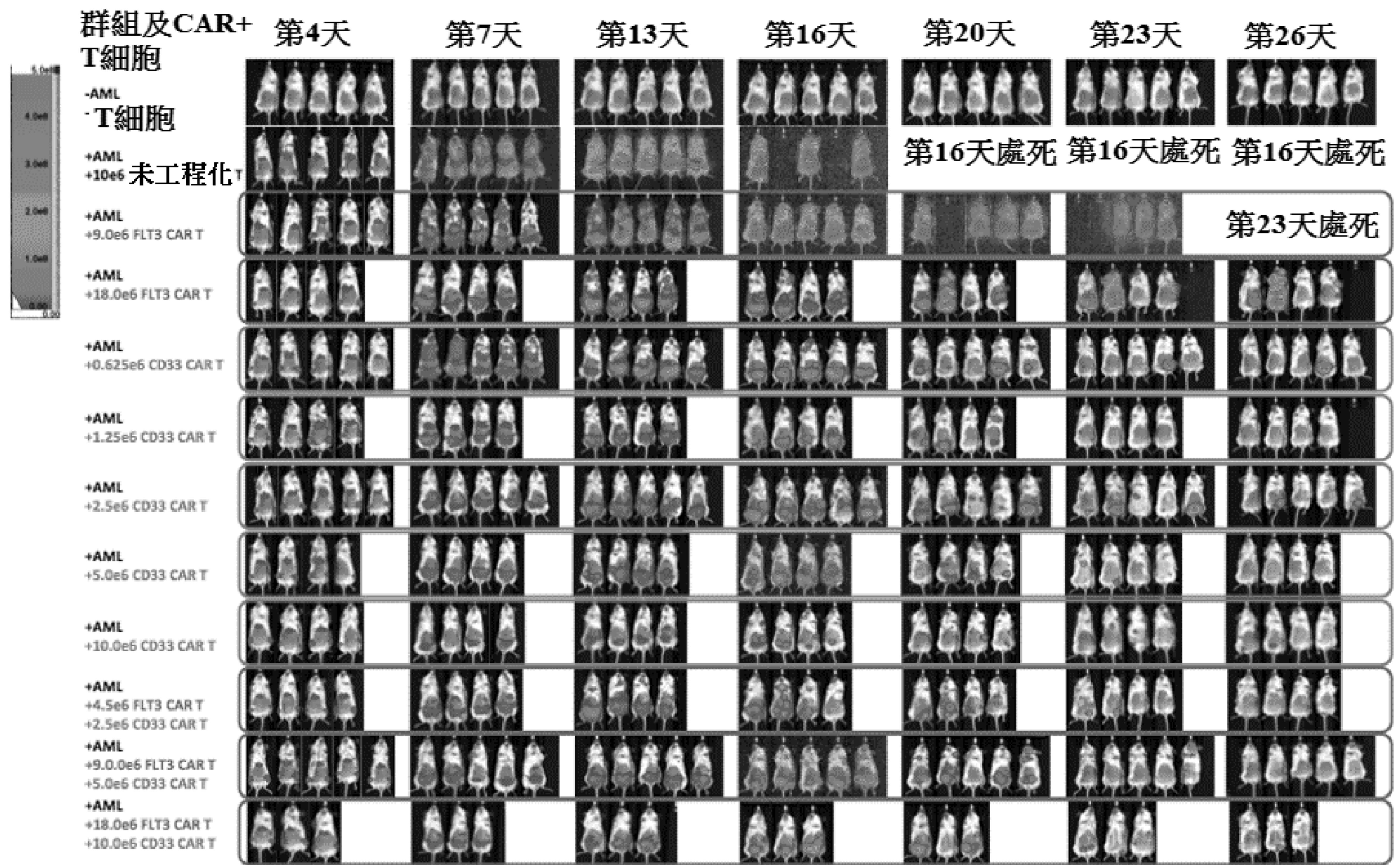
第5天及第12天[CD33]MOLM-13-Luc處理兩次



【圖 53J】

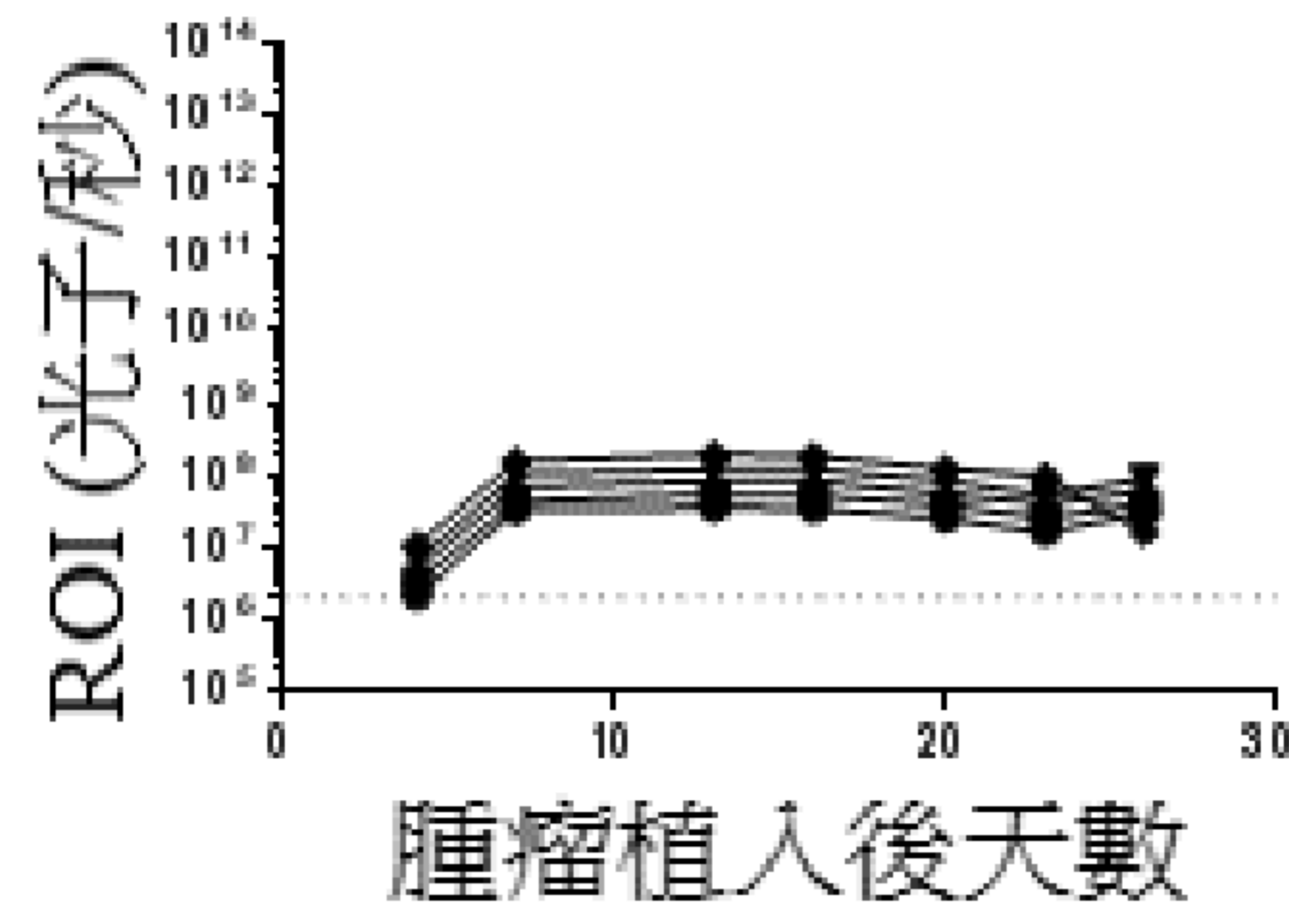


【圖 53K】



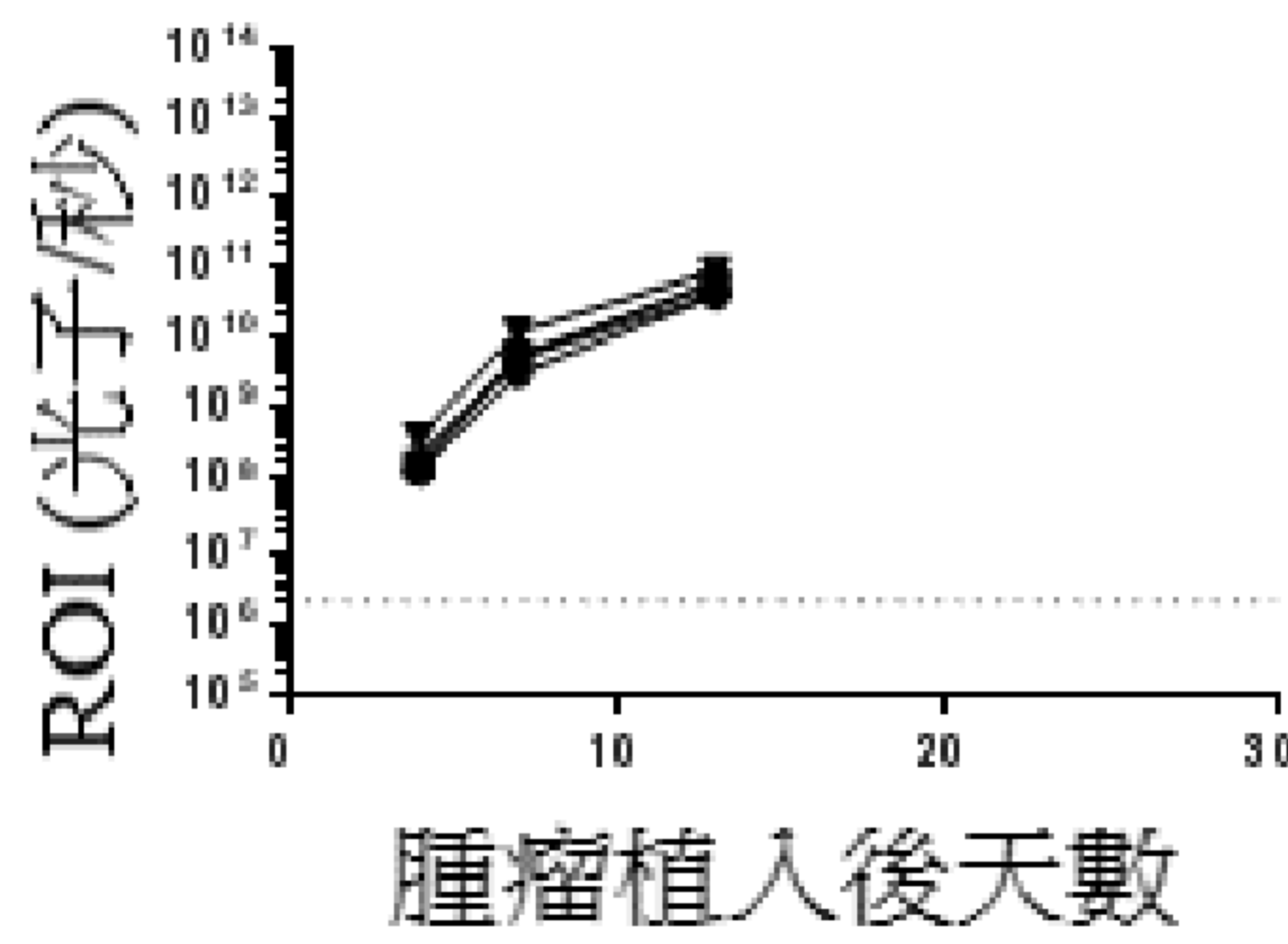
【圖 54A】

無Molm13+未工程化T細胞



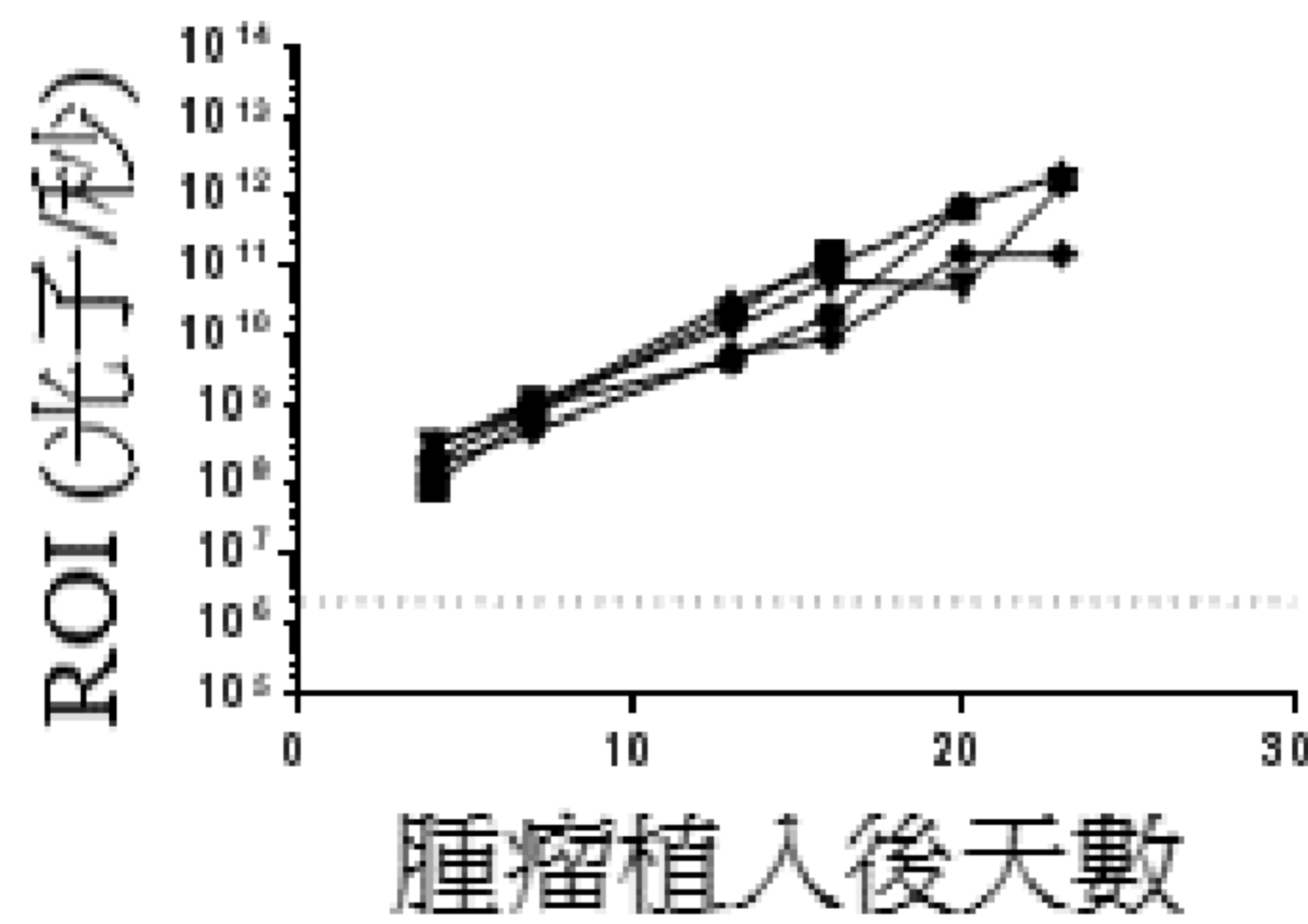
【圖 54B】

10e6個未工程化T細胞



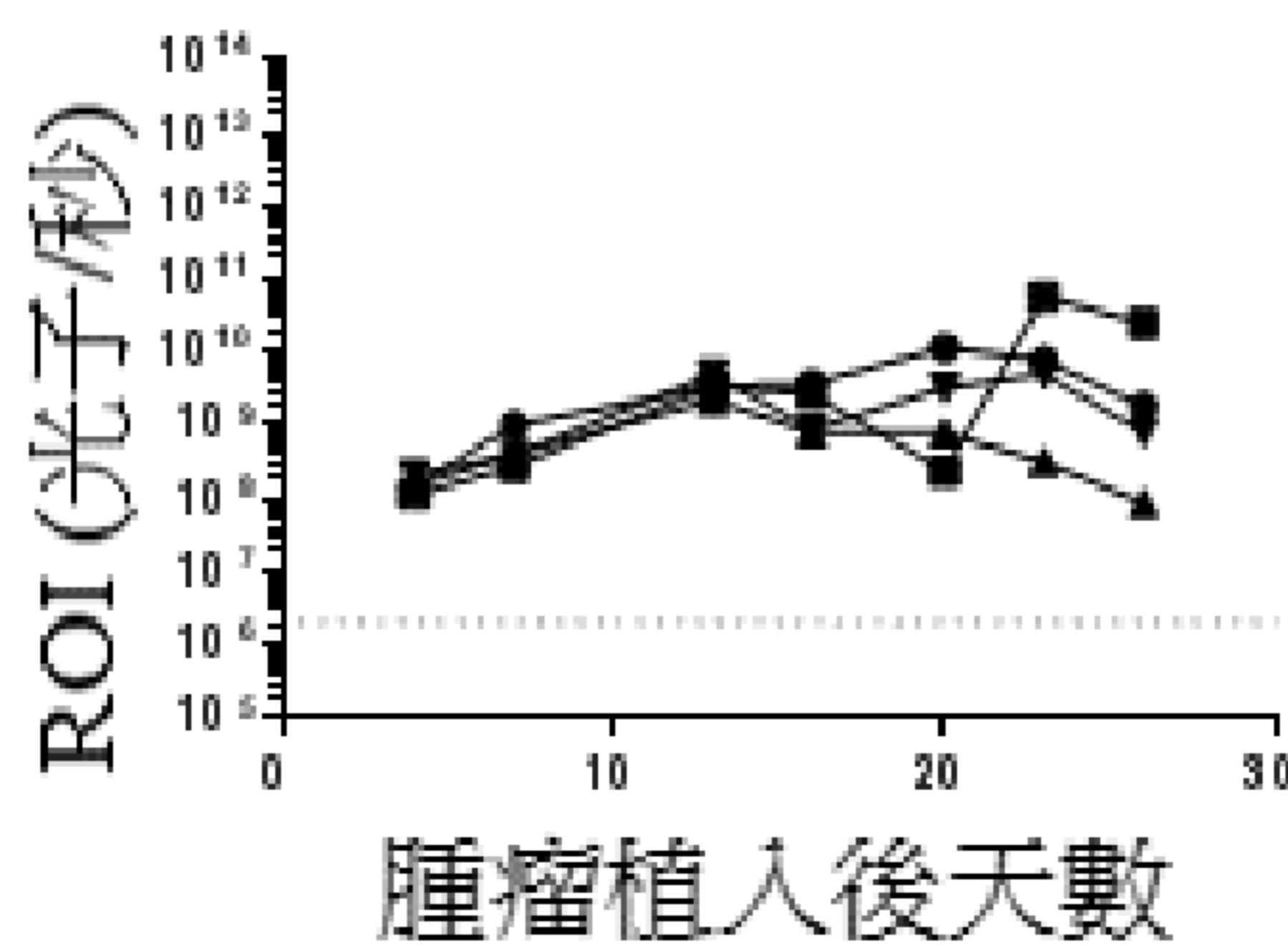
【圖 54C】

9.0e6個FLT3 CAR T



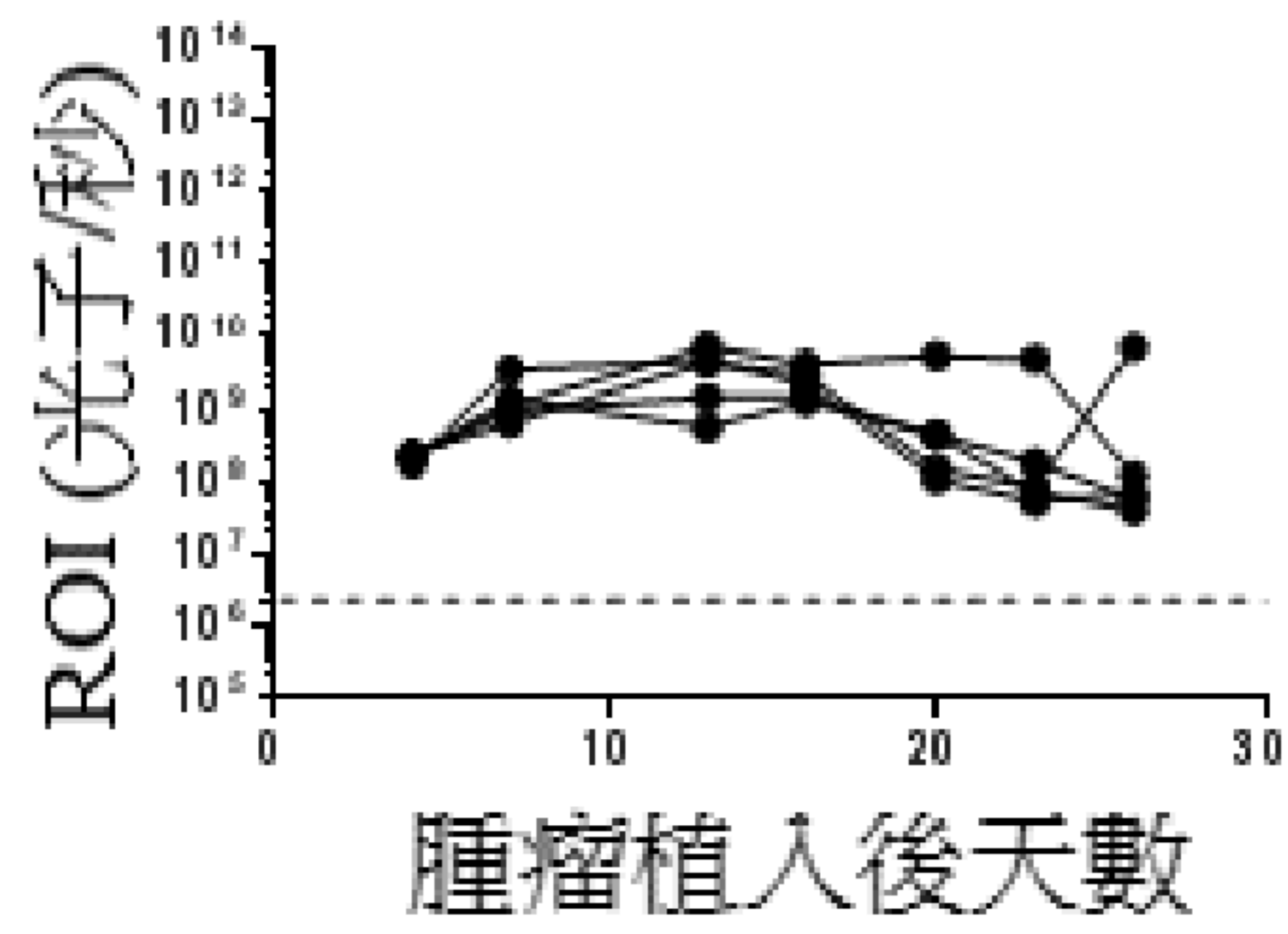
【圖 54D】

18.0e6個FLT3 CAR T



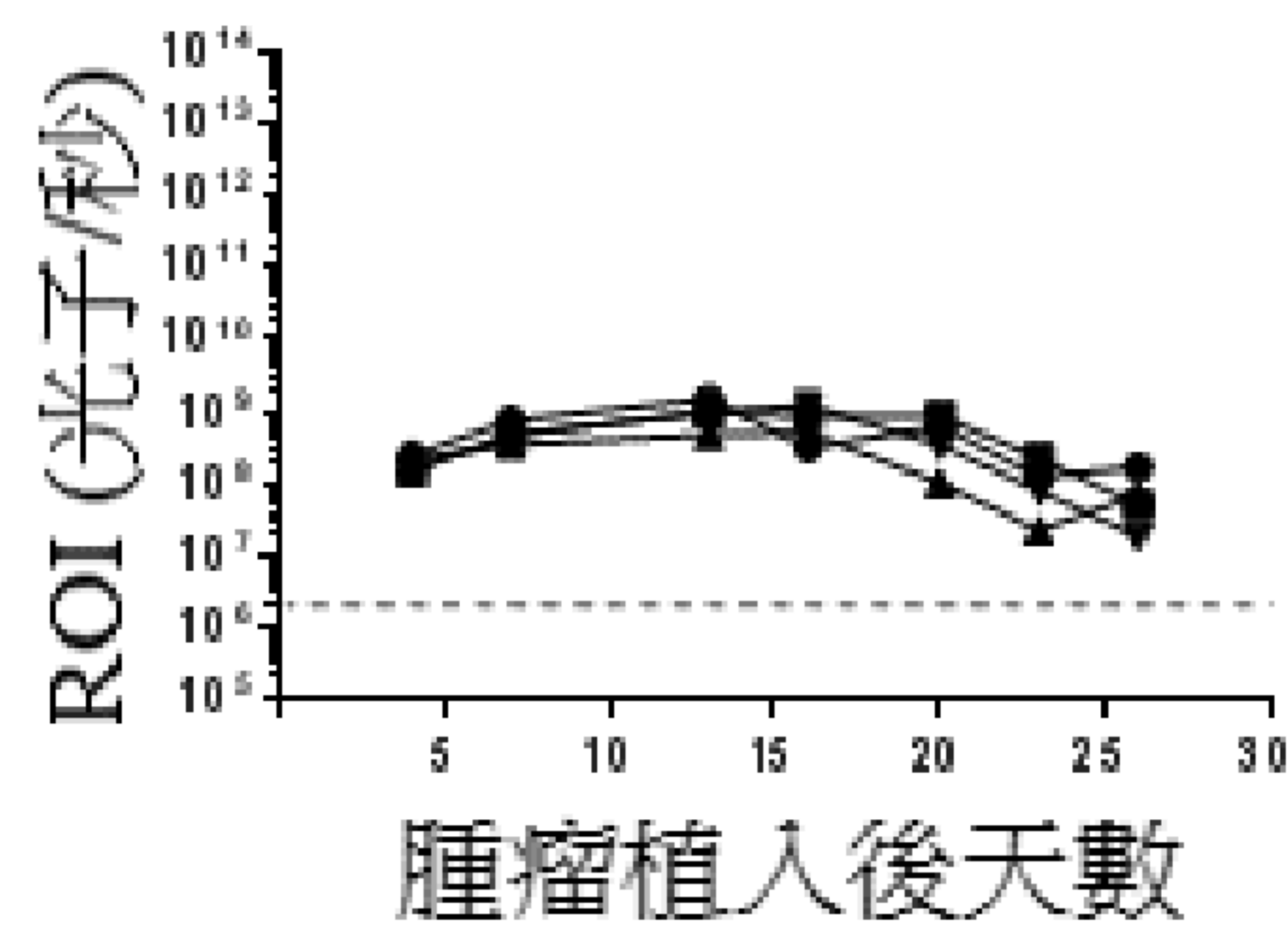
【圖 54E】

0.625e6個CD33 CAR T



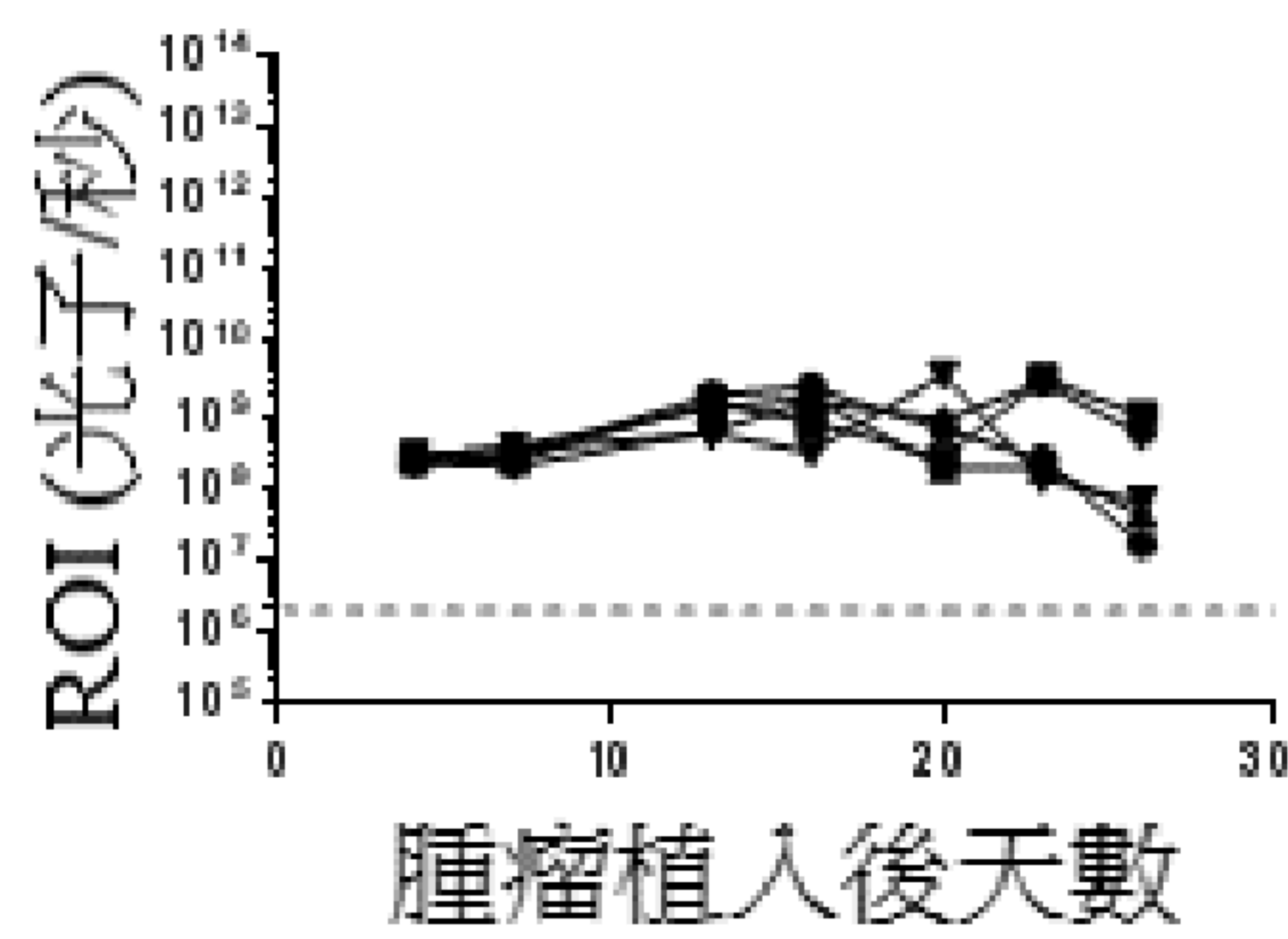
【圖 54F】

1.25e6個CD33 CAR T



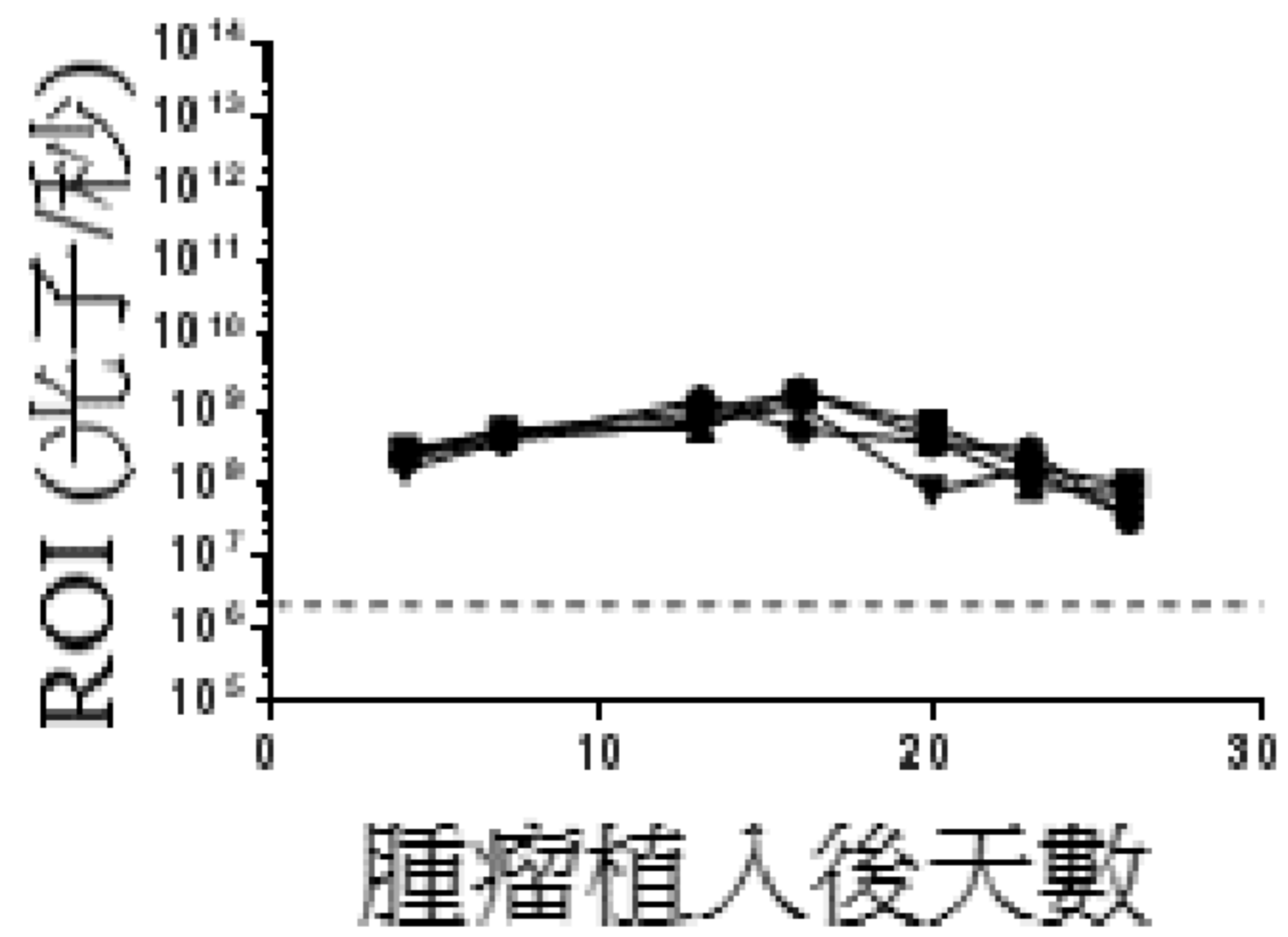
【圖 54G】

2.5e6個CD33 CAR T

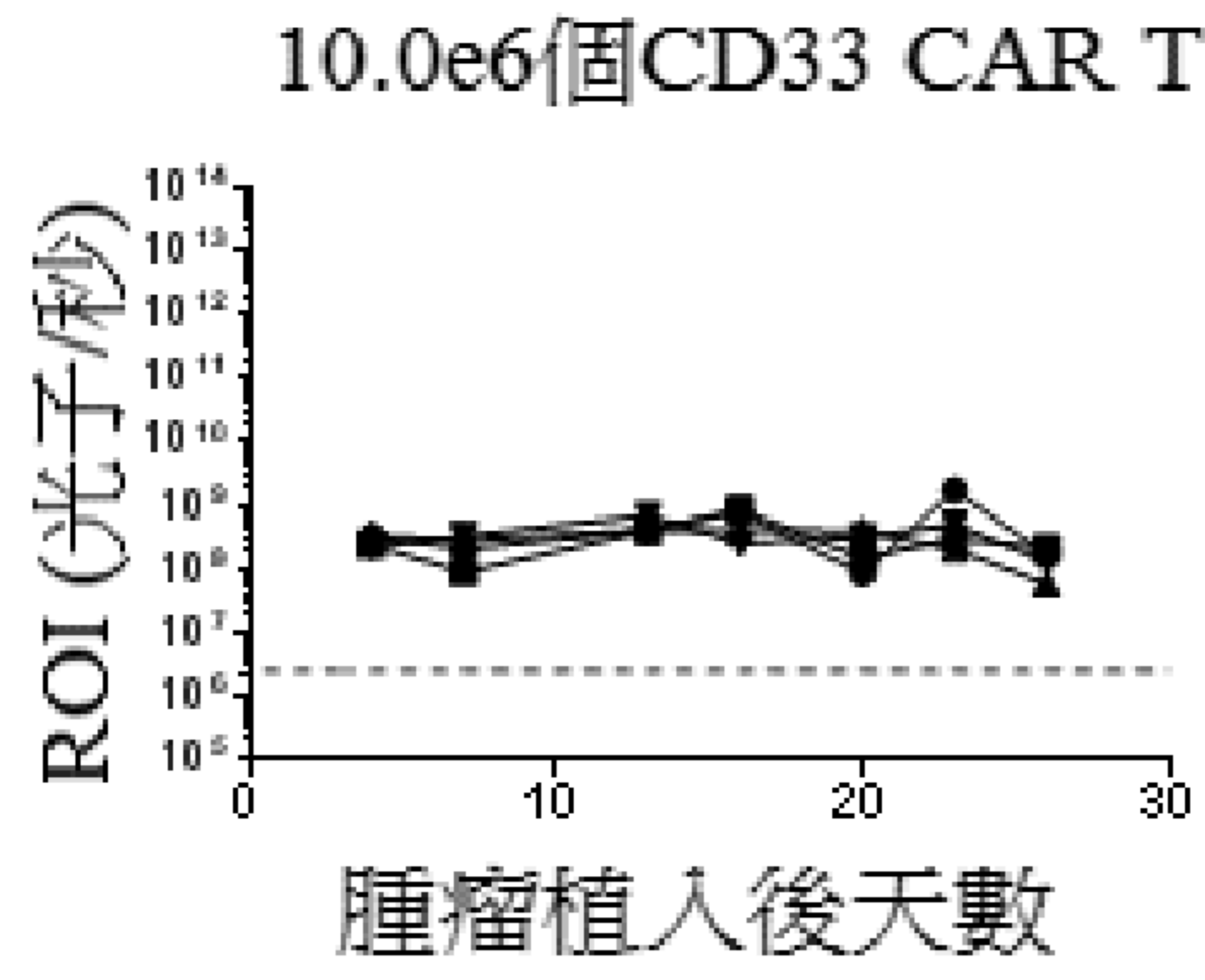


【圖 54H】

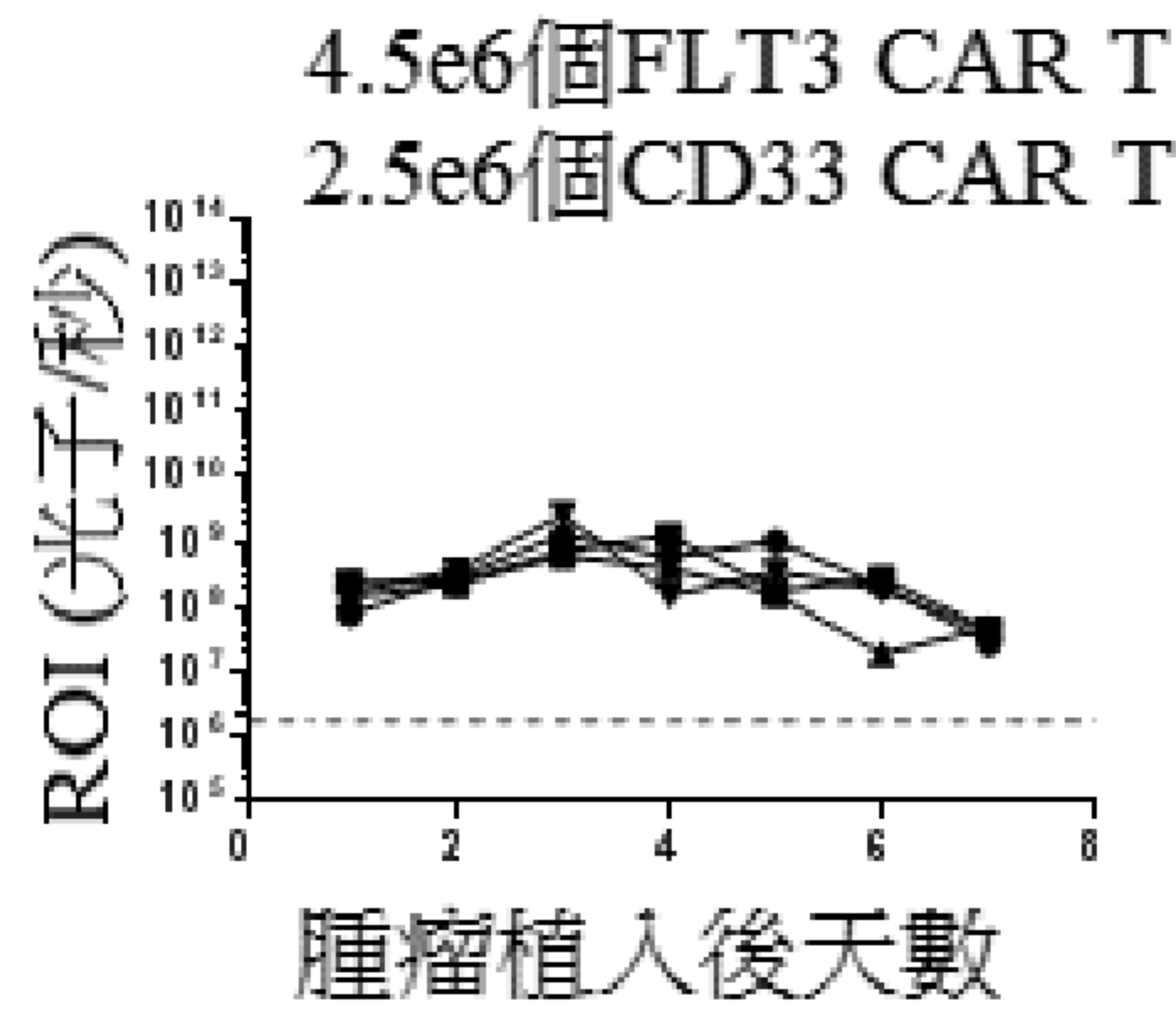
5.0e6個CD33 CAR T



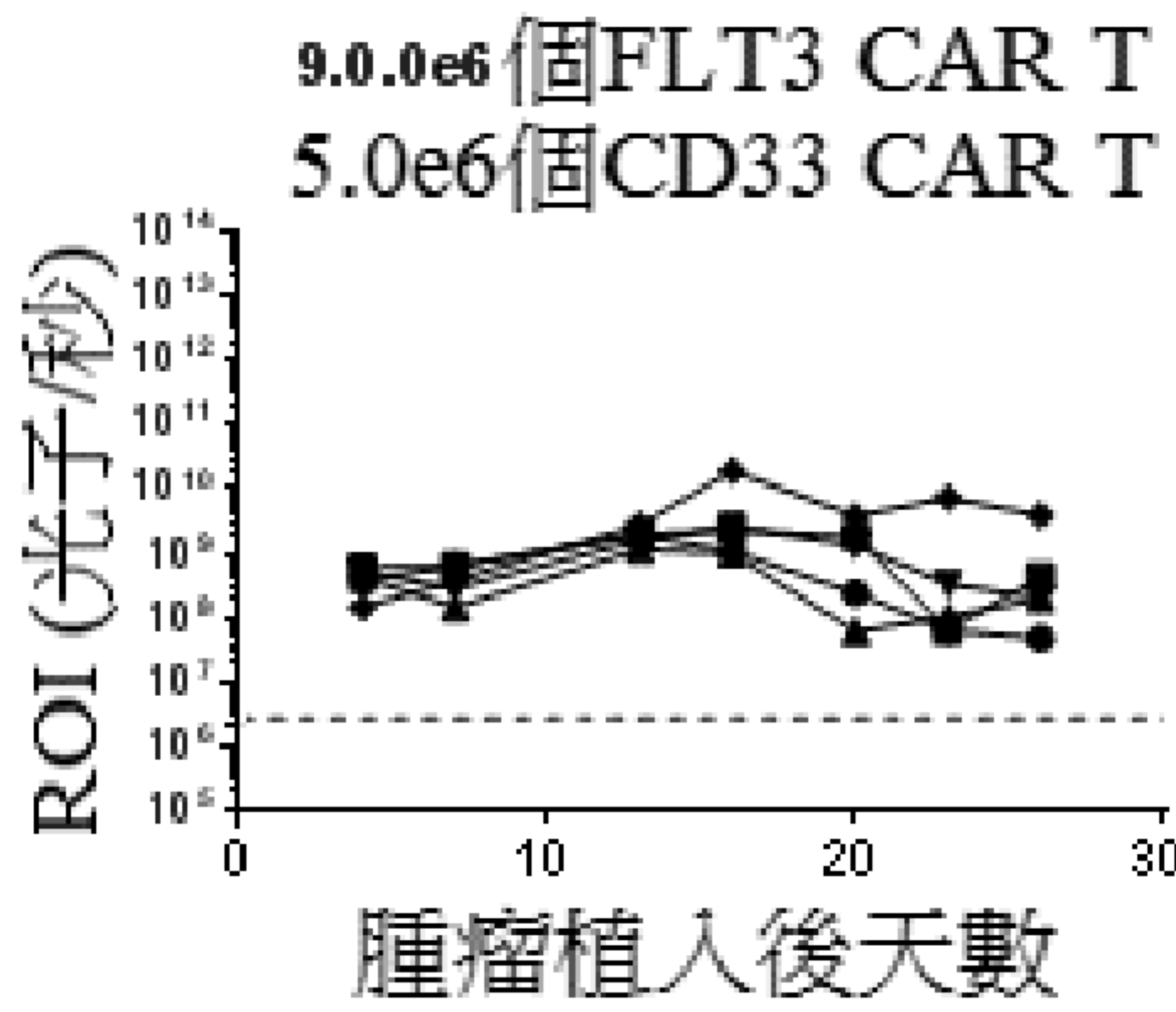
【圖 54I】



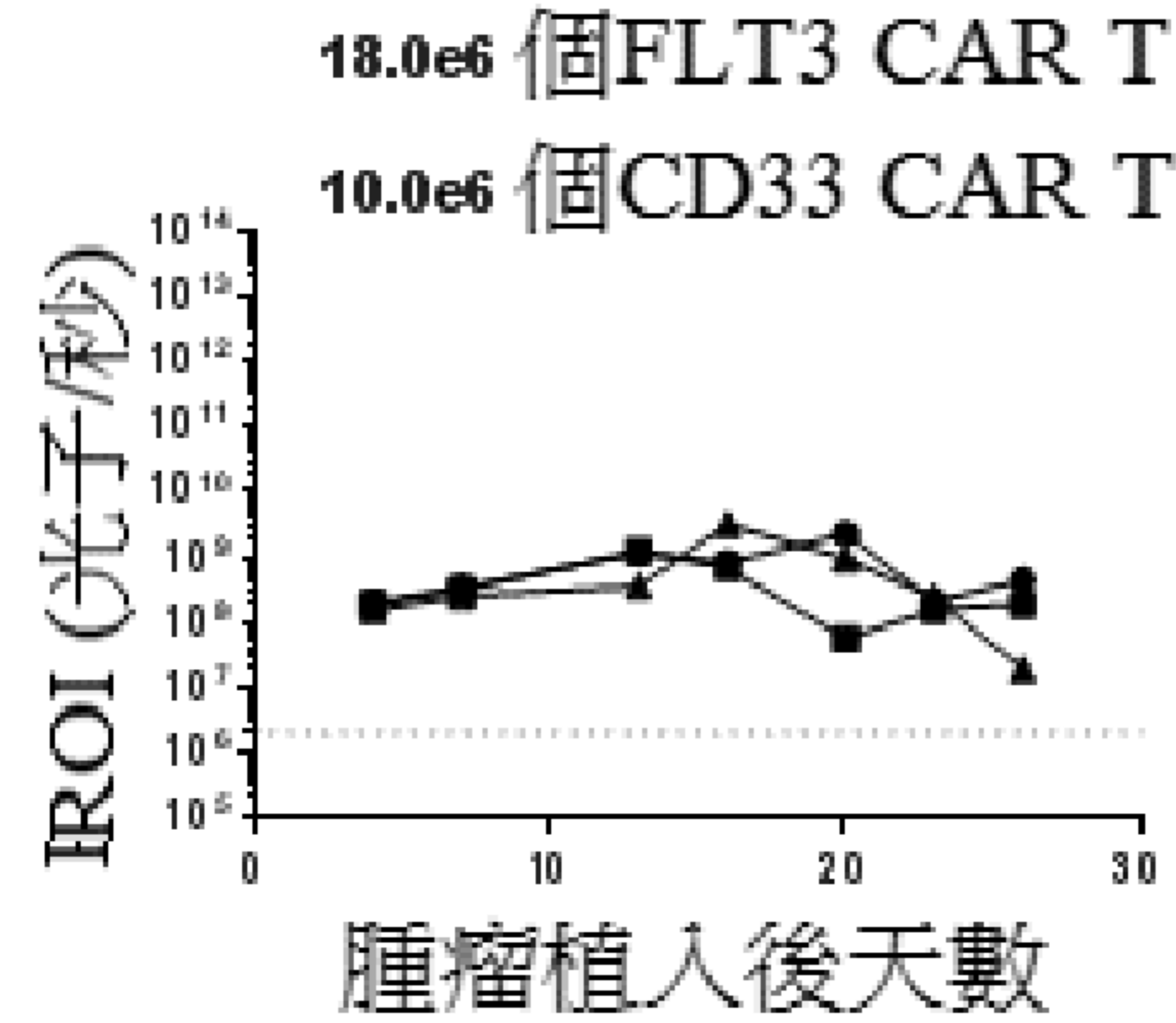
【圖 54J】



【圖 54K】

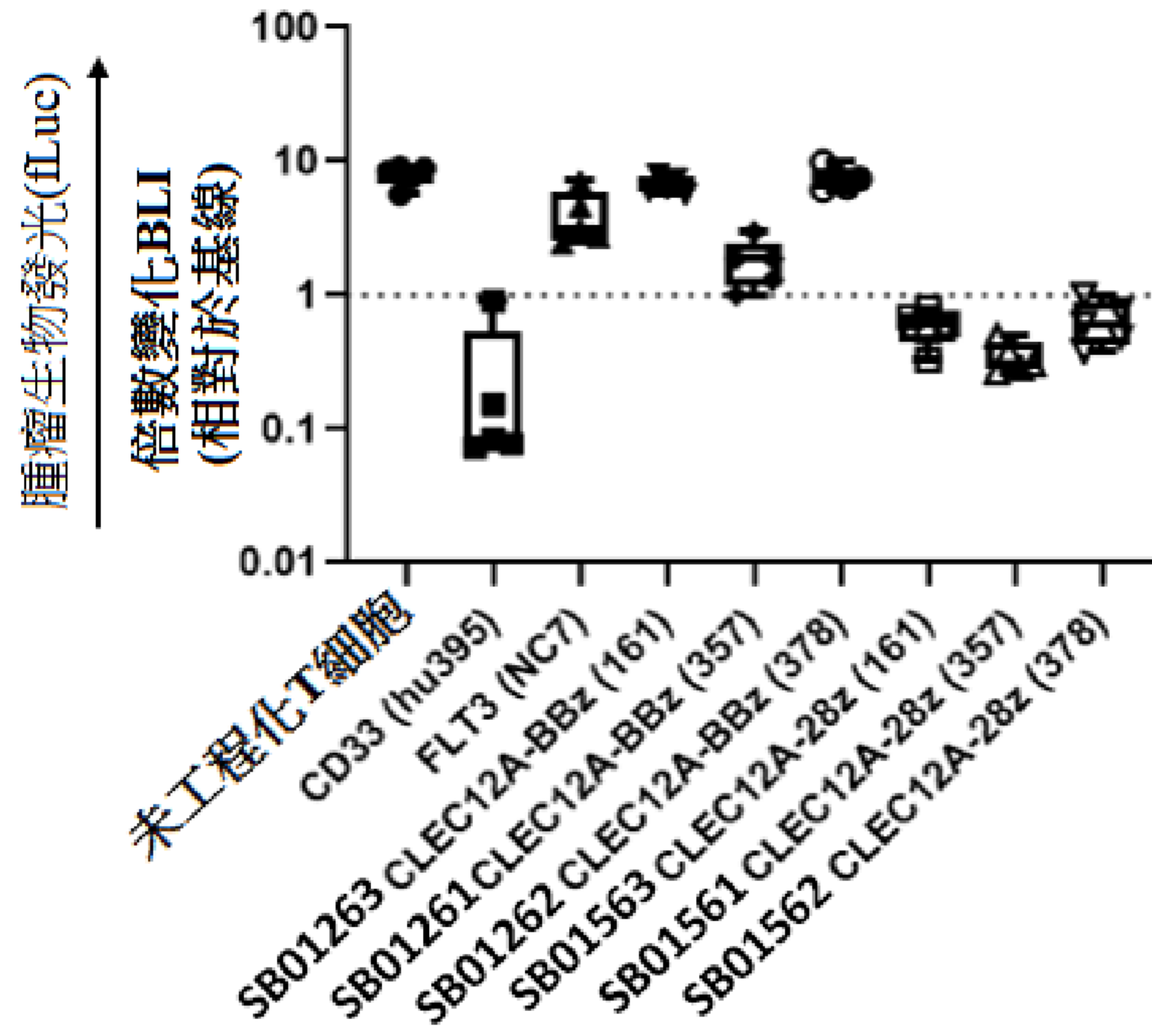


【圖 54L】



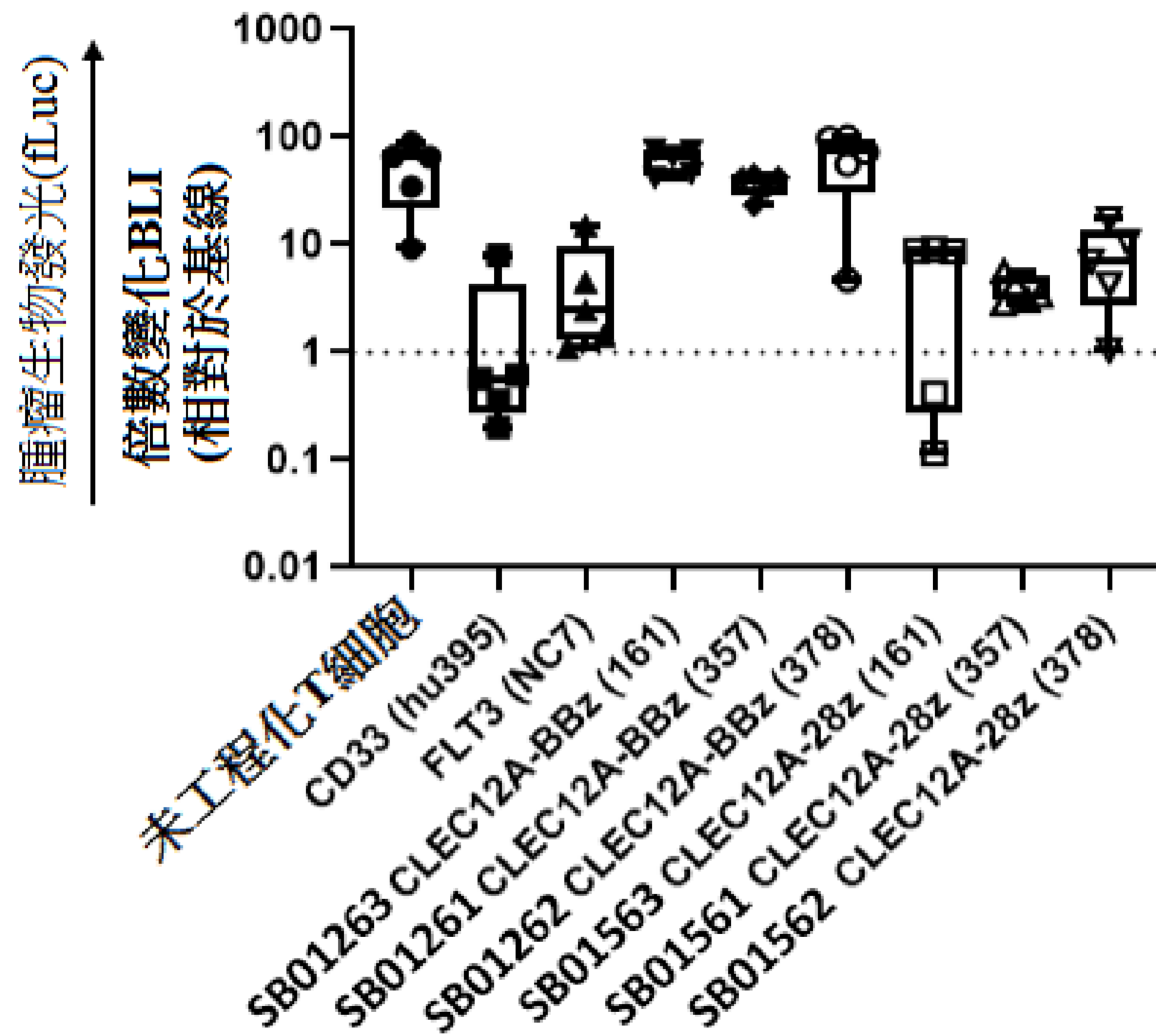
【圖 54M】

第7天/第5天倍數變化

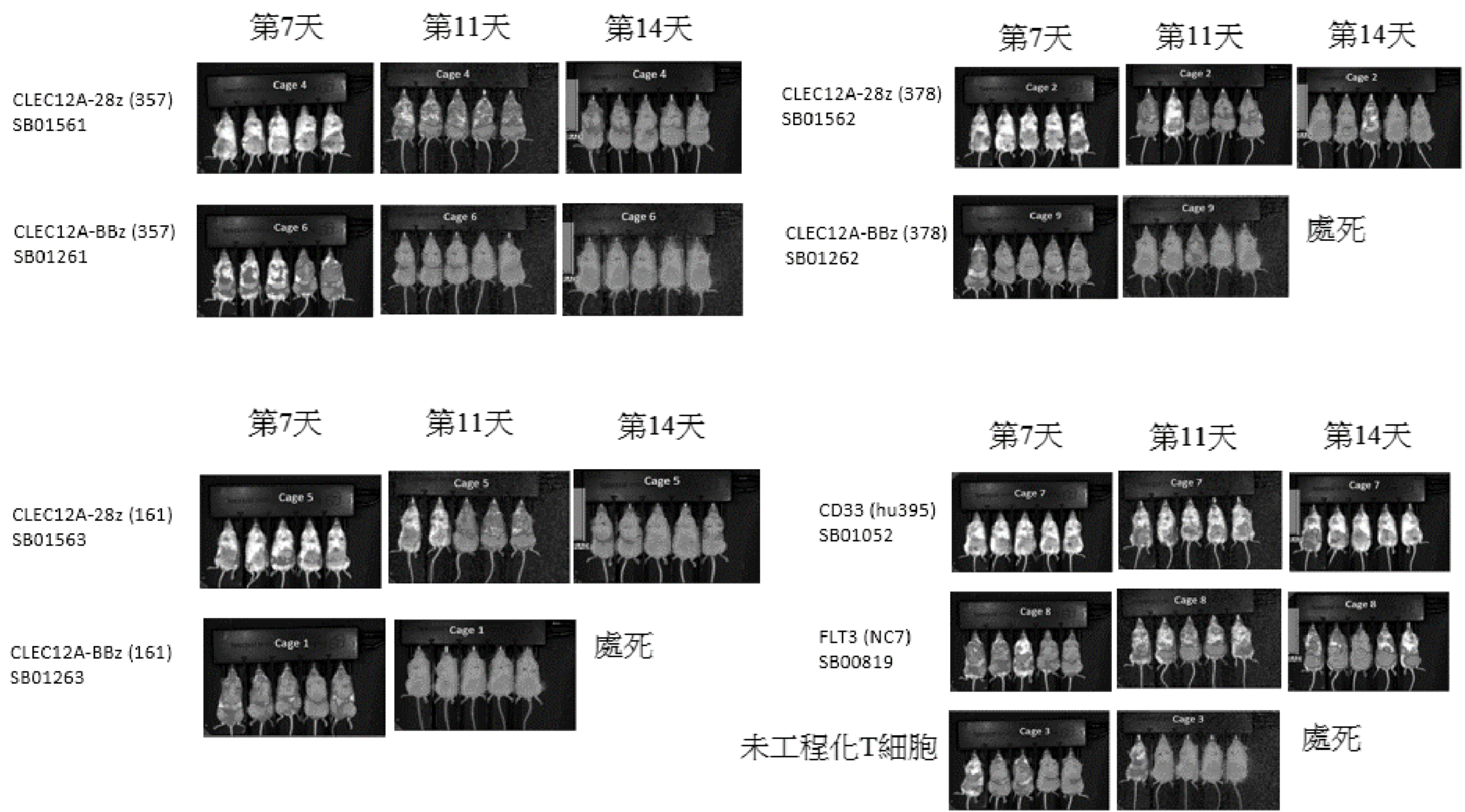


【圖 55A】

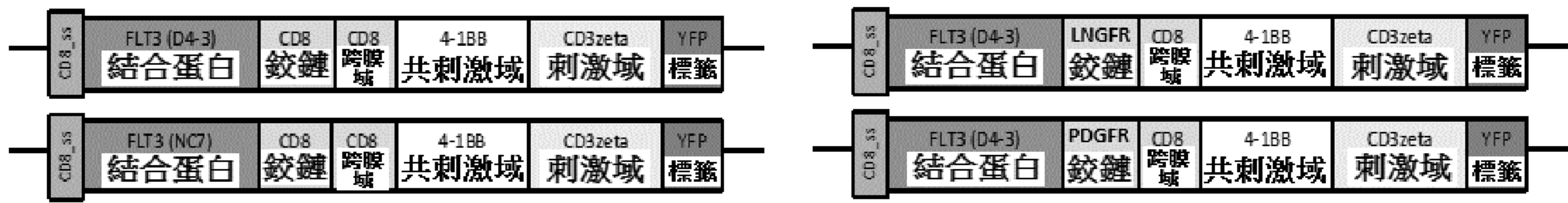
第11天/第5天倍數變化



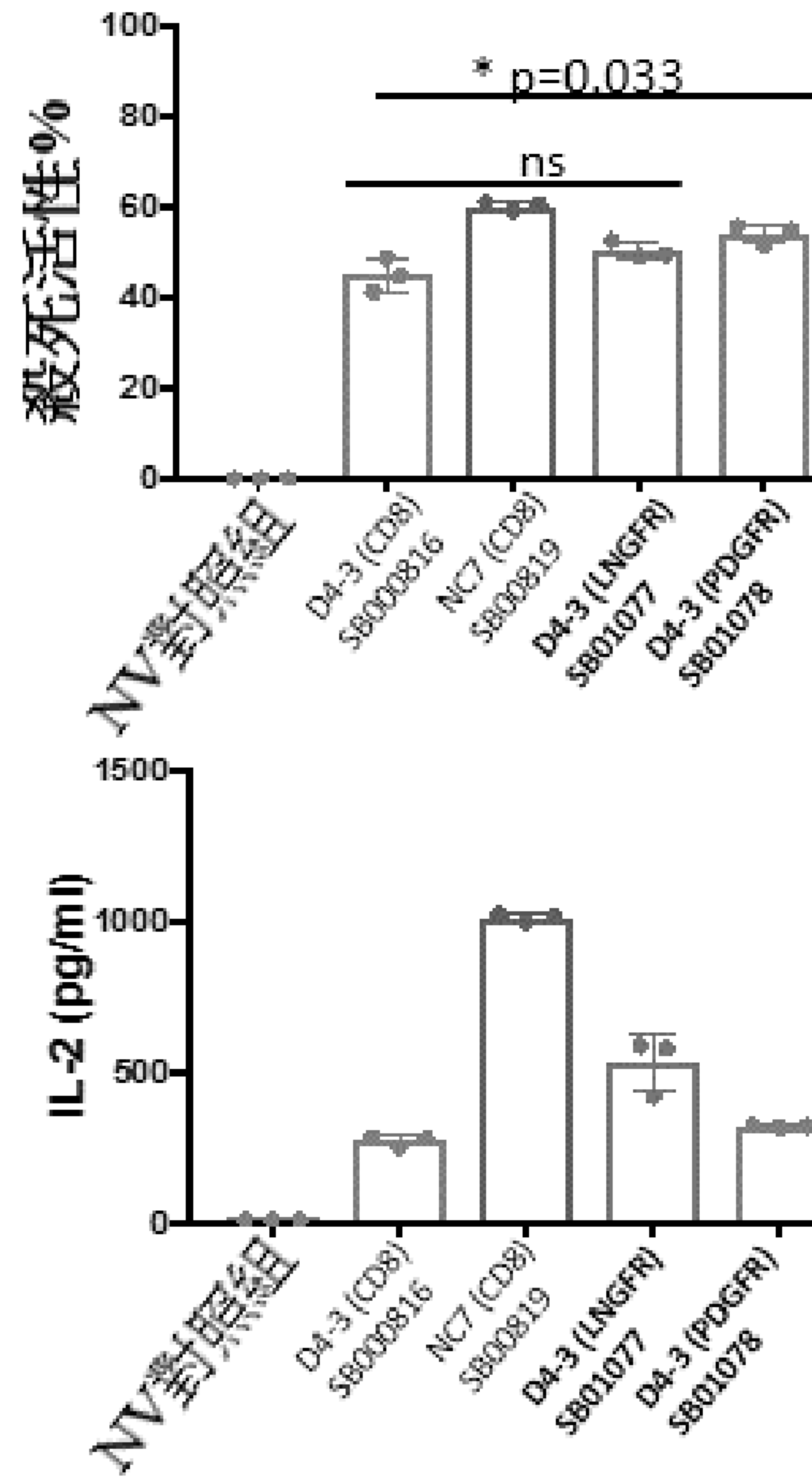
【圖 55B】



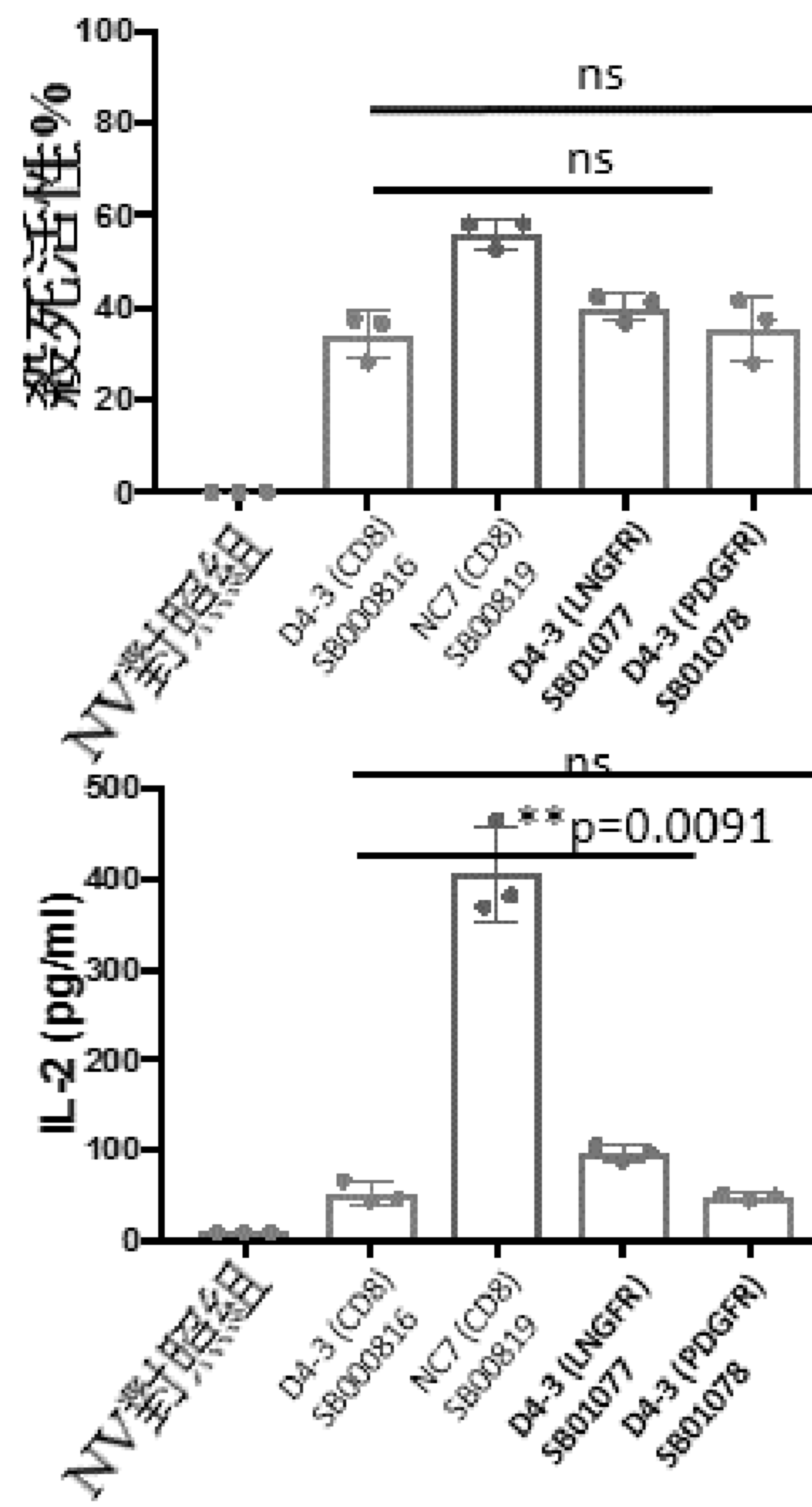
【圖 55C】



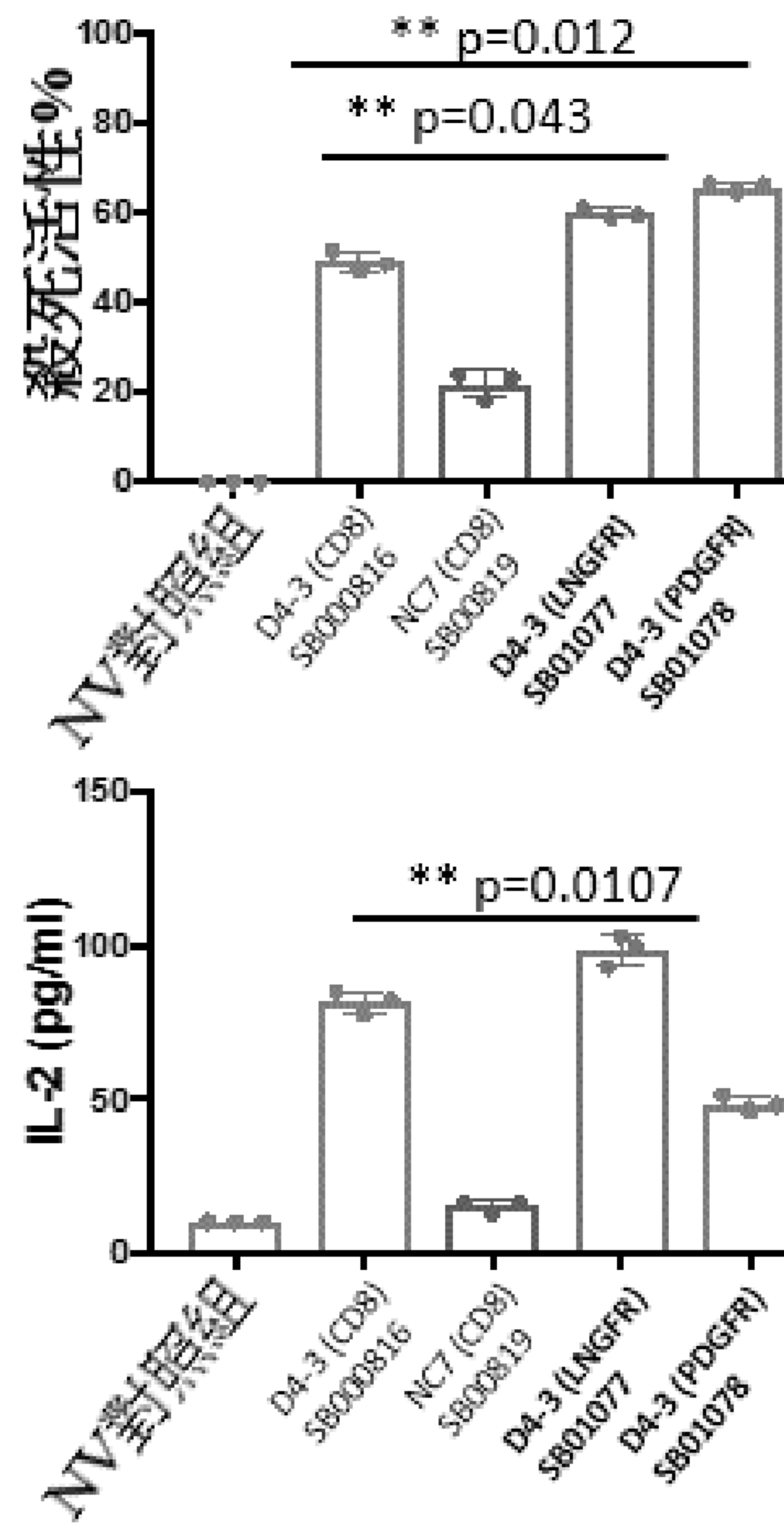
【圖 56A】



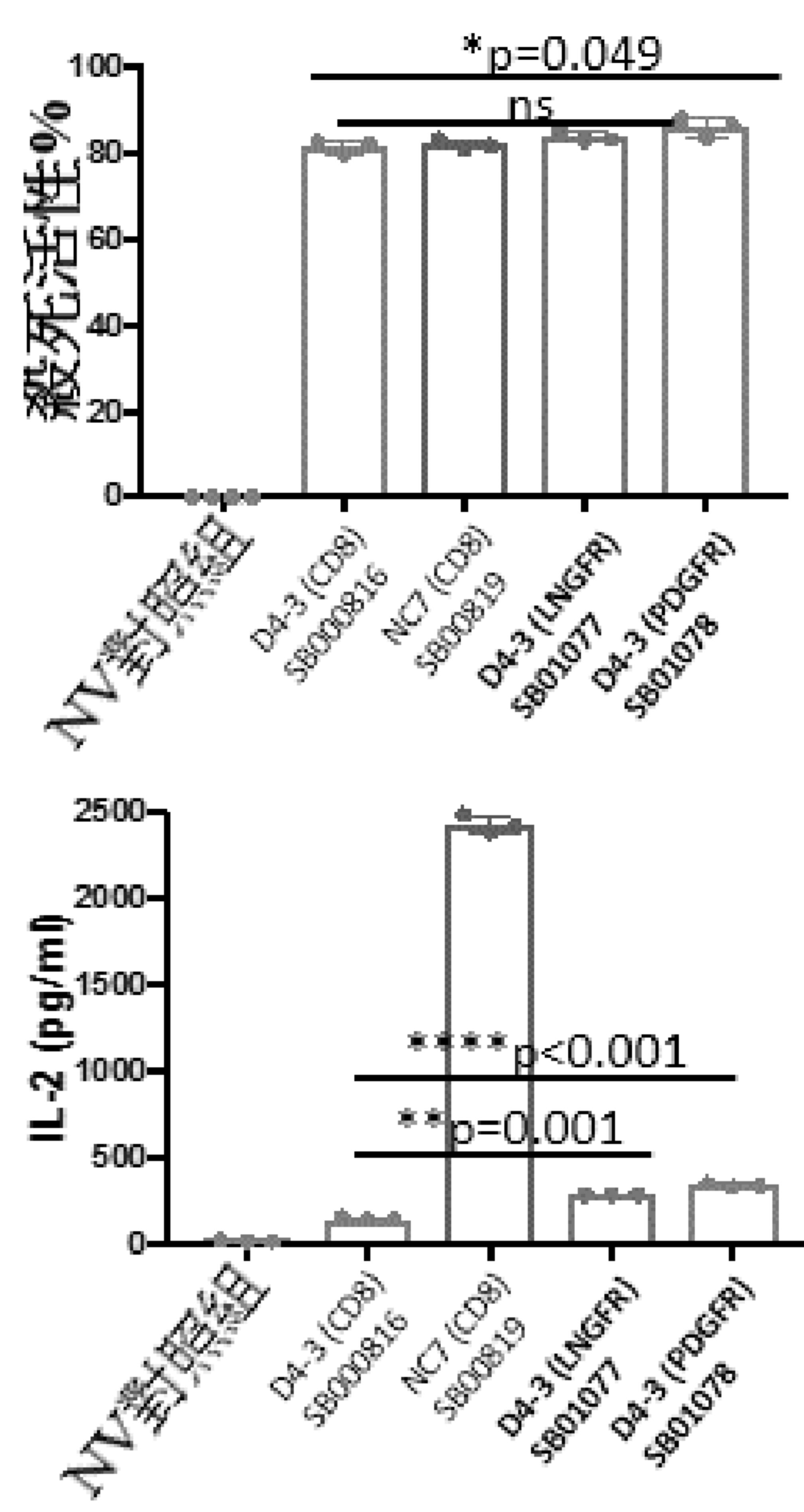
【圖 56B】



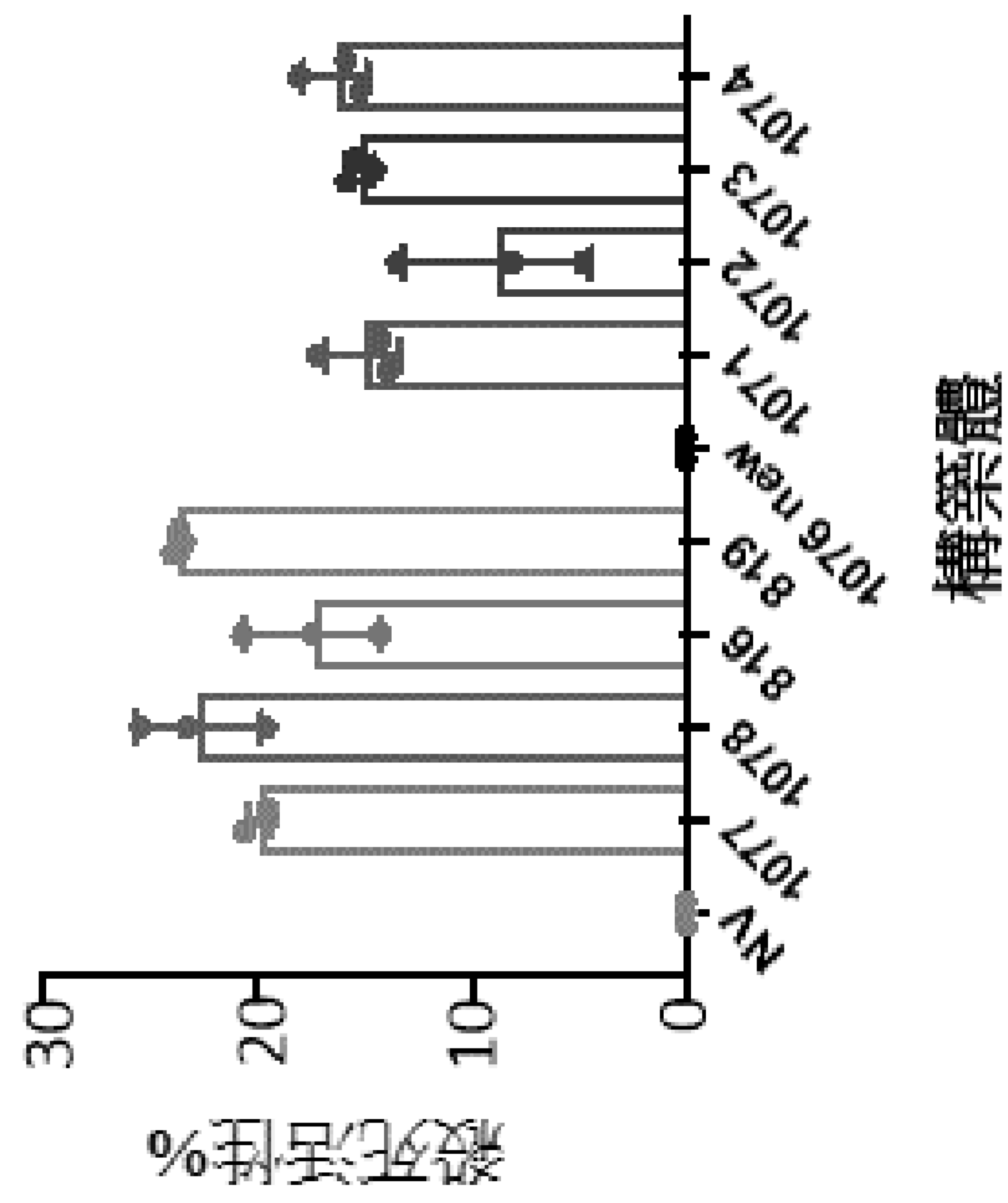
【圖 56C】



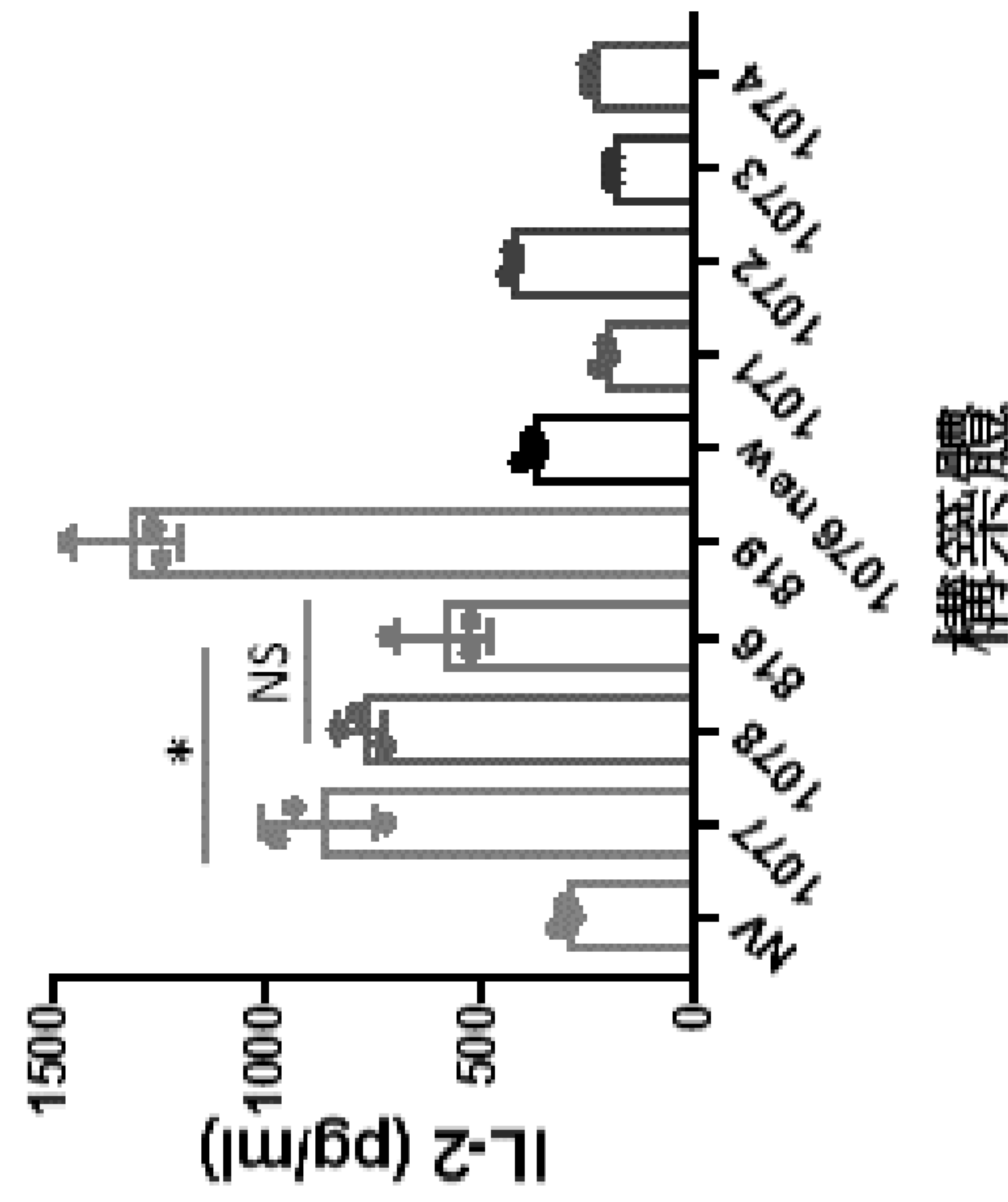
【圖 56D】



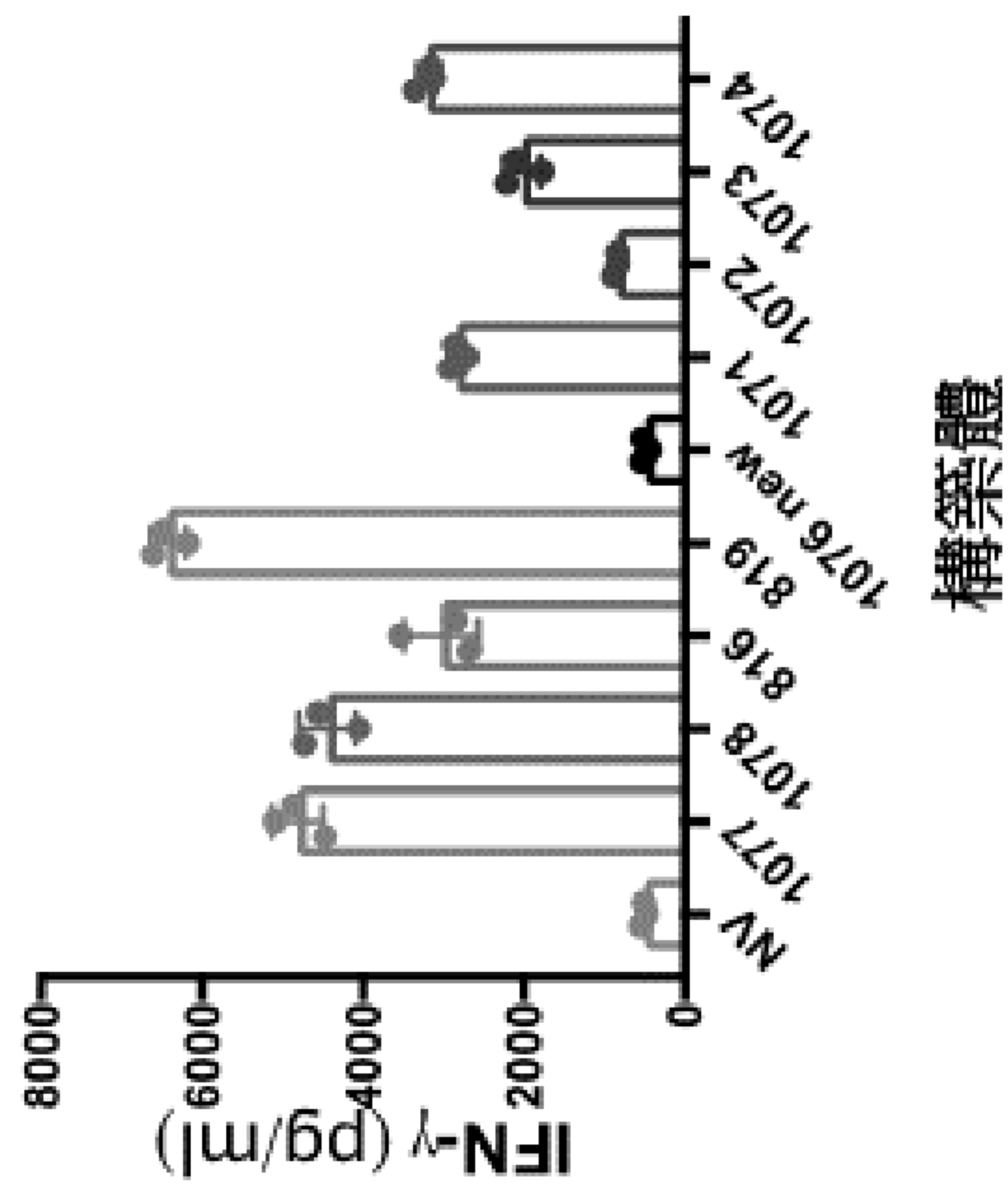
【圖 56E】



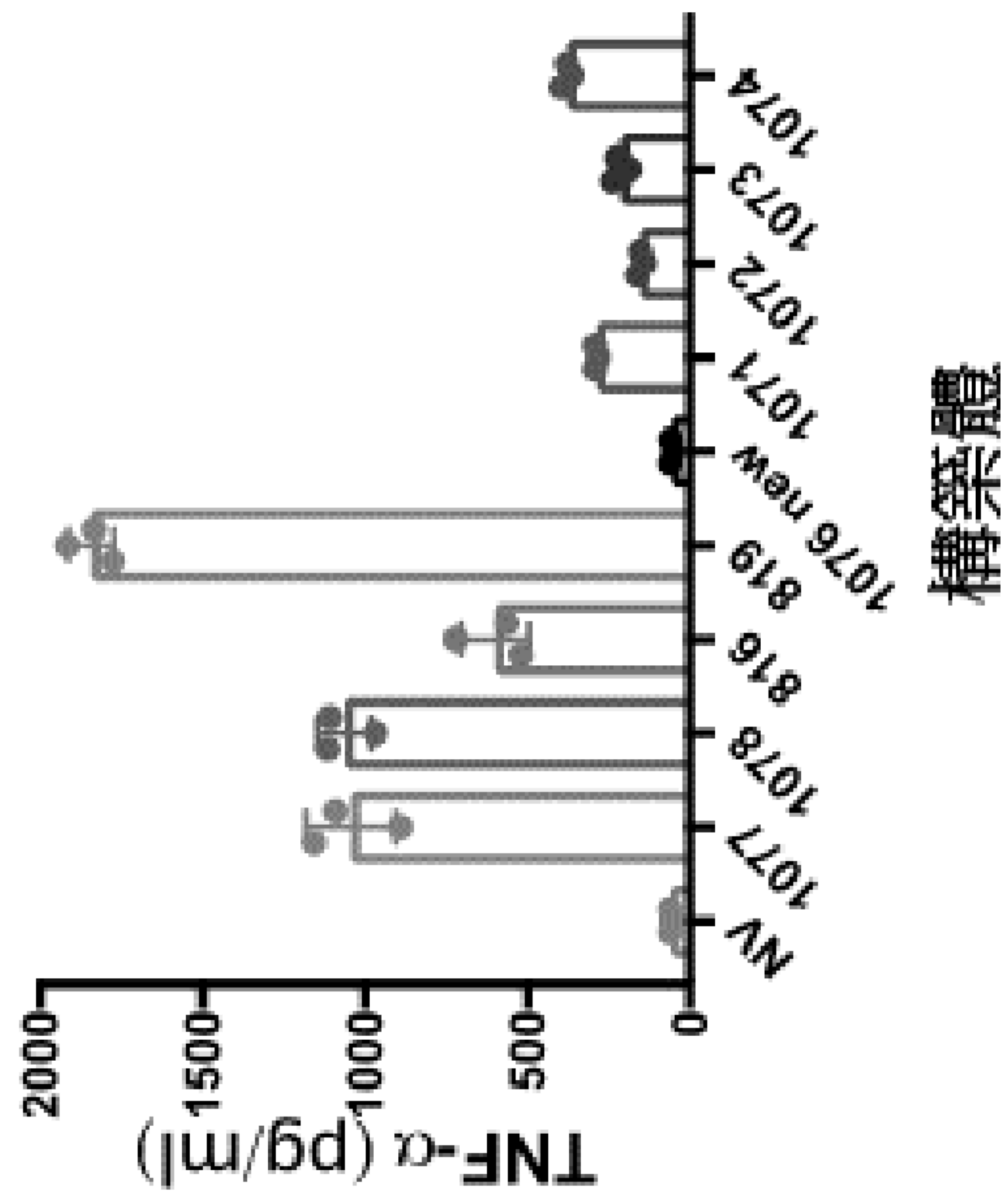
【圖 57A】



【圖 57B】



【圖 57C】



【圖 57D】

SB0 編號 鉸鏈來源

1071 IgG4 最小鉸鏈 ; 無二硫鍵

1072 IgG4 最小鉸鏈 ; 無二硫鍵

1073 IgG4 最小鉸鏈 ; 增強型二硫鍵

1074 IgG1 最小鉸鏈 ; 增強型二硫鍵

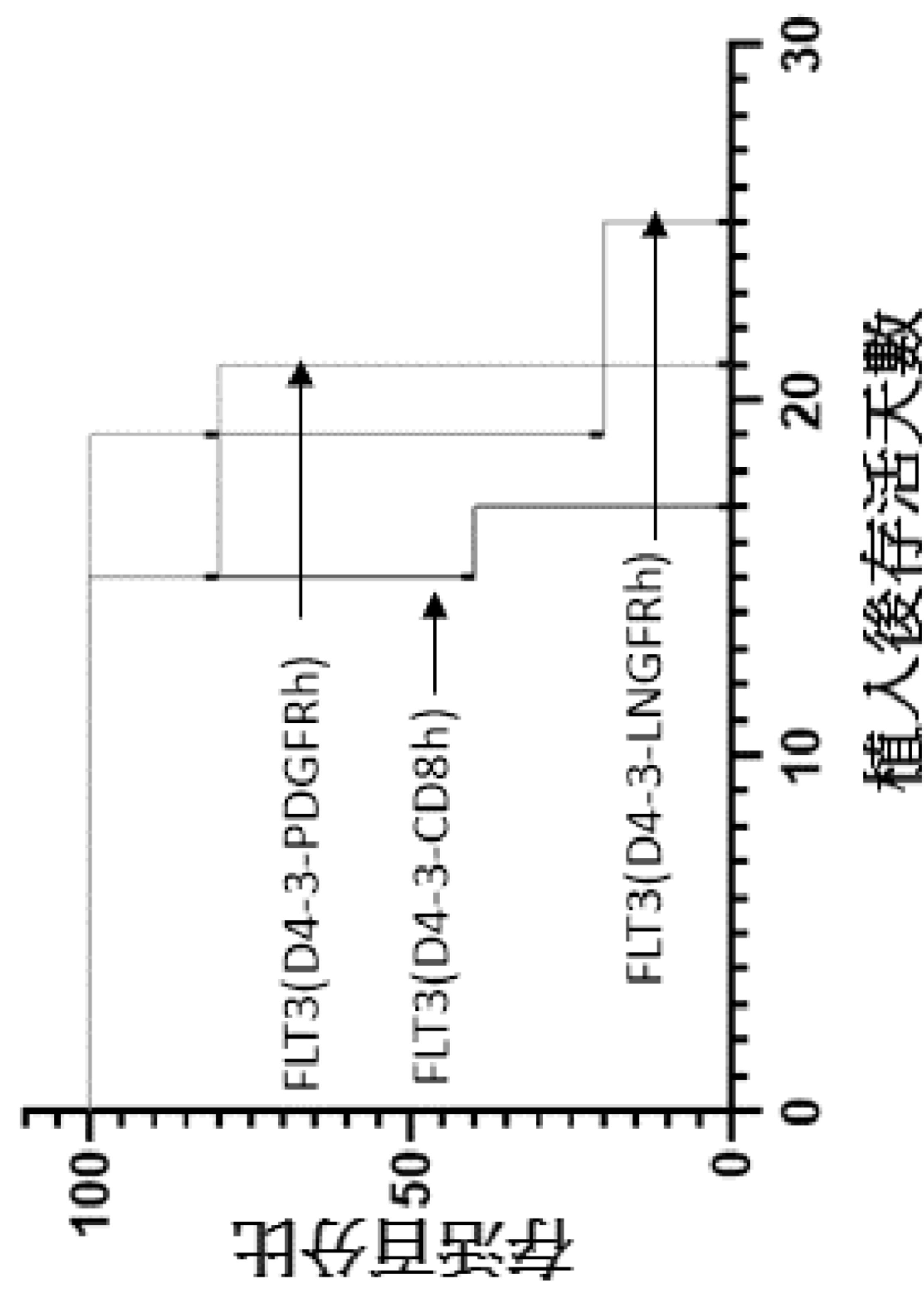
1078 PDGFR

1077 LNGFR (截短)

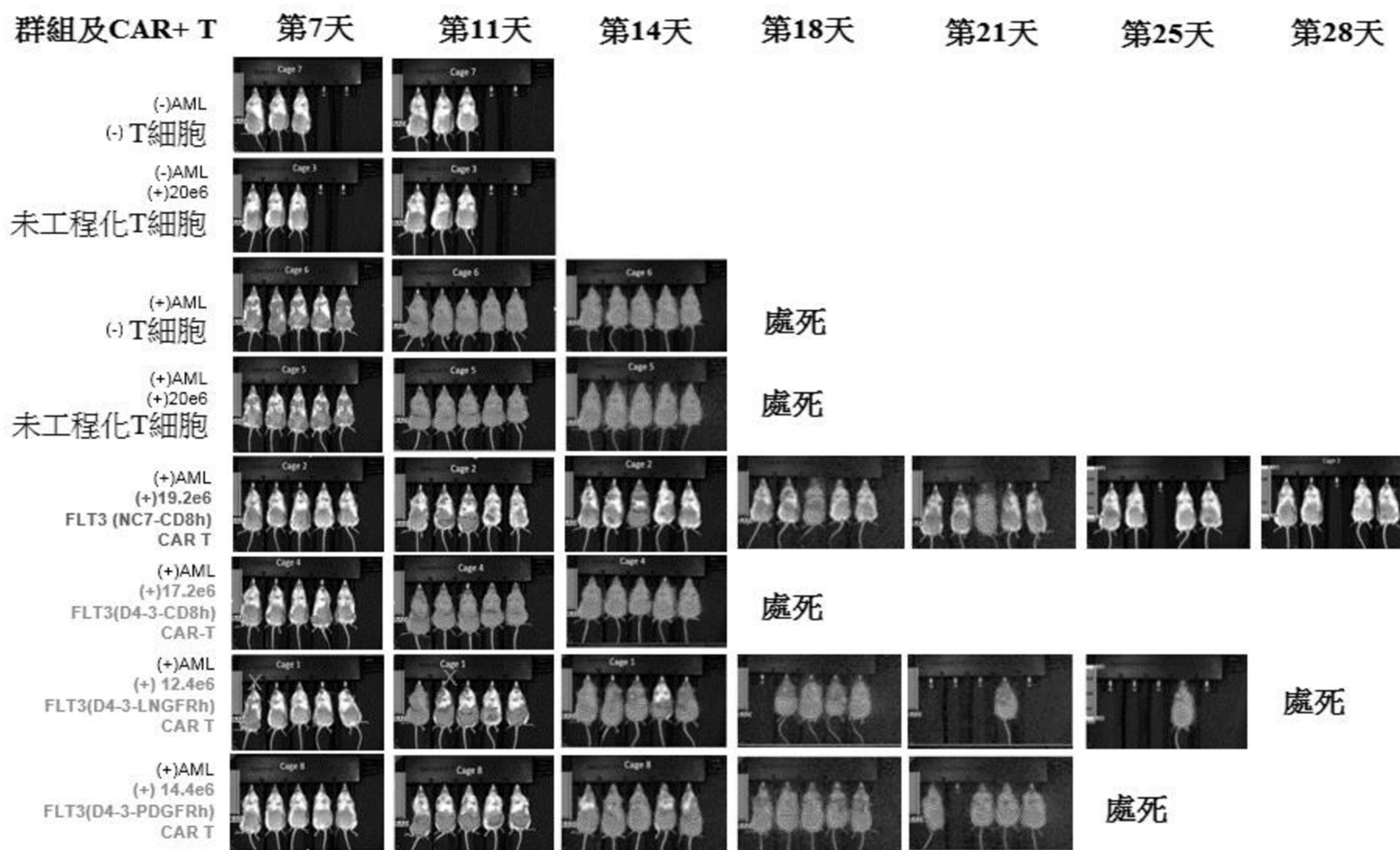
1076 LNGFR

816 原始D4鉸鏈

819 NC7 結合蛋白

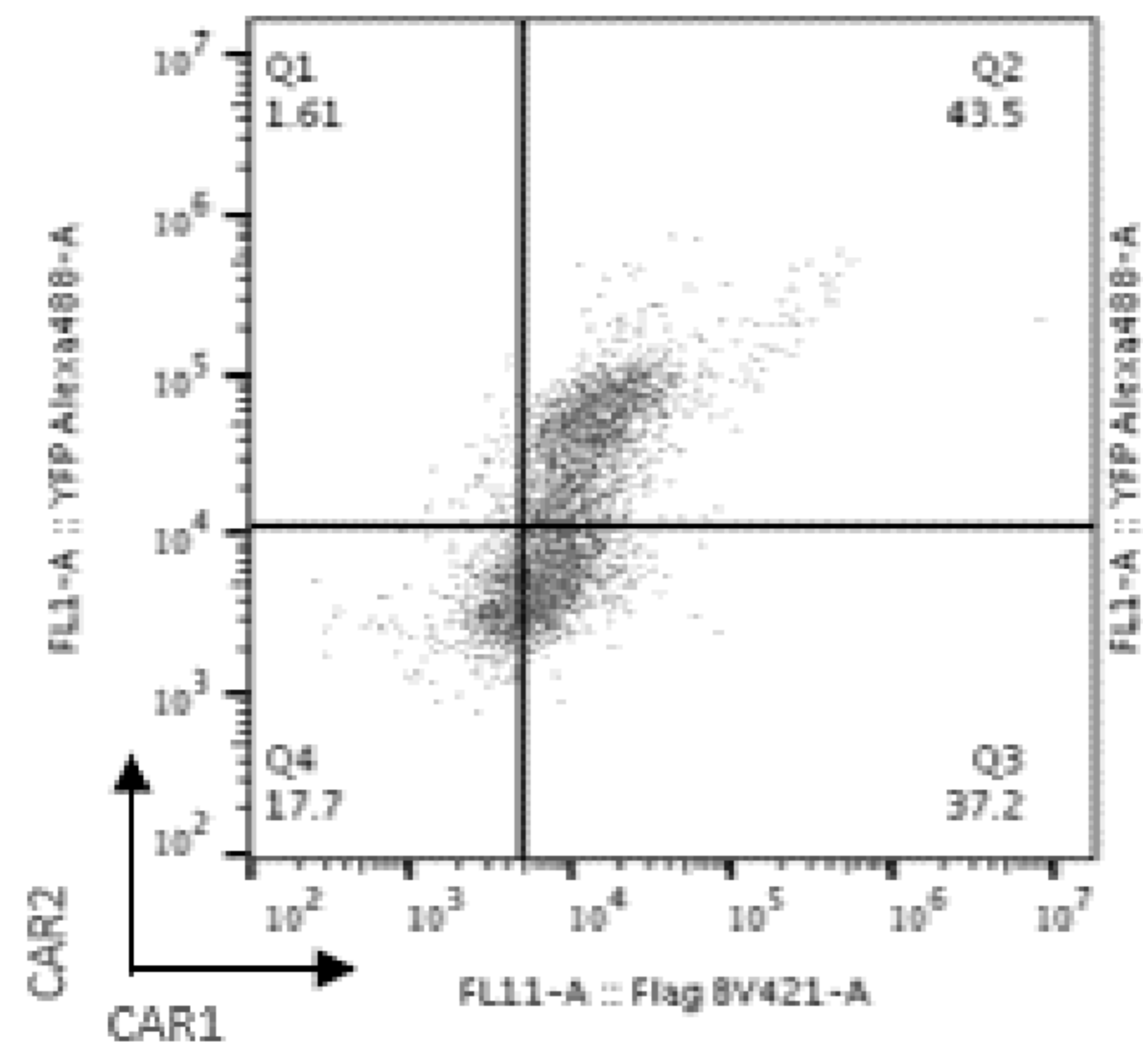


【圖 58A】

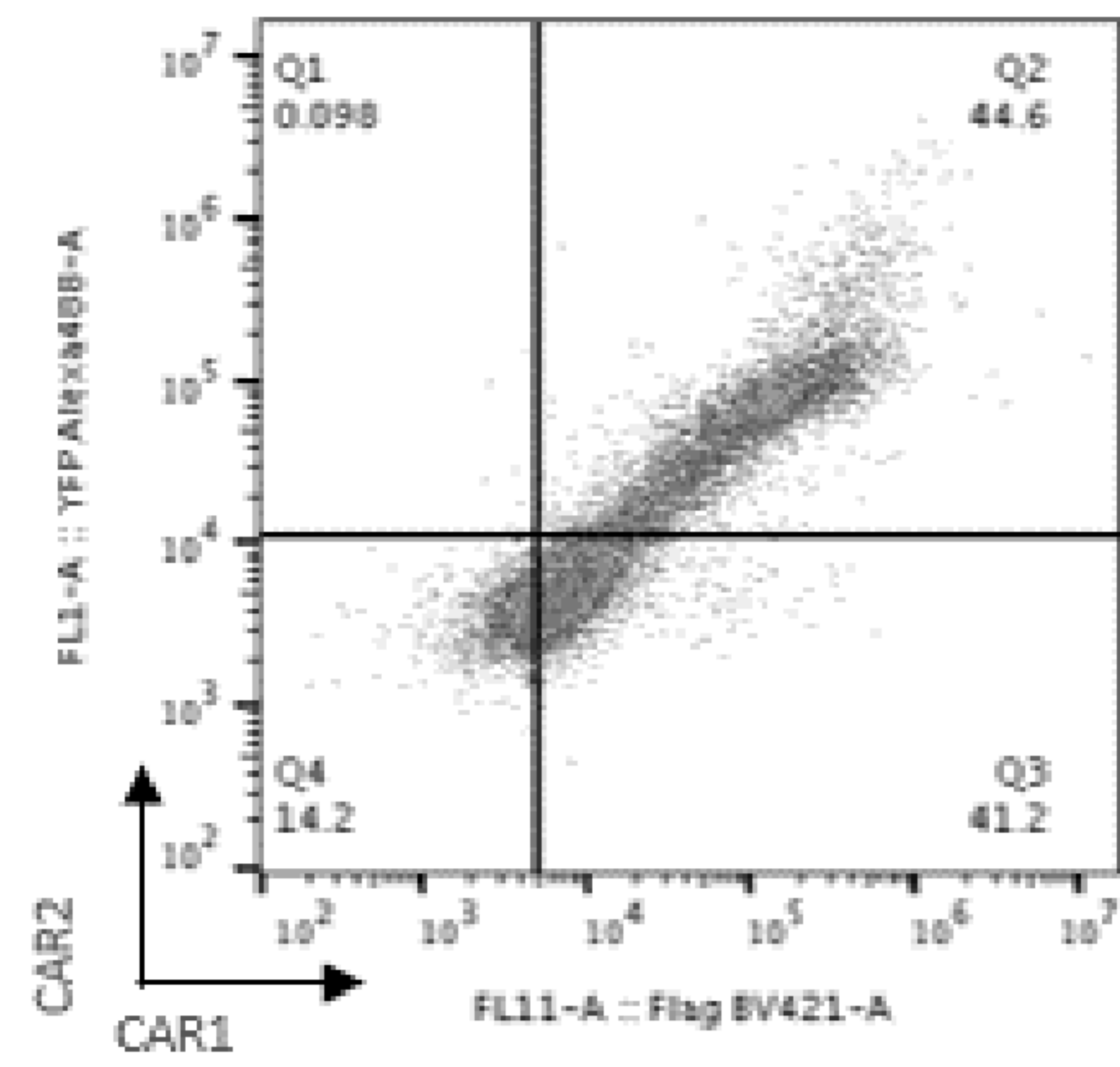


【圖 58B】

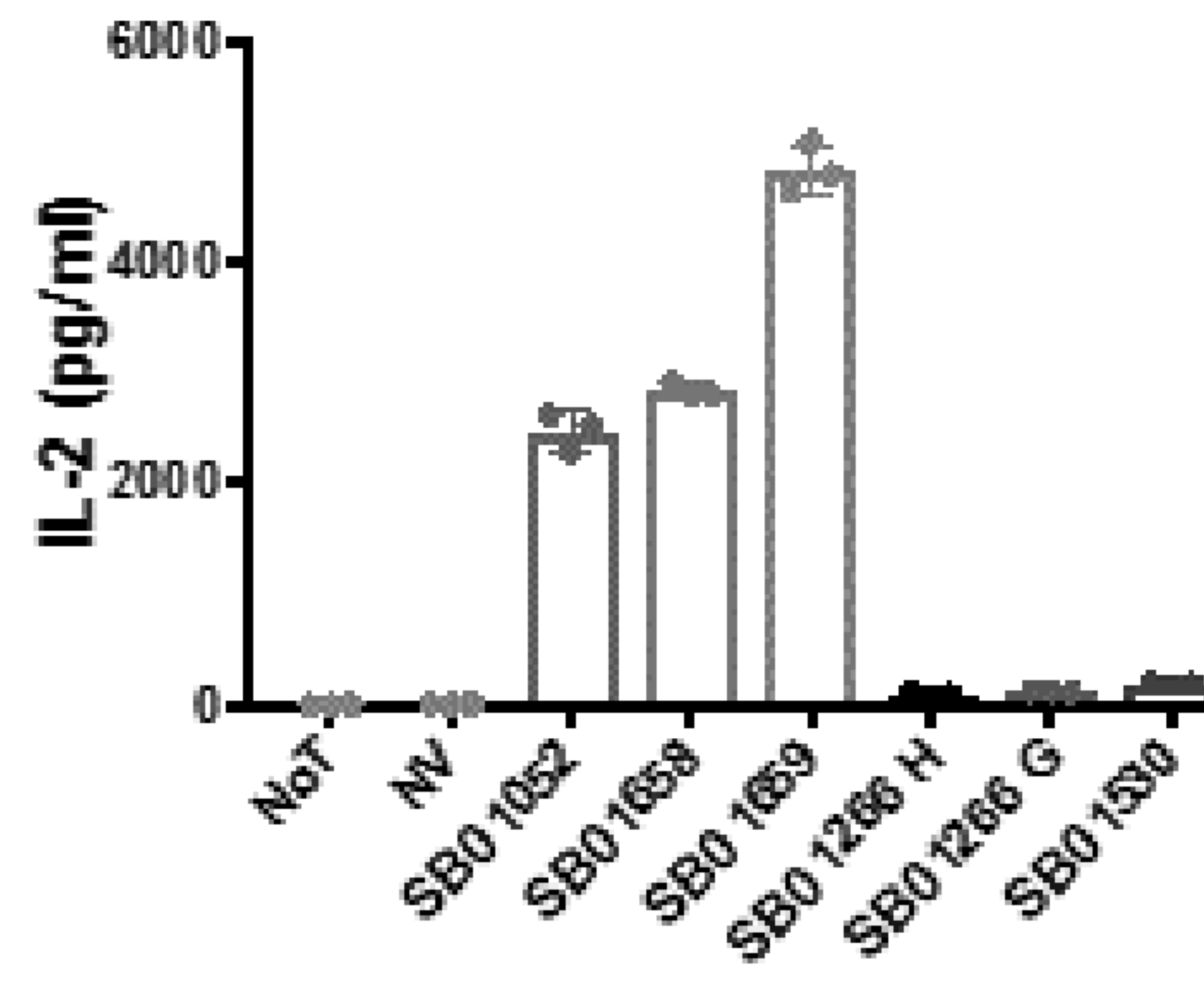
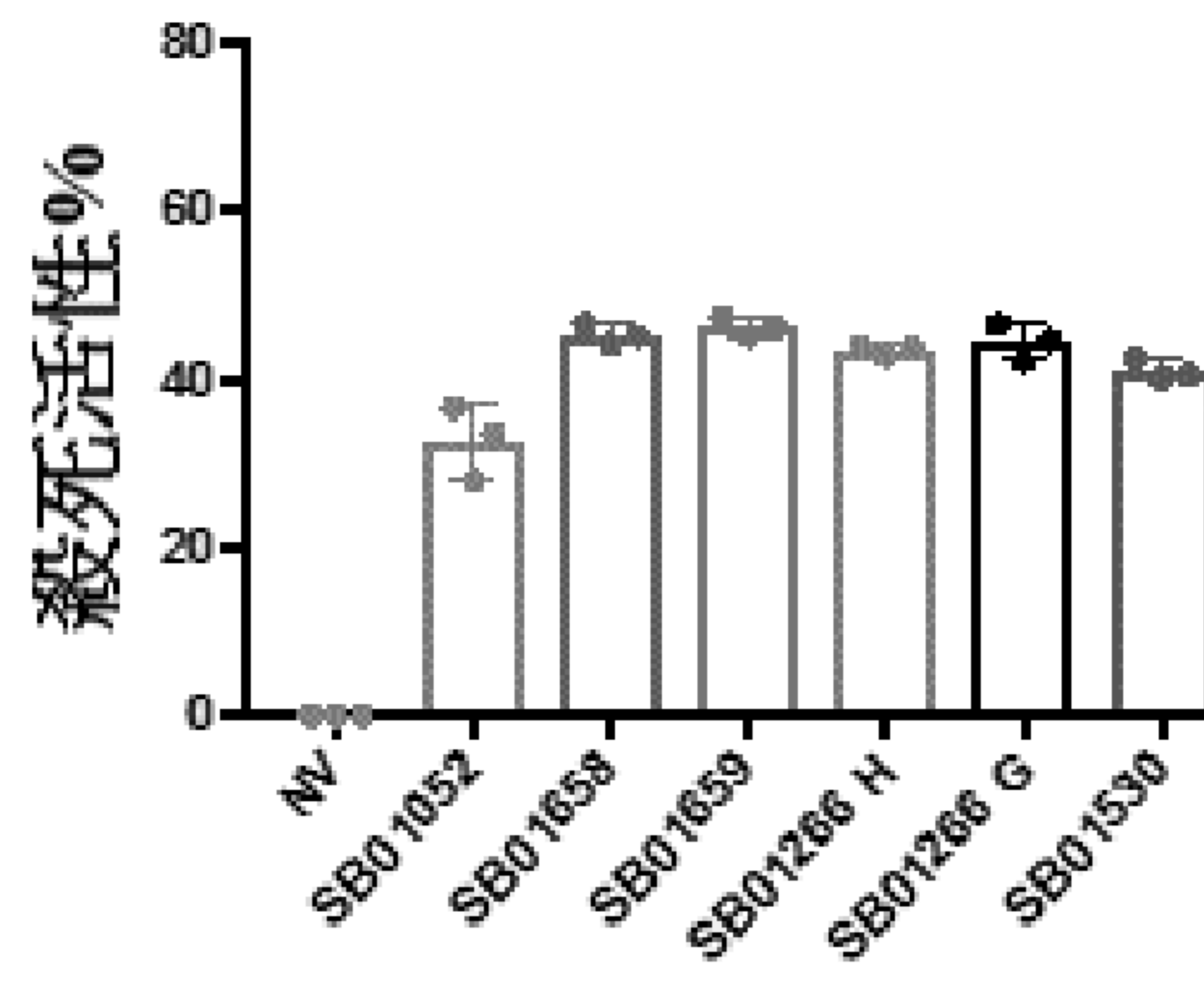
SB01266



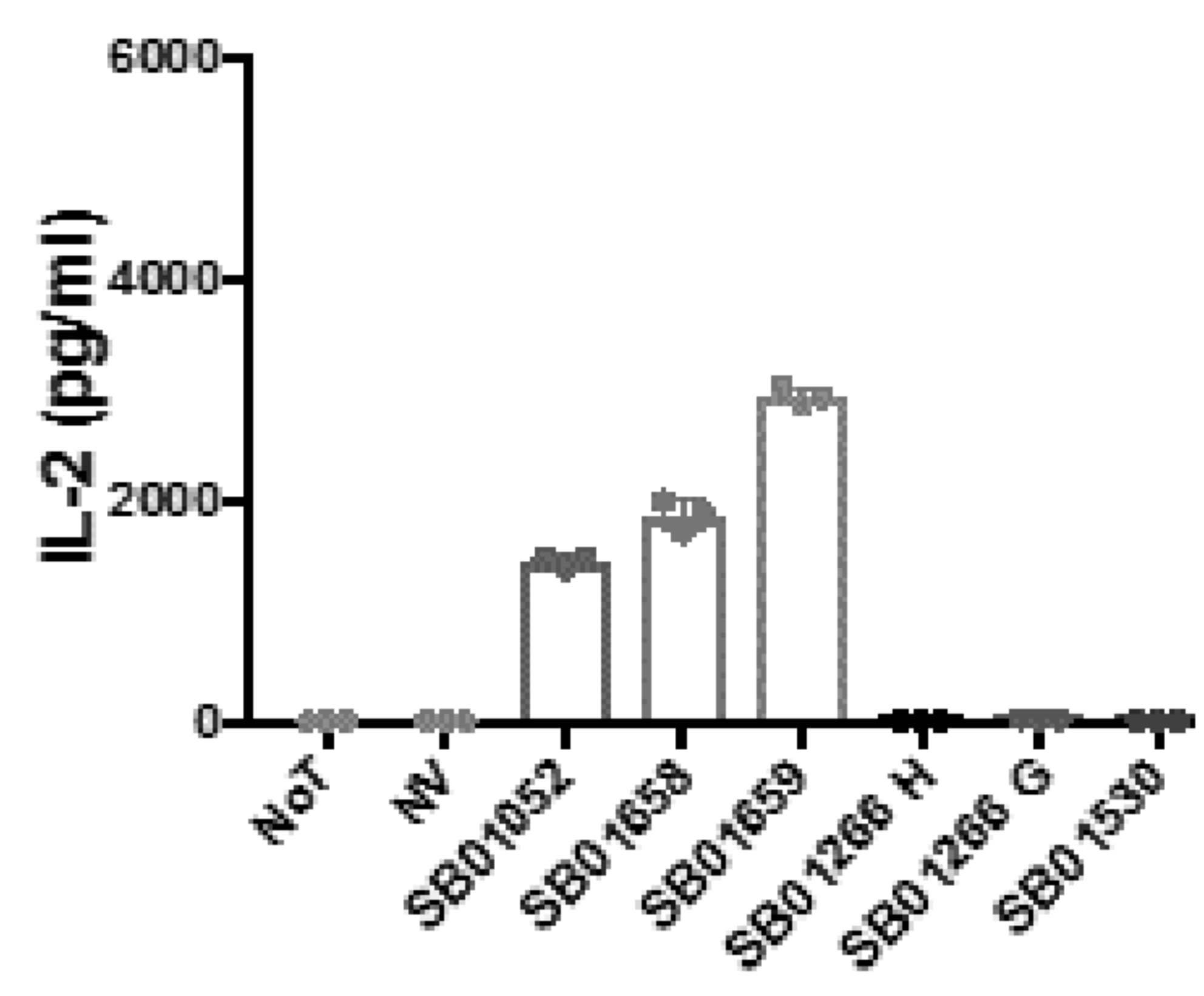
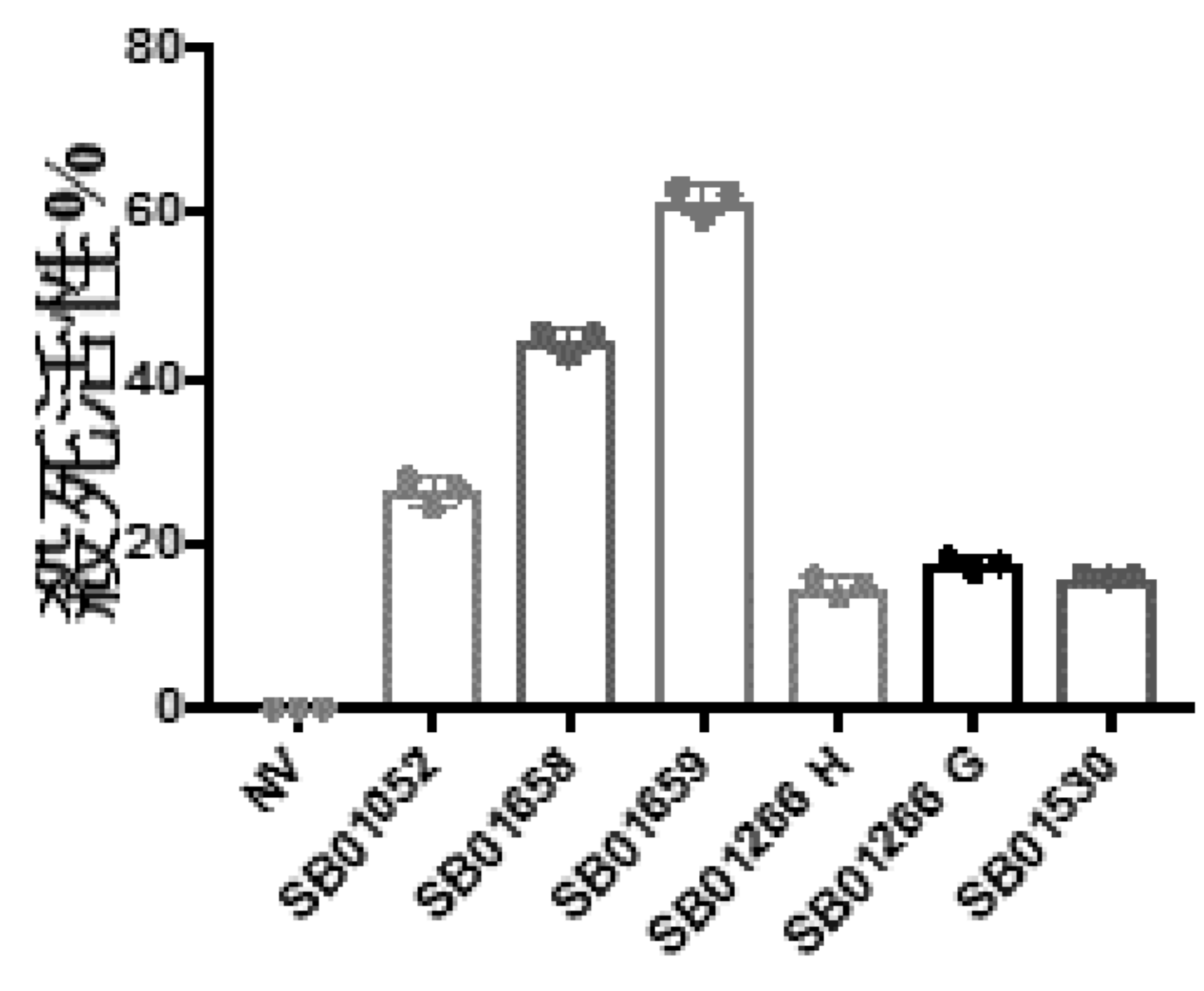
SB01659



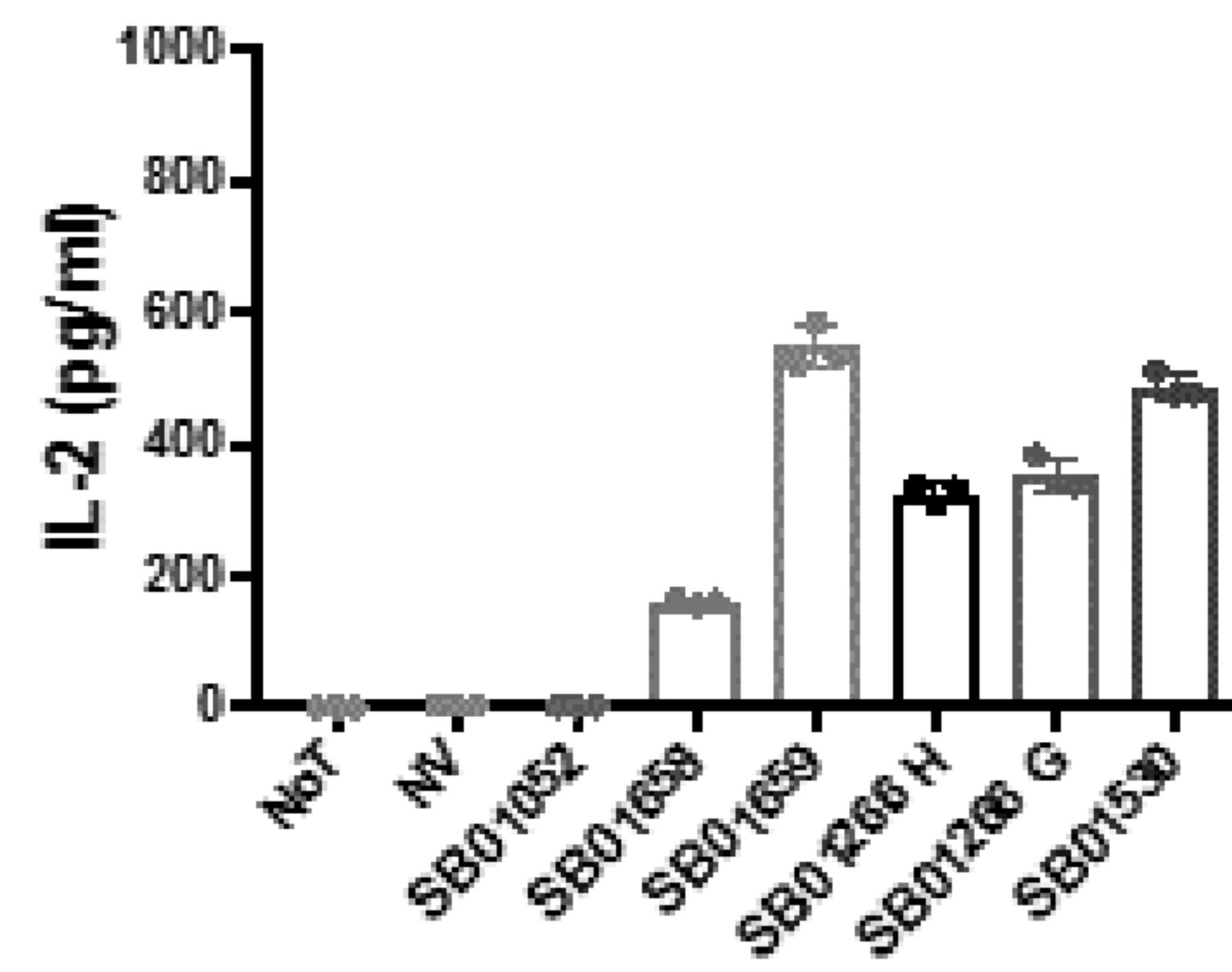
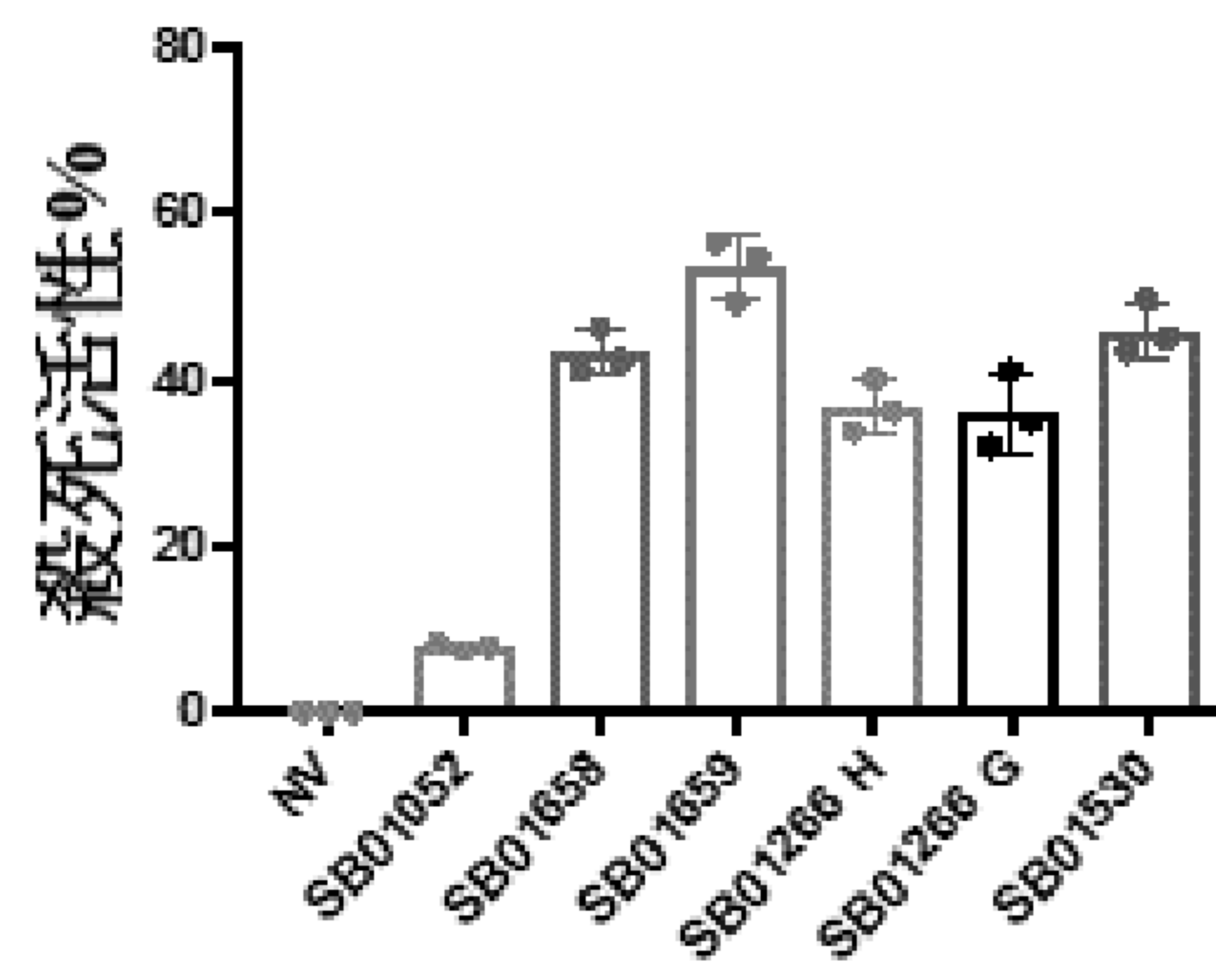
【圖 59A】



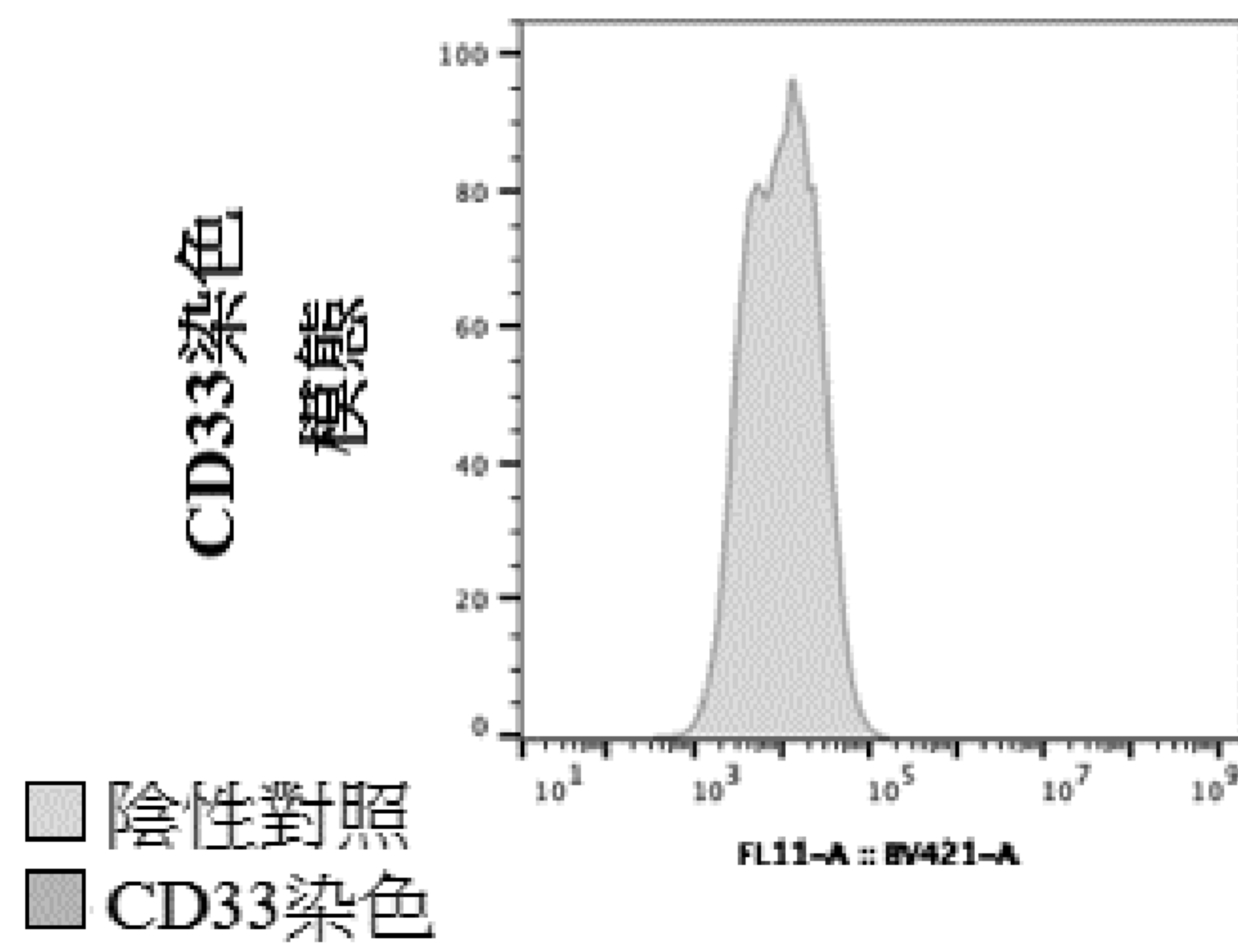
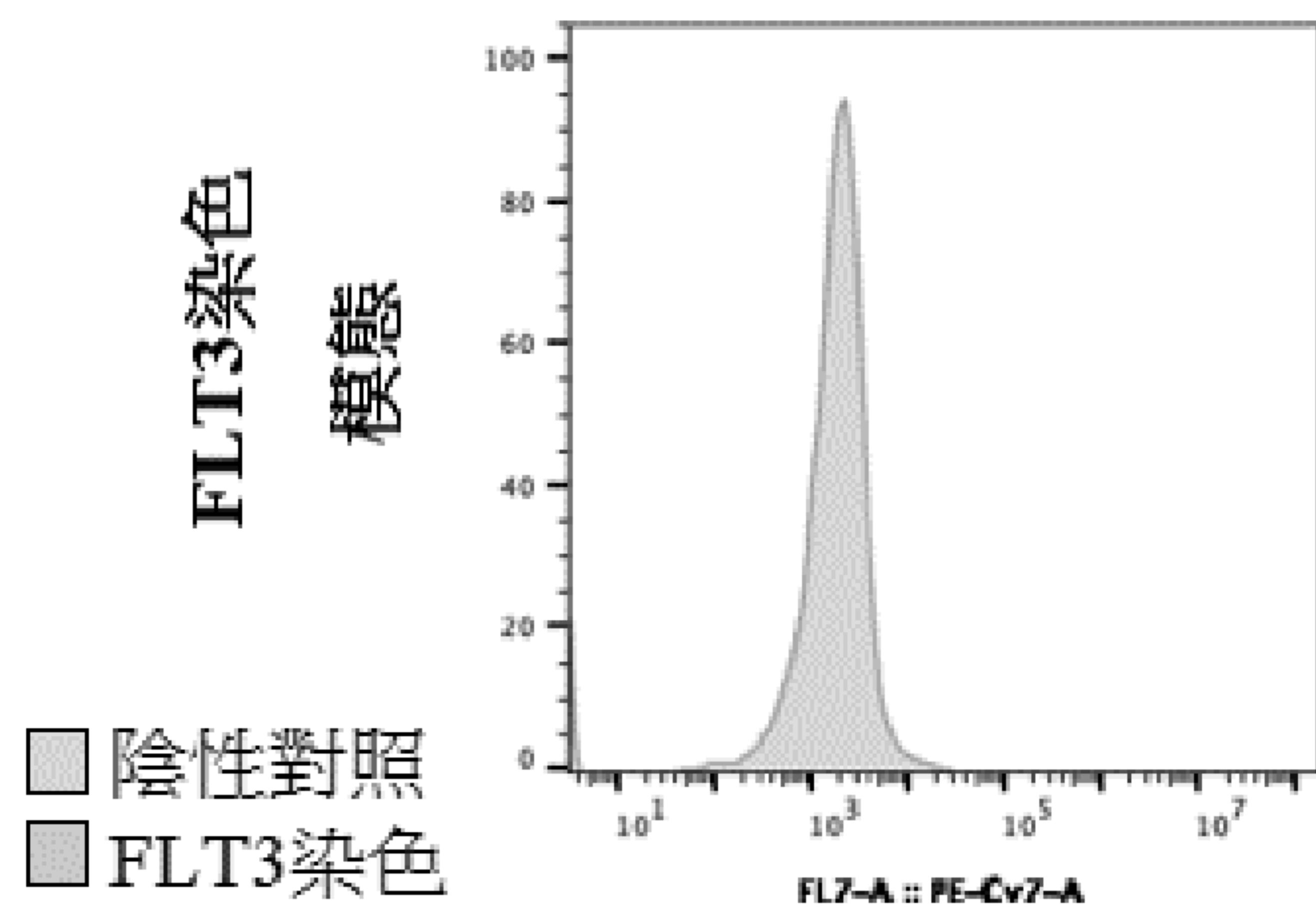
【圖 59B】



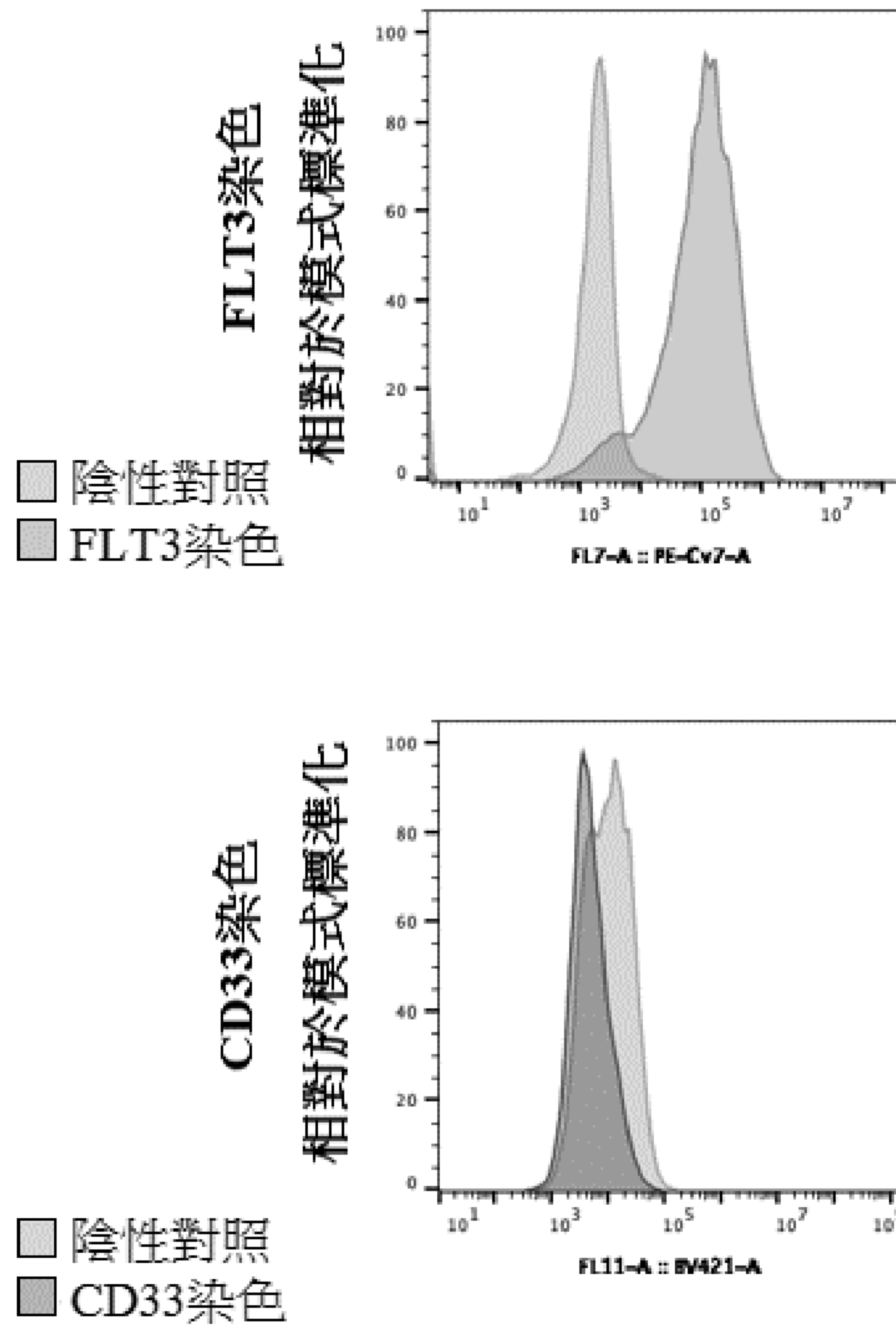
【圖 59C】



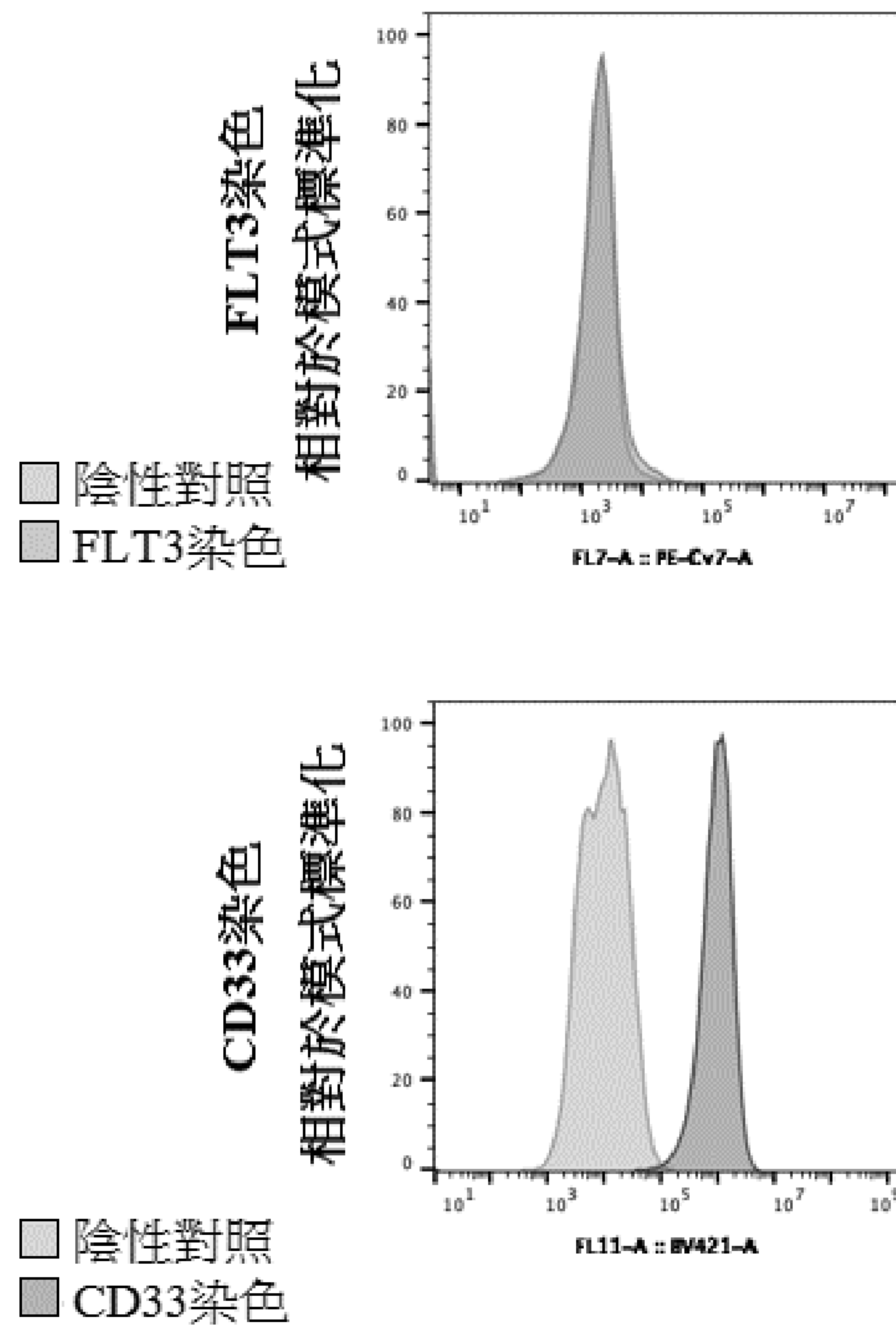
【圖 59D】



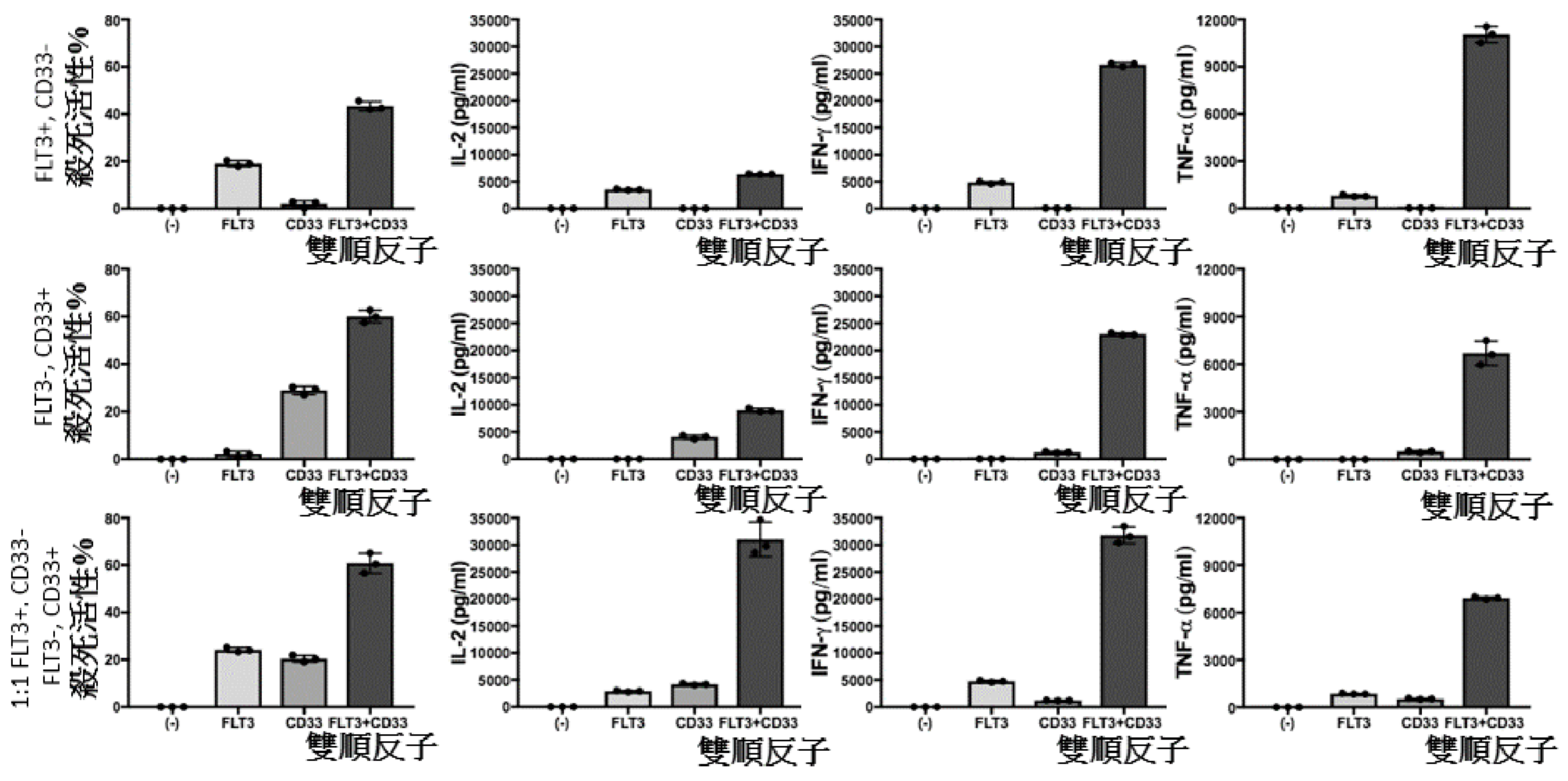
【圖 60A】



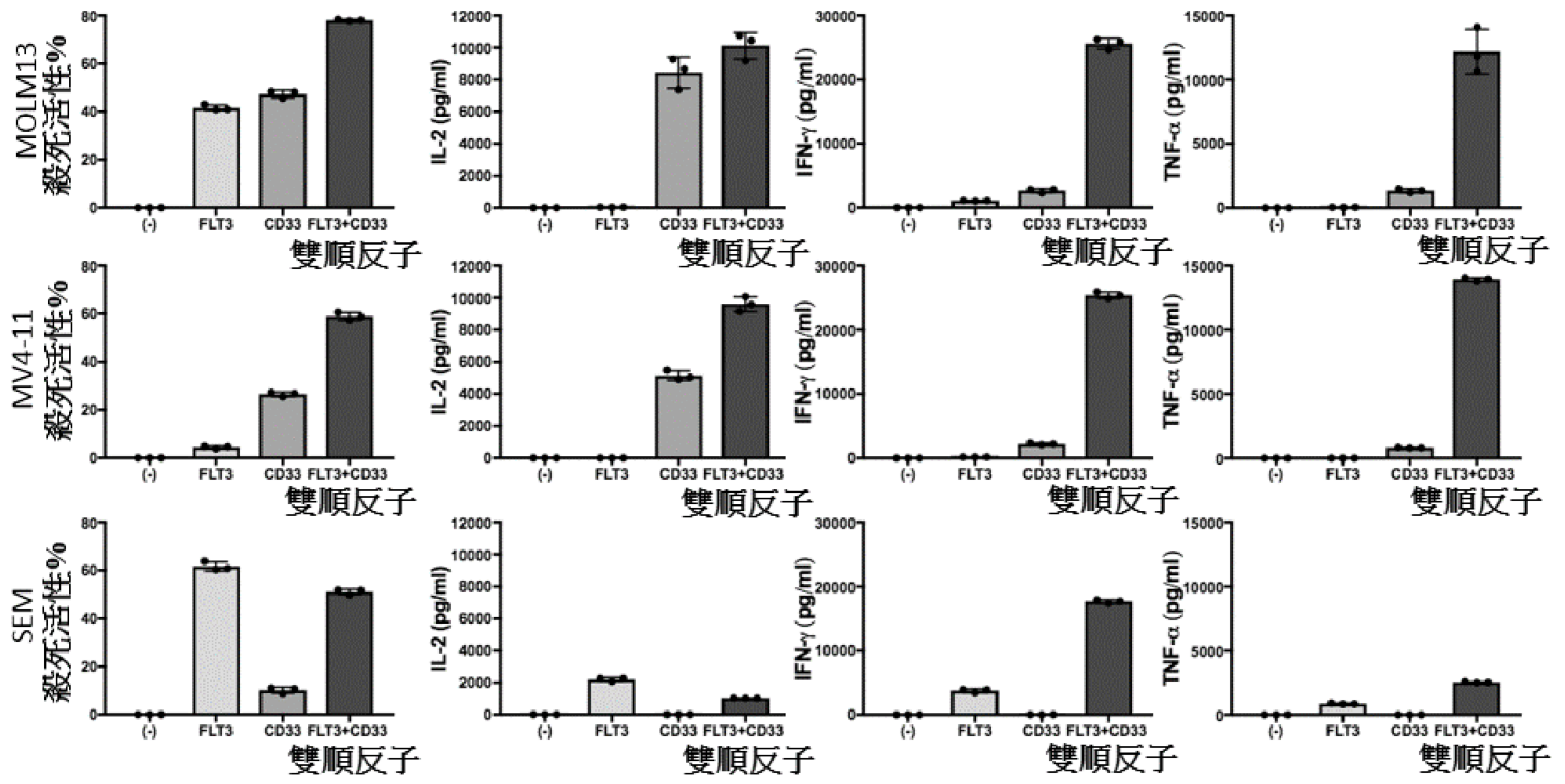
【圖 60B】



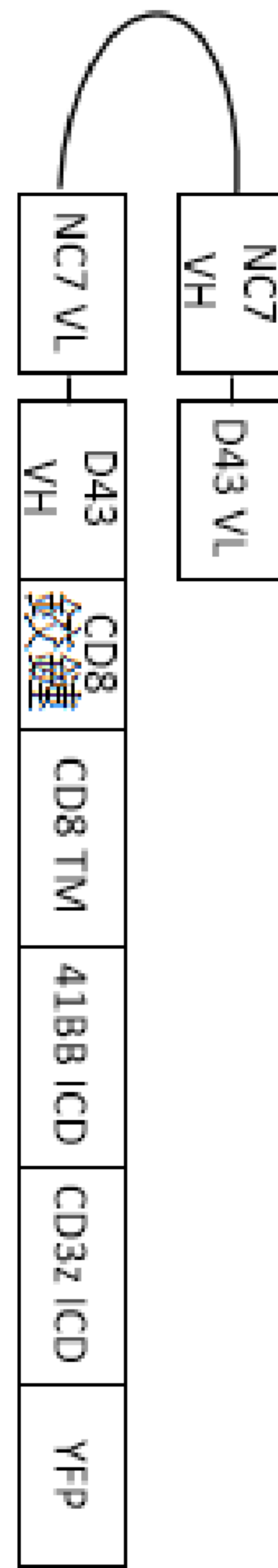
【圖 60C】



【圖 61】



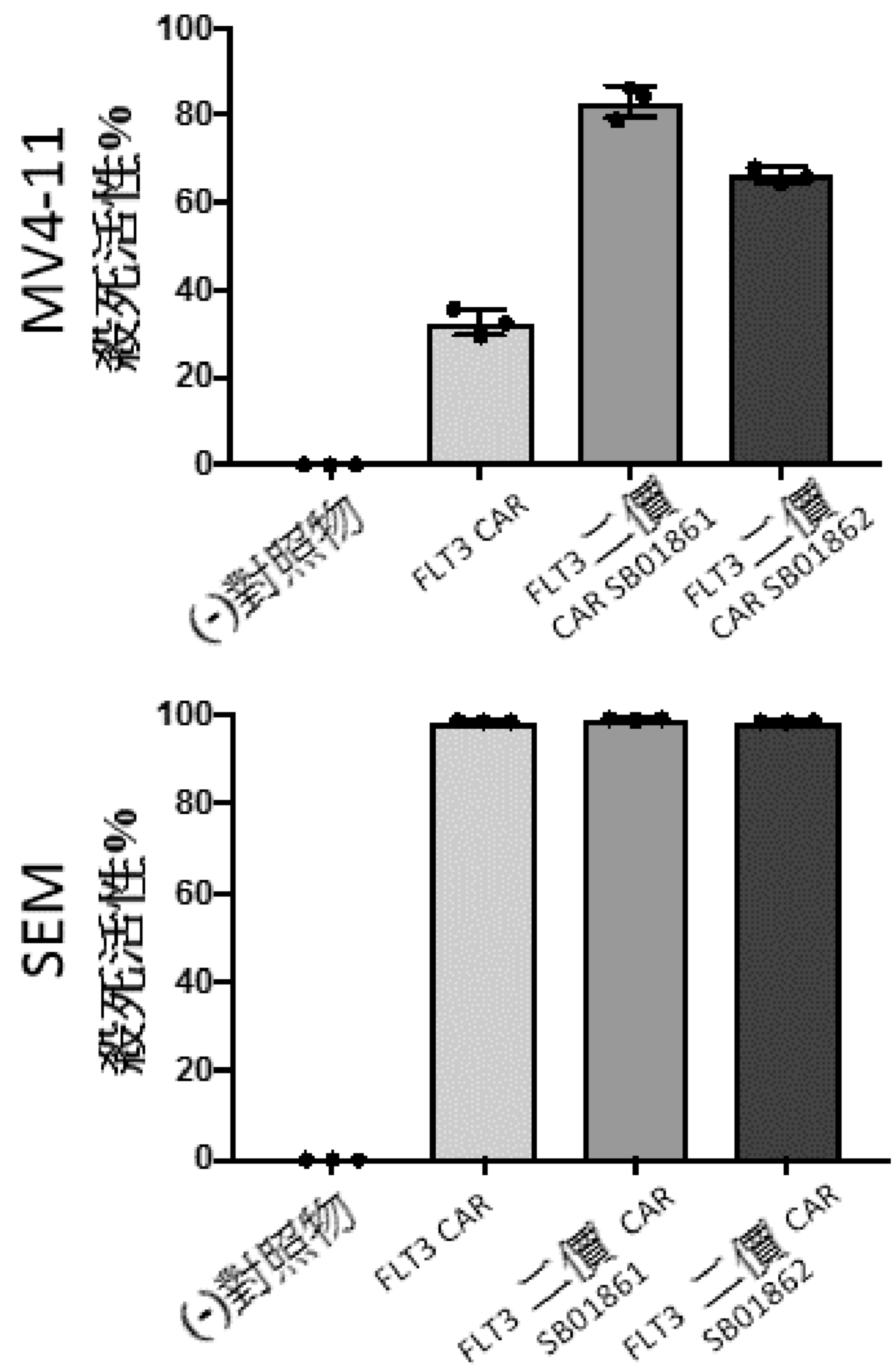
【圖 62】



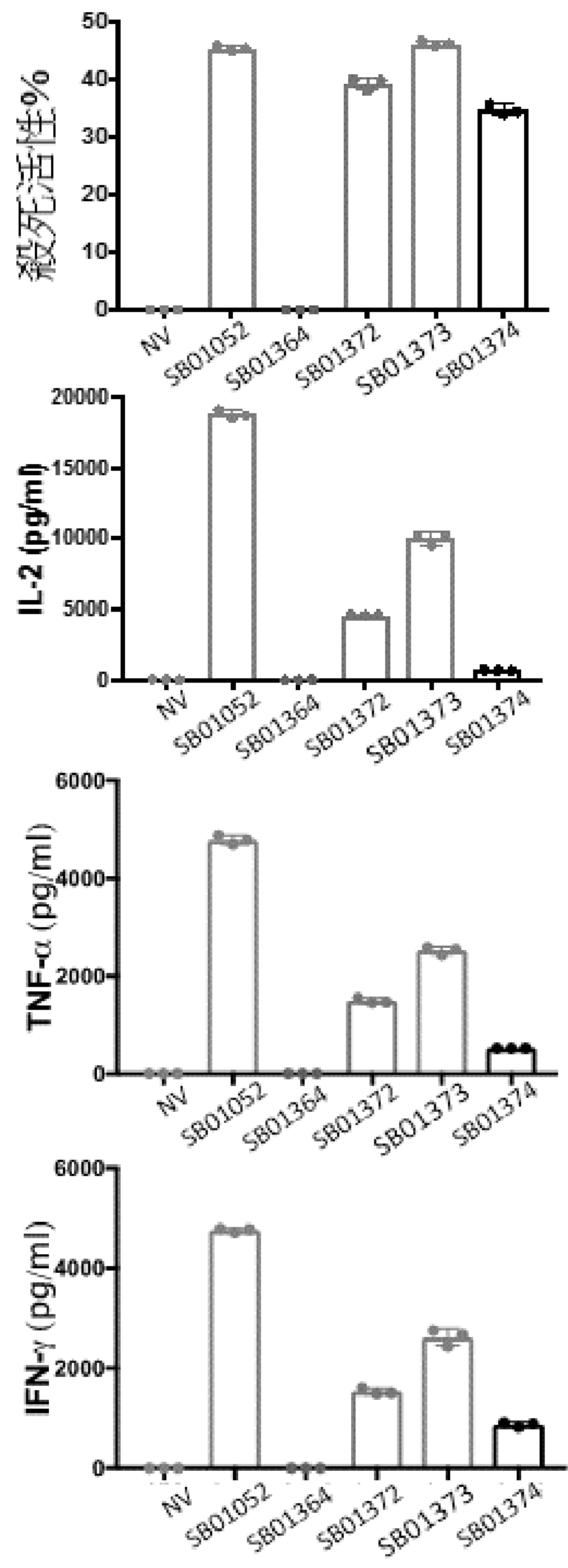
【圖 63A】



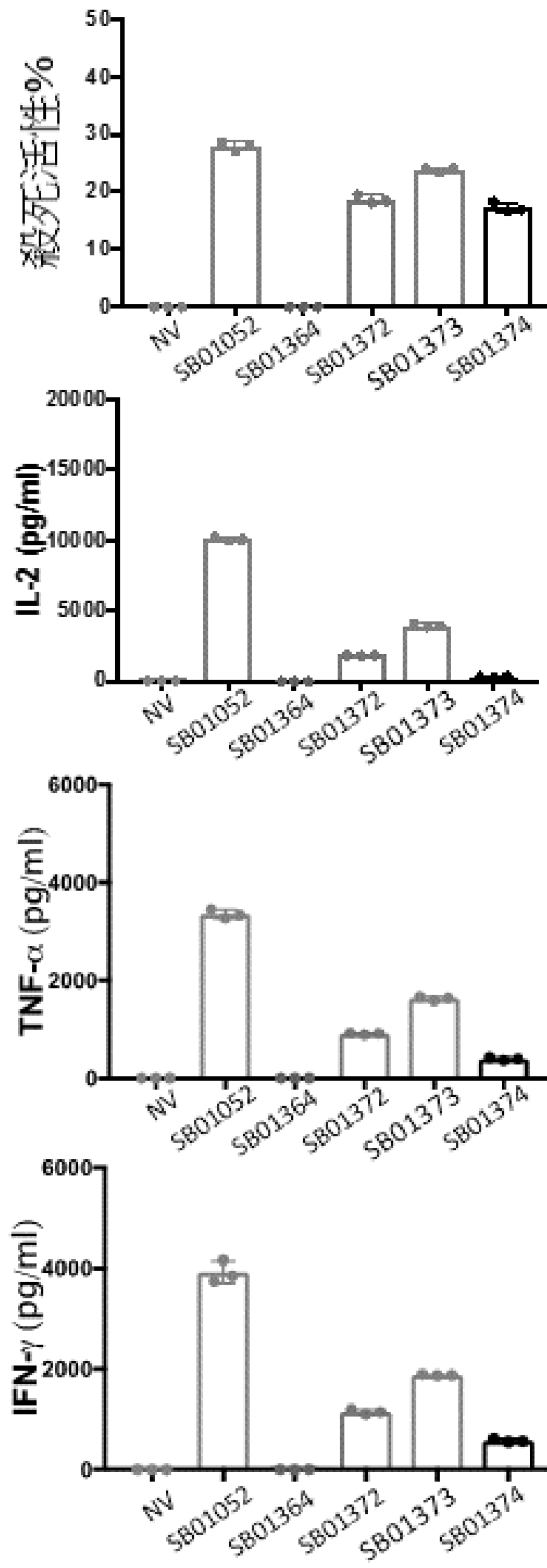
【圖 63B】



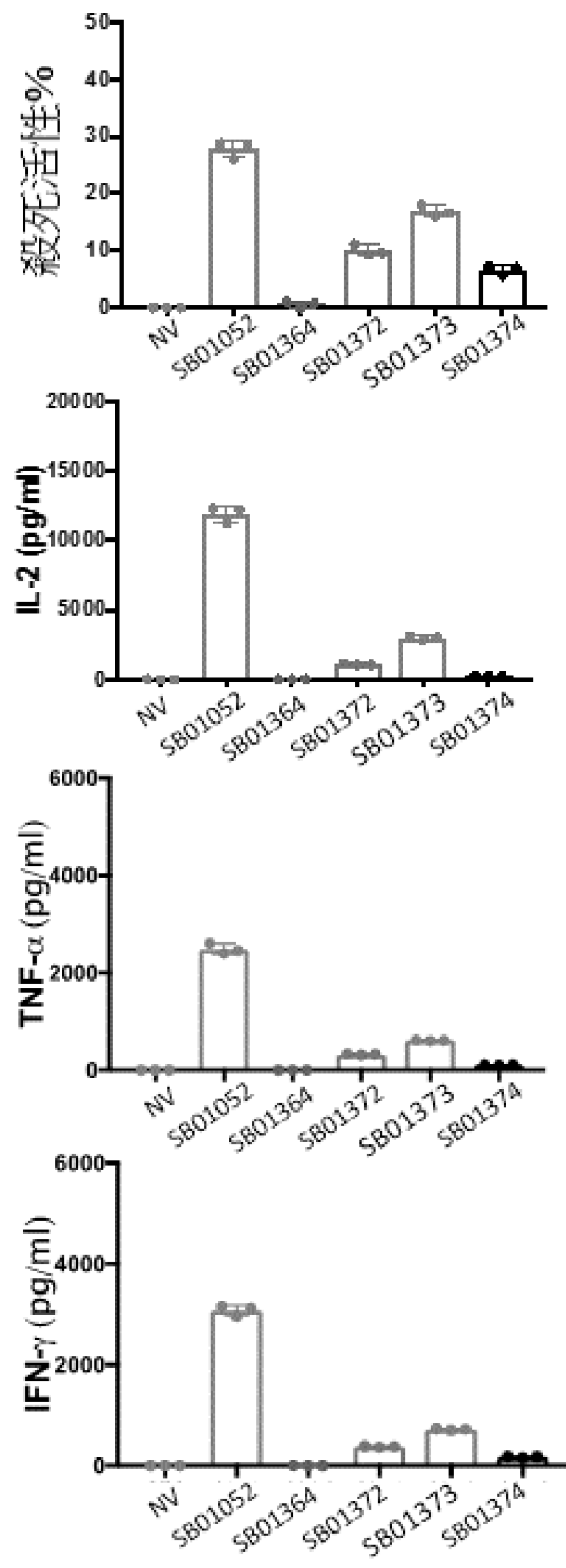
【圖 63C】



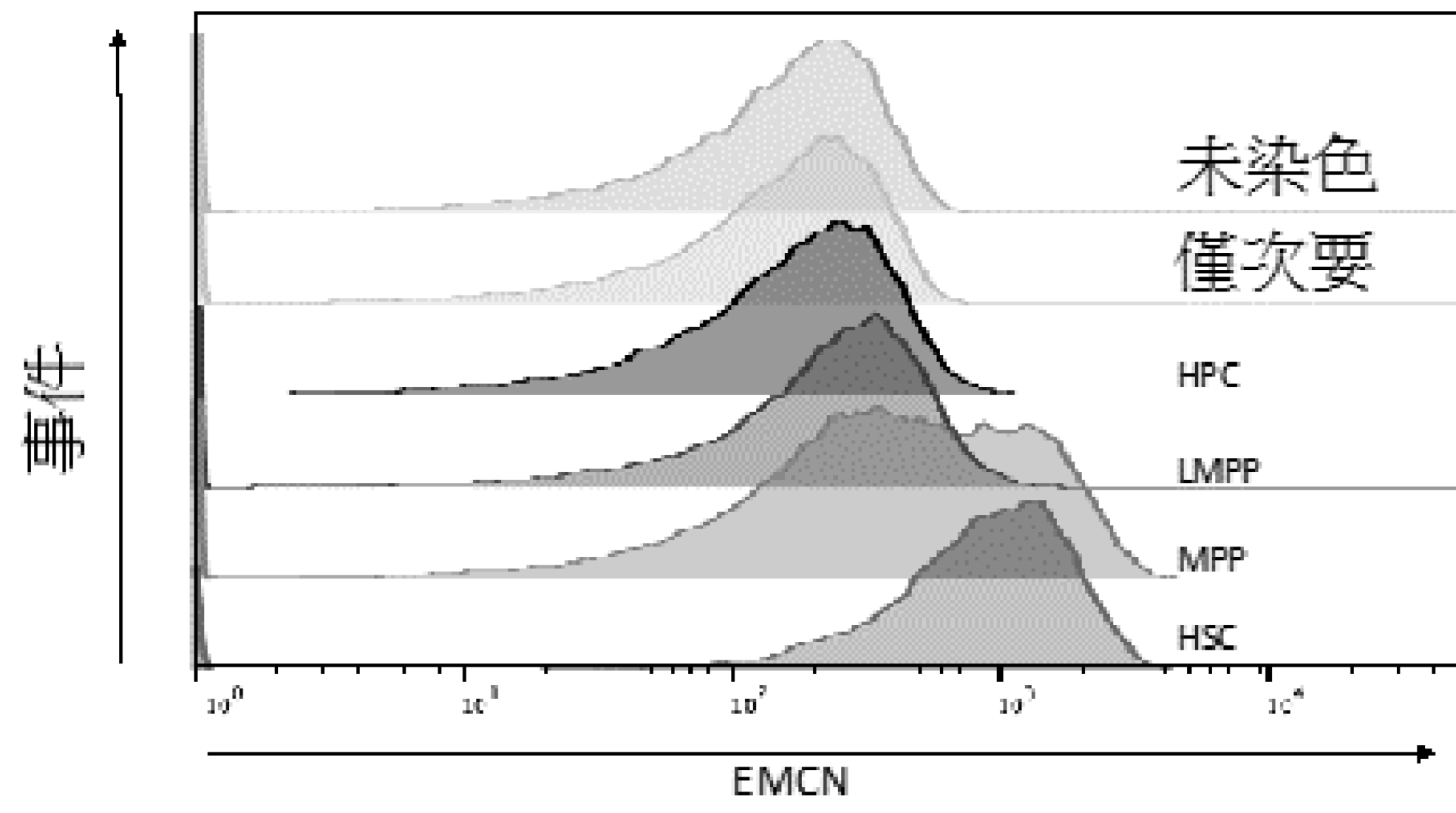
【圖 64A】



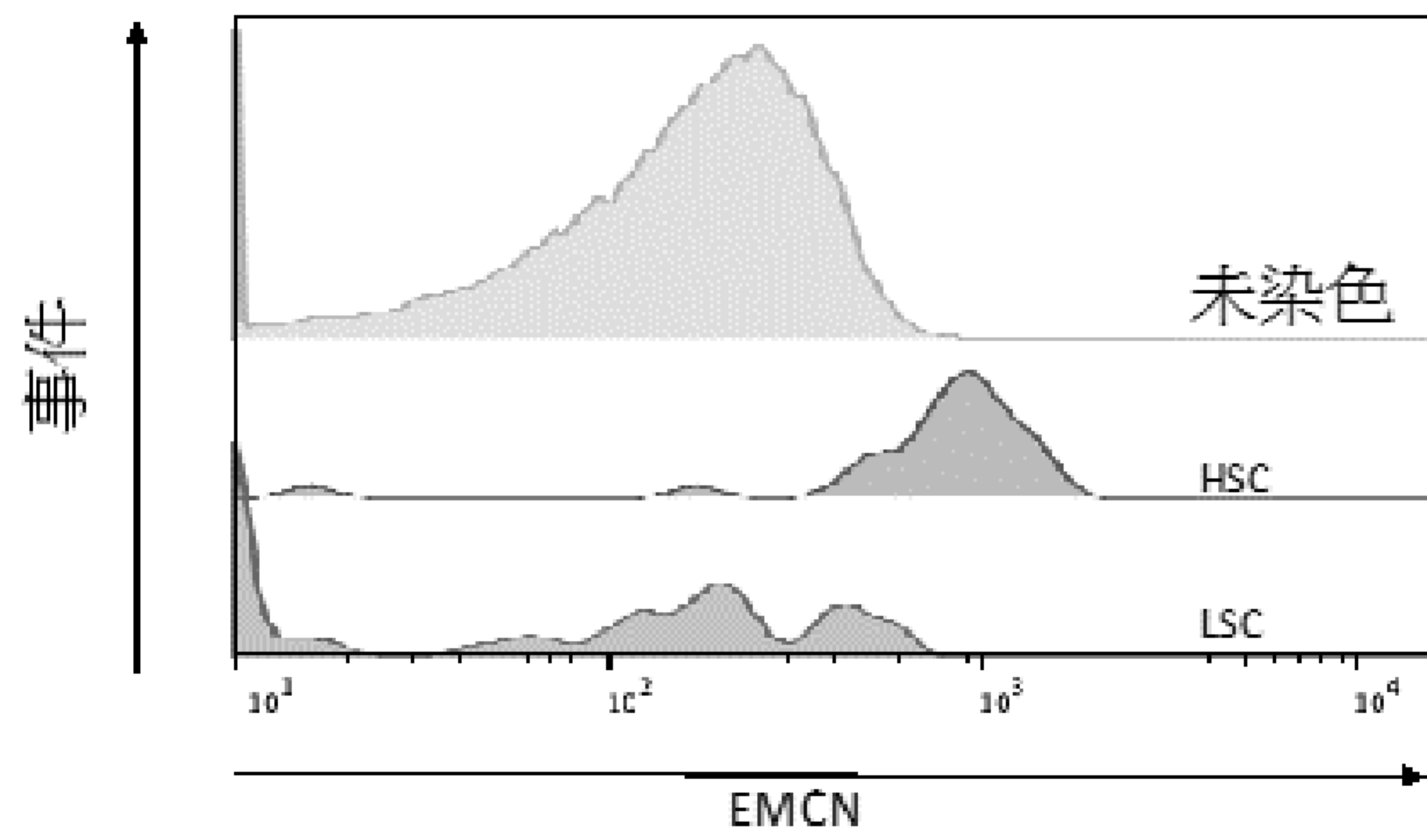
【圖 64B】



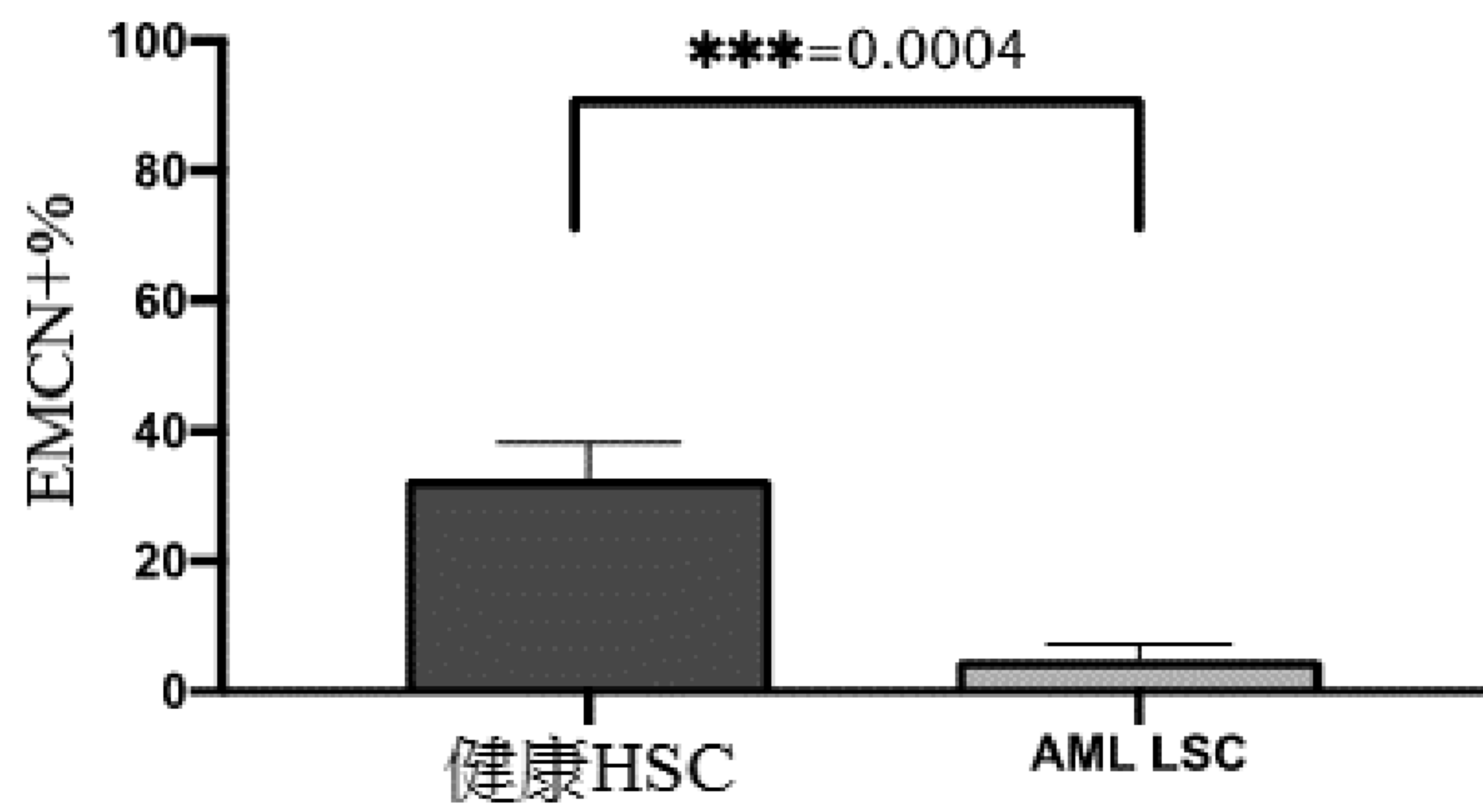
【圖 64C】



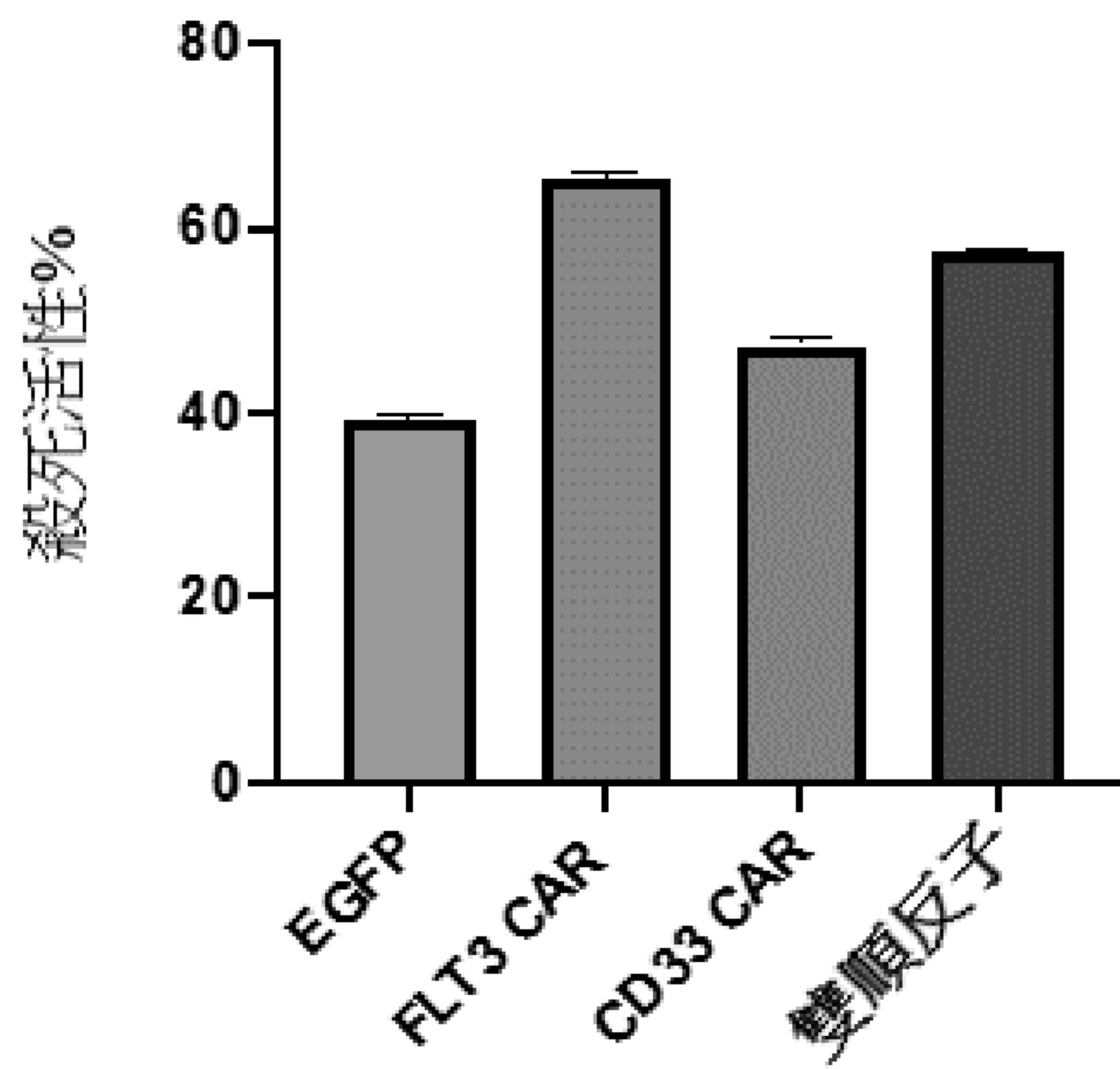
【圖 65A】



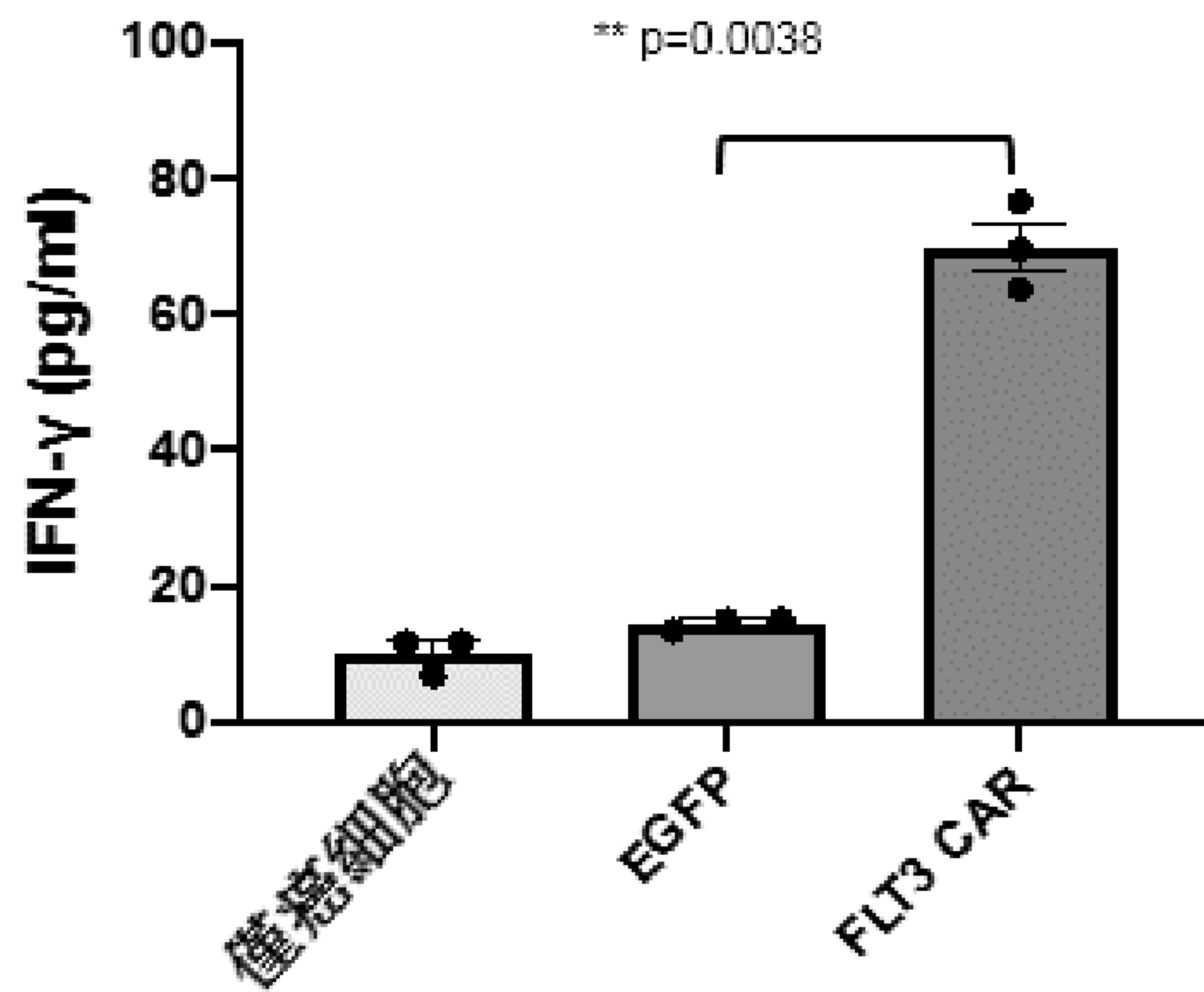
【圖 65B】



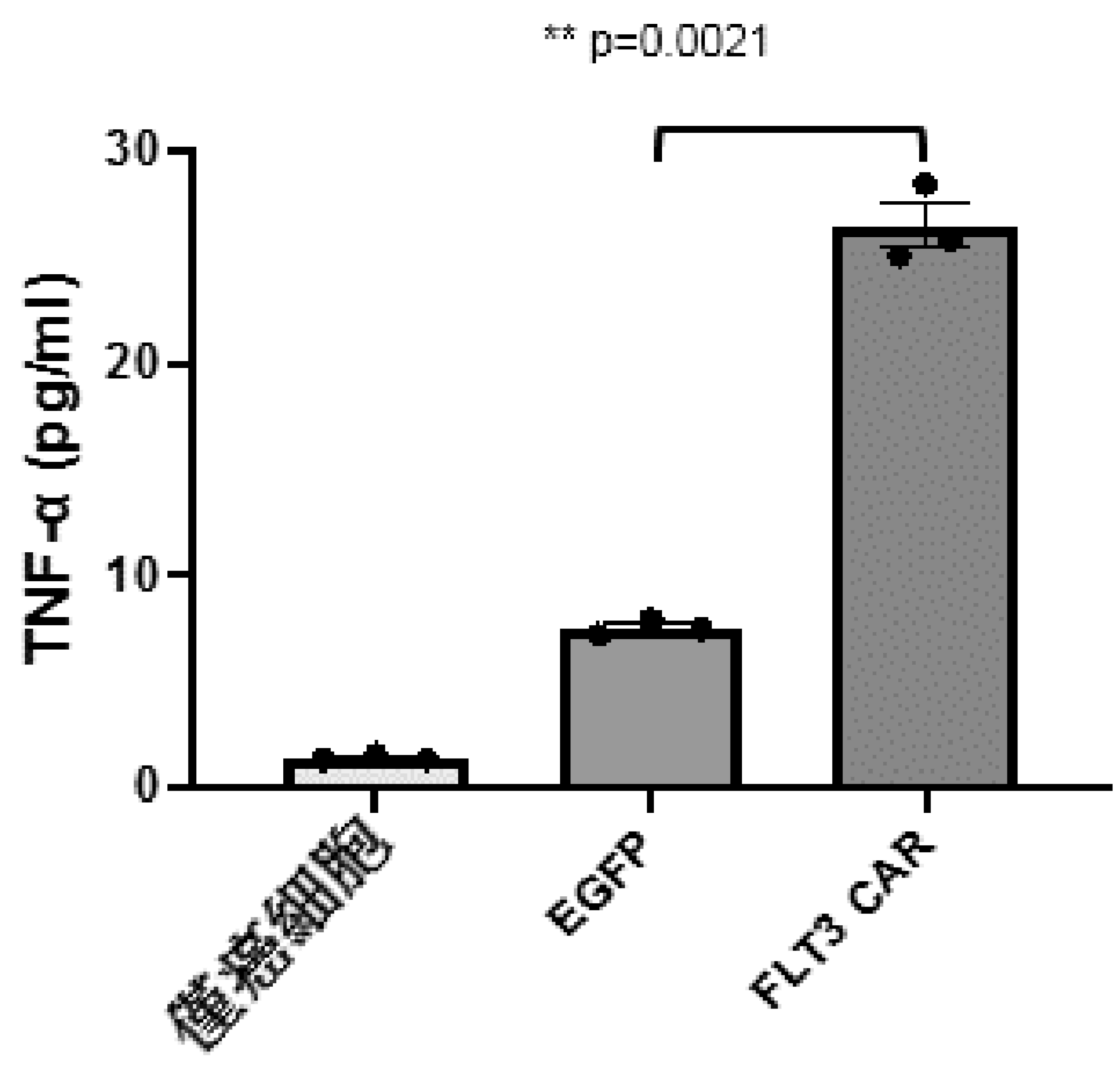
【圖 65C】



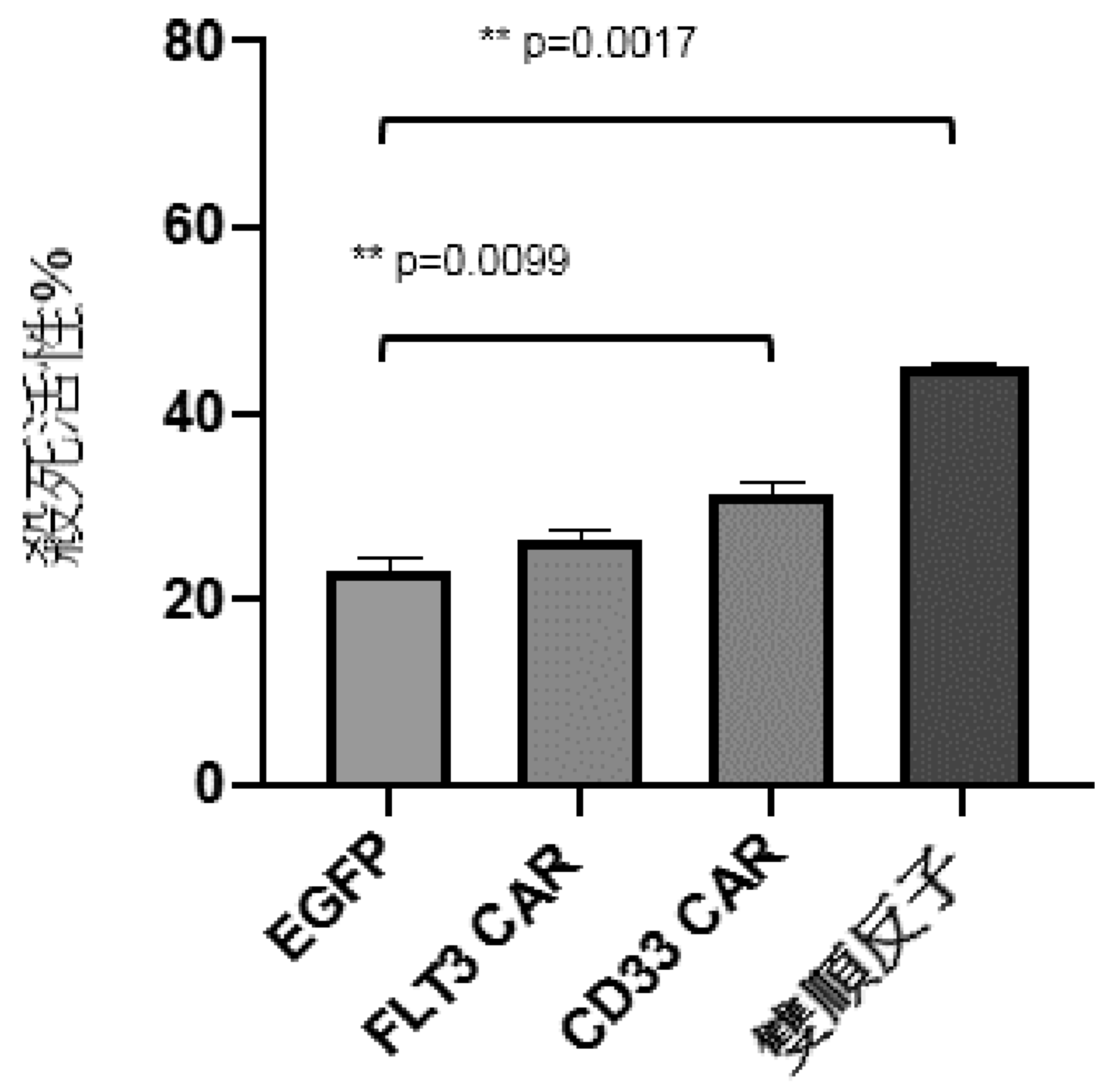
【圖 66A】



【圖 66B】



【圖 66C】



【圖 66D】