

新型抗 L1CAM 抗体

本申请要求于 2021 年 11 月 3 日提交中国专利局、申请号为 202111296133.4、发明名称为“新型抗 L1CAM 抗体”的中国专利申请和于 2022 年 1 月 10 日提交中国专利局、申请号为 202210022509.0、发明名称为“新型抗 L1CAM 抗体”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于生物技术领域，具体涉及特异性结合人 L1CAM 的全人源单克隆抗体、抗原结合片段和嵌合抗原受体，以及构建该抗体、抗原结合片段和嵌合抗原受体所需的核酸、质粒、宿主细胞，相应的药用组合物及其应用。

背景技术

L1 细胞粘附分子(L1 cell adhesion molecule), 也称 CD171,是一种跨膜糖蛋白,分子量介于 20 万至 22 万之间[Miriam van der Maten et al.,*Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20:4180.]. L1 细胞粘附分子在健康人中的表达主要局限于神经系统,并在肾脏组织和皮肤中有少量表达[Annette Kunkele et al., *Clin. Cancer Res.*, 2016, 23:466-477.]. L1 细胞粘附分子在多种肿瘤中都有较高的表达水平,并且与多种肿瘤细胞的增殖和耐药均有密切关系。

L1 细胞粘附分子是一种极具潜力的肿瘤治疗靶点,但是仍然需要一种针对 L1 细胞粘附分子的治疗性抗体。

发明内容

本发明的发明人利用杂交瘤技术,通过筛选得到了具有高特异性、高亲和力和高稳定性的抗 L1CAM 单克隆抗体。

在第一方面,本发明提供了一种 L1CAM 结合分子,其包括特异性结合 L1CAM 的全人源免疫球蛋白。

在另一方面中,本发明涉及编码 L1CAM 结合分子的核酸分子以及含有所述核酸分子的表达载体和宿主细胞。

此外,本发明还公开了编码这些全克隆抗体和抗原结合片段的核酸。在一些实施方案中,公开了包含这些核酸的载体,及包含这些载体的宿主细胞。在进一步的实施方案中,公开了包含这些全克隆抗体,抗原结合片段,双特异性抗体,免疫偶联物,融合蛋白,核酸,和载体的药用组合物。在其它实施方案中,这些全克隆抗体,抗原结合片段,双特异性抗体,免疫偶联物,融合蛋白,核酸,和载体被用来诊断或治疗自身免疫疾病、慢性病毒感染和肿瘤等疾病。

本发明公开了特异于 L1CAM 的新型全人源单克隆抗体。利用此抗体 CDR 区或部分或全基因，可在原核和真核细胞及任何表达系统中改造和生产不同形式的基因工程抗体，可在临床上诊断或治疗自身免疫疾病、慢性病毒感染和肿瘤等疾病。

本发明公开了特异性结合人的 L1CAM 的全人源单克隆抗体，及其轻链可变区和/或重链可变区的 CDR 区。在一些实施方式中，单克隆抗体或抗原结合片段的轻链可变区的氨基酸序列和/或重链可变区的氨基酸序列，包含至少一个轻链和/或重链可变区的 CDR 区。本发明还公开了这些单克隆抗体的抗原结合片段，双特异性抗体，嵌合抗原受体 CAR，抗体偶联物，相应的核酸、质粒和宿主细胞，相应的药用组合物，以及在癌症的诊断和治疗中的用途。

本发明提供了一种特异性结合 L1CAM 的抗体或其抗原结合片段，其包含具有轻链互补决定区 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的轻链可变区和/或具有重链互补决定区 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重链可变区，其中所述抗体或其抗原结合片段能够特异性结合 L1-CAM 的 Ig1 或 FN-4 结构域，并且不具有与抗体 L1-9.3 或 UJ127 相同或等同的 CDR 组合。

在本发明的技术方案中，其中所述重链可变区具有与选自 SEQ ID NO:43、45、47、49 和 51 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%、90% 或 100% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述轻链可变区具有与选自 SEQ ID NO:44、46、48、50 和 52 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80% 一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在本发明的技术方案中，其包含重链可变区和轻链可变区，其中所述重链可变区和轻链可变区具有选自以下的 CDR 组合：

1) 与 SEQ ID NO:43 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，与 SEQ ID NO:44 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80% 一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

2) 与 SEQ ID NO:45 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，与 SEQ ID NO:46 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80% 一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

3) 与 SEQ ID NO:47 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，与 SEQ ID NO:48 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80% 一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

4) 与 SEQ ID NO:49 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，与 SEQ ID NO:50 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80% 一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；和

5) 与 SEQ ID NO:51 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80% 一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，与 SEQ ID NO:52 之轻链可变区序列的 LCDR1、

LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在本发明的技术方案中，其中，

所述 HCDR1 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:37；

所述 HCDR2 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:38；

所述 HCDR3 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:39；

所述 LCDR1 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:40；

所述 LCDR2 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41；

所述 LCDR3 与选自以下的序列具有至少 80%一致性：SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:42。

在本发明的技术方案中，其中：

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列；
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列；
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列；
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列；
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列；
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中：

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列；
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列；
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列；
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列；
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列；
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中：

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列；
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列；
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列；
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列；
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列；

(6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中:

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列;
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列;
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列;
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列;
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列;
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中:

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列;
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列;
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列;
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列;
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列;
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中:

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列;
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列;
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列;
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列;
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列;
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中:

- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列;
- (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列;
- (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列;
- (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列;
- (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列;
- (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 42 所示的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 43 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%、至少 95%或 100%序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 44 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%、至少 95%或 100%序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中, 其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 45 所示氨基酸序列或

与 SEQ ID NO: 45 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 46 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 46 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 47 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 47 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 48 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 49 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 50 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 51 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 51 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 52 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 52 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

在本发明的技术方案中，其中所述抗体是人源化抗体。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段，其包括重链可变区和/或轻链可变区，其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 或 SEQ ID NO: 54 或 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列之一，以及轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 或 SEQ ID NO: 58 或 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列之一。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段，其包括重链可变区和/或轻链可变区，其中：

- 1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或
- 2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或
- 3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；或
- 4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或
- 5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或
- 6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；或
- 7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含

SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段，其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 或 SEQ ID NO: 61 或 SEQ ID NO: 62 或 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列之一，以及轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 或 SEQ ID NO: 65 或 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列之一。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段，其包括重链可变区和/或轻链可变区，其中，

1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包

含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列; 或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列; 或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段, 其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 或 SEQ ID NO: 68 或 SEQ ID NO: 69 或 SEQ ID NO: 70 或 SEQ ID NO: 71 或 SEQ ID NO: 72 或 SEQ ID NO: 73 或 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列之一, 且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 或 SEQ ID NO: 76 或 SEQ ID NO: 77 或 SEQ ID NO: 78 或 SEQ ID NO: 79 或 SEQ ID NO: 80 或 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列之一。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段, 其包括重链可变区和/或轻链可变区, 其中,

1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包

- 含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或
- 13) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或
- 14) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或
- 15) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或
- 16) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或
- 17) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或
- 18) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或
- 19) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或
- 20) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或
- 21) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或
- 22) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或
- 23) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或
- 24) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或
- 25) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或
- 26) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或
- 27) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或
- 28) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或
- 29) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包

- 含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或
- 30) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或
- 31) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或
- 32) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或
- 33) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或
- 34) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或
- 35) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或
- 36) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或
- 37) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或
- 38) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或
- 39) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或
- 40) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或
- 41) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或
- 42) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或
- 43) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或
- 44) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或
- 45) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或
- 46) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包

含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

47) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

48) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

49) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

50) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

51) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

52) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

53) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

54) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

55) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

56) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段, 其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 或 SEQ ID NO: 83 或 SEQ ID NO: 84 或 SEQ ID NO: 85 或 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 或 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 或 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列之一, 且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 或 SEQ ID NO: 92 或 SEQ ID NO: 93 或 SEQ ID NO: 94 或 SEQ ID NO: 95 或 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列之一。

本发明提供了一种抗体或其抗原结合片段, 其包括重链可变区和/或轻链可变区, 其中,

1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列; 或

2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列; 或

3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列; 或

4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列, 所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

13) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

14) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

15) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

16) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

17) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

18) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

19) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

20) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

21) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

22) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

23) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

24) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

25) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

26) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

27) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

28) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

29) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

30) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

31) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

32) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

33) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

34) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

35) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

36) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

37) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

38) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

39) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

40) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

41) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

42) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

43) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

44) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

45) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

46) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

47) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

48) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

49) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

50) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

51) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

52) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

53) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

54) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列。

进一步地，本发明提供了一种全人源化的抗体或其抗原结合片段，其中:进一步包括 Fc

区,可选地包括人免疫蛋白(Ig)Fc区,或可选地包括人IgG的Fc区,而Fc区源自人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgM。

本发明的抗原结合片段是 scFv, scFv-Fc, Fv, Fab、Fab'、F(ab)₂ 或 F(ab')₂。

优选的,本发明所述抗原结合片段是 F(ab)₂、Fab 和 scFv。

F(ab)₂ 片段是“二价”的。“二价”是指所述抗体和 F(ab')₂ 片段具有两个抗原结合位点。相反, Fab、Fv、和 scFv 片段是单价的,仅具有一个抗原结合位点。

F(ab)₂ 是通过用蛋白酶木瓜蛋白酶(切割H链的224位的氨基酸残基)处理IgG抗体分子所获得的片段中的具有约50,000的分子量并具有抗原结合活性的抗体片段,其中N端侧的约一半和整个L链通过二硫键结合在一起(C.A.K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R.Kontermann & S.Duebel, editors (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag)。

Fab 是通过切割上述 F(ab')₂ 的铰链区的二硫键而获得的分子量为约50,000并具有抗原结合活性的抗体片段。本发明的 Fab 可以通过用还原剂例如二硫苏糖醇处理 F(ab)₂ 来生产。

“单链 Fv”或“scFv”意指包含通过接头连接的抗体重链可变结构域(或区域; VH)和抗体轻链可变结构域(或区域; VL)的分子。此类 scFv 分子可具有一般结构: H2-VL-接头-VH-COOH 或 H2-VH-接头-VL-COOH。合适的现有技术接头由重复的 GGGGS 氨基酸序列或其变体组成,例如使用1-4个重复的变体。

本发明所述的抗体或其抗原结合片段,其为单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、重组抗体、嵌合抗体、双价抗体、抗独特型抗体或融合蛋白。

除此之外,本发明还提供了一种抗体-药物偶联物,含有本发明前述中任一种所述的抗体或抗原结合片段,以及额外的效应分子偶联。

除此之外,本发明还提供了一种核酸分子,其编码本发明前述的中任一种所述的抗体或抗原结合片段。

在本发明的核酸分子中,可操作地连接至启动子。

除此之外,本发明还提供了一种重组表达载体,所述的重组表达载体包含有本发明前述所述的核酸分子。

除此之外,本发明还提供了一种质粒,含有本发明所述的核酸分子。

除此之外,本发明还提供了一种宿主细胞,含有本发明所述的核酸分子、本发明所述的重组表达载体或本发明所述的质粒。

除此之外,本发明还提供了一种在生物样品中检测 LICAM 表达的方法,包括以下步骤:将所述的生物样品与本发明前述的任一种抗体或其抗原结合片段接触,检测免疫复合物的存在与否,其中免疫复合物的存在表示生物样品中存在 LICAM。

除此之外,本发明还提供了一种药物组合物,包括本发明前述的任一种抗体或其抗原结

合片段，本发明所述抗体-药物偶联物作为活性物质，以及药学上可接受的载体。

本发明提供了一种药用组合物，由有效预防或治疗剂量的本发明的抗体或抗原结合片段或双特异性抗体或嵌合抗原受体或其核酸分子、质粒或表达该嵌合抗原受体的细胞，和生理学上或药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合制备而成，所述组合物包括但不限于冻干剂型、水溶液剂型、脂质体或胶囊剂型等。本发明的单克隆抗体或抗原结合片段或双特异性抗体或嵌合抗原受体或其核酸分子、质粒或表达该嵌合抗原受体的细胞的浓度可从约 0.1% 变化为 100%（重量）。

除此之外，本发明还提供了一种试剂盒，包括本发明前述的任一种的抗体或其抗原结合片段，本发明所述的抗体-药物偶联物和/或本发明所述的药物组合物。

除此之外，本发明还提供了一种治疗癌症的方法，其包括向有此需要的对象施用本发明前述的任一种抗体或其抗原结合片段、本发明所述的抗体-药物偶联物或本发明所述的药物组合物。

在本发明的上述方法中，其还包括在施用所述药物之前检测癌症样品中 L1-CAM 的存在。

优选的，本发明所述的抗体或抗原结合片段是全人源的。所述全人源是指抗体或其抗原结合片段在本文中被定义为是非嵌合的（例如，非“人源化的”）并且不来自（无论是整体还是部分）非人物种。全人源抗体或其抗原结合片段可源自人，或者可以为合成的人抗体。全人源抗体或其抗原结合片段的另一个实例是从人来源的抗体序列的文库（例如，基于采自人天然来源的抗体的这种文库）中分离的核酸所编码的人抗体。

本发明的抗体或其抗原结合片段，其为单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、重组抗体、嵌合抗体、双价抗体、抗独特型抗体或融合蛋白。

本发明还提供了能够结合 L1CAM 的抗体或抗原结合片段，其是双特异性抗体或双特异性抗原结合片段。在一些实施方式中，所述双特异性抗体或双特异性抗原结合片段可以被分离。术语“双特异性”是指抗原结合分子能够特异性结合至少两个不同的抗原决定簇。在一些实施方式中，所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含根据本发明的抗原结合片段。在一些实施方式中，所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含能够与 L1CAM 结合的抗原结合片段，其中能够与 L1CAM 结合的抗原结合片段包含根据本发明的抗原结合片段。在一些实施方式中，所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含能够与 L1CAM 结合的抗原结合片段，和能够与另一靶蛋白结合的抗原结合片段。在一些实施方式中，所述双特异性抗体或抗原结合片段包含能够结合 L1CAM 的抗原结合分子和能够结合 L1CAM 以外的抗原结合分子。在一些实施方式中，L1CAM 以外的抗原是免疫细胞表面分子。在一些实施方式中，L1CAM 以外的抗原是癌细胞抗原。在一些实施方式中，L1CAM 以外的抗原是受体分子，例如细胞表面受体。

本发明提供了编码所述单克隆抗体或抗原结合片段或双特异性抗体或嵌合抗原受体的

核酸。本发明提供了包含所述核酸的质粒，任选地，可操作地连接调控序列，如启动子、增强子等。本发明提供了包含该质粒的宿主细胞，以及用于生产和任选地回收该单克隆抗体或抗原结合片段或双特异性抗体或嵌合抗原受体的方法。本发明所述宿主细胞可以是任何原核细胞或真核细胞，包括但不限于细菌细胞（例如大肠杆菌、枯草杆菌）、昆虫细胞（例如利用杆状病毒表达系统）、酵母或哺乳动物细胞（例如 CHO 或 BHK 细胞系）。其它合适的宿主细胞为本领域技术人员所知。

优选的，本发明所述疾病为癌症，包括但不限于淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤（包括脂肪瘤）、神经内分泌肿瘤、间皮瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、腺瘤、黑色素瘤以及非白血性白血病或淋巴恶性肿瘤。上述癌症更具体的实例包括鳞状细胞癌（如，鳞状上皮细胞癌）、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌以及肺鳞状细胞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、胰腺癌、恶性胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌、睾丸癌、食道癌、胆管肿瘤，头癌、颈癌、骨髓基质瘤、破骨细胞瘤、多发性骨髓瘤、溶骨性癌（osteolytic bone cancers）、中枢神经系统肿瘤、脑肿瘤（神经胶质瘤、成神经细胞瘤、星细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜细胞瘤和视网膜成神经细胞瘤）、鼻咽癌、基底细胞癌、胆管癌、卡波氏肉瘤、原发性肝癌或子宫内膜癌、以及血管系统肿瘤（血管肉瘤和 hemangiopericytoma）、血液瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤（Burkitt's 淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞性白血病、蕈样肉芽肿病、外套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性巨大 B 细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、毛细胞性白血病以及淋巴浆细胞性白血病）、淋巴细胞前体细胞肿瘤、B 细胞急性成淋巴细胞性非白血性白血病/淋巴瘤、T 细胞急性成淋巴细胞性非白血性白血病/淋巴瘤、胸腺瘤、成熟 T 和 NK 细胞肿瘤、外周 T 细胞非白血性白血病、成熟 T 细胞非白血性白血病/T 细胞淋巴瘤、大颗粒状淋巴细胞性白血病、朗罕氏细胞组织细胞增多症、急性骨髓性粒细胞性白血病的骨髓瘤，成熟的急性骨髓性白血病（AML）、分化的急性骨髓性白血病、急性前髓细胞性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、脊髓发育不良综合征、慢性骨髓增生病，慢性髓细胞性白血病、血液恶性肿瘤诸如多发性骨髓瘤（MM）、骨髓增生异常综合征（MDS）和急性骨髓性白血病（AML）。

本发明的抗体或抗原结合片段或双特异性抗体或嵌合抗原受体或其核酸分子、质粒或表达该嵌合抗原受体的细胞、以及药用组合物可以通过各种不同的给药途径给予人或动物受试者，所述给药途径通常取决于待治疗的疾病本身的特征。一般而言，可利用医学上可接受的任何给药模式来实施本发明的方法，所述给药模式包括经口、直肠、局部、眼内、脑池内、脑室内、气管内、鼻内滴入、透皮、皮下、鞘内、肌内、腹腔、腹膜内、颅内输注或者静脉输注。

为了能更彻底地理解发明，以下列出一些定义。上述定义意在包含语法等同成分。

本文中“抗体”意指由基本上为公认的免疫球蛋白基因的全部或部分所编码的一种或多种多肽组成的蛋白质。所述公认的免疫球蛋白基因，例如在人中，包括 kappa(κ)、lambda(λ)和重链基因座，其中包含了无数的可变区基因，以及分别编码 IgM、IgD、IgG、IgE 和 IgA 同种型的恒定区基因 mu(μ)、delta(δ)、gamma(γ)、epsilon(ϵ)、alpha(α)。本文中的抗体意指包括全长抗体和抗体片段，以及来自任意生物体的天然抗体，工程抗体，或为试验、治疗目的或其它如下所进一步规定的目的而重组产生的抗体。术语“抗体”包括抗体片段，为本领域所公知，诸如 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv，scFv 或抗体的抗原结合的其它亚序列，或通过修饰完整抗体或使用重组 DNA 技术重新合成的那些抗体而产生的抗体片段。术语“抗体”包括单克隆以及多克隆抗体。抗体可以是拮抗剂、激动剂、中和性抗体、或抑制性抗体、或刺激性抗体。本发明的抗体可以是非人抗体，嵌合抗体，人源化抗体或完全人抗体。

本文使用的术语“单克隆抗体”是指获自基本上同质的抗体群体的抗体，即，所述包含单一抗体的群体除了可能以极少量存在的可能突变（例如天然突变）之外是相同的。因此，所述术语“单克隆”表明所述抗体的性质，即不是不相关（discrete）抗体的混合物。与通常包括针对不同决定簇（表位）的不同抗体的多克隆抗体制剂相反，单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体均针对抗原上的单独一个决定簇。除了其特异性之外，单克隆抗体制剂的优点在于它们通常不会被其他免疫球蛋白污染。所述术语“单克隆”不应被理解为需要通过任何特定的方法产生所述抗体。所述术语单克隆抗体具体地包括全人源抗体。（ref CN201280067865-抗 FGFR2 的抗体及其用途-审定授权）。

用于本文时术语“互补决定区”（CDR，例如 CDR1、CDR2 和 CDR3）是指抗体可变区的氨基酸残基，互补决定区的存在对于抗原结合来说是必需的。抗体的“抗原结合区”通常存在于抗体的一个或多个高变区中，例如 CDR1、CDR2 和 CDR3 的 CDR 区域。每个互补决定区可包含来自如 Kabat 所定义的“互补决定区”的氨基酸残基，例如，轻链可变区中的残基 24-34（L1）、50-56（L2）和 89-97（L3）和重链可变区中的 26-33（H1）、51-57（H2）和 96-105（H3）（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, 1991）。

本文中使用的“抗原”意指可以在动物体内刺激抗体产生或 T 细胞反应的化合物、组合物或物质，包括注射或吸收到动物体内的组合物，可以是蛋白质、糖类、脂质或其它病原体。

抗体/免疫球蛋白的“功能片段”或“抗原结合片段”在本文中被定义为保留抗原结合区的抗体/免疫球蛋白的片段（例如 IgG 的可变区）。抗体的“抗原结合区”通常存在于抗体的一个或多个高变区中，例如 CDR1、-2 和/或-3 区；然而，可变“框架”区也可以在抗原结合中起重要作用，例如通过提供 CDR 的支架。优选地，所述“抗原结合区”至少包括可变轻链（VL）的氨基酸残基 4-103 和可变重链（VH）的氨基酸残基 5-109，更优选 VL 的氨基酸残基 3-107 和 VH 的氨基酸残基 4-111，并且特别优选完整的 VL 和 VH 链（VL 的氨基酸第 1-109 位和

VH 的氨基酸第 1-113 位；编号根据 WO97/08320 进行）。本发明中使用的优选的免疫球蛋白类为 IgG。

本文中使用的“氨基酸”意指 20 种天然存在的氨基酸之一或任一非天然类似物，它们可位于具体规定的位置。本文中“蛋白质”意指至少两个共价连接的氨基酸，其包括蛋白质、多肽、寡肽和肽。蛋白质可由天然存在的氨基酸和肽键构成，或由合成的肽模拟物结构构成，该肽模拟物即“类似物”。因此本文中使用的“氨基酸”或“肽残基”意指天然存在和合成的氨基酸。举例来说，对于本发明目的而言，高苯基丙氨酸、瓜氨酸和降亮氨酸被认为是用于本发明目的的氨基酸。“氨基酸”也包括诸如脯氨酸和羟脯氨酸的亚氨基酸残基。侧链可以是（R）或（S）构型。在优选的实施方案中，氨基酸以（S）或 L-构型存在。如果使用非天然存在的侧链，可使用非氨基酸取代，例如以阻止或延迟体内降解。

本文中使用的“一致性”意指核苷酸或氨基酸序列之间的相似性，或者称为序列同一性。序列同一性通常根据百分比同一性（或相似性或同源性）来衡量；百分比越高，两个序列越相似。当使用标准方法比对时，同源物或变体将具有相对高程度的序列同一性。用于比较的序列比对方法是本领域熟知的。各种程序和对准算法描述于：Smith and Waterman, *Adv Appl. Math.*, 2: 482, 1981; Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48: 443, 1970; Pearson and Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444, 1988; Higgins and Sharp, *Gene* 73: 237-244, 1988; Higgins and Sharp, *CABIOS* 5: 151-153, 1989; Corpet 等, *Nucleic Acids Research* 16: 10881-10890, 1988; 和 Altschul 等, *Nature Genet.*, 1994, 6: 119-129。

可从若干来源获得 NCBI 基本局部比对搜索工具 (BLAST™) (Altschul 等, *J. Mol. Biol.*, 215: 403-410, 1990。)，包括国家生物技术信息中心 (NCBI, Bethesda, Md.) 和在因特网上有关用于序列分析程序 blastp, blastn, blastx, tblastn 和 tblastx。

本文所使用的“核酸”意指由核苷酸单元（核糖核苷酸，脱氧核糖核苷酸，相关的天然存在的结构变体及其合成的非天然存在的类似物）通过磷酸二酯键组成的聚合物。因此，该术语包括核苷酸聚合物，其中核苷酸和它们之间的键包括非天然存在的合成类似物，例如但不限于硫代磷酸酯，氨基磷酸酯，甲基磷酸酯，手性甲基磷酸酯，2'-O-甲基核糖核苷酸，肽核酸 (PNA) 等。例如，可以使用自动 DNA 合成仪合成这些多核苷酸。术语“寡核苷酸”通常是指短多核苷酸，通常不大于约 50 个核苷酸。应当理解，当核苷酸序列由 DNA 序列（即 A, T, G, C）表示时，这也包括其中“U”取代“T”的 RNA 序列（即 A, U, G, C）。

本文使用常规符号来描述核苷酸序列：单链核苷酸序列的左手末端 5' 末端；双链核苷酸序列的左手方向称 5' 方向。向新生 RNA 转录物添加 5' 至 3' 核苷酸的方向称为转录方向。具有与 mRNA 相同序列的 DNA 链被称为编码链。

本文中所使用的“编码”意指多核苷酸中特定核苷酸序列的固有特性，例如基因，cDNA 或 mRNA，用作在具有确定的核苷酸序列的生物过程中合成其他聚合物和大分子的模板，

或确定的氨基酸序列和由此产生的生物学特性。因此，如果由该基因产生的 mRNA 的转录和翻译在细胞或其他生物系统中产生蛋白质，则基因编码蛋白质。编码链（其核苷酸序列与 mRNA 序列相同并且通常在序列表中提供）和非编码链（用作转录模板，基因或 cDNA）可以被称作编码蛋白质。或该基因或 cDNA 的其他产物。除非另有说明，否则“编码氨基酸序列的核苷酸序列”包括彼此简并形式且编码相同氨基酸序列的所有核苷酸序列。编码蛋白质和 RNA 的核苷酸序列可包括内含子。

本文中使用的“质粒”意指在天然质粒的基础上为适应实验室操作而进行人工构建的质粒。可将核酸分子导入宿主细胞，从而产生转化的宿主细胞。载体可包括允许其在宿主细胞中复制的核酸序列，例如复制起点，还可以包括一种或多种选择标记基因和本领域已知的其他遗传元件。

本文所使用的“宿主细胞”也称为受体细胞，是指在转化和转导（感染）中接受外源基因的宿主细胞。

本文中使用的“药学可接受载体”意指常规的药学上可接受的载体。Remington's Pharmaceutical Sciences, EWMartin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第 15 版（1975），描述了适用于药物递送一种或多种治疗化合物或分子（例如一种或多种抗体）的组合物和制剂，以及另外的药剂。

本文中所使用的“诊断”疾病是指在给病人做检查之后判定病人的病症及其发展情况。“预防”疾病是指抑制疾病的完全发展。“治疗”是指在其开始发展后改善疾病或病理状况的体征或症状的治疗性干预。

本文中“施用”意指选择合适的途径将所述物质引入受试者。例如，如果所选择的途径是静脉内的，则通过将所述物质引入受试者的静脉来施用组合物。

本文中“有效预防/治疗剂量”意指足以在用该药剂治疗的受试者中达到所需效果的一定量的特定药剂。精确的剂量将依赖于治疗的目的，并可为本领域技术人员通过使用公知技术所确定。剂量范围可为 0.01-100 mg/kg 体重或更大，例如 0.1、1、10 或 50mg/kg 体重，优选 1-10mg/kg。如本领域所公知，对于抗体或 Fc 融合体降解、全身性或局部性递药和新蛋白酶合成速率，以及年龄、体重、大致健康状况、性别、饮食、给药时间、药物相互作用以及病症的严重程度而言，调整可以是必需的，并可由本领域那些技术人员通过常规的实验方法来确定。此类试剂包括本文所述的单体 Fc 结构域分子。在一个非限制性实例中，这可以用于预防，治疗或改善 HIV 感染的 HIV 特异性单体 Fc 结构域（或 HIV 特异性 CH3 结构域分子）的量。理想地，治疗有效量的抗体是足以预防，治疗或改善感染或疾病的量，例如由受试者中的 HIV 感染引起而不会在受试者中引起显著的细胞毒性作用。用于预防，改善和/或治疗受试者的治疗有效量的药剂将取决于所治疗的受试者，痛苦的类型和严重程度，以及治疗组合物的施用方式。

本文中的“癌症”为实体瘤或血源性癌。本发明所述的实体瘤是肉瘤或癌，例如纤维肉瘤，粘液肉瘤，脂肪肉瘤，软骨肉瘤，成骨肉瘤，或另一种肉瘤，滑膜瘤，间皮瘤，尤文氏瘤，平滑肌肉瘤，横纹肌肉瘤，结肠癌，淋巴恶性肿瘤，胰腺癌，乳腺癌，肺癌，卵巢癌，前列腺癌，肝细胞癌，鳞状细胞癌，基底细胞癌，腺癌，汗腺癌，皮脂腺癌，乳头状癌，乳头状腺癌，髓样癌，支气管癌，肾细胞癌，肝细胞癌，胆管癌，绒毛膜癌，肾母细胞瘤，宫颈癌，睾丸肿瘤，膀胱癌或中枢神经系统肿瘤（如胶质瘤，星形细胞瘤，成神经管细胞瘤，颅咽管瘤，室管膜瘤，松果体，血管母细胞瘤，听神经瘤，少突神经胶质瘤，血管瘤，黑色素瘤，神经母细胞瘤或视网膜母细胞瘤）。本发明所述的血源性癌症是白血病，如急性白血病（如急性淋巴细胞白血病，急性髓细胞白血病，急性髓性白血病和成髓细胞，早幼粒细胞，髓单核细胞，单核细胞和红白血病）；慢性白血病（如慢性粒细胞性（粒细胞）白血病，慢性粒细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病），真性红细胞增多症，淋巴瘤，霍奇金病，非霍奇金淋巴瘤（惰性和高级形式），多发性骨髓瘤，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症，重链性疾病，骨髓增生异常综合征，多毛细胞白血病或骨髓增生异常。

除非另外说明，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。除非上下文另有明确说明，否则单数术语“一”，“一个”和“该”包括复数指示物。还应理解，对于核酸或多肽给出的所有碱基大小或氨基酸大小，以及所有分子量或分子量值是近似的，并且提供用于描述。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可用于本公开的实践或测试，但下文描述了合适的方法和材料。术语“包含”表示“包括”。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用整体并入。如果发生冲突，将以本说明书（包括术语解释）为准。另外，材料，方法和实施例仅是说明性的而不是限制性的。

附图说明

图 1，鼠抗 L1CAM 单克隆抗体对 HeLa 细胞的结合曲线。

图 2，抗 L1CAM 人鼠嵌合抗体对 HeLa 细胞以及 HeLa KO 细胞的结合曲线。

具体实施方式

一、定义

除非另有定义，否则本文中所用技术及科学术语具有与本领域普通技术人员通常所了解相同的含义。并且，本文中所用的蛋白质和核酸化学、分子生物学、细胞和组织培养、微生物学、免疫学相关术语和实验室操作步骤均为相应领域内广泛使用的术语和常规步骤。同时，为了更好地理解本发明，下面提供相关术语的定义和解释。

本发明所用的术语“L1CAM”是指 L1CAM 的任何变体、同种型和物种同系物。L1CAM 是一种跨膜糖蛋白，分子量介于 20 万至 22 万之间，也称 CD171。在结构上，L1CAM 的胞

外部分从蛋白的氨基端开始依次为 6 个类免疫球蛋白结构域和 5 个 III 型纤维粘连蛋白重复序列, 此外, L1CAM 还含有一个穿膜结构域和一个胞内结构域。在某些实施例中, 所述 L1CAM 是人类 L1CAM。人类 L1CAM 蛋白的示例性序列公开于 NCBI Ref Seq No. NP_001265045.1、NCBI Ref Seq No. NP_000416.1、NCBI Ref Seq No. NP_076493.1 以及 NCBI Ref Seq No. NP_001137435.1。猴 L1CAM 蛋白的示例性预测序列公开于 NCBI Ref Seq No. XP_005594990.1、Ref Seq No. XP_005594993.1、Ref Seq No. XP_005594994.1、Ref Seq No. XP_005594995.1、以及 Ref Seq No. XP_005594996.1。

本发明所用的术语“抗体”是指任何可结合某特定抗原的免疫球蛋白。一个天然的完整抗体包含两条重(H)链和两条轻(L)链。哺乳动物的每条重链由一个可变区(VH)以及第一、第二、第三和第四(可选地)恒定区(分别为 CH1、CH2、CH3、CH4)组成; 哺乳动物的轻链可分为 λ 或 κ , 而每条轻链由一个可变区(VL)以及一个恒定区组成。轻链和重链的可变区决定抗原的结合。每条链的可变区通常含有三个高变区, 称互补决定区(CDR)(轻链 CDR 包含 LCDR1、LCDR2、LCDR3, 重链 CDR 包含 HCDR1、HCDR2、HCDR3)。本发明中公开的抗体和抗原结合片段的 CDR 边界可通过 Kabat 命名法命名或识别。

本发明所用的术语“单克隆抗体”是指相同抗体的群体, 表示单克隆抗体群体中的每个单独的抗体分子与其他抗体分子相同。这种特性与抗体的多克隆群体的特性相反, 所述抗体的多克隆群体包含具有多种不同序列的抗体。

本发明所用的术语“双特异性抗体”是指具有来源于两个不同的单克隆抗体的片段, 并且能够与两个不同的表位结合的人工抗体。所述两个表位可以存在于同一个抗原, 或者其可以存在于两个不同的抗原。

本发明所用的术语“多特异性抗体”是指具有来源于多个不同的单克隆抗体的片段, 并且能够与多个不同的表位结合的人工抗体。所述多个表位可以存在于同一个抗原, 或者其可以存在于多个不同的抗原。

本发明所用的术语“重组抗体”是指通过重组基因工程技术在工程细胞株或工程菌株中表达产生的抗体。

本发明所用的术语“嵌合抗体”是指下抗体分子: 其中抗体恒定区或其部分被置换使得抗原结合位点(可变区、CDR 或其部分)连接至不同物种的恒定区。

本发明所用的术语“氨基酸”是指含有氨基($-\text{NH}_2$)和羧基($-\text{COOH}$)官能团以及每个氨基酸特有的侧链的有机化合物。氨基酸名称在本发明中也以本领域公认的标准单字母或三字母代码表示。

本发明中使用的对某种疾病、病症或状况的“治疗”或“疗法”包括预防或减轻某种疾病、病症或状况, 降低某种疾病、病症或状况发生或发展的速度, 降低发展出某种疾病、病症或状况的风险, 预防或延迟与某种疾病、病症或状况相关的症状发展, 减少或终止与某种疾病、病症或状况相关的症状, 产生某种疾病、病症或状况的完全或部分的逆转, 治愈某种疾病、

病症或状况，或以上的组合。

本发明中使用的术语“诊断”是指病理状态、疾病或状况的鉴定，例如癌症相关疾病的鉴定，或指可能会受益于特定的治疗方案的受试者的鉴定。

二、 实施例

下面将通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所描述的实施例范围中。

实施例 1：针对 L1CAM 的单克隆抗体的生产

为了产生针对 L1CAM 的抗体，用重组表达的人 L1CAM 抗原片段免疫 Balb/c 小鼠。在免疫操作的过程中，定期对小鼠取血获得血清样品，监测免疫反应。将具有足够滴度的抗 L1CAM 抗体的小鼠用于融合实验。分离来自免疫小鼠的脾细胞和/或淋巴结细胞，并将其与小鼠骨髓瘤细胞系融合。通过用人 L1CAM 胞外区重组蛋白进行 ELISA 分析，通过用高表达人 L1CAM 的 HeLa 细胞和高表达猴 L1CAM 的 HEK293 细胞筛选出能产生 L1CAM 特异性抗体的杂交瘤，并对其进行亚克隆以获得稳定的杂交瘤克隆。在亚克隆后，对单克隆杂交瘤细胞进行抗体测序，以供进一步分析测试。

本发明中鼠抗 L1CAM 单克隆抗体表示为“杂交瘤克隆号”，例如来自杂交瘤克隆 25F8H8 的鼠抗 L1CAM 单克隆抗体表示为“25F8H8”。

实施例 2：针对 L1CAM 的嵌合抗体的生产

根据单克隆杂交瘤细胞抗体测序结果，设计以人 IgG1 的 CH1、CH2 和 CH3 为恒定区并以鼠抗 L1CAM 单克隆抗体的 VH 和 VL 为可变区的人鼠嵌合抗体，在哺乳动物细胞中进行重组表达，并纯化，以供进一步分析测试。在本发明中，嵌合抗体编号表示为“ch+杂交瘤克隆号”，例如来自杂交瘤克隆 25F8H8 的嵌合抗体表示为“ch25F8H8”。

实施例 3：鼠抗 L1CAM 单克隆抗体对 HeLa 细胞的结合

本实施例使用的 HeLa 细胞测定鼠抗 L1CAM 单克隆抗体对细胞表面上内源性表达的人 L1CAM 的结合。在 HeLa 细胞在含有 10% FBS(购自 Gibco)和 100U/mL 青链霉素混合液(Thermofisher, 15140122)的 DMEM 完全培养基(购自 Corning)中培养，当细胞在培养容器中覆盖率达 80-90%时，使用 TrypLE(购自 Thermofisher)将 HeLa 细胞从培养容器里消化下来，以 4×10^6 细胞/ml 的密度种植于 96 孔板(购自 AXYGEN)中，每孔 100000 细胞 (25 μ L DMEM 完全培养基)，然后每孔加入 25 μ L 的稀释后的含有抗体的杂交瘤上清液，轻轻混匀，将 96 孔板置于 4 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时。然后每孔加入含有 150 μ L 的含有 2%FBS 的 PBS 缓冲液(购自 Corning)，1400 转/分钟离心 4 分钟，去掉上清后，重复清洗一次。然后每孔加入 50 μ L 的 1:800 稀释的 Alexa Flour 647 标记的羊抗鼠荧光二抗 (购自 Jacksonimmuno)，将 96 孔板置于 4 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 小时。使用含有 2%FBS 的 PBS 溶液洗涤细胞 2 次，然后将细胞重悬于 120 μ L

的 PBS 中,使用流式细胞仪(BD FACSCelesta)检测细胞表面的荧光信号,得到中位数荧光强度(MFI)。含有抗体的杂交瘤上清液利用抗鼠 ELISA 分析方法测定上清液中鼠 IgG 的浓度。最后生成剂量反应曲线,使用 GraphPad 软件通过非线性回归计算半数有效浓度(EC₅₀)。

表 1. 鼠抗 L1CAM 单克隆抗体对 HeLa 细胞的结合

抗体编号	EC ₅₀ (nM)
25F8H8	0.1927
26A12C1	0.2414
46F1D5	0.1440
49E10H1	0.2333
103E9B3	0.4356

实施例 4: 抗 L1CAM 人鼠嵌合抗体对 HeLa 细胞上内源性表达的人 L1CAM 的结合

本实施例使用的 HeLa 细胞以及人 L1CAM 敲除的 HeLa 细胞(购自 Abcam)测定鼠抗 L1CAM 单克隆抗体对细胞表面上内源性表达的人 L1CAM 的结合。人 L1CAM 敲除的 HeLa 细胞,在本发明中简称 HeLa KO 细胞。

Hela 细胞在含有 10% FBS(购自 Gibco)和 100U/mL 青链霉素混合液(Thermofisher, 15140122)的 DMEM 完全培养基(购自 Corning)中培养,当细胞在培养容器中覆盖率达 80-90% 时,使用 TrypLE(购自 Thermofisher)将 Hela 和 Hela KO 细胞从培养容器里消化下来,以 4x10⁶ 细胞/ml 的密度种植于 96 孔板(购自 AXYGEN)中,每孔 100000 细胞 (25μL DMEM 完全培养基),然后将人鼠嵌合抗体用 DMEM 完全培养基进行系列稀释,每孔加入 25μL 的嵌合抗体稀释液,轻轻混匀,将 96 孔板置于 4℃ 孵育 1 小时。然后每孔加入含有 150μL 的含有 2%FBS 的 PBS 缓冲液(购自 Corning),1400 转/分钟离心 4 分钟,去掉上清后,重复清洗一次。然后每孔加入 50μL 的 1: 800 稀释的 Alexa Flour 647 标记的羊抗人荧光二抗 (购自 Jacksonimmuno),将 96 孔板置于 4℃ 孵育 0.5 小时。使用含有 2%FBS 的 PBS 溶液洗涤细胞 2 次,然后将细胞重悬于 120μL 的 PBS 中,使用流式细胞仪(BD FACSCelesta)检测细胞表面的荧光信号,得到中位数荧光强度(median fluorescence intensity, MFI)。然后生成剂量反应曲线,使用 GraphPad 软件通过非线性回归计算半数有效浓度(EC₅₀)。HeLa 细胞内源性地高表达 L1CAM, HeLa KO 细胞由于敲除了 L1CAM 基因, L1CAM 的表达量相对于野生型 HeLa 显著性地降低,因此可以通过流式细胞的方法测定抗体对 HeLa 细胞表面 L1CAM 的结合能力,并通过检测 HeLa KO 细胞表面的荧光信号来评估抗体的特异性。

表 2. 抗 L1CAM 嵌合抗体对 HeLa 细胞以及 HeLa KO 细胞的结合

嵌合抗体编号	Hela 细胞		Hela KO 细胞	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
ch25F8H8	0.8331	29253	1.557	372
ch26A12C1	0.7392	44705	0.319	1165

ch46F1D5	0.8452	43085	0.4688	1739
ch49E10H1	0.9783	42858	0.3136	2640
ch103E9B3	1.113	45397	N/A	N/A

注：N/A 表示暂无数据。

实施例 5：针对 L1CAM 的人源化抗体的生产

选择鼠抗 L1CAM 单克隆抗体 46F1D5、49E10H1 和 103E9B3 作为人源化克隆。将抗体序列与人种系序列比对以确定最佳拟合模型。基于与原始小鼠抗体序列的同源性，选择最匹配的人种系序列作为人源化的模板。然后将来自小鼠抗体序列的 CDR 与保持抗体的上核和中心核结构的残基一起嫁接到模板上。将优化的突变引入框架区以产生人源化重链可变区的变体和人源化轻链可变区的变体，将它们混合并匹配以提供多个人源化抗体克隆。在哺乳动物细胞中进行重组表达，并纯化，以供进一步分析测试。

实施例 6 HelA 细胞表面人源化 L1CAM 抗体结合的测定

实验原理概述如下：HelA 细胞表面高表达 L1CAM 蛋白，将人源化 L1CAM 抗体和细胞孵育后，可以通过流式细胞的方法测定抗体对 HelA 细胞表面 L1CAM 的结合能力。

实验方法概述如下：

将 L1CAM 的人源化抗体(Human IgG1-Kappa)使用完全培养基进行 4 倍系列梯度稀释，共 7 个浓度梯度点。

HelA 细胞在含有 10% FBS(Gibco, 10099-141)和 100U/mL 青链霉素混合液(Thermofisher, 15140122)的 DMEM 完全培养基(Corning, 10-013-CVR)中培养，当细胞在培养容器中覆盖率达 80-90%时，使用 TripLE(Thermofisher, 12604-013)将 HelA 细胞从培养容器里消化下来，以 2.2×10^6 细胞/ml 的密度种植于 96 孔板(AXYGEN, P-96-450V-C)中，每孔 100000 细胞（45 μ L 完全培养基），然后每孔加入 5 μ L 的抗体的稀释液，轻轻混匀，将 96 孔板置于 4 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时。然后每孔加入含有 150 μ L 的含有 2%FBS 的 PBS(Corning, 21-040-CVC)溶液，1400 转/分钟离心 4 分钟，去掉上清后，重复清洗一次。然后每孔加入 50 μ L 的 1：800 稀释的 Alexa Flour 647 标记的羊抗人荧光二抗（Jacksonimmuno, 109-605-088），将 96 孔板置于 4 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 小时。使用含有 2%FBS 的 PBS 溶液洗涤细胞 2 次，然后将细胞重悬于 120 μ L 的 PBS 中，使用流式细胞仪(BD FACS Celesta)检测细胞表面的荧光信号，得到中位数荧光强度 (MFI)。然后生成剂量反应曲线，使用 GraphPad 软件通过非线性回归计算半数有效浓度(EC₅₀)。

表 3 人源化 26A12C1 抗体对 HelA 细胞结合能力

人源化抗体编号	EC ₅₀ (nM)
hz26A12C1H1L1	N/A

hz26A12C1H1L2	N/A
hz26A12C1H1L3	N/A
hz26A12C1H2L1	24.69
hz26A12C1H2L2	7.819
hz26A12C1H2L3	0.8529
hz26A12C1H3L1	2.988
hz26A12C1H3L2	2.333
hz26A12C1H3L3	0.838
hz26A12C1H4L1	0.646
hz26A12C1H4L2	0.5621
hz26A12C1H4L3	0.7378

表 4 人源化 49E10H1 抗体对 HeLa 细胞结合能力

人源化抗体编号	EC ₅₀ (nM)
hz49E10H1H4L5	2.15
hz49E10H1H4L6	0.8533
hz49E10H1H4L7	0.6764
hz49E10H1H5L5	0.6326
hz49E10H1H5L6	0.4042
hz49E10H1H5L7	0.3767
hz49E10H1H6L5	24.33
hz49E10H1H6L6	1.03
hz49E10H1H6L7	0.9962
hz49E10H1H7L5	10.39
hz49E10H1H7L6	1.051
hz49E10H1H7L7	0.8516
hz49E10H1H8L5	9.274
hz49E10H1H8L6	1.06
hz49E10H1H8L7	0.8204

表 5 人源化 103E9B3 抗体对 HeLa 细胞结合能力

人源化抗体编号	EC ₅₀ (nM)
ch103E9B3	1.21
hz103E9B3H5L4	6.845
hz103E9B3H5L5	1.682
hz103E9B3H5L6	1.926
hz103E9B3H6L4	6.595
hz103E9B3H6L5	1.483
hz103E9B3H6L6	2.184
hz103E9B3H7L4	5.323
hz103E9B3H7L5	2.133
hz103E9B3H7L6	2.034

hz103E9B3H8L4	5.795
hz103E9B3H8L5	1.54
hz103E9B3H8L6	1.997
hz103E9B3H9L4	5.564
hz103E9B3H9L5	1.964
hz103E9B3H9L6	2.065

在本发明中，人源化抗体编号表示为“hz+杂交瘤克隆号+重链编号+轻链编号”，例如人源化抗体“hz46F1D5H1L2”代表衍生自鼠抗 LICAM 单克隆抗体 46F1D5 的人源化抗体，且可变区重链为 VH1(即 SEQ ID NO: 60)，可变区轻链为 VL2(即 SEQ ID NO: 65)。

在本发明中，人鼠嵌合抗体编号表示为“ch+杂交瘤克隆号”，例如人鼠嵌合抗体“ch46F1D5”代表衍生自鼠抗 LICAM 单克隆抗体 46F1D5 的人鼠嵌合抗体，且可变区重链为鼠单克隆抗体 46F1D5 的重链可变区，可变区轻链为鼠单克隆抗体 46F1D5 的轻链可变区，恒定区为人 IgG1 恒定区。

抗体序列信息：

表 6 鼠单克隆抗体互补决定区氨基酸序列

抗体编号	氨基酸序列			SEQ ID NO.
25F8H8	重链互补 决定区	HCDR1	TYWMH	1
		HCDR2	YINPSTGYTDYNQKFKD	2
		HCDR3	RQLGLPLFDY	3
	轻链互补 决定区	LCDR1	KASQDVGTAVA	4
		LCDR2	WASTRHT	5
		LCDR3	QQYSNYPLT	6
26A12C1	重链互补 决定区	HCDR1	GYTFTNYW	7
		HCDR2	INPSTYYs	8
		HCDR3	ARRQFGLPLFDY	9
	轻链互补 决定区	LCDR1	QDVGTA	10
		LCDR2	WAS	11
		LCDR3	QQYSNYPLT	12
46F1D5	重链互补 决定区	HCDR1	GYTFTRYW	13
		HCDR2	INPSTGYT	14
		HCDR3	ARRHLGLPLFDY	15
	轻链互补 决定区	LCDR1	QDVGTA	16
		LCDR2	WAS	17
		LCDR3	QQYSNYPLT	18

49E10H1	重链互补 决定区	HCDR1	GYSITSDYA	19
		HCDR2	ITYSGTT	20
		HCDR3	TLDHYGNYAYFDY	21
	轻链互补 决定区	LCDR1	SSVSF	22
		LCDR2	ASS	23
		LCDR3	QQWSSNPST	24
49'E10H1	重链互补 决定区	HCDR1	GGSISSDYA	25
		HCDR2	ITYSGTT	26
		HCDR3	ARDHYGNYAYFDY	27
	轻链互补 决定区	LCDR1	SSVSF	28
		LCDR2	ASS	29
		LCDR3	QQWSSNPST	30
49''E10H1	重链互补 决定区	HCDR1	GGSISSDYA	31
		HCDR2	ITYSGTT	32
		HCDR3	TLDHYGNYAYFDY	33
	轻链互补 决定区	LCDR1	SSVSF	34
		LCDR2	ASS	35
		LCDR3	QQWSSNPST	36
103E9B3	重链互补 决定区	HCDR1	GYTFTSYT	37
		HCDR2	INPNYGGT	38
		HCDR3	AREGATGTWYFDV	39
	轻链互补 决定区	LCDR1	SSVSF	40
		LCDR2	LTS	41
		LCDR3	QQWRSNPPT	42

表 7 鼠单克隆抗体氨基酸序列

抗体	氨基酸序列		SEQ ID NO.
25F8H8	重链可变区 全长(VH)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCQASGYTFTTYWM HWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTDYNQKFKDKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRQLGLP LFDYWGGTTTLTVSS	43
	轻链可变区	DIVMTQSHKFLSTSVGDRVSITCKASQDVGTAFAW	44

	全长(VL)	YQHKPGQSPKLLIFWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF TLTISNVQSEDLADYFCQQYSNYPLTFGAGPKLELK	
26A12C1	重链可变区 全长(VH)	MERHWIFLFLFSATAGVHSQVQLQQSGAELAKPGA SVKMSCKASGYTFTNYWMQWVKQRPQGQLEWIG YINPSTYYSDYNQKFKDKATLTADKSSSTAFMQLSS LTSEDSAVYYCARRQFGLPLFDYWGQGTTLTLSS	45
	轻链可变区 全长(VL)	METHSQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTS VGDRVSITCKASQDVGTAWAYYQQKPGQSPKLLIY WASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLTD YFCQQYSNYPLTFGAGTELELK	46
46F1D5	重链可变区 全长(VH)	MERHWIFLFLFSVTAGVYSQVQVQQSGAELAKPGA SMKMSCKASGYTFTRYWMQWVKQRPQGQLEWIG YINPSTGYTDYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARRHLGLPLFDYWGQGTTLTVSS	47
	轻链可变区 全长(VL)	METHSQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTS LGDRVSITCKASQDVGTAWAYYQQKPGQSPKLLIY WASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAE YFCQQYSNYPLTFGAGTKLDLK	48
49E10H1	重链可变区 全长(VH)	MRVLILLWLFTA FPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLS LTCTVTGYSITSDYAWNWRQFPGNRLEWMGYITY SGTTTYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTADT ATYYCTLDHYGNYAYFDYWGQGTTLTVSS	49
	轻链可变区 全长(VL)	MDFQVQIFSLLISASVIMSRGQIVLSQSPAILSASPG EKVTMTCRASSSVSFMHWYQQKPRSSPKPWIYASS NLVSGVPTRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWSSNPSTFGAGTKLELK	50
103E9B3	重链可变区 全长(VH)	MGWSWIFLFLLSGTAGVLSEVQLQQSGPELLKPGA SVKISCKASGYTFTSYTMHWVKQSHGKSLEWIGDI NPNYGGTSYNEKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLT SEDSAVYYCAREGATGTWYFDVWGTGTTTVTVSS	51
	轻链可变区 全长(VL)	MDFQVQIFSLLMSASVIMSRGQIVLTQSPALMSASP GEKVTMTCSASSSVSFMFWYQQKPRSSPKPWIYLT SNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYY CQQWRSNPPTFGAGTKLELK	52

表 8 人源化单克隆抗体可变区氨基酸序列

抗体编号	SEQ ID NO:	氨基酸序列
------	------------	-------

hz26A12C1H1L1	VH	53	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTYYSNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA LA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H1L2	VH	53	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTYYSNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H1L3	VH	53	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTYYSNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H2L1	VH	54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTYYSDYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA LA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H2L2	VH	54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTYYSDYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG

			TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGK VEIK
hz26A12C1H2L3	VH	54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTYYSDYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VAVYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYFCQQYSNYPLTFGGGK VEIK
hz26A12C1H3L1	VH	55	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYAQKFQGR VTLTADDESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA LAVYQQKPGKVPKLLIYWASTLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGK VEIK
hz26A12C1H3L2	VH	55	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYAQKFQGR VTLTADDESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VAVYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGK VEIK
hz26A12C1H3L3	VH	55	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYAQKFQGR VTLTADDESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVGTA VAVYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYFCQQYSNYPLTFGGGK VEIK
hz26A12C1H4L1	VH	56	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYNQKFQG RVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTTVTVSS

	VL	57	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVGTLA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H4L2	VH	56	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYNQKFQG RVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTITVTVSS
	VL	58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVGTA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz26A12C1H4L3	VH	56	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW IQWVRQAPGQGLEWIGYINPSTYYSDYNQKFQG RVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRQF GLPLFDYWGQGTITVTVSS
	VL	59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDVGTA WYQQKPGKVPKLLIYWASTLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDVATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H1L1	VH	60	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTGYTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGTITVTVSS
	VL	64	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQDVGTLA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H1L2	VH	60	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTGYTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGTITVTVSS
	VL	65	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQDVGTLA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H1L3	VH	60	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW ISWVRQAPGQGLEWMGGINPSTGYTNYAQKFQG

			RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGT TVTVSS
	VL	66	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQDVG TAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H2L1	VH	61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGT TVTVSS
	VL	64	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5 H2L2	VH	61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGT TVTVSS
	VL	65	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5 H2L3	VH	61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHL GLPLFDYWGQGT TVTVSS
	VL	66	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQDVG TAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H3L1	VH	62	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGT TVTVSS
	VL	64	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLQSGVPSRFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK

hz46F1D5 H3L2	VH	62	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	65	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5 H3L3	VH	62	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	66	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDVG TAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5H4L1	VH	63	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	64	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5 H4L2	VH	63	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	65	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDVG TALA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz46F1D5 H4L3	VH	63	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYW IQWVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYTDYNQKFQ GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRH LGLPLFDYWGQGTTVTVSS
	VL	66	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDVG TAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASSLHSGVPSRFSGSGSG

			TDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSNYPLTFGGGTK VEIK
hz49E10H1H1L1	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTITVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLNHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYICQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H1L2	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTITVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYICQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H1L3	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTITVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYICQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H1L4	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTITVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYICQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H1L5	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTITVTVSS

	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H1L6	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKRWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H1L7	VH	67	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW SWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKRWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H2L1	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNHY QQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H2L2	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H2L3	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYYNPSLKSRTI

			SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMDHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H2L4	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYNP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMDHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H2L5	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYNP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMDHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H2L6	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYNP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMDHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H2L7	VH	68	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTYNP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMDHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK

hz49E10H1H3L1	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYYNPSLKSRTV ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H3L2	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYYNPSLKSRTV ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H3L3	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYYNPSLKSRTV ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H3L4	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYYNPSLKSRTV ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H3L5	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYYNPSLKSRTV ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGTD

			FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEIK
hz49E10H1H3L6	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYNP SLKSRVT ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEIK
hz49E10H1H3L7	VH	69	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTYNP SLKSRVT ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEIK
hz49E10H1H4L1	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEIK
hz49E10H1H4L2	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEIK
hz49E10H1H4L3	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYP SLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS

	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H4L4	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H4L5	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H4L6	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H4L7	VH	70	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H5L1	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI

			SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H5L2	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H5L3	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H5L4	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H5L5	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK

hz49E10H1H5L6	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSEFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H5L7	VH	71	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDHYGN YAYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSEFMHW YQQKPGKAPKPIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H6L1	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFLNWX QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H6L2	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H6L3	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSEFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD

			FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H6L4	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H6L5	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H6L6	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H6L7	VH	72	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWIGYITYSGTTTYPNPSLKSRVTI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H7L1	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNPSLKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS

	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNWy QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H7L2	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H7L3	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H7L4	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H7L5	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H7L6	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI

			SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKRWIYASSNLVSGVPSRFGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H7L7	VH	73	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGKGLEWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKRWIYASSNLVSGVPSRFGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H8L1	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFLNHY QQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H8L2	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFLHWY QQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVEI K
hz49E10H1H8L3	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWWMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFGSGSGTDF FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK

hz49E10H1H8L4	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWGMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H8L5	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWGMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKLLIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKVE IK
hz49E10H1H8L6	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWGMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz49E10H1H8L7	VH	74	DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYAW NWIRQPPGNGLWGMGYITYSGTTTYPNLSKSRITI SRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTLDHYGNY AYFDYWGQGTTVTVSS
	VL	81	QIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFMHW YQQKPGKAPKPWIYASSNLVSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPSTFGGGTKV EIK
hz103E9B3H1L1	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF

			TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H1L2	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H1L3	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASSVSFMTFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H1L4	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASSSVSFMTFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLNLASGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H1L5	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASSSVSFMTFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLNLASGVPSRFGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H1L6	VH	82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGIINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS

	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H2L1	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H2L2	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H2L3	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H2L4	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H2L5	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ

			GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H2L6	VH	83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGT SYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H3L1	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGT SYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNWy QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H3L2	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGT SYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H3L3	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGT SYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K

hz103E9B3H3L4	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H3L5	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H3L6	VH	84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYAQKFQ GRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI IK
hz103E9B3H4L1	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H4L2	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF

			TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H4L3	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H4L4	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H4L5	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H4L6	VH	85	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNQKF QGRVTLTVDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR EGATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKPIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H5L1	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRVMTTDTSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS

	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLNWy QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H5L2	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H5L3	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H5L4	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H5L5	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H5L6	VH	86	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK

			DRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H6L1	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H6L2	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H6L3	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H6L4	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTSSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K

hz103E9B3H6L5	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H6L6	VH	87	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWMGDINPNYGGTSYNEKFK DRATMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H7L1	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H7L2	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H7L3	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF

			TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H7L4	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H7L5	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H7L6	VH	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKPIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK
hz103E9B3H8L1	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H8L2	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS

	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H8L3	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSVSFMTFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H8L4	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMTFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H8L5	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMTFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H8L6	VH	89	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMTFWY QQKPGKAPKPWIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTD FTLISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H9L1	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK

			DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGT TVTVSS
	VL	91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLNWF QQKPGKAPKLLIYLTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H9L2	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGT TVTVSS
	VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFLFWY QQKPGKAPKLLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H9L3	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGT TVTVSS
	VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSSLASGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H9L4	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGT TVTVSS
	VL	94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKLLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K
hz103E9B3H9L5	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGT TVTVSS
	VL	95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSFMFWY QQKPGKAPKPLIYLTSLNLSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVEI K

hz103E9B3H9L6	VH	90	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYT MHWVRQAPGQGLEWIGDINPNYGGTSYNEKFK DRATLTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE GATGTWYFDVWGQGTTVTVSS
	VL	96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSVSFMFWY QQKPGKAPKRWIYLTSLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQWRSNPPTFGGGTKVE IK

权利要求

1. 一种特异性结合 L1CAM 的抗体或其抗原结合片段,其包含具有轻链互补决定区 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的轻链可变区和/或具有重链互补决定区 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重链可变区,其中所述抗体或其抗原结合片段能够特异性结合 L1-CAM 的 Ig1 或 FN-4 结构域,并且不具有与抗体 L1-9.3 或 UJ127 相同或等同的 CDR 组合。
2. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区具有与选自 SEQ ID NO:43、45、47、49 和 51 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%、90%或 100%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,所述轻链可变区具有与选自 SEQ ID NO:44、46、48、50 和 52 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和轻链可变区具有选自以下的 CDR 组合:
 - (1) 与 SEQ ID NO:43 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,与 SEQ ID NO:44 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3;
 - (2) 与 SEQ ID NO:45 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,与 SEQ ID NO:46 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3;
 - (3) 与 SEQ ID NO:47 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,与 SEQ ID NO:48 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3;
 - (4) 与 SEQ ID NO:49 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,与 SEQ ID NO:50 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3; 和
 - (5) 与 SEQ ID NO:51 之重链可变区序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 80%一致性的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,与 SEQ ID NO:52 之轻链可变区序列的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 80%一致性的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。
4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中:
 - (1) 所述 HCDR1 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:37;
 - (2) 所述 HCDR2 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:38;
 - (3) 所述 HCDR3 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:39;

- (4) 所述 LCDR1 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:40;
 - (5) 所述 LCDR2 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41;
 - (6) 所述 LCDR3 与选自以下的序列具有至少 80%一致性:SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:42。
5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 3 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 4 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 5 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列。
6. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 8 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列。
7. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列。
8. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 19 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 20 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 24 所示的氨基酸序列。

9. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 25 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 26 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 27 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 28 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列。
10. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 31 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 32 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 33 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 34 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列。
11. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中:
- (1) 所述 HCDR1 包括如 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列;
 - (2) 所述 HCDR2 包括如 SEQ ID NO: 38 所示的氨基酸序列;
 - (3) 所述 HCDR3 包括如 SEQ ID NO: 39 所示的氨基酸序列;
 - (4) 所述 LCDR1 包括如 SEQ ID NO: 40 所示的氨基酸序列;
 - (5) 所述 LCDR2 包括如 SEQ ID NO: 41 所示的氨基酸序列;
 - (6) 所述 LCDR3 包括如 SEQ ID NO: 42 所示的氨基酸序列。
12. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 43 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%、至少 95% 或 100% 序列一致性的氨基酸序列。
13. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 44 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%、至少 95% 或 100% 序列一致性的氨基酸序列。
14. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 45 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 45 具有至少 90%、至少 95% 或更高序列一致性的氨基酸序列。
15. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 46 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 46 具有至少 90%、至少 95% 或更高序列一致性的氨基酸序列。
16. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区

包含 SEQ ID NO: 47 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 47 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。

17. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 48 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。
18. 根据权利要求 1 至 9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 49 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。
19. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 50 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。
20. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区包含 SEQ ID NO: 51 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 51 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。
21. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述轻链可变区包含 SEQ ID NO: 52 所示氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 52 具有至少 90%、至少 95%或更高序列一致性的氨基酸序列。
22. 根据权利要求 1-21 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体是人源化抗体。
23. 根据权利要求 22 所述的抗体或其抗原结合片段, 其包括重链可变区和/或轻链可变区, 其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 或 SEQ ID NO: 54 或 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列之一, 以及轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 或 SEQ ID NO: 58 或 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列之一。
24. 根据权利要求 23 所述的抗体或其抗原结合片段, 其包括重链可变区和/或轻链可变区, 其中:
 - 1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列; 或
 - 2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列; 或
 - 3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 53 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列; 或
 - 4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列; 或
 - 5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列, 所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列；或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列；或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列；或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列。

25. 根据权利要求 23 所述的抗体或其抗原结合片段，其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 或 SEQ ID NO: 61 或 SEQ ID NO: 62 或 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列之一，以及轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 或 SEQ ID NO: 65 或 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列之一。

26. 根据权利要求 25 所述的抗体或其抗原结合片段，其包括重链可变区和/或轻链可变区，其中，

1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 62 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列；或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 64 所示的氨基酸序列；或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 65 所示的氨基酸序列；或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 63 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列。

27. 根据权利要求 22 所述的抗体或其抗原结合片段，其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 或 SEQ ID NO: 68 或 SEQ ID NO: 69 或 SEQ ID NO: 70 或 SEQ ID NO: 71 或 SEQ ID NO: 72 或 SEQ ID NO: 73 或 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列之一，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 或 SEQ ID NO: 76 或 SEQ ID NO: 77 或 SEQ ID NO: 78 或 SEQ ID NO: 79 或 SEQ ID NO: 80 或 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列之一。

28. 根据权利要求 27 所述的抗体或其抗原结合片段，其包括重链可变区和/或轻链可变区，其中，

1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列；或

2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列；或

3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列；或

4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列；或

5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列；或

6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列；或

7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列；或

8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列；或

9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

13) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

14) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

15) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

16) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

17) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

18) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

19) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

20) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

21) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

22) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

23) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

24) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

25) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

26) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

27) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

28) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

29) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

30) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

31) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

32) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

33) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

34) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

35) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

36) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

37) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

38) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

39) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

40) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

41) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

42) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

43) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

44) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

45) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

46) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

47) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

48) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

49) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列; 或

50) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 75 所示的氨基酸序列; 或

51) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 76 所示的氨基酸序列; 或

52) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 77 所示的氨基酸序列; 或

53) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列; 或

54) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 79 所示的氨基酸序列; 或

55) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 所示的氨基酸序列; 或

56) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 74 所示的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 81 所示的氨基酸序列。

29. 根据权利要求 22 所述的抗体或其抗原结合片段, 其中重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 或 SEQ ID NO: 83 或 SEQ ID NO: 84 或 SEQ ID NO: 85 或 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 或 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 或 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列之一, 且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 或 SEQ ID NO: 92 或 SEQ ID NO: 93 或 SEQ ID NO: 94 或 SEQ ID NO: 95 或 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列之一。

30. 根据权利要求 29 所述的抗体或其抗原结合片段, 其包括重链可变区和/或轻链可变

区，其中，

- 1) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或
- 2) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或
- 3) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或
- 4) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或
- 5) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或
- 6) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 82 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或
- 7) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或
- 8) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或
- 9) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或
- 10) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或
- 11) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或
- 12) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或
- 13) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或
- 14) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或
- 15) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或
- 16) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或
- 17) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

18) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 84 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

19) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

20) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

21) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

22) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

23) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

24) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

25) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

26) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

27) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

28) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

29) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

30) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 86 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

31) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

32) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

33) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

34) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

35) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

36) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

37) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

38) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

39) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

40) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

41) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

42) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 88 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

43) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

44) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

45) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

46) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

47) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

48) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 89 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列；或

49) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 91 所示的氨基酸序列；或

50) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 92 所示的氨基酸序列；或

51) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链

可变区包含 SEQ ID NO: 93 所示的氨基酸序列；或

52) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 94 所示的氨基酸序列；或

53) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 95 所示的氨基酸序列；或

54) 所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 90 所示的氨基酸序列，所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 96 所示的氨基酸序列。

31. 根据权利要求 1-30 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其进一步包括 Fc 区，可选地包括人免疫球蛋白(Ig)的 Fc 区，或可选地包括人 IgG 的 Fc 区，而 Fc 区源自人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2 或 IgM。
32. 根据权利要求 1-31 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中抗原结合片段是 scFv, scFv-Fc, Fv, Fab、Fab'、F(ab)₂ 或 F(ab')₂。
33. 根据权利要求 1-32 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其为单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、重组抗体、嵌合抗体、双价抗体、抗独特型抗体或融合蛋白。
34. 一种抗体-药物偶联物，含有权利要求 1-33 中任一项所述的抗体或抗原结合片段，以及额外的效应分子偶联。
35. 一种核酸分子，其编码权利要求 1-33 中任一项所述的抗体或抗原结合片段。
36. 根据权利要求 39 所述的核酸分子，可操作地连接至启动子。
37. 一种重组表达载体，所述的重组表达载体包含有权利要求 39 或 40 所述的核酸分子。
38. 一种质粒，含有权利要求 39 或 40 所述的核酸分子。
39. 一种宿主细胞，含有权利要求 39 或 40 所述的核酸分子、权利要求 41 所述的重组表达载体或权利要求 42 所述的质粒。
40. 一种在生物样品中检测 L1CAM 表达的方法，包括以下步骤：将所述的生物样品与权利要求 1-33 任一项所述的抗体或其抗原结合片段接触，检测免疫复合物的存在与否，其中免疫复合物的存在表示生物样品中存在 L1CAM。
41. 一种药物组合物，包括权利要求 1-33 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 34-38 任一项所述抗体-药物偶联物作为活性物质，以及药学上可接受的载体。
42. 一种试剂盒，包括权利要求 1-33 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，权利要求 34 所述抗体-药物偶联物和/或权利要求 45 所述的药物组合物。
43. 一种治疗癌症的方法，其包括向有此需要的对象施用权利要求 1-33 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 34 所述抗体-药物偶联物或权利要求 45 的药物组合物。
44. 根据权利要求 47 的方法，其还包括在施用所述药物之前检测癌症样品中 L1-CAM 的存在。