



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202434643 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：113100928 (22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) C07K16/22 (2006.01)
A61K39/395 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/01/09 中國大陸 2023100279659
2023/01/09 中國大陸 2023100376926

(71)申請人：大陸商北京拓界生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) BEIJING TUO JIE
BIOPHARMACEUTICAL CO. LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：曹保華 CAO, BAOHUA (CN)；何湘 HE, XIANG (CN)；徐金敬 XU, JINJING
(CN)；杜延平 DU, YANPING (CN)；王宇 WANG, YU (CN)；劉瀟 LIU, XIAO
(CN)；張曉謙 ZHANG, XIAOQIAN (CN)；李元元 LI, YUANYUAN (CN)；申晨
曦 SHEN, CHENXI (CN)；王雷 WANG, LEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

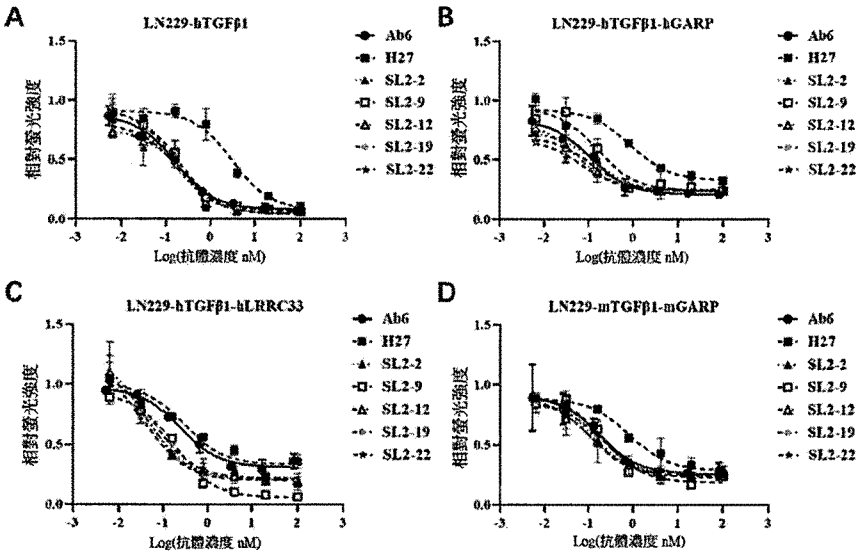
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：9 共 229 頁

(54)名稱
TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子及其醫藥用途

(57)摘要
本揭露涉及 TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子及其醫藥用途。具體地，本揭露涉及 TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子、包含其的醫藥組成物、其製備方法、及醫藥用途。另一方面，本揭露涉及使用本揭露的 TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子和包含其的醫藥組成物治療和/或預防疾病(例如腫瘤或癌症)的方法。

The present disclosure relates to TGFβ1 binding molecules, GARP-TGFβ1 binding molecules and their pharmaceutical uses. Specifically, the present disclosure relates to TGFβ1 binding molecules, GARP-TGFβ1 binding molecules, pharmaceutical compositions containing the same, preparation methods and pharmaceutical uses thereof. In another aspect, the present disclosure relates to methods of treating and/or preventing disease (e.g., tumors or cancers) using the TGFβ1 binding molecules, GARP-TGFβ1 binding molecules, and pharmaceutical compositions comprising the same.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 TGF β 1 結合分子、GARP-TGF β 1 結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 TGF β 1 BINDING MOLECULES, GARP-TGF β 1 BINDING
MOLECULES AND THEIR PHARMACEUTICAL USES

【中文】

本揭露涉及 TGF β 1 結合分子、GARP-TGF β 1 結合分子及其醫藥用途。具體地，本揭露涉及 TGF β 1 結合分子、GARP-TGF β 1 結合分子、包含其的醫藥組成物、其製備方法、及醫藥用途。另一方面，本揭露涉及使用本揭露的 TGF β 1 結合分子、GARP-TGF β 1 結合分子和包含其的醫藥組成物治療和/或預防疾病(例如腫瘤或癌症)的方法。

【英文】

The present disclosure relates to TGF β 1 binding molecules, GARP-TGF β 1 binding molecules and their pharmaceutical uses. Specifically, the present disclosure relates to TGF β 1 binding molecules, GARP-TGF β 1 binding molecules, pharmaceutical compositions containing the same, preparation methods and pharmaceutical uses thereof. In another aspect, the present disclosure relates to methods of treating and/or preventing disease (e.g., tumors or cancers) using the TGF β 1 binding molecules, GARP-TGF β 1 binding molecules, and pharmaceutical compositions comprising the same.

【指定代表圖】 圖 1

- 【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】 TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 TGFβ1 BINDING MOLECULES, GARP-TGFβ1 BINDING
MOLECULES AND THEIR PHARMACEUTICAL USES

【0001】 本揭露要求 2023 年 01 月 09 日提交的中國專利申請 202310027965.9、以及 2023 年 01 月 09 日提交的中國專利申請 202310037692.6 的優先權，前述專利申請的全部內容藉由引用併入本揭露。

【技術領域】

【0002】 本揭露涉及生物醫藥領域，具體涉及 TGFβ1 結合分子、包含 TGFβ1 結合分子的醫藥組成物，及醫藥用途、製備方法，預防或治療治療與 TGFβ1 信號通路相關的疾病的方法。

【先前技術】

【0003】 TGFβ(Transforming growth factor β)是一類多效的生長因子，包括 TGFβ1、TGFβ2 和 TGFβ3。它們調節許多重要的生理過程，如細胞生長、分化、增殖、凋亡和基質產生。研究發現，TGFβ 在腫瘤發生的早期能夠抑制腫瘤的生長，但是在腫瘤進展的晚期卻促進腫瘤生長(Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Signal Transduct Target Ther. 2021 Jan 8;6(1):8.)。TGFβ 促進晚期腫瘤生長的一個重要機理是抑制腫瘤微環境的免疫細胞。其中，TGFβ1，而非 TGFβ2 和 TGFβ3，是促進晚期腫瘤生長的關鍵因子(Constance J Martin, et al. Sci Transl Med. 2020 Mar

- 25;12(536):eaay8456.)。腫瘤細胞、調控 T 細胞(Treg)和抑制性的吞噬細胞等產生的 TGFβ1 能夠直接促進 Treg 細胞的活性並抑制效應 T 細胞和抗原呈遞細胞，從而達到抑制免疫的效果。

【0004】目前，腫瘤免疫檢查點抑制劑抗 PD-1(Programmed Cell Death-1)抗體在腫瘤的免疫治療過程中取得了巨大的成功，但是患者的總應答率只有 20%左右。抗 TGFβ1 抗體與抗 PD-1 抗體聯用在 EMT-6、MBT-2、Cloudman S91、CT26 和 MC38 等腫瘤模型上能夠顯著克服腫瘤的免疫逃避，增強抗 PD-1 抗體的藥效。然而，靶向成熟 TGFβ1 的 pan-TGFβ 抗體在實驗中呈現出劑量依賴的體內毒性。靶向原/潛伏 TGFβ1 複合物從源頭上抑制 TGFβ1 的產生，這比靶向成熟的 TGFβ1 在動物模型上具有更好的藥效，並具有顯著減少的毒性。

【0005】TGFβ1 的產生受到多步過程的嚴密調控。TGFβ1 前體蛋白中，其 C 末端的成熟 TGF-β1 結構域與 N 末端的稱作潛伏相關肽(Latency Associated Peptide, LAP)的結構域保持共價或非共價結合。因為 LAP 阻止成熟 TGF-β1 與其受體結合，所以通常是無活性的。這樣的 TGFβ1 前體蛋白還可以進一步與 GARP、LRRC33、LTBP1、LTBP3 等形成大的潛伏複合物。在腫瘤微環境中，GARP-TGFβ1 主要由 Treg 和腫瘤細胞產生，LRRC33-TGFβ1 主要由免疫抑制的吞噬細胞產生，而 LTBP1-TGFβ1、LTBP3-TGFβ1 主要存在於腫瘤基質中。目前，全球範圍內尚未有針對 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物的抗體上市。本領域仍需要能夠與 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物高親和力結合並能阻斷其激活，用於對腫瘤、纖維化等 TGFβ 相關疾病的治療。

【發明內容】

- 【0006】 本揭露提供 TGF β 1 結合分子，GARP-TGF β 1 結合分子，包含前述結合分子的醫藥組成物，及醫藥用途、製備方法，預防或治療治療與 TGF β 信號通路相關的疾病的方法，特別是預防或治療癌症或腫瘤的方法。

TGF β 1 結合分子

【0007】 第一方面，本揭露提供 TGF β 1 結合分子，包含重鏈可變區(VH)和輕鏈可變區(VL)。

【0008】 在一些實施方案中，該 VH 包含 SEQ ID NO:11 所示胺基酸序列中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和/或，該 VL 包含 SEQ ID NO:12、21-35 中任一項所示胺基酸序列中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0009】 上述的 CDR 是根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的。在一些具體的實施方案中，該 CDR 是根據 Kabat 定義方案定義的。

【0010】 在一些實施方案中，該 CDR 還可以由其他編號系統定義，例如，根據 IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義。示例性的，以下提供根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的 SEQ ID NO:11 所示 VH 中的 HCDR1、HCDR2、HCDR3，以及 SEQ ID NO：35 所示 VL 中的 LCDR1、LCDR2、LCDR3。

【0011】 表 1. SEQ ID NO:11 所示 VH 中的 HCDR1、HCDR2、HCDR3

	HCDR1	HCDR2	HCDR3
IMGT	GFTFSSYA (SEQ ID NO:113)	ISGSGGST (SEQ ID NO:117)	ARVDSSGGYWF DL (SEQ ID NO:121)
Chothia	GFTFSSY (SEQ ID NO:114)	SGSGGS (SEQ ID NO:118)	VDSSGGYWF DL (SEQ ID NO:15)
AbM	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO:115)	AISGSGGSTY (SEQ ID NO:119)	VDSSGGYWF DL (SEQ ID NO:15)
Contact	SSYAMS (SEQ ID NO:116)	WVSAISGSGGSTY (SEQ ID NO:120)	ARVDSSGGYWF D (SEQ ID NO:122)
Kabat	SYAMS (SEQ ID NO:13)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:14)	VDSSGGYWF DL (SEQ ID NO:15)

【0012】 表 2. SEQ ID NO：35 所示 VL 中的 LCDR1、LCDR2、LCDR3

	LCDR1	LCDR2	LCDR3
IMGT	QSISDY (SEQ ID NO:123)	TA	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:18)
Chothia	RASQISDYLN (SEQ ID NO:59)	TASYLDS (SEQ ID NO:40)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:18)
AbM	RASQISDYLN (SEQ ID NO:59)	TASYLDS (SEQ ID NO:40)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:18)
Contact	SDYLNWY (SEQ ID NO:124)	LLIYTASYLD (SEQ ID NO:125)	QQSYSTPL (SEQ ID NO:126)
Kabat	RASQISDYLN (SEQ ID NO:59)	TASYLDS (SEQ ID NO:40)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:18)

【0013】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，包含如下所示 VH 和 VL：

該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和/或，該 VL 包含 SEQ ID NO:38、64、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0014】 其中，SEQ ID NO:38 所示胺基酸序列為 RASQX₁ISX₂YLN，X₁ 選自 S、A、F、G、I、P、Y、V 或 K，X₂ 選自 S、D、E、P 或 H；

SEQ ID NO:64 所示胺基酸序列為 X₃ASX₄LX₅S，X₃ 選自 A、T、S 或 M，X₄ 選自 S、Y、A、E 或 G，X₅ 選自 Q、T、D 或 E。

【0015】 在一些實施方案中，SEQ ID NO:38 所示胺基酸序列為 RASQX₁ISX₂YLN，X₁ 選自 F、Y 或 A，X₂ 選自 D 或 P；SEQ ID NO:64 所示胺基酸序列為 X₃ASX₄LX₅S，X₃ 選自 A、T 或 S，X₄ 選自 S、Y 或 E，X₅ 選自 Q、D 或 E。

【0016】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，其中，
 該 HCDR1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:13 所示，
 該 HCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:14 所示，
 該 HCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:15 所示，
 該 LCDR1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:16、36、39、41-42、44、46、49、52、54、56-59 任一項所示，
 該 LCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:17、37、40、43、45、47-48、50-51、53、55 任一項所示，和/或，
 該 LCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO:18 所示。

【0017】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，其中，
 a) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:59、40、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
 b) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:36-37、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
 c) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:39-40、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
 d) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:41、40、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

e) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:42-43、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

f) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:44-45、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

g) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:46-47、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

h) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:46、48、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

j) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:49-50、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

k) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:46、51、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

l) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:52-53、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

m) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:54-55、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

n) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:56、53、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

o) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:57、45、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

p) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:58、50、18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或，

- .. q) 該 VH 包含 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 VL 包含 SEQ ID NO:16-18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【0018】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，包含 VH 和 VL，其中，所示 VH 中包含的任一 HCDR 與前述任一種 HCDR 相比，具有 0、1、2、3、4 或 5 個胺基酸突變；和/或，所示 VL 中包含的任一 LCDR 與前述任一種 HCDR 相比，具有 0、1、2、3、4 或 5 個胺基酸突變。

【0019】 在一些具體的實施方案中，HCDR 或 LCDR 中的胺基酸突變為保守性取代。

【0020】 在一些實施方案中，本揭露提供的 TGFβ1 結合分子，其包含前述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3 中的任意一個或任意幾個(例如，2、3、4、5 或 6)的組合。

【0021】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子為抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段。

【0022】 在一些實施方案中，該抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、人源抗體或前述任意一種的抗原結合片段。

【0023】 在一些具體的實施方案中，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段為人源化抗體或其抗原結合片段，或者為人源抗體或其抗原結合片段。在一些具體的實施方案中，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段為人源抗體或其抗原結合片段。

【0024】 在一些具體的實施方案中，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段是經親和力成熟改造的。經親和力成熟改造的抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段包含位於 VH 和/或 VL 的一個或多個突變。示例性地，位於 VH 的突變包含如下任意一個或任意組合的位置處的突變：99、100、53、56、58、31、33、95、100。示

- 例性地，位於 VL 的突變包含如下任意一個或任意組合的位置處的突變：24、28、31、32、50、53、55、92、93、94。上述突變的位置根據 Kabat 編號規則編號。

【0025】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子包含 VH 和 VL，其中，該 VH 包含如 SEQ ID NO:11 所示胺基酸序列，或與之具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；和/或，

該 VL 包含如 SEQ ID NO:12、21-35 中任一項所示胺基酸序列，或與之具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列。

【0026】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，包含 VH 和 VL，其中，所示 VH 中與前述任一種 VH 相比，具有 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸突變；和/或，所示 VL 與前述任一種 VL 相比，具有 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸突變。

【0027】 在一些實施方案中，本揭露提供的 TGFβ1 結合分子，其包含前述 VH、VL 中的任意一個或任意 2 個的組合。

【0028】 在一些實施方案中，本揭露提供的 TGFβ1 結合分子，其進一步包含免疫球蛋白 Fc 區。在一些實施方案中，該免疫球蛋白 Fc 區來源於 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或前述任一種的變體。在一些實施方案中，該免疫球蛋白 Fc 區來源於人 IgG4 或其變體。在一些實施方案中，人 IgG4 變體中包含降低或消除 Fc 效應功能的突變。示例性地，人 IgG4 變體中包含突變 S228P。上述突變的位點根據 EU 編號規則編號。

【0029】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，其進一步包含輕鏈恆定區和/或重鏈恆定區。

【0030】 在一些實施方案中，輕鏈恆定區來源於 κ 輕鏈、 λ 輕鏈或前述任一種的變體。在一些實施方案中，輕鏈恆定區來源於人 κ 輕鏈、人 λ 輕鏈或前述任一種的變體。

【0031】 在一些具體的實施方案中，輕鏈恆定區來源於人 κ 輕鏈或其變體。

【0032】 在一些具體的實施方案中，輕鏈恆定區來源於鼠 κ 輕鏈或其變體。

【0033】 在一些具體的實施方案中，輕鏈恆定區包含如 SEQ ID NO:19 所示胺基酸序列，或與之具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列。

【0034】 在一些實施方案中，重鏈恆定區來源於 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或前述任一種的變體。在一些實施方案中，重鏈恆定區來源於人 IgG1、人 IgG2、人 IgG3、人 IgG4 或前述任一種的變體。

【0035】 在一些具體的實施方案中，重鏈恆定區來源於人 IgG4 或其變體。

【0036】 在一些具體的實施方案中，人 IgG4 變體中包含降低或消除 Fc 效應功能的突變。示例性地，人 IgG4 變體中包含突變 S228P。上述突變的位點根據 EU 編號規則編號。

【0037】 在一些具體的實施方案中，重鏈恆定區來源於鼠 IgG2 或其變體。

【0038】 在一些具體的實施方案中，鼠 IgG2 變體中包含降低或消除 ADCC 效應的突變。示例性地，鼠 IgG2 變體中包含至少一種如下所示突變：L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S。上述突變的位點根據 EU 編號規則編號。

【0039】 在一些實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區是效應器功能降低或消除的 Fc 區，例如，具有降低或去除 ADCC 效應的突變。示例性地，降低或消除 ADCC 效應的突變包含如下至少一種：

L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S(IgG2a);N297A 或 N297Q(IgG1);
 L234A/L235A(IgG1) ; V234A/G237A(IgG2) ; L235A/G237A/E318A(IgG4) ;
 H268Q/V309L/A330S/A331S(IgG2) ; C220S/C226S/C229S/P238S(IgG1) ;
 C226S/C229S/E233P/L234V/L235A(IgG1) ; L234F/L235E/P331S(IgG1) ; 或
 S267E/L328F(IgG1)。上述突變的位置根據 EU 編號規則編號。

【0040】 在一些具體的實施方案中，重鏈恆定區包含如 SEQ ID NO:20 所示胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0041】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，其包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈包含如 SEQ ID NO:66 所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列；和/或，

該輕鏈包含如 SEQ ID NO:65、67-81 中任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0042】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，其包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈包含如 SEQ ID NO:82 所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列；和/或，

該輕鏈包含如 SEQ ID NO:83 所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0043】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 結合分子，包含重鏈和輕鏈，其中，所示重鏈與前述任一種重鏈相比，具有 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個

- .. 胺基酸突變；和/或，所示輕鏈與前述任一種輕鏈相比，具有 0、1、2、3、4、5、
- .. 6、7、8、9 或 10 個胺基酸突變。

【0044】 在一些具體的實施方案中，重鏈和/或輕鏈上的胺基酸突變未保守性取代。

【0045】 在一些實施方案中，本揭露的 TGFβ1 結合分子，其包含前述重鏈、輕鏈中的任意一個或任意 2 個的組合。

【0046】 在本揭露的上下文中，“至少 80%”涵蓋 80%及以上，例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%，以及任意兩者之間的數值範圍。

【0047】 在一些實施方案中，前述 TGFβ1 結合分子與 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物特異性結合。

【0048】 在一些實施方案中，TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白存在。

【0049】 在一些實施方案中，TGFβ1 複合物包含如下任一種：

- (2) LTBP1-TGFβ1 複合物，
- (3) LTBP3-TGFβ1 複合物，
- (4) LRRC33-TGFβ1 複合物，
- (5) GARP-TGFβ1 複合物。

【0050】如本揭露所使用，“TGFβ1”或“TGFβ1 蛋白”以廣泛的含義理解，包含轉化生長因子-β1(TGFβ1)蛋白的原蛋白形式(又稱，原 TGFβ1(pro-TGFβ1))或潛伏形式(潛伏 TGFβ1(latent TGFβ1))，或經釋放後的成熟 TGFβ1。

【0051】在一些實施方案中，本揭露中所使用的“TGFβ1”或“TGFβ1 蛋白”是指“TGFβ1 前體蛋白”。

【0052】在一些實施方案中，TGFβ1 前體蛋白包含：(i)成熟 TGFβ1 結構域，(ii)潛能相關肽(LAP)。

【0053】示例性地，TGFβ1 前體蛋白是原 TGFβ1 或潛伏 TGFβ1。原 TGFβ1 中成熟 TGFβ1 結構域與潛能相關肽(latency-associated peptides, LAPs)共價結合，潛伏 TGFβ1 中成熟 TGFβ1 結構域與潛能相關肽(latency-associated peptides, LAPs)非共價結合。

【0054】在本揭露中，“原 TGFβ1”或“潛伏 TGFβ1”可以互換地使用。

【0055】在轉譯過程中，潛伏 TGFβ1(也稱為小潛伏複合物(SLC))變成藉由二硫橋與“呈遞分子”連接，從而形成大潛伏複合物(LLC)，包括，例如，與 GARP 形成 GARP-TGFβ1 複合物。在 GARP-TGFβ1 複合物中存在的 TGFβ1 可以為潛伏形式(潛伏 TGFβ1)或前體形式(原 TGFβ1)。

【0056】在一些實施方案中，該 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物還包含前述任意蛋白或蛋白複合物的蛋白片段、功能變體等。

【0057】示例性地，“片段”、“蛋白片段”包括但不限於：生長因子結構域(growth factor domains)、N-末端前結構域(N-terminal prodomain)、潛伏相關肽(latency-associated peptides, LAPs)、LAP 樣結構域(LAP-like domains)、直夾克區域(straight jacket regions)、緊固件區域(fastener regions)、弗林蛋白酶切位點

- .. (furin cleavage site regions)、手臂區域(arm regions)、手指區域(fingers regions)、
- .. 潛伏環(latency loops)、 α_1 螺旋區域(alpha 1 helical regions)、 α_2 螺旋區域(alpha 2 helical regions)、RGD 序列區(RGD sequence regions)、觸發環區(trigger loop regions)、胞外結構域、跨膜結構域、胞內結構域等。

【0058】 示例性地，“變體”、“功能變體”是指包含一個或幾個胺基酸的取代、缺失和/或添加的胺基酸，且具有相當的生物活性的蛋白或蛋白複合物。

【0059】 示例性地，TGF β 1 前體蛋白的變體包含相對於 SEQ ID NO：6 所示胺基酸序列按自然計數第 4 位胺基酸突變。在一些實施方案中，TGF β 1 前體蛋白的變體包含突變 C4S，該突變的位點是相對於 SEQ ID NO:6 所示胺基酸序列按自然計數的位點。

【0060】 在一些實施方案中，該 TGF β 1 複合物是由 TGF β 1 前體蛋白與其他種類的蛋白或其蛋白片段、功能變體形成的複合物，例如，與 LTBP1S、LTBP4、fibrillin-1、fibrillin-2、fibrillin-3、fibrillin-4 等形成的複合物。

【0061】 在一些實施方案中，TGF β 1 前體蛋白包含如 SEQ ID NO:1、3、6-7、9-10 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0062】 示例性地，TGF β 1 複合物是 GARP-TGF β 1 複合物，其包含 GARP 和 TGF β 1 前體蛋白；其中，

GARP 包含如 SEQ ID NO:2、4、5、8、100、103 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列；

和/或，TGF β 1 蛋白包含如 SEQ ID NO:1、3、6-7、9-10 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0063】 在一些實施方案中，TGFβ1 結合分子是抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段，其與 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物的抗原表位特異性結合。在一些實施方式中，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段不阻止 TGFβ1 與整聯蛋白結合。例如，在一些實施方式中，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段不掩蔽 TGFβ1 的整聯蛋白結合位點。

【0064】 在一些實施方案中，TGFβ1 結合分子以 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 10^{-10}M 或更低的 K_D 結合 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物(例如，LTBP1-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物、GARP-TGFβ1 複合物等)。在一些實施方案中，TGFβ1 複合物中包含該 TGFβ1 前體蛋白。

【0065】 在一些實施方式中，TGFβ1 結合分子與 TGFβ2 蛋白或 TGFβ2 複合物不結合或極微弱結合。示例性地，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段不與如下至少一種特異性結合或極弱地結合：成熟 TGFβ2、TGFβ2 前體蛋白、GARP-TGFβ2 複合物、LTBP-TGFβ2 複合物等。

【0066】 在一些實施方式中，TGFβ1 結合分子與 TGFβ3 蛋白或 TGFβ3 複合物不結合或極微弱結合。示例性地，抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段不與如下至少一種特異性結合或極弱地結合：成熟 TGFβ3、TGFβ3 前體蛋白、GARP-TGFβ3 複合物、LTBP-TGFβ3 複合物等。

【0067】 在本揭露中，“TGFβ2 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ2，以及 pro-TGFβ2、latent TGFβ2 等非活性的前體蛋白形式。“pro-TGFβ2”與“latent TGFβ2”可以互換地使用。

【0068】 在本揭露中，“TGFβ3 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ3，以及 pro-TGFβ3、latent TGFβ3 等非活性的前體蛋白形式。“pro-TGFβ3”與“latent TGFβ3”可以互換地使用。

【0069】 在一些實施方案中，本揭露的 TGFβ1 結合分子抑制 TGFβ1 活性。例如，TGFβ1 結合分子與 TGFβ1 前體蛋白(原/潛伏 TGFβ1)或 TGFβ1 複合物(例如，GARP-TGFβ1 複合物，LTBP1-TGFβ1 複合物，LTBP3-TGFβ1 複合物，LRRC33-TGFβ1 複合物)結合，進而選擇性抑制 TGFβ1 的活性(例如，抑制 TGFβ1 的激活，和/或抑制成熟 TGFβ1 的釋放；和/或，抑制 TGFβ1 信號轉導)。並且，選擇性不抑制 TGFβ2 和/或 TGFβ3 的活性，例如，選擇性抑制 TGFβ1 的激活，但不抑制 TGFβ2 和/或 TGFβ3 的激活。其中，TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白形式存在。

【0070】 在一些實施方案中，本揭露的 TGFβ1 結合分子具有改善的安全性(例如，降低的體內毒性和/或不良反應)。

【0071】 在一些實施方案中，本揭露的 TGFβ1 結合分子還具有至少一種如下所示特性：抑制調節性 T(T_{reg})細胞的免疫抑制活性，抑制腫瘤生長，抑制纖維化。

【0072】 在一些實施方案中，TGFβ1 結合分子是抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段，進一步為 Fab、Fv、sFv、Fab'、F(ab')₂、線性抗體、單鏈抗體、scFv、sdAb、sdFv、奈米抗體、肽抗體(peptibody)、結構域抗體和多特異性抗體(雙特異性抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)和四鏈抗體(tetrabody)、串聯二-scFv、串聯三-scFv)，例如具體為 scFv、Fv、Fab 或 Fab' 片段。

【0073】 在一些實施方案中，提供抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段，其與前述 TGFβ1 結合分子結合或競爭結合相同的 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物 (例如人或鼠 GARP-TGFβ1 複合物、LTBP-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物) 表位。在一些實施方案中，TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白形式存在。

【0074】 在一些實施方案中，提供抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段，其阻斷前述 TGFβ1 結合分子與 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物 (例如人或鼠 GARP-TGFβ1 複合物、LTBP-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物) 的結合。在一些實施方案中，TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白形式存在。

【0075】 在一些實施方案中，提供抗 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段，其與 TGFβ1 蛋白或 TGFβ1 複合物 (例如人或鼠 GARP-TGFβ1 複合物、LTBP-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物) 的結合被前述 TGFβ1 結合分子阻斷。在一些實施方案中，TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白形式存在。

GARP-TGFβ1 結合分子

【0076】 第二方面，本揭露提供 GARP-TGFβ1 結合分子，其包含至少一個與 TGFβ1 複合物結合的免疫球蛋白單一可變結構域。

【0077】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 複合物是 GARP-TGFβ1 複合物。在一些實施方案中，該 GARP-TGFβ1 複合物中 TGFβ1 為 TGFβ1 前體蛋白。示例性地，TGFβ1 前體蛋白選自原 TGFβ1 或潛伏 TGFβ1。在本揭露中，“原 TGFβ1”與“潛伏 TGFβ1”可以互換地使用。

【0078】 在一些實施方案中，本揭露提供 GARP-TGFβ1 結合分子，其包含至少一個與 GARP-TGFβ1 複合物結合的免疫球蛋白單一可變結構域。

【0079】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含三個互補決定區 CDR1、CDR2、CDR3，其中，

- a) 該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO：84 所示胺基酸序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3；
- b) 該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO：90 所示胺基酸序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3；
- c) 該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO：91 所示胺基酸序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3；或，
- d) 該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO：92 所示胺基酸序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3。

【0080】 上述 CDR 是根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的。在一些具體的實施方案中，該 CDR 是根據 Kabat 編號系統定義的。示例性地，以下提供 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的 CDR1、CDR2 和 CDR3。

【0081】 表 3. SEQ ID NO:84 所示序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3

	CDR1	CDR2	CDR3
IMGT	GFTYCEYD (SEQ ID NO:96)	IASDGRT (SEQ ID NO:107)	KTEAVKYSGNWCVAAPGFAY (SEQ ID NO:111)
Chothia	GFTYCEY (SEQ ID NO:97)	ASDGR (SEQ ID NO:108)	EAVKYSGNWCVAAPGFAY (SEQ ID NO:87)
AbM	GFTYCEYDMS (SEQ ID NO:98)	RIASDGRTS (SEQ ID NO:109)	EAVKYSGNWCVAAPGFAY (SEQ ID NO:87)
Contact	CEYDMS (SEQ ID NO:99)	FVSRIASDGRTS (SEQ ID NO:110)	KTEAVKYSGNWCVAAPGFA (SEQ ID NO:112)
Kabat	EYDMS (SEQ ID NO:85)	RIASDGRTSYVDSVKG (SEQ ID NO:86)	EAVKYSGNWCVAAPGFAY (SEQ ID NO:87)

【0082】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含三個互補決定區 CDR1、CDR2、CDR3，其中，

CDR1 包含如 SEQ ID NO:85 所示的胺基酸序列；

CDR2 包含如 SEQ ID NO:86 所示的胺基酸序列；和/或，

CDR2 包含如 SEQ ID NO:87 所示的胺基酸序列。

【0083】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO:85-87 所示的 CDR1、CDR2 和 CDR3。

【0084】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含的 CDR1 與 SEQ ID NO:85 所示胺基酸序列相比，具有 0、1、2、3、4 或 5 個胺基酸突變；和/或，

該免疫球蛋白單一可變結構域包含的 CDR2 與 SEQ ID NO:86 所示胺基酸序列相比，具有 0、1、2、3、4 或 5 個胺基酸突變；和/或，

該免疫球蛋白單一可變結構域包含的 CDR3 與 SEQ ID NO:87 所示胺基酸序列相比，具有 0、1、2、3、4 或 5 個胺基酸突變。

【0085】 在一些具體的實施方案中，CDR1、CDR2 或 CDR3 中的胺基酸突變為保守性取代。

【0086】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子包含前述任意 1 個或多個(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、50 等等)的免疫球蛋白單一可變結構域。在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子包含 2 個或以上的免疫球蛋白單一可變結構域，且其中任意兩個免疫球蛋白單一可變結構域可以是相同的或不同的。

【0087】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子可以包含前述任一完整的免疫球蛋白單一可變結構域；也可以包含前述任一免疫球蛋白單一可變結構域的功能部分或其變體，例如 CDR3、CDR3-FR4、CDR2-FR3-CDR3、

- ^.. CDR2-FR3-CDR3-FR4 、 FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 、 CDR1-FR2-CDR2-FR3-
- .. CDR3-FR4 、 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 。

【0088】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域的功能部分的變體可以是保留了 CDR3、CDR3-FR4、CDR2-FR3-CDR3、CDR2-FR3-CDR3-FR4、FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4、CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4、或 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 的血清白蛋白結合功能且與之具有至少 80%、至少 90% 序列同源性的多肽，例如可以是保留了 CDR3 的 TGF β 1 複合物結合功能並與之具有一定序列同源性的多肽，例如與上述任一 CDR3 具有至少 80%、至少 90% 序列同源性的多肽。

【0089】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域為 VHH。示例性地，免疫球蛋白單一可變結構域為駱駝源 VHH、全人 VHH 或人源化 VHH。

【0090】 在一些具體的實施方案中，免疫球蛋白單一可變結構域為人源化 VHH。

【0091】 在一些實施方案中，人源化 VHH 的人種系模板選自 IGHV3-23 和 IGJH4 的至少一種。在一些具體的方案中，人源化 VHH 包含來源於 IGHV3-23 的 FR1、FR2、FR3，人源化 VHH 包含來源於 IGJH4 的 FR4。

【0092】 在一些實施方案中，人源化 VHH 包含至少一個如下所示的回復突變：23T、29Y、30C、37Y、44E、45R、47F、71Q、74A、75R、78G、81E、93K 和 94T。在一些具體的實施方案中，人源化 VHH 的框架區包含至少一個上述的回復突變。

【0093】 上述的回復突變的位點依據 Kabat 編號規則編號。

【0094】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含如 SEQ ID NO：84、90-92 中任一項所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0095】 在一些實施方案中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含的胺基酸序列與 SEQ ID NO：84、90-92 中任一項所示的序列相比，具有 1 個或多個(例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個等)的胺基酸突變。

【0096】 在一些具體的實施方案中，免疫球蛋白單一可變結構域的胺基酸突變為保守性取代。

【0097】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子進一步包含免疫球蛋白 Fc 區。示例性地，免疫球蛋白 Fc 區來源於 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在一些實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區來源於 IgG2 或 IgG4。在一些具體的實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區來源於人 IgG4。

【0098】 在一些實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區包含降低或消除 Fc 效應功能的突變。示例性地，免疫球蛋白 Fc 區包含突變：S228P。上述突變的位置根據 EU 編號規則編號。

【0099】 在一些具體實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區包含如 SEQ ID NO:88 所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0100】 在一些實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區來源於小鼠 IgG2。

【0101】 在一些實施方案中，免疫球蛋白 Fc 區是效應器功能降低或消除的 Fc 區，例如，具有降低或去除 ADCC 效應的突變。示例性地，降低或消除 ADCC 效應的突變包含如下至少一種：L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S(IgG2a)；N297A 或 N297Q(IgG1)；

L234A/L235A(IgG1) ; V234A/G237A(IgG2) ; L235A/G237A/E318A(IgG4) ;
H268Q/V309L/A330S/A331S(IgG2) ; C220S/C226S/C229S/P238S(IgG1) ;
C226S/C229S/E233P/L234V/L235A(IgG1) ; L234F/L235E/P331S(IgG1) ; 或
S267E/L328F(IgG1)。上述突變的位置根據 EU 編號規則編號。

【0102】 在一些實施方案中，該 GARP-TGF β 1 結合分子是與 GARP-TGF β 1 複合物結合的抗體或其抗原結合片段。

【0103】 在一些實施方案中，GARP-TGF β 1 結合分子包含如 SEQ ID NO : 89、93-95、106 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%、至少 90% 序列同一性的胺基酸序列。

【0104】 在一些實施方案中，GARP-TGF β 1 結合分子包含與 SEQ ID NO : 89、93-95、106 任一項所示的胺基酸序列相比，具有一個多個（例如 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個等）胺基酸突變，且具有與 GARP-TGF β 1 複合物特異性結合的功能活性。

【0105】 在一些具體的實施方案中，GARP-TGF β 1 結合分子中的胺基酸突變為保守性取代。

【0106】 在本揭露的上下文中，“至少 80%”涵蓋 80%及以上，例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%，以及任意兩者之間的數值範圍。

【0107】 在一些實施方案中，前述 GARP-TGFβ1 結合分子與 GARP-TGFβ1 複合物特異性結合，從而抑制成熟 TGFβ1 從 GARP-TGFβ1 複合物中的釋放、和/或抑制 TGFβ1 活性、和/或抑制 TGFβ1 信號轉導。

【0108】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子不結合游離的成熟 TGFβ1。

【0109】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子不結合或極弱結合 TGFβ2 蛋白或 TGFβ2 複合物。例如，TGFβ1 結合分子不結合或極弱結合成熟 TGFβ2、TGFβ2 前體蛋白、GARP-TGFβ2 複合物、LTBP-TGFβ2 複合物等。

【0110】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子不結合或極弱結合 TGFβ3 蛋白或 TGFβ3 複合物。例如，GARP-TGFβ1 結合分子不結合或極弱結合成熟 TGFβ3、TGFβ3 前體蛋白、GARP-TGFβ3 複合物、LTBP-TGFβ3 複合物等。

【0111】 在本揭露中，“TGFβ2 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ2，以及 pro-TGFβ2、latent TGFβ2 等非活性的前體蛋白形式。“TGFβ3 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ3，以及 pro-TGFβ3、latent TGFβ3 等非活性的前體蛋白形式。

【0112】 在一些實施方案中，前述 GARP-TGFβ1 結合分子能夠選擇性抑制 TGFβ1 活性，但不抑制 TGFβ2 和/或 TGFβ3 的活性。例如，GARP-TGFβ1 結合分子選擇性抑制 TGFβ1 的激活，但不抑制 TGFβ2 和/或 TGFβ3 的激活。因而，本揭露的 GARP-TGFβ1 結合分子具有改善的安全性(例如，降低的體內毒性和/或不良反應)。

【0113】 在本開的一些實施方案中，成熟 TGFβ1、成熟 TGFβ2、和/或成熟 TGFβ3 在細胞中呈現游離狀態。

【0114】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子與 GARP-TGFβ1 複合物特異性結合。其中，GARP-TGFβ1 複合物包含：

- a) 糖蛋白 A 重複主導序列(GARP)；
- b) 成熟 TGFβ1 結構域；以及，
- c) 潛能相關肽(LAP)。

【0115】 在一些實施方案中，該 GARP 包含如 SEQ ID NO:100 或 103 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列，該成熟 TGFβ1 結構域包含如 SEQ ID NO:101 或 104 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列，和/或，該 LAP 包含如 SEQ ID NO:102 或 105 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列。

【0116】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子以 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 或更低的 K_D 結合 GARP-TGFβ1 複合物或其片段。

【0117】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子，其具有如下所示特性：抑制 TGFβ1 活性，抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性，和/或抑制腫瘤生長。

【0118】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子為抗 GARP-TGFβ1 抗體或其抗原結合片段；在一些具體實施方案中，為嵌合抗體、駱駝抗體、人源化抗體、全人抗體或其抗原結合片段。

【0119】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子為抗 GARP-TGFβ1 抗體或其抗原結合片段；在一些具體實施方案中，抗 GARP-TGFβ1 抗體或其抗原結合片段包括但不限於：Fab、Fv、sFv、Fab'、F(ab')₂、線性抗體、單鏈抗體、scFv、sdAb、sdFv、奈米抗體、肽抗體(peptibody)、結構域抗體和多特異性抗體

(雙特異性抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triobody)和四鏈抗體(tetrabody)、串聯二-scFv、串聯三-scFv)，例如為 scFv、Fv、Fab 或 Fab' 片段。

【0120】 在一些實施方案中，提供抗 GARP-TGF β 1 抗體或其抗原結合片段，其與前述 GARP-TGF β 1 結合分子結合或競爭結合相同的 GARP-TGF β 1 複合物 (例如人或鼠 GARP-TGF β 1 複合物)表位。

【0121】 在一些實施方案中，提供抗 GARP-TGF β 1 抗體或其抗原結合片段，其阻斷前述 GARP-TGF β 1 結合分子與 GARP-TGF β 1 (例如人或鼠 GARP-TGF β 1 複合物)的結合。

【0122】 在一些實施方案中，提供抗 GARP-TGF β 1 抗體或其抗原結合片段，其與 GARP-TGF β 1 複合物 (例如人或鼠 GARP-TGF β 1 複合物)的結合被前述 GARP-TGF β 1 結合分子阻斷。

【0123】 在一些實施方案中，該 GARP-TGF β 1 複合物包含(i)GARP，和(ii) TGF β 1 前體蛋白。示例性地，該 GARP-TGF β 1 複合物中：

GARP 包含如 SEQ ID NO:2、4、5、8、100、103 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列；

和/或，TGF β 1 蛋白包含如 SEQ ID NO:1、3、6-7、9-10 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

蛋白結合分子

【0124】 在一些實施方案中，本揭露提供 TGF β 1 結合分子。

【0125】 在一些實施方案中，該 TGF β 1 結合分子特異性結合 TGF β 1 前體蛋白或 TGF β 1 複合物。在一些實施方案中，該 TGF β 1 複合物包含 TGF β 1 前體蛋白。

【0126】如本揭露所使用，“TGFβ1”或“TGFβ1 蛋白”以廣泛的含義理解，包含轉化生長因子-β1(TGFβ1)蛋白的原蛋白形式(又稱，原 TGFβ1)或潛伏形式(潛伏 TGFβ1)，或經釋放後的成熟 TGFβ1。在一些實施方案中，TGFβ1 或 TGFβ1 蛋白是指 TGFβ1 前體蛋白。

【0127】在一些實施方案中，TGFβ1 前體蛋白包含：(i)成熟 TGFβ1 結構域，(ii)潛能相關肽(LAP)。

【0128】示例性地，TGFβ1 前體蛋白是原 TGFβ1 或潛伏 TGFβ1。原 TGFβ1 中成熟 TGFβ1 結構域與潛能相關肽(latency-associated peptides, LAPs)共價結合，潛伏 TGFβ1 中成熟 TGFβ1 結構域與潛能相關肽(latency-associated peptides, LAPs)非共價結合。

【0129】在本揭露中，“原 TGFβ1”或“潛伏 TGFβ1”可以互換地使用。

【0130】示例性地，成熟 TGFβ1 結構域包含如 SEQ ID NO:101 或 104 所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0131】示例性地，LAP 包含如 SEQ ID NO:102 或 105 所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0132】示例性地，TGFβ1 前體蛋白包含如 SEQ ID NO:1、3、6-7、9-10 任一項所述的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0133】在一些實施方案中，該 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物還包含前述任意蛋白或蛋白複合物的蛋白片段、功能變體等。

【0134】在一些實施方案中，該 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物來源於任意的脊椎動物，包括哺乳動物如靈長類(例如人)和其他物種(例如，小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗、豬、羊等)等。

【0135】 示例性地，“片段”、“蛋白片段”包括但不限於：生長因子結構域(growth factor domains)、N-末端前結構域(N-terminal prodomain)、潛伏相關肽(latency-associated peptides, LAPs)、LAP 樣結構域(LAP-like domains)、直夾克區域(straight jacket regions)、緊固件區域(fastener regions)、弗林蛋白酶切位點(furin cleavage site regions)、手臂區域(arm regions)、手指區域(fingers regions)、潛伏環(latency loops)、 α_1 螺旋區域(alpha 1 helical regions)、 α_2 螺旋區域(alpha 2 helical regions)、RGD 序列區(RGD sequence regions)、觸發環區(trigger loop regions)、胞外結構域、跨膜結構域、胞內結構域等。

【0136】 示例性地，“變體”、“功能變體”是指包含一個或幾個胺基酸的取代、缺失和/或添加的胺基酸，且具有相當的生物活性的蛋白或蛋白複合物。

【0137】 示例性地，TGF β 1 前體蛋白的變體包含相對於 SEQ ID NO：6 所示胺基酸序列按自然計數第 4 位胺基酸突變。在一些實施方案中，TGF β 1 前體蛋白的變體包含突變 C4S，該突變的位點是相對於 SEQ ID NO:6 所示胺基酸序列按自然計數的位點。

【0138】 在一些實施方案中，該 TGF β 1 前體蛋白或 TGF β 1 複合物可以包含或不包含前導序列。示例性地，前導序列為信號肽序列。在一些實施方案中，該 TGF β 1 前體蛋白或 TGF β 1 複合物可以包含或不包含標籤序列。示例性地，標籤序列為 His-tag、AVI-tag、myc-tag、螢光標籤等。

【0139】 在一些實施方案中，該 TGF β 1 複合物包含 TGF β 1 蛋白，以及選自如下所示的任意的第二蛋白：糖蛋白 A 重複主導序列(GARP)、潛伏 TGF- β 結合蛋白(Latent TGF- β -binding proteins, LTBP；例如 LTBP1、LTBP1S、LTBP2、LTBP3、LTBP4)、原纖蛋白(例如，fibrillin-1、fibrillin-2、fibrillin-3、fibrillin-4)、

LRRC33(Leucine-Rich Repeat-Containing Protein 33)、或前述任意一種的變體或蛋白片段等。

【0140】 示例性地，“蛋白片段”或“片段”包括但不限於胞外結構域、跨膜結構域或胞內結構域等。

【0141】 在一些實施方案中，該 TGFβ1 複合物包括但不限於：GARP-TGFβ1 複合物、LTBP-TGFβ1 複合物(例如，LTBP1-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物)、或 LRRC33-TGFβ1 複合物。在一些實施方案中，該 TGFβ1 複合物中 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白形式存在。

【0142】 示例性地，GARP-TGFβ1 複合物包括：

- a) 糖蛋白 A 重複主導序列(GARP)；
- b) 成熟 TGFβ1 結構域；以及，
- c) 潛能相關肽(LAP)。

【0143】 在一些實施方案中，該 GARP 包含如 SEQ ID NO:100 或 103 所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列，該 TGFβ1 包含如 SEQ ID NO:101 或 104 所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列，和/或，該 LAP 包含如 SEQ ID NO:102 或 105 所示的胺基酸序列或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0144】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 複合物由 GARP 與 TGFβ1 前體蛋白形成。

【0145】 在一些具體的實施方案中，GARP-TGFβ1 複合物由 GARP 的胞外區與 TGFβ1 前體蛋白形成。

【0146】 本揭露中“GARP”可以是天然來源的野生型 GARP，也可以是 GARP 的功能變體(例如，與野生型 GARP 相比，包含一個或多個修飾、截短和/或突變)。在一些實施方案中，GARP 可以是全長或其部分結構域(例如，胞外結構域、跨膜結構域或胞內結構域)。例如，天然來源指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物如靈長類(例如人)和其他物種(例如，小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗、豬、羊等)等。

【0147】 在一些實施方案中，GARP 可以包含或不包含前導序列。示例性地，前導序列為信號肽序列。在一些實施方案中，GARP 可以包含一個或多個標籤序列，例如 His-tag、AVI-tag、myc-tag、螢光標籤等。在一些實施方案中，GARP 可以不包含標籤序列。

【0148】 示例性地，GARP 的胞外區包含如 SEQ ID NO:100 或 103 所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0149】 示例性地，GARP 包含如 SEQ ID NO:2、4、5、8、100、103 任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 80%序列同一性的胺基酸序列。

【0150】 在一些實施方案中，與 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物結合的蛋白結合分子選自抗體或其抗原結合片段。示例性地，抗體或其抗原結合片段包括但不限於如下任意一種：線性抗體、單鏈抗體(scFv)、單域抗體(sdAb)、奈米抗體、肽抗體(peptibody)、結構域抗體和多特異性抗體(雙特異性抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)和四鏈抗體(tetrabody)、串聯二-scFv、串聯三-scFv)、Fab、Fv、sFv、Fab'、F(ab')₂。

【0151】 在一些實施方案中，提供特異性地結合 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物的表位的抗體或其抗原結合片段。在一些實施方案中，當 TGFβ1 為前體

蛋白形式或存在於與 GARP、LTBP1、LTBP3 和/或 LRRC33 複合物中時，該表位可用於被抗體或其抗原結合片段結合。在一些實施方式中，表位由於在與 GARP、LTBP 和/或 LRRC33 複合時 TGFβ1 的構象變化而可用。在一些實施方式中，TGFβ1 中抗體或其抗原結合片段結合的表位在 TGFβ1 未與 GARP、LTBP 和/或 LRRC33 複合時，或 TGFβ1 是成熟 TGFβ1 時是不可用的。在一些實施方式中，抗體或其抗原結合片段不阻止 TGFβ1 與整聯蛋白結合。例如，在一些實施方式中，抗體或其抗原結合片段不掩蔽 TGFβ1 的整聯蛋白結合位點。

【0152】 在一些實施方式中，蛋白結合分子與 TGFβ2 蛋白或 TGFβ2 複合物不結合或極弱結合。示例性地，蛋白結合分子不與如下至少一種特異性結合：成熟 TGFβ2、TGFβ2 前體蛋白、GARP-TGFβ2 複合物、LTBP-TGFβ2 複合物等。

【0153】 在一些實施方式中，蛋白結合分子與 TGFβ3 蛋白或 TGFβ3 複合物不結合或極弱結合。示例性地，蛋白結合分子不與如下至少一種特異性結合：成熟 TGFβ3、TGFβ3 前體蛋白、GARP-TGFβ3 複合物、LTBP-TGFβ3 複合物等。

【0154】 在本揭露中，“TGFβ2 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ2，以及 pro-TGFβ2、latent TGFβ2 等非活性的前體蛋白形式。“pro-TGFβ2”與“latent TGFβ2”可以互換地使用。

【0155】 在本揭露中，“TGFβ3 蛋白”應作廣義理解，其範圍覆蓋成熟 TGFβ3，以及 pro-TGFβ3、latent TGFβ3 等非活性的前體蛋白形式。“pro-TGFβ3”與“latent TGFβ3”可以互換地使用。

【0156】 在一些實施方案中，成熟 TGFβ1、成熟 TGFβ2、和/或成熟 TGFβ3 在細胞中呈現游離狀態。

【0157】 在一些實施方案中，蛋白結合分子特異性結合 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物(例如，GARP-TGFβ1 複合物，LTBP1-TGFβ1 複合物，LTBP3-TGFβ1 複合物，LRRRC33-TGFβ1 複合物等)，可以選擇性抑制 TGFβ1 的活性。例如，抑制 TGFβ1 的激活，和/或抑制成熟 TGFβ1 的釋放，和/或抑制 TGFβ1 信號轉導。

多核苷酸

【0158】 本揭露提供編碼前述任一種蛋白結合分子的多核苷酸。在一些實施方案中，本揭露提供編碼前述任一種 TGFβ1 結合分子、GARP-TGFβ1 結合分子的多核苷酸。

【0159】 在一些實施方案中，本揭露提供編碼本揭露第一方面所述 TGFβ1 結合分子的多核苷酸。在一些實施方案中，本揭露提供編碼本揭露第二方面所述 GARP-TGFβ1 結合分子的多核苷酸。

【0160】 在一些實施方案中，本揭露的多核苷酸可為 RNA、DNA 或 cDNA。

【0161】 在一些實施方案中，本揭露的多核苷酸是分離的多核苷酸。

【0162】 在一些實施方案中，本揭露的多核苷酸是也可呈載體形式，可存在於載體中和/或可為載體的一部分，該載體可以是真核載體、原核載體、病毒載體，例如質粒、黏端質粒、YAC 或病毒載體等。載體可尤其為表達載體，即可提供結合分子(例如，TGFβ1 結合分子)在體外和/或體內(即在適合宿主細胞、宿主有機體和/或表達系統中)表達的載體。該表達載體通常包含至少一種本揭露的多核苷酸，其可操作地連接至一個或多個適合的表達調控元件(例如啟動子、增強子、終止子等)。針對在特定宿主中的表達對該元件及其序列進行選擇為所屬技術領域中具有通常知識者的常識。對本揭露的蛋白結合分子、TGFβ1 結合

- 分子、GARP-TGFβ1 結合分子表達有用或必需的調控元件及其他元件例如為啟動子、增強子、終止子、整合子、選擇標記物、前導序列、報告基因。

【0163】本揭露的多核苷酸可基於本揭露的多肽的胺基酸序列的信息藉由已知的方式(例如藉由自動 DNA 合成和/或重組 DNA 技術)製備或獲得，和/或可從適合的天然來源加以分離。

【0164】在一些實施方案中，本揭露中的多核苷酸及載體可用於製備 TGFβ1 結合分子。在一些實施方案中，本揭露中的多核苷酸及載體用於在體外或體內表達 TGFβ1 結合分子，TGFβ1 結合分子結合 TGFβ1 前體蛋白或 TGFβ1 複合物，用於檢測、診斷、治療、調節等不同目的。

【0165】在一些實施方案中，本揭露中的多核苷酸及載體可用於製備 GARP-TGFβ1 結合分子。在一些實施方案中，本揭露中的多核苷酸及載體用於在體外或體內表達 GARP-TGFβ1 結合分子，GARP-TGFβ1 結合分子結合 GARP-TGFβ1 複合物，用於檢測、診斷、治療、調節等不同目的。

宿主細胞

【0166】本揭露提供表達一種或多種本揭露的蛋白結合分子的宿主細胞。在一些實施方案中，本揭露提供的宿主細胞其包含前述任一種的多核苷酸或載體；或者，宿主細胞表達前述任一種的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子。

【0167】在一些實施方案中，宿主細胞表達本揭露第一方面所述的 TGFβ1 結合分子。在一些實施方案中，宿主細胞表達本揭露第二方面所述的 GARP-TGFβ1 結合分子。

【0168】 在一些實施方案中，宿主細胞為細菌細胞、真菌細胞或哺乳動物細胞。

【0169】 示例性地，細菌細胞例如包括革蘭氏陰性細菌菌株(例如大腸桿菌(*Escherichia coli*)菌株、變形桿菌屬(*Proteus*)菌株及假單胞菌屬(*Pseudomonas*)菌株)及革蘭氏陽性細菌菌株(例如芽孢桿菌屬(*Bacillus*)菌株、鏈黴菌屬(*Streptomyces*)菌株、葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)菌株及乳球菌屬(*Lactococcus*)菌株)的細胞。

【0170】 示例性地，真菌細胞例如包括木黴屬(*Trichoderma*)、脈孢菌屬(*Neurospora*)及麴菌屬(*Aspergillus*)的物種的細胞；或者包括酵母屬(*Saccharomyces*)(例如釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*))、裂殖酵母屬(*Schizosaccharomyces*)(例如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*))、畢赤酵母屬(*Pichia*)(例如巴斯德畢赤酵母(*Pichia pastoris*)及嗜甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*))及漢森酵母屬(*Hansenula*)的物種的細胞。

【0171】 示例性地，哺乳動物細胞例如猴腎 CV1 系(COS-7)、人胚胎腎系(293 或 293T 細胞)、幼侖鼠腎細胞(BHK)、小鼠塞托利(sertoli)細胞(TM4 細胞)、猴腎細胞(CV1)、非洲綠猴腎細胞(VERO-76)、犬腎細胞(MDCK)、buffalo 大鼠肝細胞(BRL3A)、人肺細胞(W138)、人肝細胞(HepG2)、人膠質瘤細胞(LN229 細胞)、人宮頸癌細胞(HeLa 細胞)、人乳腺癌細胞(MCF-7)、人前列腺癌細胞(PC3)、小鼠乳腺癌細胞(EMT-6 細胞)、小鼠乳房腫瘤細胞(MMT060562)、小鼠結腸癌細胞(CT26 細胞)、TRI 細胞(如例如記載於 Mather 等，Annals N.Y.Acad Sci383，44-68(1982))、MRC5 細胞和 FS4 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、骨髓瘤細胞系如 YO、NS0、P3X63 和 Sp2/0。

【0172】 本揭露也可使用兩棲類細胞、昆蟲細胞、植物細胞及本領域中用於表達異源蛋白的任何其他細胞。

【0173】 本揭露的細胞不能發育成完整的植物或動物個體。

生產或製備方法

【0174】 本揭露提供製備本揭露的蛋白結合分子的方法。

【0175】 在一些實施方案中，本揭露提供製備前述第一方面所述的 TGFβ1 結合分子的方法，其包括如下步驟：

a. 形成 TGFβ1 前體蛋白或包含該 TGFβ1 前體蛋白的 TGFβ1 複合物，作為抗原蛋白；

b. 構建人源抗體噬菌體庫；

c. 利用該噬菌體文庫篩選與該抗原蛋白特異性結合的 TGFβ1 結合分子。

【0176】 在一些實施方案中，TGFβ1 結合分子的製備方法還包括如下步驟：

d. 對該 TGFβ1 結合分子進行親和力成熟改造。

【0177】 上述的製備方法也是與 TGFβ1 前體蛋白或包含該 TGFβ1 前體蛋白的 TGFβ1 複合物特異性結合的 TGFβ1 結合分子的篩選方法。

【0178】 在一些實施方案中，本揭露提供製備前述第二方面所述 GARP-TGFβ1 結合分子的方法，其包括如下步驟：

a. 形成包含人 GARP 和人 TGFβ1 前體蛋白的複合物，作為抗原蛋白；

b. 利用該抗原蛋白免疫動物，構建噬菌體文庫；

c. 利用該噬菌體文庫篩選 GARP-TGFβ1 結合分子，該 GARP-TGFβ1 結合分子包含與 GARP-TGFβ1 複合物結合的免疫球蛋白單一可變結構域。

【0179】 在一些實施方案中，GARP-TGFβ1 結合分子的製備方法還包括如下步驟：

d. 對該 GARP-TGFβ1 結合分子進行人源化改造。

【0180】 在一些具體的實施方案中，步驟 b 進一步為：

利用該抗原蛋白免疫駱駝，採集免疫後的駱駝外周血，提取核酸，利用該核酸構建噬菌體文庫。

【0181】 上述的製備方法也是與 GARP-TGFβ1 複合物特異性結合的 GARP-TGFβ1 結合分子的篩選方法。

【0182】 在另外一些實施方案中，本揭露提供製備前述任一種 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子的方法，包括：

- 在允許表達本揭露的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子的條件下培養本揭露的宿主細胞；及
- 從培養物回收由該宿主細胞表達的目的蛋白；及
- 視需要的，包括進一步純化和/或修飾本揭露的目的蛋白。

【0183】 本揭露的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子可在如上所述細胞中以細胞內方式(例如在細胞質中、在周質中或在包涵體中)產生，接著從宿主細胞分離且視需要進一步純化；或其可以細胞外方式(例如在培養宿主細胞的培養基中)產生，接著自培養基分離且視需要進一步純化。

【0184】 用於重組產生蛋白或多肽的方法及試劑，例如特定適合表達載體、轉化或轉染方法、選擇標記物、誘導蛋白表達的方法、培養條件等在本領域中是已知的。類似地，適用於製造本揭露的結合分子或抗體等目的蛋白的分離及純化技術為所屬技術領域中具有通常知識者所公知。生產和純化抗體的方法在現有

技術中熟知和能找到，如冷泉港的抗體實驗技術指南(5-8 章和 15 章)。本揭露工程化的抗體也可用常規方法製備和純化。比如，編碼重鏈和輕鏈的 cDNA 序列，可以選殖並重組至表達載體。重組的免疫球蛋白表達載體可以穩定地轉染細胞。哺乳動物類表達系統會導致抗體的糖基化，特別是在 Fc 區的高度保守 N 端。藉由表達與人源抗原特異性結合的抗體得到穩定的株。陽性的株在生物反應器的無血清培養基中擴大培養以生產抗體。分泌了抗體的培養液可以用常規技術純化、收集。抗體可用常規方法進行過濾濃縮。可溶的混合物和多聚體，也可以用常規方法去除，比如分子篩，離子交換。得到的產物需立即冷凍，如-70°C，或者凍乾。

【0185】然而，本揭露的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子也可以藉由本領域已知的其它產生蛋白質的方法獲得，例如化學合成，包括固相或液相合成。

醫藥組成物

【0186】本揭露提供醫藥組成物，其含有選自以下的任一項或其組合：如上所述的蛋白結合分子或其編碼多核苷酸。在一些實施方案中，醫藥組成物中包含預防或治療有效量的如前述任一種所述的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子，或編碼該 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子的多核苷酸、載體。

【0187】在一些實施方案中，醫藥組成物中進一步包含一種或多種藥學上可接受的輔料、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【0188】在一些實施方案中，醫藥組成物可以配製成醫學領域已知的任何劑型，劑型選擇取決於預期的給藥方式和治療用途。

【0189】 在一些實施方案中，醫藥組成物進一步包含免疫檢查點抑制劑。

例如，免疫檢查點抑制劑包括但不限於 PD-1、PD-L1、PD-L2 中的一種或多種抑制劑。在一些實施方案中，醫藥組成物中進一步包含抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段。

【0190】 本揭露中的 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子能夠抑制 TGFβ1 活性、抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性。TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子與抗 PD-1 抗體聯用可以解除腫瘤免疫抑制微環境，本揭露實施例發現，TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子與抗 PD-1 抗體聯用後在腫瘤治療中發揮顯著改善的治療效果。

【0191】 在一些實施方案中，該醫藥組成物單位劑量中可含有 0.01 至 99 重量%的 TGFβ1 結合分子。另一些具體實施方案中，醫藥組成物單位劑量中含 TGFβ1 結合分子的量為 0.1-2000mg；一些具體實施方案中為 1-1000mg。

【0192】 在一些實施方案中，該醫藥組成物單位劑量中可含有 0.01 至 99 重量%的 GARP-TGFβ1 結合分子。另一些具體實施方案中，醫藥組成物單位劑量中含 GARP-TGFβ1 結合分子的量為 0.1-2000mg；一些具體實施方案中為 1-1000mg。

聯合用藥

【0193】 本揭露提供任一種蛋白結合分子或其編碼多核苷酸，聯合免疫檢查點抑制劑在用於治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病中的用途。示例性地，免疫檢查點抑制劑包括但不限於 PD-1、PD-L1、PD-L2 中的一種或多種抑制劑。

【0194】 在一些實施方案中，提供 TGFβ1 結合分子聯合免疫檢查點抑制劑在用於治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病中的用途。

【0195】 在一些實施方案中，提供 TGFβ1 結合分子聯合抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段在用於治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病中的用途。

【0196】 在一些實施方案中，提供 GARP-TGFβ1 結合分子聯合免疫檢查點抑制劑在用於治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病中的用途。

【0197】 在一些實施方案中，提供 GARP-TGFβ1 結合分子聯合抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段在用於治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病中的用途。

【0198】 術語“TGFβ 信號通路相關的疾病”是指與 TGFβ 家族蛋白的表達、活性和/或代謝相關的任何疾病、障礙和/或病症或者可能受益於一種或多種 TGFβ 家族蛋白的活性和/或水平的調節的任何疾病、障礙和/或病症。TGFβ 信號通路相關的疾病可以包括，但不限於腫瘤或癌症。

【0199】 在一些實施方案中，與 TGFβ 信號通路相關的疾病為癌症。本揭露提供 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子聯合抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段在用於治療癌症中的用途。

【0200】 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子顯著改善腫瘤的免疫抑制微環境，其與抗 PD-1 抗體聯用後在腫瘤治療中發揮顯著改善的治療效果。

【0201】 在一些實施方案中，癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌、頭頸癌。

試劑盒(或藥盒)

【0202】 本揭露提供試劑盒或藥盒，包含一個或多個容器，其各自獨立地包含選自以下的任一項或其組合：本揭露的蛋白結合分子(例如，該 TGFβ1 結合分子或 GARP-TGFβ1 結合分子)，或其編碼多核苷酸、載體。

預防、治療疾病的方法和製藥用途

【0203】 本揭露提供蛋白結合分子，或其編碼多核苷酸、載體、醫藥組成物的醫藥用途，和預防、治療、緩解疾病或症狀的方法。

【0204】 在一些實施方案中，本揭露提供 TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物在如下至少一種中的用途：

- (1) 用於抑制 TGFβ1 活性；例如，抑制 TGFβ1 激活，抑制成熟 TGFβ1 從 TGFβ1 複合物中的釋放，和/或抑制 TGFβ1 信號轉導；
- (2) 製備用於抑制 TGFβ1 活性的藥物；
- (3) 用於抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性；
- (4) 製備用於抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性的藥物；
- (5) 用於預防或治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病或病症。

【0205】 在一些實施方案中，本揭露提供預防或治療與 TGFβ 信號通路相關的疾病或病症的方法，包括向受試者施用預防或治療有效量的 TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0206】 在一些實施方案中，本揭露提供在體外抑制 TGFβ1 活性的方法，其包括：在體外施用 TGFβ1 抗體或其抗原結合片段、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，施用抑制有效量的 TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0207】 在一些實施方案中，本揭露提供在體內抑制 TGFβ1 活性的方法，其包括：向受試者施用 TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，向受試者施用抑制有效量的 TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0208】 在一些具體的實施方案中，該受試者患有與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症。

【0209】 術語“TGF β 信號通路相關的疾病”是指與 TGF β 家族蛋白的表達、活性和/或代謝相關的任何疾病、障礙和/或病症或者可能受益於一種或多種 TGF β 家族蛋白的活性和/或水平的調節的任何疾病、障礙和/或病症。TGF β 信號通路相關的疾病可以包括，但不限於纖維化相關的疾病或病症、腫瘤或癌症。

【0210】 在一些實施方案中，該與 TGF β 信號通路相關的疾病為癌症。

【0211】 在一些實施方案中，該與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症為纖維化。

【0212】 在一些實施方案中，提供預防或治療癌症的方法，聯合施用預防或治療有效量的如下 1)和 2)所示的組分：

1) 抗 TGF β 1 抗體或其抗原結合片段，或編碼多核苷酸、載體，或醫藥組成物；

2) 免疫檢查點抑制劑。

【0213】 示例性地，該 PD-1 信號通路抑制劑包括但不限於 PD-1、PD-L1、PD-L2 中的一種或多種抑制劑。在一些實施方案中，該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段。

【0214】 在一些實施方案中，該癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌、頭頸癌。

【0215】 在一些實施方案中，本揭露的 TGF β 1 結合分子或醫藥組成物可以藉由本領域已知的任何合適的方法來施用，施用可以為全身性或局部的。

【0216】 在一些實施方案中，可調整給藥方案以獲得最佳目的反應(例如治療或預防反應)。例如，可以單次給藥，可以在一段時間內多次給藥，或者可以隨治療情況的緊急程度按比例減少或增加劑量。

【0217】 在一些實施方案中，本揭露提供 GARP-TGF β 1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物在如下至少一種中的用途：

(1) 用於抑制 TGF β 1 活性；例如，抑制 TGF β 1 激活，抑制成熟 TGF β 1 從 TGF β 1 複合物中的釋放，和/或抑制 TGF β 1 信號轉導；

(2) 製備用於抑制 TGF β 1 活性的藥物；

(3) 用於抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性；

(4) 製備用於抑制調節性 T 細胞的免疫抑制活性的藥物；

(5) 用於預防或治療與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症。

【0218】 在一些實施方案中，本揭露提供預防或治療與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症的方法，包括向受試者施用預防或治療有效量的 GARP-TGF β 1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0219】 在一些實施方案中，本揭露提供預防或治療與 TGF β 信號通路相關的疾病的方法，包括向受試者施用預防或治療有效量的 GARP-TGF β 1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物；以及，預防或治療有效量的免疫檢查點抑制劑。

【0220】 示例性地，免疫檢查點抑制劑包括但不限於 PD-1、PD-L1、PD-L2 中的一種或多種抑制劑。在一些實施方案中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段。

【0221】 在一些實施方案中，本揭露提供在體外抑制 TGFβ1 活性的方法，其包括：在體外施用 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，施用抑制有效量的 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0222】 在一些實施方案中，本揭露提供在體外抑制 TGFβ1 激活或抑制成熟 TGFβ1 從 GARP-TGFβ1 複合物中釋放的方法，其包括：在體外施用 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，施用抑制有效量的 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0223】 在一些實施方案中，本揭露提供在體內抑制 TGFβ1 活性的方法，其包括：向受試者施用 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，向受試者施用抑制有效量的 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0224】 在一些實施方案中，本揭露提供在體內抑制 TGFβ1 激活或抑制成熟 TGFβ1 從 GARP-TGFβ1 複合物中釋放的方法，其包括：向受試者施用 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。在一些具體的實施方案中，向受試者施用抑制有效量的 GARP-TGFβ1 結合分子、編碼多核苷酸、載體或醫藥組成物。

【0225】 在一些具體的實施方案中，該受試者患有與 TGFβ 信號通路相關的疾病或病症。

【0226】 在一些實施方案中，與 TGFβ 信號通路相關的疾病為癌症。

【0227】 在一些實施方案中，該癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌、頭頸癌。

【0228】 在一些實施方案中，本揭露的 GARP-TGF β 1 結合分子或醫藥組成物可以藉由本領域已知的任何合適的方法來施用，施用可以為全身性或局部的。

【0229】 在一些實施方案中，可調整給藥方案以獲得最佳目的反應(例如治療或預防反應)。例如，可以單次給藥，可以在一段時間內多次給藥，或者可以隨治療情況的緊急程度按比例減少或增加劑量。

定義

【0230】 為了更容易理解本揭露，以下具體定義了某些技術和科學。除非在本揭露中另有明確定義，本揭露使用的所有其它技術和科學都具有本揭露所屬領域的具有通常知識者通常理解的含義。

【0231】 除非上下文另外清楚要求，否則在整個說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為具有包含意義，而不是排他性或窮舉性意義；也即，“包括但不僅限於”的意義。

【0232】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。

【0233】 “約”、“大約”是指數值在由本領域具有通常知識者所測定的具體值的可接受誤差範圍內，該數值部分取決於怎樣測量或測定(即測量體系的限度)。例如，“約”可意味著在 1 內或超過 1 的標準差。或者，“約”或“基本上包含”可意味著至多 20%的範圍，例如 1%至 15%之間、在 1%至 10%之間、在 1%至 5%之間、在 0.5%至 5%之間、在 0.5%至 1%之間變化，本揭露中，數字或數值範圍之前有術語“約”的每種情況也包括給定數的實施方案。除非另外說明，否則

當具體值在本申請和申請專利範圍中出現時，“約”或“基本上包含”的含義應該假定為在該具體值的可接受誤差範圍內。

【0234】 本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 J.biol.chem, 243, p3558(1968)中所述。

【0235】 術語“轉化生長因子 β (transforming growth factor- β)”家族是由一類結構、功能相關的多肽生長因子亞家族組成，參與許多不同的生物學途徑。除 TGF- β 外，還包括激活素、抑制素、生長和分化因子(GDFs)、骨形態發生蛋白(BMP)等。TGF β 具有 3 種形式的異構體：TGF β 1、TGF β 2 和 TGF β 3，在哺乳動物的幾乎所有細胞類型中被廣泛表達。

【0236】 與其它細胞因子不同，TGF β 超家族成員不作為活性生長因子分泌，而是作為由 N-末端前結構域和 C-末端生長因子結構域組成的二聚體前體蛋白分泌。原 TGF β 1 藉由弗林蛋白酶的切割將同型二聚的生長因子結構域與其前結構域(也稱為潛伏相關肽(LAP))分離。但是，生長因子和 LAP 保持非共價結合，從而形成潛伏複合物，其不能與其受體結合和誘導信號傳導。在轉譯過程中，潛伏 TGF β 1(也稱為小潛伏複合物(SLC))變成藉由二硫橋與“呈遞分子”連接，從而形成大潛伏複合物(LLC)。這些分子允許原 TGF β 1 存在於特定細胞或組織情境(contexts)中。靠近潛伏 TGF β 1 的 N-末端的兩個半胱胺酸連接於呈遞分子上適當定位的半胱胺酸。呈遞分子的身份取決於環境和產生潛伏 TGF β 1 的細胞類型。例如，成纖維細胞分泌繫著於 TGF β -結合蛋白(LTBPs)的潛伏 TGF β 1，其然後與細胞外基質(ECM)中的蛋白質(即，纖連蛋白、原纖維蛋白-1)結合以將潛伏 TGF β 連接於 ECM(Robertson 等 Matrix Biol 47:44-53(2015))。在激活的調節性 T 細胞的表面上，潛伏 TGF β 1 共價連接於跨膜蛋白 GARP，且最近與 GARP，LRRC33

密切相關的蛋白質鑑定為在單核細胞、巨噬細胞和小膠質細胞的表面上 TGFβ1 的呈遞分子 (Wang,R. 等, Mol Biol Cell ,2012 .23(6):p.1129-39 和 T .A .Springer ,Int .BMP Conference 2016) 。

【0237】 在本揭露的範疇內，TGFβ1 蛋白應做最廣泛的理解。該術語涵蓋 TGFβ1 在自然界中的天然形式、天然存在的變體，也包括人工表達的形式、功能變體等。當上下文沒有專門說明時，TGFβ1 涵蓋成熟 TGFβ1、TGFβ1 前體蛋白及其蛋白表位的範疇。TGFβ1 前體蛋白涵蓋原 TGFβ1、潛伏 TGFβ1 及其片段。TGFβ1 序列可獲取於 GenBank、UniProt 等。例如，人原 TGFβ1(Uniprot: P01137)、鼠原 TGFβ1(Uniprot: P04202) 。

【0238】 在本揭露的上下文中，“原 TGFβ1”與“潛伏 TGFβ1”可以互換地使用。

【0239】 如本文所用，術語“TGFβ1 複合物”是指 TGFβ1 與包括但不限於 GARP、LRRC33、LTBP3 或 LTBP1 的蛋白分子藉由二硫橋連接形成的複合物，也稱為 LTBP1-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物或 GARP-TGFβ1 複合物。在該 TGFβ1 複合物中，TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白(例如，原/潛伏 TGFβ1)的形式存在。

【0240】 術語“功能變體”包括但不限於野生型蛋白的同系物、片段、截短體、突變體、修飾物等，蛋白的功能變體與野生型蛋白相比，具有提高的、降低的或維持的蛋白活性。

【0241】 術語“結合分子”涵蓋任何能夠特異性結合抗原或抗原表位的分子，例如本揭露所定義的抗體、其抗原結合片段或其綴合物、融合蛋白。

【0242】 “抗體”以最廣義使用，涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，全長抗體和抗體片段(或抗原結合片段，或抗原結合部分)，只要它們展現出期望的抗原結合活性。抗體可以指免疫球蛋白，是由兩條相同的重鏈和兩條相同的輕鏈藉由鏈間二硫鍵連接而成的四肽鏈結構。免疫球蛋白重鏈恆定區的胺基酸組成和排列順序不同，故其抗原性也不同。據此，可將免疫球蛋白分為五類，或稱為免疫球蛋白的同種型，即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE，其相應的重鏈分別為 μ 鏈、 δ 鏈、 γ 鏈、 α 鏈和 ϵ 鏈。同一類 Ig 根據其鉸鏈區胺基酸組成和重鏈二硫鍵的數目和位置的差別，又可分為不同的亞類，如 IgG 可分為 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。輕鏈藉由恆定區的不同分為 κ 鏈或 λ 鏈。五類 Ig 中每類 Ig 都可以有 κ 鏈或 λ 鏈。抗體重鏈和輕鏈靠近 N 端的約 110 個胺基酸的序列變化很大，為可變區(V 區)；靠近 C 端的其餘胺基酸序列相對穩定，為恆定區(C 區)。可變區包括 3 個高變區(CDR)和 4 個序列相對保守的骨架區(FR)。3 個高變區決定抗體的特異性，又稱為互補性決定區(CDR)。每條輕鏈可變區(VL)和重鏈可變區(VH)由 3 個 CDR 區 4 個 FR 區組成，從胺基端到羧基端依次排列的順序為：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。輕鏈的 3 個 CDR 區指 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；重鏈的 3 個 CDR 區指 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

【0243】 對於 CDR 的確定或定義，能夠藉由分辨抗體的結構和/或分辨抗體-配體複合物的結構來完成 CDR 的確定性描繪和包含抗體的結合位點的殘基的鑑定。這可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的各種技術中的任一種，例如 X 射線晶體學來實現。多種分析方法可用於鑑定 CDR，包括但不限於 Kabat

- 編號系統、Chothia 編號系統、AbM 編號系統、IMGT 編號系統、接觸定義、構象定義。

【0244】 Kabat 編號系統是用於編號抗體中殘基的標準並且通常用於鑑定 CDR 區域(參見例如 Johnson&Wu, 2000, *Nucleic Acids Res.*, 28: 214-8)。Chothia 編號系統與 Kabat 編號系統類似, 但 Chothia 編號系統考慮了某些結構環區域的位置。(參見例如 Chothia 等, 1986, *J.Mol.Biol.*, 196: 901-17; Chothia 等人, 1989, *Nature*, 342: 877-83)。AbM 編號系統使用建模抗體結構的由 Oxford Molecular Group 生產的計算機程序集成套件(參見例如 Martin 等, 1989, *Proc Natl Acad Sci(USA)*, 86: 9268-9272; “AbMTM, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies,” Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd)。AbM 編號系統使用知識數據庫和從頭開始方法的組合, 從基本序列建模抗體的三級結構(參見 Samudrala 等, 1999, 在 *PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl.*, 3: 194-198 中的“Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach”描述的那些)。接觸定義基於可用複雜晶體結構的分析(參見例如 MacCallum 等, 1996, *J.Mol.Biol.*, 5: 732-45)。構象定義中, CDR 的位置可鑑定為對抗原結合做出焓貢獻的殘基(參見例如 Makabe 等, 2008, *Journal of Biological Chemistry*, 283: 1156-1166)。另外其它的 CDR 邊界定義可能不嚴格遵循上述方法之一, 但仍然與 Kabat CDR 的至少一部分重疊, 儘管根據特定殘基或殘基組不顯著影響抗原結合的預測或實驗結果, 它們可縮短或延長。如本揭露使用的, CDR 可指藉由本領域已知的任何方法(包括方法的組合)定義的 CDR。各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域具有通常知識者熟知的, 示例性的, 如下表 4 中所示。

【0245】 表 4. CDR 編號系統之間的關係

CDR	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
HCDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
HCDR2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
HCDR3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
LCDR1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
LCDR2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
LCDR3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0246】 多肽或蛋白的“結構域”是指折疊蛋白結構，其能夠獨立於蛋白的其餘部分維持其三級結構。一般而言，結構域負責蛋白的單個功能性質，且在許多情況下可添加、移除或轉移至其它蛋白而不損失蛋白的其餘部分和/或結構域的功能。

【0247】 “免疫球蛋白可變結構域”是指基本上由本領域及下文中分別稱為“框架區 1”或“FR1”、“框架區 2”或“FR2”、“框架區 3”或“FR3”、及“框架區 4”或“FR4”的四個“框架區”組成的免疫球蛋白結構域，其中該框架區由本領域及下文中分別稱為“互補決定區 1”或“CDR1”、“互補決定區 2”或“CDR2”、及“互補決定區 3”或“CDR3”的三個“互補決定區”或“CDR”間隔開。因此，免疫球蛋白可變結構域的一般結構或序列可如下表示為：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。免疫球蛋白可變結構域因具有抗原結合位點而賦予其對抗原的特異性。

【0248】 “抗體框架(FR)”，是指可變結構域的一部分，其用作該可變結構域的抗原結合環(CDR)的支架。

【0249】 “免疫球蛋白單一可變結構域”通常用於指可以在不與其他可變結構域相互作用的情況下(例如在沒有如常規四鏈單株抗體的 VH 和 VL 結構域之間所需要的 VH/VL 相互作用的情況下)，形成功能性抗原結合位點的免疫球蛋白

可變結構域(其可以是重鏈或輕鏈結構域，包括 VH、VHH 或 VL 結構域)。“免疫球蛋白單一可變結構域”的實例包括奈米抗體(包括 VHH、人源化 VHH 和/或駱駝化 VH，例如駱駝化人 VH)、IgNAR、結構域、作為 VH 結構域或衍生自 VH 結構域的(單結構域)抗體(諸如 dAbs™)和作為 VL 結構域或衍生自 VL 結構域的(單結構域)抗體(諸如 dAbs™)。基於和/或衍生自重鏈可變結構域(諸如 VH 或 VHH 結構域)的免疫球蛋白單一可變結構域通常是較佳的。免疫球蛋白單一可變結構域的一個具體實例為如下文定義的“VHH 結構域”(或簡稱為“VHH”)。

【0250】“VHH 結構域”，亦稱為重鏈單域抗體、VHH、V_HH 結構域、VHH 抗體片段、VHH 抗體、奈米抗體，是稱為“重鏈抗體”(即“缺乏輕鏈的抗體”)的抗原結合免疫球蛋白的可變結構域(Hamers-Casterman C，Atarhouch T，Muyldermans S，Robinson G，Hamers C，Songa EB，Bendahman N，Hamers R.：“Naturally occurring antibodies devoid of light chains”；Nature363，446-448(1993))。使用術語“VHH 結構域”以將該可變結構域與存在於常規四肽鏈結構抗體中的重鏈可變結構域(其在本揭露中稱為“VH 結構域”)以及輕鏈可變結構域(其在本揭露中稱為“VL 結構域”)進行區分。VHH 結構域特異性結合表位而無需其他抗原結合結構域(此與常規四肽鏈結構抗體中的 VH 或 VL 結構域相反，在該情況下表位由 VL 結構域與 VH 結構域一起識別)。VHH 結構域為由單一免疫球蛋白結構域形成的小型穩定及高效的抗原識別單元。術語“重鏈單域抗體”、“VHH 結構域”、“VHH”、“V_HH 結構域”、“VHH 抗體片段”、“VHH 抗體”、“Nanobody”以及““Nanobody 結構域””可互換使用。“VHH 結構域”包括但不限於經駱駝科動物產生的天然抗體，也可以是駱駝科動物產生的抗體後再經人源化的，也可以是經噬菌體展示技術篩選獲得的全人源抗體。VHH 結構域中的胺

氨基酸殘基的總數將通常在 110 至 120 範圍內，常常介於 112 與 115 之間。然而應注意較小及較長序列也可適於本揭露所述的目的。獲得結合特定抗原或表位的 VHH 的方法，先前已揭露於以下文獻中：R.van der Linden et al.，*Journal of Immunological Methods*，240(2000)185-195；Li et al.，*J Biol Chem.*，287(2012)13713-13721；Deffar et al.，*African Journal of Biotechnology* Vol.8(12)，pp.2645-2652，17June，2009 和 WO94/04678。

【0251】如本領域中對於 VH 結構域及 VHH 結構域所公知的，各 CDR 中的胺基酸殘基的總數可能不同，且可能不對應於由 Kabat 編號指示的胺基酸殘基的總數(即根據 Kabat 編號的一個或多個位置可能在實際序列中未被佔據，或實際序列可能含有多於 Kabat 編號所允許數目的胺基酸殘基)。這意味著一般而言，根據 Kabat 的編號可能對應或可能不對應於實際序列中胺基酸殘基的實際編號。其它的編號系統或編碼規則包括 Chothia、IMGT、AbM。

【0252】“人源化抗體(humanized antibody)”，也稱為 CDR 移植抗體(CDR-grafted antibody)，是指將非人 CDR 序列移植到人的抗體可變區框架中產生的抗體。可以克服嵌合抗體由於攜帶大量非人蛋白成分，從而誘導的強烈的免疫應答反應。為避免在免疫原性下降的同時引起活性的下降，可對該全人抗體可變區可進行最少反向突變，以保持活性。“人源化”的例子包括可將源自駱駝科的 VHH 結構域藉由以人常規四肽鏈結構抗體 VH 結構域中相應位置處存在的一個或多個胺基酸殘基置換原始 VHH 序列的胺基酸序列中的一個或多個胺基酸殘基而“人源化”(本揭露中亦稱為“序列優化”，除人源化外，“序列優化”也可涵蓋藉由提供 VHH 改良性質的一個或多個突變對序列進行的其它修飾，例如移除潛在的轉譯後修飾位點)。人源化 VHH 結構域可含有一個或多個完全人框架區

序列。此外，為避免免疫原性下降的同時，引起的活性下降，可對該人抗體可變區框架序列進行最少反向突變或回復突變，以保持活性。

【0253】 “全人抗體”或“全人源抗體”包括具有人種系免疫球蛋白序列的可變和恆定區的抗體。本揭露的全人抗體可包括不由人種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(如藉由體外隨機或位點特異性誘變或藉由體內體細胞突變所引入的突變)。“全人抗體”不包括“人源化抗體”。

【0254】 當“競爭”用於競爭相同表位的抗原結合蛋白(例如中和抗原結合蛋白或中和抗體)的情況中時，意指在抗原結合蛋白之間競爭，其藉由以下測定法來測定：待檢測的抗原結合蛋白(例如抗體或其免疫學功能片段)防止或抑制(例如降低)參考抗原結合蛋白(例如配體或參考抗體)與共同抗原的特異性結合。眾多類型的競爭性結合測定可用於確定一種抗原結合蛋白是否與另一種競爭，這些測定例如：固相直接或間接放射免疫測定(RIA)、固相直接或間接酶免疫測定(EIA)、夾心競爭測定(參見例如 Stahli 等，1983，Methods in Enzymology 9：242-253)；固相直接生物素-親和素 EIA(參見例如 Kirkland 等，1986，J.Immunol.137：3614-3619)、固相直接標記測定、固相直接標記夾心測定(參見例如 Harlow 和 Lane，1988，Antibodies，A Laboratory Manual(抗體，實驗室手冊)，Cold Spring Harbor Press)；用 I-125 標記物的固相直接標記 RIA(參見例如 Morel 等，1988，Molec.Immunol.25：7-15)；固相直接生物素-親和素 EIA(參見例如 Cheung，等，1990，Virology 176：546-552)；和直接標記的 RIA(Moldenhauer 等，1990，Scand.J.Immunol.32：77-82)。通常該測定法涉及使用能與帶有未標記的檢測抗原結合蛋白及標記的參考抗原結合蛋白結合的純化抗原(該抗原在固態表面或細胞表面上)。在待測抗原結合蛋白存在下，測量結合於固態表面或細胞的標記的量，

來測量競爭性抑制。通常，待測抗原結合蛋白是過量存在的。由競爭性測定(競爭抗原結合蛋白)鑑定的抗原結合蛋白包括：與參考抗原結合蛋白相同的表位發生結合的抗原結合蛋白；以及，與充分接近參考抗原結合蛋白結合的表位所鄰近的表位發生結合的抗原結合蛋白，該兩個表位在空間上互相妨礙結合的發生。通常當競爭的抗原結合蛋白過量存在時，其將抑制(例如降低)至少 40-45%、45-50%、50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或 75%或更多參考抗原結合蛋白與共同抗原的特異性結合。在某些情況下，結合被抑制至少 80-85%、85-90%、90-95%、95-97%或 97%或更多。

【0255】可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的常規技術，就與相同表位的結合競爭性篩選抗體。例如，可進行競爭和交叉競爭研究，以獲得彼此競爭或交叉競爭與抗原結合的抗體。基於它們的交叉競爭來獲得結合相同表位的抗體的高通量方法描述於國際專利公開 WO03/48731 中。因此，可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的常規技術，獲得與本揭露的抗體分子競爭結合抗原蛋白上的相同表位的抗體。

【0256】術語“糖蛋白 A 重複主導序列(Glycoprotein-A Repetitions Predominant, GARP)”是具有單次跨膜結構的蛋白質，“GARP”還被稱為富含亮胺酸重複序列 32(LeucinRichRepeatContaining32, LRRC32)，並且屬於富含亮胺酸重複序列家族。GARP 可以在活化的 Treg 的細胞表面上表達，並且與 TGF- β 前體(例如 latent TGF- β) 形成複合物。GARP 序列可獲取於 GenBank、UniProt 等。例如，人 GARP(LRRC32, Uniprot: Q14392)，鼠 GARP(LRRC32, Uniprot: G3XA59)。

【0257】 在本揭露的範疇內，GARP 應做最廣泛的理解。該術語涵蓋 GARP 在自然界中的天然形式、天然存在的變體，也包括人工表達的形式、功能變體等。當上下文沒有專門說明時，涉及抗原-抗體相互作用的情形下，GARP 涵蓋完整蛋白、胞外結構域及其表位的範疇。

【0258】 術語“GARP-TGF β 1 複合物”“GARP/TGF β 1 蛋白”“GARP/TGF β 1”是指包含轉化生長因子- β 1(TGF β 1)蛋白的前體蛋白和糖蛋白-A 重複序列為主蛋白(GARP)的蛋白質複合物。在一些實施方式中，TGF β 1 蛋白的原蛋白形式或潛伏形式可以稱為“原/潛伏 TGF β 1 蛋白”。在一些實施方式中，GARP-TGF β 1 複合物包含藉由一個或多個二硫鍵與 TGF β 1 前體蛋白（原/潛伏 TGF β 1 蛋白）共價連接的 GARP。在其它實施方式中，GARP-TGF β 1 複合物包含與 TGF β 1 前體蛋白（原/潛伏 TGF β 1 蛋白）非共價連接的 GARP。在一些實施方式中，GARP-TGF β 1 複合物是天然發生的複合物，例如細胞中的 GARP-TGF β 1 複合物。

【0259】 術語“LTBP”是指潛在轉化生長因子 β 結合蛋白(latent transforming growth factor β binding proteins)，LTBP 是細胞外基質 (ECM)的重要組成成分，其主要功能與調節原纖蛋白、轉化生長因子 β (TGF- β)相關。在哺乳動物中，存在四種已知的 LTBP s ，LTBP1-4，其各自具有多個剪接變體(Robertson ,I .B .等 ,Matrix Biol ,2015 .47:p .44-53)。

【0260】 術語“GARP-TGF β 1 複合物” “GARP/TGF β 1 蛋白”“GARP/TGF β 1”是指包含轉化生長因子- β 1(TGF β 1)蛋白的前體蛋白形式或潛伏形式和糖蛋白-A 重複序列為主蛋白(GARP)的蛋白質複合物。在一些實施方式中，TGF β 1 蛋白的原蛋白形式或潛伏形式可以稱為“原/潛伏 TGF β 1 蛋白”。在一些實施方式中，GARP-TGF β 1 複合物包含藉由一個或多個二硫鍵與 TGF β 1 前體蛋白（原/潛伏

TGFβ1 蛋白) 共價連接的 GARP。在其它實施方式中, GARP-TGFβ1 複合物包含與 TGFβ1 前體蛋白(原/潛伏 TGFβ1 蛋白)非共價連接的 GARP。在一些實施方式中, GARP-TGFβ1 複合物是天然發生的複合物, 例如細胞中的 GARP-TGFβ1 複合物。

【0261】術語“LTBP1-TGFβ1 複合物”是指包含轉化生長因子 β1(TGFβ1)蛋白的前體蛋白和潛伏 TGFβ 結合蛋白(例如, LTBP1、LTBP3)的蛋白質複合物。在一些實施方式中, LTBP-TGFβ1 複合物包含藉由一個或多個二硫鍵與 TGFβ1 前體蛋白共價連接的 LTBP1。在其它實施方式中, LTBP1-TGFβ1 複合物包含與 TGFβ1 前體蛋白非共價連接的 LTBP1。在一些實施方式中, LTBP1-TGFβ1 複合物是天然發生的複合物, 例如細胞中的 LTBP1-TGFβ1 複合物。

【0262】術語“抗原”指用於免疫接種免疫活性的脊椎動物的分子, 以產生識別抗原的抗體, 或篩選表達文庫(例如尤其是噬菌體、酵母或核糖體展示文庫)。在本揭露中, 抗原被更廣義地定義, 包括由抗體特異性識別的靶分子, 以及包括用於產生抗體的免疫接種過程或用於選擇抗體的文庫篩選中使用的分子的一部分或模擬物。例如, 對於本揭露的與人 GARP-TGFβ1 複合物結合的抗體, 以及人 GARP-TGFβ1 複合物的截短變體和其它變體均被稱為抗原。

【0263】術語“表位”是指抗原上與免疫球蛋白或抗體結合的位點。表位可以由相鄰的胺基酸、或藉由蛋白質的三級折疊而並列的不相鄰的胺基酸形成。由相鄰的胺基酸形成的表位通常在暴露於變性溶劑後保持, 而藉由三級折疊形成的表位通常在變性溶劑處理後喪失。表位通常以獨特的空間構象包括至少 3-15 個胺基酸。確定什麼表位由給定的抗體結合的方法在本領域中是熟知的, 包括免

疫印跡和免疫沉澱檢測分析等。確定表位的空間構象的方法包括本領域中的技術和本揭露所述的技術，例如 X 射線晶體分析法和二維核磁共振等。

【0264】“特異性結合”、“選擇性結合”是指抗體與預定的抗原上的表位結合。例如，當使用人 GARP-TGF β 1 複合物或其表位作為分析物並使用抗體作為配體，在儀器中藉由表面電漿共振(SPR)技術測定時，抗體以大約低於 10^{-7} M 或甚至更小的平衡解離常數(K_D)與預定的抗原或其表位結合，並且其與預定抗原或其表位結合的親和力是其與預定抗原(或其表位)或緊密相關的抗原之外的非特異性抗原(如 BSA 等)結合的親和力的至少兩倍。“識別抗原的抗體”在本揭露中可以與“特異性結合的抗體”互換使用。

【0265】“結合親和力”或“親和力”在本揭露中用作兩個分子(例如抗體或其部分與抗原)之間的非共價相互作用的強度量度。兩個分子之間的結合親和力可藉由確定解離常數(K_D)來量化。可藉由使用例如表面電漿共振(SPR)方法(Biacore)測量複合物形成和解離的動力學來確定 K_D 。對應於單價複合物的結合和解離的速率常數分別被稱為結合速率常數 k_a (或 k_{on})和解離速率常數 k_d (或 k_{off})。 K_D 藉由方程 $K_D = k_d/k_a$ 與 k_a 和 k_d 有關。解離常數的值可藉由眾所周知的方法直接確定，並且可藉由方法例如 Caceci 等人(1984, Byte 9: 340-362)中所述的那些甚至對於複雜混合物進行計算。例如，可使用雙重過濾硝化纖維素濾器結合測定如 Wong&Lohman(1993, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90: 5428-5432)中揭露的那種來確定 K_D 。評估抗體針對靶抗原的結合能力的其它標準測定是本領域已知的，包括例如 ELISA、蛋白質印跡、RIA 和流式細胞術分析、以及本揭露其它地方例舉的其它測定。抗體的結合動力學和結合親和力也可藉由本領域已知的標準測定，例如表面電漿共振(SPR)，例如藉由使用 Biacore™系統或 KinExA 來

評價。可藉由比較各個抗體/抗原複合物的 K_D 值來比較與不同分子相互作用相關的結合親和力，例如，不同抗體對於給定抗原的結合親和力的比較。類似地，相互作用的特異性可藉由確定和比較目的相互作用(例如抗體和抗原之間的特異性相互作用)的 K_D 值與非目的相互作用(例如已知不結合抗原的對照抗體)的 K_D 值進行評價。

【0266】術語“保守性取代”、“保守性置換”指置換為具有與原始胺基酸殘基相似的特性的另一個胺基酸殘基。例如，賴胺酸、精胺酸和組胺酸具有相似的特性，在於它們具有鹼性側鏈，並且天冬胺酸和谷胺酸具有相似的特性，在於它們具有酸性側鏈。此外，甘胺酸、天冬醯胺、穀胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸和色胺酸具有相似的特性，在於它們具有不帶電荷極性側鏈，並且丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸、蘇胺酸、異亮胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸和甲硫胺酸具有相似的特性，在於它們具有非極性側鏈。另外，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸和組胺酸具有相似的特性，在於它們具有芳族側鏈。因此，所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易見，甚至當置換如上文所述的顯示相似特性的組中的胺基酸殘基時，它將不顯示特性的特定變化。

【0267】術語“同源性”、“同一性”或“序列同一性”是指兩個多核苷酸序列之間或兩個多肽之間的序列相似性。當兩個比較序列中的位置均被相同核苷酸或胺基酸單體佔據時，例如如果兩個 DNA 分子的每一個位置都被相同核苷酸佔據時，那麼該分子在該位置是同源的。兩個序列之間的同源性百分率是兩個序列共有的匹配或同源位置數除以比較的位置數 $\times 100\%$ 的函數。例如，在序列最佳比對時，如果兩個序列中的 10 個位置有 6 個匹配或同源，那麼兩個序列為 60% 同源。一般而言，當比對兩個序列而得到最大的同源性百分率時進行比較。

【0268】術語“核酸分子”與“多核苷酸”可互換使用，其是指 DNA 分子和 RNA 分子。核酸分子可以是單鏈或雙鏈的，較佳是雙鏈 DNA。當將核酸與另一個核酸序列置於功能關係中時，核酸是“有效連接的”。例如，如果啟動子或增強子影響編碼序列的轉錄，那麼啟動子或增強子有效地連接至該編碼序列。

【0269】術語“宿主細胞”包括各個細胞或細胞培養物，其可為或已是用於摻入多核苷酸插入片段的載體的受體。宿主細胞包括單個宿主細胞的子代，並且由於天然、偶然或有意的突變，子代可不一定與原始親本細胞完全相同(在形態學或基因組 DNA 互補體中)。宿主細胞包括用本揭露的多核苷酸在體內轉染和/或轉化的細胞。“細胞”、“細胞系”和“細胞培養物”可互換使用，並且所有這類名稱都包括其後代。還應當理解的是，由於故意或非有意的突變，所有後代在 DNA 含量方面不可能精確相同。包括具有與最初轉化細胞中篩選的相同的功能或生物學活性的突變後代。

【0270】術語“抑制”或“阻斷”可互換使用，並涵蓋部分和完全抑制/阻斷這兩者。例如，“抑制抗體”是指抑制成熟生長因子釋放或降低生長因子活性的抗體。抑制抗體包括靶向在與這樣的抗體結合時降低生長因子釋放或活性的任何表位的抗體。這樣的表位可以位於 TGF β 蛋白(例如，TGF β 1)的前結構域、生長因子或在被抗體結合時導致降低的生長因子活性的其它表位上。本發明的抑制抗體包括，但不限於 TGF β 1-抑制抗體。

【0271】“有效量”包含足以改善或預防醫學病症的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於受試者的有效量可依據以下因素而變化：如待治療的病症、受試者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用。

用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。本揭露的受試者可以是動物或人類受試者。

【0272】術語“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述活性成分或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0273】術語“藥學可接受的輔料”或“藥學可接受的賦形劑”包括當與活性成分組合時，允許該成分保留生物學活性並且不與受試者的免疫系統反應的任何材料。例子包括但不限於任何標準藥物載體，例如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳劑如油/水乳劑、和各種類型的潤濕劑。在一些實施例中，用於氣霧劑或腸胃外施用的稀釋劑是磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或生理(0.9%)鹽水。包含此類載體的組成物藉由眾所周知的常規方法配製(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, A.Gennaro, 編輯, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 以及 R Remington, The Science and Practice of Pharmacy 第 20 版 Mack Publishing, 2000)。

【0274】“癌症”、“癌性”、“增殖性病征”和“腫瘤”在本揭露中提到時並不互相排斥。

【0275】術語“給予”、“施用”和“處理”當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸，例如治療、藥物代謝動力學、診斷、研究和實驗方法。細胞的處理包括試劑與細胞的接觸，以及試劑與流體的接觸，其中該流體與細胞接觸。“給予”、“施用”和“處理”還意指藉由試劑、

診斷、結合組成物或藉由另一種細胞體外和離體處理例如細胞。當應用於人、獸醫學或研究受試者時，是指治療處理、預防或預防性措施，研究和診斷應用。

【0276】術語“治療”意指給予受試者治療劑，諸如包含本揭露的任一種融合蛋白或胰島素類似物為治療劑，該受試者已經患有、疑似患有、傾向於患有一種或多種糖尿病或高血糖相關疾病或其症狀，而已知該治療劑對這些症狀具有治療作用。通常，在受治療受試者或群體中以有效緩解一種或多種疾病症狀的量給予治療劑，是藉由以預防或延遲症狀或併發症的發作，減輕症狀或併發症，或者消除疾病、病況或病症到任何臨床能測量的程度。有效緩解任何具體疾病症狀的治療劑的量(也稱作“治療有效量”)可根據多種因素變化，例如受試者的疾病狀態、年齡和體重，以及藥物在受試者產生需要療效的能力。藉由醫生或其它專業衛生保健人士通常用於評價該症狀的嚴重性或進展狀況的任何臨床檢測方法，可評價疾病症狀是否已被減輕。儘管本揭露的實施方案(例如治療方法或製品)在緩解某個受試者中目標疾病症狀方面可能無效，但是根據本領域已知的任何統計學檢驗方法如 Student t 檢驗、卡方檢驗、依據 Mann 和 Whitney 的 U 檢驗、Kruskal-Wallis 檢驗(H 檢驗)、Jonckheere-Terpstra 檢驗和 Wilcoxon 檢驗確定，其在統計學顯著數目的受試者中應當減輕目標疾病症狀。待治療的患者是哺乳動物，並且較佳地為人類。

【0277】術語“預防”是指降低一種或多種病況、症狀、併發症或病症的風險或發病率，或者消除或減緩一種或多種病況、症狀、併發症或病症的進展。

【0278】術語“受試者”、“患者”意指哺乳動物，尤其靈長類動物，尤其是人。

【圖式簡單說明】

【0279】

圖 1 示出了檢測抗 TGFβ1 抗體(H27、SL2-2、SL2-9、SL2-12、SL2-19 及 SL2-22)對人或小鼠 TGFβ1 複合物(人 proTGFβ1、GARP-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物，鼠 GARP-TGFβ1 複合物)的活性抑制結果圖。圖 1 中：A 為抗體對人 proTGFβ1 激活的抑制效果圖，B 為抗體對人 GARP-TGFβ1 複合物激活的抑制效果圖，C 為抗體對人 LRRC33-TGFβ1 複合物激活的抑制效果圖，D 為抗體對鼠 GARP-TGFβ1 複合物激活的抑制效果圖。

圖 2 示出了檢測抗 TGFβ1 抗體(SL2-22、Ab6)與表達人或小鼠的原 TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3、及 TGFβ 複合物(GARP-TGFβ1 複合物、GARP-TGFβ2 複合物、GARP-TGFβ3 複合物)的 HEK293E 細胞結合實驗的結果圖。

圖 3A 至圖 3C 示出了抗 TGFβ1 抗體與抗 PD-1 抗體聯合(RMP1-14-mIgG2a-FcS+SL2-22-mIgG2a-FcS)在小鼠 EMT-6 模型中抑制腫瘤生長的結果圖。圖 3A 為小鼠腫瘤體積曲線圖，圖 3B 為小鼠生存率曲線圖，圖 3C 為小鼠體重曲線圖。

圖 4A 至圖 4C 示出了抗 TGFβ1 抗體與抗 PD-1 抗體聯合 RMP1-14-mIgG2a-FcS+SL2-22-mIgG2a-FcS)在小鼠 CT26 模型中抑制腫瘤生長結果圖。圖 4A 為小鼠腫瘤體積曲線圖，圖 4B 為小鼠生存率曲線圖，圖 4C 為小鼠體重曲線圖。

圖 5A 至圖 5E 示出了抗 TGFβ1 抗體(SL2-22-mIgG2a-FcS) 在小鼠特發性纖維化模型中抑制纖維化結果圖。圖 5A 為肺纖維化模型小鼠體重變化曲線，圖 5B 為肺纖維化模型小鼠存活率曲線，圖 5C 為肺纖維化模型實驗終點小鼠肺重及肺組織羥脯胺酸含量，圖 5D 為肺纖維化模型實驗終點小鼠肺切片，圖 5E 為 Masson 染色膠原面積比。

圖 6 示出了藉由 LN229 實驗檢測抗 GARP-TGF β 1 單域抗體對 GARP-TGF β 1 複合物激活的抑制。LN229 細胞轉染人或鼠原 TGF β 1 和人或鼠 GARP 表達質粒，藉由 HepG2 CAGA12-luc 螢光素酶報導細胞，檢測 Abbv-151、C19、C19-3、C19-7、C19-8 對人或鼠 GARP-TGF β 1 複合物激活的抑制。圖 6A 為抗體對人 GARP-TGF β 1 複合物激活的抑制效果圖，圖 6B 為抗體對鼠 GARP-TGF β 1 複合物激活的抑制效果圖。

圖 7 示出了 C19-8 與表達人或小鼠的 GARP-TGF β 1 複合物的 HEK293E 細胞結合實驗的結果圖。HEK293E 細胞轉染表 3 中質粒，加入 C19-8 和 Abbv-151，分別染色，檢測，獲得結果。

圖 8A 至圖 8C 示出了 C19-8 與抗 PD-1 抗體聯合(RMP1-14-mIgG2a-FcS+C19-8-mIgG2a-FcS)在小鼠 EMT-6 模型中抑制腫瘤生長結果圖。圖 8A 為小鼠腫瘤體積曲線圖，圖 8B 為小鼠生存率曲線圖，圖 8C 為小鼠體重曲線圖。

圖 9A 至圖 9C 示出了 C19-8 與抗 PD-1 抗體聯合(RMP1-14-mIgG2a-FcS+C19-8-mIgG2a-FcS)在小鼠 CT26 模型中抑制腫瘤生長結果圖。圖 9A 為小鼠腫瘤體積曲線圖，圖 9B 為小鼠生存率曲線圖，圖 9C 為小鼠體重曲線圖。

【實施方式】

實施例

【0280】 以下結合實施例用於進一步描述本揭露，但這些實施例並非限制本揭露的範圍。

【0281】 本揭露實施例或測試例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。參見 Sambrook 等，分子

選殖，實驗室手冊，冷泉港實驗室；當代分子生物學方法，Ausubel 等著，Greene 出版協會，Wiley Interscience，NY。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

實施例 1. 抗原及檢測用蛋白的製備

【0282】 以人原 TGFβ1(Uniprot: P01137)、人 GARP(LRRC32, Uniprot: Q14392)、鼠原 TGFβ1(Uniprot: P04202)和鼠 GARP(LRRC32, Uniprot: G3XA59) 為模板，設計篩選和檢測用相關蛋白的胺基酸序列。

【0283】 >人原 TGFβ1 全長胺基酸序列：

MPPSGLRLLLLLLPLLWLLVLTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEAI
RGOILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYA
KEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRL
LLRLKLVKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLS
RGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFL
LLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHE
PKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPI
VYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 1)

(註釋：斜體部分為信號肽(Signal peptide)；下劃線部分為潛能相關肽 (Latency-associated peptide；LAP)；斜體加粗部分為 TGFβ1 結構域

【0284】 >成熟的人 TGFβ1(mature transforming growth factor beta-1)：

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPC
PYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQL
SNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 101)

【0285】 >人 LAP :

LSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLAL
YNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIY
MFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSN
RLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDI
NGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRR

(SEQ ID NO : 102)

【0286】 >人 GARP 全長胺基酸序列 :

MRPQILLLLALLTLGLAAQHQDKVPCKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPPD
TETLDLSGNQLRSILASPLGFYTALRHLDLSTNEISFLQPGAFAQALTHLEHLSL
AHNRLAMATALSAGGLGPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLERLLGEAPSLHTLSL
AENSLTRLTRHTFRDMPALEQLDLHSNVLMIEDGAFEGLPRLTHLNLNRNS
LTCISDFSLOQLRVLDLSCNSIEAFQTASQPQAEFQLTWLDLRENKLLHFPDL
AALPRLIYLNLSNNLIRLPTGPPQDSKGIHAPSEGWSALPLSAPSGNASGRPLS
QLNLDLSENEIELIPDSFLEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLD
LSHNALETLELGARALGSLRTLTLQGNALRDLPPYTFANLASLQRLNLQGNR
VSPCGGPDEPGPSGCVAFSGITSLRSLSLVDNEIELLRAGAFHTPLTELDLSS
NPGLEVATGALGGLEASLEVLAQGNGLMVLQVDLPCFICKRLNLAENRLS
HLPAWTQAVSLEVLDLRNNSFSLLPGSAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNG
WLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGGLKNINLIIIL
TFILVSAILTTLAACCCVRRQKFNOQYKA

(SEQ ID NO : 2)

(註釋：斜體部分為信號肽；下劃線部分為胞外區(Extracellular domain)；斜體加粗部分為跨膜區(Transmembrane domain)；斜體下劃線部分為胞內區(Cytoplasmic domain))

【0287】 >人 GARP 胞外區：

HQDKVPCKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPPDTETLDLSGNQLRSILASP
LGFYTALRHLDLSTNEISFLQPGAFQALTHLEHLSLAHNRLAMATAALSAGGL
GPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLERLLGEAPSLHTLSLAENSLTRLTRHTFRDMP
ALEQLDLHSNVLMDIEDGAFEGLPRLTHLNLSRNSLTCISDFSLOQLRVLDLS
CNSIEAFQTASQPQAEFQLTWLDLRENKLLHFPDLAALPRLIYLNLSNNLIRLP
TGPPQDSKGIHAPSEGWSALPLSAPSGNASGRPLSQLLNLDLSYNEIELIPDSF
LEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLDLSHNALETLELGARALGS
LRTL LLQGNALRDLPPYTFANLASLQRLNLQGNRVSPCGGPDEPGPSGCVAF
SGITSLRSLSLVDNEIELLRAGAF LHTPLTELDLSSNPGLEVATGALGGLEASL
EVLALQGNGLMVLQVDLPCFICKRLNLAENRLSHLPAWTQAVSLEVLDLR
NNSFSL LPGSAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDAT
QDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGGLKNIN

(SEQ ID NO : 100)

【0288】 >小鼠原 TGFβ1 全長胺基酸序列：

MPPSGLRLLPLLLPLPWLLV LTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIE AIRGQ
ILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESADPEPEPEADYYA
KEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIYMFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQ
RLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGNRLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLN
QGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEINGISPKRRGDLGTIHD MNRPFLLLM

ATPLERAQHLHSSRHRR***ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHE***
PKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP***GASASPCCVPQALEPLPI***
VYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 3)

(註釋：斜體部分為信號肽；下劃線部分為潛能相關肽(LAP)；斜體加粗部分為 TGFβ1 結構域)

【0289】 >成熟的小鼠 TGFβ1 :

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHE***PKGYHANFCLGPC***
PYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP***GASASPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQL***
SNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 104)

【0290】 >小鼠 LAP :

LSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLAL
YNSTRDRVAGESADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIY
MFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGN
RLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEI
NGISPKRRGDLGTIHD MNRPFLLLMATPLERAQHLHSSRHRR

(SEQ ID NO : 105)

【0291】 >小鼠 GARP 全長胺基酸序列 :

MSHQILLLLAMTLGLAISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLD
IQALYLSGNQLQSILVSPLGFYTALRHLDLSDNQISFLQAGVFQALPYLEHLN
LAHNRLATGMALNSGGLGRLPLLVS LDLSGNSLHG N LVERLLGETPRLRTL S
LAENSLTRLARHTFWGMPAVEQLDLHSNVLM DIEDGA FEALPHLTHLNLSR

NSLTCISDFSLOQLQVLDLSCNSIEAFQTAPEPQAQFQLAWLDLRENKLLHFP
DLAVFPRLIYLNVSNNLIQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASPLSNPSRNASTHP
LSQLLNLDLSYNEIELVPASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCVL
LDLSHNVLEALELGTKVLGSLQTLLLQDNALQELPPYTFASLASLQRLNLQG
NQVSPCGGPAEPGPPGCVDFSGIPTLHVLMAGNSMGMLRAGSFLHTPLTEL
DLSTNPGLDVATGALVGLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCFLRLKRLNLAE
NQLSHLPAWTRAVSLEVLDLRNNSFSLPGNAMGGLETSLRRLYLQGNPLSC
CGNGWLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKGGLKNV
NLILLSFTLVSAIVLTTLATICFLRRQKLSQOYKA

(SEQ ID NO : 4)

(註釋：斜體部分為信號肽；下劃線部分為胞外區；**斜體加粗部分**為跨膜區；
斜體下劃線部分為胞內區)

【0292】 >小鼠 GARP 胞外區：

ISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLDIQALYLSGNQLQSILV
SPLGFYTALRHLDLSDNQISFLQAGVFQALPYLEHLNLAHNRLATGMALNSG
GLGRLPLLVSLDLSGNSLHGNNLVERLLGETPRLRTLSLAENSLTRLARHTFWG
MPAVEQLDLHSNVLMIEDGAFEALPHLTHLNLSRNSLTCISDFSLOQLQVL
DLSCNSIEAFQTAPEPQAQFQLAWLDLRENKLLHFPDLAVFPRLIYLNVSNNL
IQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASPLSNPSRNASTHPLSQLLNLDLSYNEIELV
PASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCVLLDLSHNVLEALELGTK
VLGSLQTLLLQDNALQELPPYTFASLASLQRLNLQGNQVSPCGGPAEPGPPG
CVDFSGIPTLHVLMAGNSMGMLRAGSFLHTPLTELDLSTNPGLDVATGALV
GLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCFLRLKRLNLAENQLSHLPAWTRAVSLE

VLDLRNNSFSLLPGNAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRV
DVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKGGLKNVN

(SEQ ID NO : 103)

【0293】 篩選和檢測用人 GARP/TGFβ1 複合物如下製備：將人 GARP-avi-his 與人天然 TGFβ1 (分別如 SEQ ID NO: 5 和 6 所示)在 ExpiCHO 細胞 (ThermoFisher, A29127)中共表達、純化獲得蛋白複合物；人 TGFβ1 C4S 蛋白如 SEQ ID NO: 7 所示；小鼠 GARP/TGFβ1 複合物如下製備：將小鼠 GARP-avi-his 與小鼠天然 TGFβ1(分別如 SEQ ID NO: 8 和 9 所示)在 ExpiCHO 細胞 (ThermoFisher, A29127)中共表達、純化獲得蛋白複合物；小鼠 TGFβ1 C4S 蛋白如 SEQ ID NO: 10 所示：

>人 GARP-avi-his 胺基酸序列：

HQDKVPCKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPPDTETLDLSGNQLRSILASP
LGFYTALRHLDLSTNEISFLQPGAFAQALTHLEHLSLAHNRLAMATALSAGGL
GPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLERLLGEAPSLHTLSLAENSLTRLTRHTFRDMP
ALEQLDLHSNVLMIEDGAFEGLPRLTHLNLSRNSLTCISDFSQQRLRVLDLS
CNSIEAFQTASQPQAEFQLTWLDLRENKLLHFPDLAALPRLIYLNLSNNLIRLP
TGPPQDSKGIHAPSEGWSALPLSAPSGNASGRPLSQLLNLDLSYNEIELIPDSF
LEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLDLSHNALETLELGARALGS
LRTLLLQGNALRDLPPYTFANLASLQRLNLQGNRVSPCGGPDEPGPSGCVAF
SGITSLRSLSLVDNEIELLRAGAFLLHTPLTELDLSSNPGLEVATGALGGLEASL
EVLALQGNGLMVLQVDLPCFICKRLNLAENRLSHLPAWTQAVSLEVLDLR
NNSFSLLPGSAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDAT

QDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGGLKNINGGGGSGGGGSGLNDIFEAQKI
EWHEGGGGSGGGGSHHHHHHHH

(SEQ ID NO : 5)

(註釋：下劃線部分為人 GARP 胞外區；斜體部分為(G₄S)₂ 接頭；虛線部分為 Avi tag；曲線部分為 His 標籤)

>人 TGFβ1-天然胺基酸序列：

LSTCKTIDMELVKRKRIEAI RGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLAL
YNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIY
MFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSN
RLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDI
NGFTTGRRGDLATHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSS
TEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKV
LALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 6)

>人 TGFβ1 C4S 胺基酸序列：

HHHHHHHHHGGGGSGGGGSGLNDIFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSLSTSK
TIDMELVKRKRIEAI RGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRV
AGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELR
EAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSP
EWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRG
DLATHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQ
LYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP
GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

(SEQ ID NO : 7)

(註釋：曲線部分為 His 標籤；*斜體部分*為(G₄S)₂接頭；虛線部分 Avi 標籤；
下劃線部為人 TGFβ1 全長蛋白，其中第四位的胺基酸 C 突變為 S)

>小鼠 GARP-avi-his 胺基酸序列：

ISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLDIQALYLSGNQLQSILV
SPLGFYTALRHLDLSDNQISFLQAGVFQALPYLEHLNLAHNRLATGMALNSG
GLGRLPLLVSLLDSGNSLHGNNLVERLLGETPRLRTLSLAENSLTRLARHTFWG
MPAVEQLDLHSNVLMIEDGAFEALPHLTHLNLSRNSLTCISDFSLOQLQVL
DLSCNSIEAFQTAPEPQAQFQLAWDLRENKLLHFPDLAVFPRLIYLNVSNNL
IQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASPLSNPSRNASTHPLSQLLNLDLSYNEIELV
PASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCLVLLDLSHNVLEALELGTK
VLGSLQTLTLLQDNALQELPPYTFASLASLQRLNLQGNQVSPCGGPAEPGPPG
CVDFSGIPTLHVLNMAGNSMGMLRAGSFLHTPLTELDLSTNPGLDVATGALV
GLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCFLRLKRLNLAENQLSHLPWTRAVSLE
VLDLRNNSFSLLPGNAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRV
DVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKGGLKNVNGGGGSGGGGSGGLNDI
FEAQKIEWHEGGGGSGGGGSHHHHHHHH

(SEQ ID NO : 8)

(註釋：下劃線部分為小鼠 GARP 胞外區；*斜體部分*為(G₄S)₂ 接頭；虛線部
分為 Avi tag；下曲線部分為 His 標籤)

>小鼠 TGFβ1-天然胺基酸序列：

LSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLAL
YNSTRDRVAGESADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIY

MFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGN
RLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEI
NGISPKRRGDLGTIHD MNRPFLLLMATPLERAQHLHSSRHRRALDTNYCFSST
EKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVL
ALYNQHNP GASASPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
(SEQ ID NO : 9)

>小鼠 TGFβ1 C4S 胺基酸序列：

HHHHHHHHGGGGSGGGGSGSLNDIFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSLSTSK
TIDMELVKRKRIEAIRGOILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRV
AGESADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIYMFNTSDIR
EAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGNRLLTPTDTP
EWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEINGISPKRRG
DLGTIHD MNRPFLLLMATPLERAQHLHSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQ
LYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP
GASASPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
(SEQ ID NO : 10)

(註釋：曲線部分為 His 標籤；斜體部分為(G4S)₂ 接頭；虛線部分為 Avi 標
簽；下劃線部分為小鼠 TGFβ1 全長蛋白，其中第四位的胺基酸 C 突變為 S)

【0294】 以上序列均可以經本領域的常規方法表達、純化、分離獲得。

實施例 2. 特異性結合人 TGFβ1 複合物的抗 TGFβ1 單株抗體的篩選

【0295】 藉由人源抗體噬菌體庫的篩選來獲得與人 TGFβ1 複合物具有高
親和力的抗體。人源抗體噬菌體庫一共四個(1：半合成 Fab 庫 1(種系 3-23)；
2：半合成 Fab 庫 2(種系 1-69)；3：全人源 Naïve Fab 庫；4：全人源 scFV 庫)，

均為上海恆瑞醫藥有限公司贈送。使用 10 μ g 生物素化的人 GARP-TGF β 1 複合物(包含 SEQ ID NO：5 和 6)蛋白結合 1 mg Dynabeads M-280 鏈黴親和素(Cat No. 11206D, Invitrogen)，室溫反應半小時，1 $\times$ PBS 洗 3 遍，之後加入 2%的脫脂牛奶室溫封閉 1 小時，同時使用 2%的脫脂牛奶和 1 mg Dynabeads M-280 鏈黴親和素對人源抗體噬菌體展示文庫進行封閉和消耗(depletion)，將處理後的噬菌體文庫加入到結合了抗原的珠中，室溫作用 1 小時。使用 1 $\times$ PBST(含 0.05% Tween-20)，pH 7.4 溶液洗 10 遍，以去除不結合的噬菌體，1 $\times$ PBS 再洗 2 遍後用 0.5 mL 的胰蛋白酶(1 mg/mL)將與人 GARP/TGF β 1 特異性結合的噬菌體沖提，並感染處於對數生長期的*大腸桿菌* TG1，2YT(含 2%葡萄糖)抗性平板生長過夜，從平板刮菌生產並純化噬菌體用於下一輪篩選。

【0296】 相同篩選過程重複 2 輪，為獲得與小鼠 TGF β 1 複合物有交叉結合的抗體，第二輪使用生物素化的小鼠 TGF β 1_C4S(SEQ ID NO：10)作為篩選抗原。第三輪使用生物素化的人 GARP-TGF β 1 複合物(包含 SEQ ID NO：5 和 6)作為篩選抗原。三輪篩選過後陽性的株被富集。

【0297】 從篩選富集的株中挑取 6 $\times$ 92 個單株包裝成單株噬菌體，用於噬菌體 ELISA 測試。ELISA 板(Cat No. 9018, Corning)分別包被 2 μ g/mL 的人 GARP-TGF β 1 複合物(SEQ ID NO：5 和 6)和小鼠 TGF β 1_C4S(SEQ ID NO：10)蛋白，4 $^{\circ}$ C 放置過夜，1 $\times$ PBST 洗 3 遍，用 2% BSA 37 $^{\circ}$ C 封閉 1 個小時，PBST 洗 3 遍後，加入封閉液稀釋的噬菌體上清，室溫反應 1 小時，PBST 洗 6 遍，加入抗 M13 HRP(Cat No. 11973-MM05T-H, 義翹神州)，室溫反應 1 小時，PBST 洗 3 遍，加入 100 μ L TMB 顯色受質，並用 100 μ L 1 M 硫酸終止反應，用 SpectraMax M5 酶標儀讀取 450 nm 處吸收值。將 ELISA 結合測試中 OD450 讀值大於 3 倍陰性

對照的株進行測序，分析得到 43 個特異性抗體序列。藉由 SPR 實驗顯示抗體 H5、H14、H16、H17、H19、H20、H21、H23、H24、H27、H28、H30、H32、H34 和 H39 能夠結合 TGFβ1 複合物。但是細胞功能實驗顯示，只有 H27 有較好的抑制功能，並且和人和小鼠 GARP-TGFβ1 複合物以及人和小鼠 TGFβ1_C4S(也即，TGFβ1 前體蛋白)都有很好的結合。

【0298】 以下示出其中的 H27 序列。

>H27 VH

*EVQLLES*GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS*WVRQAPGKGLEWWSAI*
*SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDSSGGY*
WYFDLWGRGTLVTSS

(SEQ ID NO : 11)

>H27 VL

*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS*
*LQSGVPSRFS**SGSGSGTDFTLTIS**SLQPEDFATYYCQQSYSTPLT**TFGGGTKLEIK*

(SEQ ID NO : 12)

【0299】 以上序列 SEQ ID NO: 11 和 12 中，順序為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，序列中斜體為 FR 序列，下劃線分別為 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列。本揭露提供的人源抗體的編號規則均為 Kabat，表 5 是 CDR 序列。

【0300】 表 5. H27 抗體的 CDR 序列

重鏈		輕鏈	
HCDR1	<i>SYAMS</i> SEQ ID NO: 13	LCDR1	<i>RASQSISSYLN</i> SEQ ID NO: 16
HCDR2	<i>AISGSGGSTYYADSVKG</i> SEQ ID NO: 14	LCDR2	<i>AASSLQS</i> SEQ ID NO: 17
HCDR3	<i>VDSSGGYWYFDL</i> SEQ ID NO: 15	LCDR3	<i>QQSYSTPLT</i> SEQ ID NO: 18

實施例 3. 完整單株抗體的構建與表達純化

【0301】 將實施例 2 中藉由人源抗體噬菌體文庫篩選得到的 H27 的序列構建完整重組抗體：將抗體的輕鏈可變區 VL 選殖進含有人源 kappa 輕鏈恆定區 (SEQ ID NO: 19)的 pTT5 表達載體，將抗體的重鏈可變區 VH 選殖進含有人 IgG4-S228P(CH1-CH2-CH3)重鏈恆定區(SEQ ID NO：20)的 pTT5 表達載體。

>人 kappa 輕鏈恆定區：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

(SEQ ID NO: 19)

>人 IgG4-S228P(CH1-CH2-CH3)重鏈恆定區：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO: 20)

【0302】 H27 完整抗體序列如下：

>H27 輕鏈:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKL
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

(SEQ ID NO: 65)

>H27 重鏈:

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVD
SSGGYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 66)

【0303】 將選殖所得輕鏈和重鏈質粒配對共轉染 HEK293E 細胞(上海恆瑞醫藥有限公司贈送)或者 ExpiCHO(Cat No. A29127, ThermoFisher)細胞，轉染後 5 天(37 度，HEK29E3 細胞)或者 10-12 天(32 度，expiCHO 細胞)收穫細胞培養上清，4000 轉離心 20 分鐘，上清使用 0.45 μM 濾器過濾。接著用 MabSelectSure LX 管柱(GE Healthcare)進行第一步親和純化。將培養液上清流過 PBS 平衡的 MabSelectSure LX 管柱，經 PBS 洗滌後，用 pH 3.0 的 0.1 M Glycine 酸性沖提液

沖提目的蛋白後用 1 M MES(pH 6.0)中和，最後用 HiTrap SP HP 離子管柱精細純化。經檢測，獲得目的抗體。

實施例 4. TGFβ1 單株抗體的親和力測定

【0304】 用 Biacore T200(GE Healthcare)測定抗體與人/小鼠 GARP/TGFβ1 以及人/小鼠 TGFβ1_C4S 的親和力。

【0305】 使用 Protein A 生物傳感芯片(Cat No. # 29127556, GE)親和捕獲一定量的待測抗體，然後於芯片表面流經一系列梯度稀釋的人或小鼠 GARP-TGFβ1 複合物 TGFβ1_C4S 抗原，流速 50 μL/min，解離時間 5 分鐘，每個循環結束後使用 pH 1.5 甘胺酸-鹽酸(Cat. # BR-1003-54, GE)對芯片進行再生，反應緩衝液為用蒸餾水稀釋至 1 x 的 HBS-EP+緩衝溶液(Cat No. # BR-1006-69，GE)pH 7.4)。

【0306】 利用 Biacore T200 實時檢測反應信號從而獲得結合和解離曲線，得到的數據用 BIAevaluation version 4.1，GE 軟件以 Langmuir 1:1 結合模型進行擬合，得出親和力數值，結果見表 6。

【0307】 表 6. H27 的親和力數據

抗原	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
人 GARP-TGFβ1 複合物	8.64e+04	5.94e-04	6.88e-09
小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	1.37e+05	7.08e-04	5.16e-09
人 TGFβ1_C4S	2.63e+05	7.43e-04	2.83e-09
小鼠 TGFβ1_C4S	3.68e+05	8.06e-04	2.19e-09

實施例 5. TGFβ1 單株抗體 H27 的親和力成熟

【0308】 將 H27 抗體分子進行三維結構模擬。參考人種系基因突變熱點和三維結構模擬結果，選定框架區和 CDR 區部分關鍵胺基酸殘基，建立 4 個隨機

突變噬菌體文庫(表 7)。利用噬菌體文庫展示技術，篩選得到親和力有所提高的功能性抗體。對不同文庫獲得新胺基酸殘基進行組合與驗證，獲得親和力與功能均有提高的功能性抗體。

【0309】 表 7. H27 親和力成熟文庫設計

文庫	庫容	重鏈突變殘基	輕鏈突變殘基
1	1x10 ⁷	G99 G100 Y100A	Y32 Y92
2	1x10 ⁷	/	S28 S31 A50 S53 Q55
3	1x10 ⁷	S53 S56 Y58	S93 T94
4	1x10 ⁷	S31 A33 V95 W100B	R24

註釋：“/”為不含突變殘基

【0310】 對 4 個隨機突變噬菌體文庫進行篩選，利用生物素化的人 GARP-TGFβ1(包含 SEQ ID NO：5 和 6)作為篩選抗原，經過 3-4 輪篩選，對所獲株進行序列分析並結合噬菌體 ELISA 結果，挑選 62 個抗體序列進行選殖構建，將抗體的輕鏈可變區 VL 選殖進含有人源 kappa 輕鏈恆定區(SEQ ID NO：19)的 pTT5 表達載體，將抗體重鏈可變區 VH 選殖進含有人 hIgG4-S228P(CH1-CH2-CH3)重鏈恆定區(SEQ ID NO：20)的 pTT5 表達載體。

【0311】 將選殖所得輕鏈重鏈質粒配對共轉染 HEK293E 細胞，5 天後收集細胞培養上清，4000 轉離心去除細胞，用 MabSelect Sure 進行純化後參照實施例 4 的方法進行親和力測定。

【0312】 藉由 SPR 蛋白相互作用確定親和力比 H27 提高 5 倍以上的抗體均來自第二個隨機突變庫，該庫抗體重鏈為 H27 重鏈。其輕鏈可變區序列如表 8 所示(下劃線部分為 CDR 區，採用 Kabat 編碼規則)。另外，其輕鏈全長序列和 CDR 組合分別如表 9 和 10 所示。

【0313】 表 8. TGFβ1 單株抗體 H27 的親和力成熟後的輕鏈可變區序列

編號	VL
SL2-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQAISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 21)
SL2-2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQFISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 22)
SL2-3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISEYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 23)
SL2-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQIISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASYLES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 24)
SL2-5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQPISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 25)
SL2-6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYMASALDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 26)
SL2-8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 27)
SL2-9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQFISPYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASELES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 28)
SL2-12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 29)
SL2-13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQVISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 30)
SL2-15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQKISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASGLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 31)
SL2-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISHYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 32)
SL2-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISEYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK(SEQ ID NO: 33)
SL2-19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQAISPYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASELES ~~GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~ QQSYSTPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 34)
SL2-22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 35)

【0314】 表 9. TGFβ1 單株抗體 H27 的親和力成熟後的輕鏈序列

編號	輕鏈 LC
SL2-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQAISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:67)
SL2-2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQFISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:68)
SL2-3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISEYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:69)
SL2-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQIISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASYLES ~~G~~ VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:70)
SL2-5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQPISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLES ~~G~~ VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:71)
SL2-6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYMASALDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:72)
SL2-8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLES ~~G~~ VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:73)
SL2-9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQFISPYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASELES ~~G~~ VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPR ~~A~~ KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY

	SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:74)
SL2-12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYASAYLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:75)
SL2-13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQVISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:76)
SL2-15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQKISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASGLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:77)
SL2-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISHYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASYLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:78)
SL2-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISEYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:79)
SL2-19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQAISPYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASELESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:80)
SL2-22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQISDYLNWYQQKPGKA PKLLIYTASYLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:81)

【0315】 表 10. TGFβ1 單株抗體 H27 的親和力成熟後的輕鏈 CDR 序列

編號	序列	
SL2-1	LCDR1	RASQAISDYLN (SEQ ID NO: 36)
	LCDR2	TASYLTS(SEQ ID NO: 37)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-2	LCDR1	RASQFISDYLN(SEQ ID NO: 39)
	LCDR2	TASYLDS(SEQ ID NO: 40)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-3	LCDR1	RASQGISEYLN(SEQ ID NO: 41)
	LCDR2	TASYLDS(SEQ ID NO: 40)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-4	LCDR1	RASQIISDYLN(SEQ ID NO: 42)
	LCDR2	SASYLES(SEQ ID NO: 43)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-5	LCDR1	RASQPISDYLN(SEQ ID NO: 44)
	LCDR2	TASYLES(SEQ ID NO: 45)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-6	LCDR1	RASQYISDYLN(SEQ ID NO: 46)
	LCDR2	MASALDS(SEQ ID NO: 47)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-8	LCDR1	RASQYISDYLN(SEQ ID NO: 46)
	LCDR2	AASYLES(SEQ ID NO: 48)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-9	LCDR1	RASQFISPYLN(SEQ ID NO: 49)
	LCDR2	AASELES(SEQ ID NO: 50)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-12	LCDR1	RASQYISDYLN(SEQ ID NO: 46)
	LCDR2	SASYLDS(SEQ ID NO: 51)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-13	LCDR1	RASQVISDYLN(SEQ ID NO: 52)
	LCDR2	AASYLDS(SEQ ID NO: 53)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-15	LCDR1	RASQKISDYLN(SEQ ID NO: 54)
	LCDR2	AASGLES(SEQ ID NO: 55)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-17	LCDR1	RASQGISHYLN(SEQ ID NO: 56)
	LCDR2	AASYLDS(SEQ ID NO: 53)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-18	LCDR1	RASQSISEYLN(SEQ ID NO: 57)
	LCDR2	TASYLES(SEQ ID NO: 45)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-19	LCDR1	RASQAISPYLN(SEQ ID NO: 58)
	LCDR2	AASELES(SEQ ID NO: 50)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)
SL2-22	LCDR1	RASQSISDYLN(SEQ ID NO: 59)
	LCDR2	TASYLDS(SEQ ID NO: 40)
	LCDR3	QQSYSTPLT(SEQ ID NO: 18)

【0316】 H27、SL2-1、SL2-2、SL2-3、SL2-4、SL2-5、SL2-6、SL2-8、SL2-9、SL2-12、SL2-13、SL2-15、SL2-17、SL2-18、SL2-19、SL2-22 具有如下通式結構：

LCDR1 為 RASQX₁ISX₂YLN (SEQ ID NO:38)，X₁ 選自 S、A、F、G、I、P、Y、V 或 K，X₂ 選自 S、D、E、P 或 H；

LCDR2 為 X₃ASX₄LX₅S (SEQ ID NO:64)，X₃ 選自 A、T、S 或 M，X₄ 選自 S、Y、A、E 或 G，X₅ 選自 Q、T、D 或 E。

【0317】 SL2-2、SL2-9、SL2-12、SL2-19、SL2-22 具有如下通式結構：

LCDR1 為 RASQX₁ISX₂YLN (SEQ ID NO:38)，其中 X₁ 選自 F、Y 或 A，X₂ 選自 D 或 P；

LCDR2 為 X₃ASX₄LX₅S (SEQ ID NO:64)，其中 X₃ 選自 A、T 或 S，X₄ 選自 S、Y 或 E，X₅ 選自 Q、D 或 E。

實施例 6. TGFβ1 親和力成熟單株抗體的親和力測定

【0318】 本實施例的陰性對照為 HBS-EP，陽性對照為 Ab6 (Scholar rock, WO2020014460A1) 和 Abbv-151 (Abbvie, US10793627B2)。Ab6 與 GARP-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物和 LTBP1-TGFβ1 複合物都結合，結合表位完全在 TGFβ1 上 (Martin 等，2020)；而 Abbv-151 的結合表位包括 GARP-TGFβ1 複合物中的 GARP 和 TGFβ1，不與單獨的 GARP 或 TGFβ1 結合 (Streel 等，2020)。Ab6 和 Abbv-151 的序列如下：

>Ab6 抗體重鏈序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSFSMDWVRQAPGKGLEWV
SYISPSADTIYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGV
LDYGDMLMPWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO : 60)

>Ab6 抗體輕鏈序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQADNHPPWTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(SEQ ID NO : 61)

>Abbv-151 抗體重鏈序列：

QVQLVQPGAIEVRKPGASVKVSCKASGYRFTSYIDWVRQAPGQGLEW
MGRIDPEDAGTKYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYVELSSLRSEDVAVYYCAR
YEWETVVVGDLMEYEWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD

TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

(SEQ ID NO : 62)

>Abbv-151 抗體輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISSYLAWYQQKPGQAPKILIYG
ASRLKKTGVPSRFSGSGSGTSFTLTISSELPEDAATYYCQQYASVPVTFGQGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

(SEQ ID NO : 63)

【0319】 用 Biacore T200 (GE Healthcare)按照實施例 4 的方法測定幾個親和力成熟單株抗體與人和小鼠 GARP-TGFβ1 複合物的親和力。親和力測定結果參見表 11 和 12。

【0320】 表 11. H27 親和力成熟抗體的親和力數據

抗體	抗原	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
H27	人 GARP-TGFβ1 複合物	3.61E+05	9.57E-04	2.65E-09
SL2-2		3.87E+05	5.24E-05	1.35E-10
SL2-22		3.79E+05	6.08E-05	1.61E-10
SL2-12		3.20E+05	8.51E-05	2.66E-10
SL2-19		1.92E+05	6.95E-05	3.62E-10
SL2-9		1.80E+05	8.54E-05	4.75E-10

【0321】 表 12. SL2-22 的親和力數據

抗體	抗原	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Abbv151	人 GARP-TGFβ1 複合物	1.54E+05	1.51E-04	9.80E-10
Ab6		4.17E+05	1.38E-04	3.32E-10
SL2-22		3.75E+05	9.50E-05	2.54E-10
Abbv151	鼠 GARP-TGFβ1 複合物	/	/	/
Ab6		4.69E+05	1.06E-04	2.26E-10
SL2-22		3.89E+05	8.86E-05	2.28E-10

實施例 7. TGFβ1 單株抗體體外抑制 GARP-TGFβ1 複合物的功能

【0322】 將 2×10^6 個 LN229 細胞(Procell, CL-0578)傳至 T75 培養瓶(Nunc)中，24 h 後利用 293fectin™ (Invitrogen)轉染試劑單轉染人或小鼠的原 TGFβ1、或共轉染人或小鼠的原 TGFβ1 和 GARP 或 LRRC33 質粒。24 h 後，將細胞按每孔 1×10^4 個傳至白色不透明 96 孔細胞培養板(PerkinElmer)中。24 h 後，吸出培養基，加入重新懸浮於 DMEM + 0.5% BSA 中的 HepG2 CAGA12-luc 螢光素酶報導細胞，同時加入倍比稀釋的 H27、H27 親和力成熟抗體以及對照抗體 Ab6。混合培養 20 h 後，加入 ONE-Glo™螢光素酶試劑，孵育 5 min 後，在多功能酶標儀(SpectraMax M5)上讀取化學發光值。溶媒處理組的螢光素酶活性值標準化到 1，相對活性=抗體處理組螢光素酶÷溶媒對照組。使用 Prism 9 藉由非線性擬合、三參數對數抑制劑對反應模型作圖。

【0323】 結果如圖 1A 和圖 1B 顯示，親和力成熟後的 SL2-2、SL2-9、SL2-12、SL2-19 及 SL2-22 抑制原 TGFβ1 及 TGFβ1 各個複合物的活性均高於母本 H27。SL2-2、SL2-9、SL2-12、SL2-19 及 SL2-22 在抑制人原 TGFβ1、GARP-TGFβ1 複合物和鼠 GARP-TGFβ1 複合物活性上與陽性對照 Ab6 相當，在抑制人 LRRC33-TGFβ1 複合物活性上優於 Ab6。

實施例 8. TGFβ1 單株抗體 SL2-22 與表達不同 TGFβ 複合物的細胞結合實驗

【0324】 將 HEK293E 細胞配製成 1×10^6 個/mL，取 5 mL 放入 50 mL 培養管中，用 293fectin™ 試劑轉染表 13 中質粒。48 h 後，將細胞用 1 x PBS 洗 2 次，按每孔 1×10^5 個放入 96 孔圓底細胞培養板(Nunc)中。加入 100 μL 1 x PBS 配製的 10 nM 抗體或對照抗體，室溫染色 1 h，1 x PBS 洗 3 次後，加入 FITC 標記的抗人 Fc 抗體 100 μL，室溫染色 30 min。染色結束，1 x PBS 洗 3 次。加入 7-AAD 孵育 5 min，1 x PBS 洗 3 次後，流式細胞儀檢測。藉由 Flowjo 分析活細胞中 FITC 陽性的細胞數，計算 FITC 陽性的細胞數占活細胞總數的百分比，並作圖。

【0325】 表 13. 質粒結構

質粒名稱	結構
對照質粒 (Control plasmids)	pcDNA3.1
TGFβ1	hTGFβ1 表達質粒表達人 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000019.10)
TGFβ2	hTGFβ2 表達質粒表達人 TGFβ2 序列(Genbank Accession NO. NC_000001.11)
TGFβ3	hTGFβ3 表達質粒表達人 TGFβ3 序列(Genbank Accession NO. NC_000014.9)
TGFβ1-GARP 複合物	hTGFβ1 表達質粒表達人 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000019.10) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
TGFβ2-GARP 複合物	hTGFβ2 表達質粒表達人 TGFβ2 序列(Genbank Accession NO. NC_000001.11) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
TGFβ3-GARP 複合物	hTGFβ3 表達質粒表達人 TGFβ3 序列(Genbank Accession NO. NC_000014.9) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
mTGFβ1	mTGFβ1 表達質粒表達小鼠 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7)
mTGFβ1-mGARP 複合物	mTGFβ1 表達質粒表達小鼠 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7) mGARP 表達質粒表達小鼠 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7)

【0326】結果如圖 2 所示，SL2-22 和 Ab6 均與人和鼠 TGF β 1（圖 2 中分別對應 TGF β 1 和 mTGF β 1）、GARP-TGF β 1 複合物(圖 2 中分別對應 TGF β 1+GARP，mTGF β 1+ mGARP)結合，並且不結合 TGF β 2、GARP-TGF β 2 複合物(圖 2 中對應為 TGF β 2+GARP)，不同的是 Ab6 與人 TGF β 3、GARP-TGF β 3 複合物(圖 2 中對應 TGF β 3+GARP)也有一定結合，而 SL2-22 只特異結合 TGF β 1 複合物。

實施例 9. TGF β 1 抗體的表位競爭研究

【0327】本實施例的陰性對照為 HBS-EP，陽性對照為 Ab6 和 Abbv-151。

【0328】用 Biacore T200(GE Healthcare)研究抗人 TGF β 1 抗體 SL2-22 與陽性對照抗體與人 GARP-TGF β 1 複合物的表位競爭。

【0329】使用胺基偶聯試劑盒(Cat No. BR-1000-50, GE)和 His 捕獲試劑盒(Cat No. 28-9950-56, GE)根據試劑盒說明書對 CM5 傳感芯片(Cat. 29-1049-88, GE)進行抗 His 標籤抗體的偶聯，使表面響應值達到約 10000RU，之後用乙醇胺封閉後待用。

【0330】表位競爭研究步驟(樣本使用雙模式)如下(抗體兩兩循環配對)：

- 1) 抗原捕獲：人 GARP-TGF β 1 複合物
- 2) 第一個抗體：濃度 100 μ g/ml，流速 50 μ L/min，60 秒，HBS-EP 緩衝液做對照
- 3) 第二個抗體：濃度 100 μ g/ml，流速 50 μ L/min，60 秒，HBS-EP 緩衝液做對照

4) 對傳感圖進行分析，SL2-22 與 Ab6 對人 GARP-TGFβ1 複合物的結合表位有部分競爭，SL2-22 與 Abbv151 對人 GARP-TGFβ1 複合物的結合表位完全不競爭(表 14)。

【0331】 表 14. SL2-22 與陽性抗體 Ab6、Abbv151 表位競爭的測定

	SL2-22	Ab6	Abbv151
SL2-22		部分競爭	×
Ab6	部分競爭		×
Abbv151	×	×	

(註釋：“×”表示完全不競爭)

實施例 10. TGFβ1 單株抗體 SL2-22 在小鼠 EMT-6 模型中抑制腫瘤生長

【0332】 為檢測 SL2-22 體內腫瘤抑制活性，將 BALB/c 小鼠(雌性，6 週齡，購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司)適應性飼養 1 週，實驗當天編號稱重。收集處於對數生長期的小鼠乳腺癌細胞 EMT-6(Procell，CL-0573)，用 PBS 重新懸浮，以 5×10^6 個/mL 濃度，0.1 mL/隻體積接種於 BALB/c 小鼠的右側肋部皮下。接種後第 3 d，當平均腫瘤體積達到約 60 mm³ 時，挑選個體腫瘤體積適中的小鼠，按照表 15 所示進行隨機分組。mIgG2a-FcS 為去除 ADCC 效應的帶有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a Fc，作為同種型對照；RMP1-14-mIgG2a-FcS 為抗 PD1 抗體 RMP1-14 的可變區(WO2018223182A1 中除去信號肽的序列 285(重鏈可變區)和 286(輕鏈可變區)；WO2018223182A1 藉由引用全文併入本揭露)與去除 ADCC 效應的帶有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a 重鏈恆定區/鼠 kappa 輕鏈恆定區融合在一起的抗體；SL2-22-mIgG2a-FcS 為 SL2-22 的可變區與去除 ADCC

效應的帶有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a 重鏈恆定區/鼠 kappa 輕鏈恆定區融合在一起的抗體，序列如下：

>SL2-22-mIgG2a-FcS 抗體重鏈：

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVD
SSGGYWYFDLWGRGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK
GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCN
VAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAEGAPSVFIFPPKIKDVL MISL
SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALP
IQHQDWMSGKEFKCKVNNKQLPSSIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMT
KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKL
RVEKKNWVERN SYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

(SEQ ID NO：82)

>SL2-22-mIgG2a-FcS 抗體輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSI SDYLNWYQQKPGKAPKLLIYT
ASYLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKL
EIKRADAAPT VSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDG SERQN
GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF
NRNEC

(SEQ ID NO：83)

【0333】 分組當天開始給藥，按照相同莫耳劑量，給藥頻率為一週兩次，共給藥 7 次，給藥方式為腹腔注射。每週測量 2 次小鼠體重以及腫瘤體積，腫瘤體積計算公式為 $TV=L_{長} \times L_{短}^2/2$ 。各組腫瘤體積用平均值±標準差表示，使用

Two-way ANOVA 進行統計分析，並計算腫瘤抑制率(%TGI)，計算公式為
$$\%TGI=[1-(T-T_0)/(C-C_0)] \times 100\%$$
。

【0334】結果如圖 3A、3B、表 15 所示，SL2-22-mIgG2a-FcS 與抗 PD-1 抗體 RMP1-14-mIgG2a-FcS 聯用相比於 RMP1-14-mIgG2a-FcS 單用組顯著抑制小鼠 EMT-6 腫瘤生長($p = 0.0127$, Two-way ANOVA)，並延長動物生存期($p = 0.0323$, Log-rank (Mantel-Cox) test)。在治療過程中，小鼠耐受良好，沒有出現明顯的體重下降(圖 3C)。

【0335】表 15. SL2-22 在 EMT-6 模型上的給藥方案、抑瘤效果和中位生存期

分組	動物數量 (隻)	給藥劑量 (mg/kg)	%TGI (第 28 天)	中位生存期 (天)
mIgG2a-FcS	12	3.5	—	22.5
RMP1-14-mIgG2a-FcS	12	10	15.98	24
RMP1-14-mIgG2a-FcS + SL2-22-mIgG2a-FcS	12	10 + 10	56.60	40

註釋：mIgG2a-FcS、RMP1-14-mIgG2a-FcS 和 SL2-22-mIgG2a-FcS 給藥莫耳濃度相同，約為 68 $\mu\text{mol/kg}$ 。

實施例 11. TGFβ1 抗體 SL2-22 在小鼠 CT26 模型中抑制腫瘤生長

【0336】為檢測 SL2-22 體內腫瘤抑制活性，將 BALB/c 小鼠(雌性，6 週齡，購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司)適應性飼養 1 週，實驗當天編號稱重。收集處於對數生長期的小鼠結腸癌細胞 CT26(國家生物醫學實驗細胞資源庫，1101MOU-PUMC000275)，用 PBS 重新懸浮，以 3×10^6 個/mL 濃度，0.1 mL/隻體積接種於 BALB/c 小鼠的右側肋部皮下。接種後第 8-9 d，當平均腫瘤體積達到約 60 mm^3 時，挑選個體腫瘤體積適中的小鼠，按照表 16 所示進行隨機

分組。分組當天開始給藥，按照相同莫耳劑量，給藥頻率為一週兩次，共給藥 6 次，給藥方式為腹腔注射。每週測量 2 次小鼠體重以及腫瘤體積，腫瘤體積計算公式為 $TV=L_{長} \times L_{短}^2/2$ 。各組腫瘤體積用平均值±標準差表示，並計算腫瘤抑制率(%TGI)，計算公式為 $\%TGI=[1-(T-T_0)/(C-C_0)] \times 100\%$ 。

【0337】 結果如圖 4A、4B、表 16 所示，SL2-22-mIgG2a-FcS 與抗 PD-1 抗體 RMP1-14-mIgG2a-FcS 聯用能夠抑制小鼠 CT26 腫瘤生長，並延長動物生存期。在治療過程中，小鼠耐受良好，沒有出現明顯的體重下降(圖 4C)。

【0338】 表 16. SL2-22 在 CT26 模型上的給藥方案、抑瘤效果和中位生存期

分組	動物數量 (隻)	給藥劑量 (mg/kg)	%TGI (第 28 天)	中位生存期 (天)
mIgG2a-FcS	10	3.5	—	22
RMP1-14-mIgG2a-FcS	10	10	33.96	30
RMP1-14-mIgG2a-FcS + SL2-22-mIgG2a-FcS	10	10 + 10	48.55	37

註釋：mIgG2a-FcS、RMP1-14-mIgG2a-FcS 和 SL2-22-mIgG2a-FcS 給藥莫耳濃度相同，約為 68 μmol/kg

實施例 12. TGFβ1 單株抗體 SL2-22 在小鼠特發性纖維化模型中抑制纖維化進程

【0339】 為檢測 TGFβ1 抗體 SL2-22 體內抑制纖維化進程，使用 C57BL/6J 小鼠，雄性，8 週齡，購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司，適應性飼養 1 週，實驗當天編號稱重。造模當天編號稱重，按照體重分佈隨機分組，每組 15 隻，具體分組見下表 17。實驗第 1 天按照體重，腹腔注射給予抗體藥物或溶媒對照，2 小時後使用平頭針經氣管滴注博萊黴素，以 2U/kg 的劑量，每隻動物緩

慢滴注約 50 μL。然後按照上述組別，每週給藥 2 次，共給藥 3 週。實驗第 22 天分別採集支氣管肺泡灌洗液和肺組織，分析免疫細胞浸潤程度、肺組織羥脯胺酸水平，以及 Masson 染色分析。

【0340】 表 17. 實驗分組及給藥情況

分組	造模類型	給藥類型	動物數量(隻)	給藥劑量(mg/kg)
假手術組	PBS	PBS	10	/
造模組	博萊黴素	PBS	15	/
給藥組	博萊黴素	SL2-22-mIgG2a-FcS	15	15 mg/kg

【0341】 SL2-22-mIgG2a-Fc 給藥組顯著改善動物整體體重和存活率(圖 5A 和 5B)，降低肺組織羥脯胺酸水平，相比造模組降低 40.44%(圖 5C)；同時顯著降低博萊黴素造模後的肺內膠原沉積和纖維化水平，相比造模組降低 46.51%(圖 5D 和 5E)。

實施例 13.抗人和小鼠 GARP-TGFβ1 的單域抗體(VHH)的篩選和製備

【0342】 1. 駱駝免疫和文庫構建

用人 GARP/TGFβ1 蛋白(由 SEQ ID NO：5 和 6 所示的蛋白共表達、純化獲得的蛋白複合物)作為抗原免疫一頭雙峰駝。將弗氏完全佐劑與抗原以 1：1 體積混合後，每兩週對駱駝進行皮下多點免疫。第一次免疫劑量為 200 μg 蛋白，隨後四次免疫劑量為 100 μg 蛋白/次，共五次免疫，然後用人 GARP/TGFβ1 蛋白測定效價。效價合格時，採集駱駝外周血，分離淋巴細胞，Trizol 裂解細胞，抽提 RNA，逆轉錄得到 cDNA，構建噬菌體文庫。

【0343】 2. 單域抗體(VHH)的篩選

用 20 μg 的生物素化的人 GARP/TGFβ1 蛋白結合 100 μL Dynabeads™ M-280 鏈黴親和素，37 °C 放置 1h 後用 2%脫脂奶室溫封閉 1 h，加入前述噬菌體

文庫，在室溫下作用 1h。用 PBST(含有 0.05% Tween-20 的 PBS)洗 9 遍，去除不結合的噬菌體。用 1mg/mL 的胰蛋白酶將與人 GARP/TGFβ1 蛋白特異性結合的噬菌體沖提，並感染處於對數期生長的大腸桿菌 TG1，產生並純化獲得第一輪陽性噬菌體。基於第一輪篩到的陽性噬菌體，在第二輪篩選中獲得與小鼠 GARP-TGFβ1 複合物蛋白也具有高親和力的單域抗體(VHH)。

【0344】 從篩選富集的陽性株中挑取 96 個單株菌落包裝成噬菌體單鏈抗體，用於噬菌體 ELISA 測試。ELISA 板上分別包被 2 μg/mL 的人 GARP-TGFβ1 複合物蛋白，加入封閉液稀釋的噬菌體上清，用抗 M13 HRP 標記的抗體檢測。對 ELISA 結合測試結果中 OD450 值/背景值>5 的株測序，獲得序列。以下示出其中的 C19-VHH 序列。

>C19-VHH

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRI
ASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLKPEDTAMYYCKTEAVKYS
GNWCVAAPGFAYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO：84)

【0345】 SEQ ID NO:84 中，順序為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，序列中斜體為 FR 序列，下劃線分別為 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列。本揭露提供的抗 GARP-TGFβ1 單域抗體的編號規則均為 Kabat。

【0346】 表 18. C19 VHH 的 CDR 序列

CDR1	EYDMS (SEQ ID NO：85)
CDR2	RIASDGRTSYVDSVKG (SEQ ID NO：86)
CDR3	EAVKYSGNWCVAAPGFAY (SEQ ID NO：87)

【0347】 3. 完整抗體的製備

將 C19-VHH 序列與如下人 IgG4-Fc(CH2-CH3，含有 S228P)片段融合，獲得 C19。

>hIgG4-Fc(S228P)

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO : 88)

>C19

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLKPEDTAMYYCKTEAVKYSIGNWCVAAPGFAYWGQGTQVTVSSESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO : 89)

【0348】 將 C19 序列選殖進哺乳動物表達載體 pTT5，轉染 HEK293E 或 ExpiCHO(ThermoFisher，A29127)細胞，轉染後 5 天(HEK293E 細胞，37 °C)或 10-12 天(ExpiCHO 細胞，32 °C)於 4000 rpm 離心 20 min 收穫細胞培養上清，並用 0.45 μM 濾器過濾。接著用 MabSelectSure LX 管柱(GE Healthcare)進行第一步親和純化。將培養液上清流過 PBS 平衡的 MabSelectSure LX 管柱，經 PBS 洗滌

後，用 pH 3.0 的 0.1 M Glycine 酸性沖提液沖提目的蛋白後用 1 M Tris-HCl(pH 8.0)中和，最後用 HiTrap Q HP 離子管柱精細純化。經檢測，獲得目的抗體。

【0349】藉由 SPR 和細胞功能實驗發現 C19 有較好的抑制功能，並且和人和小鼠 GARP-TGFβ1 複合物都有很好的結合。

實施例 14. 抗 GARP-TGFβ1 單域抗體的人源化改造

【0350】藉由對選定的特異性 TGFβ1 單域抗體 C19 進行三維結構同源建模，結合與 V-base 人種系序列數據庫和 IMGT 人類抗體重鏈可變區種系基因數據庫進行比對的結果，挑選與 C19 序列同源性高的重鏈可變區種系基因 IGHV3-23 作為 FR1、FR2、FR3 的模板，用 IGJH4 作為 FR4 的模板，將駱駝來源單域抗體的 CDR 移植到相應的人源模板中，形成次序為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 的可變區序列。為保留人源化後單域抗體原有活性，在框架區進行一系列回復突變。人源化的 VHH 框架區包含選自以下的至少一種胺基酸突變：23T、29Y、30C、37Y、44E、45R、47F、71Q、74A、75R、78G、81E、93K 和 94T。上述胺基酸位置根據 Kabat 編碼。

【0351】獲得的人源化序列如下，CDR 區用下劃線表示，編碼規則為 Kabat 編碼：

> C19-hu3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREEV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEA
VKYSGNWCVAAPGFAYWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO : 90)

> C19-hu7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAV
KYSGNWCVAAPGFAYWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO : 91)

> C19-hu8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAV
KYSGNWCVAAPGFAYWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO : 92)

【0352】 使用實施例 2 中的方法構建人源化單域抗體 VHH 與 hIgG4 的 Fc 區融合的全抗體序列。獲得的人源化完整抗體序列如下：

>C19-3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEA
VKYSGNWCVAAPGFAYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

(SEQ ID NO : 93)

>C19-7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAV

KYSGNWCVAAPGFAYWGQGT¹LVTVSSEESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO : 94)

>C19-8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAV
KYSGNWCVAAPGFAYWGQGT¹LVTVSSEESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

(SEQ ID NO : 95)

實施例 15. 抗 GARP-TGFβ1 單域抗體與 GARP-TGFβ1 複合物的親和力測定

【0353】 本實施例的陰性對照為 HBS-EP(10 mM HEPES , 150 mM NaCl , 3 mM EDTA , 0.005% P20 , pH7.4) 。 陽性對照為 Abbv-151(Abbvie , US10793627B2) 。 其序列如下：

>Abbv-151 抗體重鏈：

QVQLVQPGA¹EV²VRKPGASVKV³SCKASGYRFTSY⁴YIDWVRQAPGQGLEW
MGRIDPEDAGTKYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYVELSSLRSED⁵TAVYYCAR

YEWETVVVGDLMEYEYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

(SEQ ID NO : 62)

>Abbv-151 抗體輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISSYLAWYQQKPGQAPKILYIG
ASRLKGTGVPSTRFSGSGSGTSFTLTISSELPEDAATYYCQQYASVPVTFGQGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

(SEQ ID NO : 63)

【0354】藉由 Biacore T200(GE Healthcare)儀器測定 C19 及其人源化抗體、陽性對照抗體 Abbv-151 與人 GARP-TGFβ1 複合物(由 SEQ ID NO : 5 和 6 所示序列的蛋白複合形成)或小鼠 GARP-TGFβ1 複合物(由 SEQ ID NO : 8 和 9 所示序列的蛋白複合形成)的親和力。使用芯片 Series S sensor chip Protein A(GE Healthcare, 29127556)將待檢測抗體捕獲至芯片表面，然後於芯片表面流過不同濃度的人或小鼠 GARP-TGFβ1 複合物，實時檢測反應信號從而獲得結合解離曲線，藉由擬合獲得結合力常數。實驗使用溶液為 HBS-EP 溶液。每個實驗循環結束時，用 pH 1.5 Glycine(GE Healthcare, BR-1003-54)溶液將芯片再生。抗體的親

和力結果如表 19 所示。結果顯示，本揭露篩選獲得的抗體 C19、C19-3、C19-7 和 C19-8 與人 GARP-TGFβ1 複合物的親和力與陽性對照 Abbv-151 相當，不同的是它們與小鼠 GARP-TGFβ1 複合物也有一定結合。

【0355】 表 19. C19 和 C19 人源化抗體與人或小鼠 GARP/TGFβ1 的親和力測定

抗體名稱	抗原	$k_a(1/Ms)$	$k_d(1/s)$	$K_D(M)$
C19	人 GARP-TGFβ1 複合物	7.38E+04	1.57E-04	2.12E-09
C19-3	人 GARP-TGFβ1 複合物	3.08E+04	1.45E-04	4.69E-09
C19-7	人 GARP-TGFβ1 複合物	4.12E+04	1.01E-04	2.46E-09
C19-8	人 GARP-TGFβ1 複合物	4.48E+04	1.52E-04	3.39E-09
Abbv151	人 GARP-TGFβ1 複合物	6.45E+05	2.83E-03	4.39E-09
C19	小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	5.00E+04	5.07E-04	1.01E-08
C19-3	小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	1.40E+04	6.25E-04	4.46E-08
C19-7	小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	2.48E+04	6.10E-04	2.46E-08
C19-8	小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	2.38E+04	6.67E-04	2.80E-08
Abbv151	小鼠 GARP-TGFβ1 複合物	/	/	/

(註釋：“/”表示沒有結合)

實施例 16. 抗 GARP/TGFβ1 單域抗體體外抑制 GARP/TGFβ1 功能

【0356】 將 2×10^6 個 LN229 細胞(Procell, CL-0578)傳至 T75 培養瓶(Nunc)中，24 h 後利用 293fectin™ (Invitrogen)轉染試劑單轉染人或小鼠的原 TGFβ1、或共轉染人和小鼠的原 TGFβ1 和 GARP 質粒。24 h 後，將細胞按每孔 1×10^4 個傳至白色不透明 96 孔細胞培養板(PerkinElmer)中。24 h 後，吸出培養基，加入重新懸浮於 DMEM + 0.5% BSA 中的 HepG2 CAGA12-luc 螢光素酶報導細胞，同時加入倍比稀釋的 C19、C19 人源化抗體以及對照抗體 Abbv-151。混合培養 20 h 後，加入 ONE-Glo™螢光素酶試劑，孵育 5 min 後，在多功能酶標儀(SpectraMax M5)上讀取化學發光值。溶媒處理組的螢光素酶活性值標準化到 1，

相對活性=抗體處理組螢光素酶÷溶媒對照組。使用 Prism 9 藉由非線性擬合、三參數對數抑制劑對反應模型作圖。

【0357】結果如圖 6A 和圖 6B 顯示，C19、C19-3、C19-7 和 C19-8 在抑制人 GARP-TGFβ1 複合物活性上與陽性對照 Abbv-151 相當，不同的是它們也抑制小鼠 GARP-TGFβ1 複合物。

實施例 17. 抗 GARP-TGFβ1 單域抗體 C19-8 與表達 GARP-TGFβ1 的細胞結合實驗

【0358】將 HEK293E 細胞配製成 1×10^6 個/mL，取 5 mL 放入 50 mL 培養管中，用 293fectin™ 試劑轉染表 20 中質粒。48 h 後，將細胞用 1×PBS 洗 2 次，按每孔 1×10^5 個放入 96 孔圓底細胞培養板(Nunc)中。加入 100 μL 1×PBS 配製的 10 nM 抗體或對照抗體，室溫染色 1 h，1×PBS 洗 3 次後，加入 FITC 標記的抗人 Fc 抗體 100 μL，室溫染色 30 min。染色結束，1×PBS 洗 3 次。加入 7-AAD 孵育 5 min，1×PBS 洗 3 次後，流式細胞儀檢測。藉由 Flowjo 分析活細胞中 FITC 陽性的細胞數，計算 FITC 陽性的細胞數占活細胞總數的百分比，並作圖。

【0359】 表 20. 質粒結構

質粒名稱	結構
對照質粒 (Control plasmids)	pcDNA3.1
TGFβ1	hTGFβ1 表達質粒表達人 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000019.10)
TGFβ2	hTGFβ2 表達質粒表達人 TGFβ2 序列(Genbank Accession NO. NC_000001.11)
TGFβ3	hTGFβ3 表達質粒表達人 TGFβ3 序列(Genbank Accession NO. NC_000014.9)
TGFβ1-GARP 複合物	hTGFβ1 表達質粒表達人 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000019.10) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
TGFβ2-GARP 複合物	hTGFβ2 表達質粒表達人 TGFβ2 序列(Genbank Accession NO. NC_000001.11) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
TGFβ3-GARP 複合物	hTGFβ3 表達質粒表達人 TGFβ3 序列(Genbank Accession NO. NC_000014.9) GARP 表達質粒表達人 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000011.10)
mTGFβ1	mTGFβ1 表達質粒表達小鼠 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7)
mTGFβ1-mGARP 複合物	mTGFβ1 表達質粒表達小鼠 TGFβ1 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7) mGARP 表達質粒表達小鼠 GARP 序列(Genbank Accession NO. NC_000073.7)

【0360】 結果如圖 7 所示， C19-8 和 Abbv-151 均與人 GARP-TGFβ1 複合物(對應圖 7 中 TGFβ1+GARP)結合，不同的是 C19-8 與小鼠 GARP-TGFβ1 複合物(對應圖 7 中 mTGFβ1+mGARP)也有一定結合。另外，C19-8 和 Abbv-151 均不與 TGFβ2 複合物(TGFβ2+GARP)和 TGFβ3 複合物(TGFβ3+GARP)結合。

實施例 18. 抗 GARP/TGFβ1 單域抗體 C19-8 與 Ab6 和 Abbv-151 的表位競爭研究

【0361】 本實施例的陰性對照為 HBS-EP，陽性對照為 Ab6(Scholar rock, WO2020014460A1，全文引入本揭露)和 Abbv-151。Ab6 與 GARP-TGFβ1 複合物、

LRRC33-TGFβ1 複合物、LTBP1-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物都結合，結合表位完全在 TGFβ1 上(Martin 等，2020);而 Abbv-151 的結合表位包括 GARP-TGFβ1 複合物中的 GARP 和 TGFβ1，不與單獨的 GARP 或 TGFβ1 結合(Streel 等，2020)。Ab6 的序列如下：

>Ab6 抗體重鏈：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSFSMDWVRQAPGKGLEWV
SYISPSADTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGV
LDYGDMLMPWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO : 60)

>Ab6 抗體輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSQLQPEDIATYYCQQADNHPPWTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(SEQ ID NO : 61)

【0362】藉由 Biacore T200(GE Healthcare)儀器測定 C19-8 及陽性抗體 Abbv-151、Ab6 與人 GARP/TGFβ1 的表位競爭。使用芯片 Series S sensor chip

CM5(GE Healthacare , Br100530)偶聯抗組胺酸標籤抗體，所用試劑盒為 His 捕獲試劑盒(GE Healthcare , 28-9950-56)。將抗原蛋白人 GARP-TGFβ1 複合物捕獲至芯片表面，然後於芯片表面依次流過相同濃度(500 nM)的抗體，按表 21 組合進行，1st 抗體為第一個流過的抗體，2nd 抗體為第二個流過的抗體。

【0363】 表 21. 抗體組合

1 st 抗體	2 nd 抗體
C19-8	C19-8
Ab6	C19-8
Abbv-151	C19-8
HBS-EP	C19-8
C19-8	Ab6
Ab6	Ab6
Abbv-151	Ab6
HBS-EP	Ab6
C19-8	Abbv-151
Ab6	Abbv-151
Abbv-151	Abbv-151
HBS-EP	Abbv-151

【0364】 利用 Biacore 儀器實時檢測反應信號從而獲得表位競爭曲線。實驗使用溶液為 HBS-EP 溶液。每個實驗循環結束時，用 pH 1.5 Glycine(GE Healthcare , BR-1003-54)溶液將芯片再生。抗體的表位競爭測定結果如表 22 所示。

【0365】 結果顯示，C19-8 與 Ab6 完全競爭，與 Abbv-151 完全不競爭。綜合前述的體外抑制和細胞結合實驗表明，C19-8 是一個與 Abbv-151 一樣只抑制 GARP-TGFβ1 複合物，但結合表位不同的抗體。

【0366】 表 22. C19-8 與陽性抗體 Abbv-151、Ab6 表位競爭的測定

	C19-8	Ab6	Abbv151
C19-8		√	×
Ab6	√		×
Abbv151	×	×	

(註釋：“√”表示完全競爭；“×”表示完全不競爭)

實施例 19. 抗 GARP-TGFβ1 單域抗體 C19-8 在小鼠 EMT-6 模型中抑瘤生長

【0367】 為檢測 C19-8 體內腫瘤抑制活性，將 BALB/c 小鼠(雌性，6 週齡，購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司)適應性飼養 1 週，實驗當天編號稱重。收集處於對數生長期的小鼠乳腺癌細胞 EMT-6(Procell，CL-0573)，用 PBS 重新懸浮，以 5×10^6 個/mL 濃度，0.1 mL/隻體積接種於 BALB/c 小鼠的右側肋部皮下。接種後第 3 d，當平均腫瘤體積達到約 60 mm^3 時，挑選個體腫瘤體積適中的小鼠，按照表 23 所示進行隨機分組。

【0368】 其中，陽性藥 M7824 為 PD-L1/TGFβ-trap(Merck KGaA，WO2018029367A1(藉由引用全文併入本揭露)中的序列 3(重鏈)和序列 1(輕鏈))；mIgG2a-FcS 為 去 除 ADCC 效 應 的 帶 有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a Fc，這裡作為同種型對照；RMP1-14-mIgG2a-FcS 為 anti-PD1 抗體 RMP1-14 的可變區(WO2018223182A1(藉由引用全文併入本揭露)中除去信號肽的序列 285(重鏈可變區)和 286(輕鏈可變區))與去除 ADCC 效應的帶有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a 重鏈恆定區/鼠 kappa 輕鏈恆定區融合在一起的抗體；C19-8-mIgG2a-FcS

為 C19-8 的可變區與去除 ADCC 效應的帶有 L234A/L235E/G237A/D327Q/A330S/P331S 的 mIgG2a 重鏈 Fc 融合在一起的抗體，序列如下：

>C19-8-mIgG2a-FcS：

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFV
SRIASDGRTSYVDSVKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAV
KYSGNWCVAAPGFAYWGQGT^{LVTVSS}PTIKPCPPCKCPAPNAEGAPSVFIFPP
KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW^{FVNN}VEVHTAQTQTHREDYN
STLRVVSALPIQH^{QDWMSGKEFKCKVNN}KQLPSS^{SIERTISKPKG}SVRAPQVY
VLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS
DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

(SEQ ID NO：106)

【0369】 分組當天開始給藥，按照相同莫耳劑量，給藥頻率為一週兩次，共給藥 7 次，給藥方式為腹腔注射。每週測量 2 次小鼠體重以及腫瘤體積，腫瘤體積計算公式為 $TV=L_{長} \times L_{短}^2/2$ 。各組腫瘤體積用平均值±標準差表示，使用 Two-way ANOVA 進行統計分析，並計算腫瘤抑制率(%TGI)，計算公式為 $\%TGI=[1-(T-T_0)/(C-C_0)] \times 100\%$ 。

【0370】 結果如圖 8A、8B 示，C19-8-mIgG2a-FcS 與抗 PD-1 抗體 RMP1-14-mIgG2a-FcS 聯用相比於 RMP1-14-mIgG2a-FcS 單用組顯著抑制小鼠 EMT-6 腫瘤生長($p = 0.0017$, Two-way ANOVA)，並延長動物生存期($p = 0.0157$, Log-rank (Mantel-Cox) test)。在治療過程中，小鼠耐受良好，沒有出現明顯的體重下降(圖 8C)。

【0371】 表 23. C19-8 在 EMT-6 模型上的給藥方案、抑瘤效果和中位生存期

分組	動物數量 (隻)	給藥劑量 (mg/kg)	%TGI (第 28 天)	中位生存期 (天)
mIgG2a-FcS	10	3.5	—	21
RMP1-14-mIgG2a-FcS	10	10	2.88	18
RMP1-14-mIgG2a-FcS + C19-8-mIgG2a-FcS	10	10 + 5.5	60.60	47
M7824	10	12	23.56	29

註釋：mIgG2a-FcS、RMP1-14-mIgG2a-FcS、C19-8-mIgG2a-FcS 和 M7824 給藥莫耳濃度相同，約為 68 μmol/kg。

實施例 9. 抗 GARP-TGFβ1 單域抗體 C19-8 在小鼠 CT26 模型中抑瘤生長

【0372】 為檢測 C19-8 體內腫瘤抑制活性，將 BALB/c 小鼠(雌性，6 週齡，北京維通利華實驗動物技術有限公司)適應性飼養 1 週，實驗當天編號稱重。收集處於對數生長期的小鼠結腸癌細胞 CT26(國家生物醫學實驗細胞資源庫，1101MOU-PUMC000275)，用 PBS 重新懸浮，以 3×10⁶個/mL 濃度，0.1 mL/隻體積接種於 BALB/c 小鼠的右側肋部皮下。接種後第 8-9 d，當平均腫瘤體積達到約 60 mm³時，挑選個體腫瘤體積適中的小鼠，按照表 24 所示進行隨機分組。分組當天開始給藥，按照相同莫耳劑量，給藥頻率為一週兩次，共給藥 6 次，給藥方式為腹腔注射。每週測量 2 次小鼠體重以及腫瘤體積，腫瘤體積計算公式為 TV=L_長× L_短²/2。各組腫瘤體積用平均值±標準差表示，並計算腫瘤抑制率(%TGI)，計算公式為%TGI=[1-(T-T0)/(C-C0)]×100%。

【0373】 結果如圖 9A、9B 所示，C19-8-mIgG2a-FcS 與抗 PD-1 抗體 RMP1-14-mIgG2a-FcS 聯用能夠抑制小鼠 CT26 腫瘤生長，並延長動物生存期。在治療過程中，小鼠耐受良好，沒有出現明顯的體重下降(圖 9C)。

【0374】 表 24. C19-8 在 CT26 模型上的給藥方案、抑瘤效果和中位生存期

分組	動物數量 (隻)	給藥劑量 (mg/kg)	%TGI (第 28 天)	中位生存期 (天)
mIgG2a-FcS	14	3.5	—	24
RMP1-14-mIgG2a-FcS	14	10	31.29	31.5
RMP1-14-mIgG2a-FcS + C19-8-mIgG2a-FcS	14	10 + 5.5	49.26	37.5

註釋：mIgG2a-FcS、RMP1-14-mIgG2a-FcS 和 C19-8-mIgG2a-FcS 給藥莫耳濃度相同，約為 68 μmol/kg

【0375】 雖然以上描述了本揭露的具體實施方案，但是本領域的具有通常知識者應當理解，這些僅是舉例說明，在不背離本揭露的原理和實質的前提下，可以對這些實施方案做出多種變更或修改。因此，本揭露的保護範圍由所附申請專利範圍限定。

【符號說明】 無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="910205中文序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-03-06">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>113100928</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2024-01-09</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>723161CPCT</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>202310037692.6</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-01-09</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">大陸商北京拓界生物醫藥科技有限公司
</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>BEIJING TUO JIE BIOPHARMACEUTICAL CO.
LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">曹, 保華</InventorName>
  <InventorNameLatin>CAO, BAOHUA</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">TGF β1結合分子、GARP-TGF β1結合分子及其醫藥用
途</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">TGF β1 BINDING MOLECULES、GARP-TGF β1
BINDING MOLECULES AND THEIR PHARMACEUTICAL USES</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>126</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>390</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..390</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q1">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPPSGLRLLLLLLPLLWLLVLTGPRPAAGLSTCKTIDMELVKKRKRIEAI RQILSKLRLASP
PSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELRE
AVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRL LAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAH
CSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGLATIHGMNRPFLLL MATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDF
RKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNM
IVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>662</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..662</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRPQILLLLALLTLGLAAQHQDKVPCKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPPDTETLDLSGNQLR
SILASPLGFYALTALRHLDLSTNEISFLQPGAFQALHLEHLSLAHNRLAMATALSAGGLGPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLE
RLLGEAPSLHTLSLAENSLTRLTRHTFRDMPALEQLDLHSNVLMDIEDGAFEGLPRLTHLNLSRNSLTCISDFSQQQLRV
LDLSCNSIEAFQTASQPQAEFQLTWLDLRENKLLHFPDLAALPRLIYLNLSNNLIRLPTGPPQDSKGIHAPSEGWSALPL
SAPSGNASGRPLSQLLNLDLSYNEIELIPDSFLEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLDLSHNALETLELGA
RALGSLRTHLLQGNALRDLPPYTFANLASLQRLNLQGNRVSPCGGPDEPGPSGCVAFSGITSLSLSLVDNEIELLRAGA
FLHTPLTELDLSSNPGLEVATGALGGLEASLEVLALQGNGLMVLQVDLPCFICLKRLNLAENRSLHLPWTQAVSLEVLD
LRNNSFSLLPGSAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDTQDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGG
LKNINLIIILTFILVSAILLTTLAACCCVRRQKFNQQYKA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>390</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..390</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MPPSGLRLLPLLLPLPWLVLTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKKRIEAIHQILSKLRLASP
PSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIYMFFNTSDIRE
AVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGNRLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAH
CSCDSKDNKLHVEINGISPKRRGDLGTIHDNMRPFLLLMATPLERAQHLHSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDF
RKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASASPCCVPALEPLIVYYVGRKPKVEQLSNM
```

```
IVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>663</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..663</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MSHQILLLLAMLTGLAISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLDIQALYLSGNQL
    QSILVSPLGFYALTALRHLDSLNDQISFLQAGVFQALPYLEHLNLAHNRLATGMALNSGGLGRLPLLVSDDLSGNSLHGNLV
    ERLGETPRLRTLSLAENSLTRLARHTFWGMPAVEQLDLHSNVLMDIEDGAFEALPHLTHLNLSRNSLTCISDFSLQQLQ
    VDLSCNSIEAFQTAPEPQAQFQLAWDLRENKLLHFPDLAVFPRLIYLNVSNNLIQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASP
    LSNPSRNASTHPLSQLLNLDLSYNEIELVPASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCVLVLLDLSHNVLEALELG
    TKVLGSLQTLLLQDNALQELPPYTFASLASLQRLNLQGNQVSPCGGPAEPGPPGCVDFSGIPTLHVLMAGNSMGMLRAG
    SFLHTPLTELDLSTNPGLDVATGALVGLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCLRLKRLNLAENQLSHLPATRAVSLEVL
    DLRNNSFSLPGNAMGGLETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKG
    GLKNVNLILLLSFTLVSAIVLTTLATICFLRRQKLSQQYKA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>GARP-avi-his</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HQDKVPCKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPDPTETLDLSGNQLRSILASPLGFYTALRHLDLS
TNEISFLQPGAFQALTHLEHLSLAHNRLAMATALSAGGLGPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLERLLGEAPSLHTLSLAENSL
TRLTRHTFRDMPALEQLDLHSNVLMDIEDGAFEGPLRLTHLNLSRNSLTCISDFSLQQLRVLDLSCNSIEAFQTASQPQA
EFQLTWLDLRENKLLHFPDLAALPRLIYLNLSNNLIRLPTGPPQDSKGIHAPSEGWSALPLSAPSGNASGRPLSQLLNLD
LSYNEIELIPDSFLEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLDLSHNALETLELGARALGSLRTLTLQGNALRDL
PPYTFANLASLQRLNLQGNRVSPCGGPDEPGPSGCVAFGSITSRLSLSVDNEIELLRAGAFHTPLTELDLSSNPGLEV
ATGALGGLEASLEVLALQGNGLMVLQVDLPCFICLKRLNLAENRLSHLPAWTQAVSLEVLDLRNNSFSLLPGSAMGGLET
SLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGGLKNINGGGGSGGGGSGLND
IFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>361</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..361</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LSTCKTIDMELVKKRIEAI RGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGE
SAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELY
QKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIH
GMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWS
LDTQYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>404</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..404</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q25">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <NonEnglishQualifier_value>TGF  $\beta$ 1 C4S</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q26">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HHHHHHHHGGGGSGGGGSLNDIFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSLSTSKTIDMELVKRKRIEA
IRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQST
HSIYMFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRL LAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWL
SRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLLL MATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSS
TEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLPIVY
YVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>654</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..654</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>GARP-avi-his</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q28">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLDIQALYLSGNQLQSILVSPLGFYTALRHL
DLSDNQISFLQAGVFQALPYLEHLNLAHNRLATGMALNSGGLGRLPLLVSLDLSGNLSLHGNLVERLLGETPRLRTLAE
NSLTRLARHTFWGMPAVEQLDLHSNVLMDIEDGAFEALPHLTHLNLSRNSLTCISDFSLLQQLQVLDLSCNSIEAFQTAPE
PQAQFQLAWLDLRENKLLHFPDLAVFPRLIYLNVSNNLIQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASPLSNPSRNASTHPLSPLL
NLDLSYNEIELVPASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCVLVLDLSHNVLEALELGTKVLGSLQTLQLQDNAL
QELPPYTFASLASLQRLNLQGNQVSPCGGAEPGPPGCVDFSGIPTLHVLNMAGNSMGMLRAGSFLHTPLTELDSLSTNPG
LDVATGALVGLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCFLRLKRLNLAENQLSHLPWTRAVSLEVLDLRNNSFSLLPGNAMGG
LETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKGGLKNVNGGGSGGGGSG
LNDIFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSHHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>361</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..361</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LSTCKTIDMELVKRKRIEAI RGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGE
SADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIYMFFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELY
QKYSNNSWRYLGNRLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEINGISPKRRGDLGTIH
DMNRPFLLL MATPLERAQHLHSSRHRRALDTNYCFSSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWS
LDTQYSKVLALYNQHNP GASASPCCVQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>404</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..404</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>TGF  $\beta$ 1 C4S</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HHHHHHHHGGGGSGGGGSLNDIFEAQKIEWHEGGGGSGGGGSLSTCKTIDMELVKRKRIEAI
  IRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDIS
  HSIYMFFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELYQKYSNNSWRYLGNRLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWL
  NQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEINGISPKRRGDLGTIHDNRPFLLL MATPLERAQHLHSSRHRRALDTNYCFSS
  TEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNP GASASPCCVQALEPLPIVY
```

```
YVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>H27 VH</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q33">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
    SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDSSGGYWFYFDLWGRGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>H27 VL</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q36">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>HCDR1</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q37">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISGSGGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VDSSGGYWYFDL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q42">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>LCDR1</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q43">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSISSYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q44">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>LCDR2</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q45">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASSLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>LCDR3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q47">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQSYSTPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>入kappa輕鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q49">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>人IgG4-S228P重鏈恆定區
          </NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q51">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
    YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
    VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ
    PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
    FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>SL2-1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLTSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q54">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>SL2-2</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q55">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_quals>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier id="q57">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSEYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-4</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-5</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q61">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLESGVPSRF
  SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql64">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>SL2-6 VL</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql65">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYMASALDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql66">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>SL2-8</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql67">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLESQVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql68">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-9</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql69">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFISPYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASELESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql70">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>SL2-12</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql71">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASYLD SGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql72">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-13</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql73">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLD SGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql74">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>SL2-15</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql75">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASGLESGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="ql76">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>SL2-17</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql77">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql78">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>SL2-18</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql79">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q180">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-19</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q181">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISPYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASELESGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql82">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-22</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql83">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLD SGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql84">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>SL2-1 LCDR1</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql85">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQAISDYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql86">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>SL2-1 LCDR2</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q187">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TASYLTS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q243">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q244">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q245">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X選自S、A、F、G、I、P、Y、V或
K</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q246">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X選自S、D、E、P或H</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQXISXYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q247">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>SL2-2 LCDR1</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q248">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQFISDYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q249">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-2 LCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q250">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TASYLDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q251">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-3 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q252">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQGISEYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q253">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>SL2-4 LCDR1</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q254">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQIISDYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q255">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>SL2-4 LCDR2</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q256">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASYLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q257">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-5 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q258">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQPISDYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q259">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-5 Lcdr2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q260">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TASYLES</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q261">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-6 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q262">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQYISDYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q263">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>SL2-6 LCDR2</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q264">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MASALDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q265">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>SL2-8 LCDR2</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q266">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASYLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q267">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-9 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q268">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQFISPYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q269">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-9 LCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q270">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASELES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q271">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>SL2-12 Lcdr2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q272">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASYLDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q273">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>SL2-13 LCDR1</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q274">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQVISDYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q275">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-13 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q276">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASYLDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q277">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-15 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q278">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQKISDYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q279">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>SL2-15 LCDR2</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q280">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASGLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q281">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>SL2-17 LCDR1</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q282">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQGISHYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q283">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-18 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q284">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSISEYLN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q285">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-19 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q286">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQAISPYLN</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 59" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q287">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>SL2-22 LCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q288">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSI SDYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 60" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q289">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>Ab6抗體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q290">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSFSDWVRQAPGKGLEWVSYISPSADTIYYAD
SVKGRFTISRDAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVLDYGDMLMPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q291">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>Ab6抗體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q292">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITTCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADNHPPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q293">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>Abbv-151抗體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier id="q294">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQPGAIEVRKPGASVKVSCASGYRFTSYIIDWVRQAPGGLEWMGRIDPEDAGTKYAAQ
KFQGRVTMTADTSTSTVYVELSSLRSEDTAVYYCARYEWETVVVGDLMEYEWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
STSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTITTCNVDPKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q295">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <NonEnglishQualifier_value>Abbv-151抗體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q296">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISSYLAWYQQKPGQAPKILIIYGASRLKTGVPSTRF
SGSGSGTSFTLTISSELEPEDAATYYCQQYASVPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q297">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>LCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q298">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature location>1</INSDFeature location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q299">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>X選自A、T、S或M</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q300">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X選自S、Y、A、E或G</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q301">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X選自Q、T、D或E</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XASXLXS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q302">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>H27輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q303">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q304">
```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>H27重鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q305">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDSSGGYWFYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q306">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-1 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q307">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLTSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 68" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q308">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-2 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q309">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</INSDSeq>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q310">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-3 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q311">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSEYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLDSGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
    EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
    q_sequence>
      </INSDSeq>
    </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber=" 70" >
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q312">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <NonEnglishQualifier_value>SL2-4 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q313">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASYLESQVPSRF
  SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
  EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
  q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q314">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>SL2-5 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q315">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q316">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>SL2-6 LC</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q317">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYMASALDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q318">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-8 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q319">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q320">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-9 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q321">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFISPYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASELESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
```

```
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q322">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-12 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q323">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASYLD SGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
    EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q324">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>SL2-13 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q325">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q326">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>SL2-15 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q327">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASGLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q328">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-17 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier id="q329">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q330">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-18 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q331">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q332">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-19 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q333">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISPYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASELESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q334">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>SL2-22 輕鏈LC</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q335">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLD SGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
    EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
    q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q336">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>SL2-22-mIgG2a-FcS抗體重鏈
  </NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q337">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDSSGGYWFYFDLWGRGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGS
SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG
PTIKPCPPCKCPAPNAEGAPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNS
TLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKQLPSSIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIY
VEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q338">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <NonEnglishQualifier_value>SL2-22-mIgG2a-FcS抗體輕鏈
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q339">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SDYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASYLDSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
DINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q340">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>C19-VHH</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q341">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLKPEDTAMYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q342">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q343">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EYDMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q344">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q345">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIASDGRTSYVDSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q346">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q347">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAVKYSGNWCVAAPGFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>229</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..229</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q348">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>hIgG4-Fc(S228P)</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q349">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMH EALHNHYTQKS
LSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q350">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>C19</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q351">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGSGVQAGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLPEDTAMYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGTQVTVSSESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q352">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>C19-hu3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q353">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q354">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>C19-hu7</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q355">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 92" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q356">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>C19-hu8</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q357">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREVFSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 93" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q358">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>C19-3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q359">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLVTVSSSESKYGPPCPPPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYCKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q360">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>C19-7</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q361">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNARNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLTVTVSSESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q362">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>C19-8</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q363">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLTVTVSSESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYCKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q364">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q365">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTYCEYD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 97" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q366">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q367">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTYCEY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 98" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q368">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q369">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTYCEYDMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 99" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q370">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CDR1</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q371">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CEYDMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>608</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..608</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q372">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>人GARP胞外區</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q373">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HQDKVPCMKMVDKKVSCQVLGLLQVPSVLPPDTETLDLSGNQLRSILASPLGFYTALRHLDLS
TNEISFLQPGAFQALHLEHLSLAHNRLAMATALSAGGLGPLPRVTSLDLSGNSLYSGLLERLLGEAPSLHTLSLAENSL
TRLTRHTFRDMPALEQLDLHSNVLMIDEDGAFEGPLRLTHLNLSRNSLTCISDFSLQQLRVLDLSCNSIEAFQTASQPQA
EFQLTWLDLRENKLLHFPDLAALPRLIYLNLSNNLIRLPTGPPQDSKGIHAPSEGWSALPLSAPSGNASGRPLSQLLNLD
LSYNEIELIPDSFLEHLTSLCFLNLSRNCLRTFEARRLGSLPCLMLLDLSHNALETLELGARALGSLRTLLLQGNALRDL
PPYTFANLASLQRLNLQGNRVSPCGGPDEPGPSGCVAFSGITSLRSLSLVDNEIELLRAGAFHTPLTELDLSSNPGLEV
ATGALGGLEASLEVLALQGNGLMVLDLPCFICLKRLNLAENRLSHLPWTQAVSLEVLDLRNNSFSLPLPGSAMGGLET
SLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAQLHQGRVDVDATQDLICRFSSQEEVSLSHVRPEDCEKGGLKNIN</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q374">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>成熟的人TGF β1</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q375">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVL
ALYNQHNP GASAAPCCVPQALEPLIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q376">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>人LAP</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q377">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGE
SAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLKVEQHVELY
QKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIH
```

```
GMNRPFLLMATPLERAQHLQSSRHRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>611</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..611</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q378">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>小鼠GARP胞外區</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q379">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISQRREQVPCRTVNKEALCHGLGLLQVPSVLSLDIQALYLSGNQLQSILVSPLGFYTALRHL
    DLSDNQISFLQAGVFQALPYLEHLNLAHNRLATGMALNSGGLGRLPLLVS LDLSGNSLHGNLVERLLGETPRLRTLAE
    NSLTRLARHTFWGMPAVEQLDLHSNVLMDIEDGAFEALPHLTHLNLSRNSLTCISDFSLQQLQVLDLSCNSIEAFQTAPE
    PQAQFQLAWLDLRENKLLHFPDLAVFPRLIYLNVSNNLIQLPAGLPRGSEDLHAPSEGWSASPLSNPSRNASTHPLSPLL
    NLDLSYNEIELVPASFLEHLTSLRFLNLSRNCLRSFEARQVDSLPCVLDDL SHNVLEALELGTKVLGSLQTL LLQDNAL
    QELPPYTFASLASLQRLNLQGNQVSPCGGAEPGPPGCVDFSGIPTLHVLNMAGNSMGMLRAGSFLHTPLTELDLSTNPG
    LDVATGALVGLEASLEVLELQGNGLTVLRVDLPCFLRLKRLNLAENQLSHLPWTRAVSLEVLDLRNNSFSLLPGNAMGG
    LETSLRRLYLQGNPLSCCGNGWLAAQLHQGRVDVDATQDLICRFGSQEELSLSLVRPEDCEKGGLKNVN</INSDSeq_s
    equence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q380">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <NonEnglishQualifier_value>成熟的小鼠TGF  $\beta$ 1</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q381">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYPHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVL
    ALYNQHNPGASASPCCVPALEPLIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q382">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>小鼠LAP</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q383">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LSTCKTIDMELVKKRIEAI RGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGE
SADPEPEPEADYYAKEVTRVLMVDRNNAIYEKTKDISHSIYMFNTSDIREAVPEPPLLSRAELRLQRLKSSVEQHVELY
QKYSNNSWRYLGNRLLTPTDTPEWLSFDVTGVVRQWLNQGDGIQGFRFSAHCSCDSKDNKLHVEINGISPKRRGDLGTIH
DMNRPFLLL MATPLERAQHLHSSRHRR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q384">
```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>C19-8-mIgG2a-FcS</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q385">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTYCEYDMSWYRQAPGKEREFVSRIASDGRTSYVDS
VKGRFTISQDNSKNTGYLEMNSLRAEDTAVYYCKTEAVKYSGNWCVAAPGFAYWGQGLTVTVSSPTIKPCPPCKCPAPNA
EGAPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPITCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWM
SGKEFKCKVNNKQLPSSIERTISKPKG SVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT
EPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q386">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q387">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IASDGRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q388">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q389">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASDGR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q390">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q391">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIASDGRTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q392">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CDR2</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q393">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FVSRIASDGRTS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q394">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR3</INSDQualifier_value>
```

```

<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q395">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTEAVKYSGNWCVAAPGFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q396">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q397">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTEAVKYSGNWCVAAPGFA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q398">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q399">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSSYA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q400">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>HCDR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q401">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSSY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q402">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>HCDR1</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q403">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSSYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q404">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q405">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q406">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q407">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISGSGGST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q408">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q409">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q410">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q411">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISGSGGSTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q412">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q413">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WWSAISGSGGSTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q414">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q415">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ARVDSSGGYWFYDL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q416">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>HCDR3</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q417">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ARVDSSGGYWFYFD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q418">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>LCDR1</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q419">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSIDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q420">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>LCDR1</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q421">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SDYLNWY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q422">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>LCDR2</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q423">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LLIYTASYLD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q424">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>LCDR3</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q425">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value></NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQSYSTPL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 TGF β 1 結合分子，其包含重鏈可變區(VH)和輕鏈可變區(VL)，其中，

該 VH 包含 SEQ ID NO:11 所示胺基酸序列中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
和該 VL 包含 SEQ ID NO:12、21-35 中任一項所示胺基酸序列中的 LCDR1、
LCDR2 和 LCDR3；該 CDR 是根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的；

較佳地，該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和，該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:38、64 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

較佳地，該 TGF β 1 結合分子包含：

如 SEQ ID NO:13 所示的 HCDR1，

如 SEQ ID NO:14 所示的 HCDR2，

如 SEQ ID NO:15 所示的 HCDR3，

如 SEQ ID NO:16、36、39、41-42、44、46、49、52、54 和 56-59 中任一項
所示的 LCDR1，

如 SEQ ID NO:17、37、40、43、45、47-48、50-51、53 和 55 中任一項所示
的 LCDR2，和

如 SEQ ID NO:18 所示的 LCDR3。

【請求項2】 如請求項 1 所述的 TGF β 1 結合分子，其中，

a) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:59、40 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

- b) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:36-37 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- c) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:39-40 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- d) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:41、40 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- e) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:42-43 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- f) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:44-45 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- g) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:46-47 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- h) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:46、48 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- j) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:49-50 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- k) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:46、51 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- l) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:52-53 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
- m) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:54-55 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

n) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:56、53 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

o) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:57、45 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

p) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:58、50 和 18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；
或，

q) 該 VH 包含分別如 SEQ ID NO:13-15 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，
該 VL 包含分別如 SEQ ID NO:16-18 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的 TGFβ1 結合分子，其中，該 VH 包含如
SEQ ID NO:11 所示胺基酸序列，或與之具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；
和，

該 VL 包含如 SEQ ID NO:12 和 21-35 中任一項所示胺基酸序列，或與之具有
至少 90% 序列同一性的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子，其進一步包
含免疫球蛋白 Fc 區；較佳地，該免疫球蛋白 Fc 區來源於 IgG1、IgG2、IgG3、
IgG4 或前述任一種的變體；更佳地，該免疫球蛋白 Fc 區來源於人 IgG4 或其變
體，該變體包含突變 228P。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子，其包含重鏈
和輕鏈，其中，

該重鏈包含如 SEQ ID NO:66 所示，或與之具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈包含如 SEQ ID NO:65、67-81 中任一項所示，或與之具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；或，

該重鏈包含如 SEQ ID NO:82 所示，或與之具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；和該輕鏈包含如 SEQ ID NO:83 所示，或與之具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，其是抗 TGF β 1 抗體或其抗原結合片段；

較佳地，該抗 TGF β 1 抗體為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體或人抗體，較佳為人源化抗體，更佳為經親和力成熟改造的人源化抗體；

較佳地，該抗原結合片段選自 scFv、dsFv、(dsFv)₂、dsFv-dsFv'、Fv 片段、Fab、Fab' 或 F(ab')₂。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，其具有至少一種如下所示的特性：

- (1) 結合 TGF β 1 前體蛋白和/或結合 TGF β 1 複合物，
- (2) 不結合 TGF β 2 或 TGF β 2 複合物，
- (3) 不結合 TGF β 3 或 TGF β 3 複合物，
- (4) 抑制 TGF β 1 活性，
- (5) 抑制調節性 T(T_{reg})細胞的免疫抑制活性，
- (6) 抑制腫瘤生長，
- (7) 抑制纖維化；

較佳地，該抑制 TGFβ1 活性包括：抑制 TGFβ1 激活，抑制成熟 TGFβ1 從 TGFβ1 複合物中釋放，和/或抑制 TGFβ1 信號轉導；

較佳地，該 TGFβ1 複合物中的 TGFβ1 以 TGFβ1 前體蛋白存在，該 TGFβ1 前體蛋白較佳包含成熟 TGFβ1 結構域和潛能相關肽(LAP)；

較佳地，該 TGFβ1 複合物選自 LTBP1-TGFβ1 複合物、LTBP3-TGFβ1 複合物、LRRC33-TGFβ1 複合物和/或 GARP-TGFβ1 複合物。

【請求項8】 一種 GARP-TGFβ1 結合分子，其包含至少一個免疫球蛋白單一可變結構域，該免疫球蛋白單一可變結構域包含 SEQ ID NO:84 和 90-92 中任一所示胺基酸序列中的 CDR1、CDR2 和 CDR3，該 CDR 是根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號系統定義的；

較佳地，該 CDR1、CDR2、CDR3 分別包含如 SEQ ID NO:85、86 和 87 所示的胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項 8 所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，其中，該免疫球蛋白單一可變結構域是為人源化、親和力成熟、去除 T 細胞表位、降低抗體脫醯胺和/或降低抗體異構化改造的；

較佳地，人源化改造過程使用的人種系模板選自 IGHV3-23 和/或 IGJH4。

【請求項10】 如請求項 8 或 9 所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，其中，該免疫球蛋白單一可變結構域包含如 SEQ ID NO: 84 和 90-92 中任一項所示，或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列；較佳地，該免疫球蛋白單一可變結構域是 VHH。

【請求項11】 如請求項 8 至 10 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，其進一步包含免疫球蛋白 Fc 區；較佳地，該 Fc 區來源於 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或前述任一種的變體；更佳來源於人 IgG4 或其變體，該變體包含突變 228P。

【請求項12】 如請求項 11 所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，其包含如 SEQ ID NO:89、93-95 和 106 中任一項所示的胺基酸序列，或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列。

【請求項13】 如請求項 8 至 12 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，其是與 GARP-TGFβ1 複合物結合的抗體或其抗原結合片段；

較佳地，該抗體或其抗原結合片段選自線性抗體、單鏈抗體、奈米抗體、肽抗體、結構域抗體、多特異性抗體或其抗原結合片段；

較佳地，該抗體或其抗原結合片段為駱駝抗體、嵌合抗體、人源化抗體、全人抗體或其抗原結合片段。

【請求項14】 一種 GARP-TGFβ1 結合分子，其包含與 GARP-TGFβ1 複合物結合的免疫球蛋白單一可變結構域，該 GARP-TGFβ1 複合物包含：

TGFβ1 前體蛋白和糖蛋白 A 重複主導序列(GARP)；該 TGFβ1 前體蛋白包含：成熟 TGFβ1 結構域以及潛能相關肽(LAP)；

較佳地，該 GARP 包含如 SEQ ID NO:100 或 103 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列，該成熟 TGFβ1 結構域包含如 SEQ ID NO:101 或 104 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列，和/或，該 LAP 包含如 SEQ ID NO:102 或 105 所示的胺基酸序列或與之具有至少 90%序列同一性的胺基酸序列。

【請求項15】 如請求項 8 至 14 中任一項所述的 GARP-TGF β 1 結合分子，其具有至少一種如下所示特性：

- (1) 結合 GARP-TGF β 1 複合物；
- (2) 不結合 TGF β 2 蛋白或 TGF β 2 複合物；
- (3) 不結合 TGF β 3 蛋白或 TGF β 3 複合物；
- (4) 不結合游離的成熟 TGF β 1；
- (5) 抑制 TGF β 1 活性；
- (6) 抑制調節性 T(T_{reg})細胞的免疫抑制活性；
- (7) 抑制腫瘤生長；

較佳地，該抑制 TGF β 1 活性包括：抑制 TGF β 1 激活，抑制成熟 TGF β 1 從 GARP-TGF β 1 複合物中釋放，和/或抑制 TGF β 1 信號轉導；

較佳地，該 GARP-TGF β 1 複合物包含(i)GARP，和(ii) TGF β 1 前體蛋白，該 TGF β 1 前體蛋白較佳包含成熟 TGF β 1 結構域和潛能相關肽（LAP）。

【請求項16】 一種多核苷酸，其編碼如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，或如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGF β 1 結合分子。

【請求項17】 一種載體，其含有如請求項 16 所述的多核苷酸。

【請求項18】 一種宿主細胞，其包含如請求項 16 所述的多核苷酸，或如請求項 17 所述的載體；

較佳地，該宿主細胞為細菌、酵母或哺乳動物細胞；更佳地，該宿主細胞為大腸桿菌、畢赤酵母、中國倉鼠卵巢細胞或人胚腎 293 細胞。

【請求項19】 一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子，如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，如請求項 16 所述的多核苷酸，或如請求項 17 所述的載體；

較佳地，該醫藥組成物進一步包含一種或多種可藥用的賦形劑、稀釋劑或輔料；

較佳地，該醫藥組成物進一步包含免疫檢查點抑制劑；

較佳地，該醫藥組成物進一步包含抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段。

【請求項20】 一種製備如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子的方法，其中，該方法包括：

在宿主細胞中表達如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子，以及，
從該宿主細胞中分離該 TGFβ1 結合分子；

可選地，該方法進一步包含純化該 TGFβ1 結合分子的步驟。

【請求項21】 一種製備如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子的方法，其中，該方法包括：

在宿主細胞中表達如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子，以及，

從該宿主細胞中分離該 GARP-TGFβ1 結合分子；

可選地，該方法進一步包含純化該 GARP-TGFβ1 結合分子的步驟。

【請求項22】 一種如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGFβ1 結合分子、如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGFβ1 結合分子、如請求項 16 所述的多核苷酸、如請求項 17 所述的載體，或如請求項 19 所述的醫藥組成物在製備與 TGFβ 信號通路相關的疾病或症狀的藥物中的用途；

較佳地，該與 TGF β 信號通路相關的疾病選自癌症或纖維化；

較佳地，該癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌和頭頸癌。

【請求項23】一種預防或治療與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症的方法，其包括向受試者施用預防或治療有效量的如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGF β 1 結合分子，如請求項 16 所述的多核苷酸，如請求項 17 所述的載體，或如請求項 19 所述的醫藥組成物；

或者，

該方法包括向受試者施用預防或治療有效量的如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，或如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGF β 1 結合分子；以及，預防或治療有效量的免疫檢查點抑制劑；

較佳地，該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段；

較佳地，該與 TGF β 信號通路相關的疾病或病症選自癌症或纖維化；較佳地，該癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌和頭頸癌。

【請求項24】一種在體外或受試者體內抑制 TGF β 1 活性的方法，其包括：

在體外或體內施用如請求項 1 至 7 中任一項所述的 TGF β 1 結合分子，如請求項 8 至 15 中任一項所述的 GARP-TGF β 1 結合分子，如請求項 16 所述的多核苷酸，如請求項 17 所述的載體，或如請求項 19 所述的醫藥組成物。

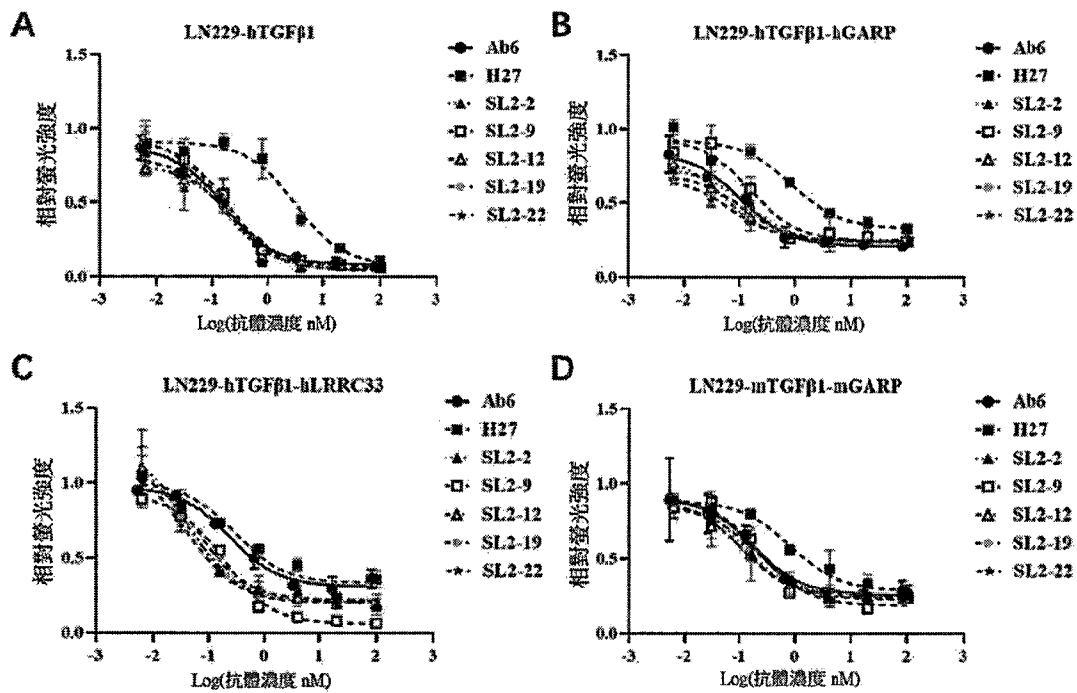
【請求項25】一種 TGF β 1 結合分子或 GARP-TGF β 1 結合分子聯合免疫檢查點抑制劑在製備治療癌症的藥物中的用途；其中，該 TGF β 1 結合分子如請求

項 1 至 7 中任一項所定義，該 GARP-TGF β 1 結合分子如請求項 8 至 15 中任一項所定義

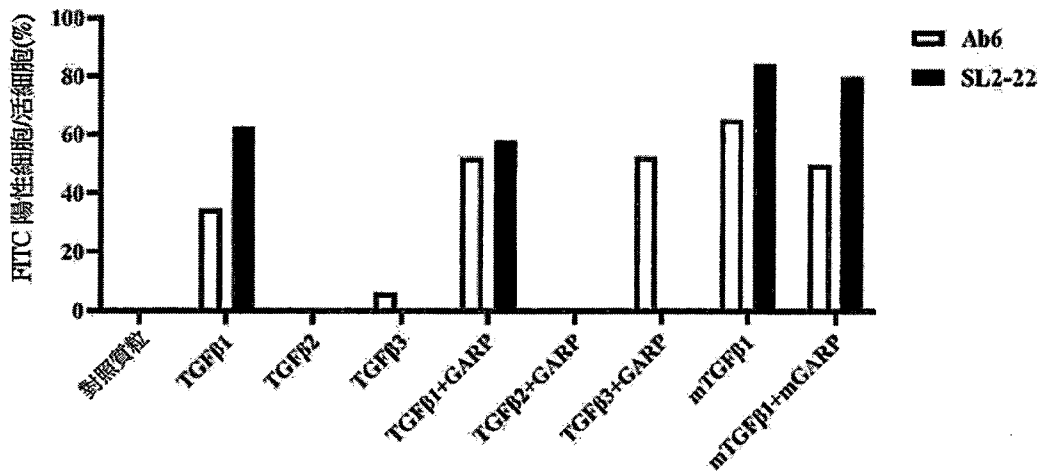
較佳地，該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段；

較佳地，該癌症選自肺癌、腸癌、腎癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌、宮頸癌、前列腺癌和頭頸癌。

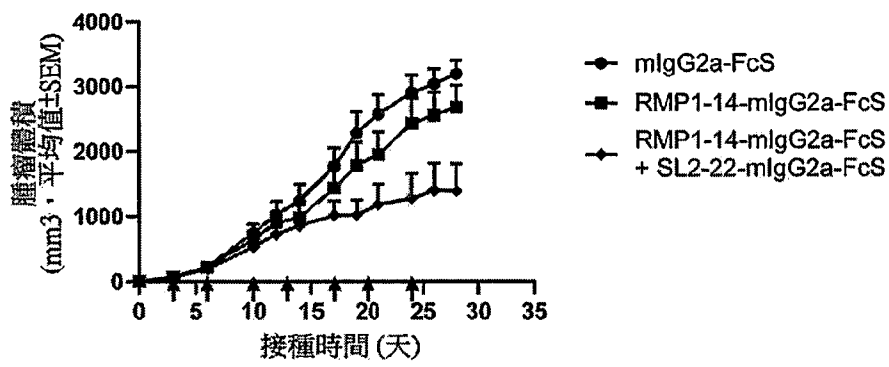
【發明圖式】



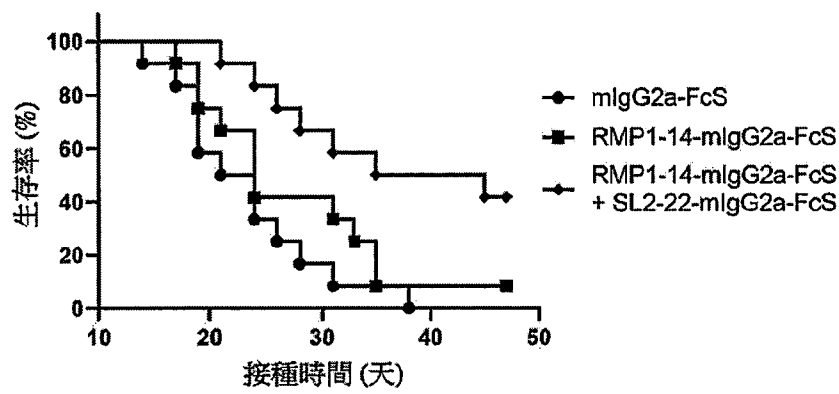
【圖1】



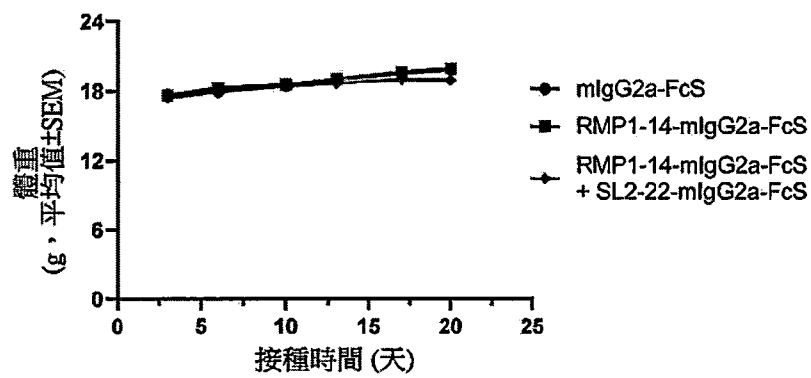
【圖2】



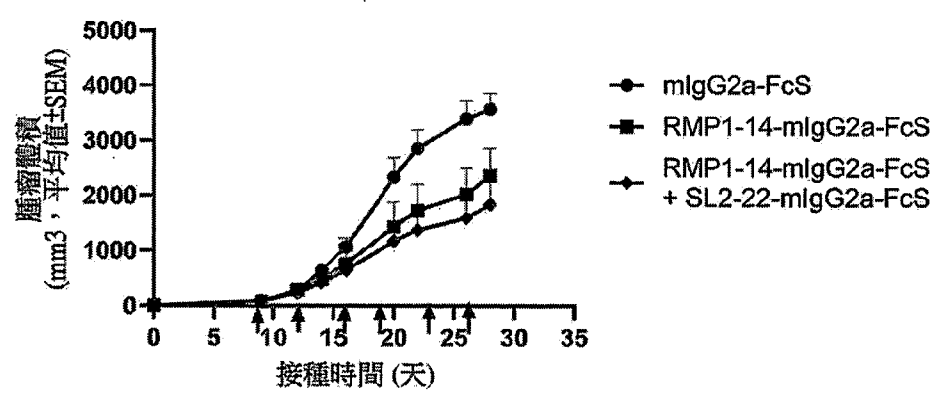
【圖3A】



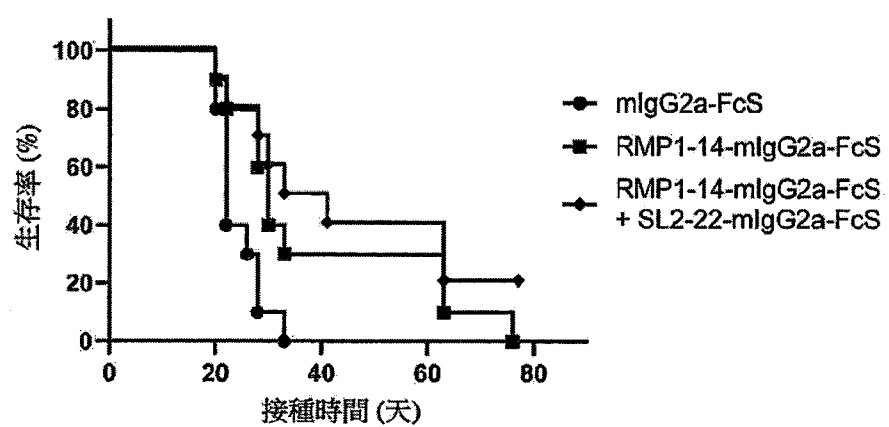
【圖3B】



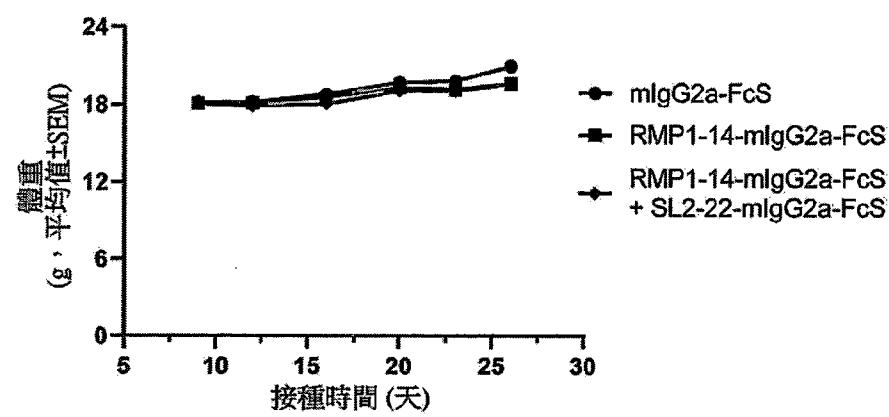
【圖3C】



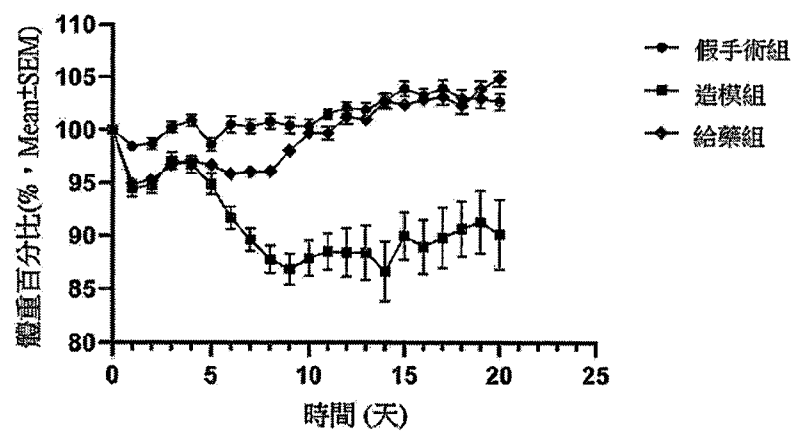
【圖4A】



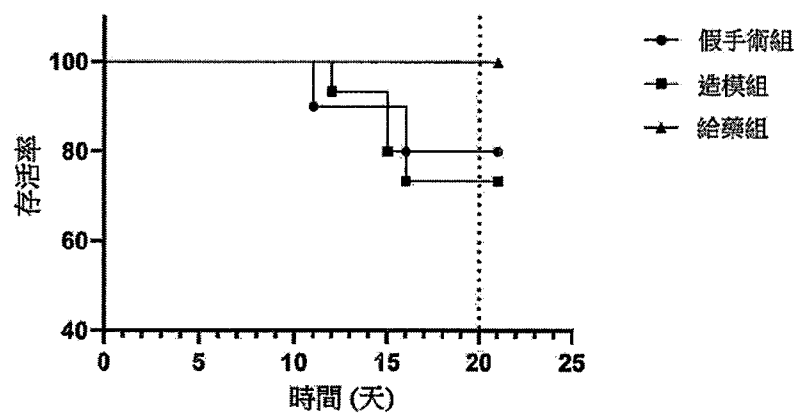
【圖4B】



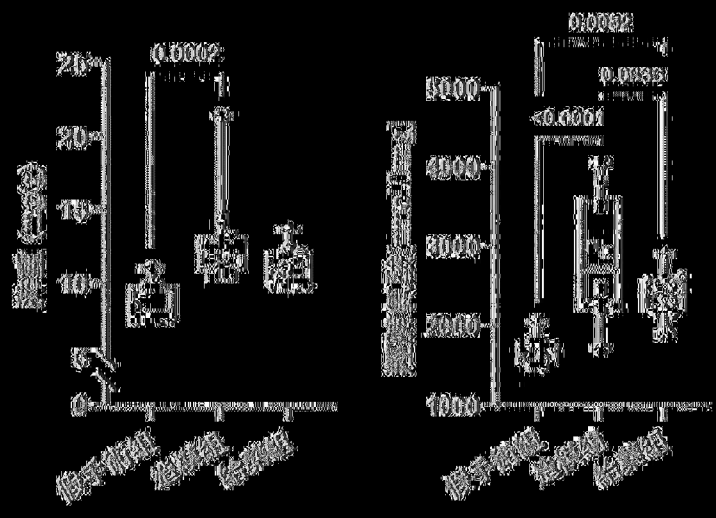
【圖4C】



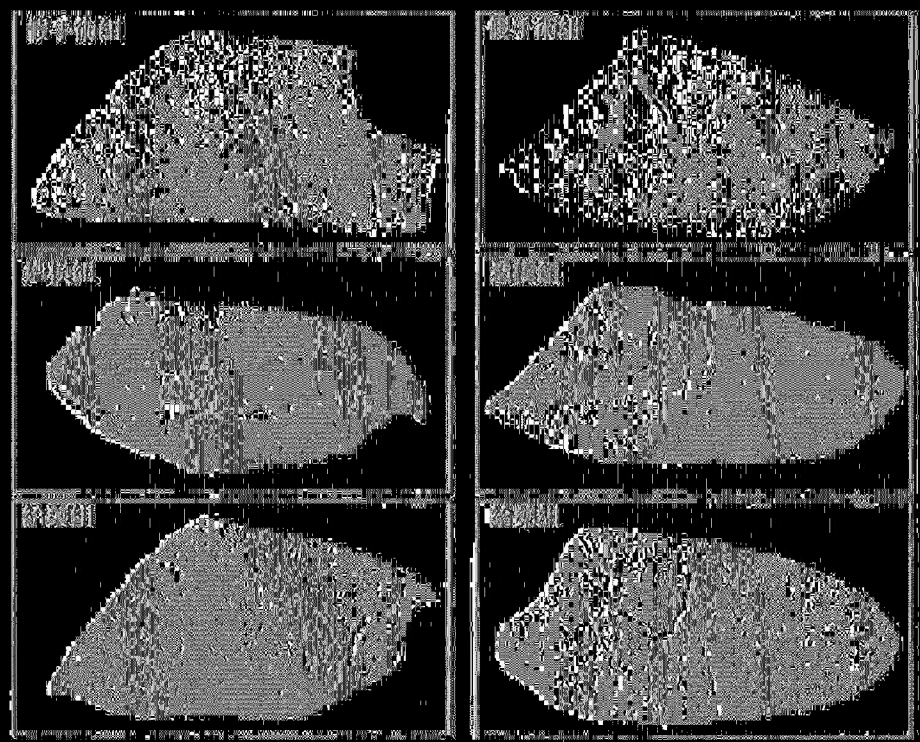
【圖5A】



【圖5B】

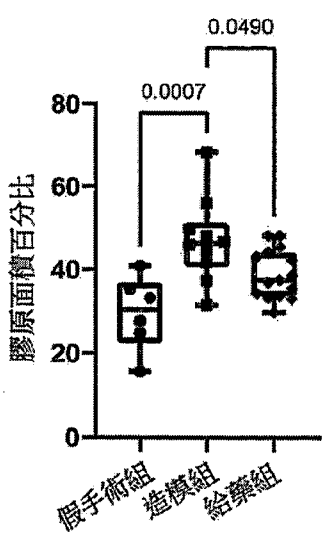


[Figure 5C]

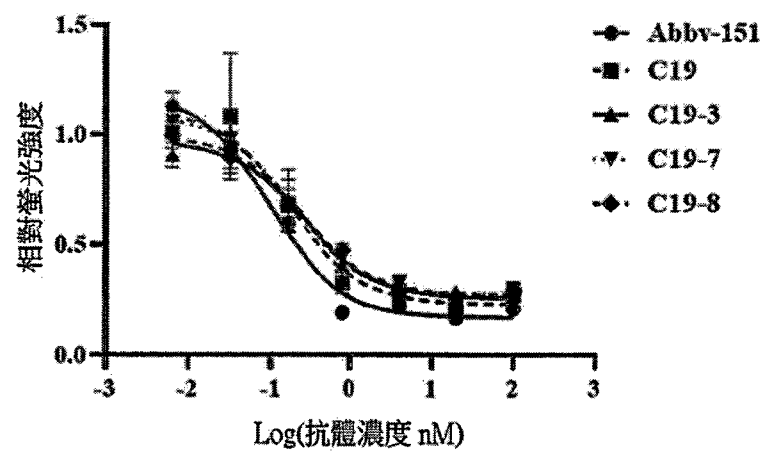


Masson's trichrome

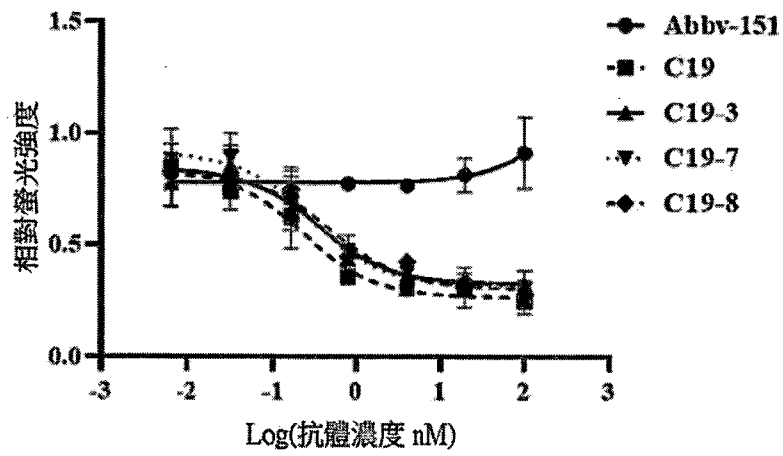
[Figure 5D]



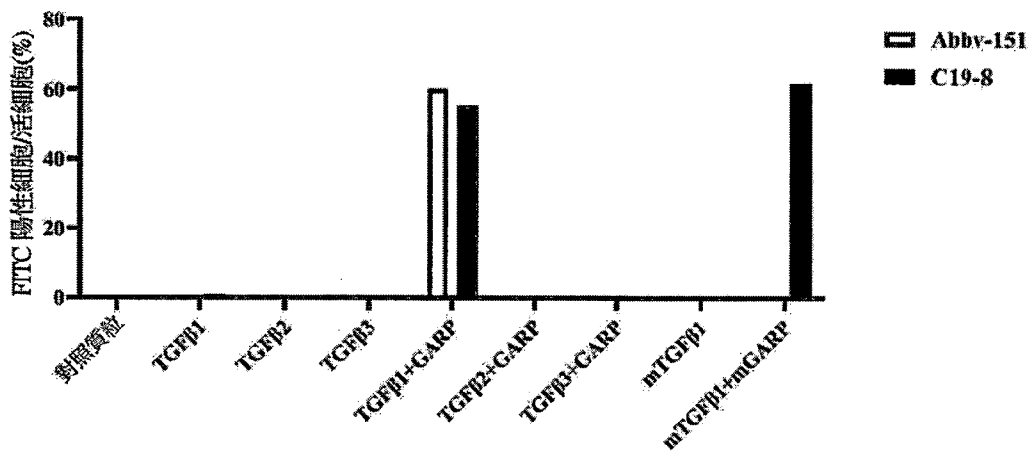
【圖5E】



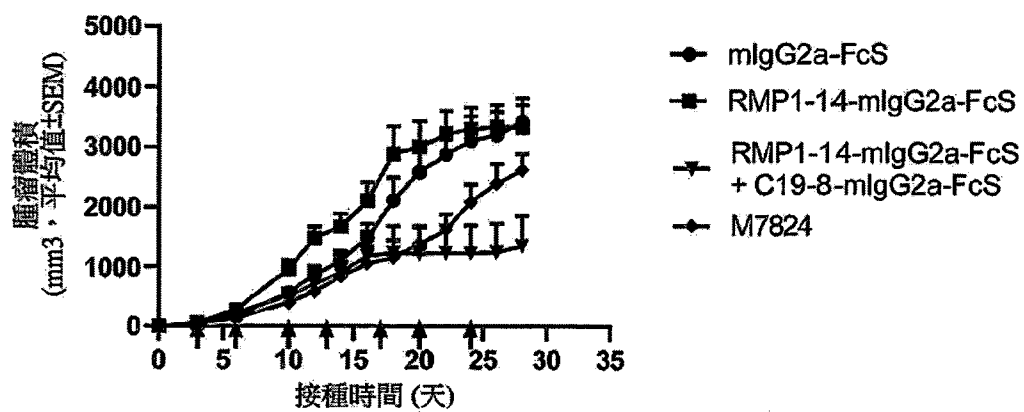
【圖6A】



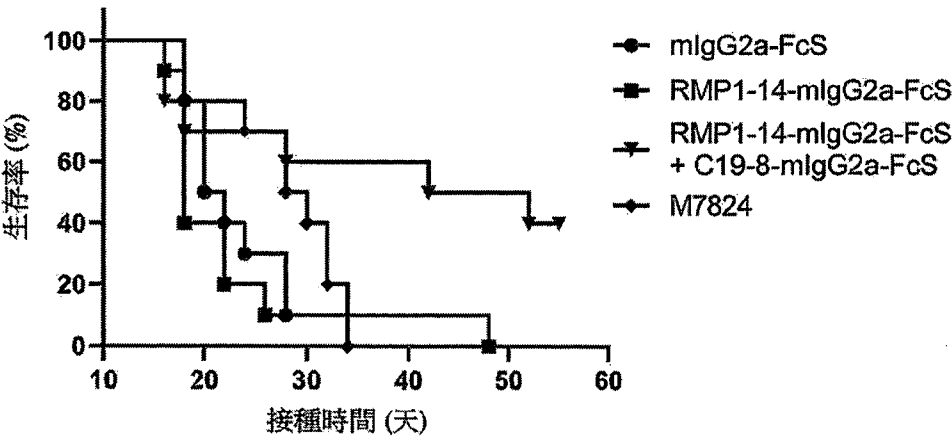
【圖6B】



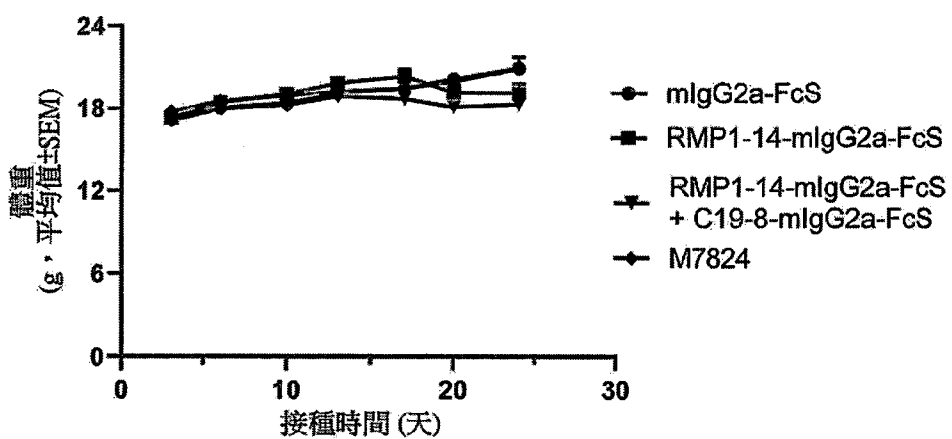
【圖7】



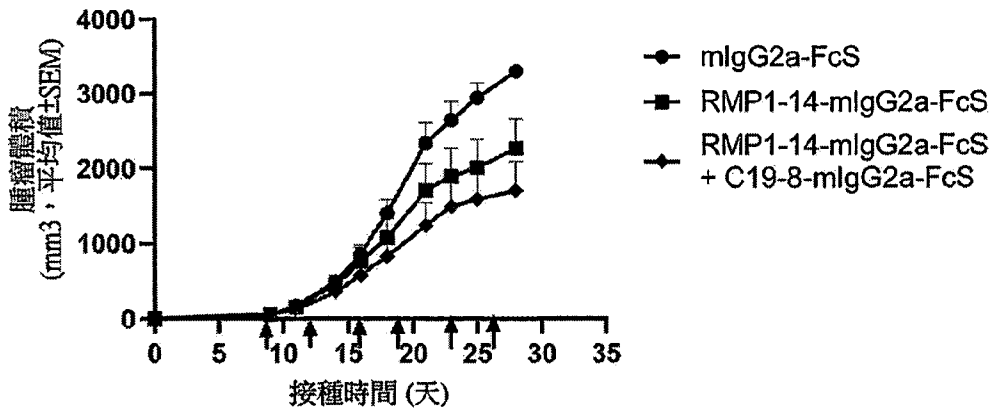
【圖8A】



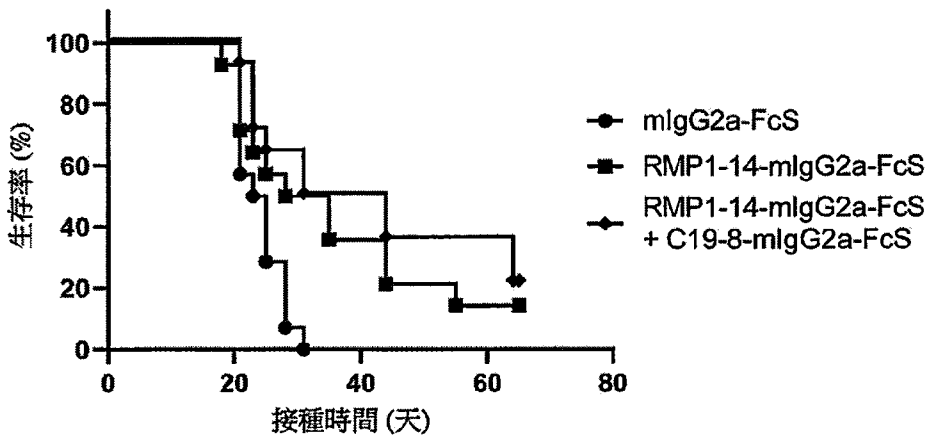
【圖8B】



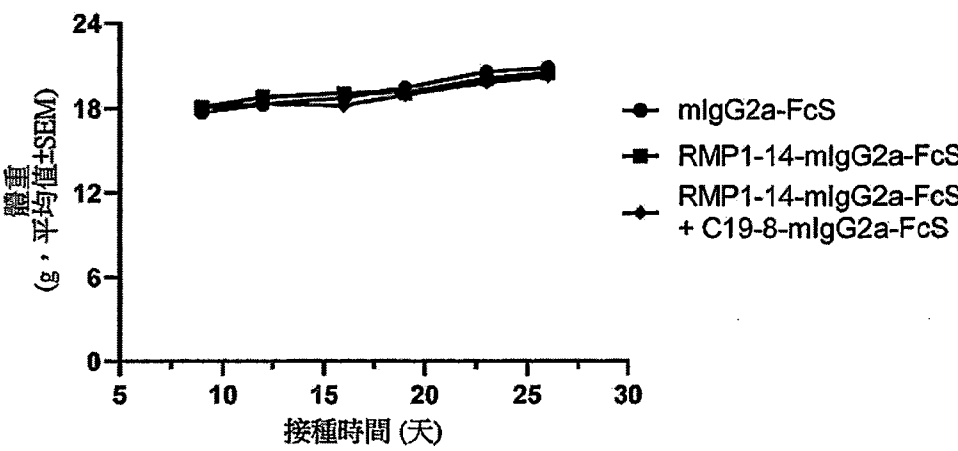
【圖8C】



【圖9A】



【圖9B】



【圖9C】