202328202

(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 202328202 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111142722 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N5/0783 (2010.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61K35/17 (2015.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*

(30)優先權：2021/11/09 美國 63/277,505

(71)申請人：美商伍真股份有限公司 (美國) WUGEN, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡巴基比 艾曼 KABAKIBI, AYMAN (US)；蘇利文 萊恩 派翠克 SULLIVAN, RYAN PATRICK (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：106 項 圖式數：17 共 133 頁

(54)名稱

記憶性ＮＫ細胞及抗癌雙特異性分子的組合癌症療法

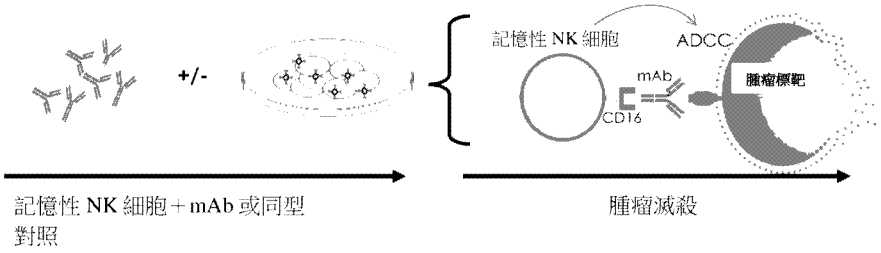
(57)摘要

本文係揭露一種治療癌症的方法，包含投予記憶性 NK 細胞及單株抗體，該單株抗體包含腫瘤抗原結合部分及 CD16 結合部分。本文亦揭露一種治療卵巢癌或胃癌細胞的方法，包含於有需要之病患中使卵巢癌細胞或胃癌細胞與 NK 細胞及抗 HER2 單株抗體接觸。本文還揭露一種對有需要之患者治療頭頸癌或大腸直腸癌的方法，包含使頭頸癌細胞或大腸直腸癌細胞與 NK 細胞及抗 EGFR 單株抗體接觸。本文還揭露一種對有需要之患者治療泌尿上皮癌、頭頸癌、大腸直腸癌或胃癌的方法，包含使該些癌細胞與 NK 細胞及抗 PD-L1 單株抗體接觸。

Disclosed herein is method of treating cancer comprising administration of memory NK cells and a monoclonal antibody comprising a tumor antigen binding moiety and a CD16 binding moiety. Also disclosed herein is a method for treating ovarian cancer or gastric cancer in a patient in need thereof comprising contacting ovarian cancer cells or gastric cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-HER2 monoclonal antibody. Also disclosed herein is a method for treating head and neck cancer or colorectal cancer in a patient in need thereof comprising contacting head and neck cancer cells or colorectal cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-EGFR monoclonal antibody. Also disclosed herein is a method for treating urothelial carcinoma, head and neck cancer, colorectal cancer, or gastric cancer in a patient in need thereof comprising contacting the cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-PD-L1 monoclonal antibody.

指定代表圖：

ADCC 所介導之記憶性 NK 細胞滅殺的評估



【圖 1】

20232[illegible]
202328202

【發明摘要】

【中文發明名稱】　記憶性NK細胞及抗癌雙特異性分子的組合癌症療法

【英文發明名稱】　COMBINATION CANCER THERAPY WITH MEMORY NK CELLS AND ANTI-CANCER BISPECIFIC MOLECULES

【中文】

本文係揭露一種治療癌症的方法，包含投予記憶性NK細胞及單株抗體，該單株抗體包含腫瘤抗原結合部分及CD16結合部分。本文亦揭露一種治療卵巢癌或胃癌細胞的方法，包含於有需要之病患中使卵巢癌細胞或胃癌細胞與NK細胞及抗HER2單株抗體接觸。本文還揭露一種對有需要之患者治療頭頸癌或大腸直腸癌的方法，包含使頭頸癌細胞或大腸直腸癌細胞與NK細胞及抗EGFR單株抗體接觸。本文還揭露一種對有需要之患者治療泌尿上皮癌、頭頸癌、大腸直腸癌或胃癌的方法，包含使該些癌細胞與NK細胞及抗PD-L1單株抗體接觸。

【英文】

Disclosed herein is method of treating cancer comprising administration of memory NK cells and a monoclonal antibody comprising a tumor antigen binding moiety and a CD16 binding moiety. Also disclosed herein is a method for treating ovarian cancer or gastric cancer in a patient in need thereof comprising contacting ovarian cancer cells or gastric cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-HER2 monoclonal antibody. Also disclosed herein is a method for treating head and neck cancer or colorectal cancer in a patient in need thereof

comprising contacting head and neck cancer cells or colorectal cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-EGFR monoclonal antibody. Also disclosed herein is a method for treating urothelial carcinoma, head and neck cancer, colorectal cancer, or gastric cancer in a patient in need thereof comprising contacting the cancer cells with memory NK cells in combination with an anti-PD-L1 monoclonal antibody.

【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】　記憶性 NK 細胞及抗癌雙特異性分子的組合癌症療法

【英文發明名稱】　COMBINATION CANCER THERAPY WITH MEMORY NK CELLS AND ANTI-CANCER BISPECIFIC MOLECULES

【技術領域】

【0001】本發明大體而言係關於尤其是記憶性／記憶樣（memory-like）及細胞激素誘導之記憶樣（cytokine-induced memory like，CIML）的NK細胞、及其製造與使用方法（例如於癌症治療）、以及透過記憶性NK細胞與抗癌單株抗體的組合治療來提升NK細胞的抗腫瘤特性。

【先前技術】

【0002】自然殺手（NK）細胞係構成一群先天免疫細胞，其大多具有經由標靶指向之顆粒酶及穿孔素釋放而展現抗體依賴細胞毒性的胞毒性淋巴球特性。除了各種活化及抑制受體的集合之外，大部分的NK細胞具有一特異性的細胞表面標誌型態（例如：CD3、CD56+、CD16+、CD57+、CD8+）。雖然現今NK細胞已經成為某些癌症治療的重要一環，但由於在全血中NK細胞的部分相對較少，NK細胞的大量生產為一重大阻礙。

【0003】預估全球每年300,000人被診斷為卵巢癌，且造成大約180,000名死亡。在2021年，美國有將近21,000人被診斷為卵巢癌且造成約14,000名死亡，係造成美國婦科癌症（gynecologic cancer）死亡的主要原因。標靶HER-2受體的單株抗體曲妥珠單抗（trastuzumab）及多株（polyclonal）NK細胞係顯示對初始（naïve）SKOV-3卵巢癌細胞的協同滅殺。然而，在治療過程中，對療法具抗性之腫瘤細胞株的生長經常造成復發。因此，需要提供對於卵巢癌更有效的免疫療法。

【0004】胃癌為全球癌症特定死亡率最常見原因的第三名。在2018年，美國記錄共有26,240個胃癌的新案例，且同一年記錄有10,800名死亡。HER2屬於表面生長因子受體（EGFR）家族的原致癌基因，其係促進細胞增殖及癌症發展。在將近22-32%的胃癌中觀察到HER2的表現。已在一線及二線臨床試驗中對標靶HER2的曲妥珠單抗用於胃癌治療進行評估。相較於僅進行化療的控制組，組合化療及曲妥珠單抗在一線臨床治療中顯示出病患的整體存活率（OS）從11.1個月提升至13.8個月。然而，在目前的T-ACT二線曲妥珠單抗組合試驗中，並未觀察到OS存活率的顯著差異。HER2的腫瘤消除（Tumor loss）及異質性（heterogeneity）仍是一大挑戰，且仍需要對胃癌適應症（gastric cancer indications）提供更有效的免疫療法。

【0005】大腸直腸癌（CRC）具有全球第三高的發生率，其中在2018年有超過180萬的新案例。同一年，全球有881,000例死於CRC，此疾病因而成為癌症相關死亡的第二主要因素。數種CRC突變對於預後相當重要，包括目前建議分子檢測的KRAS/NRAS、BRAF、HER2、NTRK及MMR/MS。以目前的治療，在美國CRC的5年相對存活率為64.7%，但具有不利遺傳型態（genetic profile）的病患的預後更差。已知EGFR係大腸直腸癌起始及進程中的重要角色。西妥昔單抗（cetuximab）提高了10-20%病患的存活率及生活品質，但隨著抗體治療，許多病患會產生抗藥性。此抗性的機制（至少部分）被認為是抗體依賴性細胞毒殺作用（ADCC）的損傷。因此，需要發展策略以增強西妥昔單抗在該些病患中所介導之ADCC。

【0006】頭頸癌（HNC）為一包括數種不同類型之癌症的統稱。頭部及頸部的癌症係透過其開始的區域來分類。此包括口部（口腔）、喉部（咽）、喉頭（voice box、larynx）、鼻竇與鼻腔、以及唾液腺。標靶EGFR的單株抗體可有效對抗HNC，但僅對10-20%的病患有效。尤其，西妥昔單抗治療

增加了腫瘤間Treg細胞的頻率，該Treg細胞透過NK細胞抑制了西妥昔單抗所介導之ADCC，且Treg細胞的存在與臨床結果不佳相關。因此，需要提供對於HNC更有效的免疫療法。

【0007】泌尿上皮癌（urothelial carcinoma）為最常見的膀胱癌類型，且約50%的病患發展成轉移性疾病。早期疾病通常是經由手術治療，但有高轉移風險的侵入性泌尿上皮癌需要其他治療手段與手術結合。PD-L1為表現在許多腫瘤上之檢查點蛋白，其會透過作為檢查點來削弱T細胞的功能而使腫瘤細胞逃脫免疫系統。標靶PD-L1檢查點的抑制劑艾維路單抗（avelumab）目前已被批准用於泌尿上皮癌。作為二線療法之艾維路單抗所治療的轉移性泌尿上皮癌病患的整體反應率約為17%。艾維路單抗的作用機制亦包括標靶腫瘤的ADCC及其對檢察點抑制的影響。尤其，研究顯示艾維路單抗係增加對抗腫瘤目標之NK細胞所介導的毒性，且表現高PD-L1水平之腫瘤對於艾維路單抗所介導之ADCC較為敏感。因此，對於泌尿上皮癌，需要鑑定新的且改良的免疫療法。

【0008】本文係揭露新的治療卵巢癌、大腸直腸癌、HNC、胃癌及泌尿上皮癌的方法，其係使用記憶性NK細胞（有時稱為記憶樣或細胞激素誘導之記憶樣NK細胞）與單株抗體結合來對抗該些癌症。

【發明內容】

【0009】本文係提供能夠成為對抗卵巢癌、大腸直腸癌、HNC、胃癌及泌尿上皮癌之更有效的免疫療法的方法及組成物。該組成物係包括誘發（primed）與擴增（expanded）的記憶性NK細胞、以及選自抗HER2受體抗體、抗EGFR抗體或抗PD-L1抗體的單株抗體。該方法係包含使卵巢癌細胞、大腸直腸癌細胞、HNC癌細胞、胃癌細胞、或泌尿上皮癌細胞接觸誘發及擴增的記憶性NK細胞與選自抗HER2受體抗體、抗EGFR抗體或抗PD-

L1抗體的單株抗體。可以如下製程產生記憶性NK細胞：同時對NK細胞進行誘發（primed）以形成記憶性NK細胞，且進行擴增至一所欲數量。或者，該NK細胞可被擴增至一所欲數量，然後再被誘發以形成記憶性NK細胞，反之亦然。

【0010】本文係提供一種治療增生性惡性腫瘤的方法，該方法係包含投予根據上述實施態樣之記憶性NK細胞與抗癌單株抗體。

【0011】在部分實施態樣中，該增生性惡性腫瘤為卵巢癌，且該單株抗體為抗HER2抗體。在部分實施態樣中，該抗HER2抗體係選自曲妥珠單抗及馬妥昔單抗（margetuximab）。在部分實施態樣中，該抗HER2抗體為曲妥珠單抗。在部分實施態樣中，該卵巢癌係選自透明細胞癌（clear cell carcinoma）、類子宮內膜腺癌（endometrioid adenocarcinoma）、黏液性腺癌（mucinous adenocarcinoma）、漿液性癌（serous carcinoma）、間質瘤（stromal tumor）、生殖細胞瘤及卵巢小細胞癌。

【0012】在部分實施態樣中，該增生性惡性腫瘤為頭頸癌（HNC）或胃癌，且該單株抗體為抗EGFR抗體。在部分實施態樣中，該抗EGFR抗體係選自西妥昔單抗、帕尼單抗（panitumumab）、及奈昔木單抗（necitumumab）。在部分實施態樣中，該抗EGFR抗體為西妥昔單抗。在部分實施態樣中，該HNC係選自口咽癌、下咽癌、喉癌、嘴唇及口腔癌（lip and oral cavity cancer）、鼻咽癌、鼻竇癌（paranasal sinus cancer）、唾液腺癌（salivary gland cancer）、鱗狀細胞頸癌（squamous cell neck cancer）、鼻腔癌、軟組織肉瘤（soft tissue sarcoma）及甲狀腺癌。在部分實施態樣中，該胃癌係選自胃腺癌（gastric adenocarcinomas）、胃腸道基質瘤（gastrointestinal stromal tumors）、胃腸道神經內分泌（類癌）瘤

（gastrointestinal neuroendocrine (Carcinoid) tumors）、淋巴瘤、鱗狀細胞癌、小細胞癌及平滑肌肉瘤（leiomyosarcomas）。

【0013】在部分實施態樣中，該增生性惡性腫瘤為泌尿上皮癌，且該單株抗體為抗PD-L1抗體。在部分實施態樣中，該單株抗體係選自艾維路單抗及科西貝利單抗（cosibelimab）。在部分實施態樣中，該單株抗體為艾維路單抗。在部分實施態樣中，該癌症係選自乳突癌（papillary carcinoma）、扁平癌（flat carcinoma）、鱗狀細胞癌、腺癌、肉瘤及小細胞癌。

列舉的實施態樣

【0014】**實施態樣1.** 一種對有需要之患者治療癌症的方法，其係包含投予一記憶性NK細胞及一雙特異性分子（例如：單株抗體、NK細胞接合子（engager）、或三特異性殺手細胞接合子），其中該雙特異性分子係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【0015】**實施態樣2.** 如實施態樣1所述之方法，其中該雙特異性分子為IgG型的單株抗體。

【0016】**實施態樣3.** 如實施態樣2所述之方法，其中該單株抗體為IgG1。

【0017】**實施態樣4.** 如實施態樣3所述之方法，其中該IgG1單株抗體的Fc部分係經突變以提升CD16結合親和力。

【0018】**實施態樣5.** 如實施態樣3或4所述之方法，其中該IgG1抗體係選自抗HER2抗體、抗PD-L1抗體、及抗EGFR抗體。

【0019】**實施態樣6.** 如實施態樣5所述之方法，其中該IgG1抗體為抗HER2單株抗體。

【0020】**實施態樣7.** 如實施態樣6所述之方法，其中該癌症為卵巢癌。

【0021】**實施態樣8.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為透明細胞癌。

【0022】**實施態樣9.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為類子宮內膜腺癌。

【0023】**實施態樣10.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為黏液性腺癌。

【0024】**實施態樣11.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為漿液性癌。

【0025】**實施態樣12.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為間質瘤。

【0026】**實施態樣13.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為生殖細胞瘤。

【0027】**實施態樣14.** 如實施態樣7所述之方法，其中該卵巢癌為卵巢小細胞癌。

【0028】**實施態樣15.** 如實施態樣6所述之方法，其中該癌症為胃癌。

【0029】**實施態樣16.** 如實施態樣6至15中任一者所述之方法，其中該抗HER2單株抗體係選自曲妥珠單抗及馬妥昔單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0030】**實施態樣17.** 如實施態樣16所述之方法，其中該抗HER2單株抗體為曲妥珠單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領

域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0031】 **實施態樣18.** 如實施態樣5所述之方法，其中該IgG1抗體為抗EGFR單株抗體。

【0032】 **實施態樣19.** 如實施態樣18所述之方法，其中該癌症為頭頸癌。

【0033】 **實施態樣20.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為口咽癌。

【0034】 **實施態樣21.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為下咽癌。

【0035】 **實施態樣22.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為喉癌。

【0036】 **實施態樣23.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為嘴唇及口腔癌。

【0037】 **實施態樣24.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為鼻咽癌。

【0038】 **實施態樣25.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為鼻竇癌。

【0039】 **實施態樣26.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為唾液腺癌。

【0040】 **實施態樣27.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為鱗狀細胞頸癌。

【0041】**實施態樣28.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為鼻腔癌。

【0042】**實施態樣29.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為軟組織肉瘤。

【0043】**實施態樣30.** 如實施態樣19所述之方法，其中該頭頸癌為甲狀腺癌。

【0044】**實施態樣31.** 如實施態樣18所述之方法，其中該癌症為大腸直腸癌。

【0045】**實施態樣32.** 如實施態樣19至31中任一者所述之方法，其中該抗EGFR單株抗體係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、及奈昔木單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性(例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性)，或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0046】**實施態樣33.** 如實施態樣32所述之方法，其中該抗EGFR單株抗體為西妥昔單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性(例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性)，或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0047】**實施態樣34.** 如實施態樣5所述之方法，其中該IgG1抗體為抗免疫檢查點蛋白抗體。

【0048】**實施態樣35.** 如實施態樣34所述之方法，其中該抗免疫檢查點蛋白抗體係選自抗PD-1單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗CTLA-4單株抗體。

【0049】**實施態樣36.** 如實施態樣34所述之方法，其中該癌症係選自泌尿上皮癌、頭頸癌、大腸直腸癌、及胃癌。

【0050】**實施態樣37.** 如實施態樣36所述之方法，其中該抗體為抗PD-L1單株抗體。

【0051】**實施態樣38.** 如實施態樣37所述之方法，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗。

【0052】**實施態樣39.** 如實施態樣37或38所述之方法，其中該癌症為泌尿上皮癌。

【0053】**實施態樣40.** 如實施態樣37或38所述之方法，其中該癌症為頭頸癌。

【0054】**實施態樣41.** 如實施態樣37或38所述之方法，其中該癌症為大腸直腸癌。

【0055】**實施態樣42.** 如實施態樣37或38所述之方法，其中該癌症為胃癌。

【0056】**實施態樣43.** 如實施態樣36所述之方法，其中該抗體為抗PD-1單株抗體。

【0057】**實施態樣44.** 如實施態樣43所述之方法，其中該抗PD-1抗體係選自納武單抗（nivolumab）、帕博利珠單抗（Pembrolizumab）、西米普利單抗（cemiplimab）、及多斯利單抗（dostarlimab）；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少

94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0058】**實施態樣45.** 如實施態樣36所述之方法，其中該抗體為抗CTLA-4單株抗體。

【0059】**實施態樣46.** 如實施態樣45所述之方法，其中該抗CTLA-4單株抗體為伊匹單抗（ipilimumab）；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0060】**實施態樣47.** 如實施態樣37所述之方法，其中該抗PD-L1單株抗體係選自阿特珠單抗（atezolizumab）、艾維路單抗（avelumab）、科西貝利單抗（cosibelimab）、及德瓦魯單抗（durvalumab）；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0061】**實施態樣48.** 如實施態樣47所述之方法，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、

至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0062】**實施態樣49.** 如實施態樣1所述之方法，其中該雙特異性分子為一NK細胞接合子或三特異性殺手細胞接合子。

【0063】**實施態樣50.** 如前述實施態樣中任一者所述之方法，其中該記憶性NK細胞係於該抗體（或其他雙特異性分子）之前投予。

【0064】**實施態樣51.** 如前述實施態樣中任一者所述之方法，其中該記憶性NK細胞係與該抗體（或其他雙特異性分子）同時投予。

【0065】**實施態樣52.** 如前述實施態樣中任一者所述之方法，其中該記憶性NK細胞係於該抗體（或其他雙特異性分子）之後投予。

【0066】**實施態樣53.** 一種免疫治療組成物，其係包含記憶性NK細胞與雙特異性分子（例如：單株抗體、NK細胞接合子、或三特異性殺手細胞接合子）、以及治療上可接受之載劑，其中該雙特異性分子係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【0067】**實施態樣54.** 一種免疫治療套組，其係包含記憶性NK細胞與雙特異性分子（例如：單株抗體、NK細胞接合子、或三特異性殺手細胞接合子）、以及視需要的說明書，以將該記憶性NK細胞及雙特異性分子同時或依序組合投予至一癌症個體，其中該雙特異性分子係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【0068】**實施態樣55.** 如實施態樣53或54所述之組成物或套組，其中該雙特異性分子為IgG型的單株抗體。

【0069】**實施態樣56.** 如實施態樣55所述之組成物或套組，其中該單株抗體為IgG1或IgG3。

【0070】**實施態樣57.** 如實施態樣55或56所述之組成物或套組，其中該IgG1單株抗體的Fc部分係經突變以提升CD16結合親和力。

【0071】**實施態樣58.** 如實施態樣55或56所述之組成物或套組，其中該單株抗體係選自抗HER2單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗EGFR單株抗體。

【0072】**實施態樣59.** 如實施態樣58所述之組成物或套組，其中該IgG1（或IgG3）抗體為抗HER2單株抗體。

【0073】**實施態樣60.** 如實施態樣59所述之組成物或套組，其中該癌症為卵巢癌。

【0074】**實施態樣61.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為透明細胞癌。

【0075】**實施態樣62.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為類子宮內膜腺癌。

【0076】**實施態樣63.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為黏液性腺癌。

【0077】**實施態樣64.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為漿液性癌。

【0078】**實施態樣65.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為間質瘤。

【0079】**實施態樣66.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為生殖細胞瘤。

【0080】**實施態樣67.** 如實施態樣60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為卵巢小細胞癌。

【0081】**實施態樣68.** 如實施態樣59所述之組成物或套組，其中該癌症為胃癌。

【0082】**實施態樣69.** 如實施態樣59至68中任一者所述之組成物或套組，其中該抗HER2單株抗體係選自曲妥珠單抗及馬妥昔單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0083】**實施態樣70.** 如實施態樣69所述之組成物或套組，其中該抗HER2單株抗體為曲妥珠單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0084】**實施態樣71.** 如實施態樣58所述之組成物或套組，其中該IgG1（或IgG3）抗體為抗EGFR單株抗體。

【0085】**實施態樣72.** 如實施態樣71所述之組成物或套組，其中該癌症為頭頸癌。

【0086】**實施態樣73.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為口咽癌。

【0087】**實施態樣74.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為下咽癌。

【0088】**實施態樣75.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為喉癌。

【0089】**實施態樣76.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為嘴唇及口腔癌。

【0090】**實施態樣77.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻咽癌。

【0091】**實施態樣78.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻竇癌。

【0092】**實施態樣79.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為唾液腺癌。

【0093】**實施態樣80.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鱗狀細胞頸癌。

【0094】**實施態樣81.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻腔癌。

【0095】**實施態樣82.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為軟組織肉瘤。

【0096】**實施態樣83.** 如實施態樣72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為甲狀腺癌。

【0097】**實施態樣84.** 如實施態樣71所述之組成物或套組，其中該癌症為大腸直腸癌。

【0098】**實施態樣85.** 如實施態樣71至84中任一者所述之組成物或套組，其中該抗EGFR單株抗體係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、及奈昔木單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少

92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0099】**實施態樣86.** 如實施態樣85所述之組成物或套組，其中該抗EGFR單株抗體為西妥昔單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0100】**實施態樣87.** 如實施態樣58所述之組成物或套組，其中該IgG1（或IgG3）抗體為抗免疫檢查點蛋白抗體。

【0101】**實施態樣88.** 如實施態樣87所述之組成物或套組，其中該抗免疫檢查點蛋白抗體係選自抗PD-1單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗CTLA-4單株抗體。

【0102】**實施態樣89.** 如實施態樣88所述之組成物或套組，其中該癌症係選自泌尿上皮癌、頭頸癌、大腸直腸癌、及胃癌。

【0103】**實施態樣90.** 如實施態樣89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗PD-L1單株抗體。

【0104】**實施態樣91.** 如實施態樣90所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0105】**實施態樣92.** 如實施態樣90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為泌尿上皮癌。

【0106】**實施態樣93.** 如實施態樣90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為頭頸癌。

【0107】**實施態樣94.** 如實施態樣90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為大腸直腸癌。

【0108】**實施態樣95.** 如實施態樣90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為胃癌。

【0109】**實施態樣96.** 如實施態樣89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗PD-1單株抗體。

【0110】**實施態樣97.** 如實施態樣96所述之組成物或套組，其中該抗PD-1抗體係選自納武單抗、帕博利珠單抗、西米普利單抗、及多斯利單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0111】**實施態樣98.** 如實施態樣89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗CTLA-4單株抗體。

【0112】**實施態樣99.** 如實施態樣98所述之組成物或套組，其中該抗CTLA-4單株抗體為伊匹單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、

至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0113】**實施態樣100.** 如實施態樣90所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體係選自阿特珠單抗、艾維路單抗、科西貝利單抗、及德瓦魯單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0114】**實施態樣101.** 如實施態樣100所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗；以及視需要地，其中該抗體係對於本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性），或者該抗體係具有本文揭露或本領域已知的該些抗體相關的SEQ ID NOs.。

【0115】**實施態樣102.** 如前述實施態樣中任一者所述之方法、組成物、或套組，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之前投予。

【0116】**實施態樣103.** 如前述施態樣中任一者所述之方法、組成物、或套組，其中該記憶性NK細胞係與該抗體同時投予。

【0117】**實施態樣104.** 如前述施態樣中任一者所述之方法、組成物、或套組，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之後投予。

【0118】**實施態樣105.** 如前述施態樣中任一者所述之方法、組成物、或套組，其中該記憶性NK細胞具有較正常NK細胞增加的CD16表現。

【0119】**實施態樣106.** 如實施態樣105所述之方法、組成物、或套組，其中該記憶性NK細胞之較正常NK細胞增加的CD16表現係持續至少30天。

【0120】於本文中揭露但目前未載於申請專利範圍中的實施態樣並非意欲貢獻於大眾。

【圖式簡單說明】

【0121】**圖1**為實驗設計的示意圖，該實驗設計係測試在有單株抗體或沒有單株抗體、或是在控制組非標靶同型抗體及CD16參與之情況下的記憶性NK細胞。

【0122】**圖2**係顯示與曲妥珠單抗結合之記憶性NK細胞的細胞毒性結果。曲妥珠單抗增加了記憶性NK細胞對抗卵巢癌細胞株SKOV-3的抗體依賴性細胞毒殺作用（ADCC）。

【0123】**圖3**係顯示與西妥昔單抗結合之記憶性NK細胞的細胞毒性結果，其中該西妥昔單抗係增加記憶性NK細胞對抗HNC細胞株SCC-25的ADCC。

【0124】**圖4**係顯示在THP-1急性骨髓性白血病（AML）腫瘤模型中，記憶性NK細胞於注射後存在於小鼠血液中至少35天。

【0125】**圖5**係顯示從將記憶性NK細胞注射至小鼠之時起，記憶性NK細胞表面上的CD16表現提升且持續於整個研究過程。

【0126】**圖6**係顯示在SCC-25頭頸癌細胞上之PD-L1表現的IFNg劑量反應。

【0127】**圖7**係顯示在人類LoVo大腸癌細胞上透過IFNg誘導的PD-L1表現。

【0128】**圖8**係顯示在記憶性NK細胞治療後於大腸直腸癌細胞株中的A) 腫瘤細胞存活率及B) PD-L1表現。

【0129】**圖9**係顯示記憶性NK細胞與西妥昔單抗、艾維路單抗、及其前述之組合結合對抗CRC細胞株LoVo-GFP的細胞毒性結果。上圖A)係顯示以平均螢光強度（MFI）表示之在上室（upper chamber）中的LoVo細胞的PD-L1表現，以及下圖B)係顯示以PD-L1陽性細胞之百分比（%）表示之在上室中的LoVo細胞的PD-L1表現。

【0130】**圖10**係顯示與記憶性NK細胞溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以初代共培養12小時的細胞毒性百分比表示。

【0131】**圖11**係顯示與記憶性NK細胞溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以初代共培養24小時的細胞毒性百分比表示。

【0132】**圖12**係顯示與記憶性NK細胞溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以初代共培養42小時的細胞毒性百分比表示。

【0133】**圖13**係顯示與條件培養基溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以繼代條件共培養（secondary conditioned coculture）12小時的細胞毒性百分比表示。

【0134】**圖14**係顯示與條件培養基溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以繼代條件共培養24小時的細胞毒性百分比表示。

【0135】**圖15**係顯示與條件培養基溫育後之SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1誘導，其係以繼代條件共培養42小時的細胞毒性百分比表示。

【0136】**圖16**係顯示與記憶性NK細胞溫育或與條件培養基溫育後之SCC-25細胞（HNC）的PD-L1誘導。

【0137】**圖17**係顯示艾維路單抗與記憶性NK細胞共培養於滅殺NCI-N87細胞（胃癌細胞）的結果。

【實施方式】

擴增及誘發免疫效應細胞（immune effector cell）的方法

【0138】可以如下的富集過程進行NK細胞的體外擴增：使用一包含細胞激素的擴增劑；或者較佳地，使用一包含細胞激素功能片段的擴增融合蛋白、及其多鏈複合物（multichain complex）。舉例言之，該擴增劑可包含充足量之以下一或多者：IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21、或前述之組合（例如IL-7、IL-21及IL-15的混合物（cocktail）），以製造所欲數量或成倍擴增的NK細胞。該等細胞激素可自商業購得或透過本領域已知的方法製造。或者，舉例言之，該擴增劑可包含充足量之一或多個擴增融合蛋白以擴增NK細胞，該擴增融合蛋白可選自例如於WO2020047299、WO202047473、或WO 2020257639所揭露之多鏈融合蛋白複合物（例如7t15-21s）。該7t15-21s的序列係如表1所揭露。

表1：例示性擴增融合蛋白鏈的序列

元件	**WO'299 SEQ ID NO.**	**SEQ ID NO.**	**序列**
成熟的7t15	104	SEQ ID NO:1	DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMK EIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGMFLF RAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEG TTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKSLE ENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCW NKILMGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTN FKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKS KCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARV FSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYL ETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTL VRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSS SGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQ AVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRE NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDAS IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

成熟的21s	108	SEQ ID NO:2	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLV PEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKS ANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRR QKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLL QKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSVEH ADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【0139】透過使用交聯劑來額外促進擴增，例如標靶如上述之融合蛋白的連接區域的抗體、例如抗組織因子抗體。抗組織因子抗體的例子為本領域所知。WO202047473及WO2020257639係揭露可使用之抗TF抗體（anti-TF Ab）。亦可參見US 8,007,795及WO2003037911，尤其是併入H36融合瘤之互補決定區（CDR）與人源化之框架區LC-08（該申請案之圖12）及HC-09（該申請案之圖13）的IgG1人源化抗體。下表2係揭露該抗TF抗體的序列，其中該抗TF抗體被認為可用於WO'473及WO'639、揭露於US'795及WO'911、獲取自HCW Biologics，且除非有其他說明，否則該抗TF抗體可用於下述實驗中，於本文稱為ATF1。ATF1 HCDR2為下述二個序列的其中一者。因此，如本文揭露之擴增劑可包含如上述揭露之一或多個細胞激素或一擴增融合蛋白（EFP）與諸如ATF1之交聯劑的組合，ATF1的序列係如表2所揭露。其他的抗TF抗體為本領域已知，且可從商業來源輕易獲得。

表2：例示性抗TF抗體（「ATF1」）的序列

抗TF抗體元件	**US'795 SEQ ID NO.**	**SEQ ID NO.**	**序列**
LC-CDR1	116	SEQ ID NO:3	LASQTIDTWLA
LC-CDR2	6	SEQ ID NO:4	AATNLAD
LC-CDR3	7	SEQ ID NO:5	QQVYSSPFT
LC-FR1	109	SEQ ID NO:6	DIQMTQSPASLSASVGDRVTITC

LC-FR2	108	SEQ ID NO:7	WYLQKPGKSPQLLIY
LC-FR3	112	SEQ ID NO:8	GVPSRFSGSGSGTDFSFTISSLQPED FATYYC
LC-FR4	110	SEQ ID NO:9	FGQGTKLEIK
VL	n/a	SEQ ID NO:10	DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCLA SQTIDTWLAWYLQKPGKSPQLLIY AATNLADGVPSRFSGSGSGTDFSFT ISSLQPEDFATYYCQQVYSSPFT GQGTKLEIK
HC-CDR1	134	SEQ ID NO:11	DYNVY
HC-CDR2 (a)	9	SEQ ID NO:12	YIDPYNGITIYDQNFKG
HC-CDR2 (b)	101	SEQ ID NO:13	YIDPYNGITIYDQNLKG
HC-CDR3	10	SEQ ID NO:14	DVTTALDF
HC-FR1	129	SEQ ID NO:15	QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKA SGYSFT
HC-FR2	123	SEQ ID NO:16	WVRQSPGKGLEWIG
HC-FR3	126	SEQ ID NO:17	KATLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYFCAR
HC-FR4	122	SEQ ID NO:18	WGQGTTVTVSS
VH-1	n/a	SEQ ID NO:19	QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKA SGYSFTDYNVYWVRQSPGKGLEW IGYIDPYNGITIYDQNFKGKATLTV DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFC ARDVTTALDFWGQGTTVTVSS
VH-2	n/a	SEQ ID NO:20	QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKA SGYSFTDYNVYWVRQSPGKGLEW IGYIDPYNGITIYDQNLKGKATLTV DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFC ARDVTTALDFWGQGTTVTVSS
IgG1 LC 恆定區	97	SEQ ID NO:21	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

IgG1 HC 恆定區	98	SEQ ID NO:22	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ EFASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKG+C7FYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0140】交聯的其他方法為本領域已知，且包括功能化微粒（微珠）、餵養層細胞（feeder cell）及細胞膜粒子（plasma membrane particle）。無餵養層系統(feeder-free system)大多為較佳的。舉例言之，R&D Systems的Cloudz人類NK細胞擴增套組可與本文揭露之擴增細胞激素（或其片段、或包含其的融合蛋白）及其組合使用，並在擴增後使用釋放緩衝液(release buffer)快速地溶解微粒、促進細胞收穫，其中該R&D Systems的Cloudz人類NK細胞擴增套組係使用可溶解的海藻酸鈉微球，且該海藻酸鈉微球係以抗CD2及抗NKp46的抗體進行功能化。

【0141】使用包含諸如以下之刺激性細胞激素組合的誘發劑（priming agent）進行誘發來獲得記憶樣的特性(memory like character)：IL-12、IL-23、IL-27、及IL-35的一或多者；IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21的一或多者；以及，IL-18、IL-1a、IL-1b、IL-36a、IL-36b、及IL-36g的一或多者。或者，該誘發劑可包含誘發融合蛋白，該誘發融合蛋白係包含細胞激素的功能性片段及其多鏈複合物。舉例言之，該融合蛋白可選自於WO2020047299、WO202047473、或WO 2020257639所揭露的

多鏈融合蛋白複合物，例如18t15-12s（HCW-9201），其序列係如表3所揭露。

表3：例示性誘發融合蛋白鏈的序列

元件	WO'299 SEQ ID NO.	SEQ ID NO.	序列
成熟的18t15	70	SEQ ID NO:23	YFGKLESKLSVIRNLNMTDSDCRDN APRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVK CEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKD TKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSY EGYFLACEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDSGTTNTVAAYNLT WKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQI STKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEI VKDVKQTYLARVFSYPAGNVESTG SAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTI QSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRN NTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSSS SGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCF SVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQ EKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQS MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENLIILA NNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKN IKEFLQSFVHIVQMFINTS

成熟的12s	74	SEQ ID NO:24	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMV VLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE VLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQ KEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWW LTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTC GAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQ EDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLK YENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSL TFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTS ATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWS EWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSR NLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAV SNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNS RETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDP KRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNS ETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLH AFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSG FKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW TTPSLKCIR

【0142】因此，本文係提供依序透過以下來製造的記憶性自然殺手（NK）細胞：

a) 純化NK細胞群；

b) 誘發該NK細胞；以及

c) 擴增該NK細胞。

【0143】本文亦提供依序透過以下來製造的記憶性自然殺手（NK）細胞：

a) 純化NK細胞群；

b) 擴增該NK細胞；以及

c) 誘發該NK細胞。

【0144】本文亦提供透過以下來製造的記憶性自然殺手（NK）細胞：

a) 純化NK細胞群；以及

b) 同時誘發及擴增該NK細胞。

【0145】在部分實施態樣中，NK細胞群係從捐贈者血液、或者新鮮或先前冷凍保存之白血球分離物（leukapheresate）開始純化。在部分實施態樣中，該純化係經由正向選擇（例如於Miltenyi CliniMACS Prodigy）進行。在部分實施態樣中，該純化係經由負向選擇（例如StemCell EasySep NK Cell Enrichment Kit）進行。在部分實施態樣中，純化係使用正向及負向選擇之組合來進行。在部分實施態樣中，該NK細胞係分化自類淋巴前驅細胞（lymphoid progenitor cells）。

【0146】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一擴增劑以及視需要的交聯劑來進行擴增，該擴增劑係包含細胞激素的組合、或其功能性片段、及／或包含其功能性片段之融合蛋白、或前述的任意組合。

【0147】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於包含以下的擴增劑以及視需要的交聯劑來進行擴增：

- IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21的一或多者、或前述之功能性片段；或
- 包含IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21之一或多者的功能性片段的融合蛋白；

或者，該NK細胞係透過以下來進行擴增：

- 以NK細胞交聯抗體及擴增細胞激素來進行功能化的微球；

或者，該NK細胞係透過前述的任意組合來進行擴增。

【0148】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一包含以下擴增劑來進行擴增：IL-7、IL-21、及IL-15的組合、或其功能性片段、及／或包含其功能性片段之融合蛋白、或前述的任意組合。

【0149】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一包含IL-7、IL-21、及IL-15之功能性片段的融合蛋白的擴增劑來進行擴增。

【0150】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一包含7t15-21s之擴增劑來進行擴增。

【0151】在部分實施態樣中，該擴增劑係包含一交聯劑。在部分實施態樣中，該交聯劑為一交聯抗體。在部分實施態樣中，該交聯抗體為ATF1。

【0152】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一包含7t15-21s及ATF1的擴增劑來進行擴增。

【0153】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一擴增劑1天至40天來進行擴增。在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一擴增劑7天至21天來進行擴增。在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於一擴增劑約14天來進行擴增。

【0154】在部分實施態樣中，該擴增劑係包含7t15-21s及ATF1。在部分實施態樣中，該擴增劑係包含濃度為0.1至300奈米莫耳（nM）的7t15-21s、以及濃度為0.01至200 nM的ATF1。在部分實施態樣中，該擴增劑係包含濃度為0.2至200 nM的7t15-21s、以及濃度為0.01至100 nM的ATF1。在部分實施態樣中，該擴增劑係包含濃度為約50 nM的7t15-21s、以及濃度為約25 nM的ATF1。

【0155】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於7t15-21s及ATF1約14天來進行擴增。在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於濃度為約50 nM的7t15-21s、以及濃度為約25 nM的ATF1約14天來進行擴增。

【0156】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於諸如選自以下之誘發劑來進行誘發：細胞激素的組合、或其功能性片段、及／或包含其功能性片段的融合蛋白、或前述的任意組合。

【0157】在部分實施態樣中，該NK細胞係擴增至大於起始數量的10倍。在部分實施態樣中，該NK細胞係擴增至大於起始數量的100倍。在部分實施態樣中，該NK細胞係擴增至大於起始數量的1000倍。

【0158】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於包含以下的誘發劑來進行誘發：

- IL-12、IL-23、IL-27、及IL-35的一或多者；
- IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21的一或多者；以及
- IL-18、IL-1a、IL-1b、IL-36a、IL-36b、及IL-36g的一或多者；

或其功能性片段、及／或包含其功能性片段的融合蛋白、或前述的任意組合。

【0159】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於包含IL-12、IL-15、及IL-18之組合的誘發劑來進行誘發。

【0160】在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於包含融合蛋白的誘發劑來進行誘發，該融合蛋白係包含IL-12、IL-15、及IL-18之功能性片段。在部分實施態樣中，該NK細胞係透過暴露於包含融合蛋白18t15-12s的誘發劑來進行誘發。

【0161】在部分實施態樣中，該NK細胞係使用濃度為200至300 nM的18t15-12s來進行誘發。在部分實施態樣中，該NK細胞係使用濃度為250 nM的18t15-12s來進行誘發。

【0162】在部分實施態樣中，該NK細胞係進行誘發1分鐘至24小時。在部分實施態樣中，該NK細胞係進行誘發0.5至16小時。在部分實施態樣中，該NK細胞係進行誘發1至3小時。

【0163】在部分實施態樣中，該NK細胞係經冷凍保存。

【0164】在部分實施態樣中，該記憶樣表型係透過細胞表面之CD69、CD25、CD16、及／或NKG2A的表現水平來表示。

【0165】在部分實施態樣中，該記憶性NK細胞相較於未經誘發之NK細胞具有以下的一或多者：

a) 提高之抗癌細胞的細胞毒性；

b) 提高的持久性（persistence）；

c) 提高的抗腫瘤活性；及／或

d) 提升的細胞激素製造。

【0166】在部分實施態樣中，該製造的細胞激素係選自IFNg、TNFa、GM-CSF、及前述的組合。

【0167】在上述列舉之實施態樣的任一者中，可進一步透過該些前述實施態樣對該記憶性NK細胞進行限制。

【0168】**免疫效應細胞**

【0169】本文揭露之免疫效應細胞係包括NK細胞及其亞型，例如記憶性NK細胞、記憶樣（ML）NK細胞、及細胞激素誘導之記憶樣（CIML）NK細胞、以及前述的變體，任一變體皆可能衍生自各種來源，包括周邊或臍帶血細胞、幹細胞、誘導型多能幹細胞（iPSCs）、及永生化的NK細胞（例如NK-92細胞）。

【0170】*NK細胞*

【0171】自然殺手（NK）細胞在傳統上被視為先天免疫效應淋巴球，其可透過來自活化及抑制受體的訊息整合（而非抗原辨識或預先誘發（prior sensitization））來標靶及消除不正常或應激細胞，以介導宿主防禦對抗病原體及抗腫瘤免疫反應。自然殺手（NK）細胞在同種異體細胞免疫療法（allogeneic cellular immunotherapy）中為T細胞的替代品，因為它

們可在沒有主要毒性的情況下安全地投予、不會造成移植物對抗宿主疾病（GvHD）、自然地辨識並消除惡性細胞、且可經由細胞工程修正。

【0172】*記憶性、記憶樣、及CIML的NK細胞*

【0173】除了它們的先天細胞毒性及免疫促進活性（immunostimulatory activity），NK細胞係構成一異種及多樣的細胞亞群，包括產生強烈召回反應（recall response）之持久的記憶性NK細胞群（在部分情況下亦稱為記憶樣或細胞激素誘導之記憶樣（CIML）NK細胞）。記憶性NK細胞可自然地或人工地透過促發炎細胞激素或活化受體路徑進行刺激來製造（「誘發（priming）」）。透過細胞激素活化製造的記憶性NK細胞已於臨床上被用於白血病免疫治療的設置中。

【0174】在體內分化的記憶性NK細胞中發現提升的CD56、Ki-67、NKG2A、與提升的活化受體NKG2D、NKp30、及NKp44。此外，在體內分化中係顯示CD16及CD11b表現的中位數有些許下降。相較於ACT及BL二種NK細胞，在記憶樣（ML）NK細胞中觀察到TRAIL、CD69、CD62L、NKG2A、及NKp30陽性的NK細胞頻率提升，然而CD27+及CD127+的NK細胞頻率減少。最後，與體外分化之記憶樣（ML）NK細胞不同，在體內分化的記憶樣（ML）NK細胞不表現CD25。

【0175】*細胞激素誘導之記憶樣自然殺手細胞（CIML-NKs）*

【0176】可誘發NK細胞來獲得記憶樣表型，舉例言之，透過使用細胞激素（例如介白素-12（IL-12）、IL-15、及IL-18）的組合進行誘發（預活化）。使用細胞激素之再刺激（restimulation）或經由活化受體之觸發使該些細胞激素誘導之記憶樣（CIML）NK細胞（CIML-NKs或CIMLs）展現出提升的反應。可透過活化細胞激素（例如：IL-12、IL-15、與IL-18及

／或其相關家族成員）、或其功能性片段、或者包含其功能性片段的融合蛋白來製造細胞激素誘導之記憶樣（CIML）NK細胞。

【0177】相較於傳統的NK細胞，記憶性NK細胞通常展現出不同的細胞表面蛋白表現模式（expression pattern）。在細胞激素誘導之記憶樣（CIML）NK細胞中，該等表現模式為本領域已知且可包含例如增加的CD56、CD56亞群之CD56dim、CD56亞群之CD56bright、CD16、CD94、NKG2A、NKG2D、CD62L、CD25、NKp30、NKp44、及NKp46（相較於對照的NK細胞）（參見例如Romee et al. Sci Transl Med. 2016 Sep 21;8(357):357）。相較於異質性（heterogeneous）的NK細胞群，記憶性NK細胞亦可透過體外及體內特性的觀察來鑑定，例如：提升的效應（effector）功效（例如細胞毒性）、提高的持久性、增加的IFN-γ製造等。

【0178】**抗體**

【0179】本文係提供包含本文揭露之多肽的抗體。在部分實施態樣中，該抗體係包含本文揭露及／或本領域已知的輕鏈與重鏈、V_H鏈與V_L鏈、或CDR群組。

【0180】本文考慮了所揭露之抗體的各種不同形式。舉例言之，該抗體可具有人類同型（isotype，分別為IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM，更特定地為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4，且在部分情況中，具有各種突變以改變Fc受體功能、或避免Fab臂交換）的框架區及恆定區、或抗體片段（例如：F(ab')2片段、F(ab)片段、單鏈Fv片段（scFv）等）。

【0181】在某些實施態樣中，本文提供之抗體為人類抗體。可使用各種本領域已知的技術製造人類抗體。舉例言之，亦可透過分離選自人類衍生之嗜菌體展示（phage display）庫的Fv選殖可變結構域序列來產生人類抗體。接著，該等可變結構域序列可與所欲的人類恆定結構域進行組合。

【0182】本文提供之抗體可為一嵌合抗體，例如包含一非人類的可變區（例如：衍生自小鼠、大鼠、天竺鼠、兔子、或諸如猴子之非人靈長類的可變區）及一人類恆定區，或者可為一「類別轉換（class switched）」抗體，其類別或次類別已改變為與親本抗體（parent antibody）不同。

【0183】本文提供之抗體可為一人源化抗體。通常，將非人類抗體進行人源化可減少對人類的免疫原性（immunogenicity），並保留該親本非人類抗體的特異性及親和力。一般而言，人源化抗體係包含一或多種的可變結構域，其中，諸如CDRs之HVRs（或其部分）係衍生自一非人類抗體，以及FRs（或其部分）係衍生自人類抗體序列。視需要地，人源化抗體亦包含至少一部分的人類恆定區。在部分實施態樣中，在人源化抗體中之部分FR殘基係以來自非人類抗體（例如衍生自HVR殘基的抗體）之對應殘基來進行取代，例如以恢復或提高抗體的特異性或親和力。

【0184】本文揭露之抗體也可為雙特異性或三特異性，即，包含一包含本文揭露之多肽的抗原辨識結構域、以及一或多個結合至其他抗原的其他抗原辨識結構域。舉例言之，該抗體之一臂可結合癌細胞上的抗原多型體（polymorph），且另一臂可結合EGFR、HER-2或PD-L1、或其他癌細胞標靶。在三特異性抗體的一例子中，該抗體也可結合其他標靶（例如CD16）以增加召集（recruited）之記憶性NK細胞的活性。

【0185】在部分實施態樣中，人源化抗體除了可變區之外，係包含一人類受體（acceptor）框架，例如：人類免疫球蛋白框架或人類共通性框架。可用於人源化的人類框架區包括但不限於，使用「最適（best-fit）」法所選出的框架區、衍生自特定亞型之輕鏈或重鏈可變區的人類抗體恆定序列的框架區、人類成熟（體細胞突變）框架區或人類生殖細胞系框架區、以及衍生自篩選FR庫的框架區。

【0186】在某些實施態樣中，本文提供之抗體為多特異性（multispecific）抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為具有至少二個不同位置之結合特異性的單株抗體。舉例言之，該等結合特異性之一者係針對EGFR、HER-2、或PD-L1，而另一者係針對任何其他抗原。在某些實施態樣中，雙特異性抗體可結合至相同抗原的二個不同表位（epitope）。雙特異性抗體也可用於使細胞毒性劑的作用侷限於表現標靶抗原的細胞。可以全長抗體或抗體片段的形式製備雙特異性抗體。製造多特異性抗體的技術包括但不限於，具有不同特異性之二個免疫球蛋白重鏈－輕鏈對的重組共表現、「結進孔（knob-in-hole）」工程改造、用以製造抗體Fc-異二聚分子之工程改造靜電操作、交聯二或多個抗體或片段、使用白胺酸拉鏈製備雙特異性抗體、使用「雙功能抗體（diabody）」技術製造雙特異性抗體片段、以及使用單鏈Fv(sFv)二聚物。

【0187】考慮了本文提供之抗體的胺基酸序列變體係被考慮在內。舉例言之，可能可以提高抗體的結合親和力及／或其他生物特性。可以透過將適當修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中、或透過胜肽合成來製備抗體的胺基酸序列變體。該等修飾包括例如：在抗體胺基酸序列中殘基的刪除、及／或插入、及／或取代。可進行刪除、插入及取代的任意組合，以得到擁有所欲特徵（例如抗原結合）的最終構建體（final construct）。

【0188】用於取代性突變誘發（substitutional mutagenesis）之感興趣的位置包括可變區及框架區。可根據一般的側鏈性質將胺基酸分組：

(1) 疏水性：正白胺酸（Norleucine）、Met、Ala、Val、Leu、He；

(2) 中性親水性（neutral hydrophilic）：Cys、Ser、Thr、Asn、Gin；

(3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向（chain orientation）的殘基：Gly、Pro；

(6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0189】可將胺基酸取代引入感興趣的抗體中，並篩選具有所欲活性的產物，例如：保持／提高的抗原結合、下降的免疫原性、提高的ADCC或CDC、及／或改變的藥物動力特性（例如延長的半衰期）。保守型取代（conservative substitution）為本領域已知。該等取代的例子包括於Fc區的LS及YTE突變。非保守型取代意味著將該些類別之一的成員交換為另一類別。

【0190】抗體亦可包含取代某些殘基（例如Asn 297）之聚醣鏈（glycan chain）修飾。舉例言之，可將抗體進行工程改造或進行無海藻醣化（afucosylated）的處理，以提高ADCC。

【0191】本文揭露之抗體及其他蛋白質與胜肽可包含不同於本文所揭露或本領域已知之其序列的胺基酸序列，舉例言之，與本文揭露或本領域已知之序列具有至少90%的序列一致性（例如：至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列一致性）、或者為本文揭露或本領域已知之序列的序列。在部分實施態樣中，該重鏈、輕鏈、V_H結構域、V_L結構域、及／或一或多個CDRs係對於所載胺基酸序列之一者具有至少95%、至少97%、至少98%或至少99%的序列一致性。

【0192】可透過本領域已知的方法來製造本文揭露之包含CDRs、可變重鏈及輕鏈的抗體。舉例言之，可將抗體可變結構域選殖至IgG表現載體（IgG轉換）。可將重鏈與輕鏈V-結構域之PCR擴增DNA片段插入至進到含有例如人類IgG1恆定重鏈之受體哺乳類表現載體的框架中。抗體表現可

透過MPSV啟動子來驅動並透過位於CDS下游之合成polyA信號序列來終止轉錄。

【0193】可使用重組方法及組成物來製備抗體。提供編碼本文所述抗體的核苷酸。此等核苷酸可編碼包含抗體V_L的胺基酸序列及／或包含抗體V_H的胺基酸序列（例如：該抗體的輕鏈及／或重鏈）。係提供包含（即，轉化）此等核苷酸的表現載體，如同包含此等核苷酸的宿主般。在一此等實施態樣中，宿主細胞係包含：(1) 包含核苷酸的載體，該核苷酸係編碼包含V_L之胺基酸序列與包含V_H之胺基酸序列；或者，(2) 第一載體及第二載體，該第一載體係包含一編碼包含抗體V_L之胺基酸序列的核苷酸，且該第二載體係包含一編碼包含抗體V_H之胺基酸序列的核苷酸。

【0194】用於抗體編碼載體之選殖或表現的合適宿主細胞係包括本文所述之其他原核或真核細胞。舉例言之，可在細菌（例如大腸桿菌）中製備抗體，特別是當不需要醣基化及Fc效應子功能（Fc effector function）時。除了原核細胞，真核微生物（例如絲狀真菌或酵母菌）是編碼抗體的載體的合適選殖或表現宿主，包括醣基化路徑已「人源化」之真菌及酵母菌菌株，該人源化係導致具有部分或完整的人類醣基化模式的抗體產生。適於醣基化抗體表現的其他宿主細胞亦衍生自多細胞生物（無脊椎動物及脊椎動物）。無脊椎動物細胞的例子包括植物及昆蟲細胞。已鑑定多種桿狀病毒株（baculoviral strain），其可與昆蟲細胞結合使用，尤其是用於秋行軍蟲（Spodoptera frugiperda）細胞的轉染。植物細胞培養物亦可用作宿主。在部分實施態樣中，該宿主細胞可為真核細胞，例如：中國倉鼠卵巢（CHO）細胞或淋巴細胞（例如Y0、NS0、Sp20細胞）。包含編碼抗體之核苷酸的宿主細胞可在適合表現的條件下進行培養，並從該宿主細胞或培養基中回收該抗體。

【0195】在部分實施態樣中，本文所提供之抗體係具有＜1微莫耳濃度（μM）、＜100奈莫耳濃度（nM）、＜50 nM、＜10 nM、＜5 nM、＜1 nM、＜0.1 nM、＜0.01 nM、或＜0.001 nM的解離常數（Kd），且視需要具有＞10^{-13}莫耳濃度（M）（例如10^{-8} M或更低、例如從10^{-8} M至10^{-13} M、例如從10^{-9} M至10^{-13} M）之解離常數。在一實施態樣中，係透過放射性標記抗原結合試驗（radiolabeled antigen binding assay，RIA）或使用表面電漿共振試驗（例如WO2015089344）來量測Kd，其中RIA係以感興趣之抗體的Fab形式及其抗原進行。

【0196】根據本文揭露之方法投予的抗體、及／或作為本文揭露之醫藥（或免疫治療）組成物或套組的部分的抗體包括：抗EGFR抗體、抗HER2抗體、抗VEGFR2抗體、及抗PD-L1抗體；以及相關化合物，例如結合前述一或多者且視需要地結合NK細胞抗原的多特異性抗體。該些抗體各自於臨床階段的例子係如下所述；本領域已知且於各種不同階段發展更多臨床前階段的生物藥品候選抗體及相關化合物。

【0197】抗EGFR抗體包括西妥昔單抗、帕尼單抗、及奈昔木單抗。在部分實施態樣中，該抗EGFR抗體係選自帕尼單抗及奈昔木單抗。

【0198】抗HER2抗體包括曲妥珠單抗（及其經醣工程改造之Fc對應物，替米妥珠單抗（timigutuzumab））、馬妥昔單抗、以及根據部分定義的帕妥珠單抗（pertuzumab）。在部分實施態樣中，抗HER2抗體係選自曲妥珠單抗及馬妥昔單抗。

【0199】檢查點抑制劑係抑制免疫檢查點的化合物，例如PD-1、PD-L1、及CTLA-4。抗PD-1抗體包括納武單抗、帕博利珠單抗、西米普利單抗、及多斯利單抗。抗PD-L1抗體包括阿特珠單抗、艾維路單抗、及德瓦魯

單抗。抗CTLA-4抗體包括伊匹單抗。在部分實施態樣中，該抗體係選自前述之一者。在部分實施態樣中，該抗體為抗PD-L1抗體（例如艾維路單抗）。

【0200】抗VEGFR2抗體包括雷莫蘆單抗（ramucirumab）。在部分實施態樣中，該抗VEGFR2抗體為雷莫蘆單抗。

【0201】以下係提供所選臨床階段抗體的序列，其為本領域已知。

西妥昔單抗

【0202】西妥昔單抗及其製備方法可參見例如WO2011059762A1，其全文係透過引用併入本文中。

重鏈CDR–西妥昔單抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
NYGVH（SEQ ID NO:25）	VIWSGGNTDYNTPFTS（SEQ ID NO:26）	ALTYYDYEFAY（SEQ ID NO:27）

輕鏈CDR–西妥昔單抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
RASQSIGTNIH（SEQ ID NO:28）	YASESIS（SEQ ID NO:29）	QQNNNWPTT（SEQ ID NO:30）

重鏈（HC）	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWV RQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNS KSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYW GQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK （SEQ ID NO:31）
輕鏈（LC）	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQ RTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINS VESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAP

	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:32）

帕尼單抗

【0203】帕尼單抗及其製備方法可參見例如美國專利第6,235,883及7,807,798號，其全文係透過引用併入本文中。

重鏈CDR–帕尼單抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SGDYYWT （SEQ ID NO:33）	HIYYSGNTNYNPSLKS （SEQ ID NO:34）	RVTGAFDI （SEQ ID NO:35）

輕鏈CDR–帕尼單抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QASQDISNYLN （SEQ ID NO:36）	DASNLET （SEQ ID NO:37）	QHFDHLPLA （SEQ ID NO:38）

重鏈（HC）	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYW TWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISID TSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC （SEQ ID NO:39）
輕鏈（LC）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:40）

馬妥昔單抗

【0204】馬妥昔單抗及其製備方法可參見例如WO2021133653A1，其全文係透過引用併入本文中。

重鏈CDR－馬妥昔單抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
DTYIH（SEQ ID NO:41）	RIYPTNGYTRYDPKFQD（SEQ ID NO:42）	WGGDGFYAMDY（SEQ ID NO:43）

輕鏈CDR－馬妥昔單抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
KASQDVNTAVA（SEQ ID NO:44）	SASFRYT（SEQ ID NO:45）	QQHYTTPPT（SEQ ID NO:46）

重鏈（HC）	QVQLQQSGPELVKPGASLKLSCTASGFNIKDTYIHWV KQRPEQGLEWIGRIYPTNGYTRYDPKFQDKATITADT SSNTAYLQVSRLTSEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGASVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLLPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPPEEQYNSTLRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK （SEQ ID NO:47）
輕鏈（LC）	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWY QQKPGHSPKLLIYSASFRYTGVPDRFTGSRSGTDFTFT ISSVQAEDLAVYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:48）

艾維路單抗

【0205】艾維路單抗及其製備方法可參見例如US 11,274,154，其全文係透過引用併入本文中。

重鏈CDR－艾維路單抗

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SYIMM（SEQ ID NO:49）	SIYPSGGITFY（SEQ ID NO:50）	IKLGTVTTVDY（SEQ ID NO:51）

輕鏈CDR－艾維路單抗

LCDR1	LCDR2	LCDR3
TGTSSDVGGYNYVS（SEQ ID NO:52）	DVSNRPS（SEQ ID NO:53）	SSYTSSSTRV（SEQ ID NO:54）

重鏈（HC）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （SEQ ID NO:55）
輕鏈（LC）	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS（SEQ ID NO:56）

奈昔木單抗

【0206】奈昔木單抗及其製備方法為本領域已知。

重鏈（HC）	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK （SEQ ID NO:57）

輕鏈（LC）	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:58）

曲妥珠單抗

【0207】曲妥珠單抗及其製備方法為本領域已知。

重鏈（HC）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG （SEQ ID NO:59）
輕鏈（LC）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （SEQ ID NO:60）

【0208】其他抗EGFR抗體、抗HER2抗體、抗VEGFR2抗體、及抗免疫檢查點抑制劑抗體（例如：抗PD-L1抗體、抗PD-1抗體）為本領域已知，且可從商業來源獲得。

【0209】於投予腫瘤標靶單株抗體（mAbs）時增加NK細胞反應的策略

【0210】本領域已知一些方法，可於結合投予標靶癌抗原之mAbs時，增加NK細胞反應。該等方法包括抗體Fc區的基因操作（genetic

manipulation）或醣工程改造（glycoengineering），以調節其與FcγR家族之活化與抑制成員的交互作用。例子包括用於阿特珠單抗之A297N突變、IgG1重鏈之鉸鏈區（例如在G237與G238之間）中的短序列（例如(GGGS)）插入、及其他改變、或岩藻糖殘基移除，該等例子提升了對於CD16之IgG親和力，並使得NK細胞介導之ADCC及／或多重mAb包覆之標靶細胞的滅殺增加。其他方法係包含使用標靶相同抗原之二或多個不同表位的多特異性抗體。

【0211】*NK細胞接合子及三特異性殺手細胞接合子（TriKEs）* NK細胞接合子（NKCEs）為雙特異性多肽，其係結合NK細胞表面抗原（例如CD16）及癌細胞抗原（包括但不限於HER2、EGFR、或PD-L1），並誘導NK細胞的細胞毒性。在部分實施態樣中，NK細胞接合子為雙特異性單株抗體。TriKEs為三特異性多肽，其係結合一個NK細胞表面抗原（例如CD16）及二個不同的癌細胞抗原（包括但不限於HER2、EGFR、CD33、或PD-L1），並誘導NK細胞的細胞毒性。

【0212】醫藥組成物及治療方法

【0213】本文亦揭露一種醫藥（或免疫治療）組成物，其係包含於醫藥上可接受載劑中之本文所揭露之物質的組成物。醫藥載劑係如本領域中具有通常知識者所知。該等大部分通常是用於投予至人類之藥物的標準載劑，包括諸如以下的溶液：無菌水、生理食鹽水、及具有生理pH的緩衝溶液。一般而言，在配方中使用適量之醫藥上可接受的鹽以使該配方等張。該醫藥上可接受的鹽的例子包括但不限於：生理食鹽水、林格氏液（Ringer's solution）及右旋糖（dextrose）溶液。該溶液的pH值較佳為約5至約8、更佳為約7至約7.5。該溶液應不含RNA酶（RNAse free）。其他載劑包括緩釋製劑，例如含有抗體之固體疏水聚合物的半透性基質，該基質係以成形

物體的形式（例如薄膜、脂質體或微粒存在）。本領域中具有通常知識者清楚瞭解，依據例如投予途徑及所欲投予之組成物濃度，某些載劑可為更佳選擇。

【0214】除了所選分子，醫藥組成物可包括載劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝劑、防腐劑、表面活性劑等。醫藥組成物亦可包括一或多種活性成分，例如抗微生物劑、抗發炎劑、麻醉劑等。

【0215】用於腸道外投予之製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液、及乳化液（emulsion）。非水性溶劑的例子為丙二醇、聚乙二醇、植物油（例如橄欖油）、及可注射有機酯（例如油酸乙酯）。水性載劑包括水、醇／水性溶液、乳化液或懸浮液，包括生理食鹽水及緩衝媒介。腸道外媒劑（vehicle）包括氯化鈉溶液、林格氏右旋糖（Ringer's dextrose）、右旋糖及氯化鈉、乳酸化林格氏液、或不揮發性油。靜脈內媒劑包括體液及營養補充劑、電解質補充劑（例如基於林格氏右旋糖者）等。亦可存在防腐劑及其他添加劑，例如抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑、及惰性氣體等。

【0216】組成物可透過例如靜脈輸注或其他適於（一起或分開）傳遞活細胞及抗體治療的方法進行投予。

【0217】治療應用

【0218】本文揭露之NK細胞可用於治療或預防增生性疾病（例如癌症）及骨髓增生不良症候群（myelodysplastic syndrome）的進程。該癌症可為血液惡性腫瘤或固態瘤。

【0219】血液惡性腫瘤包括白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、及前述的亞型。淋巴瘤可用多種方法進行分類，經常是基於惡性腫瘤細胞的基本型態（underlying type），包括何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin’s lymphoma；李特斯頓伯格（Reed-Sternberg）細胞的常見癌症，但偶爾也會發生於B細

胞；其他淋巴瘤都是非何杰金氏淋巴瘤）、非何杰金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、套膜細胞（mantle cell）淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma）、及如本文定義及本領域已知的其他淋巴瘤。骨髓增生不良症候群（MDS）係包含影響未成熟白血球及／或造血幹細胞（HSC）的一組疾病；MDS可發展為急性骨髓性白血病（AML）。

【0220】B細胞淋巴瘤包括但不限於：瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）／小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、及如本文定義及本領域已知的其他B細胞淋巴瘤。

【0221】T細胞淋巴瘤包括T細胞急性淋巴性白血病／淋巴瘤（T-ALL）、周邊T細胞淋巴瘤（PTCL）、T細胞慢性淋巴性白血病（T-CLL）、塞紮萊症候群（Sezary syndrome）、及如本文定義及本領域已知的其他T細胞淋巴瘤。

【0222】白血病包括急性骨髓性（或髓系）白血病（AML）、慢性骨髓性（或髓系）白血病（CML）、急性淋巴細胞（或淋巴性）白血病（ALL）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、毛細胞白血病（偶爾被分類為淋巴瘤）、及如本文定義及本領域已知的其他白血病。

【0223】漿細胞惡性腫瘤（Plasma cell malignancies）包括淋巴漿細胞淋巴瘤（lymphoplasmacytic lymphoma）、漿細胞瘤（plasmacytoma）、及多發性骨髓瘤。

【0224】固態瘤包括黑色素瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤、或諸如以下的癌：腦部、頭頸部、乳房、肺部（例如非小細胞肺癌（NSCLC））、生殖道（例如卵巢）、上消化道、胃食管腺癌（gastroesophageal

adenocarcinoma，GEA；亦為大腸癌、結腸癌、或直腸癌）、胰臟、肝臟、腎系統（例如腎臟）、膀胱、前列腺及大腸直腸的腫瘤。

【0225】頭頸癌包括頭頸鱗狀細胞癌（SCCHN，發生於上呼吸消化道之上皮性瘤的異質性群）、軟組織肉瘤、鼻咽癌、喉癌、鼻竇癌、唾液腺癌、及鼻腔癌。

【0226】本文揭露之包含記憶性NK細胞及mAbs的治療及治療（包括免疫治療）組成物與套組可以任何順序投予或同時投予。

【0227】通常係在一有需要之個體上施用本文所述之方法。本文所述之治療方法的有需要個體可為患有癌症的個體、被診斷患有癌症的個體、被預期換具癌症的個體、或有癌症發展風險的個體、或有進展至癌症晚期風險的個體。治療需求的確定通常可透過與所討論之疾病或病症一致的病史、生理測試、或診斷測試來評估。可透過本文所述之方法治療的各種病症的診斷係在本領域之技術範圍內。該個體可為一動物個體，包括哺乳動物（例如：馬、牛、狗、貓、羊、豬、小鼠、大鼠、猴、倉鼠、天竺鼠、及人）、或其他動物（例如雞）。舉例言之，該個體可為人類個體。一般而言，療法（例如記憶性NK細胞與抗癌單株抗體併用）的安全及有效量為例如可於一個體中造成所欲治療效果但使所之不欲副作用最小化的量。

【0228】根據本文所述之方法，給藥可為腸道外、經肺、口服、局部、皮內、肌肉內、腹腔內、靜脈內、腫瘤內、脊髓內、顱內、腦室內（intracerebroventricular）、皮下、鼻內、硬膜外（epidural）、經眼、經頰、或經直腸給藥。當該製品為諸如生物或細胞療法時，給藥模式將可能為經由靜脈內的注射或輸注。

【0229】**定義**

【0230】除非有另外定義，否則本說明書中所使用的科學與技術名詞應具有與本領域中具有通常知識者所通常理解的含義。並且，除非文中有其他需求，否則單數名詞應包括複數且複數名詞應包括單數。一般而言，本文所述之細胞與組織培養、分子生物、以及蛋白質與寡核苷酸或多核苷酸化學及雜交作用所使用的命名及技術係本領域已知及通常使用者。

【0231】如本文中所使用，術語「抗體」係指一包括足以賦予特異性結合或免疫反應的標準免疫球蛋白序列元件的多肽、及／或一導向特定標靶抗原的多肽。如本領域所知，自然界所產生的完整抗體為約150kD的四聚體（tetrameric agent），其係包含二個相同的重鏈多肽（各約50kD）及二個相同的輕鏈多肽（各約25kD）且彼此連接成通常被稱為「Y形」的結構。各重鏈係由至少四個結構域（各約110個胺基酸的長度）所組成一胺基酸末端可變（V_H）結構域，接著三個恆定結構域：C_H1、C_H2、及羧基末端結構域C_H3。一短區域（稱為「轉換（switch）」）係連接重鏈可變區及恆定區。「鉸鏈（hinge）」係將C_H2與C_H3結構域連接至該抗體的其餘部分。在鉸鏈區中的二個雙硫鍵係將完整抗體中的二個重鏈多肽彼此連接。各輕鏈係由二個結構域所組成一胺基酸末端可變（V_L）結構域，接著羧基末端恆定（C_L）結構域，透過另一者的「轉換（switch）」而彼此分離。完整的抗體四聚體係由二個重鏈－輕鏈二聚體所組成，其中該重鏈及輕鏈係透過單一雙硫鍵彼此連結；另外二個雙硫鍵將重鏈鉸鏈區彼此連接，以將該二聚體彼此連接並形成四聚體。自然產生的抗體亦進行醣基化，通常在C_H2結構域上。自然抗體的各結構域係具有透過「免疫球蛋白摺疊（immunoglobulin fold）」表徵的結構，該免疫球蛋白摺疊係從二個β片層（beta sheet；例如：3-、4-、或5-股摺板）在一壓縮的反向平行β桶狀結構（beta barrel）中彼此擠壓而形成。各可變結構域係含有三個稱為「互補決

定區」（CDR1、CDR2、及CDR3）的高度可變迴圈、以及四個有些不可變的「框架」區（FR1、FR2、FR3、及FR4）。當自然抗體摺疊時，該FR區係形成β片層，以提供該些結構域的結構框架，並且該重鏈及輕鏈的CDR迴圈區係於三維空間中連接在一起，以使其在該Y結構的尖端處形成一單一高度可變的抗原結合位。自然形成之抗體的Fc區係與補體系統的元件結合，亦與在效應細胞（包括例如介導細胞毒性的效應細胞）上的受體結合。

【0232】「抗體片段」係指除了一完整抗體之外，包含完整抗體之一部分的分子，其係結合完整抗體所結合的抗原。抗體片段的部分例子包括但不限於：Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)2、雙價抗體（diabodies）、線性抗體、單鏈可變區片段（scFvs）、及由從抗體片段形成的多特異性抗體。在部分實施態樣中，該抗體片段為一抗原結合片段。

【0233】回顧用於抗體工程改造及改良的現有方法可參見R. Kontermann and S. Dubel, (2010) *Antibody Engineering Vols.1 and 2*, Springer Protocols, 2nd Edition、以及 W. Strohl and L. Strohl (2012) *Therapeutic antibody engineering: Current and future advances driving the strongest growth area in the pharmaceutical industry*, Woodhead Publishing。用於製備及純化抗體與抗原結合片段的方法為本領域已知，且可參見Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, chapters 5-8 and 15。

【0234】術語「抗原」係指可溶或與細胞膜結合的分子實體，特別是但不限於可藉由後天免疫系統識別的分子實體，該後天免疫系統包括但不限於抗體或T細胞受體（TCRs）、或經工程改造的分子（包括但不限於基因轉殖TCRs、嵌合抗原受體（CARs）、scFvs或其多聚體、Fab片段或其

多聚體、抗體或其多聚體、單鏈抗體或其多聚體、或其他任何可以高親和力與一結構結合的分子）。

【0235】如本文中所使用，術語「結合親合力」係指一個分子在該分子上的一處結合至另一者的強度。若一特定分子將結合至另一特定分子或特異性地與另一特定分子結合，此二個分子係被稱為對彼此具有結合親和力。結合親和力係關於一對分子的結合常數與解離常數，但該等常數的量測或確定對於本文方法並不重要。反之，如本文所使用之親和力係描述所述方法之分子間的交互作用，且通常顯示在觀察研究中所觀察到的親和力（除非有其他特別說明），該親和力可用於比較一個分子（例如一抗體或其他特定結合夥伴）結合至二個其他分子（例如胜肽的二個版本或二個變體）的相對強度。結合親和力、結合常數、及解離常數的概念皆為已知。

【0236】術語「癌症」係如醫界所知地為一惡性贅生物（neoplasm）。癌症為涵蓋細胞生長上調的一大類疾病。於癌症中，細胞（癌細胞）不可受控地衍生及生長，形成惡性腫瘤，並侵襲身體的鄰近部分。癌症亦可經由淋巴系統或血流擴散至身體更遠處的部分。已知有超過200種會影響人類的不同癌症。

【0237】術語「化療」係指在一標準化方案的部分使用一或多個胞毒抗贅生物的藥物（「化療劑」或「化療藥物」）的癌症治療。化療可能是以治療為目的、或可能目標為延長生命或緩解症狀。經常與其他癌症治療（例如：放射治療、手術及／或高溫療法）一起使用。傳統的化療劑係透過滅殺快速分裂（大多癌細胞的主要特性之一）的細胞來作用。此表示，化療亦會傷害在正常情形下快速分裂的細胞，例如骨髓、消化道、及毛囊的細胞。此造成了化療最常見的副作用，例如：骨髓抑制（myelosuppression；

血球的製造下降，故亦造成免疫抑制）、黏膜炎（消化道之膜的發炎）、及脫髮（頭髮缺失）。

【0238】「組合免疫療法（combination immunotherapy）」係指二種治療方法（例如本領域已知用於治療諸如癌症之疾病的治療方法）的協同應用。術語「組合免疫療法」亦可指一例如使用抗原辨識受體治療的免疫療法與另一例如使用NK細胞（例如記憶性NK細胞）移植的療法的協同應用。在細胞上抗原的表現係指該抗原足以呈現在細胞的細胞表面上，使得其可被抗原辨識受體檢測、結合及／或辨識。

【0239】關於NK細胞之術語「細胞激素誘導之記憶樣（cytokine-induced memory-like）」、或同等地「CIML」係指具有「記憶性」或「記憶樣」的表型，且使用一誘發劑製備。

【0240】本文使用之關於記憶性NK細胞的術語「細胞毒性」係指細胞標靶並滅殺罹病細胞的能力。

【0241】「罹病細胞（diseased cell）」係指偏離正常或健康階段之細胞、組織或生物體的階段，且可能是由病原體、毒性物質、輻射、或細胞內失調的影響而造成。「罹病細胞」亦可指已被致病性病毒感染之細胞。此外，「罹病細胞」可指可在一個體中構成或引起癌症的惡性細胞或贅生細胞。

【0242】本文使用之術語「經工程改造的細胞（engineered cell）」及「經遺傳修飾的細胞（genetically modified cell）」可相互交換使用。該術語表示含有及／或表現一外來基因或核酸序列、或含有一經遺傳修飾的基因以偏離其自然形態或功能（例如刪除或剔除基因），其順帶修飾了該細胞或其後代的基因型或表型。細胞可透過本領域已知的重組方法進行修飾，以穩定地或暫時地表現在該些細胞的自然狀態下不表現的胜肽或蛋

白質。細胞的遺傳修飾方法可包括但不限於，使用反轉錄病毒載體、慢病毒載體、非整合反轉錄病毒或慢病毒載體、轉座子、設計者核酸酶（designer nuclease）（包括鋅指核酸酶（zinc finger nuclease）、TALENs或CRISPR/Cas核酸酶）的轉染（transfection）、電穿孔（electroporation）、核轉染（nucleofection）、轉導（transduction）。

【0243】本文使用之關於NK細胞的術語「富集（enrich）」係指為了進一步分析或使用的濃縮、純化、或分離。經富集與經純化的細胞群係包含大部分的所欲細胞、以及可忽略不計的其他細胞。

【0244】本文使用之術語「倍數選擇性（fold selective）」係指對一標靶具有親和力，且該親和力相較於其對於另一標靶的親和力至少大於X倍，其中X為至少2且可為更高者，例如：10、20、50、100、或1000。在較佳的實施態樣中，該倍數選擇性在治療上係具有意義的，即，足以使得表現一待滅殺標靶的細胞與帶有其他標靶的細胞可被分離。

【0245】術語「遺傳修飾（genetic modification）」或「經遺傳修飾的（genetically modified）」係指核酸內容（包括但不限於細胞基因體DNA）的改變。此包括但不限於，透過引入核酸序列之單一核苷酸或核苷酸序列片段的改變或刪除而改變細胞的基因體DNA序列。該術語亦指將核酸引入細胞中的任何行為，無論其是否直接或間接改變該細胞的基因體DNA序列。

【0246】術語「免疫細胞」或「免疫效應細胞」係指可做為免疫系統之一部分且可執行特定效應作用的細胞，例如：αβ T細胞（alpha-beta T cells）、NK細胞（包括記憶性NK細胞、ML-NKs、及CIML-NKs）、NKT細胞（包括iNKT細胞）、B細胞、先天淋巴細胞（ILC）、細胞激素誘導殺手（CIK）細胞、淋巴因子活化殺手（lymphokine activated killer，LAK）

細胞、γδ T細胞（gamma-delta T cells）、間質幹細胞或間充質幹細胞（mesenchymal stem cells或mesenchymal stromal cells，MSC）、單核球及巨噬細胞。較佳的免疫細胞為具有胞毒效應功能（cytotoxic effector function）的細胞，例如：αβ T細胞、NK細胞（包括記憶性NKs、ML-NKs、及CIML-NKs）、NKT細胞（包括iNKT細胞）、ILC、CIK細胞、LAK細胞、或γδ T細胞。「效應功能」係指細胞的特異性功能，例如在NK細胞中，效應功能可以是溶細胞活性（cytolytic activity）或輔助活性（helper activity），包括細胞激素的釋放。

【0247】術語「免疫原性（immunotherapy）」為一醫學術語，其係定義為「透過誘導、提升、或抑制一免疫反應來治療疾病」。將設計來引發或擴大免疫反應的免疫療法分類為激活免疫療法（activation immunotherapies），減少或抑制的免疫療法則分類為抑制免疫療法（suppression immunotherapies）。作為激活免疫療法的癌症免疫療法係試圖刺激免疫系統來排除及破壞腫瘤。過繼細胞轉移（adoptive cell transfer）係使用基於細胞的胞毒反應來攻擊癌細胞。在體外產生對於病患癌症具有自然或經遺傳工程改造之反應性的免疫細胞（例如T細胞），然後轉移回到該癌症病患中。

【0248】如本文使用，術語「個體」係指一動物。較佳地，該個體為一哺乳動物，例如：小鼠、大鼠、牛、豬、山羊、狗、猴、或人。更佳地，該個體為人。該個體可為一罹患例如癌症之疾病的個體（一病患），但該個體亦可為一健康個體。術語「惡性（malignant）」或「惡性腫瘤（malignancy）」係用於描述構成一贅生物的細胞、細胞群、或組織，其係衍生自一贅生物或可以是新贅生細胞的起源。該術語係用於描述相對於組織之正常細胞或健康細胞的贅生細胞。惡性腫瘤與非癌的良性腫瘤不同

的是，惡性腫瘤無法自我控制生長、能夠侵襲鄰近組織、且可能會擴散至遠處的組織。良性腫瘤不具有該些特性。惡性腫瘤具有退行發育（anaplasia）、侵襲性與轉移、以及基因體不穩定性的表徵。術語「癌前細胞（premalignant cell）」係指尚未惡化但即將惡化的細胞或組織。

【0249】關於NK細胞之術語「記憶性（memory）」或「記憶樣（memory-like）」係指相較於一般的NK細胞群，具有提高之細胞毒性及壽命／持久性的經活化表型，且相較於一般的NK細胞群，通常展現提升之CD69、CD25、及NKG2A的細胞表面表現、以及維持的CD16表現。

【0250】當應用至本說明書所述之抗體時，術語「單株抗體（mAb）」為衍生自任何真核、原核、或嗜菌體選殖株（clone）之單一複製或選殖株的化合物，而非其製造的方法。本說明書之mAb可存在於一均質（homogeneous）或實質上均質的族群中。

【0251】本文使用之術語「持久性（persistence）」係指細胞（尤其是過繼轉移至一個體）持續存活的能力。

【0252】於本文中，術語「多肽」、「胜肽」及「蛋白質」可相互交換使用，以表示一胺基酸殘基的聚合物。該術語亦用於以下胺基酸聚合物：其中一或多個胺基酸殘基為對應自然存在之胺基酸的人工化學模擬物、以及自然存在之胺基酸聚合物與非自然存在之胺基酸聚合物。

【0253】關於NK細胞之術語「誘發（prime）」係指使用一誘發劑進行刺激或活化成一記憶性／記憶樣表型。「誘發劑」係包含例如以下之刺激性細胞激素的組合：

- IL-12、IL-23、IL-27、及IL-35的一或多者；
- IL -2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及IL-21的一或多者；以及
- IL-18、IL-1a、IL-1b、IL-36a、IL-36b、及IL-36g的一或多者，

或者一或多個包含該等細胞激素之功能性片段的「誘發融合蛋白」，或者一或多個該等細胞激素的多鏈複合物。該等蛋白質的例子係於本文中描述。

【0254】一般而言，術語「受體」係指可溶或附著至細胞表面的膜、且特異性地結合一經定義之結構的生物分子，該經定義之結構可附著至一細胞表面的膜或可溶。受體包括但不限於抗體與抗體結構類似物、黏附分子（adhesion molecules）、基因轉殖或自然存在的TCRs或CARs。本文使用之術語「抗原辨識受體」或「抗原結合受體」可為一膜結合（membrane bound）或可溶的受體，例如：自然的TCR、基因轉殖的TCR、CAR、scFv或其多聚體、Fab片段或其多聚體、抗體或其多聚體、雙特異性T細胞增強子（BiTE）、雙價抗體、或其他任何可以高親和力進行特異性結合的分子。

【0255】關於抗原辨識受體之術語「特異性地結合（specifically bind）」或「特異性於（specific for）」或「特異性地辨識（specifically recognize）」係指該抗源辨識受體的抗原結合結構域，其係辨識並結合至一抗原之特定的多形性變體，但基本上無法辨識或結合其他變體。

【0256】術語「副作用」係指使用抗原辨識受體之免疫療法，除了所欲治療結果之外，所發生的任何併發症、不想要的或致病的結果。術語「副作用」較佳係指擊中標靶但非腫瘤的毒性（on-target off-tumor toxicity），如本文描述般地，其可能發生在免疫療法期間，當標靶抗原存在於抗原表現之非標靶細胞而非罹病細胞的時候。免疫療法的副作用可能是發生移植物對抗宿主的疾病。

【0257】術語「標靶」或「標靶抗原」係指任何細胞表面的蛋白質、醣蛋白、醣脂質或其他任何存在標靶細胞表面上的結構。該術語亦指其他任何存在標靶細胞上的結構，尤其是但不限於可透過後天免疫系統之手段辨識的結構，該後天免疫系通包括但不限於抗體或TCRs、經工程改造的分

子（包括但不限於基因轉殖TCRs）、CARs、scFvs或其多聚體、Fab片段或其多聚體、抗體或其多聚體、單鏈抗體或其多聚體、或者其他任何可以高親和力結合至一結構的分子。

【0258】本文使用之術語「標靶細胞」係指透過應用至個體或將應用至個體之由抗原辨識受體所辨識的細胞。

【0259】術語「治療有效量」係指提供一治療效益的量。

【0260】如本文使用，術語「移植（transplant）」係指對一個體投予一供體細胞（例如NK細胞）群。

【0261】本文使用之術語「治療」係指減少一疾病之至少一病徵或症狀的頻率或嚴重性。

【0262】**實施例**

【0263】本發明係透過以下實施例進一步說明。

【0264】*實施例1. 記憶性NK細胞的體外培養*

【0265】材料與方法：記憶性NK細胞可如WO2020047299、WO202047473、或WO 2020257639所述般地製備、或者透過本領域已知的方法製備。

【0266】替代地，記憶性NK細胞可如以下進行製備。使用CD3缺少及CD56陽性之選擇將NK細胞從全血中分離。接著，將所選NK細胞培養（以NK MACS培養基＋補充劑＋10% HI-HAB）於96孔盤中，並使用以下條件進行誘發／擴增，其中，1x 7t15-21s及ATF1分別為200nM及100nM，以及1x 18t15-12s為250nM；所有的稀釋皆是從該些所指定之數值進行計算。

a) 僅擴增：以指定濃度添加7t15-21s及ATF1於37℃、5%CO_2中歷時2、6或10天。每二天進行一次：使用新鮮的培養基將7t15-21s及ATF1補充至指定濃度。

b) 誘發及擴增：以指定濃度添加18t15-12s於37℃、5%CO_2中歷時2、6或10天。每二天進行以下：使用新鮮的培養基將18t15-12s補充至指定濃度。

【0267】*實施例2. 記憶性NK細胞的表型*

【0268】為了確定透過上述流程產生之NK細胞的表型，將NK細胞在合適的時間點進行收穫、清洗、並透過使用包含純度及／或活化標誌物（例如：抗CD56、抗CD3、Live/Dead Yellow、抗NKG2A、抗CD69、抗CD25、及抗CD16）的流式組（flow panel）染色來確定受體表現。使用以下選殖株：

- 抗CD45（HI30選殖株）；
- 抗CD56（CMSSB選殖株）；
- 抗CD3（SK7選殖株）；
- Live/Dead Yellow（Thermo Fisher）；
- 抗NKG2A（REA110選殖株）；
- 抗CD69（FN50選殖株）；
- 抗CD25（CD25-4E3選殖株）；
- 抗CD16（eBioCD16選殖株）。

【0269】使用Attune NXt流式細胞儀。接著，於Flowjo v10.7對數據進行分析，圈選活的CD56+CD3-細胞並確定上述標誌物各自的螢光強度中位數。CD69、CD25、及NKG2A的表現提升且CD16的表現維持表示係記憶性NK細胞表型。

【0270】*實施例3. 記憶性NK細胞的ADCC*

【0271】為了確定透過上述流程產生之NK細胞的滅殺活性，將培養之NK細胞在合適的時間點進行收穫及清洗，然後再次懸浮於含有10%人

AB血清（Gibco）之NK MACS培養基中，並可在有IL-2或沒有IL-2的情況下，將10,000顆表現螢光素酶（luciferase）的人類腫瘤細胞（ATCC）以所指定的效應對標靶（E：T）比例添加至一96孔盤中歷時24至48小時，而後透過螢光素酶讀取儀（Promega）確定螢光素酶活性（肝腫瘤細胞）。數據未顯示。

【0272】結果：此實施例可用於說明透過上述流程所產生之NK細胞的體外活性及流式細胞表型。可追蹤個體基因之表面蛋白表現、細胞大小、及螢光強度中位數的累積倍數變化。相較於正常的NK細胞，記憶性NK細胞係展現提升的ADCC。

【0273】*實施例4. 使用IncuCyte之體外ADCC細胞毒性試驗*

【0274】使用NucLight Red慢病毒試劑（NLR；Essen BioScience）對頭頸癌細胞株（SCC-25）或卵巢癌細胞株（SKOV-3）進行紅色螢光蛋白的轉導。為進行腫瘤細胞滅殺的動態分析，係將各經NLR轉導的細胞株個別地置於96孔平底盤中（每孔3×10^3或4×10^3顆細胞的濃度），並於加濕的培養箱中溫育過夜。隔日，以0.5：1至10：1範圍之效應：標靶（E：T）比例添加NK細胞。亦分別以1微克／毫升（μg/mL）及3μg/mL的濃度添加西妥昔單抗及曲妥珠單抗。所有的共培養係於分別的標靶細胞培養基與100U／毫升之人IL-2中進行。透過頻繁的螢光影像（每3個小時一次）對活細胞數目進行監測歷時72小時，透過IncuCyte S3軟體（Essen BioScience）將其量化且使用僅標靶細胞的對照組將活細胞數目標準化（normalized）。結果示於圖1、2及3。

【0275】*實施例5. 記憶性NK細胞之持久性及CD16的表面表現*

【0276】使用THP-1細胞模型在急性骨髓性白血病（AML）模型中確定記憶性NK細胞的抗腫瘤活性及持久性。對THP-1細胞（ATCC TIB-202）

進行工程改造而表現綠色螢光蛋白（GFP）及叩頭蟲紅色螢光素酶（click-beetle red luciferase），以透過使用IVIS影像儀量測全身的生物發光成像（BLI）來監測腫瘤負荷（tumor burden）。將THP-1-CBR-GFP細胞（2×10^5顆細胞／小鼠）透過靜脈內注射（i.v. injection）至尾靜脈而接種於雌性NSG小鼠（Jackson Labs；N＝5／組）。在經由尾靜脈注射媒劑（vehicle）或記憶性NK細胞（1×10^7顆細胞／小鼠）的治療的3天前將腫瘤植入。在異氟醚麻醉下透過全身的生物發光成像（BLI）測量來追蹤腫瘤進展。將透過使用EDTA抗凝血劑之頷下靜脈採血所獲得的血液樣品與合適的抗體螢光偶聯物（CD16 PerCP-eF710（ThermoFisher 46-0168-42）、CD45 APC-eF780（ThermoFisher 47-0459-42）、mCD45 BV421（BD Biosciences 563890）、Viability Live/Dead Yellow（ThermoFisher L34968）、CD3 SB780（ThermoFisher 78-0036-42）、CD56 PE-Cy7（ThermoFisher 25-0567-42）、mouse CD16/32 Fc Block（BioLegend 156604））於冰上置於染色緩衝液（DPBS＋2% HI-FBS＋2 mM EDTA）中歷時30分鐘。經染色之血液樣品係以染色緩衝液清洗，然後使用固定／通透緩衝液（ThermoFisher 00-5123-43）進行溫育，以溶解紅血球並固定樣品。在溶解後，以染色緩衝液清洗樣品，並以Attune NxT流式細胞儀（ThermoFisher）獲得數據。以FCS Express 7軟體進行分析。使用CountBright Absolute Counting Beads（ThermoFisher C36950）將樣品中的族群密度定量為每毫升（mL）血液的細胞數（細胞／毫升血液）。結果示於圖4及5。

【0277】CD16（FcγRIII）為Fc受體，其係結合單株抗體的Fc結構域，以使免疫細胞能夠產生細胞相關抗體依賴性之細胞毒殺作用（ADCC）的活性，進而導致腫瘤滅殺增加。在記憶性NK細胞之表面上的CD16表現係

從注射至小鼠之時起提升，且於此研究的整個期間維持。此使得記憶性NK細胞能夠結合單株抗體的Fc結構域，並增加記憶性NK細胞療法的ADCC活性。

【0278】*實施例6. IFNg誘導SCC-25頭頸癌細胞的PD-L1表現*

【0279】將SCC-25細胞培養於含有10% FBS、1% PenStrep、1%碳酸氫鈉、1% HEPES、1% glutamax、1%丙酮酸鈉的DMEM/F12培養基中。使用提升濃度之重組的人IFNg（R&D Systems；Cat# 285-IF-100）溫育細胞，並在37℃下溫育24小時。接著，收穫、清洗該細胞，並使用PE抗人CD274（B7-H1，PD-L1）抗體（BioLegend；Cat# 393608）及Attune NxT流式細胞儀（Life Technologies），透過FACS分析確定PD-L1表現。SCC-25細胞之PD-L1表現係以平均螢光強度（MFI）表示。結果示於圖6。

【0280】*實施例7. IFNg誘導LoVo大腸癌細胞的PD-L1表現*

【0281】將LoVo細胞培養於含有10% FBS、1% PenStrep的F12K培養基中。使用提升濃度之重組的人IFNg（R&D Systems；Cat# 285-IF-100）處理細胞，並在37℃下溫育24小時。收穫、清洗該細胞，並使用PE抗人CD274（B7-H1，PD-L1）抗體（BioLegend；Cat# 393608）及Attune NxT流式細胞儀（Life Technologies），透過FACS分析確定PD-L1表現。以螢光及同型匹配（isotype-matched）的小鼠抗體（BioLegend；Cat. 400113）用作為FACS分析的陰性對照。結果示於圖7。

【0282】*實施例8. 記憶性NK細胞滅殺表面PD-L1表現提升之腫瘤細胞，為檢查點抑制劑（CPI）組合開啟機會*

【0283】本案發明人係使用可穿透性細胞培養小室（transwell）試驗（Corning® HTS Transwell® 24 well-plate Cat#3422，8 um孔徑）來測試例如大腸直腸癌細胞株（LoVo）之固態腫瘤細胞的滅殺，且在相同實驗中

量測了在LoVo細胞上的PD-L1表現。首先，將LoVo-GFP細胞與記憶性NK細胞以不同的比例（效應：標靶（E：T）為0:1、1:1、2.5:1、5:1、10:1，其中標靶細胞數目係固定為於0.6 mL培養基中25×10^3顆細胞）共培養於下室（lower chamber）中；接著，將含有100微升（μL）之25×10^3顆LoVo細胞的上室置於小室（well）內。24小時後，從上室及下室收穫、清洗細胞，並使用抗人PD-L1抗體（PE，Cat#393608，clone MIH2）及Live-Dead Fixable Far-Red染劑（Cat# L34974）於冰上進行染色30分鐘。對該些細胞進行清洗且使其再次懸浮於200 μL的FACS緩衝液中，並透過流式細胞儀（Attune NxT流式細胞儀，Life Technologies）進行分析。腫瘤細胞的存活率係以存活之LoVo-GFP+細胞的百分比（%）表示。LoVo細胞上之PD-L1表現係以平均螢光強度（MFI）表示。結果示於圖8。

【0284】這些發現意味著記憶性細胞的比例提升增加了在下室中之LoVo細胞的滅殺，並分泌了較高水平的細胞激素（例如干擾素γ（IFN-γ）），此反而刺激了在上室中之LoVo細胞的PD-L1表面表現。記憶性NK細胞介導之癌細胞的PD-L1表現係開啟了使用例如抗PD-1及抗PD-L1抗體之檢查點抑制劑（CPI）的組合治療的機會。

【0285】*實施例9. 記憶性NK細胞與能夠產生ADCC之mAbs的組合進一步增加腫瘤細胞的PD-L1表現*

【0286】本案發明人使用可穿透性細胞培養小室試驗，以E：T為2：1的比例（於0.6 mL完全培養基中50×10^3顆記憶性NK細胞：25×10^3顆LoVo細胞）將LoVo-GFP細胞與記憶性NK細胞共培養於下室中；接著，將含有100 μL之25×10^3顆LoVo細胞的上室置於小室中。為了確定能夠產生ADCC之mAbs對於PD-L1表現的影響，將1 μg/mL之西妥昔單抗（抗EGFR抗體）或艾維路單抗（抗PD-L1抗體）、或西妥昔單抗與艾維路單抗的組合添加至

下室的培養基中。48小時之後，從上室收穫、清洗LoVo細胞，並使用抗人PD-L1抗體（Brilliant Violet 711，Cat#329722，clone 29E.2A3）於冰上進行染色30分鐘。然後，清洗該些細胞且將其再次懸浮於200 μL的FACS緩衝液中，並透過流式細胞儀（Attune NxT流式細胞儀，Life Technologies）對該些樣品進行分析。上室中之LoVo細胞的PD-L1表現係以PD-L1陽性細胞的百分比（%）及平均螢光強度（MFI）來表示。結果示於圖9。

【0287】這些發現說明了，該滅殺了下室中之LoVo細胞的記憶性NK細胞係釋放可溶性因子（最有可能為IFNg）至培養基中，而提升了上室中之LoVo細胞的PD-L1表現，且透過西妥昔單抗、艾維路單抗、或此二抗體之組合的添加促進了此一現象。

【0288】*實施例10. 於使用記憶性NK細胞一起溫育或使用條件培養基一溫育後誘導了SCC-25細胞（頭頸癌）的PD-L1*

【0289】於37℃下，將SCC-25細胞與記憶性NK細胞以0：1、1：1、3：1或9：1之E：T比例進行共培養，歷時12小時、24小時、或42小時。在各時間點收集上清液，在一提升的速度下旋轉以排除任何殘餘的細胞或細胞碎片，並將其轉移至含有新鮮SCC-25細胞的孔中進行第二次的條件培養。使用酵素收穫初次共培養之殘留細胞並用於流式細胞儀，以分別透過Fixable Aqua Dead Cell染色（Invitrogen Cat. L34957A）及PE抗人抗體（BioLegend Cat. 393608）確定腫瘤細胞之死亡及表面PD-L1表現。使第二次的條件培養生長24小時，於收穫細胞後，使用與初次共培養相同方法對該些細胞進行分析。結果示於圖10至16。

【0290】對於初次共培養，在所有存在記憶性NK細胞之處理中皆發生腫瘤細胞死亡，此顯示與PD-L1表現的正相關。細胞死亡及PD-L1表現二者係與共培養期間及ET比例呈現正相關。然而，在條件培養中，當使用存

在於初次共培養上清液中之可溶性因子（包括IFNg）刺激的新鮮SCC-25細胞時，僅有PD-L1表現顯示出與初次共培養相似的關聯性（細胞死亡則無），此表示IFNg無法造成腫瘤細胞死亡。綜上，這些結果係表示記憶性NK細胞所誘導之細胞死亡係誘導了腫瘤細胞的PD-L1表現，其係支持使用抗PD-L1抗體（例如艾維路單抗）與記憶性NK細胞組合用於ADCC的原理，且其中艾維路單抗係額地外打斷了T細胞之PD-1與腫瘤細胞之PD-L1的交互作用，增強了T細胞介導的免疫療法。

【0291】*實施例11. 添加艾維路單抗於NCI-N87細胞（胃癌細胞）並與記憶性NK細胞共培養增加了透過ADCC機制的NCI-N87細胞滅殺*

【0292】使用30奈克／毫升（ng/mL）的人重組IFNg來過夜預處理經螢光標記的胃癌細胞株（NCI-N87），以上調PD-L1，並於存在或不存在1 μg/mL之艾維路單抗的情況下，將該細胞單獨或與記憶性NK細胞（E：T＝1：1）一起培養於37℃下72小時。腫瘤細胞死亡（以活螢光腫瘤細胞的消失來表示）係由IncuCyte S3活細胞分析儀監測。結果示於圖17。

【0293】單獨的艾維路單抗並無法誘導顯著的腫瘤細胞死亡，將艾維路單抗添加至記憶性NK細胞而與NCI-N87細胞共培養則增加了腫瘤細胞死亡，此表示ADCC所介導之腫瘤滅殺。

【0294】上述詳細說明係提供來協助本領域中具有通常知識者實施本發明。然而，本文所述及所請求的發明並不限於本文揭露之特定實施態樣的範圍，因為該等實施態樣僅是作為本發明之數種態樣的說明。任何同等的實施態樣係在本發明的範圍內。在不違背本發明精神或範圍下，本領域中具有通常知識者可輕易地從前述說明瞭解本文所描及顯示以外之本發明的各種不同修飾。該等修飾亦落入後附申請專利範圍的範圍內。

【0295】本案係主張於2021年11月9日申請之美國第63/277,505號臨時專利申請案的優先權，其揭露內容係如同寫入本文般地透過引用的方式併入。

序列簡單說明

【0296】表1中的SEQ ID NO: 1及2為例示性擴展融合蛋白鏈（expansion fusion protein chain）的序列。

【0297】表2中的SEQ ID NO: 3至22為例示性抗TF抗體（「ATF1」）的序列。

【0298】表3中的SEQ ID NO: 23及24為例示性誘發融合蛋白鏈（priming fusion protein chain）的序列。

【0299】SEQ ID NO: 25至60為本文中所討論之部分抗體的重鏈與輕鏈以及VH與VL結構域的序列。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="S07449TW-
SEQ.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-12-19">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111142722</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-11-09</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>S07449TW-SEQ</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/277,505</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-11-09</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商伍真股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>WUGEN, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION CANCER THERAPY WITH MEMORY-NK
CELLS  AND ANTI-CANCER MONOCLONAL ANTIBODIES</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">記憶性NK細胞及抗癌雙特異性分子的組合癌症療法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>60</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>485</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..485</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARK
LRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCW
NKILMGTKEHSGTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQT
YLARVFSYPAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKD
LIYTLYYWKSSSSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKK
IEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEL
EEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>198</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..198</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN
NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDSITCPPPMSV
EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LASQTIDTWLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AATNLAD</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQVYSSPFT</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGDRVTITC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYLQKPGKSPQLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTDFSFTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
```

```
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCLASQTIDTWLAWYLQKPGKSPQLLIYAATNLADGVPSRF
SGSGSGTDFSFTISSLQPEDFATYYCQQVYSSPFTGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYNVY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIDPYNGITIYDQNFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIDPYNGITIYDQNLKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVTTALDF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKASGYSFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQSPGKGLEWIG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKASGYSFTDYNVYWVRQSPGKGLEWIGYIDPYNGITIYDQ
  NFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARDVTTALDFWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGGEVKKPGASVRVSCKASGYSFTDYNVYWVRQSPGKGLEWIGYIDPYNGITIYDQ
NLKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARDVTTALDFWGQGTTVTVSS</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_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>381</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..381</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQEFASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
```

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGCFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>474</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..474</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YFGKLESKLSVIRNLNMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCEN
KIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDS
GTTNTVAAYNLTWKSTNFKTILEWEPKPVNQVYTVQISTKSGDWKSKCFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSYPAG
NVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQVGTKVNVTVEDERTLVRRNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYYWKSS
SSGKKTAKTNTNEFLIDVDKGENYCFSVQAVIPSRTVNRKSTDSPVECMGQEKGEFRENWVNVISDLKKIEDLIQSMHID
ATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS
FVHIVQMFINTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>583</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..583</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q25">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGD
AGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSD
PQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK
PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWAS
VPCSGGGGSGGGGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVE
ACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVI
DELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSR
ERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<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_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYGVH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIWSGGNTDYNTPFTS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ALTYYDYEFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASQSIGTNIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YASESIS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQNNNWPTT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
```

```
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGDYYWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HIYYSGNTNYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTGAFDI</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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q37">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QASQDISNYLN</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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DASNLET</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHFDHLPLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q63">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYN
PSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC<
/INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DTYIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="42">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q66">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIYPTNGYTRYDPKFQD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q67">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WGGDGFYAMDY</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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQDVNTAVA</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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASFRYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQHYTTPPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="47">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPELVKPGASLKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGRIYPTNGYTRYDP
KFQDKATITADTSSNTAYLQVSRLTSEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGASVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNST
LRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="48">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q72">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGHSPKLLIYSASFRYTGVPDRF
TGSRSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
<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_quals>
<INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q73">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYIMM</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SIYPSGGITFY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="51">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q75">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IKLGTVTTVDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TGTSSDVGGYNYVS</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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVSNRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSYTSSSTRV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYAD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q80">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTDYN
PSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVLPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q82">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYGSTPLTFGGGTKAEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q83">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q84">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種使用一記憶性NK細胞及一單株抗體於製備一用於治療癌症之組成物或套組的用途，其中該單株抗體係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中該單株抗體為IgG。

【請求項3】 如請求項2所述之用途，其中該單株抗體為IgG1或IgG3。

【請求項4】 如請求項3所述之用途，其中該IgG1單株抗體的Fc部分係經突變以提升CD16結合親和力。

【請求項5】 如請求項3或4所述之用途，其中該IgG1或IgG3抗體係選自抗HER2抗體、抗PD-L1抗體、及抗EGFR抗體。

【請求項6】 如請求項5所述之用途，其中該IgG1或IgG3抗體為抗HER2單株抗體。

【請求項7】 如請求項6所述之用途，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項8】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為透明細胞癌（clear cell carcinoma）。

【請求項9】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為類子宮內膜腺癌（endometrioid adenocarcinoma）。

【請求項10】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為黏液性腺癌（mucinous adenocarcinoma）。

【請求項11】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為漿液性癌（serous carcinoma）。

【請求項12】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為間質瘤（stromal tumor）。

【請求項13】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為生殖細胞瘤。

【請求項14】 如請求項7所述之用途，其中該卵巢癌為卵巢小細胞癌。

【請求項15】 如請求項6所述之用途，其中該癌症為胃癌。

【請求項16】 如請求項6至15中任一項所述之用途，其中該抗HER2單株抗體係選自曲妥珠單抗（trastuzumab）及馬妥昔單抗（margetuximab）。

【請求項17】 如請求項16所述之用途，其中該抗HER2單株抗體為曲妥珠單抗。

【請求項18】 如請求項5所述之用途，其中該IgG1抗體為抗EGFR單株抗體。

【請求項19】 如請求項18所述之用途，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項20】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為口咽癌。

【請求項21】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為下咽癌。

【請求項22】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為喉癌。

【請求項23】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為嘴唇及口腔癌（lip and oral cavity cancer）。

【請求項24】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為鼻咽癌。

【請求項25】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為鼻竇癌（paranasal sinus cancer）。

【請求項26】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為唾液腺癌（salivary gland cancer）。

【請求項27】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為鱗狀細胞頸癌（squamous cell neck cancer）。

【請求項28】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為鼻腔癌。

【請求項29】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為軟組織肉瘤（soft tissue sarcoma）。

【請求項30】 如請求項19所述之用途，其中該頭頸癌為甲狀腺癌。

【請求項31】 如請求項18所述之用途，其中該癌症為大腸直腸癌。

【請求項32】 如請求項19至31中任一項所述之用途，其中該抗EGFR單株抗體係選自西妥昔單抗（cetuximab）、帕尼單抗（panitumumab）、及奈昔木單抗（necitumumab）。

【請求項33】 如請求項32所述之用途，其中該抗EGFR單株抗體為西妥昔單抗。

【請求項34】 如請求項5所述之用途，其中該IgG1或IgG3抗體為抗免疫檢查點蛋白抗體。

【請求項35】 如請求項34所述之用途，其中該抗免疫檢查點蛋白抗體係選自抗PD-1單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗CTLA-4單株抗體。

【請求項36】 如請求項34所述之用途，其中該癌症係選自泌尿上皮癌（urothelial carcinoma）、頭頸癌、大腸直腸癌、及胃癌。

【請求項37】 如請求項36所述之用途，其中該抗體為抗PD-L1單株抗體。

【請求項38】 如請求項37所述之用途，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗（avelumab）。

【請求項39】 如請求項37或38所述之用途，其中該癌症為泌尿上皮癌。

【請求項40】 如請求項37或38所述之用途，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項41】 如請求項37或38所述之用途，其中該癌症為大腸直腸癌。

【請求項42】 如請求項37或38所述之用途，其中該癌症為胃癌。

【請求項43】 如請求項36所述之用途，其中該抗體為抗PD-1單株抗體。

【請求項44】 如請求項43所述之用途，其中該抗PD-1抗體係選自納武單抗（nivolumab）、帕博利珠單抗（Pembrolizumab）、西米普利單抗（cemiplimab）、及多斯利單抗（dostarlimab）。

【請求項45】 如請求項36所述之用途，其中該抗體為抗CTLA-4單株抗體。

【請求項46】 如請求項45所述之用途，其中該抗CTLA-4單株抗體為伊匹單抗（ipilimumab）。

【請求項47】 如請求項37所述之用途，其中該抗PD-L1單株抗體係選自阿特珠單抗（atezolizumab）、艾維路單抗（avelumab）、科西貝利單抗（cosibelimab）、及德瓦魯單抗（durvalumab）。

【請求項48】 如請求項47所述之用途，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗。

【請求項49】 如請求項1所述之用途，其中該單株抗體為一NK細胞接合子（engager）或三特異性殺手細胞接合子。

【請求項50】 如請求項1所述之用途，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之前投予。

【請求項51】 如請求項1所述之用途，其中該記憶性NK細胞係與該抗體同時投予。

【請求項52】 如請求項1所述之用途，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之後投予。

【請求項53】 一種免疫治療組成物，其係包含記憶性NK細胞、單株抗體及治療上可接受之載劑，其中該單株抗體係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【請求項54】 一種免疫治療套組，其係包含記憶性NK細胞、單株抗體及視需要的說明書，以將該記憶性NK細胞及抗體同時或依序組合投予至一癌症個體，其中該單株抗體係包含一腫瘤抗原結合部分及一CD16結合部分。

【請求項55】 如請求項53所述之組成物或請求項54所述之套組，其中該單株抗體為IgG。

【請求項56】 如請求項55所述之組成物或套組，其中該單株抗體為IgG1。

【請求項57】 如請求項56所述之組成物或套組，其中該IgG1單株抗體的Fc部分係經突變以提升CD16結合親和力。

【請求項58】 如請求項55所述之組成物或套組，其中該單株抗體係選自抗HER2單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗EGFR單株抗體。

【請求項59】 如請求項58所述之組成物或套組，其中該IgG1抗體為抗HER2單株抗體。

【請求項60】 如請求項59所述之組成物或套組，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項61】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為透明細胞癌。

【請求項62】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為類子宮內膜腺癌。

【請求項63】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為黏液性腺癌。

【請求項64】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為漿液性癌。

【請求項65】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為間質瘤。

【請求項66】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為生殖細胞瘤。

【請求項67】 如請求項60所述之組成物或套組，其中該卵巢癌為卵巢小細胞癌。

【請求項68】 如請求項59所述之組成物或套組，其中該癌症為胃癌。

【請求項69】 如請求項59至68中任一項所述之組成物或套組，其中該抗HER2單株抗體係選自曲妥珠單抗及馬妥昔單抗。

【請求項70】 如請求項69所述之組成物或套組，其中該抗HER2單株抗體為曲妥珠單抗。

【請求項71】 如請求項58所述之組成物或套組，其中該IgG1抗體為抗EGFR單株抗體。

【請求項72】 如請求項71所述之組成物或套組，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項73】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為口咽癌。

【請求項74】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為下咽癌。

【請求項75】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為喉癌。

【請求項76】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為嘴唇及口腔癌。

【請求項77】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻咽癌。

【請求項78】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻竇癌。

【請求項79】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為唾液腺癌。

【請求項80】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鱗狀細胞頸癌。

【請求項81】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為鼻腔癌。

【請求項82】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為軟組織肉瘤。

【請求項83】 如請求項72所述之組成物或套組，其中該頭頸癌為甲狀腺癌。

【請求項84】 如請求項71所述之組成物或套組，其中該癌症為大腸直腸癌。

【請求項85】 如請求項71至84中任一項所述之組成物或套組，其中該抗EGFR單株抗體係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、及奈昔木單抗。

【請求項86】 如請求項85所述之組成物或套組，其中該抗EGFR單株抗體為西妥昔單抗。

【請求項87】 如請求項58所述之組成物或套組，其中該IgG1為一抗免疫檢查點蛋白抗體。

【請求項88】 如請求項87所述之組成物或套組，其中該抗免疫檢查點蛋白抗體係選自抗PD-1單株抗體、抗PD-L1單株抗體、及抗CTLA-4單株抗體。

【請求項89】 如請求項88所述之組成物或套組，其中該癌症係選自泌尿上皮癌、頭頸癌、大腸直腸癌、及胃癌。

【請求項90】 如請求項89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗PD-L1單株抗體。

【請求項91】 如請求項90所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗。

【請求項92】 如請求項90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為泌尿上皮癌。

【請求項93】 如請求項90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項94】 如請求項90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為大腸直腸癌。

【請求項95】 如請求項90或91所述之組成物或套組，其中該癌症為胃癌。

【請求項96】 如請求項89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗PD-1單株抗體。

【請求項97】 如請求項96所述之組成物或套組，其中該抗PD-1抗體係選自納武單抗、帕博利珠單抗、西米普利單抗、及多斯利單抗。

【請求項98】 如請求項89所述之組成物或套組，其中該抗體為抗CTLA-4單株抗體。

【請求項99】 如請求項98所述之組成物或套組，其中該抗CTLA-4單株抗體為伊匹單抗。

【請求項100】 如請求項90所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體係選自阿特珠單抗、艾維路單抗、科西貝利單抗、及德瓦魯單抗。

【請求項101】 如請求項100所述之組成物或套組，其中該抗PD-L1單株抗體為艾維路單抗。

【請求項102】 如請求項53所述之組成物或如請求項54所述之套組，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之前投予。

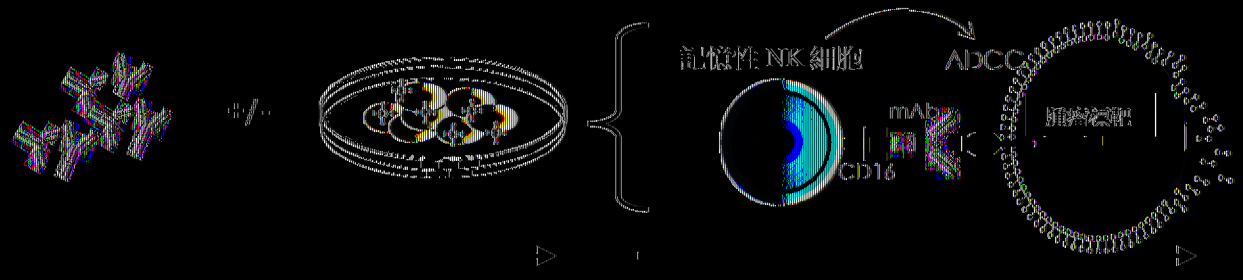
【請求項103】 如請求項53所述之組成物或如請求項54所述之套組，其中該記憶性NK細胞係與該抗體同時投予。

【請求項104】 如請求項53所述之組成物或如請求項54所述之套組，其中該記憶性NK細胞係於該抗體之後投予。

【請求項105】 如請求項53所述之組成物或如請求項54所述之套組，其中該記憶性NK細胞具有較正常NK細胞增加的CD16表現。

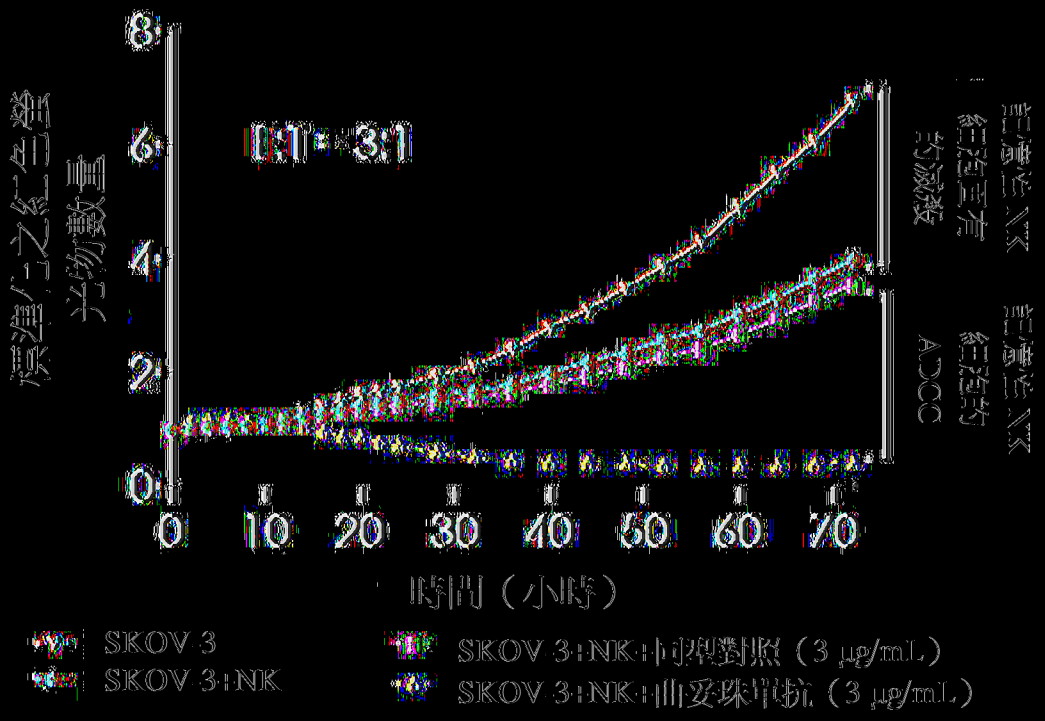
【請求項106】 如請求項105所述之組成物或套組，其中該記憶性NK細胞之較正常NK細胞增加的CD16表現係持續至少30天。

ADCC所介導之記憶性NK細胞殺傷的評估

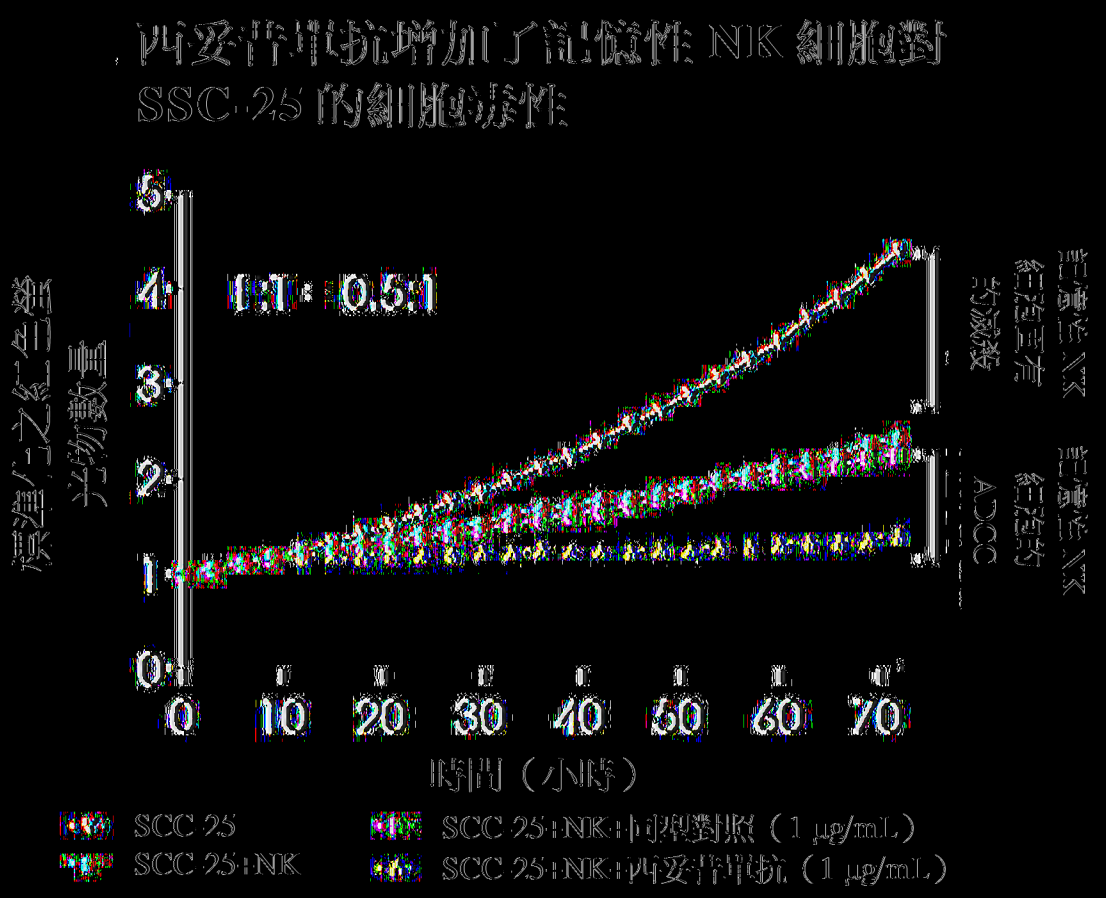


(圖1)

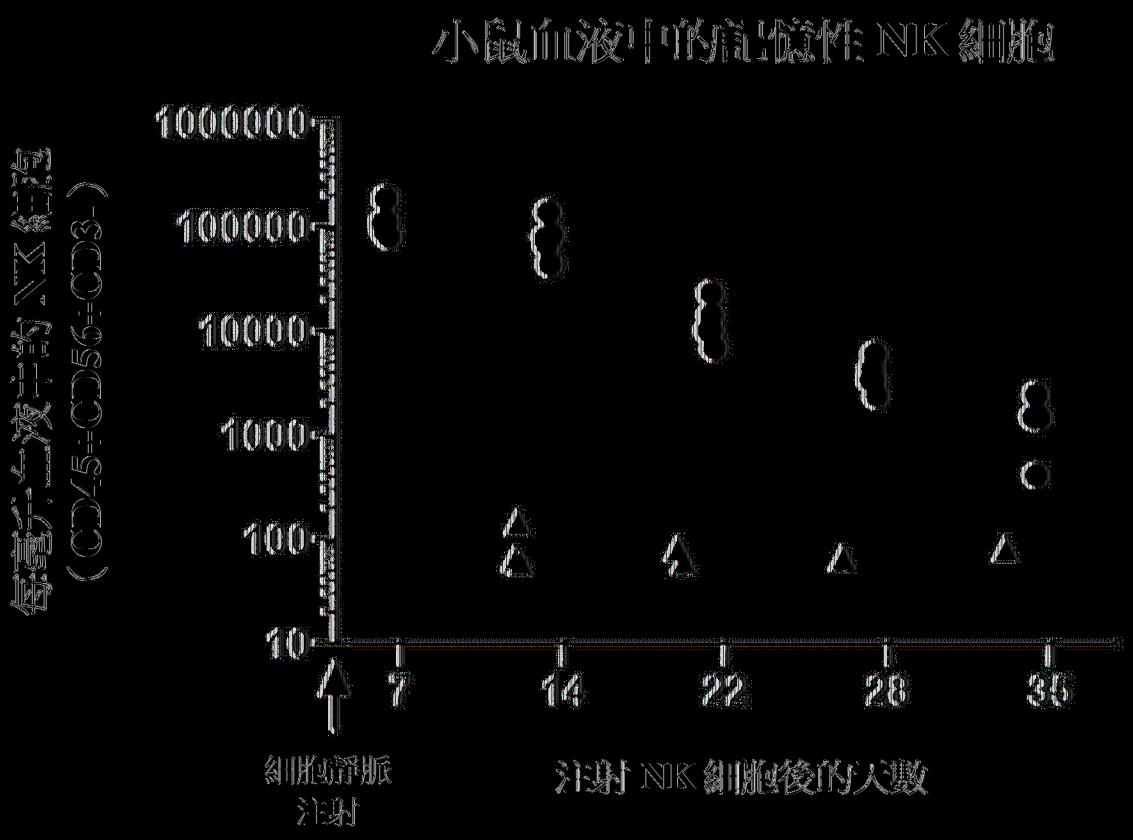
曲妥珠單抗增加了貼壁性 NK 細胞對 SKOV-3 的細胞毒性



（圖2）

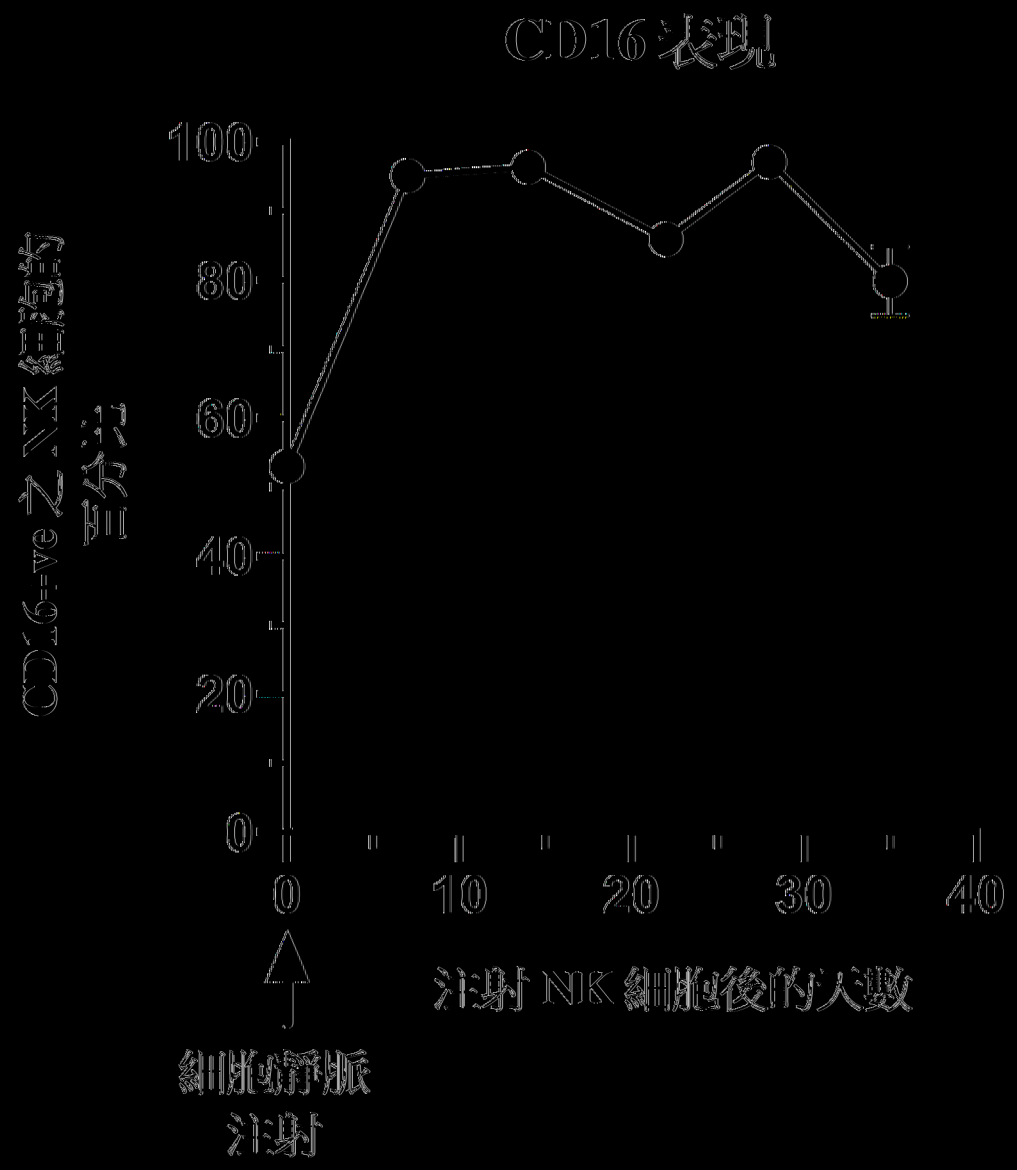

西妥昔單抗增加了高效性 NK 細胞對 SSC-25 的細胞毒性
活細胞之相對光物數量
5
4
3
2
1
0
1:1
0.5:1
0
10
20
30
40
50
60
70
時間（小時）
SCC 25
SCC 25+NK
SCC 25+NK+同型對照（1 μg/mL）
SCC 25+NK+西妥昔單抗（1 μg/mL）
高效性 NK 細胞介導之 ADCC
高效性 NK 細胞介導之 ADCC

|（圖3）|

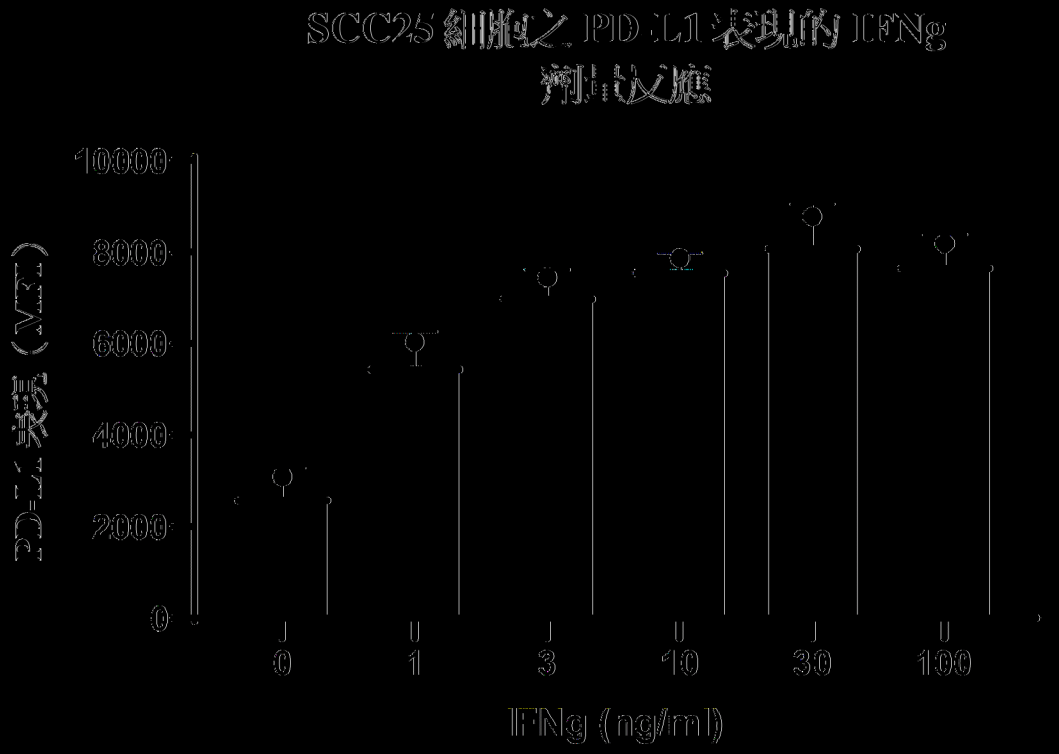


△ 媒劑（Vehicle）
○ 肌腱性 NK 細胞（1×10⁷）

[圖4]


CD16表現
100
80
60
40
20
0
CD16+ NK細胞比率
0
10
20
30
40
注射NK細胞後的天數
細胞靜脈注射
高活性NK細胞（1×10⁷）

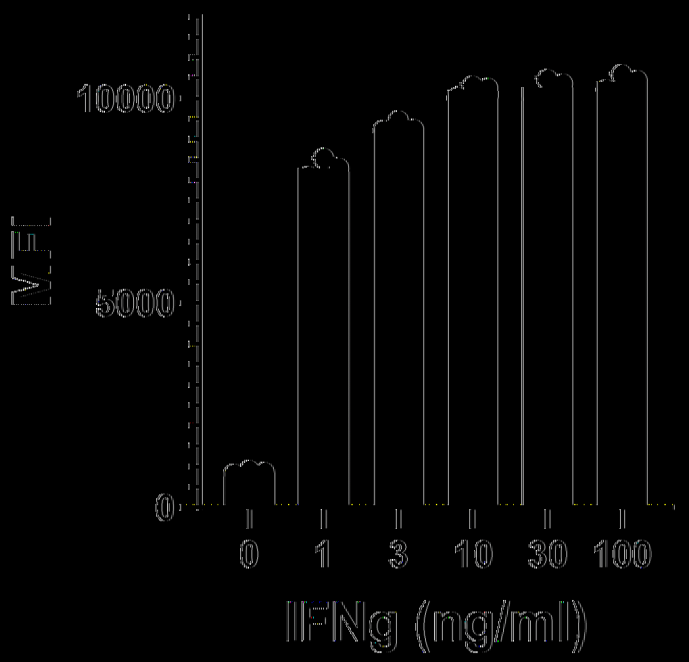
[圖5]


SCC25細胞之PD-L1表現的IFNg劑量反應
PD-L1表現 (MFI)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
1
3
10
30
100
IFNg (ng/ml)

[圖6]

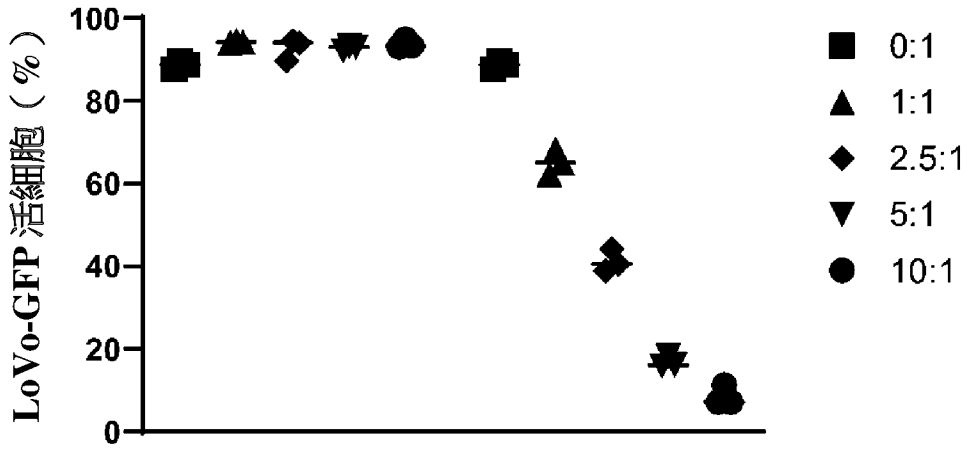
LoVo 細胞之 PD-L1 表現的 IFNg 劑量反應

（n = 3）

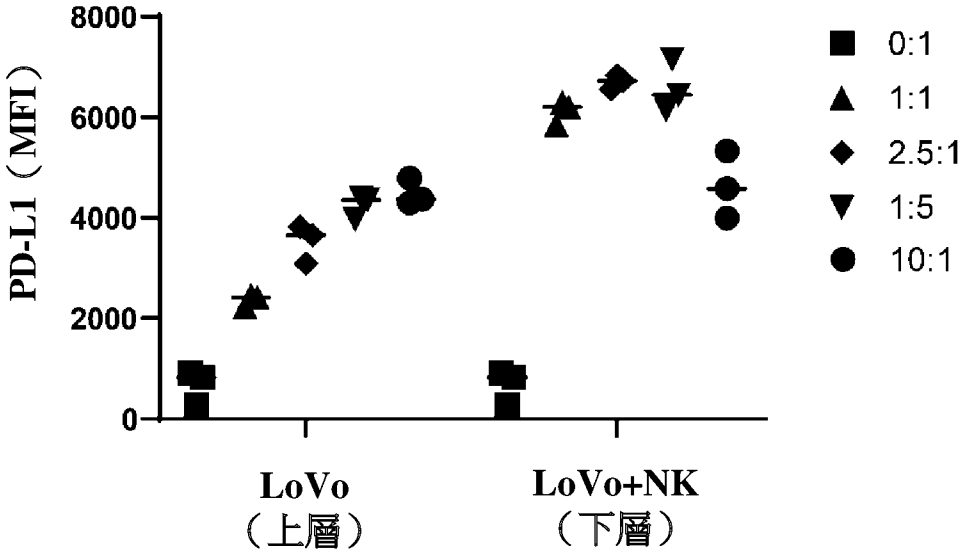


[圖7]

A)

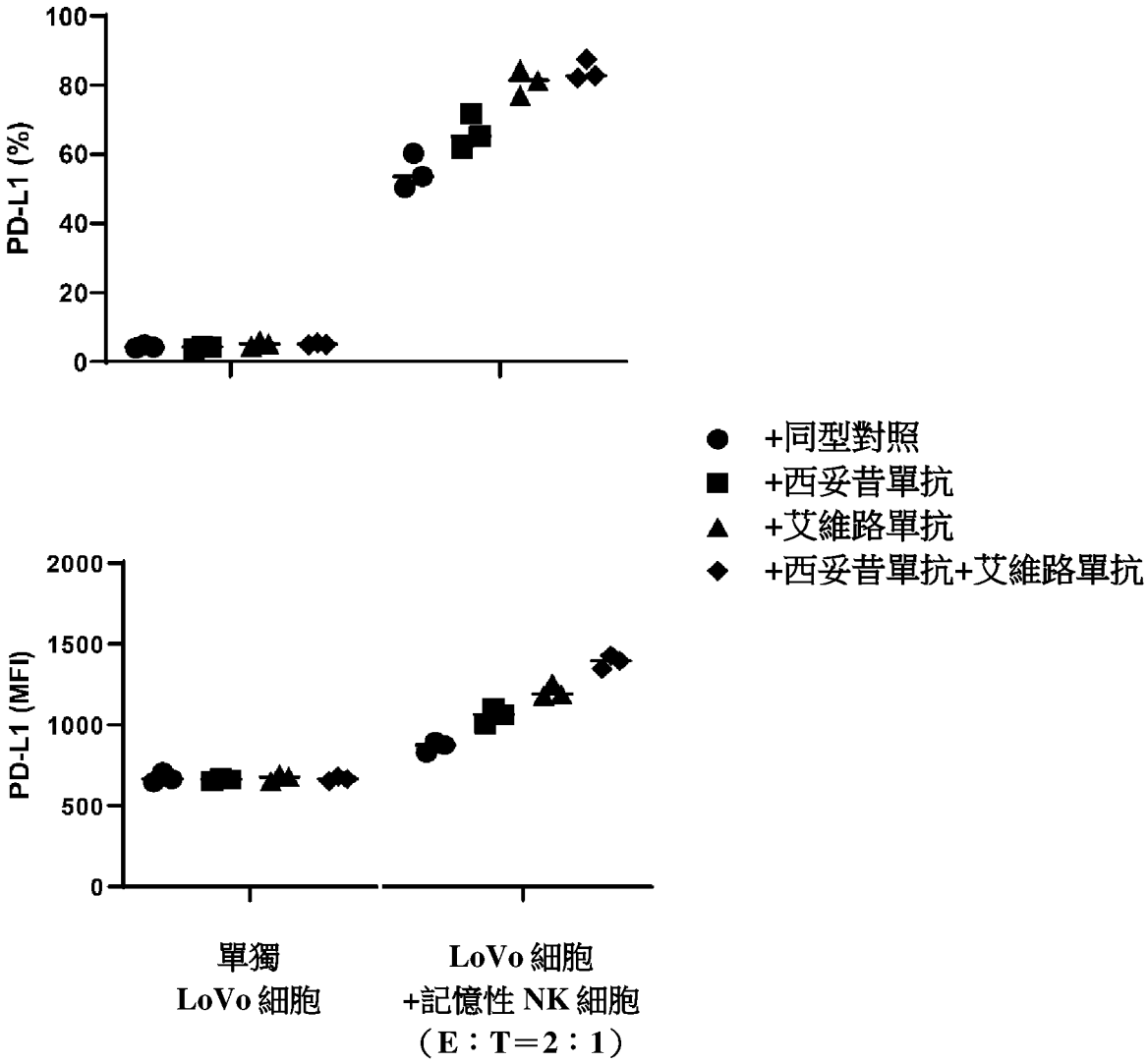

LoVo-GFP 活細胞（%）
100
80
60
40
20
0
0:1
1:1
2.5:1
5:1
10:1

B)

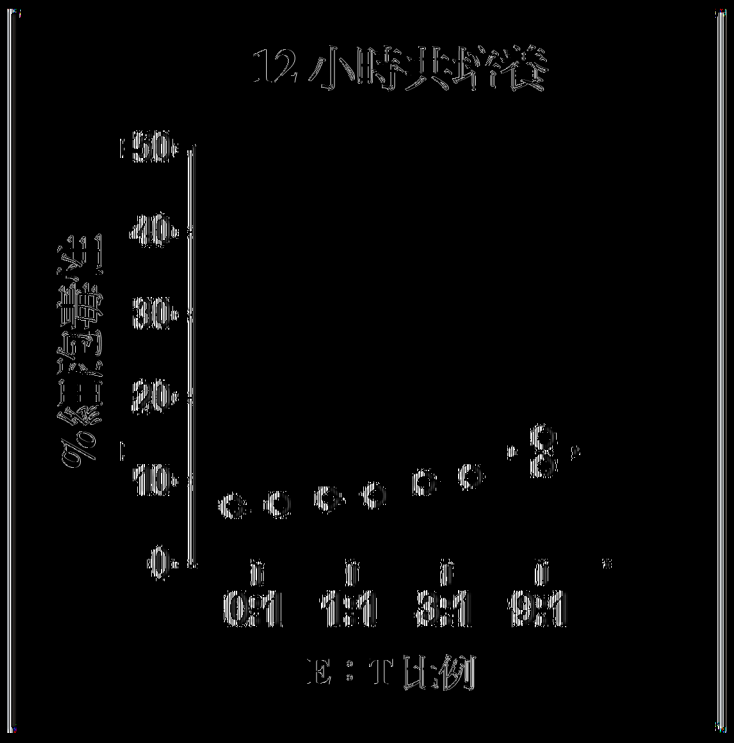

PD-L1（MFI）
8000
6000
4000
2000
0
0:1
1:1
2.5:1
1:5
10:1
LoVo
（上層）
LoVo+NK
（下層）

【圖8】

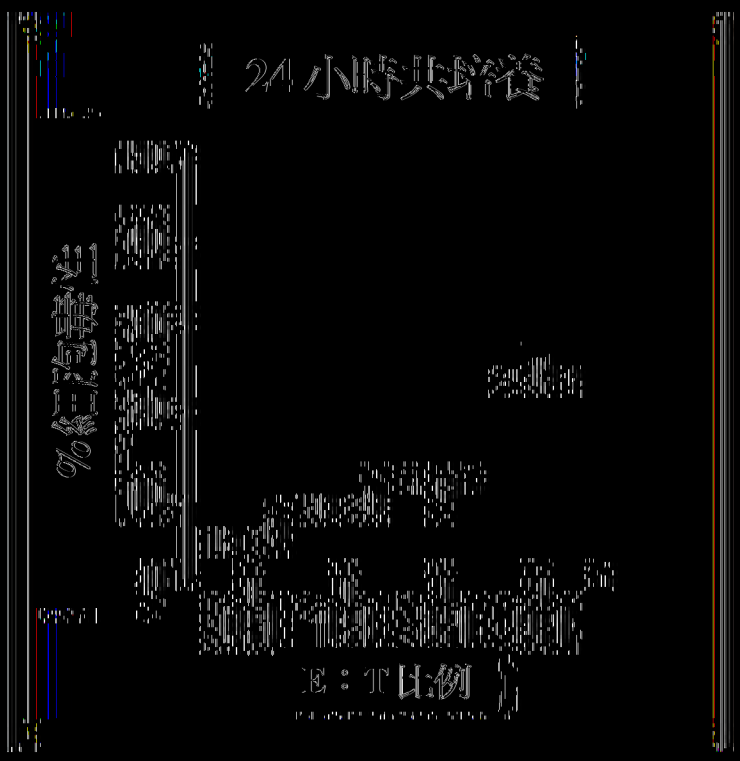
A)


100
80
60
40
20
0
PD-L1 (%)
+同型對照
+西妥昔單抗
+艾維路單抗
+西妥昔單抗+艾維路單抗
B)
2000
1500
1000
500
0
PD-L1 (MFI)
單獨
LoVo 細胞
LoVo 細胞
+記憶性 NK 細胞
（E：T＝2：1）

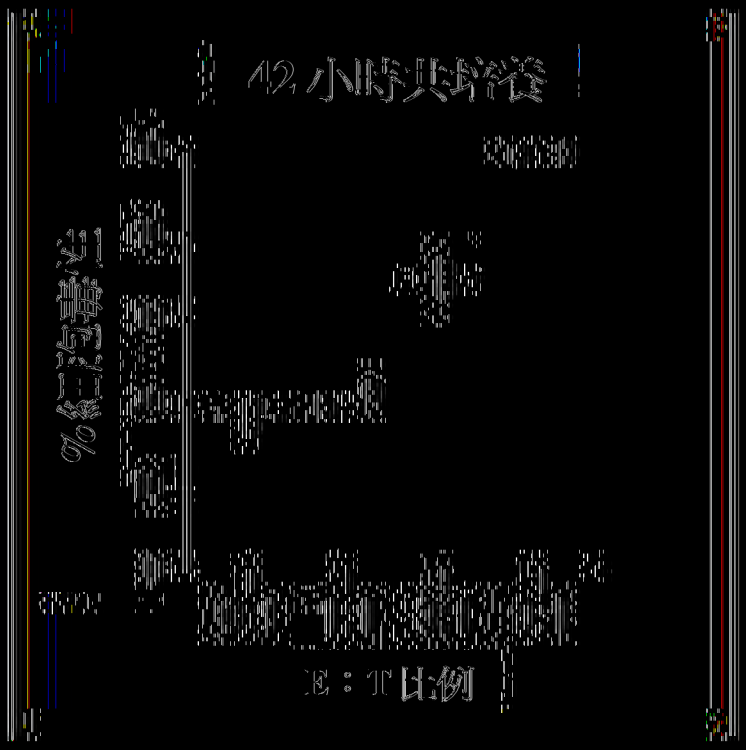
【圖9】



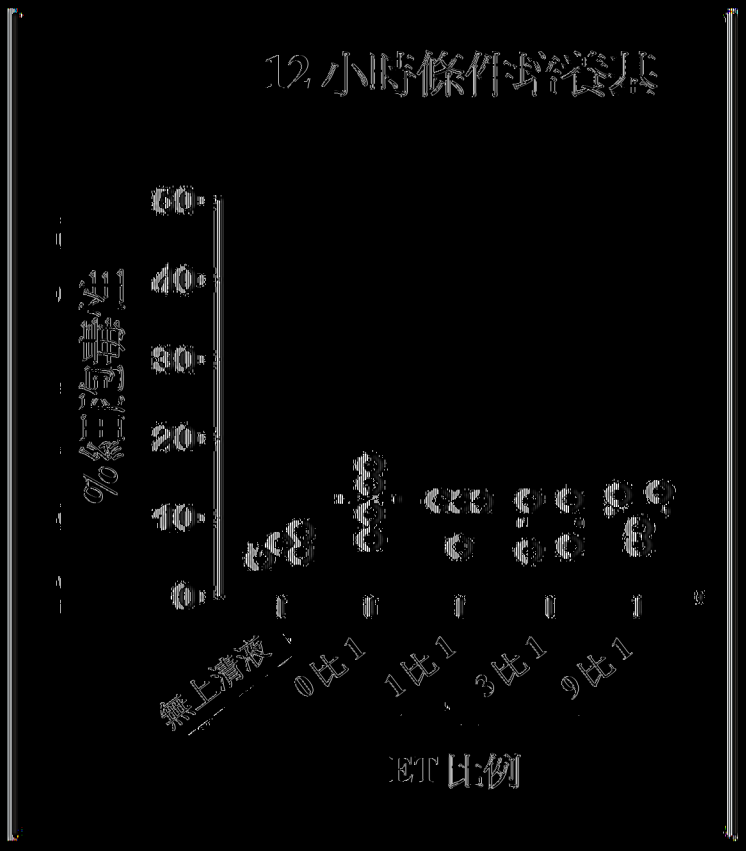
|（圖10）|



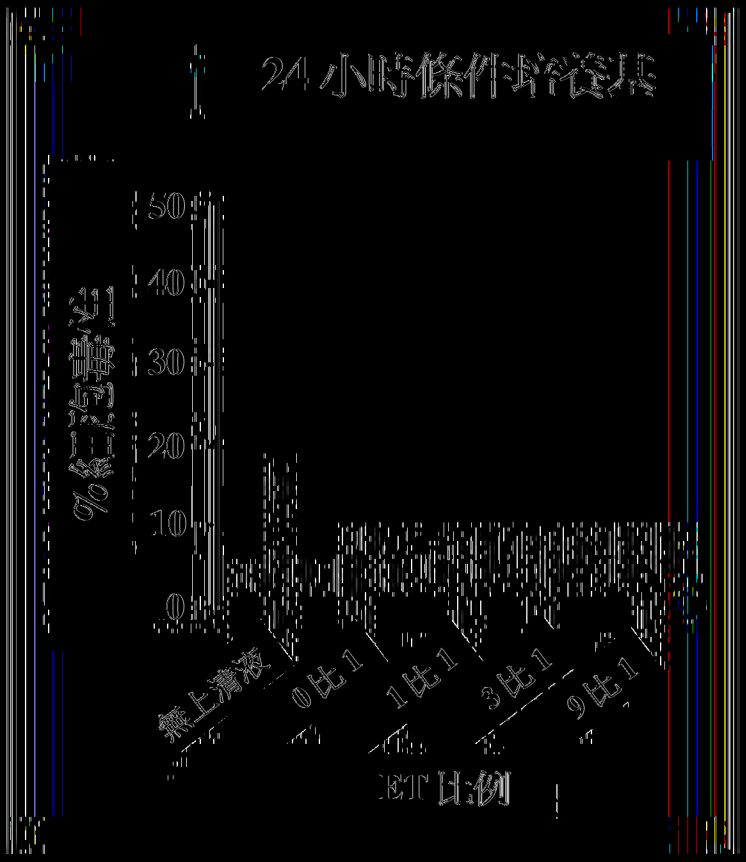
（同11）



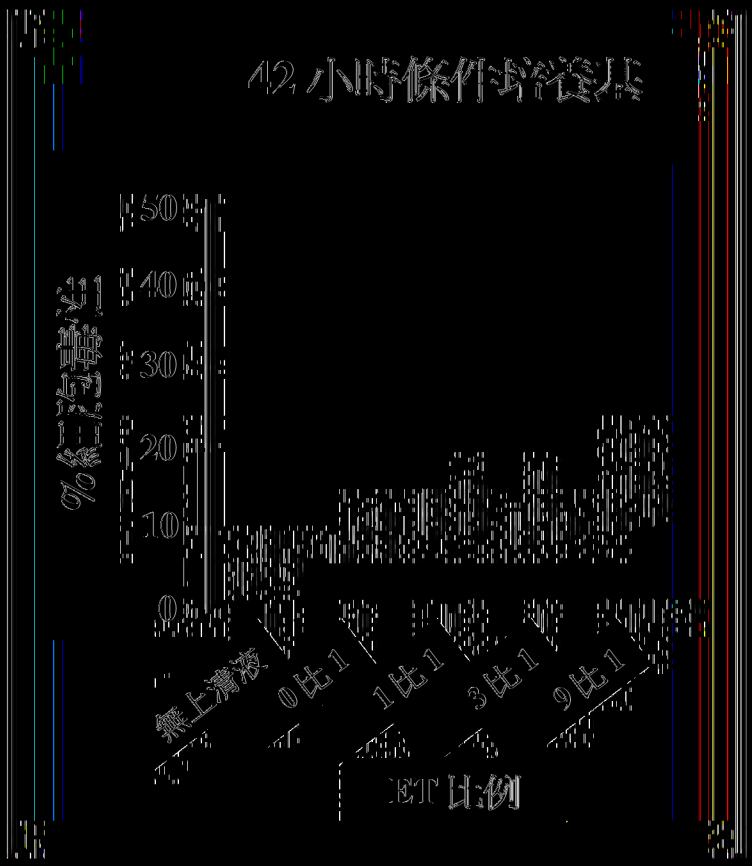
|(同12)|



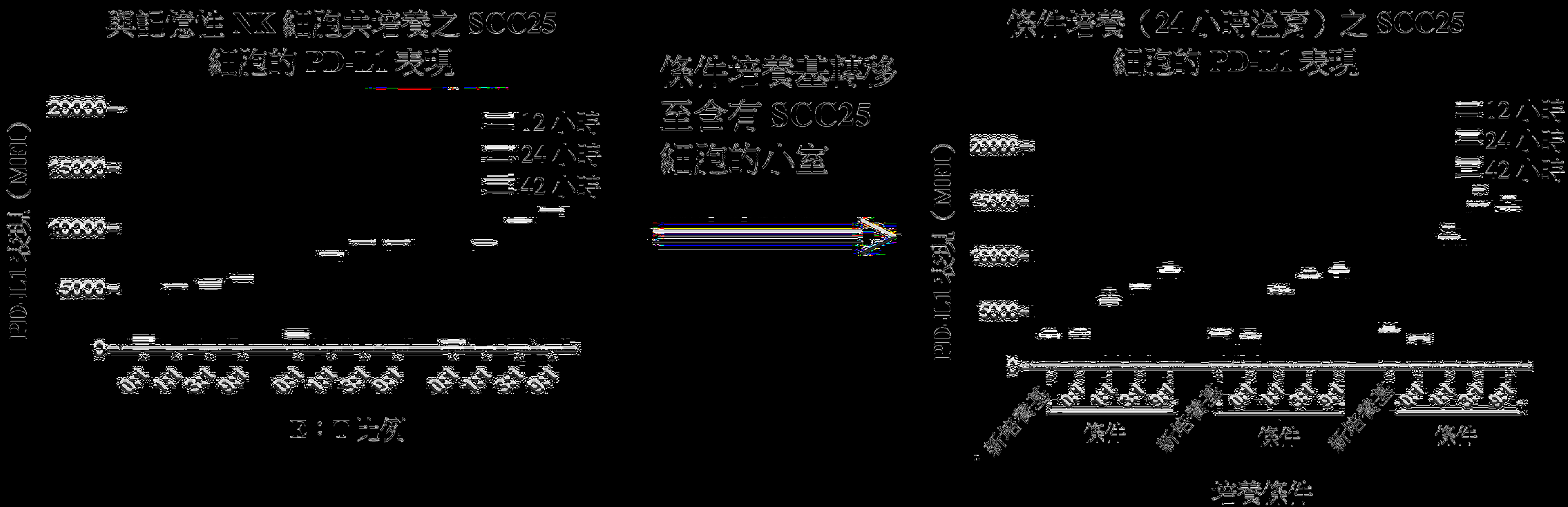
[(圖13)]



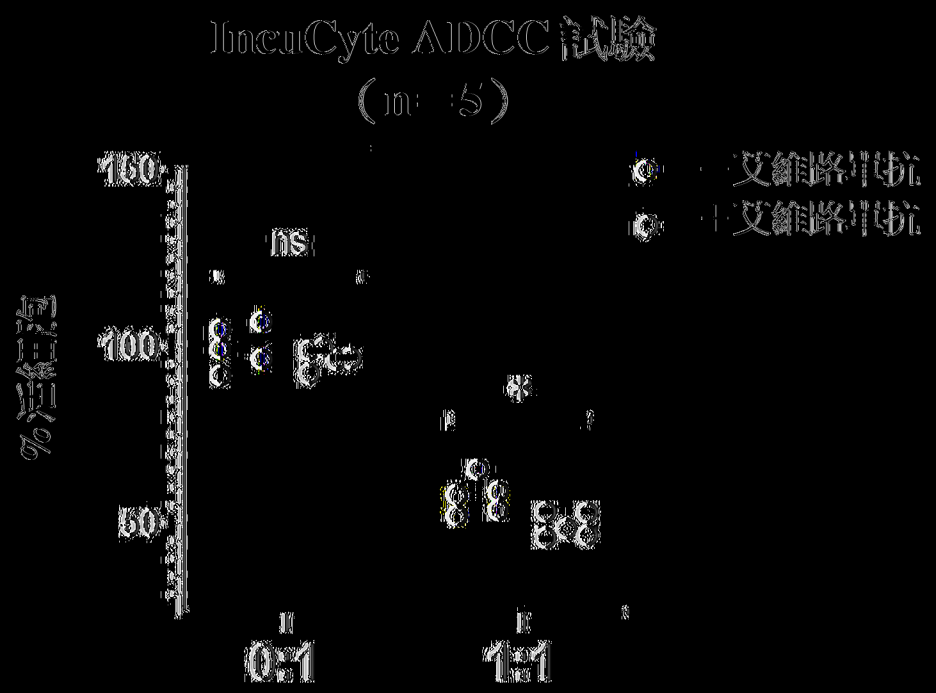
|(圖14)|



[(圖15)]


與記憶性NK細胞共培養之SCC25
細胞的PD-L1表現
PD-L1表現（MFI）
0
5000
10000
15000
20000
12小時
24小時
42小時
E：T比例
條件培養基轉移
至含有SCC25
細胞的小室
條件培養（24小時過夜）之SCC25
細胞的PD-L1表現
PD-L1表現（MFI）
0
5000
10000
15000
20000
12小時
24小時
42小時
新鮮培養基
條件
新鮮培養基
條件
新鮮培養基
條件
培養條件

【圖16】



二因子變異數分析：　E:T 0:1 — P = 0.50
E:T 1:1 — P = 0.025

[圖17]