202340243

(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 202340243 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112107685 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/03 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/079021
2022/10/19 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/126070

(71)申請人：美商阿克思生物科學有限公司 (美國) ARCUS BIOSCIENCES, INC. (US)
美國
中國大陸商上海藥明生物技術有限公司 (中國大陸) WUXI BIOLOGICS (SHANGHAI) CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：包曼 克里斯汀 伊麗莎白 BOWMAN, CHRISTINE ELIZABETH (US)；陳 佩賢 CHEN, ADA PEI XIAN (US)；費爾南德斯薩拉司 伊絲特 FERNANDEZ-SALAS, ESTER (US)；華可 奈傑 帕爾漢 克林頓 WALKER, NIGEL PELHAM CLINTON (GB)；趙 曉寧 ZHAO, XIAONING (US)；胡耀華 HU, YAOHUA (CN)；聶思惟 NIE, SIWEI (CN)；顧 繼杰 GU, JIJIE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：24 共 256 頁

(54)名稱

抗ＣＤ３９抗體及其用途

(57)摘要

本文提供抑制人類 CD39 之酶活性的抗 CD39 抗體及其使用方法。

Provided herein are anti-CD39 antibodies that inhibit the enzymatic activity of human CD39 and methods of using the same.

指定代表圖：

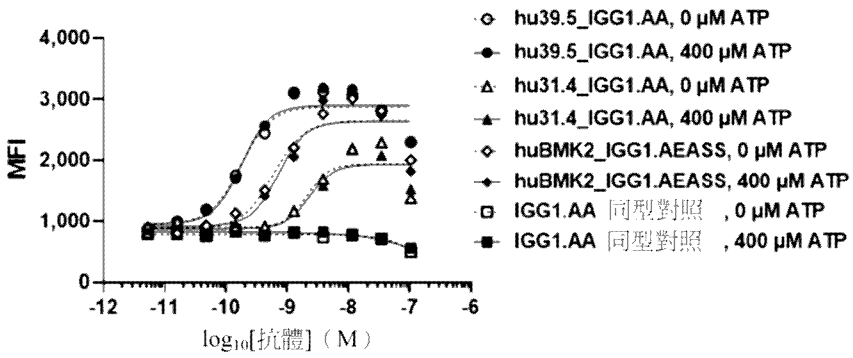

4,000
3,000
2,000
1,000
0
MFI
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log10[抗體]（M）
hu39.5_IGG1.AA, 0 μM ATP
hu39.5_IGG1.AA, 400 μM ATP
hu31.4_IGG1.AA, 0 μM ATP
hu31.4_IGG1.AA, 400 μM ATP
huBMK2_IGG1.AEASS, 0 μM ATP
huBMK2_IGG1.AEASS, 400 μM ATP
IGG1.AA 同型對照 , 0 μM ATP
IGG1.AA 同型對照 , 400 μM ATP

圖1

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗 CD39 抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-CD39 ANTIBODIES AND USE THEREOF

【中文】

本文提供抑制人類 CD39 之酶活性的抗 CD39 抗體及其使用方法。

【英文】

Provided herein are anti-CD39 antibodies that inhibit the enzymatic activity of human CD39 and methods of using the same.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗 CD39 抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-CD39 ANTIBODIES AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文提供抑制人類 CD39 之酶活性的抗 CD39 抗體及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 在健康狀況下以可忽略的濃度存在的情況下（10-100 nM），垂死或應激的細胞以細胞外方式釋放 ATP。一旦得到釋放，則經由 2 型嘌呤（P2）受體對細胞外 ATP 進行信號傳導，以提供對於有效先天性及適應性免疫反應關鍵的發炎性信號。CD39 為在細胞外 ATP 之水解中的限速胞外酶。藉由對細胞外 ATP 向 AMP 之轉化進行分解代謝，CD39 為細胞外 ATP 含量之關鍵調節因子。

【0003】 CD39 亦為細胞外腺苷含量之重要促成因素。腺苷為免疫抑制代謝物且因此與細胞外 ATP 具有相反關係。CD39 藉由將 ATP 水解成 AMP（AMP 藉由 CD73 轉化成腺苷）來促成細胞外腺苷含量增加。細胞外腺苷接著經由 1 型嘌呤受體進行信號傳導，以產生免疫抑制環境。

【0004】 因此，CD39 對細胞外 ATP 之水解可能經由信號傳導軸之相對末端處之兩個不同信號傳導路徑影響免疫反應。值得注意地，已在數種疾病中觀察到此信號傳導軸（在本文中稱為 ATP-腺苷信號傳導軸）之失調。因此，此項技術中需要靶向 CD39 且抑制其酶活性以用於有益治療目的之藥劑。

【發明內容】

【0005】 在本發明之各個範疇中，提供抗 CD39 抗體。抗 CD39 抗體視情

況（i）經一種或多種可偵測信號標記，該一種或多種可偵測信號包括但不限於螢光分子、自旋標記分子、酶類或放射性同位素，及/或（ii）與一種或多種治療劑結合，該一種或多種治療劑包括但不限於化學治療劑、放射性同位素或核酸。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體係以經分離抗體形式提供。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體係以組合物形式提供。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體係以進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑的組合物形式提供。

【0006】 在一個實施例中，本發明提供一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 1（H1），與 SEQ ID NO: 11 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 2（H2）及與 SEQ ID NO: 12 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 3（H3）；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 1（L1）、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 2（L2）及與 SEQ ID NO: 16 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 3（L3）。在另一實施例中，本發明提供一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少 90%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 11 具有至少 90%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 12 具有至少 90%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列一致性之 L1、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列一致性之 L3。在一些前述實施例中，抗體之重鏈可變區與 SEQ ID NO: 9 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 13 具有至少 90%序列一致性。在一些實施例中，抗體之重鏈可變區與 SEQ ID NO: 9 具有至少 95%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 13 具有至少 95%序列一致性。

【0007】在一個實施例中，本發明提供一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 80%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 20 具有至少 80%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 80%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 80%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 26 具有至少 80%序列一致性之 L3。在另一實施例中，本發明提供一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 90%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 26 具有至少 80%序列一致性之 L3。在一些前述實施例中，抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區與以下具有至少 90%序列一致性（例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%）或至少 95%序列一致性：分別為 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 21；或分別為 SEQ ID NO: 43 及 SEQ ID NO: 45；或分別為 SEQ ID NO: 43 及 SEQ ID NO: 46；或分別為 SEQ ID NO: 43 及 SEQ ID NO: 47；或分別為 SEQ ID NO: 43 及 SEQ ID NO: 48；或分別為 SEQ ID NO: 43 及 SEQ ID NO: 49；或分別為 SEQ ID NO: 44 及 SEQ ID NO: 48；或分別為 SEQ ID NO: 44 及 SEQ ID NO: 49。

【0008】在一個實施例中，本發明提供一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 28 具有至少 80%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 29 具有至少 80%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 30 具有至少 80%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變

區包含與 SEQ ID NO: 32 具有至少 80%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 33 具有至少 80%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 34 具有至少 80%序列一致性之 L3。在一些前述實施例中，抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區與以下具有至少 90%序列一致性（例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%）或至少 95%序列一致性：SEQ ID NO: 27 及 SEQ ID NO: 31；或 SEQ ID NO: 58 及 SEQ ID NO: 60；或 SEQ ID NO: 58 及 SEQ ID NO: 61；或 SEQ ID NO: 58 及 SEQ ID NO: 62；或 SEQ ID NO: 58 及 SEQ ID NO: 63；或 SEQ ID NO: 59 及 SEQ ID NO: 61；或 SEQ ID NO: 59 及 SEQ ID NO: 60；或 SEQ ID NO: 59 及 SEQ ID NO: 62；或 SEQ ID NO: 59 及 SEQ ID NO: 63。

【0009】 對於本發明之所揭示之抗體中之任一者，抗 CD39 抗體可為單株抗體或其抗原結合片段；嵌合、人源化或面飾化（veneered）抗體或其抗原結合片段；或人類抗體或其抗原結合片段。另外，抗 CD39 抗體可進一步包含選自人類 IgG1、人類 IgG2、人類 IgG3 或人類 IgG4 之重鏈恆定區，及視情況存在之人類輕鏈恆定區。變異型重鏈恆定區可為野生型重鏈恆定區，或可為相對於野生型重鏈恆定區具有增強或降低的效應功能的重鏈恆定區。在各種實施例中，IgG 重鏈恆定區可包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 5；且人類輕鏈 κ 恆定區可包含 SEQ ID NO: 6。

【0010】 在一個實施例中，本發明提供一種抗 CD39 抗體，其包含有重鏈可變區及包含輕鏈可變區之輕鏈，其中（a）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；（b）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列；（c）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列；（d）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；（e）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 51 之胺基

酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；（f）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；（g）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或（h）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列。

【0011】 在一個實施例中，本發明提供一種抗 CD39 抗體，其包含有重鏈可變區及包含輕鏈可變區之輕鏈，其中（a）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；（b）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；（c）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；（d）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；（e）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；（f）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；（g）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；（h）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；或（i）重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【0012】 在另一範疇中，本發明提供本文所揭示之抗體中之任一者以用作藥物。在一些實施例中，提供抗 CD39 抗體以用於治療癌症。在一些實施例中，提供抗 CD39 抗體以用於預防癌症。

【0013】 在另一範疇中，本發明提供本文所揭示之抗體中之任一者以用作與額外療法組合之藥物。在一些實施例中，提供前述抗 CD39 抗體以用於治療癌症。在一些實施例中，提供前述抗 CD39 抗體以用於預防癌症。在某些實施

例中，額外療法可為免疫檢查點抑制劑、免疫原性細胞死亡誘導療法、ATP-腺苷軸靶向劑、HIF-2α 抑制劑、精胺酸酶抑制劑、AXL 抑制劑或 PI3K 抑制劑。在其他實施例中，額外療法可為化學療法、放射療法、度伐利尤單抗（durvalumab）、賽帕利單抗（zimberelimab）、多伐那利單抗（domvanalimab）、AB308、AB521 或奎利克魯司他（quemliclustat）。

【0014】在另一範疇中，本發明提供本文所揭示之抗體中之任一者以用作與兩種或更多種額外療法組合之藥物。在一些實施例中，提供前述抗 CD39 抗體以用於治療癌症。在一些實施例中，提供前述抗 CD39 抗體以用於預防癌症。在某些實施例中，各額外療法可為化學治療劑、免疫檢查點抑制劑、免疫原性細胞死亡誘導療法、ATP-腺苷軸靶向劑、HIF-2α 抑制劑、精胺酸酶抑制劑、AXL 抑制劑或 PI3K 抑制劑。在其他實施例中，額外療法可為化學療法、放射療法、度伐利尤單抗、賽帕利單抗、多伐那利單抗、AB308、AB521 或奎利克魯司他。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑包括（a）培美曲塞（pemetrexed）、卡鉑（carboplatin）及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體，或（b）FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體。

【0015】在另一範疇中，本發明提供一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與本文所揭示之抗體中之任一者。在一些實施例中，該方法進一步包含投與一種或多種額外療法。在某些實施例中，各額外療法可為免疫檢查點抑制劑、免疫原性細胞死亡誘導療法、ATP-腺苷軸靶向劑、HIF-2α 抑制劑、精胺酸酶抑制劑、AXL 抑制劑或 PI3K 抑制劑。在其他實施例中，額外療法可為化學療法、放射療法、度伐利尤單抗、賽帕利單抗、多伐那利單抗、AB308、AB521 或奎利克魯司他。

【0016】在以上範疇中之各者中，癌症可為乳癌、胃腸道癌、泌尿生殖道癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、淋巴瘤、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌或甲狀腺癌。在

一些實施例中，癌症可為急性骨髓淋巴瘤、大腸直腸癌、胃癌、食道癌、去勢抵抗性前列腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌、三陰性乳癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰管腺癌、透明細胞腎癌或黑色素瘤。

【0017】 在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌，且該方法可進一步包含投與抗 CD39 抗體與培美曲塞、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。在一些實施例中，癌症為胃癌或胃食道癌，且該方法可進一步包含投與抗 CD39 抗體與 FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。此等實施例可進一步包含投與一種或多種選自由以下組成之群的額外藥劑：拮抗性抗 TIGIT 抗體、$A_{2a}R$ 拮抗劑、$A_{2b}R$ 拮抗劑、$A_{2a/2b}R$ 拮抗劑及 CD73 抑制劑，視情況其中該等額外藥劑係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南（etrumadenant）及奎利克魯司他。

【0018】 本發明之其他範疇及重複說明在下文更詳細地提供。

【圖式簡單說明】

【0019】 **圖 1** 為描繪數種抗體與來自周邊血液單核細胞（PBMC）之 B 細胞之表面上所表現的人類 CD39 結合之圖。該圖顯示來自單個人類供體之代表性資料。平均螢光強度（MFI）在 y 軸上且抗體濃度（M）在 x 軸上。

【0020】 **圖 2** 為描繪在 20 或 400 微莫耳 ATP 存在下對人類單核球表面上所表現之人類 CD39 之酶活性的抑制之圖。該圖顯示來自單個人類供體之代表性資料。最大抑制百分比（%）在 y 軸上且抗體濃度在 x 軸上。

【0021】 **圖 3** 為描繪實例 6 中所描述之巨噬細胞細胞介素釋放分析中之關鍵步驟的示意圖。Mϕ =巨噬細胞。

【0022】 **圖 4A**、**圖 4B**、**圖 4C**、**圖 4D**、**圖 4E**、**圖 4F** 描繪巨噬細胞細胞介素釋放分析之結果。用 10 nM（圖 4A）或 100 nM（圖 4B-F）抗 CD39 抗體或同型對照處理之巨噬細胞的上清液中之細胞介素的相對量。使每個供體的倍

數變化相對於同型對照正規化且每個測試對兩個（圖 4C、圖 4D）或三個（圖 4A、圖 4B、圖 4E、圖 4F）供體運行。條形圖之高度為經正規化供體之間的平均倍數變化且誤差條為 SEM。

【0023】 **圖 5A**、**圖 5B** 及**圖 5C** 描繪單核球衍生之樹突狀細胞（moDC）分析之結果。在存在或不存在 ATP ±抗 CD39 或同型對照的情況下在 moDC 之表面上量測細胞外標記 CD83（圖 5A）、CD86（圖 5B）及 CD14（圖 5C）。各線表示一種生物供體，其中經連接的符號來自同一供體，N=4。

【0024】 **圖 6** 為描繪經螢光標記之參考抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647 與未經標記之測試抗體之間的競爭流式細胞測量術分析之結果之圖。平均螢光強度（MFI）在 y 軸上且測試抗體濃度（nM）在 x 軸上。

【0025】 **圖 7A** 為描繪 hu39.1_IGG4.P 及同型對照抗體與 MOLP-8 人類骨髓瘤細胞上所表現之人類 CD39 之結合的圖。

【0026】 **圖 7B** 為描繪藉由 hu39.1_IGG4.P 及同型對照抗體對 MOLP-8 人類骨髓瘤細胞上所表現之人類 CD39 之酶促抑制的圖。

【0027】 **圖 8A** 描繪來自 hCD39KI 小鼠模型之脾細胞上的酶活性（ATP 消耗）。

【0028】 **圖 8B** 描繪藉由 hu39.1_IGG4.P 對脾細胞酶活性之抑制。

【0029】 **圖 9** 描繪 hCD39KI 小鼠模型表現人類而非鼠類 CD39 之確認。

【0030】 **圖 10A** 為描繪經指定處理之hCD39KI小鼠之平均腫瘤體積的圖。點表示平均值且誤差條表示平均值之標準誤差（SEM），* = $p < 0.5$。

【0031】 **圖 10B** 為描繪經指定處理之 hCD39KI 小鼠之體重變化百分比之圖。

【0032】 **圖 11** 顯示來自藉由免疫組織化學針對人類 CD39 表現（A 圖及 C 圖）及藉由酶組織化學針對抗 CD39 酶阻斷活性之證據（B 圖及 D 圖）所分析

的 hCD39KI 小鼠之腫瘤的低放大率影像。

【0033】**圖 12** 顯示藉由免疫組織化學針對人類 CD39 表現（A 圖及 C 圖）及藉由酶組織化學針對抗 CD39 酶阻斷活性之證據（B 圖及 D 圖）所分析的 hCD39KI 小鼠之腫瘤的高放大率影像。圖 12 中之影像為圖 11 中之加框區域的高解析度影像。

【0034】**圖 13** 顯示藉由免疫組織化學針對人類 CD39 表現（A 圖及 C 圖）及藉由酶組織化學針對抗 CD39 酶阻斷活性之證據（B 圖及 D 圖）所分析的 hCD39KI 小鼠之脾的低放大率影像。

【0035】**圖 14** 顯示藉由免疫組織化學針對人類 CD39 表現（A 圖及 C 圖）及藉由酶組織化學針對抗 CD39 酶阻斷活性之證據（B 圖及 D 圖）所分析的 hCD39KI 小鼠之脾的高放大率影像。圖 14 中之影像為圖 13 中之加框區域的高解析度影像。

【0036】**圖 15A**、**圖 15B** 及**圖 15C** 為描繪自如沿 x 軸所指示加以處理之 hCD39KI 小鼠獲得的腫瘤（圖 15A：MC38 腫瘤；圖 15B：4T1 腫瘤）或周邊全血細胞（圖 15C）之單細胞懸浮液衍生的上清液中所偵測到的 ATP 含量之圖。ATP 含量藉由偵測相對發光單位（RLU）來量測。

【0037】**圖 16** 描繪展示經抗 CD39 處理之 hCD39KI 小鼠中之細胞表面 CD39 及受體佔有率的圖。上部圖中之圖式展示在活體內抗 CD39 處理之後在多種細胞類型中藉由非競爭性抗 CD39 殖株 A1-PE 之結合所測定之細胞表面 CD39 表現的減少。下部圖中之圖式展示，在活體內同型對照處理之小鼠中在所有 CD39(A1)表現細胞上觀測到競爭性抗體之結合，但在活體內抗 CD39 處理之小鼠中未在 CD39(A1)表現細胞上觀測到，此表明完全或接近完全的目標覆蓋度。展示關於收集了>100 個 $CD39(A1)^+$事件之群體的資料。用單因子變異數分析（One-way ANOVA）（鄧尼特氏多重比較檢定（Dunnett's multiple comparison

test），具有單個合併變異數）進行統計分析，*P ≤ 0.05，**P ≤ 0.01，***P ≤ 0.001，****P ≤ 0.0001。

【0038】**圖 17A** 描繪流式細胞測量術散點圖，其展示經媒劑處理之 hCD39KI 小鼠中來自腫瘤衍生之淋巴結之免疫亞群上人類 CD39（x 軸）及小鼠 CD73（y 軸）之表現量。閘設於同型對照（hCD39 同型對照呈灰色）且應用於各組（黑色）。

【0039】**圖 17B** 描繪流式細胞測量術散點圖，其展示經媒劑處理 hCD39KI 小鼠中來自腫瘤衍生之淋巴結之免疫亞群上人類 CD39（x 軸）及小鼠 P2X7（y 軸）之表現量。閘設於同型對照（hCD39 同型對照呈灰色）且應用於各組（黑色）。

【0040】**圖 17C** 描繪顯示在如沿著 x 軸所指示處理之後觀測到的免疫亞群百分比之圖。在抗 CD39 處理之情況下，未觀測到免疫亞群百分比之顯著變化。用單因子變異數分析（鄧尼特氏多重比較檢定，具有單個合併變異數）進行統計分析，*P ≤ 0.05，**P ≤ 0.01，***P ≤ 0.001，****P ≤ 0.0001，各符號表示個別小鼠，條高度為平均值且誤差條為+/- SEM。

【0041】**圖 17D** 描繪展示在如沿著 x 軸所指示處理之後觀測到的 CD39 細胞表面表現的圖。在幾乎所有免疫亞群中在抗 CD39 處理情況下觀測到 CD39 細胞表面表現的顯著減少。用單因子變異數分析（鄧尼特氏多重比較檢定，具有單個合併變異數）進行統計分析，*P ≤ 0.05，**P ≤ 0.01，***P ≤ 0.001，****P ≤ 0.0001，各符號表示個別小鼠，條高度為平均值且誤差條為+/- SEM。

【0042】**圖 17E** 為各免疫亞群之直方圖重疊圖，其展示來自各處理組（同型+生理食鹽水（灰色空心直方圖）、同型+奧沙利鉑（黑色空心直方圖）、抗 CD39+生理食鹽水（灰色實心直方圖）及抗 CD39+奧沙利鉑（黑色實心直方圖））之代表性動物上的 CD39 細胞表面表現減少。

【0043】**圖 18** 描繪顯示在實例 9 中所描述之實驗結束時自攜帶 MC38 腫瘤之 hCD39KI 小鼠衍生之血漿中的周邊細胞介素含量的圖。資料呈現為平均值±SEM，其中每個處理組總共 11-12 隻小鼠。使用 ANOVA 藉由杜凱氏多重比較檢定（Tukey's multiple comparison test）進行統計分析。

【0044】**圖 19A** 描繪展示在用媒劑對照（Veh）、100 μM 奧沙利鉑（OXA.L）或 250 μM 奧沙利鉑（OXA.H）處理後 24 小時之後 CT26 細胞、MC38 細胞、SK-MEL-5 細胞及同型對照抗體、以及 SK-MEL-5 細胞及 hu39.5_IGG1.AA 抗體之細胞存活率的圖。

【0045】**圖 19B** 描繪展示在用媒劑對照（Veh）、100 μM 奧沙利鉑（OXA.L）或 250 μM 奧沙利鉑（OXA.H）處理後 24 小時之後 CT26 細胞、MC38 細胞、SK-MEL-5 細胞及同型對照抗體、以及 SK-MEL-5 細胞及 hu39.5_IGG1.AA 抗體之培養物上清液中 HMGB1 含量的圖。

【0046】**圖 19C** 描繪展示在用媒劑（PBS）、100 μM 奧沙利鉑或 250 μM 奧沙利鉑處理 8 小時之後藉由 CT26 細胞、MC38 細胞、SK-MEL-5 細胞及同型對照抗體、以及 SK-MEL-5 細胞及 hu39.5_IGG1.AA 抗體之細胞外 ATP 釋放的圖。

【0047】**圖 20A** 描繪展示在用指定化學治療劑處理 48 小時之後 SK-MEL-5 細胞之細胞存活率的圖。

【0048】**圖 20B** 描繪展示在用指定化學治療劑處理 48 小時之後 SK-MEL-5 細胞之培養物上清液中 HMGB1 含量的圖。

【0049】**圖 20C** 描繪展示在用指定化學治療劑處理 8 或 32 小時之後藉由 SK-MEL-5 細胞之細胞外 ATP 釋放的圖。

【0050】圖 21 描繪顯示人類（頂列）及 C57BL/6 hCK39KI MC38 小鼠（底列）中之周邊免疫細胞上 CD39 之相對表現的圖。

【0051】**圖 22A** 描繪代表性供體之流式細胞測量術散點圖，展示不同骨髓

細胞類型上 CD39 及 CD73 之分佈。$CD14^+$單核球直接自周邊人類血液分離。自周邊人類血液富集之 DC 進一步再分為 pDC、cDC1、cDC2 及其他 DC。M0、M1、M2 及 moDC 亞群衍生自如實例中所描述之 $CD14^+$單核球。

【0052】 **圖 22B** 描繪展示 CD73 陽性百分比（左側圖）及 CD39 陽性百分比（中間圖）及 CD39 蛋白質表現（右側圖）之圖，如藉由流式細胞測量術在人類周邊血液 $CD14^+$單核球；初級樹突狀細胞（DC）子集，包括漿細胞樣 DC（pDC，定義為 $HLA\text{-}DR^+CD11c^{neg}CD123^+$）、習知 DC 1s（cDC1，定義為 $HLA\text{-}DR^+ CD11c^+ CD141^+ Clec9a^+$）、習知 DC 2s（cDC2，定義為 $HLA\text{-}DR^+ CD11c^+ CD1c^+ CD141^{neg} Clec9a^{neg}$）及其他 DC（定義為 $HLA\text{-}DR^+ CD11c^+ CD1c^{neg} CD141^{neg} Clec9a^{neg}$）；以及活體外分化單核球衍生之骨髓細胞，包括巨噬細胞（M0）極化巨噬細胞（M1、M2）及 DC（moDC）上所評估。對於 CD39 蛋白質表現量，將 $CD39^+$細胞之平均螢光強度除以同型對照之平均螢光強度。各符號為獨特供體，條之高度為中值且誤差條為範圍。

【0053】 **圖 22C 及圖 22D** 描繪展示在獲自四個供體之人類周邊血液 $CD14^+$單核球、初級樹突狀細胞子集之富集群體（富集 DC）以及活體外分化單核球衍生之骨髓細胞（包括巨噬細胞（M0）極化巨噬細胞（M1、M2）及 DC（moDC））上評估之 *ENTPD1*（CD39）（圖 22C）及 *NT5E*（CD73）（圖 22D）之 mRNA 表現的圖。

【0054】 **圖 22E** 為展示在 279 中所述之來自四個健康供體之細胞群中使用定製 NanoString 面板對 CD39、腺苷及炎性體路徑基因之管家基因正規化表現進行不受監督的聚類的熱圖。根據此分析移除由低計數標記之低品質孔或異常對照探針。特定供體 ID 附接在細胞類型標籤末端處。最高樹枝狀圖中之虛水平線展示樣品分裂，但不影響聚類之不受監督的性質。

【0055】 **圖 23** 描繪展示用指示抑制劑處理 1 小時、之後用 0 或 300 μM

ATP 處理 18 小時之後細胞表面標記表現之相對誘導（相較於 DMSO）的圖。CD86（上部圖）、CD83（中間圖）及 CD80（下部圖）之細胞表面表現藉由流式細胞測量術評估。在經抑制劑處理之細胞與經 DMSO 處理之細胞之間比較根據 0 至 300 μM ATP 之活化標記表現之誘導。條之高度為平均值且誤差條為 SEM。各點表示一個供體。使用 ANOVA 藉由杜凱氏多重比較檢定進行統計分析，*P ≤ 0.05，***P ≤ 0.001。

【0056】 **圖 24A** 為展示以每基因為基礎正規化之腫瘤（腎臟腎透明細胞癌（KIRC）、肺鱗狀細胞癌（LUSC）、肺腺癌（LUAD）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSC）、食道癌（ESCA）、胃腺癌（STAD）及胰臟腺癌（PAAD））中之 TCGA RNA 表現分析的熱圖。由基因編碼之蛋白質以圓括號指示。所觀測到之蛋白質及基因包括：*ALPL*（TNAP）、*P2RX4*（P2X4）、*ENTPD1*（CD39）、*ENPP1*、*NT5E*（CD73）、*P2RX5*（P2X5）、*P2RY2*（P2Y2）及 *P2RY11*（P2Y11）。分佈示於右側之直方圖中。

【0057】 **圖 24B** 描繪小提琴圖。小提琴圖概述 TCGA 樣品子集當中以下基因（蛋白質）之正規化 log2 基因表現（y 軸）的核心機率密度（陰影區域之寬度表示位於此處之資料的比例）：*ENTPD1*（CD39）、*NT5E*（CD73）、*P2RX7*（P2X7）及 *P2RY11*（P2Y11）。沿著 x 軸，小提琴圖由特定 TCGA 亞型分組：食道癌（ESCA）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSC）、腎臟腎透明細胞癌（KIRC）、肺腺癌（LUAD）、肺鱗狀細胞癌（LUSC）、胰臟腺癌（PAAD）及胃腺癌（STAD）。亦展示針對 TCGA 癌症亞型之相同子集之骨髓標籤的路徑富集分數（y 軸）。

【實施方式】

交叉引用申明

【0058】 本申請案主張 2022 年 3 月 3 日申請之國際申請案

PCT/CN2022/079021 及 2022 年 10 月 19 日申請之國際申請案 PCT/CN2022/126070 的優先權，該等國際申請案之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0059】 本發明提供特異性結合於人類 CD39，更特定言之特異性結合於人類 CD39 之細胞外域內之抗原決定基，且抑制人類 CD39 酶活性的抗體。亦涵蓋用於使用本文所揭示之抗 CD39 抗體結合於表現人類 CD39 之細胞且抑制可溶性及細胞表面表現之人類 CD39 酶活性的方法。本發明表明本文所揭示之抗 CD39 抗體抑制人類 CD39 酶活性且藉此影響 ATP-腺苷信號傳導軸之一個末端或兩個末端的用途。因此，本發明亦提供本文所揭示之抗 CD39 抗體用於治療及診斷目的之醫療用途。

I. 定義

【0060】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術術語、符號及其他科學術語或專門名詞意欲具有涉及本發明之熟習此項技術者通常理解的含義。應理解本文所描述之本發明之範疇包括「包含」範疇、「由」範疇「組成」及「基本上由」範疇「組成」。術語「包含」、「包括」及「具有」意欲為包含性的且意謂可存在除所列元件之外的其他元件。

【0061】 除非另外指示，否則如本文所用之術語「約」係指如由此技術領域中之技術人員理解之各別值的常見誤差範圍。為避免疑義，在本文中提及「約」一值或參數包括（及描述）針對該值或參數本身之範疇。

【0062】 亦如本文所用，「及/或」係指且涵蓋相關所列項中之任一項及一項或多項的所有可能組合，以及以替代項（「或」）解釋時不具有組合。類似地，呈「A/B」形式或呈「A 及/或 B」形式之片語意謂（A）、（B）或（A 及 B）；呈「A、B 及 C 中之至少一者」形式之片語意謂（A）、（B）、（C）、（A 及 B）、（A 及 C）、（B 及 C）或（A、B 及 C）。

【0063】除非另外指示，否則術語「CD39」係指人類 CD39。例示性人類 CD39 序列為 SEQ ID NO: 7（UniProtKB 參考：P49961）。CD39 為二次跨膜蛋白。CD39 之細胞外域包含 SEQ ID NO: 7 之殘基 38-478。例示性食蟹獼猴 CD39 序列為 SEQ ID NO: 8。術語「CD39 酶活性」係指 ATP 水解為 ADP 或 AMP。

【0064】術語「抗 CD39 抗體」及「結合於 CD39 之抗體」在本文中可互換使用，以指能夠以足夠親和力結合人類 CD39 以使得抗體適用作靶向人類 CD39 及抑制人類 CD39 酶活性之診斷劑及/或治療劑的抗體。本發明之抗 CD39 抗體對於 CD39 的平衡解離常數（KD）為 10^{-6} M 或更低。本發明之抗 CD39 抗體可為單特異性抗體或多特異性抗體，且在一些實例中可為多抗原決定基抗體。

【0065】如本文所用，術語「抗體」係以最廣泛意義使用且涵蓋特異性結合於單一抗原或多種抗原之各種抗體及抗體樣結構，包括但不限於全長抗體、抗原結合片段、重鏈抗體、單鏈抗體及單鏈抗體之高階變異體。因此，除非上下文另有要求，否則對抗體之任何提及應理解為係指呈完整形式的抗體或抗原結合片段。較佳地，但非必要，分離本文中適用之抗體且可以重組方式產生。

【0066】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「完全抗體」在本文中可互換使用以指結構實質上類似於天然抗體結構或具有含有 Fc 區之重鏈的抗體。

【0067】「天然抗體」為具有不同結構的天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然 IgG 抗體為約 150,000 道爾頓之雜四聚體醣蛋白，其由經二硫鍵鍵結之兩個相同輕鏈（各為約 25 kDa）及兩個相同重鏈（各為約 50-70 kDa）構成。自 N 端至 C 端，各重鏈具有可變區（VH），亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，隨後為三個恆定域（CH1、CH2 及 CH3）。類似地，自 N 端至 C 端，各輕鏈具有可變區（VL），亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，隨後為恆定輕鏈（CL）域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸為兩種類型中之一種，稱為 kappa（κ）及 lambda（λ）。重鏈分類為 γ、μ、α、δ 或 ε，且將抗體同型分別定

義為 IgG、IgM、IgA、IgD 及 IgE。各輕鏈及重鏈之胺基端部分包括約 100 至 110 個或更多個主要負責抗原識別之胺基酸序列的可變區（分別為 VL 及 VH）。各鏈之羧基端部分界定主要負責效應功能之恆定區。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由約 12 個或更多個胺基酸序列之「J」區接合，其中重鏈亦包括約 10 個、更多個胺基酸序列之「D」區。

【0068】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中涉及抗體與抗原之結合的域。抗體重鏈及輕鏈之可變域一般具有類似結構，其中各域包含四個保守構架區（FR）及三個高變區（CDR）。（參見例如，Kindt 等人 Kuby Immunology, 第 6 版, W.H. Freeman and Co., 第 91 頁(2007)。）單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用 VH 或 VL 域自結合抗原之抗體分離結合特定抗原之抗體，以分別篩選互補的 VL 或 VH 域之庫。參見例如，Portolano 等人, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, Nature 352:624-628 (1991)。

【0069】 「構架區」或「FR」係指除高變區殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3 及 FR4。因此，CDR 及 FR 序列一般出現在以下序列中：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之 FR 域可不同。

【0070】 如本文所用，術語「高變區」或「HVR」（通常亦稱為「互補決定區」或「CDR」）可互換使用且係指序列高變及/或形成結構上限定之環（「高變環」）及/或含有抗原接觸殘基（「抗原觸點」）之可變域中之各區域。一般而言，抗體包含六個 CDR：三個在 VH 中（H1、H2、H3），且三個在 VL 中（L1、L2、L3）。如本文所用，「衍生自可變區之CDR」係指與來自原始可變區之對應 CDR 相比，具有不超過兩個胺基酸取代之 CDR。本文中之例示性 CDR 包括：（a）在胺基酸殘基 26-32（L1）、50-52（L2）、91-96（L3）、26-32（H1）、53-

55（H2）及 96-101（H3）處出現的高變環（Chothia 及 Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 -917 (1987)）；（b）在胺基酸殘基 24-34（L1）、50-56（L2）、89-97（L3）、31-35b（H1）、50-65（H2）及 95-102（H3）處出現之 CDR（Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)）；（c）在胺基酸殘基 27c-36（L1）、46-55（L2）、89-96（L3）、30-35b（H1）、47-58（H2）及 93-101（H3）處出現之抗原觸點（MacCallum 等人 J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)）；及（d）（a）、（b）及/或（c）之組合，如下文針對本發明之各種抗體所定義。除非另外指示，否則可變域中之 CDR 殘基及其他殘基（例如 FR 殘基）在本文中根據 Kabat 等人, 同前文獻經 Eu 編號。

【0071】 術語「經分離的抗體」係指已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，如藉由例如電泳或層析（例如離子交換或逆相 HPLC）所測定，經分離之抗體經純化至超過 95%或 99%純度。

【0072】 術語「嵌合」抗體係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分衍生自特定來源或物種，同時該重鏈及/或輕鏈之剩餘部分衍生自不同來源或物種之抗體。

【0073】 「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或衍生自利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體的胺基酸序列之抗體。人類抗體之此定義特定地排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。人類抗體亦可使用此項技術中已知之各種技術製備，包括噬菌體呈現庫。Hoogenboom 及 Winter. J. Mol. Biol. 227:381 ,1991；Marks 等人 J. Mol. Biol. 222:581, 1991。Cole 等人 Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 第 77 頁(1985)；Boerner 等人 J. Immunol., 147(1):86-95,1991 中所描述之方法亦可用於製備人類單株抗體。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel. Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74, 2001。

【0074】「人源化」抗體係指包含來自非人類 CDR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基的抗體。在某些範疇中，人源化抗體將包含可變域，其中所有或基本上所有 CDR 對應於非人類抗體之 CDR，且所有或基本上所有 FR 對應於人類抗體之 FR。在人源化抗體之所有或基本上所有 FR 對應於人類抗體之 FR 的某些範疇中，人源化抗體之 FR 中之任一者可例如在 FR 之一個或多個游標（Vernier）位置殘基，及/或在一個或多個其他所選殘基處含有一個或多個來自非人類 FR 之胺基酸殘基。人源化抗體視情況可包含衍生自人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。例如非人類抗體之抗體的「人源化形式」係指已經歷人源化之抗體。人源化抗體保留與起始非人類抗體類似的結合特異性及親和力。

【0075】術語「單株抗體」係指自單一複本或殖株（包括例如任何真核、原核或噬菌體殖株）衍生之抗體。術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。單株抗體可使用此項技術中熟知之融合瘤技術以及重組技術、噬菌體呈現技術、合成技術或此類技術之組合及此項技術中容易已知之其他技術來產生。

【0076】術語「抗原決定基」係指抗體結合之抗原上的特定位點。抗體所結合之抗原上的特定位點可例如藉由結晶學確定。亦可使用諸如羥基自由基蛋白質足跡分析法及丙胺酸掃描突變誘發之方法，但該等方法可能提供較小解析度。

【0077】術語「單特異性抗體」係指僅與一種抗原特異性結合之抗體。單特異性抗體可結合於抗原之僅一個抗原決定基或可結合於抗原之兩個或更多個抗原決定基。結合於抗原之兩個或更多個抗原決定基之單特異性抗體為單特異性多抗原決定基抗體。

【0078】術語「多特異性抗體」係指特異性結合兩個或更多個抗原之抗體（例如雙特異性抗體、三特異性抗體等）。多特異性抗體之非限制性實例包括

但不限於：包含重鏈可變域（VH）及輕鏈可變域（VL）之抗體，其中 VH/VL 單元具有多抗原決定基特異性；具有兩個或更多個 VL 及 VH 域之抗體，其中各 VH/VL 單元結合於不同抗原決定基；具有兩個或更多個單一可變域之抗體，其中各單一可變域結合於不同抗原決定基；雙功能抗體；三功能抗體等，以及全長抗體及/或已共價或非共價連接之抗體片段。

【0079】術語「多抗原決定基抗體」及「具有多抗原決定基特異性之抗體」在本文中可互換使用以指結合於相同或不同抗原上之兩個或更多個抗原決定基的抗體。

【0080】術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，包括天然序列 Fc 區及變異型 Fc 區。儘管免疫球蛋白重鏈之 Fc 區之邊界可能變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常定義為自位置 Cys226 之胺基酸殘基或自 Pro230 延伸至其羧基末端。可移除 Fc 區之 C 端離胺酸（殘基 447，根據 EU 編號系統），例如在抗體之製備或純化期間，或藉由以重組方式工程改造編碼抗體重鏈的核酸進行。因此，完整抗體之組合物可包含所有 Lys447 殘基均被移除之抗體群、Lys447 殘基未移除之抗體群，以及具有含及不含 Lys447 殘基之抗體之混合物的抗體群。

【0081】「功能性 Fc 區」具有天然序列 Fc 區之效應功能。例示性效應功能包括 C1q 結合；補體依賴性細胞毒性（CDC）；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）；吞噬作用；細胞表面受體（例如 B 細胞受體；BCR）下調等。此類效應功能一般需要 Fc 區與結合域（例如抗體可變域）組合且可使用本文所揭示或此項技術中另外已知之各種分析加以評估。功能性 Fc 區可具有實質上類似於野生型 IgG 之效應功能、相較於野生型 IgG 降低之效應功能或相較於野生型 IgG 增強之效應功能。對於包含人類 Fc 區之抗體，通常相對於野生型人類 IgG1 進行比較。

【0082】「天然序列 Fc 區」包含與自然界中發現之 Fc 區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類 Fc 區包括天然序列人類 IgG1 Fc 區（非 A 及 A 異型）；天然序列人類 lgG2 Fc 區；天然序列人類 lgG3 Fc 區；及天然序列人類 lgG4 Fc 區，以及其天然存在之變異體。

【0083】「變異型 Fc 區」包含與天然序列 Fc 區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾（例如約一個至約十個胺基酸修飾，且在一些實施例中為約一個至約五個胺基酸修飾），較佳一個或多個胺基酸取代的胺基酸序列。本文中之變異型 Fc 區將較佳與天然序列 Fc 區及/或親本多肽之 Fc 區具有至少約 80%同源性，較佳與其具有至少約 90%同源性，或較佳與其具有至少約 95%同源性。在一些實施例中，相比於野生型 IgG，變異型 Fc 區可具有降低或增強之效應功能。對於包含人類 Fc 區之抗體，通常相對於野生型人類 IgG1 進行比較。

【0084】如本文所用，「Fc 組分」係指 Fc 區之鉸鏈區、CH2 域或 CH3 域。

【0085】「鉸鏈區」一般定義為自 IgG 之約殘基 216 至 230（Eu 編號）、IgG 之約殘基 226 至 243（Kabat 編號）或 IgG 之約殘基 1 至 15（IMGT 獨特編號）延伸。

【0086】術語「抗體片段」係指不同於完整抗體，包含完整抗體之一部分，結合完整抗體所結合之抗原的分子。抗原結合片段之實例包括但不限於雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、$F(ab)_c$、Fv 片段、二硫鍵穩定之 Fv 片段（dsFv）、$(dsFv)_2$、雙特異性 dsFv（dsFv-dsFv'）、二硫鍵穩定之雙功能抗體（ds 雙功能抗體）、三功能抗體、四功能抗體、單鏈抗體、scFv、scFv 二聚體、單域抗體（single domain antibody）、單域抗體（single-domain antibody）及多價域抗體。通常，結合片段與衍生其之完整抗體競爭以特異性結合。結合片段可藉由重組 DNA 技術或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學分離來產生。

【0087】術語「Fab」係指抗體之部分，其由藉由二硫鍵與單一重鏈之可

變區及第一恆定區結合的單一輕鏈（可變區及恆定區兩者）組成。

【0088】術語「Fab'」係指包括鉸鏈區之一部分的 Fab 片段。

【0089】術語「$F(ab')_2$」係指 Fab'之二聚體。F(ab')2 抗體片段最初以其間具有鉸鏈半胱胺酸之 Fab'片段對形式產生。亦已知抗體片段之其他化學偶聯。

【0090】術語「Fv」係指抗體承載完整抗原結合位點之最小片段。Fv 片段係由結合至單一重鏈之可變區的單一輕鏈之可變區組成。

【0091】術語「單鏈抗體」係指由藉由連接子連接之重鏈可變區及輕鏈可變區組成的抗體。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。連接子之長度視單鏈抗體之類型而變化。以共價方式或非共價方式將兩種或更多種單鏈抗體連接在一起產生高階形式。單鏈抗體及其高階形式可包括但不限於單域抗體、多價域抗體、單鏈變異片段（scFv）、二價 scFv（二-scFv）、三價 scFv（三-scFv）、四價 scFv（四-scFv）、雙功能抗體、及三功能抗體及四功能抗體。

【0092】術語「單鏈 Fv 抗體」及「scFv」在本文中可互換地使用以指由藉由連接子連接之重鏈可變區及輕鏈可變區組成的單鏈抗體。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。連接肽之長度較佳為約 5 至 30 個胺基酸，或長度為約 10 至 25 個胺基酸。通常，連接子允許可變域之穩定化而不干擾活性結合位點之適當摺疊及產生。在較佳實施例中，連接肽富含甘胺酸以及絲胺酸或蘇胺酸。以共價方式或非共價方式將兩種或更多種 scFv 連接在一起產生高階形式二-scFv、三-scFv、四-scFv 等。呈高階形式之各 scFv 的抗原結合位點可靶向相同或不同的抗原或抗原決定基。

【0093】術語「單鏈Fv-Fc抗體」或「scFv-Fc」係指由連接至Fc區之scFv組成的全長抗體。

【0094】「雙功能抗體」為由兩種單鏈抗體組成之高階單鏈抗體變異體。對於各單鏈抗體，使用過短以使得同一鏈上之兩個域之間進行配對的連接子，

迫使該等域與另一條鏈之互補域配對，從而產生兩個抗原結合位點。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。抗原結合位點可靶向相同或不同的抗原或抗原決定基。三功能抗體（經組裝以形成三個抗原結合位點之三個單鏈抗體）、四功能抗體（經組裝以形成四個抗原結合位點之四個單鏈抗體）及高階變異體可以類似方式產生。參見例如 Holliger P.等人, *Proc Natl Acad Sci USA*. 7 月 15 日; 90(14):6444-8 (1993)；EP404097；WO93/11161。

【0095】「單域抗體」係指僅含有重鏈可變區或輕鏈可變區的抗體片段。在某些情況下，兩個或更多個 V_H域由肽連接子共價接合以產生多價域抗體。多價域抗體之兩個或更多個 V_H域可靶向相同或不同的抗原或抗原決定基。

【0096】術語「重鏈抗體」係指由兩個重鏈組成之抗體。重鏈抗體可為來自駱駝、美洲駝、羊駝、鯊魚等之 IgG 樣抗體，或來自軟骨魚之 IgNAR。參見例如 Riechmann L.及 Muyldermans S., *J Immunol Methods*. 12 月 10 日; 231(1-2): 25-38 (1999)；Muyldermans S., J Biotechnol. 6 月; 74(4):277-302 (2001)；WO94/04678；WO94/25591；或美國專利第 6,005,079 號。重鏈抗體最初衍生自駱駝科（駱駝、單峰駱駝及美洲駝）。儘管不含輕鏈，但駱駝化抗體具有真正的抗原結合譜系（Hamers-Casterman C.等人, *Nature*. 6 月 3 日; 363(6428):446-8 (1993)；Nguyen V. K.等人「Heavy-chain antibodies in Camelidae; a case of evolutionary innovation」, *Immunogenetics*. 4 月; 54(1):39-47 (2002)；Nguyen V. K.等人 *Immunology*. 5 月; 109(1):93-101 (2003))。重鏈抗體之可變域（VHH 域）表示由適應性免疫反應產生之最小已知抗原結合單元（Koch-Nolte F.等人, *FASEB J*. 11 月; 21(13):3490-8. 電子版 2007 年 6 月 15 日(2007))。

【0097】「奈米抗體」係指由來自重鏈抗體之 VHH 域及兩個恆定域 CH2 及 CH3 組成的抗體。

【0098】相對於參考胺基酸序列之「一致性百分比（%）」定義為在比對

參考序列與候選序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守性取代視為序列一致性之一部分之情況下，候選序列中與參考序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以在此項技術中之技能範圍內之各種方式實現，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2 或 CLUSTAL 軟體實現。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大對準所需的任何算法。一般而言，給定胺基酸序列 A 相對於、與或針對給定胺基酸序列 B 之序列一致性%如下計算：100 乘以分數 X/Y，其中 X 為藉由序列比對程式在 A 及 B 之程式比對中評分為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中 Y 為 B 中胺基酸殘基之總數。應瞭解，在胺基酸序列 A 之長度與胺基酸序列 B 之長度不相等之情況下，A 相對於 B 之胺基酸序列一致性%與 B 相對於 A 之胺基酸序列一致性%將不相等。

【0099】術語「患者」及「個體」在本文中可互換使用以指表現人類 CD39 之人類或非人類動物（例如哺乳動物）。

【0100】術語「治療（treat）」、「治療（treating）」、「治療（treatment）」及其類似術語係指暫時或永久性消除、減少、抑止、減輕、或改善或預防惡化該術語適用之疾病、病症或病狀或至少一種與其相關之症狀的作用過程。作為實例，治療包括抑制（例如遏制疾病、病症或病狀或與其相關之臨床症狀之發展或進一步發展）活動性疾病、提高生活品質及/或延長個體之存活期。

【0101】如本文所用，術語「需要治療」係指由醫師或其他照護者作出的個體需要或將受益於治療之判斷。基於在醫師或照護者之專門知識範圍內的多種因素作出此判斷。

【0102】術語「預防（prevent）」、「預防（preventing）」、「預防（prevention）」、「預防（prophylaxis）」及其類似術語係指（例如，在疾病、病

症、病狀或其症狀發作之前）以某一方式起始之作用過程，以便暫時或永久性預防、抑止、抑制或減少個體罹患疾病、病症、病狀或其類似者之風險（藉由例如不存在臨床症狀而確定）或延遲其發作，一般在易患特定疾病、病症或病狀之個體的情形下。在某些情況下，術語亦指減緩疾病、病症或病況之進展或抑制其進展成有害或其他不希望的狀態。預防亦指在個體已針對疾病、病症、病狀或與其相關的症狀治療之後在個體中起始之作用過程，以便防止該疾病、病症、病狀或症狀復發。

【0103】 如本文所用之術語「需要預防」係指由醫師或其他照護者作出的個體需要或將受益於預防性保健之判斷。基於在醫師或照護者之專門知識範圍內的多種因素作出此判斷。

II. 本發明之抗體

【0104】 本發明提供特異性結合於人類 CD39，更特定言之特異性結合於人類 CD39 之細胞外域的抗體。本發明之抗體可特異性結合於可溶性及/或膜結合的人類 CD39。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體為單特異性的。在其他實施例中，本發明之抗 CD39 抗體為多特異性的。在本發明之上下文中所涵蓋之額外抗原結合特異性包括但不限於 TGFβ。本申請案之抗 CD39 抗體可為經分離的或可為組合物之一部分。

【0105】 本發明之抗 CD39 抗體無論單特異性或多特異性，均特異性結合於人類 CD39，意味著抗體對於 CD39 之平衡解離常數（K_D）為 10^{-6} M 或更低，如藉由表面電漿子共振（SPR）所量測。在某些實施例中，藉由 SPR 量測，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為 10^{-8} M 或更低（例如 10^{-8}、10^{-9}、10^{-10} 等）。對於詳細方法，參見例如實例 3。在各種實施例中，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為約 1×10^{-9} M 至約 1×10^{-14} M、或約 1×10^{-9} M 至約 1×10^{-13} M、或約 1×10^{-9} M 至約 1×10^{-12} M 或約 1×10^{-9} M 至約 1×10^{-11} M。在一

些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為約 1×10^{-10} M 至約 1×10^{-14} M、或約 1×10^{-10} M 至約 1×10^{-13} M 或約 1×10^{-10} M 至約 1×10^{-12} M。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為約 1×10^{-11} M 至約 1×10^{-14} M、約 1×10^{-11} M 至約 1×10^{-13} M。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為約 1×10^{-12} M 至約 1×10^{-14} M 或約 1×10^{-12} M 至約 1×10^{-13} M。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體對於人類 CD39 之 K_D 為約 1×10^{-10} M 至約 1×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M 至約 1×10^{-12} M。

【0106】 本發明之抗 CD39 抗體亦抑制 CD39 酶活性。在一些實施例中，如實例 5 中所量測，本發明之抗 CD39 抗體以約 5 nM 或更低之 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性。舉例而言，如實例 5 中所量測，抗 CD39 抗體可以約 5 nM、約 4 nM、約 3 nM、約 2 nM、約 1 nM 或更低之 IC_{50} 值抑制重組人類 CD39 酶活性。作為另一實例，抗 CD39 抗體可以約 1 nM 或更低，例如約 1.0 nM、約 0.9 nM、約 0.8 nM、約 0.7 nM、約 0.6 nM、約 0.5 nM 或更低之 IC_{50} 值抑制重組人類 CD39 酶活性。作為另一實例，如實例 5 中所量測，抗 CD39 抗體可以約 0.5 nM 或更低，例如約 0.5 nM、約 0.4 nM、約 0.3 nM、約 0.2 nM、約 0.1 nM、約 0.09 nM、約 0.08 nM、約 0.07 nM、約 0.06 nM、約 0.05 nM 或更低之 IC_{50} 值抑制重組人類 CD39 酶活性。以上 IC_{50} 值亦可表示為個別值或範圍。舉例而言，抗 CD39 抗體可以約 0.05 nM 至約 5 nM、約 0.05 nM 至約 1 nM、0.05 nM 至約 0.5 nM、約 1 nM 至約 5 nM、約 0.5 nM 至約 1.0 nM 或其子範圍之 IC_{50} 值抑制重組人類 CD39 酶活性。在一個實施例中，本發明之抗 CD39 抗體以約 0.5 nM 至約 1.0 nM 或約 0.6 nM 至約 1.0 nM 之 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性。在一個實施例中，本發明之抗 CD39 抗體以約 0.05 nM 至約 0.5 nM、約 0.05 nM 至約 0.4 nM 或約 0.05 nM 至約 0.3 nM 之 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性。在一個實施例中，本發明之抗 CD39 抗體以約 0.07 nM 至約 0.5 nM、約 0.07 nM 至約 0.4 nM、約

0.07 nM 至約 0.3 nM 或約 0.07 nM 至約 0.2 nM 的 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性。在前述實施例中，（i）人類 CD39 可為重組型、可溶性 CD39 或可為細胞表面表現之 CD39，及/或（ii）可在低 ATP（例如 20 μM）及/或高 ATP（例如 400 μM）存在下評估抑制。

A.例示性可變區

【0107】 本發明提供抗 CD39 抗體，其包含如本文所描述之 VH、或 VH 及 VL。在以下實施例中，「至少 X%序列一致性」涵蓋個別值及其範圍。舉例而言，「至少 90%序列一致性」包括至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%序列一致性，以及個別值（例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%序列一致性）及其範圍。

【0108】 在一個實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含具有衍生自 SEQ ID NO: 9 之一個或多個 CDR 的重鏈可變區（VH）及視情況存在之具有衍生自 SEQ ID NO: 13 之一個或多個 CDR 的輕鏈可變區（VL）。衍生自 SEQ ID NO: 9 之 CDR 可為 H1、H2、H3 或其任何組合。在某些實施例中，VH 可包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少 90%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 11 具有至少 90%序列一致性之 H2、與 SEQ ID NO: 12 具有至少 90%序列一致性之 H3 或其任何組合。衍生自 SEQ ID NO: 13 之 CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在某些實施例中，VL 可包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列一致性之 L1、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%序列一致性之 L2、與 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列一致性之 L3 或其任何組合。包含衍生自 SEQ ID NO: 9 之一個或多個 CDR 的抗體可進一步包含有包含衍生自 SEQ ID NO: 13 之一個或多個 CDR 的 VL。CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在一較佳實施例中，VL 可包含具有與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L1、具有與 SEQ ID NO: 15 具

有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L2、具有與 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L3 或其任何組合。在一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有與 SEQ ID NO: 10 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H1、與 SEQ ID NO: 11 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H2、與 SEQ ID NO: 12 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L1、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L2 及與 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L3。在另一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的 H2、具有包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含具有包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的 L1、具有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列的 L3。

【0109】在一些前述實施例中，抗體可進一步包含（i）具有與 SEQ ID NO: 9 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的成熟 VH 及/或具有與 SEQ ID NO: 13 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的成熟 VL。在例示性實施例中，抗體包含成熟 VH 及成熟 VL，且為**表 A** 之抗體。

表 A

抗體	成熟 VH	成熟 VL
A	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 13

【0110】在前述實施例中之各者中，抗 CD39 抗體可為（i）完整抗體或抗原結合片段及/或（ii）嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體。適合的嵌合、人源化及人類抗體進一步描述於 IIC、IID 及 IIE 部分中。在某些實施例中，抗 CD39 抗體可視情況包含一個或多個恆定區或恆定區之一部分，其實質上為人類的。適合的恆定區進一步詳細描述於 **II(F)部分**中。

【0111】在另一例示性實施例中，抗體為**表 B** 之抗體。

表 B

抗體	成熟 HC	成熟 LC
ch19_IGG4.P	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 36

【0112】在另一實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：具有衍生自 SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 43 或 SEQ ID NO: 44 之一個或多個 CDR 的重鏈可變區（VH），及視情況存在之具有衍生自 SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48 或 SEQ ID NO: 49 之一個或多個 CDR 的輕鏈可變區（VL）。衍生自 SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 43 或 SEQ ID NO: 44 之 CDR 可為 H1、H2、H3 或其任何組合。在某些實施例中，VH 可包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 90%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 19 具有至少 90%序列一致性之 H2、與 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%序列一致性之 H3 或其任何組合。衍生自 SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48 或 SEQ ID NO: 49 之 CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在某些實施例中，VL 可包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性之 L2，與 SEQ ID NO: 26 具有至少 90%序列一致性之 L3 或其任何組合。包含衍生自 SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 43 或 SEQ ID NO: 44 之一個或多個 CDR 的抗體可進一步包含 VL，其包含衍生自 SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48 或 SEQ ID NO: 49 之一個或多個 CDR。CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在一較佳實施例中，VL 可包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性之 L2，與 SEQ ID NO: 26 具有至少 90%序列一致性之 L3 或其任何組合。在一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有與 SEQ ID NO: 18 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序

列的 H1、具有與 SEQ ID NO: 19 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H2、具有與 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含具有與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L1，具有與 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L2 及具有與 SEQ ID NO: 26 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L3。在另一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 H2、具有包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含具有包含 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 L1，具有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 L3。

【0113】在一些前述實施例中，抗體可進一步包含（i）具有與 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VH 及/或具有與 SEQ ID NO: 21 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VL；或（ii）具有與 SEQ ID NO: 43 或 SEQ ID NO: 44 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VH 及/或具有與 SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48 或 SEQ ID NO: 49 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VL。在例示性實施例中，抗體包含 VH 及 VL，且為**表 C** 之抗體。

表 C

抗體	成熟 VH	成熟 VL
B	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 21
C	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 45
D	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 46
E	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 47
F	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 48
G	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 49
H	SEQ ID NO: 44	SEQ ID NO: 48
I	SEQ ID NO: 44	SEQ ID NO: 49

【0114】在前述實施例中之各者中，抗 CD39 抗體可為（i）完整抗體或抗原結合片段及/或（ii）嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體。適合的嵌合、人源化及人類抗體進一步描述於 IIC、IID 及 IIE 部分中。在某些實施例中，抗 CD39 抗體可視情況包含一個或多個恆定區或恆定區之一部分，其實質上為人類的。適合的恆定區進一步詳細描述於 **II(F)部分**中。

【0115】在另一例示性實施例中，抗體為**表 D** 之抗體。

表 D

抗體	成熟 HC	成熟 LC
ch31_IGG4.P	SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 38
hu31.1_IGG4.P	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 53
hu31.2_IGG4.P	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 54
hu31.3_IGG4.P	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 55
hu31.4_IGG4.P	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 56
hu31.4_IGG1.AA	SEQ ID NO: 51	SEQ ID NO: 56
hu31.5_IGG4.P	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 57
hu31.6_IGG4.P	SEQ ID NO: 52	SEQ ID NO: 56
hu31.7_IGG4.P	SEQ ID NO: 52	SEQ ID NO: 57

【0116】在另一實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：具有衍生自 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 58 或 SEQ ID NO: 59 之一個或多個 CDR 的重鏈可變區（VH），及視情況存在之具有衍生自 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62 或 SEQ ID NO: 63 之一個或多個 CDR 的輕鏈可變區（VL）。衍生自 SEQ ID NO: 58 或 SEQ ID NO: 59 之 CDR 可為 H1、H2、H3 或其任何組合。在某些實施例中，VH 可包含與 SEQ ID NO: 28 具有至少 90%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 29 具有至少 90%序列一致性之 H2、與 SEQ ID NO: 30 具有至少 90%序列一致性之 H3 或其任何組合。衍生自 SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63 之 CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在某些實施例中，VL 可包含與 SEQ ID NO: 32 具有至少 90%序列一致性之 L1、與 SEQ ID NO: 33 具有至少 90%序列一致性之 L2、與 SEQ ID NO: 34 具有至少 90%序列一致性之 L3 或其任何組合。包含衍生自 SEQ ID NO: 58 或

SEQ ID NO: 59 之一個或多個 CDR 的抗體可進一步包含 VL，其包含衍生自 SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63 之一個或多個 CDR。CDR 可為 L1、L2、L3 或其任何組合。在一較佳實施例中，VL 可包含具有與 SEQ ID NO: 32 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L1、具有與 SEQ ID NO: 33 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L2、具有與 SEQ ID NO: 34 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L3 或其任何組合。在一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有與 SEQ ID NO: 28 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H1、與 SEQ ID NO: 29 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H2、與 SEQ ID NO: 30 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含與 SEQ ID NO: 32 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L1、與 SEQ ID NO: 33 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L2 及與 SEQ ID NO: 34 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的 L3。在另一特定實例中，本發明之抗 CD39 抗體包含：VH，其包含具有包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的 H2、具有包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列的 H3；以及 VL，其包含具有包含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列的 L1、具有包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 L3。

【0117】在一些前述實施例中，抗體可進一步包含（i）具有與 SEQ ID NO: 27 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VH 及/或具有與 SEQ ID NO: 31 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VL；或（ii）具有與 SEQ ID NO: 58 或 SEQ ID NO: 59 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VH 及/或具有與 SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62 或 SEQ ID NO: 63 具有至少 80%序列一致性之胺基酸序列的 VL。在例示性實施例中，抗體包含 VH 及 VL，且為**表 E** 之抗體。

表 E

抗體	成熟 VH	成熟 VL
J	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 31
K	SEQ ID NO: 58	SEQ ID NO: 60
L	SEQ ID NO: 58	SEQ ID NO: 61
M	SEQ ID NO: 58	SEQ ID NO: 62
N	SEQ ID NO: 59	SEQ ID NO: 61
O	SEQ ID NO: 59	SEQ ID NO: 60
P	SEQ ID NO: 59	SEQ ID NO: 62
Q	SEQ ID NO: 59	SEQ ID NO: 63
R	SEQ ID NO: 58	SEQ ID NO: 63

【0118】 在前述實施例中之各者中，抗 CD39 抗體可為（i）完整抗體或抗原結合片段及/或（ii）嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體。適合的嵌合、人源化及人類抗體分別進一步描述於 IIC、IID 及 IIE 部分中。在某些實施例中，抗 CD39 抗體可視情況包含一個或多個恆定區或恆定區之一部分，其實質上為人類的。適合的恆定區進一步詳細描述於 **II(F)部分**中。

【0119】 在另一例示性實施例中，抗體為**表 F** 之抗體。

表 F

抗體	成熟 HC	成熟 LC
ch39_IGG4.P	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40
ch39_mIGG2A.AAG	SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 42
hu39.1_IGG4.P	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 67
hu39.2_IGG4.P	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 68
hu39.3_IGG4.P	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 69
hu39.4_IGG4.P	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 68
hu39.5_IGG4.P	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 67
hu39.5_IGG1.AA	SEQ ID NO: 66	SEQ ID NO: 67
hu39.6_IGG4.P	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 69
hu39.7_IGG4.P	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 70
hu39.8_IGG4.P	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 70

B.具有類似結合特異性之抗體

【0120】 本發明亦提供與以下抗體結合於相同或重疊的抗原決定基的抗 CD39 抗體：上文稱為 19 或 ch19_IGG4.P 之抗體，或上文稱為 31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P 或 hu31.7_IGG4.P 之抗體，或上文稱為 39、

ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P 之抗體。抗原決定基可藉由此項技術中已知之方法鑑別，該等方法諸如結合於抗原以鑑別接觸殘基之抗體的 X 射線結晶學。可使用競爭分析以鑑別此類抗體。舉例而言，抗 CD39 抗體可競爭性抑制參考抗體與人類 CD39 之結合，該參考抗體選自 19、ch19_IGG4.P、31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、 或 hu31.7_IGG4.P、39、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P。據稱，若抗體阻斷參考抗體與人類 CD39 之結合達至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%或至少 90%，則抗體競爭性抑制參考抗體與人類 CD39 之結合。競爭性抑制可例如藉由競爭流動分析來測定，如實例 7 中所描述。

【0121】 在其他實施例中，如上文所描述，競爭性抑制參考抗體與人類 CD39 之結合的抗體包含 VH、或 VH 及 VL，如 **II(A)部分**所描述。

【0122】 具有此類結合特異性之其他抗體可藉由以下產生：用人類 CD39 或其包括所需抗原決定基之部分對小鼠進行免疫接種；及篩選所得抗體以結合於人類 CD39 之細胞外域，該等抗體視情況與抗體 19 或其變異體（例如 ch19_IGG4.P 等)、抗體 31 或其變異體（例如 ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P 等）、或抗體 39 或其變異體（例如 ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P、

hu39.8_IGG4.P 等）競爭。抗體亦可針對人類 CD39 之突變誘發形式來篩選，以鑑別顯示與以下抗體對於突變變化集合而言結合概況相同或類似的抗體：19、ch19_IGG4.P、31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、39、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P。突變可為在 CD39 抗體之整個細胞外域中或經由其已知抗原決定基所存在之部分同時或更廣泛間隔開之時間間隔用丙胺酸（或絲胺酸，若丙胺酸已經存在）系統置換取代一個殘基。

【0123】其他抗體可藉由編碼例示性抗體之重鏈及輕鏈的 cDNA 之突變誘發獲得，該例示性抗體諸如 19、ch19_IGG4.P、31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、39、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P。本發明亦包括與 19、ch19_IGG4.P、31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、39、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P 在成熟重鏈及/或輕鏈可變區之胺基酸序列方面約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致中之至少任一者且保持其功能特性，及/或與相應抗體相差少數在功能上無影響的胺基酸取代（例如保守性

取代）、缺失或插入的抗體。對於結合可能重要的可變區構架中之胺基酸可以如下文在關於人源化的部分中所描述般鑑別。

【0124】亦可使用噬菌體呈現方法之變異體產生具有所選嚙齒動物抗體（例如，19、31 或 37）或所選人源化抗體（例如，hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P）之結合特異性的抗體。參見 Winter，WO 92/20791。此方法尤其適合於產生人類抗體。在此方法中，使用所選抗體之重鏈或輕鏈可變區作為起始物質。舉例而言，若選擇輕鏈可變區作為起始物質，則構築如下噬菌體庫，其中成員呈現相同輕鏈可變區（亦即，起始物質之輕鏈）及不同重鏈可變區。重鏈可變區可例如自重排的人類重鏈可變區之庫獲得。選擇展示對人類 CD39 之強特異性結合（例如至少 10^8 或至少 $10^9\ M^{-1}$）的噬菌體。來自此噬菌體之重鏈可變區接著充當用於構築另一噬菌體庫的起始物質。在此庫中，各噬菌體呈現相同重鏈可變區（亦即，自第一呈現庫鑑別的區域）及不同輕鏈可變區。輕鏈可變區可例如自重排的人類可變輕鏈區之庫獲得。再次選擇顯示針對人類 CD39 之強特異性結合的噬菌體。所得抗體通常具有與鼠類起始物質相同或類似的抗原決定基特異性。

【0125】除本文所描述之抗體以外，使用此項技術中已知的方法設計與本發明之抗體功能實質上相同之具有相同結合特異性之抗體模擬物或適體可為可能的。「抗體模擬物」係指可特異性結合於抗原但在結構上與抗體不相關之多肽或蛋白質。抗體模擬物之質量為約 3 kDa 至約 20 kDa。抗體模擬物之非限制性實例為親和體分子、阿非林（affilins）、阿非莫（affimers）、阿爾法體（alphabodies）、安堤卡林（anticalins）、阿維莫（avimers）、DARPins 及單功能

抗體。適體為一類由 RNA 或單股 DNA 寡核苷酸構成且對其目標具有高特異性及親和力之小核酸配位體。適體經由結構識別（一種類似於抗原-抗體反應之方法）與其目標相互作用且結合。適體具有低於抗體之分子量，通常為約 8-25 kDa。

C.嵌合抗體及面飾化抗體

【0126】 如上文所描述，本發明提供非人類抗體之嵌合及面飾化形式，包括但不限於抗體之嵌合抗 CD39 抗體，在本文中稱為抗體 19、抗體 31 或抗體 39。

【0127】 在某些實施例中，嵌合抗體為其中非人類抗體（例如小鼠、大鼠等）之輕鏈及重鏈之成熟可變區與人類輕鏈及重鏈恆定區組合的抗體。此類抗體基本上或完全保留非人類抗體之結合特異性，且為約三分之二的人類序列。

【0128】 面飾化抗體為一種類型之人源化抗體，其保留一些且通常所有的 CDR 及非人類抗體之非人類可變區構架殘基中之一些，但用來自人類抗體序列之相應位置的殘基置換可能有助於 B 細胞或 T 細胞抗原決定基的其他可變區構架殘基（例如，暴露的殘基）（Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489, 1991）。結果為其中 CDR 完全或實質上來自非人類抗體且非人類抗體之可變區構架係藉由取代而變得更像人類之抗體。抗 CD39 抗體之面飾化形式包括於本發明中。

【0129】 在一些實施例中，抗 CD39 嵌合抗體為具有大鼠可變域、及人類 IgG1 及 κ 恆定域（或其變異體）或人類 IgG4 及 κ 恆定域（或其變異體）之大鼠-人類嵌合體。適合的人類恆定域為此項技術中已知的，且進一步描述於 **II(F) 部分**中。在特定實施例中，抗 CD39 嵌合抗體為 ch19_IGG4.P、ch31_IGG4.P 及 ch39_IGG4.P。

D.人源化抗體

【0130】 如本文所描述，本發明提供在本文中稱為 19、31 或 39 之抗體的

人源化抗體，視情況其中該人源化抗體以約 5 nM 或更低、約 0.05 nM 至約 5 nM、約 1 nM 或更低、約 0.05 nM 至約 1 nM、約 0.5 nM 或更低或約 0.05 nM 至約 0.5 nM 之 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性，如實例 5 中所量測。典型地，對非人類抗體進行人源化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 CDR 或其部分衍生自非人類抗體，且 FR 或其部分衍生自人類抗體序列。人源化抗體視情況亦可包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體（例如，衍生 CDR 殘基之抗體）之對應殘基取代，例如用以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0131】 因此，人源化抗體為具有完全或基本上來自供體抗體之一些或所有 CDR 以及可變區構架序列及恆定區（若存在，則完全或基本上來自人類抗體序列）的抗體。舉例而言，人源化重鏈具有至少一個、兩個且通常全部三個完全或基本上來自供體抗體重鏈之 CDR 以及重鏈可變區構架序列及重鏈恆定區（若存在，則基本上來自人類重鏈可變區構架及恆定區序列）。類似地，人源化輕鏈具有至少一個、兩個且通常全部三個完全或基本上來自供體抗體輕鏈之 CDR 以及輕鏈可變區構架序列及輕鏈恆定區（若存在，則基本上來自人類輕鏈可變區構架及恆定區序列）。此處，如本申請案中其他地方一樣，當在各別 CDR 之間有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100% 相應殘基（如 Kabat 所定義）一致時，本發明抗體中之 CDR 基本上來自參考抗體中之相應 CDR；然而，當在各別 CDR 之間有至少約 65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%相應殘基（如由 Kabat 所定

義）一致時，本發明抗體中如由 Kabat 所定義之 CDR H2 基本上來自參考抗體中之相應 CDR。當至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之由 Kabat 定義之相應殘基一致時，抗體鏈之可變區構架序列或抗體鏈之恆定區分別基本上來自人類可變區構架序列或人類恆定區。

【0132】一般而言，人源化抗體為經基因工程改造之抗體，其中來自非人類「供體」抗體之 CDR 移植至人類「接受體」抗體序列中（參見例如，Queen，US 5,530,101 及 5,585,089；Winter，US 5,225,539，Carter，US 6,407,213，Adair，US 5,859,205 6,881,557，Foote，US 6,881,557）。接受體抗體序列可為例如成熟人類抗體序列、此類序列之複合物、人類抗體序列之共有序列或生殖系區序列。儘管人源化抗體可併入來自非人類（例如小鼠、大鼠等）抗體之全部六個 CDR，但其亦可用來自非人類抗體之少於全部 CDR（例如至少 3、4 或 5 個）CDR 製成（例如，Pascalis 等人, *J. Immunol.* 169:3076, 2002；Vajdos 等人, *Journal of Molecular Biology*, 320: 415-428, 2002；Iwahashi 等人, *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999；Tamura 等人, *Journal of Immunology,* 164:1432-1441, 2000）。

【0133】在一些抗體中，在人源化抗體中僅需要一部分 CDR 來保留結合，亦即結合所需之 CDR 殘基的子集，稱為 SDR。不接觸抗原且不在 SDR 中的 CDR 殘基可以基於先前研究（例如常常不需要 CDR H2 中之殘基 H60-H65），根據處於Chothia高變環外部之Kabat CDR的區域（Chothia, *J. Mol. Biol.* 196:901, 1987），藉由分子模型化及/或憑經驗，或如Gonzales等人, *Mol. Immunol.* 41: 863, 2004 中所描述般鑑別。在此類人源化抗體中，在不存在一個或多個供體CDR殘基或省略整個供體CDR的位置處，佔據該位置之胺基酸可為佔據接受體抗體序列中之對應位置（藉由 Kabat 編號）的胺基酸。在一些抗體中，CDR 中用於轉譯後修飾（例如糖基化）之潛在位點可經取代以消除轉譯後修飾。CDR 內用於

取代之位置及待取代之胺基酸亦可以憑經驗選擇。

【0134】雖然接受體之序列可以與所選人類構架序列一致，但是無論其來自人類免疫球蛋白抑或人類共同構架，本發明均涵蓋接受體序列可以包括相對於人類免疫球蛋白序列或人類共同構架序列預先存在的胺基酸取代。此等預先存在的取代可為最少的；通常相對於人類免疫球蛋白序列或共同構架序列僅四個、三個、兩個或一個胺基酸差異。人類接受體抗體序列可以視情況選自許多已知的人類抗體序列，從而在人類接受體序列可變區構架與供體抗體鏈之相應可變區構架之間得到高序列一致性程度（例如，65%-85%一致性）。

【0135】某些來自人類可變區構架殘基之胺基酸可基於其對 CDR 構形及/或與抗原之結合的可能影響來選擇以用於取代。可藉由模型化、特定位置處之胺基酸之特徵的檢查或特定胺基酸之取代或突變誘發之作用的經驗觀察來進行對於此類可能的影響的研究。舉例而言，當非人類可變區構架殘基與所選人類可變區構架殘基之間的胺基酸不同時，人類構架胺基酸可在合理地預期胺基酸：（1）直接非共價結合抗原，（2）鄰近於 CDR 區，（3）以其他方式與 CDR 區相互作用（例如，在 CDR 區之約 6 Å 內）時，經來自非人類抗體之等效構架胺基酸取代。在彼位置之其他取代候選者係對於人類免疫球蛋白而言不尋常的接受體人類構架胺基酸。此等胺基酸可經來自非人類供體抗體之同等位置之胺基酸或來自更典型人類免疫球蛋白之同等位置之胺基酸取代。

【0136】在一些實施例中，人源化抗 CD39 抗體具有成熟 VH，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 10 胺基酸序列的 H1、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 11 胺基酸序列的 H2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 12 胺基酸序列的 H3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%

一致性之構架區；以及具有成熟 VL，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 14 胺基酸序列的 L1、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 15 胺基酸序列的 L2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 16 胺基酸序列的 L3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之構架區。構架區可根據 Kabat 定義確定。

【0137】 在一些實施例中，人源化抗 CD39 抗體具有成熟 VH，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 18 胺基酸序列的 H1、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 19 胺基酸序列的 H2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 20 胺基酸序列的 H3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之構架區；以及具有成熟 VL，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 22 胺基酸序列的 L1、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 25 胺基酸序列的 L2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 26 胺基酸序列的 L3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之構架區。舉例而言，上文提及之人源化抗 CD39 抗體可具有包含 SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之 L1。構架區可根據 Kabat 定義確定。在一些實施例中，VH 人類接受體為 M99642 或 KF698734 及/或 VL 人類接受體為 X12682 或 Z00023。

【0138】 在一些實施例中，人源化抗 CD39 抗體具有成熟 VH，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 28 胺基酸序列的 H1、包含

具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 29 胺基酸序列的 H2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 30 胺基酸序列的 H3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之構架區；以及具有成熟 VL，其包含：包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 32 胺基酸序列的 L1、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 33 胺基酸序列的 L2、包含具有零至二個胺基酸取代或缺失之 SEQ ID NO: 34 胺基酸序列的 L3 及與接受體人類構架區具有至少約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之構架區。構架區可根據 Kabat 定義確定。在一些實施例中，VH 人類接受體為 M99651 或 M77327 及/或 VL 人類接受體為 X12682 或 M23090。

【0139】 在前述實施例中，成熟重鏈可變區可連接至重鏈恆定區之至少一部分且成熟輕鏈可變區可連接至輕鏈恆定區之至少一部分。在一些實施例中，成熟重鏈可變區連接至重鏈恆定區且成熟輕鏈可變區連接至輕鏈恆定區。適合的恆定區進一步詳細描述於 **II(F)部分**中。在某些實施例中，重鏈恆定區具有實質上類似於野生型人類 IgG1 的效應功能。在其他實施例中，相較於野生型人類 IgG1，重鏈恆定區降低或增強效應功能。在特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 1 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6 或由其組成。在一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸 1 至 329 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6 或由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 4 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸 1 至 326 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區

包含 SEQ ID NO: 2 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸 1 至 329 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 5 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸 1 至 326 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 3 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸 1 至 329 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。

E.人類抗體

【0140】 如本文中所描述，本發明亦提供具有本文中稱為以下之抗體的結合特異性的人類抗體：19、ch19_IGG4.P、31、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、39、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P，視情況其中人類抗體以約 5 nM 或更低、約 0.05 nM 至約 5 nM、約 1 nM 或更低、約 0.05 nM 至約 1 nM、約 0.5 nM 或更低或約 0.05 nM 至約 0.5 nM 之 IC_{50} 值抑制人類 CD39 酶活性，如實例 5 中所量測。可藉由競爭性結合實驗、Winter，WO 92/20791 之噬菌體呈現方法或以其他方式選擇人類抗體，以具有與特定嚙齒動物抗體（諸如在本文中稱為 19、31 或 39 之抗體）相同的抗原決定基特異性，或具有與特定人源化抗體（諸如在本文中稱為 ch19_IGG4.P、ch31_IGG4.P、hu31.1_IGG4.P、hu31.2_IGG4.P、hu31.3_IGG4.P、hu31.4_IGG4.P、hu31.4_IGG1.AA、hu31.5_IGG4.P、hu31.6_IGG4.P、hu31.7_IGG4.P、ch39_IGG4.P、ch39_mIGG2A.AAG、

hu39.1_IGG4.P、hu39.2_IGG4.P、hu39.3_IGG4.P、hu39.4_IGG4.P、hu39.5_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、hu39.6_IGG4.P、hu39.7_IGG4.P 或 hu39.8_IGG4.P 之抗體）相同的抗原決定基特異性。亦可藉由僅使用 CD39 之片段作為目標抗原，及/或藉由針對 CD39 之缺失突變體集合篩選抗體，來針對特定抗原決定基特異性篩選人類抗體。

【0141】 用於產生人類抗體之方法包括Oestberg等人, *Hybridoma* 2:361-367 (1983)；Oestberg, 美國專利第 4,634,664 號；及 Engleman 等人，美國專利 4,634,666 之三源融合瘤（trioma）方法，使用轉殖基因小鼠，包括人類免疫球蛋白基因（參見例如 Lonberg 等人, WO93/12227 (1993)；US 5,877,397、US 5,874,299、US 5,814,318、US 5,789,650、US 5,770,429、US 5,661,016、US 5,633,425、US 5,625,126、US 5,569,825、US 5,545,806；*Nature* 148, 1547-1553 (1994)；*Nature Biotechnology* 14, 826 (1996)；Kucherlapati, WO 91/10741 (1991)）及噬菌體呈現方法（參見例如Dower等人, WO 91/17271及McCafferty等人, WO 92/01047；US 5,877,218、US 5,871,907、US 5,858,657、US 5,837,242、US 5,733,743 及 US 5,565,332）。

【0142】 本發明之人類抗體可包含連接至重鏈恆定區之至少一部分的成熟重鏈可變區及連接至輕鏈恆定區之至少一部分的成熟輕鏈可變區。在一些實施例中，成熟重鏈可變區連接至重鏈恆定區且成熟輕鏈可變區連接至輕鏈恆定區。適合的恆定區進一步詳細描述於 **II(F)部分**中。在某些實施例中，重鏈恆定區具有實質上類似於野生型人類IgG1的效應功能。在其他實施例中，相較於野生型人類 IgG1，重鏈恆定區降低或增強效應功能。在特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 1 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6 或由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 4 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 2

或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 5 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。在另一特定實例中，重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 3 或由其組成，且輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6、由其組成。

F.恆定區之選擇

【0143】嵌合抗體、人源化（包括面飾化）抗體或人類抗體之重鏈及輕鏈可變區可各自連接至人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，以上部分中所描述之重鏈可變域連接至人類重鏈恆定區之一部分且以上部分中所描述之輕鏈可變域連接至人類輕鏈恆定區之一部分。在一些實施例中，以上部分中所描述之重鏈可變域連接至人類重鏈恆定區之一部分且以上部分中所描述之輕鏈可變域連接至全長人類輕鏈恆定區。在一些實施例中，以上部分中所描述之重鏈可變域連接至全長人類重鏈恆定區且以上部分中所描述之輕鏈可變域連接至全長人類輕鏈恆定區。

【0144】恆定區（或其截斷）之選擇部分取決於是否需要效應功能，或甚至是否需要增強。「效應功能」係指可歸因於抗體之輕鏈或重鏈恆定區且視抗體同型而變化的生物活性。抗體效應功能之非限制性實例包括：C1q 結合 C1 複合物及補體依賴性細胞毒性（CDC）；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）；吞噬作用；細胞表面受體（例如 B 細胞受體）下調；及 B 細胞活化。人類抗體根據其重鏈分為五種同型（IgM、IgD、IgG、IgA 及 IgE），其中各自提供不同功能。IgG 係由各自含有不同重鏈之四種人類子類別（IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4）組成。其高度同源且主要在鉸鏈區及其活化宿主免疫系統之程度上不同。舉例而言，人類同型 IgG1 及 IgG3 可介導補體介導之細胞毒性且人類同型 IgG2 及 IgG4 在極低含量下介導或不介導補體介導之細胞毒性。輕鏈恆定區可以為子類別 λ 或 κ。

【0145】包含人類恆定區或其部分之本發明抗體通常為 IgG 抗體，較佳為 IgG1 或 IgG4 抗體。人類恆定區在不同個體之間顯示同種異型變異及同族同種異型（isoallotypic）變異，亦即恆定區可在不同個體中在一個或多個多形位置處不同。同族同種異型與同種異型之不同之處在於識別同族同種異型之血清結合於一個或多個其他同型之非多形區。提及人類恆定區時包括具有任何天然同種異型或天然同種異型中佔據多形位置之殘基的任何排列之恆定區。

【0146】輕鏈及/或重鏈之胺基端或羧基端處之一個或若干個胺基酸，諸如重鏈之 C 端離胺酸可缺失或衍生一定比例或所有分子。重鏈或輕鏈之 N 端麩醯胺酸可經麩胺酸殘基取代以防止形成焦麩胺酸鹽。

【0147】在一些實施例中，本發明之抗體為 IgG4 抗體。關於人類 IgG4，可使用在重鏈上包括經 S228P（Eu 編號）工程改造之突變以防止 Fab 臂交換。適用於人類 IgG4 之序列包括但不限於 SEQ ID NO: 4 及 SEQ ID NO: 5。在一些實施例中，IgG4 抗體之 C 端離胺酸不存在。

【0148】在一些實施例中，本發明之抗體為 IgG1 或 IgG3 抗體。適用於人類 IgG1 或 IgG3 之序列為此項技術中已知的且包括但不限於 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 及揭示於 US 5,624,821 中之人類 IgG3。在一些實施例中，IgG1 抗體或 IgG3 抗體之 C 端離胺酸不存在。

【0149】在某些實施例中，可在恆定區中進行取代以延長在人類中之半衰期（參見例如，Hinton 等人, *J. Biol. Chem*. 279:6213, 2004）。例示性取代包括在位置 250 處之 Gln 及/或位置 428 處之 Leu（Eu 編號），以用於提高抗體之半衰期。

【0150】可替代地或另外，可在恆定區中取代進行以降低或增加效應功能，諸如補體介導之細胞毒性（CDC）或抗體依賴性細胞介導之細胞毒性（ADCC）（參見例如，Winter 等人, 美國專利第 5,624,821 號；Tso 等人, 美國專利第

5,834,597 號；及 Lazar 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 103:4005, 2006）。

【0151】 藉由引入恆定區突變對本發明之一些抗體進行工程改造以具有與不含突變之相同抗體相比降低的 Fc 效應功能，諸如 CDC、ADCC 及抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）。在一些實施例中，相比於不含突變之抗體，此等效應功能中之各者或全部降低至少 50%、75%、90%或 95%。可如實例中所描述分析效應功能。其他分析由 Shields 等人, 2001 *J. Biol. Chem.*, 第 276 卷, 第 6591-6604 頁；Chappel 等人, 1993 *J. Biol. Chem.*, 第 268 卷, 第 25124-25131 頁；Lazar 等人, 2006 *PNAS*, 103; 4005-4010 描述。

【0152】 位置 234、235、236 及/或 237 中之任何或所有位置的取代降低了對 Fcγ 受體，尤其對 FcγRI 受體的親和力（參見例如 US 6,624,821）。在一些實施例中，丙胺酸殘基用於取代，諸如 L234A/L235A 雙重突變以降低效應功能。具有降低的效應功能之其他突變組合包括 L234A/L235A/G237A、E233P/L234V/L235A/ΔG236、A327G/A330S/P331S、K322A、L234A/L235A、L234F/L235E/P331S 及 L234A/L235E/G237A/A330S/P331S（Eu 編號）。視情況，人類 IgG2 中之位置 234、236 及/或 237 經丙胺酸取代且位置 235 經麩醯胺酸取代。（參見例如 US 5,624,821。） Eu 索引位置 330 及 331 處之補體 C1q 結合位點中之兩個胺基酸取代減少補體結合（參見 Tao 等人, *J. Exp. Med.* 178:661 (1993) 以及 Canfield 及 Morrison, *J. Exp. Med.* 173:1483 (1991)）。取代至位置 233-236 處之人類 IgG1 之 IgG2 殘基以及位置 327、330 及 331 處之 IgG4 殘基中降低 ADCC 及 CDC（參見例如，Armour KL.等人, 1999 *Eur J Immunol.* 29(8):2613-24；及 Shields RL.等人, 2001. *J Biol Chem.* 276(9):6591-604）。N297A、N297Q 或 N297G（Eu 編號）突變減少糖基化且從而降低效應功能。

【0153】 本發明之一些抗體藉由引入恆定區突變來經工程改造以具有增強之 Fc 效應功能。舉例而言，FcγR 結合可藉由胺基酸工程改造增強。在一些實

施例中，此可藉由取代 Fc 區中之一個或多個胺基酸來進行。合乎需要之突變可藉由例如丙胺酸篩選或合理設計及庫篩選來確定。可使用此等技術鑑別具有增強之與 FcγR 之結合及增強之效應功能的 IgG 變異體。可替代地，Fc 受體區之若干突變為此項技術中已知的，例如如 Smith P.等人(2012) PNAS 6181-6186 中所描述。

【0154】 在一些實施例中，本文所描述之抗體包括經修飾之 IgG1 恆定域，其與無修飾之野生型 IgG1 相比，增加抗體介導 ADCC 之能力。經修飾之 IgG1 域可藉由在 L235V、S239D、F243L、R292P、A330L、I332E、P396L（Eu 編號）中之一者或多者處的胺基酸取代表徵。在其他實施例中，經修飾之 IgG1 域藉由在 S239D、A330L 及 I332E（Eu 編號）處之取代表徵。

【0155】 可替代地，糖型擾動可用於增強 Fc 介導之治療抗體功能。IgG1 抗體上之 N 鍵聯之 Fc 糖基化對效應功能至關重要。唾液酸化、半乳糖基化、平分糖及岩藻糖基化均可影響 IgG 分子之結合及活性。可以許多不同方式進行控制治療性抗體上之糖基化模式。產生重組抗體之細胞類型及其培養條件可影響治療性抗體之糖基化及活性。此外，生物反應器條件及下游加工亦可影響聚醣微異質性。低或無岩藻糖基化抗體已展示增強 Fc 介導特性。藉由糖基工程改造實現岩藻糖水準之此降低的許多方式為此項技術中所熟知。一種方式為操縱涉及抗體轉譯後修飾之酶。此可涉及葡糖苷酶之過度表現，諸如 β-1-4-N-乙醯胺基葡萄糖轉移酶 III，基因剔除岩藻糖基轉移酶，或使用天然缺乏岩藻糖或已突變以表現低岩藻糖基化水準之細胞株。此外，亦可以使用 N 鍵聯之葡糖苷酶之抑制劑，諸如栗精胺，以獲得具有 IgG 分子之低岩藻糖。

【0156】 在一些實施例中，經胺基酸工程改造之變異體可對多種 FcγR 具有更廣泛增強的親和力，而經糖型工程改造之抗體可一般對增強的 FcγRIIIa 結合具有更特定親和力。糖型與 Fc 部分上之近端胺基酸相互作用且置換與 Ig 寡

醣接觸之胺基酸可產生不同糖型結構。

G.重組抗體之表現

【0157】嵌合抗體、人源化（包括面飾化）抗體及人類抗體通常藉由重組表現產生。因此，本發明亦提供編碼 IIA-F 部分之抗 CD39 抗體的多核苷酸、包含該等多核苷酸的載體及包含該等載體的宿主細胞。

【0158】編碼本發明之抗 CD39 抗體的多核苷酸可插入至載體中以用於擴增、表現或進一步最佳化。許多載體為可用的。在一些實施例中，載體系統包括哺乳動物、細菌、酵母系統等，且包含諸如但不限於以下之質體：pALTER、pBAD、pcDNA、pCal、pL、pET、pGEMEX、pGEX、pCI、pCMV、pEGFP、pEGFT、pSV2、pFUSE、pVITRO,pVIVO、pMAL、pMONO、pSELECT、pUNO、pDUO、Psg5L、pBABE、pWPXL、pBI、p15TV-L、pPro18、pTD、pRS420、pLexA、pACT2.2 等，以及其他實驗室及可商購載體。適合的載體可包括質體或病毒載體（例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒）。載體組分一般包括但不限於以下中之一者或多者：信號序列、複製起點、一個或多個標記基因、增強子元件、啟動子（例如 SV40、CMV、EF-1α）及轉錄終止序列。對於表現，重組多核苷酸構築體通常包括可操作地連接於抗體鏈之編碼序列之表現控制序列，包括天然相關或異源啟動子區。在一些實施例中，表現控制序列為載體中能夠轉型或轉染真核宿主細胞之真核啟動子系統。一旦載體已併入至適當宿主中，宿主即維持在適合高水準表現核苷酸序列且收集及純化重組抗體的條件下。

【0159】包含編碼本發明之抗 CD39 抗體之多核苷酸序列的載體可引入至宿主細胞中以進行選殖或基因表現。本文中適用於在載體中選殖或表現多核苷酸序列的宿主細胞包括原核生物及真核生物細胞。適合的原核生物之非限制性實例包括真細菌（eubacteria），諸如革蘭氏（Gram）陰性或革蘭氏陽性生物體，

例如腸內菌科（Enterobacteriaceae），諸如埃希氏桿菌屬（*Escherichia*），例如大腸桿菌（*E. coli*），腸桿菌屬（*Enterobacter*）、歐文菌屬（*Erwinia*）、克雷伯氏菌屬（*Klebsiella*）、變形桿菌屬（*Proteus*）、沙門氏菌屬（*Salmonella*），例如鼠傷寒沙門桿菌（*Salmonella typhimurium*），沙雷菌屬（*Serratia*），例如黏質沙雷氏菌（*Serratia marcescans*），及志賀桿菌屬（*Shigella*），以及桿菌（Bacilli），諸如枯草芽孢桿菌（*B. subtilis*）及地衣芽孢桿菌（*B. licheniformis*），假單胞菌屬（*Pseudomonas*），諸如綠膿桿菌（*P. aeruginosa*），及鏈黴菌（*Streptomyces*）。除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物為編碼抗 CD39 抗體之載體的適合選殖或表現宿主。非限制性實例包括釀酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）、粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）；克魯維酵母屬（*Kluyveromyces*）宿主，諸如例如乳酸克魯維酵母（*K. lactis*）、脆壁克魯維酵母（*K. fragilis*）（ATCC 12,424）、保加利亞克魯維酵母（*K. bulgaricus*）（ATCC 16,045）、威克克魯維酵母（*K. wickeramii*）（ATCC 24,178）、沃爾第克魯維酵母（*K. waltii*）（ATCC 56,500）、果妮克魯維酵母（*K. drosophilarum*）（ATCC 36,906）、耐熱克魯維酵母（*K. thermotolerans*）及馬克斯克魯維酵母（*K. marxianus*）；耶氏酵母屬（*yarrowia*）（EP 402,226）；畢赤酵母（*Pichia pastoris*）（EP 183,070）；念珠菌（*Candida*）；里氏木黴（*Trichoderma* reesia）（EP 244,234）；粗厚神經胞子菌（*Neurospora crassa*）；施氏酵母屬（*Schwanniomyces*），諸如西方施氏酵母（*Schwanniomyces occidentalis*）；及絲狀真菌，諸如例如脈孢菌屬（*Neurospora*）、青黴菌屬（*Penicillium*）、彎頸黴屬（*Tolypocladium*）及麴菌屬（*Aspergillus*）宿主，諸如構巢麴黴（*A. nidulans*）及黑麴黴（*A. niger*）。適合的宿主細胞亦可衍生自多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別多種桿狀病毒株及變異體以及來自諸如草地黏蟲（*Spodoptera frugiperda*）（毛蟲）、埃及伊蚊（*Aedes aegypti*）（蚊

子）、白紋伊蚊（*Aedes albopictus*）（蚊子）、黑腹果蠅（*Drosophila melanogaster*）（果蠅）及家蠶（*Bombyx mori*）之宿主的相應許可昆蟲宿主細胞。用於轉染之多種病毒株公開可得，例如苜蓿銀紋夜蛾（*Autographa californica*）NPV 之 L-1 變異體及家蠶 NPV 之 Bm-5 病毒株，且根據本發明此類病毒可用作本文中之病毒，尤其用於轉染草地黏蟲細胞。棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛（*petunia*）、番茄及菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。在一些實施例中，哺乳動物細胞為用於表現編碼免疫球蛋白或其片段之核苷酸區段的宿主細胞。參見 Winnacker, From Genes to Clones, (VCH Publishers, NY, 1987)。能夠分泌完整異源蛋白質之多個適合的宿主細胞株已在此項技術中研發出，且包括 CHO 細胞株、各種 COS 細胞株、希拉細胞（HeLa cell）、HEK293 細胞、L 細胞及非產抗體骨髓瘤，包括 Sp2/0 及 NS0。在一些實施例中，細胞為非人類。此等細胞之表現載體可包括諸如複製起點、啟動子、強化子（Queen 等人, *Immunol. Rev.* 89:49 (1986)）之表現控制序列，及諸如核糖體結合位點、RNA 剪接位點、聚腺苷酸化位點之必需的加工資訊位點，以及轉錄終止子序列。在一些實施例中，表現控制序列為衍生自內源基因、巨細胞病毒、SV40、腺病毒、牛乳突狀瘤病毒及其類似物之啟動子。參見 Co 等人, *J. Immunol.* 148:1149 (1992)。

【0160】 宿主細胞經用於產生抗 CD39 抗體的上述表現或選殖載體轉型且在適當時經調節之習知營養物培養基中培養以便誘導啟動子、選擇轉型體或擴增編碼所需序列的基因。一旦表現，抗體即可根據此項技術之標準程序純化，包括 HPLC 純化、管柱層析、凝膠電泳及其類似程序（通常參見，Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, 1982)）。

H.經標記之抗體

【0161】 所揭示之抗 CD39 抗體可視情況經一種或多種可偵測信號標記，該一種或多種可偵測信號包括但不限於螢光分子、自旋標記分子、酶類或放射

性同位素。此類抗體可用於在任何數目之活體外、活體內或離體分析中偵測或分離人類 CD39。

【0162】 舉例而言，當所揭示之抗 CD39 抗體中之任一者經可偵測信號，諸如螢光分子、自旋標記分子、酶或放射性同位素標記時，此類可偵測抗體可用於藥效學分析、免疫組織化學、受體佔有率分析、ELISA（酶聯免疫吸附分析）、EIA（酶免疫分析）、RIA（放射免疫分析）及類似分析中。

III. 使用方法

【0163】 本發明提供用於使用本文所描述之抗CD39抗體製備供抑制CD39酶活性用之藥物的方法。如本文所用，術語「抑制（inhibit）」、「抑制（inhibition）」及其類似術語係指拮抗劑降低特定目標（例如 CD39）之功能或活性的能力。降低較佳為至少 50%且可為例如至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%或至少約 95%。本發明亦涵蓋本文所描述之抗 CD39 抗體的用途，其用於製備供治療或預防將受益於抑制 CD39 酶活性之疾病、病症及/或病狀用的藥物。作為一個實例，本發明涵蓋本文所述之抗 CD39 抗體的用途，其用於製備供治療由以下表徵之疾病的藥物：（i）高細胞外 ATP（相比於非病變組織），（ii）在病變組織中表現 *ENTPD1* 、*P2RX7*、*P2RY11* 或其組合或增加其表現，（iii）在病變組織中表現 CD39、P2X7、P2Y11 或其組合或增加其表現，（iv）骨髓浸潤至病變組織，或（i）至（iv）之任何組合。在另一實例中，本發明涵蓋本文所描述之抗 CD39 抗體的用途，其用於製備供治療癌症用之藥物。視情況，癌症可由以下表徵：（i）高細胞外 ATP（相比於非病變樣品），（ii）在病變組織中表現 *ENTPD1* 、*P2RX7*、*P2RY11* 或其組合或增加其表現，（iii）在病變組織中表現 CD39、P2X7、P2Y11 或其組合或增加其表現，（iv）骨髓浸潤至病變組織，或（i）至（iv）之任何組合。在前述方法之一些實施例中，本文所描述之抗

CD39 抗體與至少一種額外療法組合使用，該至少一種額外療法之實例闡述於本文別處。

【0164】細胞外 ATP 在健康狀況下以可忽略的濃度（例如約 10-100 nM）存在，但回應於組織損傷、應激、低氧及用於治療癌症之藥劑而迅速增加，且可以高濃度見於腫瘤中。由染色或應激細胞（包括但不限於癌細胞及腫瘤微環境中之其他細胞）釋放之 ATP 提供對有效先天性及適應性免疫反應重要的發炎性信號。反之，例如在腫瘤微環境中將細胞外 ATP 水解成腺苷限制免疫反應。CD39 為在細胞外 ATP 之水解中的限速胞外酶。藉由對細胞外 ATP 向 AMP 之轉化進行分解代謝，CD39 亦經由 CD73（胞外-5'-核苷酸酶）（細胞外 AMP 水解中的限速胞外酶）增加細胞外腺苷生產。腺苷經由 1 型嘌呤受體進行信號傳導且具有與 ATP 受體介導之彼等作用相反的作用。特定言之，在免疫細胞之表面上表現的 A_{2a} 及 A_{2b} 受體有助於介導腺苷之免疫抑制作用。舉例而言，在腫瘤微環境中，腺苷經由與腫瘤浸潤免疫細胞上之 A_{2a} 及 A_{2b} 受體直接相互作用引發免疫抑制作用。腺苷及 ATP 之相反作用評述於 Chiarella 等人, 「Extracellular ATP and Adenosine in Cancer Pathogenesis and Treatment」, *Trends in Cancer*, 2021, 7(8): 731-750。如本文中所證實，使用本發明之抗 CD39 抗體強力地抑制 CD39 酶活性，從而導致來自 ATP 堆積之免疫刺激且阻止免疫抑制性腺苷形成。將受益於抑制 CD39 酶活性之疾病、病症及/或病狀可包括其中例如歸因於組織損傷、應激、藉由額外療法之低氧治療或其任何組合，細胞外 ATP 之釋放可能較高的疾病、病症及/或病狀。將受益於抑制 CD39 酶活性之額外疾病、病症及/或病狀可包括如下額外疾病、病症及/或病狀，其中例如歸因於與健康對照相比 ATP 水解增加及/或歸因於與健康對照相比 AMP 水解增加（例如如藉由在周邊血液樣品或組織（例如腫瘤）樣品中增加的 CD39 酶活性所量測），病變組織樣品中細胞外腺苷含量較高，及/或其中 CD39 及/或 CD73 表現可偵測，且視情況與健康對

照相比較高（例如如在周邊血液樣品或組織（例如腫瘤）樣品中藉由免疫組織化學、免疫表型、RNA 定序或其他臨床上驗證之方法所量測）。

【0165】 因此，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。CD39 酶活性可使用獲自個體之周邊血液樣品或組織（例如腫瘤）樣品或兩者來評估。作為一非限制性實例，可使用諸如 Kinase-Glo®或 AMP-Glo®之商業分析來量測周邊血液樣品或腫瘤樣品之細胞及非細胞區室中之 CD39 活性。可替代地或另外，腫瘤組織中之 CD39 酶活性可藉由酶組織化學量測。抑制可例如藉由與獲自個體之先前樣品（亦即在投與抗 CD39 抗體之前）進行比較或藉由與對照組（例如經投與同型對照抗體、結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體、標準照護療法、安慰劑等之個體）之參考樣品或參考值進行比較來確定。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制腫瘤微環境中之 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制腫瘤周邊的 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制免疫細胞中或其上之 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制骨髓譜系之細胞中或其上之 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。表現 CD39 之骨髓譜系細胞包括實例中詳述之彼等細胞。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效抑制基質及/或血管中或其上之 CD39 酶活性之量投與至有需要之個體。

【0166】 可替代地或另外，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效增加 ATP 介導之免疫刺激之量投與至有需要之個體。ATP 介導之免疫刺激可使用獲自個體之周邊血液樣品及/或組織（例如腫瘤）樣品評估。

ATP 介導之免疫刺激可例如藉由以下鑑別：（i）量測經由一種或多種 2 型嘌呤（P2）受體（諸如 P2Y G 蛋白偶聯受體或 P2X 陽離子型選擇性通道受體）的 ATP 依賴性信號傳導之增加；（ii）量測 NLRP3 炎性體活化之增加；（iii）量測樹突狀細胞之細胞表面標記之增加；（iv）量測 CD4+及/或 CD8+ T 細胞活性及/或增殖之增加，及/或（V）量測一種或多種骨髓譜系細胞類型中活化、成熟、細胞介素分泌或其任何組合之增加。在一個實例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效增加經由一種或多種選自 P2X4、P2X5、P2X7、P2Y2 或 P2Y11 之 P2X 受體或 P2Y 受體的 ATP 依賴性信號傳導之量投與至有需要之個體。在一個實例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效增加經由 P2X7 之 ATP 依賴性信號傳導之量投與至有需要之個體。在一個實例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效增加經由 P2Y11 之 ATP 依賴性信號傳導之量投與至有需要之個體。在一個實例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制 CD39 酶活性之抗 CD39 抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效增加經由 P2X7 及/或 P2Y11 之 ATP 依賴性信號傳導之量投與至有需要之個體。在一個實例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效增加 NLRP3 炎性體活化之量投與至有需要之個體。NLRP3 炎性體活化之量測為此項技術中已知的且包括實例中詳述之彼等（例如 IL-1β 及 IL-18 分泌）。在一個實施例中，將本

文所描述之抗 CD39 抗體以有效增加骨髓細胞活化、成熟、細胞介素分泌或其任何組合之量投與至有需要之個體。骨髓細胞活化、成熟、細胞介素分泌之量測為此項技術中已知的且包括實例中詳述之彼等。

【0167】 可替代地或除上文之外，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以與適合的對照（例如，經投與同型對照抗體之個體、經投與結合但不抑制CD39酶活性之抗CD39抗體之個體、接受標準照護療法之個體、不接受治療之個體）相比有效減少或阻止腺苷介導之免疫抑制之量投與至有需要之個體。腺苷介導之免疫抑制可例如藉由量測經由 $A_{2a}R$ 及/或 $A_{2b}R$ 之腺苷信號傳導增加來鑑別。腺苷介導之免疫抑制亦包括腺苷介導之淋巴（例如 T 細胞、B 細胞）及/或骨髓（例如單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、NK 細胞）細胞活性之抑制。舉例而言，腺苷介導之免疫抑制之一種量測可為人類血液中 CD8+ T 細胞中之 NECA 誘導之 pCREB 活化。

【0168】 可替代地或除上文之外，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以如藉由受體佔有率分析所量測，有效達成至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%目標（亦即 CD39）接合之量投與至有需要之個體。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以如藉由受體佔有率分析所量測，有效達成至少至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99 目標（亦即 CD39）接合之量投與至有需要之個體。例示性受體佔有率分析詳述於實例中。

【0169】 可替代地或除上文之外，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效減少 CD39 表現之量投與至有需要之個體。在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效減少細胞表面 CD39 表現之量投與至有需要

之個體。CD39 表現（細胞內及/或細胞外）可例如藉由免疫組織化學或免疫表型（包括藉由實例中進一步詳述之彼等方法）評估。

【0170】可替代地或除上文之外，在一些實施例中，將本文所描述之抗 CD39 抗體以有效治療或預防癌症之量投與至有需要之個體。以不受理論約束為前提，申請人認為增加 ATP 介導之免疫刺激及/或減少（或預防）腺苷介導之免疫抑制可導致腫瘤死亡且可產生改良結果。

A. 腫瘤學及腫瘤學相關病症

【0171】在一個或多個實施例中，本文所描述之抗體適用於治療及/或預防癌症（例如癌瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等）。在某些實施例中，癌症可為局部晚期的及/或不可切除性的、轉移性的或處於變成轉移性的風險下。可替代地或另外，癌症可能復發或不再對諸如標準照護療法或檢查點抑制劑之治療有反應。本發明涵蓋之癌症之例示性類型包括泌尿生殖道（例如膀胱、腎臟、腎細胞、陰莖、前列腺、睪丸、逢希伯-林道氏病（Von Hippel-Lindau disease）等）、子宮、子宮頸、卵巢、乳房、胃腸道（例如食道、口咽、胃、小腸或大腸、結腸或直腸）、骨骼、骨髓、皮膚（例如黑色素瘤）、頭頸部、肝臟、膽囊、膽管、心臟、肺部、胰臟、唾液腺、腎上腺、甲狀腺、腦部（例如神經膠質瘤）、神經節、中樞神經系統（CNS）、周邊神經系統（PNS）、造血系統（亦即惡性血液病）及免疫系統（例如脾臟或胸腺）。

【0172】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防惡性血液病。影響造血系統之癌症的例示性類型包括白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，包括急性骨髓性白血病、成人 T 細胞白血病、T 細胞大顆粒淋巴球白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、急性單核球性白血病、何傑金氏（Hodgkin's）及非何傑金氏淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0173】在另一實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防實體腫瘤。實體腫瘤可為例如卵巢癌、子宮內膜癌、乳癌、肺癌（小細胞或非小細胞）、大腸癌、前列腺癌、子宮頸癌、膽管癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、肝癌（肝細胞癌）、腎癌（腎細胞癌）、頭頸部腫瘤、間皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、中樞神經系統（CNS）血管母細胞瘤及腦瘤（例如神經膠質瘤，諸如星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤及神經膠母細胞瘤）。

【0174】在另一實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防肺癌、泌尿生殖癌、胃腸道癌或其組合。在另一實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防肺癌、泌尿生殖癌、胃腸道癌、皮膚癌或其組合。

【0175】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防皮膚癌。在其他實施例中，皮膚癌為黑色素瘤。

【0176】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防乳癌。在其他實施例中，乳癌為激素受體陽性（例如 ERα 陽性乳癌、PR 陽性乳癌、ERα 陽性及 PR 陽性乳癌）、HER2 陽性乳癌、HER2 過度表現乳癌或其任何組合。在另外其他實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

【0177】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防腎癌。在其他實施例中，腎癌為腎細胞癌。在另外其他實施例中，腎細胞癌為透明細胞腎癌。

【0178】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防肺癌。在其他實施例中，肺癌為非小細胞肺癌（NSCLC）。在另外其他實施例中，NSCLC 為肺鱗狀細胞癌或肺腺癌。

【0179】在一些實施例中，所揭示之治療非小細胞肺癌之方法可進一步包含投與所揭示之抗 CD39 抗體中之任一者與培美曲塞、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。此類方法可進一步包含：包含投與一種或多

種選自由以下組成之群的額外藥劑：拮抗性抗 TIGIT 抗體、A2aR 拮抗劑、A2bR 拮抗劑、A2a/2bR 拮抗劑及 CD73 抑制劑，視情況其中該等額外藥劑係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南及奎利克魯司他。

【0180】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防胰臟癌。在其他實施例中，胰臟癌為胰臟神經內分泌腫瘤或胰臟腺癌。

【0181】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防神經內分泌腫瘤。在其他實施例中，神經內分泌腫瘤為胰臟神經內分泌腫瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤或腎上腺腫瘤。

【0182】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防腦癌。在其他實施例中，腦癌為神經膠質瘤。在另外其他實施例中，神經膠質瘤為星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤或神經膠母細胞瘤。

【0183】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防上 GI 癌，諸如食道癌或胃癌。在其他實施例中，上 GI 癌為腺癌、鱗狀細胞癌或其任何組合。在另外其他實施例中，上 GI 癌為食道腺癌（EAC）、食道鱗狀細胞癌（ESCC）、胃食管結合部腺癌（GEJ）、胃腺癌（在本文中亦稱為「胃癌」）或其任何組合。

【0184】在一些實施例中，所揭示之治療胃癌或胃食道癌之方法可進一步包含投與所揭示之抗 CD39 抗體中之任一者與 FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。此類方法可進一步包含：包含投與一種或多種選自由以下組成之群的額外藥劑：拮抗性抗 TIGIT 抗體、A2aR 拮抗劑、A2bR 拮抗劑、A2a/2bR 拮抗劑及 CD73 抑制劑，視情況其中該等額外藥劑係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南及奎利克魯司他。

【0185】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防淋巴瘤。在其他實施例中，血液惡性病為急性骨髓淋巴瘤。

【0186】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療乳癌、胃腸道癌、泌尿生殖道癌、肺癌、淋巴瘤或卵巢癌。在其他實施例中，根據本發明之抗體適用於治療急性骨髓淋巴瘤、大腸直腸癌、胃癌、食道癌、去勢抵抗性前列腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌或三陰性乳癌。

【0187】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、胰臟癌、腎癌或皮膚癌。在另外其他實施例中，根據本發明之抗體適用於治療非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰管腺癌、透明細胞腎癌、黑色素瘤。

【0188】在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療下 GI 癌、上 GI 癌、頭頸癌、腎癌、肺癌或胰臟癌。在其他實施例中，根據本發明之抗體適用於治療食道癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腎臟腎透明細胞癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胰臟腺癌、胃（胃部）腺癌。

【0189】在前述實施例中，可在輔助背景或新輔助背景中實踐本發明之方法。本文所描述之方法可指示為第一線、第二線、第三線或更高線治療。在一些實施例中，本發明之方法可在第二線或更高線治療中實踐，其中早期治療線包括檢查點抑制劑（亦即個體經受了檢查點抑制劑（CPI）治療）。在其他實施例中，檢查點抑制劑為 CTLA-4 拮抗劑、PD-1 拮抗劑、PD-L1 拮抗劑、TIM-3 拮抗劑或 TIGIT 拮抗劑。

【0190】本發明亦提供治療或預防其他癌症相關疾病、病症或病狀之方法。術語癌症相關疾病、病症及病狀之使用意欲廣泛指代與癌症及非癌增生性疾病直接或間接相關之病狀，且包括例如血管生成、癌前病狀（諸如發育不良）及非癌增生性疾病、病症或病狀（諸如良性增生性乳房疾病及乳頭狀瘤）。為了清楚起見，術語癌症相關疾病、病症及病狀不包括癌症本身。

【0191】一般而言，所揭示之用於治療或預防有需要個體之癌症或癌症相

關疾病、病症或病狀的方法包含向個體投與 **II 部分**之抗 CD39 抗體。**II 部分**之抗 CD39 抗體的投與可包含一個或多個（例如一個、兩個或三個或更多個）給藥週期。在一些實施例中，本發明提供用 **II 部分**之抗 CD39 抗體及至少一種額外療法治療或預防癌症或癌症相關疾病、病症或病狀之方法，該至少一種額外療法之實例闡述於本文別處。

【0192】 患者之選擇。在一些情況下，可在所選患者中提供根據本發明之方法，例如鑑別為具有例如可偵測之 PD-L1、CD73 及/或 CD39 表現，具有高微衛星不穩定性，具有高腫瘤突變負荷或其任何組合之患者。在一些情況下，患者經鑑別為患有在至少一個與癌症相關之基因中具有突變的致癌基因驅動癌症。在一些情況下，患者係藉由測定患者之 P2X7 變異體來選擇。通常表現之 P2X7 剪接變異體、不同 SNP 及轉譯後受體修飾可能影響 P2X7 之功能。舉例而言，已展示某些修飾會引起 P2X7 功能之部分或完全損失，且已展示其他修飾會增加 P2X7 功能。參見例如 Lara 等人, *Front Pharmacol*, 2020, 11:793。

【0193】 在一些實施例中，藉由量測相關樣品，諸如周邊血液樣品或腫瘤樣品中之 PD-L1（*CD274*）、P2X7（*P2RX7*）、P2Y11（*P2RY11*）、IL-2、CXCL1（*CXCL1*）、MIP-2a（*CXCL2*）、CXCL3（*CXCL3*）、IL-8（*CXCL8*）、COX2（*PTGS2*）、CD73（*NT5E*）及/或 CD39（*ENTPD1*）表現來選擇患者。可藉由使用此項技術中已知之方法定量核酸或蛋白質來量測表現，該等方法包括但不限於免疫組織化學、免疫表型、RNA 定序、基因表現分析、單分子成像或其他臨床上驗證之分析。在一些實施例中，藉由使用免疫組織化學、免疫表型、RNA 定序、基因表現分析、單分子成像或其他臨床上驗證之分析量測相關樣品（諸如周邊血液樣品或腫瘤樣品）中之 PD-L1、CD73 及/或 CD39 表現（在核或蛋白質水平下）來選擇患者。可替代地或另外，可藉由例如在周邊血液樣品或腫瘤樣品中量測 CD39 酶活性來選擇患者。在一個實施例中，本發明提供一種

藉由投與本文所描述之抗 CD39 抗體來治療患者之癌症的方法，該患者具有（i）可偵測之 PD-L1、P2X7、P2Y11、IL-2、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、COX2、CD73 及/或 CD39 表現，例如藉由免疫組織化學、免疫表型或其他臨床上驗證之測試測得，（ii）升高之 PD-L1、P2X7、P2Y11、IL-2、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、COX2、CD73 及/或 CD39 表現，例如藉由免疫組織化學、免疫表型或其他臨床上驗證之測試測得，（iii）可偵測之 CD39 酶活性，或（iv）（i）至（iii）之任何組合。在另一實施例中，本發明提供一種藉由投與治療有效量之本文所描述之抗 CD39 抗體來治療患者之癌症的方法，該患者具有（i）可偵測之 PD-L1、P2X7、P2Y11、IL-2、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、COX2、CD73 及/或 CD39 表現，例如藉由免疫組織化學、免疫表型或其他臨床上驗證之測試測得，（ii）升高之 PD-L1、CD73 及/或 CD39 表現，例如藉由免疫組織化學、免疫表型或其他臨床上驗證之測試測得，（iii）可偵測之 CD39 酶活性，或（iv）（i）至（iii）之任何組合。在另一實施例中，本發明提供一種向個體投與治療有效量之本文所描述之抗 CD39 抗體以治療癌症的方法，該方法包含基於測定 PD-L1、P2X7、P2Y11、IL-2、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、COX2、CD73 及/或 CD39 表現進行量測。在另一實施例中，本發明提供一種向個體投與治療有效量之本文所描述之抗 CD39 抗體以治療癌症的方法，該方法包含例如藉由免疫組織化學、免疫表型或其他臨床上驗證之測試在獲自個體之樣品中量測 PD-L1、P2X7、P2Y11、IL-2、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、COX2、CD73 及/或 CD39 表現，且向樣品含有可偵測之 PD-L1（*CD274*）、P2X7（*P2RX7*）、P2Y11（*P2RY11*）、IL-2、CXCL1（*CXCL1*）、MIP-2a（*CXCL2*）、CXCL3（*CXCL3*）、IL-8（*CXCL8*）、COX2（*PTGS2*）、CD73（*NT5E*）及/或 CD39（*ENTPD1*）表現之個體投與治療有效量之抗體。

B. 投與途徑

【0194】在一些實施例中，含有根據本發明之抗體的醫藥組合物可呈適用於經口投與之形式。經口投與可涉及吞咽調配物，藉此使得抗體在胃腸道中吸收至血流中。可替代地，經口投與可涉及頰內、經舌或舌下投與，藉此使得抗體經由口腔黏膜吸收至血流中。

【0195】在另一實施例中，含有根據本發明之抗體的醫藥組合物可呈適合於非經腸投與之形式。非經腸投與之形式包括但不限於靜脈內、動脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、鞘內、腦池內、大腦內、腦室內、室內及皮下。適合於非經腸投與之醫藥組合物可使用適合的水性或非水性載劑調配。亦可利用一般皮下或肌肉內投與之儲槽式注射劑來經限定時段釋放本文所揭示之抗體。

【0196】本發明亦考慮其他投與途徑，包括但不限於經鼻、經陰道、眼內、經直腸、局部（例如經皮）及吸入。

【0197】本發明之特定實施例考慮經口投與或非經腸投與。

C. 醫藥組合物

【0198】本發明之抗 CD39 抗體可呈適用於向個體投與之組合物形式。一般而言，此類組合物為包含根據本發明之抗 CD39 抗體及一種或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，抗 CD39 抗體可以有效量存在。醫藥組合物可用於本發明之方法中；因此，舉例而言，可向個體投與包含根據本發明之抗 CD39 抗體的醫藥組合物以便實踐本文所描述之治療性及預防性方法及用途。

【0199】本發明之醫藥組合物可經調配以與預期方法或投與途徑相容。投與途徑可包括此項技術中已知之途徑。例示性投與途徑為經口及非經腸。此外，醫藥組合物可與如本文所描述之一種或多種其他療法組合使用，以便治療或預防如本發明所涵蓋之疾病、病症及病狀。在一個實施例中，本發明所涵蓋之一種或多種其他額外治療劑包括於包含根據本發明之抗 CD39 抗體的同一醫藥組

合物中。在另一實施例中，一種或多種其他治療劑在與包含根據本發明之抗 CD39 抗體的醫藥組合物分離的組合物中。

【0200】 在一個範疇中，本文所描述之抗 CD39 抗體可經口投與。經口投與可經由例如膠囊或錠劑。在製備包括抗 CD39 抗體之醫藥組合物中，錠劑或膠囊通常包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。額外的醫藥學上可接受之賦形劑包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯。一些經口投與形式包括味覺掩蔽劑、甜味劑或調味劑。經口劑型可調配為溶液或懸浮液。

【0201】 在另一範疇中，本文所描述之抗體可非經腸投與，例如藉由靜脈內注射投與。適合於非經腸投與之醫藥組合物可調配於注射用溶液中或可在諸如生理溶液之適當系統中復原以用於注射。此類溶液可包括注射用無菌水、鹽、緩衝劑及張力賦形劑，其量適合於達成與適當生理之等張性。

【0202】 本文所描述之醫藥組合物可儲存於一個或多個適當無菌容器中。在一些實施例中，容器經設計以在給定時段內維持醫藥組合物之穩定性。

D. 給藥

【0203】 一般而言，所揭示之方法包含向有需要之個體投與有效量的本文所描述之抗 CD39 抗體或其組合物。關於本發明之抗 CD39 抗體的「有效量」意謂足以以指示抗體效能之水平接合目標（例如藉由結合至且抑制 CD39 酶活性）的抗體量。對於 CD39 而言，目標接合可藉由一種或多種產生 EC_{50}、ED_{50}、EC_{90}、IC_{50} 或類似值之生物化學或細胞分析來測定，該等分析可用作抗體之效能之一種評估。用於測定目標接合之分析包括但不限於實例中描述之彼等。有

效量可以單一量或以多次較小量（例如呈具有「x」量之一個錠劑、呈各自具有「x/2」量之兩個錠劑等）形式投與。

【0204】在一些實施例中，所揭示之方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所描述之抗 CD39 抗體。如本文所用，關於抗 CD39 抗體之片語「治療有效量」意謂提供用於向需要此類治療之個體投與抗體之特定藥理學作用的抗體之劑量方案（亦即量及時間間隔）。對於預防性用途，治療有效量可有效消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重度或延緩疾病發作，該疾病包括疾病之生物化學、組織學及/或行為病徵或症狀。對於治療，治療有效量可有效減少、改善或消除與疾病相關之一種或多種病徵或症狀、延緩疾病進展、延長存活期、減少治療疾病所需之其他藥物之劑量或其組合。特定言之，關於癌症，治療有效量可例如導致癌細胞殺死、減少癌細胞計數、減少腫瘤負荷、消除腫瘤或癌轉移或減少轉移性擴散。治療有效量之抗 CD39 抗體在治療每一個別個體中未必始終有效，而被熟習此項技術者視為治療有效量。治療有效量可基於例如以下中之一者或多者而變化：個體之年齡及體重、個體之整體健康狀況、個體之疾病階段、投與途徑及先前或伴隨的治療。

【0205】在某些實施例中，本發明所涵蓋之抗 CD39 抗體可以約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 或約 1 mg/kg 至約 25 mg/kg 個體體重/天，一天、一週或一個月一次或多次投與（例如經口、非經腸等），以獲得所需作用。在一些實施例中，使用本發明所涵蓋之抗 CD39 抗體的適合的基於體重之劑量以確定獨立於個體體重所投與之劑量（亦即，固定劑量）。在某些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體可以約 1 mg 至約 1000 mg，尤其 1、3、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 或 1000 mg 之固定劑量水平，一天、一週或一個月一次或多次投與（例如口服、非經腸等），以獲得所需作用。在一些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體可以約 3 mg 至約

3000 mg，尤其 3、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、1600 mg、1700 mg、1800 mg、1900 mg、2000 mg、2100 mg、2200 mg、2300 mg、2400 mg、2500 mg、2600 mg、2700 mg、2800 mg、2900 mg 或 3000 mg 之固定劑量水平，一天、一週或一個月一次或多次投與（例如口服、非經腸等），以獲得所需作用。術語「約」當在本文中關於劑量使用時，意謂所陳述之數值以及該數值之±10%。舉例而言，「約 10」應理解為「10」及「9-11」。

【0206】 在某些實施例中，本發明之抗 CD39 抗體包含於「單位劑型」中。片語「單位劑型」係指物理離散單位，各單位含有足以產生所需作用之單獨或與一種或多種額外藥劑組合的預定量之抗 CD39 抗體。應瞭解單位劑型之參數將視特定藥劑及待實現之效果而定。

IV.與所揭示之抗 CD39 抗體之組合

【0207】 本發明涵蓋單獨或與一種或多種額外療法組合的 **II 部分**之抗 CD39 抗體的用途。各額外療法可為治療劑或另一治療模態。在包含一種或多種額外治療劑之實施例中，各藥劑可靶向不同但互補的作用機制。額外治療劑可為小化學分子；大分子，諸如蛋白質、抗體、肽體、肽、DNA、RNA 或此類大分子之片段；或細胞或基因療法。額外治療模態之非限制性實例包括手術切除腫瘤、骨髓移植、放射療法及光動力療法。使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種額外療法之組合可對潛在疾病、病症或病狀具有協同或累加治療作用或預防作用。另外或可替代地，組合療法可允許療法中之一者或多者的劑量減少，藉此改善、減少或消除與藥劑中之一者或多者相關的不良影響。

【0208】 在包含一種或多種額外治療模態之實施例中，**II 部分**之抗 CD39 抗體可在用額外治療模態治療之前、之後或期間投與。在包含一種或多種額外

治療劑之實施例中，此類組合療法中使用之治療劑可調配為單一組合物或調配為單獨組合物。若分別投與，則可在相同或大約相同的時間或在不同時間給與組合中之各治療劑。此外，「組合」投與治療劑，即使其具有不同的投與形式（例如，口服膠囊及靜脈內用），其以不同的劑量間隔給與，一種治療劑以恆定給藥方案給與，而滴定增加、滴定減小或中止另一治療劑，或在患者之療法療程期間獨立地滴定增加、滴定減小、劑量增加或減小、或中止及/或恢復組合中之各治療劑。若組合調配為單獨組合物，則在一些實施例中，單獨組合物一起提供於套組中。

【0209】 癌症療法

【0210】 本發明涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種適用於治療癌症或癌症相關疾病、病症或病狀之額外療法之組合的用途。在一些實施例中，額外療法中之一者或多者為額外治療模態。例示性治療模態包括但不限於手術切除腫瘤、骨髓移植、放射療法及光動力療法。在一些實施例中，額外療法中之一者或多者為治療劑。例示性治療劑包括化學治療劑、放射性藥物、激素療法、表觀遺傳調節劑、ATP-腺苷軸靶向劑、靶向療法、信號轉導抑制劑、RAS 信號傳導抑制劑、PI3K 抑制劑、精胺酸酶抑制劑、HIF 抑制劑、AXL 抑制劑、PAK4 抑制劑、免疫治療劑、細胞療法、基因療法、免疫檢查點抑制劑及刺激性或共刺激性免疫檢查點之促效劑。

【0211】 在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為化學治療劑。化學治療劑之實例包括但不限於烷基化劑，諸如噻替派（thiotepa）及環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安（busulfan）、英丙舒凡（improsulfan）及哌泊舒凡（piposulfan）；氮丙啶，諸如苯唑多巴（benzodopa）、卡波醌（carboquone）、米特多巴（meturedopa）及尤利多巴（uredopa）；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺（altretamine）、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基

硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；氮芥，諸如苯丁酸氮芥（chlorambucil）、萘氮芥（chlornaphazine）、氯磷醯胺、雌莫司汀（estramustine）、異環磷醯胺、氮芥（mechlorethamine）、鹽酸氧氮芥（mechlorethamine oxide hydrochloride）、美法侖（melphalan）、新恩比興（novembichin）、芬司特瑞（phenesterine）、潑尼氮芥（prednimustine）、曲磷胺（trofosfamide）、尿嘧啶氮芥（uracil mustard）；亞硝基脲，諸如卡莫司汀（carmustine）、氯脲菌素（chlorozotocin）、福莫司汀（fotemustine）、洛莫司汀（lomustine）、尼莫司汀（nimustine）、雷莫司汀（ranimustine）；抗生素，諸如阿克拉黴素（aclacinomysin）、放射菌素（actinomycin）、安麴黴素（authramycin）、偶氮絲胺酸（azaserine）、博萊黴素（bleomycins）、放線菌素 C（cactinomycin）、卡奇黴素（calicheamicin）、卡拉比辛（carabicin）、洋紅黴素（caminomycin）、嗜癌菌素（carzinophilin）、色黴素（chromomycin）、放線菌素 D（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、地托比星（detorubicin）、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、依索比星（esorubicin）、艾達黴素（idarubicin）、麻西羅黴素（marcellomycin）、絲裂黴素（mitomycin）、黴酚酸（mycophenolic acid）、諾加黴素（nogalamycin）、橄欖黴素（olivomycin）、泊利度胺（pomalidomide）、培洛黴素（peplomycin）、潑非黴素（potfiromycin）、嘌呤黴素（puromycin）、奎那黴素（quelamycin）、羅多比星（rodorubicin）、鏈黑菌素（streptonigrin）、鏈脲菌素（streptozocin）、殺結核菌素（tubercidin）、烏苯美司（ubenimex）、淨司他丁（zinostatin）、左柔比星（zorubicin）；抗代謝物，諸如甲胺喋呤（methotrexate）及 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）；葉酸類似物，諸如迪諾特寧（denopterin）、甲胺喋呤、培美曲塞（pemetrexed）、蝶羅呤（pteropterin）、曲美沙特（trimetrexate）；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓（fludarabine）、6-巰基嘌呤（6-mercaptopurine）、硫咪嘌呤（thiamiprine）、硫

鳥嘌呤（thioguanine）；嘧啶類似物，諸如安西他濱（ancitabine）、阿紮胞苷（azacitidine）、6-氮尿苷（6-azauridine）、卡莫氟（carmofur）、阿糖胞苷（cytarabine）、雙去氧尿苷（dideoxyuridine）、去氧氟尿苷（doxifluridine）、依諾他濱（enocitabine）、氟尿苷（floxuridine）、5-FU；雄激素，諸如卡魯睾酮（calusterone）、丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）、環硫雄醇（epitiostanol）、美雄烷（mepitiostane）、睾內酯（testolactone）；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特（aminoglutethimide）、米托坦（mitotane）、曲洛司坦（trilostane）；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吖啶（amsacrine）；貝斯布西（bestrabucil）；比生群（bisantrene）；艾達曲克（edatraxate）；得弗伐胺（defofamine）；地美可辛（demecolcine）；地吖醌（diaziquone）；艾福米辛（elformithine）；依利醋銨（elliptinium acetate）；依託格魯（etoglucid）；硝酸鎵；羥基脲；磨菇多糖（lentinan）；氯尼達明（lonidamine）；丙脒腙（mitoguazone）；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫哌達醇（mopidamol）；二胺硝吖啶（nitracrine）；噴司他丁（pentostatin）；凡那明（phenamet）；吡柔比星（pirarubicin）；鬼臼酸（podophyllinic acid）；2-乙基醯肼；丙卡巴肼（procarbazine）；雷佐生（razoxane）；西佐糖（sizofiran）；螺旋鍺（spirogermanium）；細交鏈孢菌酮酸（tenuazonic acid）；三亞胺醌（triaziquone）；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷（urethan）；長春地辛（vindesine）；達卡巴嗪（dacarbazine）；甘露醇氮芥（mannomustine）；二溴甘露醇（mitobronitol）；二溴衛矛醇（mitolactol）；哌泊溴烷（pipobroman）；加西托星（gacytosine）；阿拉伯糖苷（arabinoside，Ara-C）；環磷醯胺；噻替派（thiotepa）；類紫杉醇（taxoid），例如紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇及多西他賽（docetaxel）；苯丁酸氮芥；吉西他濱（gemcitabine）；6-硫代鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺喋呤；鉑及鉑配位複合物（統稱為「鉑劑」），諸如順鉑（cisplatin）、

卡鉑（carboplatin）及奧沙利鉑（oxaliplatin）；長春鹼（vinblastine）；依託泊苷（etoposide，VP-16）；異環磷醯胺；絲裂黴素 C；米托蒽醌；長春新鹼（vincristine）；長春瑞濱（vinorelbine）；溫諾平（navelbine）；諾凡特龍（novantrone）；替尼泊苷（teniposide）；道諾黴素（daunomycin）；胺基喋呤（aminopterin）；希羅達（xeloda）；伊班膦酸鹽（ibandronate）；CPT11；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米（bortezomib）、卡非佐米（carfilzomib）及伊沙佐米（ixazomib）；拓樸異構酶抑制劑，諸如伊立替康（irinotecan）、拓朴替康（topotecan）、依託泊苷（etoposide）、米托蒽醌、替尼泊苷；二氟甲基鳥胺酸（DMFO）；視黃酸；埃斯波黴素（esperamicin）；卡培他濱（capecitabine）；蒽環黴素（anthracycline）以及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。在某些實施例中，組合療法包含包括一種或多種化學治療劑之化學療法方案。在一個實施例中，組合療法包含化學治療方案，其包含 FOLFOX（醛葉酸、氟尿嘧啶及奧沙利鉑）、FOLFIRI（醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康）、紫杉烷（例如多西他賽、紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇等）、CAPOX（卡培他濱及奧沙利鉑）、XELOX（卡培他濱及奧沙利鉑）、伊立替康、基於鉑之化學治療劑或吉西他濱。在另一實施例中，組合療法包含化學治療方案，其包含烷化劑（例如環磷醯胺）、蒽環黴素（例如阿黴素、表柔比星、艾達黴素、米托蒽醌）、鉑藥劑（例如奧沙利鉑）、蛋白酶體抑制劑（例如硼替佐米）或其任何組合。在另一實施例中，組合療法包含化學治療方案，其包含烷化劑（例如環磷醯胺）、蒽環黴素（例如阿黴素、表柔比星、艾達黴素、米托蒽醌）、鉑藥劑（例如卡鉑、順鉑、奧沙利鉑）、紫杉烷（例如多西他賽、紫杉醇）、蛋白酶體抑制劑（例如硼替佐米）或其任何組合。在另一實施例中，組合療法包含化學治療方案，其包含硼替佐米、環磷醯胺、阿黴素、表柔比星、艾達黴素、米托蒽醌、奧沙利鉑或其任何組合。

【0212】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為放射性藥物。放射性藥物為一種內部放射療法之形式，其中將輻射源（亦即，一種或多種放射性核種）置於個體身體內。輻射源可呈固體或液體形式。放射性藥物之非限制性實例包括碘 I-131 化鈉、二氯化鐳-223、碘苄胍碘-131、放射性碘標記囊泡（例如，鞘脂激活蛋白 C-二油醯基磷脂醯絲胺酸（SapC-DOPS）奈米囊泡）、各種形式之近接療法及各種形式之靶向放射性核種。靶向放射性核種包含與特異性結合至細胞（通常為癌細胞或免疫細胞）上之目標的分子（「靶向劑」）締合（例如藉由共價或離子相互作用）的放射性核種。靶向劑可為小分子、醣（包括寡醣及多醣）、抗體、脂質、蛋白質、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣（包括寡醣及多醣）、脂質、蛋白質或肽，且目標為腫瘤相關抗原（富集但對癌細胞無特異性）、腫瘤特異性抗原（在正常組織中表現最小至無表現）或新抗原（對由腫瘤細胞基因體中之非同義突變或基因融合產生之癌細胞之基因體具有特異性的抗原）。在一些實施例中，靶向劑為抗體且目標為腫瘤相關抗原（亦即富集但對癌細胞無特異性之抗原）、腫瘤特異性抗原（亦即在正常組織中具有最小表現至無表現之抗原）或新抗原（亦即對由腫瘤細胞基因體中之非同義突變或基因融合產生之癌細胞之基因體具有特異性的抗原）。靶向放射性核種之非限制性實例包括連接至以下之放射性核種：生長抑制素或其肽類似物（例如 177Lu-Dotatate 等）；前列腺特異性膜抗原或其肽類似物（例如 177Lu-PSMA-617、225Ac-PSMA-617、177Lu-PSMA-I&T、177Lu-MIP-1095 等）；受體同源配位體、衍生自配位體之肽或其變異體（例如 188Re-標記之 $VEGF_{125-136}$ 或其與 VEGF 受體具有較高親和力之變異體等）；靶向腫瘤抗原之抗體（例如 131I-托西莫單抗（tositumomab）、90Y-替伊莫單抗（ibritumomab tiuxetan）、CAM-H2-I131（Precirix NV）、I131-奧伯單抗（omburtamab）等）。

【0213】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為激素療法。激素療法用以調控或抑制激素對腫瘤之作用。激素療法之實例包括但不限於：選擇性雌激素受體降解劑，諸如氟維司群（fulvestrant）、GDC-9545、SAR439859、RG6171、AZD9833、林托司群（rintodestrant）、ZN-c5、LSZ102、D-0502、LY3484356、SHR9549；選擇性雌激素受體調節劑，諸如他莫昔芬（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬（trioxifene）、凱奧昔芬（keoxifene）、托瑞米芬（toremifene）；芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）及其他芳香酶抑制性 4(5)-咪唑；促性腺激素釋放激素促效劑，諸如那法瑞林（nafarelin）、曲普瑞林（triptorelin）、戈舍瑞林（goserelin）；促性腺激素釋放激素拮抗劑，諸如地加瑞克（degarelix）；抗雄激素，諸如阿比特龍（abiraterone）、恩雜魯胺（enzalutamide）、阿帕魯胺（apalutamide）、達魯胺（darolutamide）、氟他胺（flutamide）、尼魯米特（nilutamide）、比卡魯胺（bicalutamide）、亮丙瑞林（leuprolide）；5α-還原酶抑制劑，諸如非那雄胺（finasteride）、度他雄胺（dutasteride）；及其類似物。在某些實施例中，組合療法包含投與激素或相關激素劑。在一個實施例中，組合療法包含投與恩雜魯胺。

【0214】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為表觀遺傳調節劑。表觀遺傳調節劑改變控制基因表現之表觀遺傳機制，且可為例如表觀遺傳酶之抑制劑或活化劑。表觀遺傳調節劑之非限制性實例包括 DNA 甲基轉移酶（DNMT）抑制劑、低甲基化劑及組蛋白去乙醯酶（HDAC）抑制劑。在一個或多個實施例中，**II 部分**之抗 CD39 抗體可與 DNA 甲基轉移酶（DNMT）抑制劑或低甲基化劑組合。例示性 DNMT 抑制劑包括地西他濱（decitabine）、澤布拉恩（zebularine）及阿紮他定（azacitadine）。在一個或多個實施例中，亦涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與組蛋白去乙醯酶（HDAC）抑制劑之組合。例示性

HDAC 抑制劑包括伏立諾他（vorinostat）、吉韋諾他（givinostat）、阿貝司他（abexinostat）、帕比司他（panobinostat）、貝利司他（belinostat）及曲古黴素 A（trichostatin A）。

【0215】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為 ATP-腺苷軸靶向劑。ATP-腺苷軸靶向劑例如藉由調節腺苷含量或靶向腺苷受體來改變由腺嘌呤核苷及核苷酸（例如腺苷、AMP、ADP、ATP）介導之信號傳導。在不同類別之受體處起作用的腺苷及 ATP 通常對發炎、細胞增殖及細胞死亡具有相反作用。舉例而言，ATP 及其他腺嘌呤核苷酸經由 PS2Y1 受體次型之活化而具有抗腫瘤作用，同時已展示腺苷在腫瘤微環境中之積聚抑制各種免疫細胞之抗腫瘤功能且藉由結合至細胞表面腺苷受體而增強骨髓及調節 T 細胞之免疫抑制活性。在某些實施例中，ATP-腺苷軸靶向劑為參與 ATP 向腺苷轉化之外核苷酸酶的抑制劑或腺苷受體之拮抗劑。參與 ATP 向腺苷轉化之外核苷酸酶包括外核苷三磷酸二磷酸水解酶 1（ENTPD1，亦稱為 CD39 或分化簇 39）及胞外-5'-核苷酸酶（NT5E 或 5NT，亦稱為 CD73 或分化簇 73）。例示性小分子 CD73 抑制劑包括 CB-708、ORIC-533、LY3475070 及 AB680。例示性抗 CD73 抗體包括 CPI-006、奧來魯單抗（oleclumab）（MEDI9447）、NZV930、IPH5301、GS-1423、尤萊利單抗（uliledlimab）（TJD5、TJ004309）及 BMS-986179。在一個實施例中，本發明涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與 CD73 抑制劑之組合，諸如 WO 2017/120508、WO 2018/067424、WO 2018/094148 及 WO 2020/046813 中所描述之抑制劑。在其他實施例中，CD73 抑制劑為奎利克魯司他。腺苷可與四種不同的 G 蛋白偶聯受體結合且活化該等 G 蛋白偶聯受體：A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$ 及 A_3R。A_2R 拮抗劑包括伊特魯馬德南、依努地南（inupadenant）、塔米地南（taminadenant）、檸檬酸咖啡鹼、NUV-1182、TT-702、DZD-2269、INCB-106385、EVOEXS-21546、AZD-4635、依馬地南（imaradenant）、RVU-330、

昔福地南（ciforadenant）、PBF-509、PBF-999、PBF-1129 及 CS-3005。在一些實施例中，本發明涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與 $A_{2A}R$ 拮抗劑、$A_{2B}R$ 拮抗劑或 $A_{2A}R$ 及 $A_{2B}R$ 之拮抗劑的組合。在一些實施例中，本發明涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與 WO 2018/136700、WO 2018/204661、WO 2018/213377 或 WO 2020/023846、WO 2020/102646 中所描述之腺苷受體拮抗劑的組合。在一個實施例中，腺苷受體拮抗劑為伊特魯馬德南。

【0216】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為靶向療法。在一個範疇中，靶向療法可包含化學治療劑、放射性核種、激素療法或連接至靶向劑之另一小分子藥物。靶向劑可為小分子、醣（包括寡醣及多醣）、抗體、脂質、蛋白質、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣（包括寡醣及多醣）、脂質、蛋白質或肽，且目標為腫瘤相關抗原（富集但對癌細胞無特異性）、腫瘤特異性抗原（在正常組織中表現最小至無表現）或新抗原（對由腫瘤細胞基因體中之非同義突變產生之癌細胞之基因體具有特異性的抗原）。在一些實施例中，靶向劑為抗體，且目標為腫瘤相關抗原（富集但對癌細胞無特異性）、腫瘤特異性抗原（在正常組織中極少表現至無表現）或新抗原（對由腫瘤細胞基因體中之非同義突變產生之癌細胞之基因體具有特異性的抗原）。在一些實施例中，靶向療法為包含抗體及藥物之抗體-藥物結合物，其中該抗體與 HER2、HER3、nectin-4 或 Trop-2 特異性結合。包含抗體及藥物之靶向療法之特定實例包括但不限於帕曲妥單抗德魯替康（patritumab deruxtecan）、賽妥珠單抗戈維替康（sacituzumab govitecan）-hziy、特立妥珠單抗維多汀（telisotuzumab vedotin）及曲妥珠單抗德魯替康（trastuzumab deruxtecan）。在其他範疇中，靶向療法可抑制或干擾幫助腫瘤存活、生長及/或擴散之特定蛋白質。此類靶向療法之非限制性實例包括信號轉導抑制劑、RAS 信號傳導抑制劑、致癌轉錄因子之抑制劑、致癌轉錄因子抑制子之活化劑、血管生成抑制劑、免

疫治療劑、ATP-腺苷軸靶向劑、AXL 抑制劑、PARP 抑制劑、PAK4 抑制劑、PI3K 抑制劑、HIF2α 抑制劑、CD73 抑制劑、A_2R 拮抗劑、TIGIT 拮抗劑及 PD-1 拮抗劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述，而下文進一步詳細描述其他藥劑。

【0217】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為信號轉導抑制劑。信號轉導抑制劑為選擇性抑制信號傳導路徑中之一個或多個步驟的藥劑。本發明涵蓋之信號轉導抑制劑（STI）包括但不限於：（i）BCR-ABL 激酶抑制劑（例如，伊馬替尼（imatinib））；（ii）表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑（EGFR TKI），其包括小分子抑制劑（例如 CLN-081、吉非替尼（gefitinib）、埃羅替尼（erlotinib）、阿法替尼（afatinib）、埃克替尼（icotinib）及奧希替尼（osimertinib））及抗 EGFR 抗體；（iii）跨膜酪胺酸激酶之人類表皮生長因子（HER）家族之抑制劑，例如 HER-2/neu 受體抑制劑（例如曲妥珠單抗（trastuzumab）及 HER-3 受體抑制劑）；（iv）血管內皮生長因子受體（VEGFR）抑制劑，其包括小分子抑制劑（例如阿西替尼（axitinib）、瑞戈非尼（regorafenib）、舒尼替尼（sunitinib）及索拉非尼（sorafenib））、VEGF 激酶抑制劑（例如樂伐替尼（lenvatinib）、卡博替尼（cabozantinib）、帕唑帕尼（pazopanib）、替沃紮尼（tivozanib）、XL092 等）、抗 VEGF 抗體（例如貝伐單抗（bevacizumab））及抗 VEGFR 抗體（例如雷莫蘆單抗（ramucirumab））；（v）AKT 家族激酶或 AKT 路徑之抑制劑（例如雷帕黴素（rapamycin））；（vi）絲胺酸/蘇胺酸-蛋白質激酶 B-Raf（BRAF）之抑制劑，諸如（例如）維羅非尼（vemurafenib）、達拉非尼（dabrafenib）及恩拉非尼（encorafenib）；（vii）轉染重排（RET）之抑制劑，包括例如塞爾帕替尼（selpercatinib）及普拉替尼（pralsetinib）；（viii）酪胺酸-蛋白質激酶 Met（MET）抑制劑（例如，特潑替尼（tepotinib）、提瓦替尼（tivantinib）、卡博替尼（cabozantinib）及克唑替尼（crizotinib））；（ix）間變性淋巴瘤激酶（ALK）抑制劑（例如，恩莎替尼

（ensartinib）、塞利替尼（ceritinib）、羅拉替尼（lorlatinib）、克唑替尼（crizotinib）及布加替尼（brigatinib））；（x）RAS 信號傳導路徑之抑制劑（例如，KRAS、HRAS、RAF、MEK、ERK 之抑制劑），如本文中在別處所描述；（xi）FLT-3 抑制劑（例如，吉列替尼（gilteritinib））；（xii）Trop-2 之抑制劑；（xiii）JAK/STAT 路徑之抑制劑，例如包括托法替尼（tofacitinib）及魯索利替尼（ruxolitinib）之 JAK 抑制劑，或諸如那帕布新（napabucasin）之 STAT 抑制劑；（xiv）NF-kB 之抑制劑；（xv）細胞週期激酶抑制劑（例如，夫拉平度（flavopiridol））；（xvi）磷脂醯肌醇激酶（PI3K）抑制劑；（xix）蛋白質激酶 B（AKT）抑制劑（例如，卡匹色替（capivasertib）、米拉替布（miransertib））；（xx）血小板衍生生長因子受體（PDGFR）抑制劑（例如，伊馬替尼（imatinib）、舒尼替尼（sunitinib）、瑞戈非尼（regorafenib）、阿瓦替尼（avapritinib）、侖伐替尼（Lenvatinib）、尼達尼布（nintedanib）、法米替尼（famitinib）、普納替尼（ponatinib）、阿西替尼（axitinib）、瑞普替尼（repretinib）等）；及（xxi）類胰島素生長因子受體（IGFR）抑制劑（例如厄洛替尼（erlotinib）、阿法替尼（afatinib）、吉非替尼（gefitinib）、奧希替尼（osimertinib）、達可替尼（dacomitinib））。在一個或多個實施例中，額外治療劑包含 EGFR、VEGFR、HER-2、HER-3、BRAF、RET、MET、ALK、RAS（例如 KRAS、MEK、ERK）、FLT-3、JAK、STAT、NF-kB、PI3K、AKT 或其任何組合之抑制劑。

【0218】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為 RAS 信號傳導抑制劑。RAS 基因家族，例如 HRAS、KRAS 及 NRAS 中的致癌突變與多種癌症相關。例如，已在多個腫瘤類型中觀測到 KRAS 家族基因中之 G12C、G12D、G12V、G12A、G13D、Q61H、G13C 及 G12S 以及其他突變。已經研究直接及間接抑制策略以用於抑制突變型 RAS 信號傳導。間接抑制劑靶向 RAS 信號傳

導路徑中除 RAS 以外之效應子，且包括但不限於 RAF、MEK、ERK、PI3K、PTEN、SOS（例如 SOS1）、mTORC1、SHP2（PTPN11）及 AKT 之抑制劑。處於開發中之間接抑制劑之非限制性實例包括 RMC-4630、RMC-5845、RMC-6291、RMC-6236、JAB-3068、JAB-3312、TNO155、RLY-1971、BI1701963。亦已研究 RAS 突變體之直接抑制劑，且一般靶向 KRAS-GTP 複合物或 KRAS-GDP 複合物。處於開發中之例示性直接 RAS 抑制劑包括但不限於索妥昔布（sotorasib）（AMG510）、MRTX849、mRNA-5671 及 ARS1620。在一些實施例中，一種或多種 RAS 信號傳導抑制劑係選自由以下組成之群：RAF 抑制劑、MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、PI3K 抑制劑、PTEN 抑制劑、SOS1 抑制劑、mTORC1 抑制劑、SHP2 抑制劑及 AKT 抑制劑。在其他實施例中，一種或多種 RAS 信號傳導抑制劑直接抑制 RAS 突變體。

【0219】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為磷脂醯肌醇 3-激酶（PI3K）之抑制劑，尤其 PI3Kγ 同功異構物之抑制劑。PI3Kγ 抑制劑可經由調節骨髓細胞刺激抗癌免疫反應，諸如藉由抑制抑制性骨髓細胞、減弱免疫抑制性腫瘤浸潤性巨噬細胞或藉由刺激巨噬細胞及樹突狀細胞以製造促成有效 T 細胞反應之細胞介素，藉此減少癌症發展及擴散。例示性 PI3Kγ 抑制劑包括考班昔布（copanlisib）、杜維昔布（duvelisib）、AT-104、ZX-101、特納昔布（tenalisib）、依加昔布（eganelisib）、SF-1126、AZD3458 及皮克昔布（pictilisib）。在一些實施例中，**II 部分**之抗 CD39 抗體可與 WO 2020/0247496A1 中所描述之一種或多種 PI3Kγ 抑制劑組合。

【0220】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為精胺酸酶抑制劑。精胺酸酶已展示為負責或參與發炎觸發之免疫功能障礙、腫瘤免疫逃脫、免疫抑制及感染性疾病之免疫病理學。例示性精胺酸酶化合物包括 CB-1158 及 OAT-1746。在一些實施例中，**II 部分**之抗 CD39 抗體可與 WO/2019/173188 及 WO

2020/102646 中所描述之一種或多種精胺酸酶抑制劑組合。

【0221】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為致癌轉錄因子之抑制劑或致癌轉錄因子抑制子之活化劑。適合藥劑可在表現量（例如 RNAi、siRNA 等）、經由物理降解、在蛋白質/蛋白質含量、在蛋白質/DNA 含量或藉由在活化/抑制袋中結合而起作用。非限制性實例包括 MLL 複合物之一種或多種次單元（例如 HDAC、DOT1L、BRD4、多發性內分泌腺瘤蛋白（Menin）、LEDGF、WDR5、KDM4C（JMJD2C）及 PRMT1）的抑制劑、低氧誘導因子（HIF）轉錄因子之抑制劑及其類似物。

【0222】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為低氧誘導因子（HIF）轉錄因子，尤其 HIF-2α 之抑制劑。例示性 HIF-2α 抑制劑包括貝珠替凡（belzutifan）、ARO-HIF2、PT-2385、AB521 以及 WO 2021113436 及 WO 2021188769 中所描述之彼等。在一些實施例中，**II部分**之抗 CD39 抗體可與 WO 2021188769 中所描述之一種或多種 HIF-2α 抑制劑組合。

【0223】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為不受控激酶（anexelekto；AXL）之抑制劑。AXL 信號傳導路徑與腫瘤生長及癌轉移相關，且咸信介導對多種癌症療法的抗性。處於開發中之多種 AXL 抑制劑亦抑制 TAM 家族中的其他激酶（亦即 TYRO3、MERTK），以及其他受體酪胺酸激酶，包括 MET、FLT3、RON 及 AURORA，以及其他激酶。例示性多重激酶抑制劑包括斯特替尼（sitravatinib）、瑞巴替尼（rebastinib）、格萊替尼（glesatinib）、吉列替尼、默萊替尼（merestinib）、卡博替尼（cabozantinib）、弗雷替尼（foretinib）、BMS777607、LY2801653、S49076、GSK1363089 及 RXDX-106。亦已開發 AXL 特異性抑制劑，例如小分子抑制劑，包括 DS-1205、SGI-7079、SLC-391、TP-0903（亦即，度波替尼（dubermatinib））、BGB324（亦即，貝西替尼（bemcentinib））及 DP3975；抗 AXL 抗體，諸如 ADCT-601；及抗體藥物

結合物（ADC），諸如 BA3011。抑制 AXL 信號傳導之另一策略涉及靶向 AXL 之配位體 GAS6。舉例而言，AVB-500 處於開發中，其作為結合 GAS6 配位體藉此抑制 AXL 信號傳導之 Fc 融合蛋白。

【0224】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為 p21 活化激酶 4（PAK4）之抑制劑。已在多種癌症類型，尤其包括對 PD-1 療法具有抗性之彼等癌症類型中展示 PAK4 過度表現。雖然 PAK4 抑制劑尚未經批准，但一些處於開發中且展現雙重 PAK4/NAMPT 抑制劑活性，例如 ATG-019 及 KPT-9274。在一些實施例中，根據本發明之抗體與 PAK4 選擇性抑制劑組合。在一些實施例中，根據本發明之抗體與 PAK4/NAMPT 雙重抑制劑，例如 ATG-019 或 KPT-9274 組合。

【0225】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為（i）抑制酶聚（ADP-核糖）聚合酶之藥劑（例如奧拉帕尼（olaparib）、尼拉帕尼（niraparib）及盧卡帕尼（rucaparib）等）；（ii）Bcl-2 家族蛋白之抑制劑（例如維奈托克（venetoclax）、納維托克（navitoclax）等）；（iii）MCL-1 之抑制劑；（iv）CD47-SIRPα路徑之抑制劑（例如抗CD47抗體、莫洛利單抗（magrolimab）等）；（v）異檸檬酸去氫酶（IDH）抑制劑，例如 IDH-1 或 IDH-2 抑制劑（例如艾伏尼布（ivosidenib）、艾那尼布（enasidenib）等）。

【0226】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫治療劑。適用於治療癌症之免疫治療劑通常誘發或擴增針對癌細胞之免疫反應。適合的免疫治療劑之非限制性實例包括：免疫調節劑；細胞免疫療法；疫苗；基因療法；ATP-腺苷軸靶向劑；免疫檢查點調節劑；及某些信號轉導抑制劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述。免疫調節劑、信號轉導抑制劑、細胞免疫療法、疫苗、基因療法及免疫檢查點調節劑進一步描述於下文中。

【0227】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫治療劑，更

特定言之細胞介素或趨化介素，諸如 IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFNa/b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13 及抗 IL-10；細菌脂多醣（LPS）；活化抗原呈遞細胞且促進抗原決定基在主要組織相容複合物分子上呈遞之有機或無機佐劑，佐劑包括但不限於類鐸受體（TLR）促效劑、甲羥戊酸路徑之拮抗劑、STING 之促效劑；吲哚胺 2,3-二加氧酶 1（IDO1）抑制劑及免疫刺激性寡核苷酸，以及其他 T 細胞佐劑。

【0228】 在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫治療劑，更特定言之細胞療法。細胞療法為一種治療形式，其中向個體投與活細胞。在某些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為活化或抑制免疫系統之細胞免疫療法。適用於治療癌症之細胞免疫療法通常誘發或擴增免疫反應。細胞可為自一個或多個個體收集之自體或同種異體免疫細胞（例如單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、NK 細胞、T 細胞等）。可替代地，細胞可為由免疫前驅細胞（例如淋巴前驅細胞、骨髓前驅細胞、共同樹突狀細胞前驅細胞、幹細胞、誘導性富潛能幹細胞等）產生之「（再）程式化」同種異體免疫細胞。在一些實施例中，此類細胞可為具有不同效應功能及/或成熟標記之細胞的擴增子集（例如適應性記憶 NK 細胞、腫瘤浸潤淋巴球、未成熟樹突狀細胞、單核球衍生之樹突狀細胞、漿細胞樣樹突狀細胞、習知樹突狀細胞（有時稱為典型樹突狀細胞）、M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞等），可經基因改造以將細胞靶向至特定抗原及/或增強細胞之抗腫瘤作用（例如工程化 T 細胞受體（TCR）細胞療法、嵌合抗原受體（CAR）細胞療法、抗原負載樹突狀細胞之淋巴結歸巢等），可經工程改造以表現腫瘤相關抗原或增加其表現，或可為其任何組合。細胞療法之非限制性類型包括 CAR-T 細胞療法、CAR-NK 細胞療法、TCR 療法及樹突狀細胞疫苗。例示性細胞免疫療法包括西普亮塞（sipuleucel）-T、替沙津魯（tisagenlecleucel）、

力索嗎魯（lisocabtagene maraleucel）、艾德維賽（idecabtagene vicleucel）、布萊奧妥（brexucabtagene autoleucel）及阿基侖賽（axicabtagene ciloleucel），以及CTX110、JCAR015、JCAR017、MB-CART19.1、MB-CART20.1、MB-CART2019.1、UniCAR02-T-CD123、BMCA-CAR-T、JNJ-68284528、BNT211及NK-92/5.28.z。

【0229】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫治療劑，更特定言之基因療法。基因療法包含向個體投與或向個體細胞離體投與以便修改內源基因之表現或引起蛋白質之異源表現的重組核酸（例如，小干擾 RNA（siRNA）藥劑、雙股RNA（dsRNA）藥劑、微RNA（miRNA）藥劑、病毒或細菌基因遞送等），以及可包含或可不包含核酸組分之基因編輯療法（例如巨核酸酶、鋅指核酸酶、TAL 核酸酶、CRISPR/Cas 核酸酶等）、溶瘤病毒及其類似物。可適用於癌症治療之基因療法之非限制性實例包括 Gendicine®（rAd-p53）、Oncorine®（rAD5-H101）、塔里穆尼拉赫韋克（talimogene laherparepvec）、Mx-dnG1、ARO-HIF2（Arrowhead）、quaratusugene ozeplasmid（Immunogene）、CTX110（CRISPR Therapeutics）、CTX120（CRISPR Therapeutics）及CTX130（CRISPR Therapeutics）。

【0230】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫治療劑，更特定言之，調節免疫檢查點之藥劑。免疫檢查點為一組直接影響免疫細胞（例如B細胞、T細胞、NK細胞等）之功能的抑制性及刺激性路徑。當免疫細胞表面上之蛋白質識別且結合至其同源配位體時，免疫檢查點參與進來。本發明涵蓋 **II 部分**之抗 CD39 抗體與刺激性或共刺激性路徑之促效劑及/或抑制性路徑之拮抗劑組合的用途。刺激性或共刺激性路徑之促效劑及抑制性路徑之拮抗劑可具有作為克服腫瘤微環境內不同免疫抑制性路徑、抑制 T 調節細胞、逆轉/預防 T 細胞失能或耗竭、觸發腫瘤部位處之先天性免疫活化及/或發炎或其組合之藥

劑的效用。

【0231】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」係指抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑。術語「免疫檢查點抑制劑」、「檢查點抑制劑」及「CPI」在本文中可互換使用。免疫檢查點抑制劑可藉由干擾受體-配位體結合及/或改變受體信號傳導來拮抗抑制性或共抑制性免疫檢查點。可拮抗之免疫檢查點（配位體及受體）（其中一些選擇性地在各種類型的癌細胞中上調）之實例包括 PD-1（計劃性細胞死亡蛋白 1）；PD-L1（PD-1 配位體）；BTLA（B 及 T 淋巴球弱化子）；CTLA-4（細胞毒性 T 淋巴球相關抗原 4）；TIM-3（T 細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域蛋白 3）；LAG-3（淋巴球活化基因 3）；TIGIT（具有 Ig 及 ITIM 域的 T 細胞免疫受體）；CD276（B7-H3）、PD-L2、半乳糖凝集素 9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1 及 TIM-4 以及殺手抑制性受體，其可基於其結構特徵分成兩類：i）殺手細胞免疫球蛋白樣受體（KIR），及 ii）C 型凝集素受體（II 型跨膜受體家族之成員）。亦考慮文獻中已描述之其他較不定義明確之免疫檢查點，包括受體（例如 2B4（亦稱為 CD244）受體）及配位體（例如某些 B7 家族抑制配位體，諸如 B7-H3（亦稱為 CD276）及 B7-H4（亦稱為 B7-S1、B7x 及 VCTN1））。

【0232】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 CTLA-4 拮抗劑。在其他實施例中，CTLA-4 拮抗劑可為拮抗性 CTLA-4 抗體。適合的拮抗性 CTLA-4 抗體包括例如單特異性抗體，諸如伊匹單抗（ipilimumab）或曲美木單抗（tremelimumab），以及雙特異性抗體，諸如 MEDI5752 及 KN046。

【0233】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 PD-1 拮抗劑。在其他實施例中，PD-1 拮抗劑可為拮抗性 PD-1 抗體、小分子或肽。適合的拮抗性 PD-1

抗體包括例如單特異性抗體，諸如巴替利單抗（balstilimab）、布地哥利單抗（budigalimab）、卡瑞利珠單抗（camrelizumab）、科西貝利單抗（cosibelimab）、多塔利單抗（dostarlimab）、西米普利單抗（cemiplimab）、埃本利單抗（ezabenlimab）、MEDI-0680（AMP-514；WO2012/145493）、納武單抗（nivolumab）、帕博利珠單抗（pembrolizumab）、匹地利珠單抗（pidilizumab）、皮米單抗（pimivalimab）、瑞弗利單抗（retifanlimab）、薩善利單抗（sasanlimab）、斯巴達珠單抗（spartalizumab）、信迪利單抗（sintilmab）、替雷利珠單抗（tislelizumab）、特瑞普利單抗（toripalimab）及賽帕利單抗（zimberelimab）；以及雙特異性抗體，諸如 LY3434172。在另外其他實施例中，PD-1 拮抗劑可為由 PD-L2（B7-DC）之細胞外域與 IgGl 之 Fc 部分融合構成之重組蛋白（AMP-224）。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為賽帕利單抗。

【0234】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 PD-L1 拮抗劑。在其他實施例中，PD-L1 拮抗劑可為拮抗性 PD-L1 抗體。適合的拮抗性 PD-Ll 抗體包括例如單特異性抗體，諸如阿維魯單抗（avelumab）、阿替利珠單抗（atezolizumab）、度伐利尤單抗、BMS-936559 及恩沃利單抗（envafolimab），以及雙特異性抗體，諸如 LY3434172 及 KN046。

【0235】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 TIGIT 拮抗劑。在其他實施例中，TIGIT 拮抗劑可為拮抗性 TIGIT 抗體。適合的拮抗性抗 TIGIT 抗體包括單特異性抗體，諸如 AGEN1327、AB308（WO2021247591）、BMS 986207、COM902、多伐那利單抗、EOS-448、艾替利單抗（etigilimab）、IBI-929、JS006、M6223、歐司珀利單抗（ociperlimab）、SEA-TGT、替瑞利尤單抗（tiragolumab）、維博利單抗（vibostolimab）；以及雙特異性抗體，諸如 AGEN1777 及 AZD2936。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 WO2017152088 或 WO2021247591 中所揭示之拮抗性抗 TIGIT 抗體。在某些實

施例中，免疫檢查點抑制劑為多伐那利單抗或 AB308。

【0236】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG-3拮抗劑。在其他實施例中，LAG-3 拮抗劑可為拮抗性 LAG-3 抗體。適合的拮抗性 LAG-3 抗體包括例如 BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）或 IMP-731 或 IMP-321（WO08/132601、WO09/44273）。

【0237】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 B7-H3 拮抗劑。在其他實施例中，B7-H3 拮抗劑為拮抗性 B7-H3 抗體。適合的拮抗劑 B7-H3 抗體包括例如 MGA271（WO11/109400）、奧伯單抗（omburtumab）、依諾妥珠單抗（enoblituzumab）、DS-7300a、ABBV-155 及 SHR-A1811。

【0238】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 TIM-3 拮抗劑。在其他實施例中，TIM-3 拮抗劑可為拮抗性 TIM-3 抗體。適合的拮抗性 TIM-3 抗體包括例如多塔利單抗、沙巴托利單抗（sabatolimab）、BMS-986258.及 RG7769/RO7121661。

【0239】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者活化刺激性或共刺激性免疫檢查點。刺激性或共刺激性免疫檢查點（配位體及受體）之實例包括 B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）　、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3 及 CD2。

【0240】在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為 CD137（4-1BB）促效劑。在其他實施例中，CD137 促效劑可為促效性 CD137 抗體。適合的 CD137 抗體包括例如烏瑞盧單抗（urelumab）及 PF-05082566（WO12/32433）。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為 GITR 促效劑。在其他實施例中，GITR 促效劑可為促效性 GITR 抗體。適合的GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518（WO06/105021、WO09/009116）及MK-4166（WO11/028683）。在一些實施例中，活化刺激性或

共刺激性免疫檢查點之藥劑為 OX40 促效劑。在其他實施例中，OX40 促效劑可為促效性 OX40 抗體。適合的 OX40 抗體包括例如 MEDI-6383、MEDI-6469、MEDI-0562、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178 及 MOXR0916。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為 CD40 促效劑。在其他實施例中，CD40 促效劑可為促效劑 CD40 抗體，諸如達西組單抗（dacetuzumab）、塞利克魯單抗（selicrelumab）、APX005M、ADC-1013 或 CDX-1140。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為 CD27 促效劑。在其他實施例中，CD27 促效劑可為促效性 CD27 抗體。適合的 CD27 抗體包括例如瓦利魯單抗（varlilumab）。

【0241】在一些實施例中，額外療法中之一者或多者為免疫治療劑，更特定而言為信號轉導抑制劑。影響免疫細胞功能之細胞內信號傳導分子亦可為適用於改良抗腫瘤免疫性之目標。 舉例而言，額外療法中之一者或多者可為細胞內信號傳導分子之抑制劑，為造血先驅細胞激酶 1（HPK1）之抑制劑。HPK1 為絲胺酸/蘇胺酸激酶，其充當 T 細胞抗原受體產生之活化信號之負調節因子。作為另一實例，額外療法中之一者或多者可為 Cbl-b（一種參與 TCR 信號傳導調節之 E3 泛蛋白連接酶）之抑制劑（例如 AP401）。作為另一實例，額外療法中之一者或多者可為二醯基甘油激酶（DGK）之抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為小分子。處於臨床開發中之小分子 HPK1 抑制劑之非限制性實例包括 CFI-402411 及 BGB-15025；處於臨床開發中之 Cbl-b 抑制劑之非限制性實例包括 AP401。小分子 DAG 抑制劑之非限制性實例包括 WO2020006016A1 及 WO2021130638 中所描述之彼等。

【0242】在一些實施例中，額外治療劑中之一者或多者為抑制或耗竭免疫抑制性免疫細胞之藥劑。舉例而言，為了抑制或耗竭免疫抑制性巨噬細胞或單核球，藥劑可為 CSF-1R 拮抗劑，諸如 CSF-1R 拮抗劑抗體，包括 RG7155

（WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044）或FPA-008（WO11/140249；WO13169264）或WO14/036357中揭示之抗體。作為另一實例，為了抑制或耗竭 Treg，藥劑可為用於離體耗竭 Treg 之抗 CD25 珠粒。

【0243】在一些實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與免疫原性細胞死亡（ICD）誘導療法之組合。 ICD 可定義為在功能上獨特的經調節細胞死亡亞型，其足以誘發特異性針對衍生自細胞「屍體（corpse）」之抗原的適應性免疫。用於鑑別 ICD 誘導療法之標準可包括 Vanmeerbeek 等人, *OncoImmunology*, 2020, 9:1, DOI: 10.1080/2162402X.2019.1703449；Keep 等人, *OncoImmunology*, 2014, 3(9): :e955691 中所描述之彼等標準。ICD 誘導療法之非限制性實例描述於 Galluzzi 等人, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020 17: 725-742 中。在一些實施例中，ICD 誘導療法可為放射療法、光動力療法、體外光化學療法、溶瘤病毒療法、硼替佐米、環磷醯胺、阿黴素、表柔比星、艾達黴素、米托蒽醌、西妥昔單抗、克唑替尼或奧沙利鉑。在一些實施例中，ICD 誘導療法可為放射療法、光動力療法、體外光化學療法、溶瘤病毒療法、博萊黴素、硼替佐米、卡鉑、西妥昔單抗、克唑替尼、環磷醯胺、多西他賽、阿黴素、表柔比星、吉西他濱、艾達黴素、伊立替康、米托蒽醌、奧沙利鉑、紫杉醇、維羅非尼或伏立諾他。

【0244】在一些實施例中，各額外療法可獨立地為放射療法、化學治療劑、放射性藥物、激素療法、表觀遺傳調節劑、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法、基因療法或 ICD 誘導療法。舉例而言，在一個實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種 ICD 誘導療法及視情況選用之一種或多種額外療法之組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、化學治療劑、激素療法、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實例中，在一

個實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種化學治療劑及視情況選用之一種或多種額外療法之組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、激素療法、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種化學治療劑及一種或多種酪胺酸激酶抑制劑及視情況選用之一種或多種額外療法的組合，其中各額外療法獨立地為靶向藥劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種化學治療劑及一種或多種獨立地選自以下之抑制劑：（i）BCR-ABL 激酶抑制劑；（ii）EGFR 抑制劑（例如 EGFR TKI 或抗 EGFR 抗體）；（iii）HER-2/neu 受體抑制劑；（iv）抗血管生成劑（例如，抗 VEGF 抗體、VEGFR TKI、VEGF 激酶抑制劑等）；（V）AKT 抑制劑；（vi）BRAF 抑制劑；（vii）RET 抑制劑；（viii）MET 抑制劑；（ix）RAS 抑制劑；及（x）ALK 抑制劑，及視情況選用之一種或多種額外療法的組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、靶向劑免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫治療劑及視情況選用之一種或多種額外療法之組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、激素療法、靶向劑、化學治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫治療劑及一種或多種化學治療劑以及視情況選用之一種或多種額外療法之組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、激素療法、靶向劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫治療劑及一種或多種放射療法或放射性藥物及視情況選用之一種或多種額外療法之組合，其中各額外療法獨立地選自化學治療劑、激素療法、靶向劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用本發明之 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫檢查點抑制劑及/或一種

或多種 ATP-腺苷軸靶向劑及視情況選用之一種或多種額外療法的組合，其中各額外療法獨立地選自放射療法、放射性藥物、化學治療劑、靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫檢查點抑制劑及/或一種或多種 ATP-腺苷軸靶向劑及/或一種或多種化學治療劑、放射性藥物或放射療法的組合。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫檢查點抑制劑及/或一種或多種 ATP-腺苷軸靶向劑及一種或多種獨立地選自以下之抑制劑的組合：（i）BCR-ABL 激酶抑制劑；（ii）EGFR 抑制劑（例如 EGFR TKI 或抗 EGFR 抗體）；（iii）HER-2/neu 受體抑制劑；（iv）抗血管生成劑（例如，抗 VEGF 抗體、VEGFR TKI、VEGF 激酶抑制劑等）；（V）AKT 抑制劑；（vi）BRAF 抑制劑；（vii）RET 抑制劑；（viii）MET 抑制劑；（ix）RAS 抑制劑；及（x）ALK 抑制劑。在另一實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與一種或多種免疫檢查點抑制劑及/或一種或多種 ATP-腺苷軸靶向劑及一種或多種 ICD 誘導療法之組合。在以上之其他實施例中，（a）靶向劑可為 PI3K 抑制劑、精胺酸酶抑制劑、HIF2α 抑制劑、AXL 抑制劑、PAK4 抑制劑或抗血管生成劑；（b）免疫治療劑為 ATP-腺苷軸靶向劑、細胞介素療法、免疫檢查點抑制劑或其組合；（c）ATP-腺苷軸靶向劑為 $A_{2A}R$ 及/或 $A_{2B}R$ 拮抗劑或 CD73 抑制劑；（d）ATP-腺苷軸靶向劑為伊特魯馬德南或奎利克魯司他；（e）免疫治療劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體或抗 PD-1 拮抗劑抗體，其視情況選自由以下組成之群：布地哥利單抗、卡瑞利珠單抗、科西貝利單抗、多塔利單抗、西米普利單抗、埃本利單抗、納武單抗、帕博利珠單抗、匹地利珠單抗、皮米單抗、瑞弗利單抗、薩善利單抗、斯巴達珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗、賽帕利單抗、LY3434172、阿維魯單抗、阿替利珠單抗、巴替利單抗、度伐利尤單抗、恩沃利單抗、LY3434172 及 KN046；（f）免疫治療劑為抗 TIGIT 拮抗劑抗體，其視

情況選自由以下組成之群：AGEN1327、AB308（WO2021247591）、BMS 986207、COM902、多伐那利單抗、EOS-448、艾替利單抗、IBI-929、JS006、M6223、歐司珀利單抗、SEA-TGT、替瑞利尤單抗、維博利單抗；以及雙特異性抗體，諸如 AGEN1777 及 AZD2936；（g）免疫治療劑為多伐那利單抗、AB308、賽帕利單抗、替瑞利尤單抗、帕博利珠單抗、納武單抗、阿替利珠單抗或度伐利尤單抗；（h）抗血管生成劑為帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、貝伐單抗、阿西替尼、樂伐替尼、替沃紮尼或卡博替尼；（i）ICD 誘導療法為放射療法（包括外部光束療法及內部放射療法兩者）、光動力療法、體外光化學療法、溶瘤病毒療法、硼替佐米、環磷醯胺、阿黴素、表柔比星、艾達黴素、米托蒽醌或奧沙利鉑；或（j）其任何組合。在以上之另外其他實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南、奎利克魯司他、賽帕利單抗、AB521 或其任何組合的組合。在以上之另外其他實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與伊特魯馬德南、奎利克魯司他、或伊特魯馬德南及奎利克魯司他之組合。在以上之另外其他實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與伊特魯馬德南、AB521、或伊特魯馬德南及 AB521 之組合。在以上之另外其他實施例中，本發明涵蓋使用 **II 部分**之抗 CD39 抗體與奎利克魯司他、AB521、或奎利克魯司他及 AB521 之組合。

【0245】額外治療劑之選擇可藉由特定癌症及/或個體癌症之突變狀態及/或疾病階段之目前照護標準告知。例如藉由 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）公開詳細的照護標準指南。參見例如，NCCN Colon Cancer v3.2021、NCCN Hepatobiliary Cancer v5.2021、NCCN Kidney Cancer, v3.2022、NCCN NSCLC v7.2021、NCCN Pancreatic Adenocarcinoma v2.2021、NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers v4.2021、NCCN Gastric Cancer v5.2021、Ovarian Cancer /Fallopian Tube Cancer /Primary Peritoneal Cancer v3.2021、

Prostate Cancer v3.2022、Head and Neck Cancers v1.2022、Melanoma: Cutaneous v1.2022、Acute Myeloid Leukemia, v1.2022。

【0246】 實驗

【0247】 提出以下實例以向一般熟習此項技術者提供關於如何製造及使用本發明的完整揭示內容及描述，且並不意欲限制本發明人視作其發明之範疇。本發明範疇內之額外抗體可使用基於此等實例中所說明之方法或基於本文所描述之其他方法的方法製得。已努力確保關於所使用之數量（例如量、溫度等）的準確性，但應當說明存在一些實驗性誤差及偏差。

【0248】 除非另外指示，否則溫度係以攝氏度（℃）為單位，且壓力係在大氣壓下或接近大氣壓。使用標準縮寫，包括以下：rt 或 r.t.=室溫；min=分鐘；h 或 hr=小時；ng=奈克；μg=微克；mg=毫克；g=公克；kg=公斤；μl 或 μL=微升；ml 或 mL=毫升；l 或 L=公升；μM=微莫耳；mM=毫莫耳；M=莫耳；mol=莫耳；mmol=毫莫耳；nM=奈莫耳。

實例 1：產生抗 CD39 抗體

【0249】 產生表現人類 CD39 之 CHO-K1 細胞株、表現食蟹獼猴 CD39 之 HEK-293 細胞池及表現鼠類 CD39 之 HEK-293 細胞池。簡言之，使用 Lipofectamine 2000 轉染套組根據製造商之方案用編碼全長人類、食蟹獼猴或鼠類 CD39（分別為 SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 71）之 pcDNA3.3 表現載體轉染 CHO-K1 細胞或 HEK-293 細胞（Flp-In™-293 細胞）。在轉染後 48-72 小時時，在含有殺稻瘟菌素之培養基中培養經轉染之細胞以供針對 CD39 表現進行選擇及測試，接著獲得表現 CD39 之細胞池。表現人類、食蟹獼猴及鼠類 CD39 之細胞株或細胞池係藉由有限稀釋法獲得且如下文所描述用於篩選融合瘤上清液。

【0250】 為了產生抗 CD39 抗體，用 30-200 mg/動物之人類 CD39 抗原（蛋

白質或質體 DNA）對四隻 6-8 週齡之史泊格多利大鼠（Sprague Dawley rat）免疫接種。佐劑混合物包括 Adju-Phos、CpG-ODN 或 Titer-Max。每隔一週經由腳掌、皮下、腹膜內、肌肉內及皮內途徑向動物注射一次。藉由 ELISA 或螢光活化細胞分選（FACS）量測血清效價。如下進行用於量測針對既定抗原之血清抗體效價的 ELISA。將盤（Nunc）在 4℃下用 100 μL 人類 CD39 抗原以 1 μg/mL 塗佈隔夜，且接著在環境溫度下用阻斷緩衝液（1×PBS/ 2% BSA）阻斷 1 小時。將大鼠血清以 1:100 稀釋度在阻斷緩衝液中開始 3 倍連續稀釋，且在環境溫度下培育 1 小時。將未添加血清樣品之孔用作陰性對照。接著洗滌盤且隨後與二級抗體山羊抗大鼠 IgG-Fc-HRP（Bethyl）一起培育 1 小時。在洗滌之後，添加四甲基聯苯胺（TMB）受質，且藉由添加 2M HCl 停止相互作用。使用微量盤讀取器（Molecular Device）讀取 450 nm 下之吸光度。用於量測血清抗體效價之 FACS 分析如針對篩選融合瘤上清液（描述如下）所通常所描述進行，不同之處在於使用經連續稀釋之血清。血清效價測定為最終稀釋度，得到正信號（亦即相對於陰性對照>3 倍）。

【0251】 當血清效價足夠高（≥1:24,300）時，在無佐劑之滅菌 PBS 中用蛋白質及細胞膜裂解物給與動物最終增強免疫。在 48-96 小時之後，使動物安樂死，且使用淋巴結及脾臟進行細胞融合。

【0252】 使來自經免疫接種之動物的淋巴結及脾臟均質化且過濾以移除血塊及細胞碎片。收集成對數生長之 Sp2/0 骨髓瘤細胞且離心。將 B 細胞及 Sp2/0 骨髓瘤細胞分開用鏈黴蛋白酶溶液處理且使反應用 100% FBS 停止。洗滌細胞且計數。遵循通用電融合程序，使 B 細胞與 Sp2/0 骨髓瘤細胞以 1:1 比率在電融合溶液中融合。將融合細胞再懸浮於補充有 20% FBS 及 1×HAT 之 DMEM 培養基中，且接著轉移至 96 孔盤中。將融合細胞在設定成 37℃及 5% CO_2 之培育箱中保持 10-14 天。

【0253】收穫融合瘤細胞且將 150-200 個細胞添加至 1.5 mL 半固體 HAT 培養基中。將細胞在渦流振盪器中平緩地混合 5-10 秒，且接著接種於 6 孔盤中。將盤保持在設定成 37℃、5% CO_2 之培育箱中 7-8 天。將各可見單一群落揀入具有補充有 10% FBS 之 DMEM 培養基的 96 孔盤中。在 2-3 天之後，收集且篩選細胞上清液。

【0254】進行四輪融合瘤生產及抗體篩選，其中篩選範例中之分析級聯之順序不同。為了滿足篩選準則，需要由既定融合瘤殖株產生之抗體以高親和力結合於人類及食蟹獼猴細胞 CD39，而與鼠類 CD39 或與其他 CD39 家族成員（CD39-L1、CD39-L2、CD39-L3 或 CD39-L4）中之任一者無可量測的結合。亦需要在經工程改造以過度表現 CD39 之細胞株及天然表現 CD39 之人類細胞株（例如 THP-1、SK-MEL-5 及 MOLP-8）二者中展現對細胞人類 CD39 酶活性之強力抑制的抗體。在第一輪融合中，基於 CHO-K1 細胞之人類 CD39 ELISA 為一級篩選，且藉由 FACS（使用先前所描述之細胞株）量測之與人類、食蟹獼猴及鼠類 CD39 之細胞過度表現的結合以及活體外可溶性人類 CD39 酶分析及細胞酶分析為二級篩選。第二輪融合未能產生適合的融合瘤材料。在第三輪融合中，可溶性人類 CD39 酶分析為一級篩選，且藉由 FACS 量測之與人類及鼠類 CD39 之細胞過度表現的結合、人類 CD39-L1 結合反向篩選及驗證性可溶性人類 CD39 酶分析為二級篩選。在四輪融合中，THP-1 細胞酶分析用作一級篩選，且藉由 FACS 量測之與人類及食蟹獼猴 CD39 之細胞過度表現的結合及驗證性 THP-1 細胞酶分析為二級篩選。選擇來自第一輪之殖株 39 以及來自第三輪之殖株 19 及 31 用於進一步表徵。無殖株選自第四輪。

【0255】對於基於細胞之 ELISA，其用於評估與細胞表面上表現之 CD39 的結合，一般如下進行分析。將盤（384 孔）預塗佈有 3-5×10^4 個細胞/孔，且在設定成 37℃、5% CO_2 之培育箱中培養 2 天。將盤在環境溫度下用阻斷緩衝液

（1×PBS/ 5%牛奶）阻斷 1 小時。接著將 30 μL 融合瘤上清液添加至盤中且在環境溫度下培育 1 小時。將盤用 PBS 洗滌三次且隨後在環境溫度下與二級抗體山羊抗大鼠 IgG-Fc-HRP（1:500）一起培育 1 小時。在洗滌之後，將 TMB 受質添加至各孔中且將盤在環境溫度下在暗處培育 3-5 分鐘，且藉由添加 2 M HCl 停止反應。使用微量盤讀取器（Molecular Device）讀取 450 nm 下之吸光度。

【0256】FACS 亦用於使用先前所描述之表現人類 CD39 之 CHO-K1 細胞株、表現食蟹獼猴 CD39 之 HEK-293 細胞株及表現鼠類 CD39 之 HEK-293 細胞池偵測上清液中之抗 CD39 抗體與 CD39 之結合。將未經標記之細胞用作對照以在偵測之前設定臨限值，接著分析超過螢光強度臨限值之各組之變化百分比。在 4℃下，將 1×10^5 個細胞/孔與融合瘤上清液一起在 100 μL 體積中培育 1 小時。抗人類 CD39 參考抗體用作陽性對照。人類/大鼠 IgG 同型抗體用作陰性對照。在用 1 × PBS/ 1% BSA 洗滌細胞之後，添加經 Alexa647 標記之山羊抗人類抗體或山羊抗大鼠抗體（在 FACS 染色緩衝液中以 1:500 稀釋）。將細胞在 4℃下在暗處培育 1 小時。藉由流式細胞儀量測細胞之平均螢光強度（MFI）且使用 FlowJo 軟體加以分析。

【0257】藉由量測對人類 CD39 用於將 ATP 水解為 AMP+無機磷酸鹽（偶合至螢光素酶活性及光發射作為信號）之催化功能的抑制作用來測試抗 CD39 抗體阻斷可溶性 CD39 細胞外域（ECD）抗原之酶活性的能力。在 96 孔多孔盤中以 120 μL 之最終體積進行酶分析。將分析混合物在設定成 37℃之培育箱中培育指定培育時段。Tris 鎂（TM）緩衝液含有 25 mM Tris、5 mM $MgCl_2$ 及 0.01% BSA。以 20 nM 於含有可溶性人類 CD39（Sino Biological，目錄號 16020-H08B）之 TM 緩衝液之溶液中為起始物質製備抑制性抗 CD39 抗體之連續稀釋液。在具有或不具有 ATP 之情況下進行稀釋以測定預混合抗體及酶之影響，隨後添加受質（ATP）。作為同型對照，將不相關抗體類似地稀釋以檢驗抗體介導之

CD39 抑制的特異性。將抗體/酶製劑在設定成 37℃之培育箱中培育 1 小時，接著添加最終濃度為 20 μm 之 ATP 且在 37℃下培育 1 小時。使用 CellTiter-Glo（CTG）定量酶活性。使用來自 CTG Luminescent Cell Viability Assay（Promega Corporation）之 CTG 螢光素酶試劑量測剩餘 ATP 之量。

【0258】藉由使用人類骨髓白血病單核細胞株（THP-1）量測 CD39 催化之 ATP 水解來測定抗 CD39 抗體之功能活性。將 THP-1 細胞再懸浮於 TM 緩衝液中且將 80 μL/孔細胞以 4×10^4 個細胞/孔之密度接種於 96 孔 U 盤中，接著將 40 μL/孔之抗體 CD39 溶液（各種濃度，在 TM 緩衝液中自 100 nM 至 1.28 pM 之 5 倍連續稀釋）添加至盤中。將抗體及細胞在設定成 37℃之培育箱中培育 1 小時。在培育之後，將 ATP（50 μM 於 TM 緩衝液中）以 80 μL/孔之體積添加至盤中且保持在設定成 37℃之培育箱中 1 小時。將盤置於設定成 1500 rpm 之離心機中 5 分鐘，且將 50 μL/孔之上清液轉移至白色 96 孔盤（Corning，目錄號 3903）中。將 CellTiter-Glo（50 μL/孔）添加至相應孔中且混合孔。在多標籤讀取器（Perkin-Elmer Envision Workstation）上量測對 CD39 之細胞酶抑制。

【0259】為測試抗 CD39 抗體是否特異性結合於人類 CD39 但不與其他 CD39 家族成員（CD39-L1、CD39-L2、CD39-L3、CD39-L4）交叉反應，藉由 ELISA 測定抗 CD39 抗體與人類 CD39-L1、CD39-L2、CD39-L3 及 CD39-L4 之結合。簡言之，將 96 孔高蛋白質結合 ELISA 盤（Nunc MaxiSorp，ThermoFisher）用於碳酸鹽-碳酸氫鹽緩衝液（20 mM Na_2CO_3，180 mM $NaHCO_3$，pH 9.2）中的以下經 His 標記之人類 CD39 交叉家族蛋白質預塗佈：CD39-L1、CD39-L2、CD39-L3 或 CD39-L4（0.5 μg/mL），在 4℃下靜置隔夜。次日，將盤用 300 μL/孔之 PBS/ 0.5%（v/v）Tween-20 洗滌三次，且接著用 PBS/ 2% BSA 阻斷 1 小時。在阻斷之後，將盤洗滌三次。在洗滌之後，將各種濃度（在 2% BSA/ PBS 中自 100 nM 至 0.36 pM 之 6 倍連續稀釋）之測試抗體添加至盤中且在設定成室溫之

培育箱中靜置 2 小時。將內部 CD39-L1 結合抗體用作陽性對照且將人類 IgG4 同型抗體用作陰性對照。在洗滌三次之後，添加 100 μL/孔山羊抗人類 IgG Fc-HRP 抗體（1:5000）且將盤置於設定成室溫之培育箱中 1 小時。為了顯色，將 100 μL/孔 TMB 受質溶液添加至盤中。在 3-5 分鐘之後，藉由 100 μL/孔之 2M HCl 停止反應。使用 SpectraMax® M5e 微量盤分光光度計在 450 nm 下讀取吸光度。使用 GraphPad Prism 軟體自四參數非線性回歸分析獲得 EC_{50} 值。

【0260】 自融合瘤上清液純化來自融合瘤殖株 19、融合瘤殖株 31 及融合瘤殖株 39 之具有大鼠 Fc 域的抗體。此等抗體在本文中分別稱為抗體 19、31 及 39。在調節至 pH 7.0 之後將所收穫之融合瘤上清液裝載至蛋白質 A 管柱上。將結合之抗體藉由甘胺酸-HCl（pH 3.5）溶離，之後立即用 0.1 M Tris（pH 9.0）中和。針對 PBS 對蛋白質進行透析，且用 0.22 μm 膜濾器過濾。藉由 Nano Drop 量測抗體濃度。藉由 SDS-PAGE 及 HPLC-SEC 評估抗體之純度。

【0261】 使用 RNeasy Plus Mini 套組（Qiagen）自融合瘤殖株 19、31 及 39 分離總 RNA。使用寡 dT 反轉錄第一股 cDNA。使用 3'恆定區簡併引子及 5'簡併引子組自 cDNA 擴增抗體之 VH 及 VL 基因。基於 Ig 可變序列之上游信號序列編碼區設計 5'簡併引子。接著將 PCR 產物接合至 pMD18-T 載體中且將 10 μL 接合產物轉型至 Top10 勝任細胞中。將經轉型細胞塗鋪在具有卡波西林（carbocinin）之 2x YT 盤上且在設定成 37℃之培育箱中培育隔夜。隨機選取 12 個陽性群落用於藉由 Biosune 進行 DNA 定序。

【0262】 殖株之基因經密碼子最佳化以用於哺乳動物表現，接著藉由 GENEWIZ（Suzhou, China）合成。所得質體包含編碼重鏈之基因，該重鏈包含與人類 IgG4 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3 區段融合之抗體 19、31 或 39 之 VH 域（包括鉸鏈突變 S228P），或編碼輕鏈之基因，該輕鏈包含與輕鏈中之人類 Ig κ CK 域融合之 VL 域。

【0263】為產生抗體 ch19_IGG4.P、ch31_IGG4.P 及 ch39_IGG4.P，將含有上文所描述之 VH 及 VL 基因之質體共轉染至 Expi293F 細胞中。針對各抗體製備在 40 mL 細胞培養基中具有高於 95%存活率之 2.94×10^6/mL Expi293F 細胞。混合最終濃度為 1 μg/mL 之質體 DNA 與 ExpiFectamine™ 293 轉染試劑，接著添加至細胞培養基中。將細胞培養物在平台搖動器中以 150 rpm 之旋轉速率培育。將溫度保持在設定成 37℃及 8% CO_2 水平之培育箱中。在培育六天之後，使用在 4000 rpm、25℃下離心 10 分鐘使細胞集結。視需要收集上清液以用於凝膠電泳、SPR k_{off} 排序及純化。遵循 NuPAGE™ 4-12% Bis-Tris Protein Gel（Thermo Fisher）之說明，將上清液裝載在 SDS-PAGE 凝膠上。使用 PageRuler™ Unstained Protein Ladder（Thermo Fisher）連同抗體樣品測定抗體之分子量。

【0264】為了純化抗體，用 1 mL MabSelect Sure 樹脂預裝填蛋白質 A 管柱。將管柱在用細胞培養液裝載之前用五個管柱體積（CV）之平衡緩衝液（0.1 M Tris，pH 7.0）平衡。在裝載後，將管柱用 15 CV 之 0.1 M Tris（pH 7.0）洗滌，之後用 8 CV 之 0.1 M 甘胺酸（pH 3.5）溶離。使用脫鹽管柱將溶離樣品之緩衝液更換為 PBS 緩衝液。最後，藉由 SDS-PAGE 及 SEC-HPLC 分析純化抗體，且接著儲存於-80℃下。

【0265】使用 FACS 分析以量測重組抗 CD39 抗體與先前所描述之過度表現人類 CD39 之 CHO-K1 細胞及過度表現食蟹獼猴或鼠類 CD39 之 HEK293 細胞的結合。亦測定此等抗體抑制細胞 CD39 酶活性之能力。**表 1** 顯示所有三種所選抗體對細胞人類 CD39 均具有高親和力且強力抑制細胞人類 CD39 之酶活性。

【0266】使用 Biacore 8K 儀器，藉由表面電漿子共振（SPR）測定此等重組抗 CD39 抗體與人類 CD39 之動力學結合。使用經山羊抗人類 Fc IgG 塗佈之

CM5 感測器晶片（GE，目錄號 29-1496-03）固定重組抗體，且將可溶性經 His 標記之 CD39 ECD 蛋白 SEQ ID NO: 72（Sino Biological，目錄號 16020-H08B）用作分析物。在 25℃下測定結合常數。如**表 2** 中所示，所有三種抗體均具有類似的高結合親和力，如藉由緩慢解離速率（k_d）及次奈莫耳平衡解離常數（K_D）所量測。

表 1：與 CHO-K1 或 HEK293 細胞表面上過度表現之 CD39 結合之重組抗 CD39 大鼠/人類嵌合體抗體，及其抑制細胞酶活性之阻斷活性。

抗 CD39 抗體	**人類 CD39-CHO-K1 EC_{50}（nM）**	**食蟹獼猴 CD39-HEK293 EC_{50}（nM）**	**人類 THP-1 CD39 抑制 IC_{50}（nM）**
ch19_IGG4.P	9.04	4.30	0.44
ch31_IGG4.P	4.44	2.55	0.090
ch39_IGG4.P	0.79	0.32	0.042

表 2：與經 His 標記之人類 CD39 ECD 結合之重組大鼠/人類嵌合抗 CD39 抗體的動力學。

抗 CD39 抗體	**k_a（$M^{-1}s^{-1}$）**	**k_d（s^{-1}）**	**K_D（M）**
ch19_IGG4.P	9.02E+05	4.00E-04	4.43E-10
ch31_IGG4.P	1.10E+06	1.25E-04	1.13E-10
ch39_IGG4.P	3.48E+05	7.45E-05	2.14E-10

實例 2：產生人源化抗 CD39 抗體

【0267】使用 CDR 移植技術選擇大鼠抗體 31 及 39 進行人源化（Queen 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86:10029-10033, 1989）。使用抗體 31 及 39 之大鼠可變重鏈（VH）及可變輕鏈（VL）序列鑑別各鏈之最接近的人類生殖系。在 GenBank 資料庫內檢索用於 VH 及 VL 構架之人類接受體（Benson 等人, Nucleic Acids Res. 2005, 33, D34-D38）。構架使用延伸的 CDR 定義來定義，其中 Kabat CDR1 在 N 端處由 5 個胺基酸延伸。使用最高三個命中物（hit）推導人源化 VH 基因及 VL 基因序列，且自此等序列中之各者選擇兩個用於表現人源化抗體。對於抗體 31 VH，選擇具有 64.6%序列一致性之 IGHV4-24*01 及具有 63.4%一

致性之IGHV1-69-2*01，且對於VL，選擇具有84.8%序列一致性之IGKV7-3*01及具有77.2%一致性之IGKV4-1*01（**表3**）。對於抗體39 VH，選擇具有87.8%序列一致性之IGHV3-9*01及具有85.4%一致性之IGHV3-30*15，且對於VL，選擇具有83.5%序列一致性之IGKV7-3*01及具有72.2%一致性之IGKV3-15*01（**表4**）。

表3：殖株31之人類生殖系及接受體之鑑別。

可變區	人類生殖系	人類/大鼠一致性（%）	人類接受體
VH1	IGHV1-24*01	64.6%	M99642
VH2	IGHV1-69-2*01	63.4%	KF698734
VL1	IGKV7-3*01	84.8%	X12682
VL2	IGKV4-1*01	77.2%	Z00023

表4：殖株39之人類生殖系及接受體之鑑別。

可變區	人類生殖系	人類/大鼠一致性（%）	人類接受體
VH1	IGHV3-9*01	87.8%	M99651
VH3	IGHV3-30*15	85.4%	M77327
VL1	IGKV7-3*01	83.5%	X12682
VL3	IGKV3-15*01	72.2%	M23090

【0268】進行各人類接受體之CDR移植。對於抗體31，HC-CDR1（SEQ ID NO: 18）、HC-CDR2（SEQ ID NO: 19）及HC-CDR3（SEQ ID NO: 20）用於VH接受體，且LC-CDR1（SEQ ID NO: 22）、LC-CDR2（SEQ ID NO: 25）及LC-CDR3（SEQ ID NO: 26）用於VL接受體。對於抗體39，HC-CDR1（SEQ ID NO: 28）、HC-CDR2（SEQ ID NO: 29）及HC-CDR3（SEQ ID NO: 30）用於VH接受體，且LC-CDR1（SEQ ID NO: 32）、LC-CDR2（SEQ ID NO: 33）及LC-CDR3（SEQ ID NO: 34）用於VL接受體。針對任何潛在轉譯後修飾（PTM）位點（諸如異構化、去胺基化、糖基化及氧化）之引入，檢驗所得序列。亦使用抗體同源性圖形建模鑑別適用於大鼠序列回復突變之假定殘基。在PTM位點移除之後，分析抗體以判定與親本抗體相比，變化是否影響抗原結合。

【0269】使人源化基因經反向轉譯，經密碼子最佳化以用於哺乳動物表現，且由GENEWIZ合成。將合成基因再選殖至內部IgG表現載體中，進行表現且

純化。

【0270】使用表面電漿子共振（SPR）測定純化抗體與抗原之結合的動力學且用於對該等抗體進行排序。使用 Biacore 8K 儀器量測抗 CD39 抗體對人類 CD39 ECD 經 His 標記之抗原（SEQ ID NO: 72）的親和力。藉由在即將注射之前混合 400 mM EDC 及 100 mM NHS（GE）來製備活化劑。用活化劑活化 CM5 感測器晶片（GE，目錄號 29-1496-03）420 s。接著將山羊抗人類 Fc IgG（30 μg/mL 於 10 mM NaAc 中，pH 4.5）以 10 μL/分鐘之流速注射至通道持續 420 s。藉由 1 M 乙醇胺鹽酸使晶片去活化。將抗 CD39 抗體在操作緩衝液（1×HBS-EP+）中稀釋至 4 μg/mL 且以 10 μL/分鐘之流速注射至通道持續 15 s。將六種濃度（8、4、2、1、0.5 及 0.25 nM）之 CD39 抗原分析物以 30 μL/分鐘之流速依序注射至通道持續 180 s 之締合期，隨後為 2400 s 解離期。在解離期之後注射作為再生緩衝液之甘胺酸（10 mM，pH 1.5）。自測試感測圖譜減去用於參考通道及緩衝通道之感測圖譜。以 1:1 結合模型穩態親和力/異質配位體擬合實驗資料。用於計算之 CD39 抗原及抗 CD39 抗體之分子量分別為 52 及 145 kDa。

【0271】抗體 39 之人源化變異體：將 K94R 大鼠序列回復突變引入 VH1 鏈（SEQ ID NO: 58）中以便維持 ch39_IGG4.P 之結合親和力，但由於 R94 存在，VH3 無需等效回復突變（SEQ ID NO: 59）。VL1 之人類構架亦引入糖基化 PTM 位點（^{81}NDT^{83}），其藉由引入額外大鼠序列回復突變 N81D 移除（SEQ ID NO: 61）。VL3（SEQ ID NO: 62）不需要大鼠序列回復突變。

【0272】接著表現 39 之人源化變異體的 VH1（SEQ ID NO: 58）或 VH3（SEQ ID NO: 59）與 VL1（SEQ ID NO: 61）或 VL3（SEQ ID NO: 62）之所有四個 VH/VL 組合，然而 VH1+VL3 對表現並不好。使以下變異體之基因經密碼子最佳化以用於哺乳動物表現，接著藉由 GENEWIZ 合成：含有 VH 之質體，其中 VH 域與重鏈（包括鉸鏈突變 S228P）中之人類 IgG4 CH1、鉸鏈、CH2 及

CH3 區段融合；及含有 VL 之質體，其中 VL 域與輕鏈中之人類 Ig κ CK 域融合。

【0273】 如上文所描述藉由 SPR 分析抗體 39 之人源化 IgG4（S228P）變異體以及抗體 39 之嵌合體 rVH+rVL/人類 IgG4（S228P）變異體。結果展示於**表 5** 中。

表 5：抗體 39 之人源化 IgG4（S228P）變異體的動力學結合親和力資料。

抗 CD39 抗體	VH+VL	k_a（$M^{-1}s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_D（M）
ch39_IGG4.P	rVH+rVL	2.80E+05	9.40E-05	3.36E-10
hu39.2_IGG4.P	VH1+VL1	5.35E+05	5.01E-05	9.36E-11
hu39.3_IGG4.P	VH1+VL3	4.55E+05	1.16E-04	2.54E-10
hu39.4_IGG4.P	VH3+VL1	2.79E+05	5.15E-05	1.85E-10
hu39.6_IGG4.P	VH3+VL3	2.70E+05	9.38E-05	3.47E-10

【0274】 將額外大鼠序列回復突變（I2T）引入 VL1 構架（SEQ ID NO: 60）及 VL3 構架（SEQ ID NO: 63）中，且表現及分析抗體，然而 VH1+VL3 對表現並不好。**表 6** 展示此等抗體變異體之 SPR 資料。

表 6：殖株 39 人源化 IgG4 抗體之動力學結合親和力資料。

抗 CD39 抗體	VH+VL	k_a（$M^{-1}s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_D（M）
hu39.1_IGG4.P	VH1+VL1	3.35E+05	4.59E-05	1.37E-10
hu39.8_IGG4.P	VH1+VL3	5.67E+05	8.50E-05	1.50E-10
hu39.5_IGG4.P	VH3+VL1	3.11E+05	3.75E-05	1.21E-10
hu39.7_IGG4.P	VH3+VL3	3.08E+05	5.87E-05	1.91E-10

【0275】 抗體 39 之人源化變異體顯示對細胞人類 CD39 之高親和力且強力抑制細胞人類 CD39 之酶活性（**表 7**）。

表 7：與 CHO-K1 或 HEK293 細胞表面上過度表現之 CD39 結合之人源化 IgG4 抗 CD39 抗體，及其抑制細胞酶活性之阻斷活性。

抗 CD39 抗體	人類 CD39-CHO-K1 EC_{50}（nM）	食蟹獼猴 CD39-HEK293 EC_{50}（nM）	人類 THP-1 CD39 抑制 IC_{50}（nM）
hu39.1_IGG4.P	0.43	0.091	0.094
hu39.5_IGG4.P	0.44	0.088	0.10
hu39.7_IGG4.P	0.46	0.11	0.080

【0276】 抗體 31 之人源化變異體：將以下大鼠序列回復突變引入 VH1 鏈中：E71S、D76N 及 A78V（SEQ ID NO: 43）；且將回復突變 D76N 及 A78V 引

入 VH2 鏈（SEQ ID NO: 44）中，以便維持 ch31_IGG4.P 之結合親和力。抗體 31 在 LC CDR1 中具有糖基化 PTM 位點序列（^{26}NQT^{28}）。此在 VL1 中突變成 Q27P（SEQ ID NO: 45）或 N26Q（SEQ ID NO: 46）且在 VL2 中突變成 N26Q（SEQ ID NO: 49）。VL1 之人類構架亦引入糖基化 PTM 位點（^{81}NDT^{83}），其藉由引入額外大鼠序列回復突變 N81D 移除（分別為 SEQ ID NO: 47 及 SEQ ID NO: 48）。VL2 不需要大鼠序列回復突變。

【0277】 表現抗體 31 之人源化變異體的 VH1（SEQ ID NO: 43）或 VH2（SEQ ID NO: 44）與 VL1（SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47 或 SEQ ID NO: 48）或 VL2（SEQ ID NO: 49）之所有四個 VH/VL 組合，然而 VH1+VL2 對表現並不好。使以下變異體之基因經密碼子最佳化以用於哺乳動物表現，接著藉由 GENEWIZ 合成：含有 VH 之質體，其中 VH 域與重鏈（包括鉸鏈突變 S228P）中之人類 IgG4 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3 區段融合；及含有 VL 之質體，其中 VL 域與輕鏈中之人類 Ig κ CK 域融合。

【0278】 如上文所描述藉由 SPR 分析抗體 31 之人源化 IgG4（S228P）變異體以及抗體 31 之嵌合體 rVH+rVL/人類 IgG4（S228P）變異體。結果示於**表 8** 中。

表 8：殖株 31 人源化 IgG4 抗體之動力學結合親和力資料。

抗 CD39 抗體	**VH+VL**	**k_a（$M^{-1}s^{-1}$）**	**k_d（s^{-1}）**	**K_D（M）**
ch31_IGG4.P	rVH+rVL	1.16E+06	1.50E-04	1.29E-10
hu31.4_IGG4.P	VH1+VL1	1.11E+06	1.96E-04	1.76E-10
hu31.6_IGG4.P	VH2+VL1	1.12E+06	6.84E-04	6.13E-10
hu31.7_IGG4.P	VH2+VL2	1.24E+06	6.15E-04	4.96E-10

【0279】 抗體 31 之人源化變異體顯示對細胞人類 CD39 之高親和力且強力抑制細胞人類 CD39 之酶活性（**表 9**）。

表 9：與 CHO-K1 或 HEK293 細胞表面上過度表現之 CD39 結合之人源化 IgG4 抗 CD39 抗體，及其抑制細胞酶活性之阻斷活性。

抗 CD39 抗體	人類 CD39-CHO-K1 EC_{50}（nM）	食蟹獼猴 CD39-HEK293 EC_{50}（nM）	人類 THP-1 CD39 抑制 IC_{50}（nM）
hu31.4_IGG4.P	1.70	0.78	0.26
hu31.6_IGG4.P	1.69	0.81	0.30
hu31.7_IGG4.P	1.83	1.01	0.25

【0280】經由應用 CDR 移植，之後將少量大鼠序列回復突變應用於人類可變域構架來獲得抗體 31 及抗體 39 兩者之人源化變異體。此等抗體保留或改善了其對應大鼠/人類嵌合抗體之結合親和力及抑制效能。

實例 3：藉由 SPR 之完整動力學結合表徵

【0281】使用 hu31.4_IGG4.P 及 hu39.5_IGG4.P 人源化抗體之經密碼子優化以用於哺乳動物表現之 VH 及 VL 域的基因產生人類 IgG1 變異體。含有 VH 之質體，其中 VH 域與包括 L234A 及 L235A（Eu 編號）突變之重鏈（HC）中之人類 IgG1 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3 恆定域區段融合（SEQ ID NO: 2）；及含有 VL 之質體，其中 VL 域與輕鏈（LC）中之人類 Ig κ CK 恆定域融合（SEQ ID NO: 6），經轉染至 CHO-K1 細胞中。抗體 hu31.4_IGG1.AA（具有 SEQ ID NO: 51 之 HC 及具有 SEQ ID NO: 56 之 LC）及 hu39.5_IGG1.AA（具有 SEQ ID NO: 66 之 HC 及具有 SEQ ID NO: 67 之 LC）係使用快速穩定的池方案表現且藉由蛋白質 A 親和層析、之後藉由尺寸排阻層析（SEC）純化至>95%純度，藉由 SEC-HPLC 分析證實。

【0282】藉由 SPR 使用 Biacore 4000 儀器分析抗體 hu31.4_IGG1.AA 及 hu39.5_IGG1.AA。在兩種模式中進行動力學結合表徵。在「單價親和力模式」中，使用 CM3 感測器晶片（GE，目錄號 29-1049-90）捕捉測試抗體，該感測器晶片以七種不同密度經胺偶合之山羊抗人類 IgG 塗佈之 CM3 感測器晶片塗佈。可溶性人類 CD39 ECD 經 His 標記之抗原（Sino Biological，目錄號 16020-H08B）為分析物；將以 33.3 μM 製備之儲備溶液稀釋至 33 nM 作為最高濃度且在抗體表面上以三倍稀釋系列一式三份地測試。在「二價親合力模式」中，可

溶性人類 CD39 ECD 經 His 標記之抗原以六種不同密度與 CM3 感測器晶片胺偶合。將用於分析物之測試抗體製備為 33.3 μM 儲備溶液，稀釋至 100 nM 作為最高濃度且在 CD39 表面上以三倍稀釋系列一式三份地測試。操作緩衝液含有 10 mM HEPES、150 mM NaCl、0.05% tween-20 及 0.2 mg/mL BSA。使用單循環動力學收集資料，其中在濃度增加之分析物之情況下進行多次注射且監測解離期 1 h。所有資料均在 25℃下收集。使用局部 Rmax（所形成之複合物之最大量的反應）將所有六種或七種表面密度之反應資料擬合至 1:1 相互作用模型。以單價親和力模式進行之實驗的結果顯示於**表 10** 中，且對於二價親合力模式，則顯示於**表 11** 中。

【0283】 抗體 hu31.4_IGG1.AA 及 hu39.5_IGG1.AA 當以單價親和力模式分析時具有類似的平衡解離常數（K_D），其中抗體捕獲於感測器晶片上且可溶性 CD39 ECD 作為分析物。然而，當以允許二價抗體與感測器晶片上捕獲之 CD39 ECD 結合且可溶性抗體作為分析物之模式分析時，hu31.4_IGG1.AA 顯示與當以單價模式分析時所獲得之 K_D 非常類似的 K_D，其與抗原表面密度無關。相比之下，hu39.5_IGG1.AA 視抗原表面密度而定呈現至多三個數量級之較低 K_D，此指示此抗體能夠以二價模式結合至晶片表面上超過一個固定 CD39 分子且因此顯示因親合力所致的增強的動力學結合親和力。

表 10：來自用固定抗體及可溶性 CD39 ECD 分析物進行之 SPR 之 hu31.4_IGG1.AA 及 hu39.5_IGG1.AA 的動力學資料。

抗 CD39 抗體	**Rmax（RU）**	**k_a（$M^{-1}s^{-1}$）**	**k_d（s^{-1}）**	**K_D（M）**
hu31.4_IGG1.AA	244.80(3)	1.36(1)E+06	2.510(1)E-04	1.85(1)E-10
	177.77(4)	1.51(2)E+06	2.877(1)E-04	1.90(2)E-10
	125.98(2)	1.36(1)E+06	2.941(1)E-04	2.16(2)E-10
	120.12(1)	1.21(1)E+06	3.039(1)E-04	2.52(1)E-10
	50.588(7)	2.96(1)E+06	3.022(1)E-04	1.02(1)E-10
	48.40(1)	2.24(2)E+06	3.377(1)E-04	1.51(1)E-10
	31.787(5)	1.56(1)E+06	3.389(1)E-04	2.18(1)E-10
平均值		1.7[6]E+06	3.0[3]E-04	1.9[5]E-10

hu39.5_IGG1.AA	268.14(4)	2.55(1)E+05	7.601(6)E-05	2.98(2)E-10
	255.16(3)	3.03(2)E+05	7.695(5)E-05	2.54(1)E-10
	211.73(2)	3.06(2)E+05	7.043(5)E-05	2.30(1)E-10
	89.36(1)	3.13(2)E+05	7.511(6)E-05	2.40(2)E-10
	84.17(1)	3.44(2)E+05	7.120(5)E-05	2.07(1)E-10
	66.79(1)	2.75(2)E+05	7.149(5)E-05	2.60(1)E-10
	64.50(1)	3.34(2)E+05	6.581(5)E-05	1.97(1)E-10
平均值		3.0[3]E+05	7.2[4]E-05	2.4[3]E-10
註釋：圓括號中之數字表示來自非線性最小平方擬合常式之最後報告之數位中的標準差。方括號中之數值表示獲自不同密度表面之平均值的實驗偏差。				

表 11：來自用固定 CD39 ECD 及可溶性抗體分析物進行之 SPR 之 hu31.4_IGG1.AA 及 hu39.5_IGG1.AA 的動力學資料。

抗 CD39 抗體	**Rmax（RU）**	**k_a（$M^{-1}s^{-1}$）**	**k_d（s^{-1}）**	**K_D（M）**
hu31.4_IGG1.AA	1568.5(1)	1.634(4)E+05	9.97(2)E-06	6.11(2)E-11
	896.01(8)	2.621(4)E+05	2.753(4)E-05	1.050(2)E-10
	225.80(5)	2.493(8)E+05	5.87(1)E-05	2.356(9)E-10
	38.30(2)	3.13(2)E+05	1.590(2)E-04	5.07(4)E-10
	9.67(1)	6.4(1)E+05	2.482(7)E-04	3.86(7)E-10
	1.472(2)	5.9(1)E+05	2.50(1)E-04	4.3(1)E-10
平均值		4[2]E+05	1[1]E-04	3[2]E-10
hu39.5_IGG1.AA	2230.22(5)	3.331(6)E+05	1.2(1)E-07	4(3)E-13
	524.16(1)	6.828(9)E+05	4.48(1)E-06	6.56(2)E-12
	420.45(2)	1.518(5)E+06	1.514(2)E-05	9.98(3)E-12
	96.66(1)	3.02(2)E+06	4.946(7)E-05	1.64(1)E-11
	58.42(2)	3.73(5)E+06	8.25(1)E-05	2.21(3)E-11
	7.757(3)	4.34(7)E+06	1.115(2)E-04	2.57(4)E-11
平均值		2[2]E+06	4.4[5]E-05	1[1]E-11
註釋：圓括號中之數字表示來自非線性最小平方擬合常式之最後報告之數位中的標準差。方括號中之數值表示獲自不同密度表面之平均值的實驗偏差。				

實例 4：抗 CD39 抗體與內源性人類 CD39 之結合

【0284】測試抗體 19、31 及 39 之變異體與初級人類細胞之表面的結合。在不存在 ATP 之情況下及在存在高 ATP（400 μM）之情況下評估結合。

【0285】**經純化之單核球結合**：藉由流式細胞測量術測試抗體與表現於初級人類單核球（$CD14^+$）之細胞表面上的人類 CD39 之結合。使用 EasySep Human CD14 正向選擇套組 II（Stem Cell，目錄號 17858）自周邊血液（白血球採集物（leukopak）或 LRS 腔室）正選單核球，將其在 Bambanker（Wako，目

錄號 302-14681）中冷凍，且儲存於液氮中以供未來使用。在分析當天，將冷凍單核球解凍、沖洗且再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（aqua viability dye）（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中且在室溫下在暗處培育 15 分鐘。在聚丙烯 v 底 96 孔盤中，以 0.2 - 0.5×10^6 個細胞/孔塗鋪細胞。添加零或 400 μM ATP 且在 4℃下培育 30 分鐘，之後添加測試抗體且在 4℃下再培育 30 分鐘。在用 DPBS 洗滌兩次之後，在 4℃下添加 1 μg/mL 之經 PE 標記之小鼠抗人類 IgG4 二級抗體（Southern Biotech，目錄號 9200-09）持續 30 分鐘以用於抗體偵測。在 DPBS 中洗滌兩次之後，將細胞在室溫下用 50 μL IC 固定緩衝液（Invitrogen，目錄號 00-8222-49）固定 20 分鐘。將細胞接著洗滌一次且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。獲得活的單細胞群體之 PE 螢光強度之幾何平均值。使用 GraphPad Prism 中之標準 4 參數曲線擬合計算 EC_{50} 值（**表 12**）。

表 12：與經純化之人類單核球上之人類 CD39 結合之抗體的 EC_{50}（nM）值。此表中之資料表示一種生物供體。

抗 CD39 抗體	0 μM ATP	400 μM ATP
ch19_IGG4.P	61	49
ch31_IGG4.P	27	28
hu31.2_IGG4.P	15	25
hu31.3_IGG4.P	7.7	26
hu31.4_IGG4.P	16	26
ch39_IGG4.P	0.69	1.3
hu39.1_IGG4.P	1.2	1.4
hu39.4_IGG4.P	1.4	10
hu39.5_IGG4.P	3.9	10
hu39.6_IGG4.P	3.5	6.5
hu39.7_IGG4.P	5.7	6.9

【0286】 **PBMC 結合**：亦藉由流式細胞測量術測試抗體 31 及抗體 39 之 IgG1 同型變異體與在 $CD14^+$（單核球）及 $CD19^+$（B 細胞）群體上閘控之 PBMC 的細胞表面上表現之人類 CD39 的結合。在此實驗中，據報告結合及抑制人類 CD39（在本文中稱為 huBMK2_IGG1.AEASS）之抗體用作比較物。

huBMK2_IGG1.AEASS 之成熟重鏈之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 73。huBMK2_IGG1.AEASS 之成熟輕鏈之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 74。將先前純化之冷凍 PBMC 解凍、沖洗且再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中且在室溫下在暗處培育 15 分鐘。將細胞接著在 DPBS 中洗滌且再懸浮於經過濾之染色緩衝液中：補充有 5%山羊血清之 DPBS（Gibco，目錄號 16210-064）。在聚丙烯 v 底 96 孔盤中，以 0.5×10^6 個細胞/孔於染色緩衝液中塗鋪細胞。添加零或 400 μM ATP 且在 4℃下培育 30 分鐘，之後添加測試抗體且在 4℃下再培育 30 分鐘。在染色緩衝液中洗滌兩次之後，將 0.8 μg/測試 CD14 FITC（Invitrogen，目錄號 11-0149-42，殖株 61D3）及 0.5 μg/測試 CD19 eFluor 450（eBioscience，目錄號 48-0199-42，殖株 HIB19）添加至 PBMC 中。在 4℃下持續 30 分鐘，在 0.5 μg/mL 之經 PE 標記之山羊抗人類 IgG（Southern Biotech，目錄號 2048-09）情況下偵測到藉由測試抗體之 CD39 結合。將細胞接著洗滌且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。獲得在單核球（$CD14^+$）或 B 細胞（$CD19^+$）上閘控之活單細胞群體的 PE 螢光強度之幾何平均值。使用 GraphPad Prism 中之標準 4 參數曲線擬合計算 EC_{50} 值（**表 13**）。一個供體之代表性圖示展示於**圖 1** 中。

表 13：與人類 PBMC 中之單核球及 B 細胞上之人類 CD39 結合之抗體的 EC_{50}（nM）。所報告之誤差為平均值之標準誤差（SEM）。N 為不同生物供體。

	單核球		B 細胞	
	0 μM ATP	**400 μM ATP**	**0 μM ATP**	**400 μM ATP**
hu31.4_IGG1.AA	-	-	1 ± 0.3，N = 8	1 ± 0.3，N = 6
hu39.5_IGG1.AA	0.3 ± 0.04，N = 8	0.5 ± 0.3，N = 6	0.2 ± 0.06，N = 8	0.3 ± 0.09，N = 6
huBMK2_IGG1.AEASS	1 ± 0.3，N = 8	1 ± 0.2，N = 6	0.9 ± 0.09，N = 8	0.8 ± 0.08，N = 6

【0287】總體而言，抗體 19、31、39 之變異體顯示有效結合至初級細胞之表面。效能測定為 39 變體>31 變體>19 變體。31 及 39 之變異體之效能排序藉

由自 IGG4.P 至 IGG1.AA 之同型轉換來維持且效能在高 ATP 存在下維持。與先前所描述之抗 CD39 抗體相比，抗體 31 之人源化 IgG1 變異體 hu31.4_IGG1.AA 及抗體 39 之人源化 IgG1 變異體 hu39.5_IGG1.AA 展示強力結合，其中 hu39.5_IGG1.AA > huBMK2_IGG1.AEASS > hu31.4_IGG1.AA。

實例 5：人類 CD39 酶活性之抑制

【0288】 測試抗體 19、31 及 39 之變異體對人類 CD39 酶活性之抑制。使用可溶性重組 CD39 及在初級人類細胞或衍生自患者腫瘤樣品之人類細胞株之細胞表面上表現之 CD39 評估抑制。在低及高 ATP（分別為 20 μM 及 400 μM）存在下評估抑制。

【0289】 **重組 CD39 抑制：**首先使用重組人類 CD39 評估先前實例中所描述之抗體抑制 CD39 酶活性之效能。在由 25 mM Tris-HCl（pH 7.4）、5 mM $MgCl_2$ 及 0.01% BSA 組成之分析緩衝液中進行重組人類 CD39 生物化學分析。在分析緩衝液中製備測試抗體之 14 點 1:3 主連續稀釋液（master serial dilution）以跨越 200 nM 至 0.125 pM 之最終濃度範圍。將分析緩衝液中 5 倍最終濃度之五微升測試抗體添加至 384 孔盤之各孔中。將十微升之 1.56 nM 再懸浮於分析緩衝液中之重組人類 CD39 添加至各孔中，且將盤在 37℃下再培育 60 分鐘，隨後添加 10 μL 之於分析緩衝液中的 50 μM ATP。最終分析條件包含 0.625 nM 重組人類 CD39 及 20 μM ATP 受質。在 37℃下再培育 30 分鐘之後，將 25 μL 之 Kinase Glo Plus 試劑添加至 384 孔盤之各孔中。使用 Kinase-Glo 試劑套組（Promega，目錄號 V3771）根據製造方案量測反應物。評估在 CD39 抑制之後剩餘的 ATP 之量作為所產生之發光之函數且使用裝配有發光濾光片之 Envision 2102 多標記讀取器定量。CD39 酶活性評估為與剩餘 ATP 含量相關。基於分析緩衝液（最大活性，0%抑制）及無酶對照孔（基線活性，100%抑制）計算各測試孔中之最大活性百分比。由使用標準四參數擬合方程擬合之劑量反應曲線

確定測試抗體之 IC_{50} 值。資料展示於**表 14** 中。

表 14：抗體針對可溶性重組 CD39 之效能。

抗 CD39 抗體	IC_{50}（nM）	最大抑制（%）
ch19_IGG4.P	1.8	100%
ch31_IGG4.P	1.3	100%
hu31.4_IGG1.AA	0.30	86%
ch39_IGG4.P	2.3	100%
hu39.1_IGG4.P	0.26	92%
hu39.5_IGG1.AA	0.19	80%

【0290】**SK-MEL-5 CD39 抑制**：亦使用 SK-MEL-5 細胞評估對 CD39 酶活性之抑制，該等細胞為由患者衍生之腫瘤樣品建立的黑色素瘤細胞株。在實驗當天，將一個具有先前冷凍之 SK-MEL-5 細胞之小瓶解凍，且將細胞再懸浮於 10 mL 之由 20 mM HEPES（pH 7.4）、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.3 mM $CaCl_2$、4.2 mM $NaHCO_3$ 及 0.1%葡萄糖組成之分析緩衝液中。在分析緩衝液中製備抗 CD39 抗體之 14 點 1:3 主連續稀釋液以跨越 100 nM 至 0.063 pM 之最終濃度範圍。將分析緩衝液中 5 倍最終濃度之二十微升測試抗體添加至 96 孔圓底聚丙烯盤之各孔中。將四十微升 SK-MEL-5 細胞添加至各孔中且將盤在 37℃下再培育 60 分鐘，隨後添加 40 μL 之於分析緩衝液中的 50 μM ATP。最終分析條件包含 10,000 個細胞/孔及 20 μM ATP 受質。在 37℃及 5% CO_2 下再培育 60 分鐘之後，將盤以 225×g 離心 10 分鐘。將三十微升上清液轉移至 96 孔分析盤（Corning，目錄號 3912）中且使用 Kinase-Glo 試劑套組（Promega，目錄號 V3771）根據製造方案量測反應中剩餘 ATP 之量。評估在 CD39 抑制之後剩餘的 ATP 之量作為所產生之發光之函數且使用裝配有發光濾光片之 Envision 2102 多標記讀取器定量。CD39 酶活性評估為與剩餘 ATP 含量相關。基於分析緩衝液（最大活性，0%抑制）及無細胞對照孔（基線活性，100%抑制）計算各測試孔中之最大活性百分比。由使用標準四參數擬合方程擬合之劑量反應曲線確定測試抗體之 IC_{50} 值。資料展示於**表 15** 中。

表 15：抗體針對在 SK-MEL-5 細胞表面上表現之 CD39 的效能。

抗 CD39 抗體	IC_{50}（nM）	最大抑制（%）
ch19_IGG4.P	5.4	55%
ch31_IGG4.P	2.4	63%
hu31.3_IGG4.P	0.61	71%
hu31.4_IGG4.P	1.1	71%
ch39_IGG4.P	0.56	63%
hu39.1_IGG4.P	0.16	65%
hu39.4_IGG4.P	0.13	60%
hu39.5_IGG4.P	0.14	66%
hu39.6_IGG4.P	0.12	55%
hu39.7_IGG4.P	0.20	65%

【0291】 **THP-1 CD39 抑制**：在第二腫瘤細胞株（特定言之，衍生自急性單核球性白血病患者之人類單核球性細胞株）中評估對 CD39 酶活性之抑制。在實驗當天，將一個具有先前冷凍之 THP-1 細胞之小瓶解凍，且將細胞再懸浮於 10 mL 之由 20 mM HEPES（pH 7.4）、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.3 mM $CaCl_2$、4.2 mM $NaHCO_3$ 及 0.1%葡萄糖組成之分析緩衝液中。在分析緩衝液中製備抗 CD39 抗體之 14 點 1:3 主連續稀釋液以跨越 100 nM 至 0.063 pM 之最終濃度範圍。將分析緩衝液中 5 倍最終濃度之二十微升測試抗體添加至 96 孔圓底聚丙烯盤之各孔中。將四十微升 THP-1 細胞添加至各孔中且將盤在 37℃下再培育 60 分鐘，隨後添加 40 μL 之於分析緩衝液中的 50 μM ATP。最終分析條件包含 40,000 個細胞/孔及 20 μM ATP 受質。在 37℃及 5% CO_2 下再培育 60 分鐘之後，將盤以 225×g 離心 10 分鐘。將三十微升上清液轉移至 96 孔分析盤（Corning，目錄號 3912）中且使用 Kinase-Glo 試劑套組（Promega，目錄號 V3771）根據製造方案量測反應中剩餘 ATP 之量。評估在 CD39 抑制之後剩餘的 ATP 之量作為所產生之發光之函數且使用裝配有發光濾光片之 Envision 2102 多標記讀取器定量。CD39 酶活性評估為與剩餘 ATP 含量相關。基於分析緩衝液（最大活性，0%抑制）及無細胞對照孔（基線活性，100%抑制）計算各測試孔中之最大活性百分比。由使用標準四參數擬合方程擬合之劑量反應曲線確

定測試抗體之 IC_{50} 值。資料展示於**表 16** 中。

表 16：抗體針對在 THP-1 細胞表面上表現之 CD39 的效能。

抗 CD39 抗體	**IC_{50}（nM）**	**最大抑制（%）**
ch19_IGG4.P	0.75	75%
ch31_IGG4.P	0.14	86%
hu31.3_IGG4.P	0.080	79%
hu31.4_IGG4.P	0.095	73%
hu31.4_IGG1.AA	0.53	62%
ch39_IGG4.P	0.11	67%
hu39.1_IGG4.P	0.077	78%
hu39.4_IGG4.P	0.064	76%
hu39.5_IGG4.P	0.062	83%
hu39.6_IGG4.P	0.058	79%
hu39.7_IGG4.P	0.071	77%
hu39.5_IGG1.AA	0.075	55%

【0292】 **經純化之單核球 CD39 抑制**：另外使用初級人類單核球評估效能。在實驗當天，將兩個具有先前冷凍之 $CD14^+$正選之人類單核球（供體 1003773）細胞之小瓶解凍，且將細胞再懸浮於 10 ml 之由 20 mM HEPES（pH 7.4）、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.3 mM $CaCl_2$、4.2 mM $NaHCO_3$ 及 0.1%葡萄糖組成之分析緩衝液中。在分析緩衝液中製備測試抗體之 14 點 1:3 主連續稀釋液以跨越 200 nM 至 0.13 pM 之最終濃度範圍。將分析緩衝液中 5 倍最終濃度之二十微升測試抗體添加至 96 孔圓底聚丙烯盤之各孔中。將四十微升人類單核球細胞添加至各孔中且將盤在 37℃下再培育 60 分鐘，隨後添加 40 μL 之於分析緩衝液中的 50 μM 或 1000 μM ATP。最終分析條件包含 20,000 個細胞/孔及 20 μM 或 400 μM ATP 受質。在 37℃及 5% CO_2 下再培育 60 分鐘之後，將盤以 225×g 離心 10 分鐘。將十五微升上清液轉移至 96 孔分析盤（Corning 目錄號 3912）中且使用 AMP-Glo 試劑套組（Promega，目錄號 5012）根據製造方案量測反應中產生之 AMP 之量。在轉移及添加 AMP-Glo 試劑之前，用分析緩衝液將來自反應盤之具有 400 μM ATP 受質之上清液以 1:8 倍稀釋。評估在 CD39 抑制之後產生的 AMP 之量作為所產生之發光之函數且使用裝配有發光濾光片之 Envision 2102 多

標記讀取器定量。CD39 酶活性評估為與 AMP 含量相關。基於分析緩衝液（最大活性，0%抑制）及無細胞對照孔（基線活性，100%抑制）計算各測試孔中之最大活性百分比。由使用標準四參數擬合方程擬合之劑量反應曲線確定測試抗體之 IC_{50} 值。資料展示於**表 17** 及**表 18** 及**圖 2** 中。

表 17：抗體在 20 μM ATP 存在下針對人類單核球表面上所表現之 CD39 的效能。

抗 CD39 抗體	IC_{50}（nM）	最大抑制（%）
hu31.3_IGG4.P	0.42	74%
hu31.4_IGG4.P	0.59	74%
hu39.1_IGG4.P	0.15	74%
hu39.4_IGG4.P	0.13	71%
hu39.5_IGG4.P	0.15	72%
hu39.6_IGG4.P	0.21	68%
hu39.7_IGG4.P	0.20	70%
hu39.5_IGG1.AA	0.10	69%
hu31.4_IGG1.AA	1.0	69%
huBMK2_IGG1.AEASS	2.7	74%

表 18：抗體在 400 μM ATP 存在下針對人類單核球表面上所表現之 CD39 的效能。

抗 CD39 抗體	IC_{50}（nM）	最大抑制（%）
hu31.2_IGG4.P	0.87	71%
hu39.1_IGG4.P	0.33	76%
hu39.2_IGG4.P	0.14	80%
hu39.4_IGG4.P	0.45	73%
hu39.5_IGG4.P	0.20	60%
hu39.6_IGG4.P	0.38	73%
hu39.7_IGG4.P	0.39	70%
hu39.5_IGG1.AA	0.083	62%
hu31.4_IGG1.AA	0.70	63%
huBMK2_IGG1.AEASS	1.40	62%

【0293】 總體而言，抗體 19、31、39 之變異體展示對可溶性及表面人類 CD39 酶活性之強力抑制。重要的是，效能在高 ATP 存在下維持。

實例 6：CD39 抑制之免疫刺激性作用

【0294】 為了評估實例 1-3 中所產生之抗 CD39 抗體的效果，活體外評估

在骨髓細胞表面處抑制 CD39 酶活性之下游功能結果。

【0295】 **巨噬細胞 IL-1β/IL-18 釋放分析：**NLRP3 炎性體為多蛋白、胞溶質複合物，其一旦寡聚，允許凋亡蛋白酶原-1 蛋白裂解及活化成凋亡蛋白酶-1。凋亡蛋白酶-1 接著經由其非活性前異構體（前 IL-1β 及前 IL-18）裂解成其活性及分泌形式而促進 IL-1β 及 IL-18 成熟。此等細胞介素參與先天性免疫反應，從而產生廣義促炎性環境。

【0296】 藉由量測成熟 IL-1β 及 IL-18 之分泌測試抗 CD39 抗體活化巨噬細胞上之 NLRP3 炎性體的能力。分析之示意圖展示於**圖 3** 中。在第 0 天，將預先分離之經正選之 $CD14^+$單核球（參見實例 4）解凍且以每 10 cm 盤（Thermo Scientific Nunclon Delta Surface，目錄號 150464）約 15×10^6 個 $CD14^+$單核球之密度培養於具有 10%加熱不活化 FBS、1% Glutamax、1%青黴素/鏈黴素及 50 ng/mL 重組人類 M-CSF（R&D，目錄號 216MCC/CF）之 RPMI 培養基中。在第 5 天，洗掉非黏附細胞且藉由刮擦收集黏附巨噬細胞且在 24 孔盤中以 0.125×10^6 個細胞/孔之密度塗鋪。接著培育細胞隔夜以使得黏附。第二天，將細胞用 1 ng/mL LPS（InvivoGen，目錄號 tlrl-peklps）處理，之後用 10 或 100 nM 之測試抗體或 IgG 對照處理且在 37℃、5% CO_2 下培育 3 小時。將細胞接著用 500 μM ATP（Life Technologies，目錄號 R0441）處理且在 37℃、5% CO_2 下再培育 2-4 小時。收集上清液且藉由 CBA（BD，目錄號 558279）或 ELISA（R&D，目錄號 QK201）根據製造商說明書分析 IL-1β 含量。藉由 ELISA（R&D，目錄號 DL180）根據製造商說明書分析上清液中之 IL-18 含量。實驗以每供體技術性一式四份地進行，求平均值，且接著針對各供體相對於同型對照正規化。如**圖 4** 中所示，ch39_IGG4.P、hu39.1_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA 及 hu31.4_IGG1.AA 相對於同型對照自活體外衍生之巨噬細胞之 IL-1β 及 IL-18 釋放增加。

【0297】 **單核球衍生之樹突狀細胞分析：**亦測試抗體在 ATP 存在下使單核

球衍生之樹突狀細胞（moDC）成熟之能力。在第0天，將正選之單核球再懸浮於補充有 10%加熱不活化 FBS、1% Glutamax、1%青黴素/鏈黴素、100 ng/mL 重組人類 GM-CSF（R&D，目錄號 215-GM/CF）及 100 ng /mL IL-4（Peprotech，目錄號 200-04）之 RPMI 中，且以 4×10^6 個細胞/孔接種於 6 孔盤（Falcon，目錄號 353046）中。在第 6 天，收集 moDC 且以 0.5×10^6 個細胞/孔接種於 24 孔 Upcell 盤（Thermo Fisher，目錄號 174899）中且在 37℃、5% CO_2 下用 10 μg/mL 同型對照或抗 CD39 抗體處理 1 小時，之後在 37℃、5% CO_2 下用 0 μM 或 300 μM ATP 處理 18 小時。第 7 天，將 moDC 轉移至聚丙烯 V 底 96 孔盤中進行染色。將所有孔再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中且在室溫下於暗處培育 15 分鐘。在用 DPBS 洗滌一次之後，將細胞在 4℃下用以下抗體[1 μg/測試 CD83 PE-Cy7（BD，目錄號 561132）、1 μg/測試 CD86 BV605（BD，目錄號 562999）、0.8 μg/測試 CD14 FITC（Invitrogen，目錄號 11-0149-42）]或相應同種對照[PE-Cy7 小鼠 IgG1 κ（BD，目錄號 565573）、BV605 小鼠 IgG1 κ（BD，目錄號 562652）、FITC 小鼠 IgG1 κ（eBiosciences，目錄號 11-4714-41）]染色 30 分鐘。樹突狀細胞成熟標記 CD83 及 CD86 之表面水平應隨樹突狀細胞成熟而增加，而 CD14（單核球標記）應減少。在 DPBS 中洗滌一次之後，將細胞在室溫下用 50 μL IC 固定緩衝液（Invitrogen，目錄號 00-8222-49）固定 20 分鐘。將細胞接著洗滌且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。對於 CD83 及 CD14，針對 0 μM ATP 條件下之各供體，將親本閘（parent gate）之百分比設定於同型對照上（總事件之<5%）。對於 CD86，在經對照處理之條件下，與同型對照相比，細胞之>90%為陽性的，因此實際上，報告活的單細胞群體之螢光團螢光強度的幾何平均值。

【0298】 如**圖 5A** 及**圖 5B** 中所示，如藉由樹突狀細胞成熟標記 CD83 及

CD86 增加所發現，ATP 使 moDC 成熟。藉由添加抗 CD39 抗體而非同型對照來抑制 CD39 酶活性增強了成熟作用，從而進一步增加表現 CD83 之細胞的百分比及每個細胞 CD86 之表面量。在 ATP 存在下添加抗 CD39 後，表現單核球標記 CD14 之細胞的百分比亦降低（**圖 5C**）。除 hu39.6_IGG4.P 之外，對 CD83、CD86 及 CD14 之效應為 ATP 依賴性效應。

【0299】 總體而言，以上資料表明本發明抗體對人類 CD39 之酶抑制對不同活體外骨髓群體具有免疫刺激作用。

實例 7：藉由競爭流動之抗體表徵

【0300】 此實例描述競爭流動分析，其適用於判定兩種抗體（測試抗體及參考抗體）是否競爭結合於細胞表面上所表現之人類 CD39。可修改測試抗體、參考抗體及細胞類型之選擇。

【0301】 使用 Alexa Fluor 647 Conjugation Kit - Lightning-Link（Abcam，目錄號 ab269823）使抗體 hu39.1_IGG4.P 及抗體 IGG4.P、IgG4（S228P）同型對照（CrownVivo）直接與 Alexa Fluor 647（「AF647」）結合。結合之抗體在此實例中稱為「hu39.1_IGG4.P-AF647」及「IGG4.P-AF647」。使用人類多發性骨髓瘤表現 CD39 之細胞株 MOLP-8 進行結合之驗證。在分析當天，將冷凍 MOLP-8 細胞解凍、沖洗且再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中且在室溫下在暗處培育 15 分鐘。在聚丙烯 v 底 96 孔盤中，以 0.2×10^6 個細胞/孔塗鋪細胞。藉由在 DPBS 中進行 3 倍連續稀釋製備 11 點劑量反應曲線，其中各抗體之濃度範圍為 833-0.0141 nM。第十二點僅含有 DPBS 且無抗體。將來自劑量反應之經稀釋抗體以 1:1 比率添加至經接種細胞中且在 4℃下培育 30 分鐘。將細胞接著洗滌三次且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。獲得活的單細胞群體之 AF647 之平均螢光強度。使用 GraphPad Prism

軟體中之標準 4 參數非線性回歸分析計算 EC_{50} 及 EC_{95} 值。

【0302】抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647 接著用作與未標記之測試抗體（hu31.1_IGG1.AA、hu39.1_IGG4.P、hu39.5_IGG1.AA、IGG1.AA 同型對照及 IGG4.P 同型對照（CrownVivo））之競爭流動分析中之參考抗體。在分析當天，將冷凍 MOLP-8 細胞解凍、沖洗且再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中且在室溫下在暗處培育 15 分鐘。藉由在 DPBS 中進行 3 倍連續稀釋製備 11 點劑量反應曲線，其中各測試抗體之濃度範圍為 833-0.0141 nM。第十二點僅含有 DPBS 且無抗體。將 12.5 µL 添加至 96 孔染色盤之各孔中。將濃度為 93.7 nM 之 12.5 µL 參考抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647 添加至各孔中且平緩地混合三次。將細胞以 0.2×10^6 個細胞/孔塗鋪且在 4℃下培育 60 分鐘。將細胞接著洗滌三次且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。獲得活的單細胞群體之 AF647 之平均螢光強度。使用 GraphPad Prism 軟體中之標準 4 參數非線性回歸分析計算 EC_{50}。使用下式計算最大競爭（%）：最大競爭 = 1-(在測試抗體之最高濃度下之 MFI/在僅 hu39.1_IGG4.P-AF647 之匹配濃度下之 MFI)。僅使用單一濃度之參考抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647。

【0303】如**圖 6** 及**表 19** 中所示，測試抗體 hu39.5_IGG1.AA 與參考抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647 以 93%之最大競爭來競爭。對於 hu39.1_IGG4（未經標記之參考抗體）觀測到類似競爭程度。相比之下，在測試抗體 hu31.4_IGG1.AA 抗體與參考抗體 hu39.1_IGG4.P-AF647 之間未觀測到競爭。此等資料表明抗體 31 及 39 以及其變異體結合至不同的非重疊抗原決定基。

表 19：用於 CD39 結合之抗體競爭。

測試抗體	**最小 MFI**	**最高濃度下之 MFI**	**最大競爭**	**EC_{50}（nM）**
hu31.4_IGG1.AA	7578	9591	-22%	

hu39.5_IGG1.AA	528	528	93%	14
未經標記之 hu39.1_IGG4.P	511	511	93%	13
僅 hu39.1_IGG4.P-AF647		7849		

實例 8：異種移植模型中之功效

【0304】 如實例 1 及實例 2 中所描述產生之抗 CD39 抗體結合人類而非鼠類 CD39。因此，為了評定活體內功效，可使用異種移植小鼠模型。將五十萬至一千萬個表現人類 CD39 之人類癌細胞皮下注射或原位注射至免疫功能不全小鼠（諸如 SCID 或裸小鼠）中，且監測腫瘤生長。抗 CD39 抗體可結合且抑制若干人類癌細胞株（包括但不限於 MOLP-8 骨髓瘤（**圖 7**）、THP-1 白血病（**表 16**）、SK-MEL-5 黑色素瘤（**表 15**）及 OAW42 卵巢癌細胞）上之 CD39 活性。當腫瘤小於 150 mm^3 時，小鼠經腹膜內（i.p.）用 0.1-30 mg/kg 之本發明抗 CD39 抗體或同型對照 BIW×4 處理，或直至腫瘤體積達到 2,000 mm^3。與經同型對照處理之小鼠相比，用本發明之抗 CD39 抗體處理表現人類 CD39 之 MOLP-8 腫瘤引起腫瘤生長抑制。在用本發明之抗 CD39 抗體處理表現人類 CD39 之其他腫瘤類型之後，亦預期與經同型對照處理之小鼠相比之腫瘤生長抑制。

實例 9：人類 CD39 基因嵌入模型中之功效

【0305】 為了在免疫勝任型鼠類模型中評估本發明之抗 CD39 抗體，可在人類 CD39 基因嵌入（hCD39KI）小鼠模型中測試抗體，其中完全免疫勝任型 C57BL/6 或 BALB/c 小鼠表現人類 CD39 且不表現鼠類 CD39（**圖 9**）。在此小鼠模型中，人類 CD39 之表現與野生型小鼠中鼠類 CD39 之表現相似。此小鼠模型允許活體內測試，其中抗 CD39 抑制可對諸如基質細胞、血管及免疫細胞之宿主細胞起作用。小鼠皮下或原位接種鼠類野生型或經工程改造之腫瘤細胞株，包括但不限於 MCA-205 纖維肉瘤、B16-F10 黑色素瘤、MC38 大腸腺癌、ID8 卵巢癌、4T1 乳癌或 CT-26 大腸癌瘤細胞。注射五十萬至一千萬個鼠類癌細胞且監測腫瘤生長。當腫瘤小於 150 mm^3 時，小鼠經腹膜內（i.p.）用 0.1 - 30

mg/kg ch39_mIGG2A.AAG 或同型對照 BIWx4 處理，或直至腫瘤體積達到 2,000 mm^3。與經同型對照處理之小鼠相比，用抗 CD39 作為單一藥劑或與一種或多種額外療法（例如 ICD 誘導劑、免疫療法等）組合處理腫瘤將引起腫瘤生長抑制。

【0306】 在一個實驗中，C57BL/6 hCD39KI 小鼠在第 0 天接種 1 百萬個 MC38 細胞。當腫瘤達到 80 mm^3 時，小鼠經腹膜內（i.p.）給藥 20 mg/kg 抗 CD39 或同型對照抗體（媒劑：PBS）之負載劑量，且接著隨後以 2 次/週（BIW）給藥 10 mg/kg 抗 CD39 或同型對照抗體。各組由 11-12 隻小鼠組成。在此等實驗中，抗 CD39 抗體係指 ch39_mIGG2A.AAG。在抗 CD39 或同型對照負載劑量之後當天開始奧沙利鉑（OXA）處理，5 mg/kg i.p.（媒劑：生理食鹽水），且以 1 次/週給藥。在類似設計之實驗中，BALB/c hCD39KI 小鼠在第 0 天接種 4T1 細胞且如針對 MC38 模型所描述經 OXA 或抗 CD39 抗體處理。來自此等實驗之結果描述於以下段落中。

【0307】 抗 CD39 展示 hCD39KI 模型中之功效。為了評估抗 CD39 處理之有效性，評估腫瘤體積、瘤內及周邊 CD39 酶活性以及 CD39 表現。

【0308】 腫瘤體積及體重大致一週兩次（BIW）量測且分別示於**圖 10A 及圖 10B** 中，其中點表示各組小鼠之相應量度之平均值且誤差條表示標準誤差（SEM）。使用混合效應模型與多重比較來計算顯著性。如**圖 10A** 中所示，與僅用單一藥劑處理相比，用抗 CD39 及奧沙利鉑處理為統計學上顯著的（$p = 0.0217$）（對於同型+ OXA 相對於抗 CD39 + OXA，$p = 0.0372$，且對於抗 CD39 +生理食鹽水相對於抗 CD39 + OXA，$p = 0.0217$）。在實驗過程中體重穩定，表明抗 CD39 處理具有良好耐受性（**圖 10B**）。

【0309】 在研究結束時，來自 C57BL/6 hCD39KI MC38 小鼠之腫瘤及脾臟藉由免疫組織化學（IHC）另外分析人類 CD39 表現且藉由酶組織化學（EHC）

分析抗 CD39 抗體酶阻斷活性的證據。簡言之，將冷凍的 OCT 包埋之腫瘤或脾臟樣品以 4 um 厚度切片，安裝在帶正電荷之顯微鏡載片上，風乾 15 分鐘，接著置放於 4%多聚甲醛（PFA）固定劑中 20 min。在固定之後，在 Tris 緩衝生理食鹽水中洗滌載片，且在自動化 Leica Bond Rx 平台上進行 IHC，開始於阻斷內源性過氧化物酶，之後與兔抗 CD39 mAb（Abcam，EPR20627）一起培育，且用抗兔 HRP 聚合物系統，之後以二胺基聯苯胺（DAB）棕色色素原、蘇木精核複染偵測，且接著脫水並安裝。對於 EHC 分析，在 4% PFA 中固定 5 分鐘後，將切片在 Tris 順丁烯二酸鹽緩衝液中洗滌且在室溫下在 50 mM Tris 順丁烯二酸鹽、250 mM 蔗糖及 2 mM $MgCl_2$ 之溶液中培育 30 分鐘。接著將該等切片在 37 ℃下在含有 1 mM ATP、2.5 mM 左旋咪唑（levamisole）、2 mM 硝酸鉛、0.25 mM 蔗糖及 5 mM $MnCl_2$ 之 100 mM Tris 順丁烯二酸鹽之溶液中培育 2 小時。左旋咪唑用於抑制組織非特異性鹼性磷酸酶（TNAP）活性；亦可使用其他抑制劑。接著將該等切片在 1%硫化銨溶液中顯影 5 min，洗滌，用蘇木精複染，脫水且安裝。代表性影像示於**圖 11-14** 中（腫瘤，**圖 11-12**；脾臟，**圖 13-14**）。在經同型處理之腫瘤（**圖 11** A 圖及**圖 12** A 圖，分別為低倍及高倍放大率）及經抗 CD39 處理之腫瘤（**圖 11** C 圖及**圖 11** C 圖，分別為低倍及高倍放大率）中均偵測到人類 CD39 表現，位於血管內皮、浸潤性免疫細胞及腫瘤微環境之基質組分。在經同型處理之脾臟（**圖 13** A 圖及**圖 14** A 圖，分別為低倍及高倍放大率）及經抗 CD39 處理之脾臟（**圖 13** C 圖及**圖 14** C 圖，分別為低倍及高倍放大率）中均觀測到人類 CD39 表現量，位於紅髓且以較小程度位於白髓中。在用同型活體內處理之腫瘤及脾臟中，藉由酶組織化學方法觀測到磷酸鉛沈積（腫瘤-**圖 11** B 圖及**圖 12** B 圖，分別為低倍及高倍放大率；脾臟，**圖 13** B 圖及**圖 14** B 圖，分別為低倍及高倍放大率）。在用抗 CD39 抗體活體內處理之腫瘤及脾臟中，藉由酶組織化學方法未觀測到磷酸鉛沈積，此指示酶活性已經阻斷（腫瘤-

圖 11 D 圖及**圖 12** D 圖，分別為低倍及高倍放大率；脾臟，**圖 13** D 圖及**圖 14** D 圖，分別為低倍及高倍放大率）。

【0310】 亦離體評估瘤內及周邊 CD39 酶活性。在研究完成後，將在處死 C57BL/6 hCD39KI MC38 及 BALB/c hCD39KI 4T1 小鼠之後獲得之腫瘤樣品置放於 RPMI + 20 % FBS + 250 μg/ml 膠原蛋白酶 D（Millipore Sigma，目錄號 11088858001）+ 100 KU/ml DNAse 1（Millipore Sigma，目錄號 D5025-150KU）中且使用 gentleMACS™ Octo 解離劑進行酶消化以獲得單細胞懸浮液。接著將細胞以 2.5×10^4 個細胞/孔接種於 96 孔盤中且用 100 nM 之 hu39.5_IGG1.AA 或 IgG1 Fc 靜默同型對照抗體（Absolute Antibody，目錄號 Ab00178-10.3）處理且在 37℃、5% CO_2 下培育 1 小時。將細胞接著用 20 μM ATP 處理且在 37℃、5% CO_2 下再培育 30 分鐘。在培育期結束時，使 96 孔盤以 1000 rpm 旋轉 3 分鐘且收集上清液。接著將 2X Kinase-Glo® Plus（Promega，目錄號 V3771）添加至上清液中。接著藉由使用 Flexstation® 3 微量盤讀取器偵測發光來量測上清液中之 ATP 含量。資料以相對發光單位（RLU）形式呈現。經離體 hu39.5_IGG1.AA 及同型處理之組中之 RLU 之間無差異表明活體內處理之完全酶活性抑制。抗 CD39 處理抑制腫瘤中之酶活性（**圖 15A** 及**圖 15B**）。

【0311】 為分析周邊 CD39 酶活性，自 hCD39KI 小鼠之末端血液樣品分離周邊白血細胞（WBC）且如針對腫瘤細胞懸浮液一般所描述進行分析。簡言之，將全血樣品與 1X Pharm Lyse 紅血細胞溶解溶液（BD Biosciences，目錄號 555899）混合。接著在用 1X PBS 溶液洗滌之後收集 WBC 集結粒且儲存於 BamBanker 細胞冷凍培養基（Bulldog Bio，目錄號 BB01）中。為了進行酶抑制分析，將樣品解凍且接著將細胞以 2.5×10^4 個細胞/孔塗鋪於 96 孔盤中。將各樣品在室溫下用以下兩種處理條件培育 1 小時：100 nM 之 hu39.5_IGG1.AA 或 IgG1 Fc 靜默同型對照抗體（Absolute Antibody，目錄號 Ab00178-10.3）。將所有

孔接著用 20 μM ATP 處理且在室溫下培育 2 小時。在培育期結束時，以 1000 rpm 使 96 孔盤旋轉 3 分鐘且收集上清液。接著將 2X Kinase-Glo® Plus（Promega，目錄號 V3771）添加至上清液中。接著藉由使用 Flexstation® 3 微量盤讀取器偵測發光來量測上清液中之 ATP 含量。資料以相對發光單位（RLU）形式呈現。經離體 hu39.5_IGG1.AA 及同型處理之組中之 RLU 之間無差異表明活體內處理之完全酶活性抑制。抗 CD39 處理抑制攜帶 4T1 腫瘤之小鼠之周邊中之酶活性（**圖 15C**）。

【0312】在 hCD39KI 小鼠之周邊免疫群中藉由抗 CD39 處理，細胞表面 CD39 減少，及完全或接近完全的覆蓋度。藉由流式細胞測量術評定來自 C57BL/6 hCD39KI MC38 小鼠之末端出血之全血樣品以評估目標覆蓋度及表現 CD39 之周邊免疫細胞類型上的 CD39 表現變化，該等周邊免疫細胞類型包括單核球（$CD3^-CD19^-CD11b^+Ly6c^{++}$）、顆粒球（$CD3^-CD19^-CD11b^+Ly6c^+$）、T 細胞（$CD3^+CD19^-$）、B 細胞（$CD3^-CD19^+$）及其他譜系陰性（$Lin^-$）淋巴球。使用 hu39.5_IGG1.AA-AF647（一種與 ch39_mIGG2A.AAG 競爭性結合之試劑）測定目標接合。使用 Abcam AF647 Lightning Link 結合套組使 hu39.5_IGG1.AA 與 AF647 結合。將來自每個處理組 5-6 隻小鼠之全血樣品用細胞外抗體之混合液染色，該等細胞外抗體包括：CD39 hu39.5_IGG1.AA-AF647（與抗 CD39 競爭）、CD39 A1 PE（不與抗 CD39 競爭）、CD3 17A2 PerCP-Cy5.5、CD11b M1/70 FITC、CD19 6D5 BV421 及 Ly6c HK1.4 PE-Cy7。將抗體於暗處在冰上在全血中培育 30 分鐘，接著使用 1X BD FACSLysing 溶液於暗處在冰上固定/裂解樣品 20 分鐘。將樣品接著以 400×g 離心 5 分鐘且在 1X PBS 緩衝液中洗滌一次，再懸浮於 1% 多聚甲醛溶液中，且經由 20 μm 濾器過濾，隨後獲取資料。將樣品在 BD FACSCanto Special Order 細胞計數器上運作且使用 FlowJo 及 Prism 軟體進行分析。在用同型抗體處理之所有動物中之細胞類型中藉由競爭性殖株

hu39.5_IGG1.AA-AF647（藉由 hu39.5_IGG1.AA-AF647 信號相對於其同型對照 IgG1.FcS-AF647 之 MFI 量測）偵測未結合之 CD39。在用抗 CD39 處理之動物中之所有表現 CD39(A1)之細胞上觀測到 hu39.5_IGG1.AA-AF647 之顯著競爭性結合，此指示完全或接近完全的目標覆蓋度（**圖 16**，下部圖）。藉由非競爭性 CD39 抗體（殖株 A1 PE）偵測總 CD39 表面蛋白質。在用抗 CD39 處理之小鼠的多種周邊免疫細胞類型中觀測到表面 CD39 蛋白質之減少（**圖 16**，上部圖）。

【0313】細胞表面 CD39 在 hCD39KI 小鼠之腫瘤引流淋巴結中隨著抗 CD39 處理而減少。亦在上文所描述之 C57BL/6 hCD39KI MC38 小鼠研究結束時收集腫瘤引流淋巴結（TLDN）（右側腹股溝淋巴結）。將淋巴結在 37℃水浴中在含有 0.6 mg/mL 膠原蛋白酶 P（Roche，目錄號 11213865001）、2.4 mg/mL 分散酶 II（Sigma，目錄號 D4693）及 0.3 mg/mL DNAse I（Thermo Scientific，目錄號 J62229MB）之 RPMI 1640（Gibco，目錄號 11875119）中在平緩攪拌下解離 30 分鐘。對解離之淋巴結計數且將 2×10^5 個細胞/孔塗鋪於 96 孔聚丙烯 V 底盤中。將細胞在 PBS（Gibco，目錄號 14190-144）中洗滌且於暗處再懸浮於含有 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 Near IR 螢光反應性染料（Invitrogen，目錄號 L34976A）之 PBS 溶液中持續 15 分鐘。在培育之後，將細胞用抗體混合液（表 20）染色且在 4℃下培育 30 分鐘。在培育之後，將細胞粒化，移除上清液且添加 100 μL 固定緩衝液（eBioscience，目錄號 00-8222-49）持續 1 小時。將細胞洗滌，再懸浮於 200 μL PBS 中，且用 40 μm 過濾板（Fisher Scientific，目錄號 NC0726512）過濾，隨後在 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀上進行獲取且使用 FlowJo™ v10.8 軟體（BD Life Sciences）分析以定義免疫亞群。所定義之免疫亞群上的人類 CD39、小鼠 CD73 及小鼠 P2X7 表現示於**圖 17A** 及**圖 17B** 中。抗 CD39 抗體 ch39_mIGG2A.AAG 作為單一藥劑或與奧沙利鉑處理組合不導致接種 MC38 腫瘤細胞之 hCD39KI 小鼠之腫瘤引流淋巴結中的

免疫亞群百分比發生顯著變化（**圖 17C**）。儘管免疫群沒有發生變化，但抗 CD39 處理使得由腫瘤引流淋巴結鑑別之幾乎所有免疫亞群之表面上的人類 CD39 顯著減少（**圖 17D**）。代表性直方圖示於**圖 17E** 中。

表 20.流式細胞測量術染色資訊

製造商	目錄號	螢光染料	標記	殖株
ThermoFisher	11-4801-82	FITC	F4/80	BM8
ThermoFisher	12-5971-83	PE	CD49b	DX5
Biolegend	328218	PerCPCy5.5	hCD39	A1
Biolegend	400149	PerCPCy5.5	IgG1，κ 同型對照	MOPC-21
Biolegend	148708	PECy7	P2X7	1F11
Biolegend	400617	PECy7	IgG2b，κ 同型對照	RTK4530
ThermoFisher	L34975	APCCy7	LD-NIR	n/a
Biolegend	127217	BV421	CD73	TY/11.8
Biolegend	400429	BV421	IgG1，κ 同型對照	RTK2071
BD	744178	BV510	CD11c	N418
BD	563005	BV605	Ly6g	1A8-Ly6g
Biolegend	128049	BV650	Ly6c	HK1.4
Biolegend	115555	BV711	CD19	6D5
Biolegend	100750	BV785	CD8	53-6.7
BD	563553	BUV396	CD11b	M1/70
BD	612843	BUV737	CD4	RM4.5
BD	748370	BUV805	CD45	30-F11

【0314】 抗 CD39 處理不改變周邊細胞介素含量。將攜帶 MC38 腫瘤之小鼠的末端出血收集至 BD Vacutainer®肝素管（BD Biosciences，目錄號 367871）中，以 2000×g 離心 15 分鐘，且收集上清液血漿樣品。使用 MSD 遵循製造商說明書，分析血漿樣品中之細胞介素含量。在抗 CD39 處理之小鼠中未觀測到周邊細胞介素含量之升高。資料呈現為平均值±SEM，其中每個處理組總共 11-12 隻小鼠（**圖 18**）。使用 ANOVA 藉由杜凱氏多重比較檢定進行統計分析。

實例 10：抗 CD39 抗體與免疫原性細胞死亡（ICD）誘導療法之組合的用途

【0315】 化學治療劑之 ICD 誘導潛力在抗 CD39 抗體不存在或存在下進行表徵。此研究使用以下三個度量標準來量測 ICD 誘導潛力：（1）細胞毒性，（2）細胞外 HMGB1 釋放及（3）細胞外 ATP 釋放。

【0316】為了評估奧沙利鉑處理後之細胞 ATP 釋放，將鼠類大腸癌瘤細胞株 CT26 及 MC38 以及人類黑色素瘤細胞株 SK-MEL-5 解凍、沖洗且再懸浮於其各別培養基中。用於 CT26 及 MC38 之培養基為 RPMI + 10% FBS + 1% glutamax + 1%青黴素-鏈黴素+ 1%丙酮酸鈉。用於 SK-MEL-5 之培養基為 EMEM + 10% FBS + 1% glutamax + 1%青黴素-鏈黴素+ 1%丙酮酸鈉。將細胞以 2.5×10^4 個細胞/孔接種於 96 孔盤中且在 37℃、5% CO_2 下培育隔夜。第二天，用媒劑（PBS）、100 μM 或 250 μM 奧沙利鉑處理細胞。使 SK-MEL-5 細胞接受 100 nM hu39.5_IGG1.AA 或 IgG1 Fc 靜默同型對照抗體（Absolute Antibody，目錄號 Ab00178-10.3）之額外處理。為了測定細胞存活率，將細胞與處理劑一起在 37℃，5% CO_2 下培育 24 小時。在培育期結束時，使用基於發光之 Cell Titer Glo 2.0 分析（Promega，目錄號 G9242）測定存活率。資料呈現為相對於未經處理之媒劑對照組正規化之存活率（**圖 19A**）。為了測定 HMGB1 釋放，將細胞與處理劑一起在 37℃，5% CO_2 下培育 24 小時。在培育期結束時，以 400×g 使盤離心 5 分鐘且收集上清液。接著使用 Lumit HMGB1 套組（Promega，目錄號 CS3030B01）遵循製造商說明書，測定培養物上清液中之 HMGB1 含量（**圖 19B**）。為了檢驗 ATP 釋放，接著將細胞與處理劑一起在 37℃、5% CO_2 下培育 8 小時。在培育期結束時，將 4×RealTime-Glo™細胞外 ATP 分析（Promega 目錄號 GA5010）添加至細胞中。藉由使用 Flexstation® 3 微量盤讀取器，在 6 小時之時段內以 15 分鐘時間間隔偵測發光，來以動力學方式量測細胞外 ATP。所有三種細胞株均展示在用 250 μM 奧沙利鉑處理後之 ATP 釋放（**圖 19C**）。在 SK-MEL-5 細胞中，hu39.5_IGG1.AA 處理導致與經同型對照處理之細胞相比更大的細胞外 ATP 積聚（**圖 19C**）。

【0317】額外化學治療劑之 ICD 誘導潛力在人類黑色素瘤細胞株 SK-MEL-5 上進行表徵。將細胞解凍、沖洗且再懸浮於 EMEM + 10% FBS + 1% glutamax

+ 1%青黴素-鏈黴素+ 1%丙酮酸鈉之培養基中。將細胞以 2.5×10^4 個細胞/孔接種於 96 孔盤中且在 37℃、5% CO_2 下培育隔夜。第二天，將細胞用化學治療劑阿黴素（媒劑：DMSO）、伊立替康（媒劑：DMSO）、吉西他濱（媒劑：PBS）及順鉑（媒劑：PBS）以指定濃度處理且在 37℃、5% CO_2 下培育 48 小時。（1）為了評估細胞毒性，在培育期結束時，使用基於發光之 Cell Titer Glo 2.0 分析（Promega，目錄號 G9242）測定細胞存活率。資料呈現為相對於未經處理之媒劑對照組正規化之存活率（**圖 20A**）。（2）為了量測 HMGB1 釋放，在培育期結束時，以 400×g 使盤離心 5 分鐘且收集上清液。接著使用 Lumit HMGB1 套組（Promega，目錄號 CS3030B01）遵循製造商說明書，測定培養物上清液中之 HMGB1 含量（**圖 20B**）。（3）在添加或不添加 100 nM hu39.5_IGG1.AA 或 IgG1 Fc 靜默同型對照抗體（Absolute Antibody，目錄號 Ab00178-10.3）之情況下，用化學治療劑定量細胞外 ATP 釋放，且培育 8 小時或 32 小時。在培育期結束時，將 4×RealTime-Glo™細胞外 ATP 分析（Promega 目錄號 GA5010）添加至細胞中。接著藉由使用 Flexstation® 3 微量盤讀取器，在 10 小時之時段內以 15 分鐘時間間隔偵測發光，來以動力學方式量測細胞外 ATP 釋放。所有經化學療法處理之組展示 ATP 釋放相對於未處理細胞之增加。hu39.5_IGG1.AA 之添加產生較高細胞外 ATP 含量（**圖 20C**）。

實例 11：CD39 及 CD39 相關標記在人類細胞中之表徵

【0318】使用 CD39 全血（WB）受體佔有率（RO）流式細胞測量術分析以評估人類、食蟹獼猴及 hCD39KI 小鼠 WB 中之各種細胞類型上的 CD39 表現。hCD39KI RO 分析之說明描述於實例 9 中。藉由與針對 hCD39KI 小鼠樣品所描述相同之方法分析人類全血樣品，但併入用於單核球及 B 細胞之物種特異性細胞譜系標記。人類 CD39 WB RO 面板係由以下抗體組成：hu39.5_IGG1.AA-AF647（與抗 CD39 競爭）、抗 CD39 A1 PE（不與抗 CD39 競爭）、抗 CD14 61D3

FITC 及抗 CD19 H1B19 eFluor450。如**圖 21** 中所示，CD39 在周邊免疫細胞上之相對表現在人類與 C57BL/6 hCD39KI MC38 小鼠之間變化。雖然單核球在人類血液中所分析之細胞類型當中具有最高 CD39 表現量，但顆粒球在 hCD39KI 小鼠中具有最高 CD39 表現。B 細胞表現在物種之間變化最顯著。人類周邊 B 細胞表現極高含量之 CD39，而 hCD39KI 小鼠 B 細胞具有低至無 CD39 表現。

【0319】CD39 及 CD39 相關標記亦表徵於人類活體外分化之骨髓細胞，諸如 M0-、M1-、M2-極化巨噬細胞及單核球衍生之樹突狀細胞（moDC）中，以及來自 4 個健康供體之周邊血液之初級人類骨髓細胞，諸如 $CD14^+$單核球及骨髓樹突狀細胞（DC）子集中。為產生活體外分化之巨噬細胞，使正選之 $CD14^+$單核球再懸浮於補充有 10%加熱不活化 FBS、1% GlutaMax、1%青黴素/鏈黴素及 50 ng/mL 重組人類 M-CSF（R&D，目錄號 216-MCC/CF）之 RPMI 中，且以 4×10^6 個細胞/孔在 6 孔盤（Falcon，目錄號 353046）中以總計 2 mL 接種。在第 4 天，使細胞補充 2 mL 之含有 2×M-CSF 之新鮮 RPMI 補充培養基。在第 6 天，使用 100 ng/mL LPS（Invivogen，目錄號 tlr-peklps）及 20 ng/mL 重組人類 IFN-γ（Peprotech，目錄號 300-02）使細胞極化成 M1 巨噬細胞，同時用 20 ng/mL 重組人類 IL-4（Peprotech，目錄號 200-04）使 M2 巨噬細胞極化。M0 巨噬細胞未添加額外的細胞介素。為產生 moDC，使正選之 $CD14^+$單核球再懸浮於補充有 10%加熱不活化 FBS、1% GlutaMax、1%青黴素/鏈黴素以及 100 ng/mL 重組人類 GM-CSF（R&D，目錄號 215-GM/CF）及 100 ng /mL 重組人類 IL-4 之 RPMI 中，且以 4×10^6 個細胞/孔在 6 孔盤（Falcon，目錄號 353046）中以總計 2 mL 接種。在第 4 天，使細胞補充 2 mL 之含有 2×GM-CSF/IL-4 之新鮮 RPMI 補充培養基。在第 7 天，收集 M0-、M1-、M2-極化巨噬細胞及 moDC，計數且等分至 U 底 96 孔盤中以用於流式細胞測量術或至 1.5 mL 埃彭道夫管（Eppendorf tube）中以用於 RNA。亦將使用正向選擇套組分離之初級 $CD14^+$單

核球及使用負向選擇套組富集之骨髓 DC 等分至 U 底 96 孔盤中以用於流式細胞測量術，或至 1.5 mL 埃彭道夫管中以用於 RNA。

【0320】 進行流式細胞測量術品質控制染色以測定初級 $CD14^+$單核球分離之純度、初級骨髓樹突狀細胞（DC）富集之純度及細胞中由初級骨髓 DC 富集產生之 DC 亞群之分佈。單核球藉由 $CD14^+$表現定義。$CD14^+$單核球分離之純度為約 99%。來自四個人類供體之周邊血液的初級樹突狀細胞之富集展示 48.5%樹突狀細胞的富集群體，定義為 HLA-DR+ CD11c+及 pDC。富集 DC 係由 2.8%漿細胞樣 DC（pDC，定義為 HLA^-DR^+ $CD11c^{neg}$ $CD123^+$）、3.0%習知 DC1（cDC1，定義為 HLA^-DR^+ $CD11c^+$ $CD141^+$ $Clec9a^+$）、30.4%習知 DC2（cDC2，定義為 HLA^-DR^+ $CD11c^+$ $CD1c^+$ $CD141^{neg}$ $Clec9a^{neg}$）及 12.0%其他 DC（定義為 HLA^-DR^+ $CD11c^+$ $CD1c^{neg}$ $CD141^{neg}$ $Clec9a^{neg}$）構成。

【0321】 對於 CD39 及 CD73 之流式細胞測量術評估（**圖 22A** 及**圖 22B**），將 $CD14^+$單核球、經富集之骨髓 DC、M0、M1、M2 巨噬細胞以及 moDC 等分至 96 孔盤中且以 50 μL/孔再懸浮於 1:25 Fc 阻斷劑（BD，目錄號 564220）及 1:250 淺綠色活力染料（Invitrogen，目錄號 L34966A）於 DPBS 中，且在室溫下於暗處培育 15 分鐘。將細胞接著在 4℃下以 50 μL/孔用以下抗體[0.25 μg/測試之 CD39 PE-Cy7（eBiosciences，目錄號 25-0399-42）及 0.5 μg/測試之 CD73 BUV737（BD，目錄號 612812）或相應同型對照，小鼠 IgG1 PE-Cy7（BD，目錄號 557647）及小鼠 IgG1 BUV737（BD，目錄號 612758）]染色 30 分鐘。在 DPBS 中洗滌一次之後，將細胞在室溫下用 50 μL IC 固定緩衝液（Invitrogen，目錄號 00-8222-49）固定 20 分鐘。將細胞接著洗滌且再懸浮於 DPBS 中且使用 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀進行流式細胞測量術。$CD14^+$單核球、富集之骨髓 DC 亞型、M0、M1、M2 巨噬細胞以及 moDC 上 CD39 及 CD73 之陽性百分比係藉由與同型對照進行比較來評估。$CD14^+$單核球、全部活體外衍生之子

集（M0、M1、M2 巨噬細胞及 moDC）及初級富集 DC 子集 cDC1、cDC2 及其他 DC 均具有高 CD39 陽性百分比及低 CD73 陽性百分比（**圖 22A** 及**圖 22B**）。相對少數（15%）pDC 對 CD39 呈陽性。鑒於大部分細胞類型具有>90% CD39 陽性百分比，藉由觀察相較於同型對照之 CD39 染色強度進一步探索 CD39 表現量（**圖 22B**）。儘管在供體之間可變，但與初級 DC 相比，在 $CD14^+$單核球、活體外衍生之巨噬細胞、moDC 上之 CD39 表現較高。在初級 DC 中，cDC1 具有最高細胞表面 CD39 表現。

【0322】 藉由 qPCR 使用標準方法分析 *ENTPD1*（CD39）及 *NT5E*（CD73）基因表現（**圖 22C** 及**圖 22D**）。在所有細胞類型中，*ENTPD1* 基因表現量大於 *NT5E* 基因表現量。富集 DC 群具有最低 *ENTPD1* 相對表現及最高 *NT5E* 相對表現。

【0323】 為了評估此等人類骨髓子集中之較寬範圍之 CD39 相關基因表現，設計及利用定製 NanoString 面板。使用 Qiagen RNeasy 微型套組（目錄號 74106）遵循製造商說明書，分離來自骨髓細胞子集中之各者的 RNA。接著在 Nanodrop 上定量 RNA 且將 70 ng RNA 用於 NanoString。為使 RNA 雜交至定製 NanoString 碼集，將 70 μL 雜交緩衝液添加至報告子碼集且將 8 μL 添加至各樣品之 5 μL RNA。接著將兩微升捕獲探針集添加至各樣品中且在熱循環儀中在 65℃下培育 16 小時。接著將樣品用游離 RNase 水注滿至 30 μL 且裝載至 nCounter SPRINT 匣（NanoString，目錄號 SPRINT-CAR-1.0）之樣品裝載埠中。接著將該匣在 NanoString nCounter SPRINT 剖面儀上運行。對來自各樣品之資料運行品質控制度量，且將通過品質控制測試之樣品相對於包括於定製 NanoString 面板內之 3 個管家基因正規化以評估基因表現。

【0324】 **圖 22E** 中展示一熱圖，其示出使用定製 NanoString 面板對 CD39、腺苷及炎性體路徑基因之管家基因正規化表現進行不受監督的聚類。根據此分

析移除由低計數標記之低品質孔或異常對照探針。特定供體 ID 附接在細胞類型標籤末端處。最高樹枝狀圖中之虛水平線展示樣品分裂，但不影響聚類之不受監督的性質。CD39 在所有剖析之免疫群中表現。鑒於各細胞類型內此等路徑中之基因之一致表現，細胞類型形成不同簇。單核球、M1 巨噬細胞及富集之初級 DC 簇聚在一起，由 IL-1β、P2X7 及 A2AR 上之表現驅動。M0、M1 巨噬細胞及 moDC 形成具有較高 CD206、A2BR 及 P2Y11 表現之另一簇。

實例 12：P2Y11 拮抗作用降低 ATP 驅動之樹突狀細胞活化

【0325】檢驗 P2X1、P2X7 及 P2Y11 抑制劑對單核球衍生之樹突狀細胞（MoDC）之活化的影響。MoDC 係由如實例 11 中所描述用 GM-CSF 及 IL-4 培養之正選之人類單核球產生。在第 7 天，將 6 孔盤在冰上培育 5 分鐘且刮擦以分離及計數細胞。將細胞再懸浮於具有 GM-CSF 及 IL-4 之新鮮培養基中且將於 100 μL 中之 125,000 個細胞每孔塗鋪於 96 孔平底 Upcell 盤（Nunc，目錄號 174897）中。添加十微莫耳之各化合物[P2X1 抑制劑，NF023，Millipore Sigma，目錄號 104869-31-0；P2X7 抑制劑，A-740003，Millipore Sigma，目錄號 861393-28-4；P2Y11 抑制劑 NF340，APExBIO，目錄號 B7508；P2Y11 抑制劑 NF157，APExBIO 目錄號 B7060]或媒劑對照（0.1% DMSO），平緩地混合且在 37℃、5% CO_2 下培育 1 h。隨後，添加 0 或 300 μM ATP，平緩地混合，且在 37℃、5% CO_2 下培育 18 h。對於流式細胞測量術評估，將細胞自盤分離且轉移至 96 孔聚丙烯 V 底盤中。將細胞在 PBS（Gibco，目錄號 14190-144）中洗滌且再懸浮於含有 2% FBS、活力染料（LD-NIR，Invitrogen，目錄號 L34994）、Fc 阻斷劑及染色抗體[BV510 抗 CD80（BD Horizon，目錄號 563084）、PE-Cy7 抗 CD83（BD Horizon，目錄號 561132）及 BV605 抗 CD86（BD Horizon，目錄號 562999）]之 PBS 溶液中。將細胞在室溫下培育 60 min，洗掉染料，且將細胞用 BD Phosphoflow FIX 緩衝液 I（BD，目錄號 557870）固定且培育 15 min。移除

固定緩衝液，用 PBS 洗滌細胞且儲存在 4℃下直至在 BD LSR Fortessa X-20 細胞分析儀上進行獲取且用 FlowJo™ v10.8 軟體（BD Life Sciences）分析。

【0326】在各抑制劑組內，在 ATP 與非 ATP 處理組之間計算倍數變化以計算在 ATP 存在下各表面標記之誘導。接著將抑制劑處理組之誘導水平相對於 DMSO 處理組正規化。結果顯示 P2Y11 抑制劑藉由 ATP 抑制 CD86 誘導而非 CD80 或 CD83（**圖 23**）。

實例 13：實體腫瘤表現對由於 CD39 抑制而升高的 ATP 之反應機制

【0327】評估實體腫瘤子集中之 ATP 反應機制。簡言之，在所關注腫瘤類型中分析 TCGA RNA 表現且以每基因為基礎對表現進行正規化（**圖 24A**）。**圖 24B** 中之小提琴圖概述 TCGA 樣品子集當中以下基因（蛋白質）之正規化 log2 基因表現（y 軸）的核心機率密度（陰影區域之寬度表示位於此處之資料的比例）：*ENTPD1*（CD39）、*NT5E*（CD73）、*P2RX7*（P2X7）及 *P2RY11*（P2Y11）。沿著 x 軸，小提琴圖由特定 TCGA 亞型分組：食道癌（ESCA）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSC）、腎臟腎透明細胞癌（KIRC）、肺腺癌（LUAD）、肺鱗狀細胞癌（LUSC）、胰臟腺癌（PAAD）及胃腺癌（STAD）。**圖 24B** 中亦展示針對 TCGA 癌症亞型之相同子集使用基因集富集分析計算之骨髓基因標籤（*IL-6*、*CXCL2*、*CXCL2*、*CXCL3*、*CXCL8* 及 *PTGS2*）之路徑富集分數（y 軸）。使用此度量值，值> 0 指示上調且值< 0 指示下調。所有腫瘤均具有高水平之 CD39 及骨髓浸潤。所有腫瘤亦共有類似水平之 P2X7 及 P2Y11，指示其可對腫瘤微環境中升高之 ATP 作出反應。

所揭示實施例之實例

【0328】實施例 1：一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：（a）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 1（H1），與 SEQ ID NO: 11 具有至少 80%序列一致性的互

補決定區 2（H2）及與 SEQ ID NO: 12 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 3（H3）；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 1（L1）、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 2（L2）及與 SEQ ID NO: 16 具有至少 80%序列一致性的互補決定區 3（L3）；（b）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 80%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 20 具有至少 80%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 80%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 80%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 26 具有至少 80%序列一致性之 L3；或（c）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 28 具有至少 80%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 29 具有至少 80%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 30 具有至少 80%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 32 具有至少 80%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 33 具有至少 80%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 34 具有至少 80%序列一致性之 L3。

【0329】 實施例 2：如實施例 1 之抗 CD39 抗體，其包含：（a）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 10 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 H1，與 SEQ ID NO: 11 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 H2 及與 SEQ ID NO: 12 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 L1、與 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 L2 及與 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性的 L3；（b）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 18 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H1、與 SEQ ID

NO: 19 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 26 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L3；或（c）重鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 28 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H1、與 SEQ ID NO: 29 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H2 及與 SEQ ID NO: 30 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 32 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L1，與 SEQ ID NO: 33 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L2 及與 SEQ ID NO: 34 具有至少 90%序列一致性或至少 95%序列一致性之 L3。

【0330】 實施例 3：一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含：（a）重鏈可變區，該重鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的 H2 及具有包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的 L1、具有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 ID NO: 16 之胺基酸序列的 L3；（b）重鏈可變區，該重鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 H2 及具有包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 L1，具有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 L3；或（c）重鏈可變區，該重鏈可變

區包含：具有包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的 H2 及具有包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列的 L1、具有包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 L3。

【0331】 實施例 4：如實施例 1、2 或 3 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗體具有如實施例 1（a）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 9 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 13 具有至少 90%序列一致性；或

其中該抗體具有如實施例 1（b）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 17 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 21 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 47 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%序列一致性；或該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%序列一致性；

其中該抗體具有如實施例 1（c）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可

變區與 SEQ ID NO: 27 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 31 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 60 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 61 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 63 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 61 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 60 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90%序列一致性；或該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 63 具有至少 90%序列一致性。

【0332】 實施例 5：如實施例 1 至 4 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體或其抗原結合片段：

（a）具有藉由表面電漿子共振量測之約 0.001×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.01×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M、約 1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M 的平衡結合常數（K_D）；

（b）以至少約 1 nM 或更低之 IC_{50} 抑制人類 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球；或

（c）（a）或（b）之任何組合。

【0333】實施例 6：如實施例 5 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體或其抗原結合片段以約 0.05 nM 至約 0.5 nM、或約 0.05 nM 至約 0.4 nM、或約 0.05 nM 至約 0.3 nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【0334】實施例 7：如實施例 5 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體或其抗原結合片段以約 0.3 nM 至約 1 nM、或約 0.3 nM 至 1 nM、或約 0.5 nM 至約 1 nM、或約 0.5 nM 至 1 nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【0335】實施例 8：如實施例 1 至 7 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體為單株抗體或其抗原結合片段。

【0336】實施例 9：如實施例 1 至 8 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體為嵌合、人源化或面飾化（veneered）抗體或其抗原結合片段。

【0337】實施例 10：如實施例 1 至 8 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體為人類抗體或其抗原結合片段。

【0338】實施例 11：如前述實施例中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗體進一步包含選自變異型人類 IgG1、變異型人類 IgG2、變異型人類 IgG3 或變異型人類 IgG4 之變異型重鏈恆定區，及視情況存在之人類輕鏈恆定區。

【0339】實施例 12：如實施例 11 之抗 CD39 抗體，其中該變異型重鏈恆定區相對於野生型重鏈恆定區具有增強或降低的效應功能。

【0340】實施例 13：如實施例 11 之抗 CD39 抗體，其中該變異型人類 IgG 重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5。

【0341】實施例 14：如實施例 1 至 10 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該

抗體進一步包含野生型人類 IgG 重鏈恆定區及視情況存在之人類輕鏈恆定區。

【0342】 實施例 15：如實施例 14 之抗 CD39 抗體，其中該野生型人類 IgG 重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4。

【0343】 實施例 16：如實施例 11 至 15 中任一者之抗 CD39 抗體，其包含人類輕鏈 κ 恆定區，視情況其中該人類輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6。

【0344】 實施例 17：如實施例 1 至 3 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗體具有包含該重鏈可變區之重鏈及包含該輕鏈可變區之輕鏈，其中

（a）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；

（b）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列；

（c）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列；

（d）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；

（e）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；

（f）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

（g）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或

（h）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列。

【0345】 實施例 18：如實施例 1 至 3 中任一者之抗 CD39 抗體，其中該抗

體具有包含該重鏈可變區之重鏈及包含該輕鏈可變區之輕鏈，其中

（a）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（b）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

（c）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；

（d）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；

（e）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

（f）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（g）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（h）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；或

（i）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【0346】 實施例 19：如實施例 17 或實施例 18 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體或其抗原結合片段：

（a）具有藉由表面電漿子共振量測之約 0.001×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.01×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M、約 1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11}

M的平衡結合常數（K_D）；

（b）以至少約1 nM或更低之IC_{50}抑制人類CD39酶活性，視情況其中（i）在20 μM ATP或400 μM ATP存在下量測抑制，及/或（ii）該CD39表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例5中所描述之初級單核球；或

（c）（a）或（b）之任何組合。

【0347】實施例20：如實施例19之抗CD39抗體，其中該抗CD39抗體或其抗原結合片段以約0.05 nM至約0.5 nM、或約0.05 nM至約0.4 nM、或約0.05 nM至約0.3 nM之IC_{50}抑制CD39酶活性，視情況其中（i）在20 μM ATP或400 μM ATP存在下量測抑制，及/或（ii）該CD39表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例5中所描述之初級單核球。

【0348】實施例21：如實施例19之抗CD39抗體，其中該抗CD39抗體或其抗原結合片段以約0.3 nM至約1 nM、或約0.3 nM至1 nM、或約0.5 nM至約1 nM、或約0.5 nM至1 nM之IC_{50}抑制CD39酶活性，視情況其中（i）在20 μM ATP或400 μM ATP存在下量測抑制，及/或（ii）該CD39表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例5中所描述之初級單核球。

【0349】實施例22：如實施例1至21中任一者之抗CD39抗體，其中該抗體與參考抗體競爭結合於人類CD39達至少約55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如在競爭流動分析中所量測，其中該參考抗體為（a）如實施例17之抗體；（b）如實施例18之抗體；（c）抗體，該抗體包含：具有包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的重鏈及具有包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列的輕鏈；或（d）抗體，該抗體包含：具有包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列的重鏈及具有包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列的輕鏈。

【0350】實施例 23：一種抑制 CD39 酶活性之方法，其包含使 CD39 與如前述實施例中任一者之抗 CD39 抗體接觸。

【0351】實施例 24：一種用於在有需要之個體中增加細胞外 ATP 或活化免疫系統的方法，其包含向該個體投與有效療法或治療有效量之如實施例 1 至 22 中任一者之抗 CD39 抗體中之任一者。

【0352】實施例25：一種治療癌症或實現癌症預防的方法，其包含向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與有效療法或治療有效量之如實施例 1 至 22 中任一者之抗 CD39 抗體中之任一者。

【0353】實施例 26：如實施例 25 之方法，其中該癌症為惡性血液病或實體腫瘤。

【0354】實施例 27：如實施例 25 之方法，其中該癌症為乳癌、胃腸道癌、泌尿生殖道癌、肺癌、淋巴瘤或卵巢癌。

【0355】實施例 28：如實施例 27 之方法，其中該癌症為急性骨髓淋巴瘤、大腸直腸癌、胃癌、食道癌、去勢抵抗性前列腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌或三陰性乳癌。

【0356】實施例 29：如實施例 25 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌、胃癌或胃食道癌。

【0357】實施例 30：如實施例 25 之方法，其中該癌症為肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、胰臟癌、腎癌或皮膚癌。

【0358】實施例 31：如實施例 30 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰管腺癌、透明細胞腎癌或黑色素瘤。

【0359】實施例 32：如實施例 24 至 31 中任一者之方法，其進一步包含向該個體投與一種或多種額外治療劑。

【0360】實施例 33：一種組合，其包含如實施例 1 至 22 中任一者之抗

CD39 抗體及一種或多種額外治療劑。

【0361】 實施例 34：如實施例 32 之方法或如實施例 33 之組合，其中各額外治療劑係獨立地選自由以下組成之群：化學治療劑、放射性藥物、誘導免疫原性細胞死亡之藥劑、抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑、刺激性或共刺激性免疫檢查點之促效劑及 ATP-腺苷軸靶向劑。

【0362】 實施例 35：如實施例 32 之方法或如實施例 33 之組合，其中至少一種額外治療劑為化學治療劑或誘導免疫原性細胞死亡之藥劑，且至少一種額外治療劑為抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑或 ATP-腺苷軸靶向劑。

【0363】 實施例 36：如實施例 32 之方法或如實施例 33 之組合，其中至少一種額外治療劑為抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑，且至少一種額外治療劑為 ATP-腺苷軸靶向劑。

【0364】 實施例 37：如實施例 32 至 36 中任一者之方法或組合，其中該誘導免疫原性細胞死亡之藥劑為放射療法。

【0365】 實施例 38：如實施例 32 至 36 中任一者之方法或組合，其中該誘導免疫原性細胞死亡之藥劑為（a）視情況選自由以下組成之群的化學治療劑：硼替佐米（bortezomib）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、阿黴素（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、艾達黴素（idarubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、奧沙利鉑（oxaliplatin）及其任何組合，或（b）博萊黴素（bleomycin）、硼替佐米、卡鉑（carboplatin）、西妥昔單抗（cetuximab）、克唑替尼（crizotinib）、環磷醯胺、多西他賽（docetaxel）、阿黴素、表柔比星、吉西他濱（gemcitabine）、艾達黴素、伊立替康（irinotecan）、米托蒽醌、奧沙利鉑、紫杉醇（paclitaxel）、維羅非尼（vemurafenib）、伏立諾他（vorinostat）及其任何組合。

【0366】 實施例 39：如實施例 32 至 38 中任一者之方法或組合，其中各化學治療劑係選自由以下組成之群：烷化劑、蒽環黴素（anthracycline）、鉑劑、

紫杉烷及蛋白酶體抑制劑。

【0367】實施例 40：如實施例 32 至 39 中任一者之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑阻斷 PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、B7 家族成員、TIM-3、TIGIT 或 CTLA-4 中之至少一者的活性。

【0368】實施例 41：如實施例 32 至 40 中任一者之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑阻斷 PD-1、PD-L1 或 TIGIT 中之至少一者的活性。

【0369】實施例 42：如實施例 32 至 41 中任一者之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑為拮抗性抗 PD-1 抗體、拮抗性抗 PD-L1 抗體或拮抗性抗 TIGIT 抗體。

【0370】實施例 43：如實施例 32 至 42 中任一者之方法或組合，其中各抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑係獨立地選自由賽帕利單抗（zimberelimab）、多伐那利單抗（domvanalimab）及 AB308 組成之群。

【0371】實施例 44：如實施例 32 至 43 中任一者之方法或組合，其中各 ATP-腺苷軸靶向劑獨立地選自由以下組成之群：$A_{2a}R$ 拮抗劑、$A_{2b}R$ 拮抗劑、$A_{2a/2b}R$ 拮抗劑及 CD73 抑制劑。

【0372】實施例 45：如實施例 32 至 44 中任一者之方法或組合，其中各 ATP-腺苷軸靶向劑獨立地選自由伊特魯馬德南（etrumadenant）及奎利克魯司他（quemliclustat）組成之群。

【0373】實施例 46：如實施例 25 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌，且該方法進一步包含投與該抗 CD39 抗體與培美曲塞（pemetrexed）、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。

【0374】實施例 47：如實施例 25 之方法，其中該癌症為胃癌或胃食道癌，且該方法進一步包含投與該抗 CD39 抗體與 FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或

拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。

【0375】實施例 48：如實施例 46 或 47 之方法，其進一步包含投與一種或多種選自由以下組成之群的額外藥劑：拮抗性抗 TIGIT 抗體、$A_{2a}R$ 拮抗劑、$A_{2b}R$ 拮抗劑、$A_{2a/2b}R$ 拮抗劑及 CD73 抑制劑，視情況其中該等額外藥劑係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南及奎利克魯司他。

【0376】實施例 49：如實施例 33 之組合，其中該一種或多種額外治療劑包括（a）培美曲塞、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體，或（b）FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體。

【0377】實施例 50：一種醫藥組合物，其包含如實施例 1 至 19 中任一者之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。

【0378】實施例 51：一種經分離之多核苷酸，其編碼如實施例 1 至 22 中任一者之抗體或其抗原結合片段。

【0379】實施例 52：一種載體，其包含如實施例 51 之經分離之多核苷酸。

【0380】實施例 53：一種宿主細胞，其包含如實施例 52 之載體。

【0381】實施例 54：一種表現如實施例 1 至 22 中任一者之抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在表現如實施例 51 之多核苷酸之條件下培養如實施例 53 之宿主細胞。

【0382】實施例 55：一種套組，其包含如實施例 1 至 22 中任一者之抗體或其抗原結合片段。

序列表

SEQ ID NO	**胺基酸序列**	**註釋**
1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF	重鏈恆定區 IGG1；野生型 IMGT 對偶基因 IGHG1*01 -EU 編號 118-447

	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	重鏈恆定區 IGG1.AA；IMGT 對偶基因 IGHG1*01（L234A、L235A）EU 編號
3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	重鏈恆定區 IGG1.DLE；IMGT 對偶基因 IGHG1*01（S239D、A330L、I332E）EU 編號
4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	重鏈恆定區 IGG4；野生型；IMGT 對偶基因 IGHG4*01 - EU 編號
5	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	重鏈恆定區 IGG4.P；IMGT 對偶基因 IGHG4*01（S228P）EU 編號
6	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	輕鏈恆定區，κ IMGT 對偶基因 IGKC*01
7	MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLAVGLTQN KALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKENDTGVV HQVEECRVKGPGISKFVQKVNEIGIYLTDCMERAREVIP RSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDVVER SLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKT RWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQTIES PDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAK DIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFE MTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCPYSQCAF NGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKVTE MMKKFCAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSL LLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTN MIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFTVAIIGLLIFHK PSYFWKDMV	人類 CD39（UniProtKB 參考：P49961）
8	MKGTKDLTSQQKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALL AVGLTQNKALPENIKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEK ENDTGVVHQVEECRVKGPGISKYVQKVNEIGIYLTDCM ERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADR VLDVVERSLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLL GKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQITFVP QNQTTESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQAL WQKLAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTP	石蟹獼猴 CD39（UniProtKB 參考：G7PDM2）

	CTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSVLELFNTSYCP YSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMNFLNLTSEKVS QEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSG TYILSLLLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGY MLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLVIVAII GLLIFHKPSYFWKDMV	
9	QVQLKETGPGLVQPTQTLSITCTVSGFSLTSYFTQWVRQ TPGKGLEWMGFIRSGGSTQYNSAFKSRLSISRDTSKNQV FLKMNSLKTEDTGVYYCARDRPDYHDGTYGVLDVWG QGASVTVSS	19 HCVR（成熟肽） ch19_IGG4.P HCVR（成熟肽）
10	GFSLTSYFTQ	19 HC CDR1 ch19_IGG4.P HC CDR1
11	FIRSGGSTQYNSAFKS	19 HC CDR2 ch19_IGG4.P HC CDR2
12	DRPDYHDGTYGVLDV	19 HC CDR3 ch19_IGG4.P HC CDR3
13	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIDSDLAWYQKK PGKSPQLLIYNGNALQNGVPSRFSGSGSGTHFSLKINSL QSEDVATYFCQQYINYPYTFGGGTKLELR	19 LCVR（成熟肽） ch19_IGG4.P LCVR（成熟肽）
14	LASEDIDSDLA	19 LC CDR1 ch19_IGG4.P LC CDR1
15	NGNALQN	19 LC CDR2 ch19_IGG4.P LC CDR2
16	QQYINYPYT	19 LC CDR3 ch19_IGG4.P LC CDR3
17	EVHLQQSGAALVRPGTSVKLPCKVSGDSITAYFMHFVR QRPGQGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRASLTSETSS NTVFLQLTSLTSEDTATYFCTTERVPGFETDYWGQGVM VTVSS	31 HCVR（成熟肽） ch31_IGG4.P HCVR（成熟肽）
18	GDSITAYFMH	31 HC CDR1 ch31_IGG4.P HC CDR1 hu31.1_IGG4.P HC CDR1 hu31.2_IGG4.P HC CDR1 hu31.3_IGG4.P HC CDR1 hu31.4_IGG4.P HC CDR1 hu31.4_IGG1.AA HC CDR1 hu31.5_IGG4.P HC CDR1 hu31.6_IGG4.P HC CDR1 hu31.7_IGG4.P HC CDR1
19	RIDPDHERTKYAEKFKN	31 HC CDR2 ch31_IGG4.P HC CDR2 hu31.1_IGG4.P HC CDR2 hu31.2_IGG4.P HC CDR2 hu31.3_IGG4.P HC CDR2 hu31.4_IGG4.P HC CDR2 hu31.4_IGG1.AA HC CDR2 hu31.5_IGG4.P HC CDR2 hu31.6_IGG4.P HC CDR2 hu31.7_IGG4.P HC CDR2
20	ERVPGFETDY	31 HC CDR3 ch31_IGG4.P HC CDR3 hu31.1_IGG4.P HC CDR3 hu31.2_IGG4.P HC CDR3

		hu31.3_IGG4.P HC CDR3 hu31.4_IGG4.P HC CDR3 hu31.4_IGG1.AA HC CDR3 hu31.5_IGG4.P HC CDR3 hu31.6_IGG4.P HC CDR3 hu31.7_IGG4.P HC CDR3
21	DIVLTQSPTLAVSLGQRATISCRTNQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQQPKLLIYLASSLASGIPARFSGRGSGTDFTLTI DPVEADDTATYYCQQSRNLWTFGGGTKLELK	31 LCVR（成熟肽） ch31_IGG4.P LCVR（成熟肽）
22	RTNQTVDHYGTTYMN	31 LC CDR1 ch31_IGG4.P LC CDR1
23	RTNPTVDHYGTTYMN	hu31.1_IGG4.P LC CDR1 hu31.3_IGG4.P LC CDR1
24	RTQQTVDHYGTTYMN	hu31.2_IGG4.P LC CDR1 hu31.4_IGG4.P LC CDR1 hu31.4_IGG1.AA LC CDR1 hu31.5_IGG4.P LC CDR1 hu31.6_IGG4.P LC CDR1 hu31.7_IGG4.P LC CDR1
25	LASSLAS	31 LC CDR2 ch31_IGG4.P LC CDR2 hu31.1_IGG4.P LC CDR2 hu31.2_IGG4.P LC CDR2 hu31.3_IGG4.P LC CDR2 hu31.4_IGG4.P LC CDR2 hu31.4_IGG1.AA LC CDR2 hu31.5_IGG4.P LC CDR2 hu31.6_IGG4.P LC CDR2 hu31.7_IGG4.P LC CDR2
26	QQSRNLWT	31 LC CDR3 ch31_IGG4.P LC CDR3 hu31.1_IGG4.P LC CDR3 hu31.2_IGG4.P LC CDR3 hu31.3_IGG4.P LC CDR3 hu31.4_IGG4.P LC CDR3 hu31.4_IGG1.AA LC CDR3 hu31.5_IGG4.P LC CDR3 hu31.6_IGG4.P LC CDR3 hu31.7_IGG4.P LC CDR3
27	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIR QAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRENAKN TLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWG QGVMVTVSS	39 HCVR（成熟肽） ch39_mIGG2A.AAG HCVR（成熟肽） ch39_IGG4.P HCVR（成熟肽）
28	GFTFNNYGMN	39 HC CDR1 ch39_mIGG2A.AAG HC CDR1 ch39_IGG4.P HC CDR1 hu39.1_IGG4.P HC CDR1 hu39.2_IGG4.P HC CDR1 hu39.3_IGG4.P HC CDR1

		hu39.4_IGG4.P HC CDR1 hu39.5_IGG4.P HC CDR1 hu39.5_IGG1.AA HC CDR1 hu39.6_IGG4.P HC CDR1 hu39.7_IGG4.P HC CDR1 hu39.8_IGG4.P HC CDR1
29	SFSSSSTYISYADTVKG	39 HC CDR2 ch39_mIGG2A.AAG HC CDR2 ch39_IGG4.P HC CDR2 hu39.1_IGG4.P HC CDR2 hu39.2_IGG4.P HC CDR2 hu39.3_IGG4.P HC CDR2 hu39.4_IGG4.P HC CDR2 hu39.5_IGG4.P HC CDR2 hu39.5_IGG1.AA HC CDR2 hu39.6_IGG4.P HC CDR2 hu39.7_IGG4.P HC CDR2 hu39.8_IGG4.P HC CDR2
30	HGRYGGYGGFYFDY	39 HC CDR3 ch39_mIGG2A.AAG HC CDR3 ch39_IGG4.P HC CDR3 hu39.1_IGG4.P HC CDR3 hu39.2_IGG4.P HC CDR3 hu39.3_IGG4.P HC CDR3 hu39.4_IGG4.P HC CDR3 hu39.5_IGG4.P HC CDR3 hu39.5_IGG1.AA HC CDR3 hu39.6_IGG4.P HC CDR3 hu39.7_IGG4.P HC CDR3 hu39.8_IGG4.P HC CDR3
31	DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQK PGQQPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVE ADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELK	39 LCVR（成熟肽） ch39_mIGG2A.AAG LCVR（成熟肽） ch39_IGG4.P LCVR（成熟肽）
32	RASEGVKSYMH	39 LC CDR1 ch39_mIGG2A.AAG LC CDR1 ch39_IGG4.P LC CDR1 hu39.1_IGG4.P LC CDR1 hu39.2_IGG4.P LC CDR1 hu39.3_IGG4.P LC CDR1 hu39.4_IGG4.P LC CDR1 hu39.5_IGG4.P LC CDR1 hu39.5_IGG1.AA LC CDR1 hu39.6_IGG4.P LC CDR1 hu39.7_IGG4.P LC CDR1 hu39.8_IGG4.P LC CDR1
33	KASNLAS	39 LC CDR2 ch39_mIGG2A.AAG LC CDR2 ch39_IGG4.P LC CDR2 hu39.1_IGG4.P LC CDR2

		hu39.2_IGG4.P LC CDR2 hu39.3_IGG4.P LC CDR2 hu39.4_IGG4.P LC CDR2 hu39.5_IGG4.P LC CDR2 hu39.5_IGG1.AA LC CDR2 hu39.6_IGG4.P LC CDR2 hu39.7_IGG4.P LC CDR2 hu39.8_IGG4.P LC CDR2
34	QQSWNDPT	39 LC CDR3 ch39_mIGG2A.AAG LC CDR3 ch39_IGG4.P LC CDR3 hu39.1_IGG4.P LC CDR3 hu39.2_IGG4.P LC CDR3 hu39.3_IGG4.P LC CDR3 hu39.4_IGG4.P LC CDR3 hu39.5_IGG4.P LC CDR3 hu39.5_IGG1.AA LC CDR3 hu39.6_IGG4.P LC CDR3 hu39.7_IGG4.P LC CDR3 hu39.8_IGG4.P LC CDR3
35	QVQLKETGPGLVQPTQTLSITCTVSGFSLTSYFTQWVRQ TPGKGLEWMGFIRSGGSTQYNSAFKSRLSISRDTSKNQV FLKMNSLKTEDTGVYYCARDRPDYHDGTYGVLDVWG QGASVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	ch19_IGG4.P HC
36	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIDSDLAWYQKK PGKSPQLLIYNGNALQNGVPSRFSGSGSGTHFSLKINSL QSEDVATYFCQQYINYPYTFGGGTKLELRRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ch19_IGG4.P LC
37	EVHLQQSGAALVRPGTSVKLPCKVSGDSITAYFMHFVR QRPGQGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRASLTSETSS NTVFLQLTSLTSEDTATYFCTTERVPGFETDYWGQGVM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	ch31_IGG4.P HC
38	DIVLTQSPTLAVSLGQRATISCRTNQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQQPKLLIYLASSLASGIPARFSGRGSGTDFTLTI DPVEADDTATYYCQQSRNLWTFGGGTKLELKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ch31_IGG4.P LC
39	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIR QAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRENAKN	ch39_IGG4.P HC

	TLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWG QGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	
40	DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQK PGQQPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVE ADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ch39_IGG4.P LC
41	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIR QAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRENAKN TLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWG QGVMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLV KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPK GSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIY VEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKK NWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	ch39_mIGG2A.AAG HC
42	DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQK PGQQPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVE ADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELKRADAAPTVSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCE ATHKTSTSPIVKSFNRNEC	ch39_mIGG2A.AAG LC
43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWV RQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTMTSDT STNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQ GTMVTVSS	hu31.1_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu31.2_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu31.3_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu31.4_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu31.4_IGG1.AA HCVR（成熟肽） hu31.5_IGG4.P HCVR（成熟肽）
44	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGDSITAYFMHWV QQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTITADTS TNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQG VMVTVSS	hu31.6_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu31.7_IGG4.P HCVR（成熟肽）
45	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK	hu31.1_IGG4.P LCVR（成熟肽）
46	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK	hu31.2_IGG4.P LCVR（成熟肽）

47	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK	hu31.3_IGG4.P LCVR（成熟肽）
48	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK	hu31.4_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu31.4_IGG1.AA LCVR（成熟肽）hu31.6_IGG4.P LCVR（成熟肽）
49	DIVMTQSPDLAVSLGERATINCRTQQTVDHYGTTYMN WYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK	hu31.5_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu31.7_IGG4.P LCVR（成熟肽）
50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWV RQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTMTSDT STNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	hu31.1_IGG4.P HC（成熟肽） hu31.2_IGG4.P HC（成熟肽） hu31.3_IGG4.P HC（成熟肽） hu31.4_IGG4.P HC（成熟肽） hu31.5_IGG4.P HC（成熟肽）
51	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWV RQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTMTSDT STNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	hu31.4_IGG1.AA HC（成熟肽）
52	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGDSITAYFMHWV QQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTITADTS TNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQG VMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	hu31.6_IGG4.P HC（成熟肽） hu31.7_IGG4.P HC（成熟肽）
53	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu31.1_IGG4.P LC（成熟肽）
54	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH	hu31.2_IGG4.P LC（成熟肽）

	KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
55	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu31.3_IGG4.P LC（成熟肽）
56	DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNW YQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu31.4_IGG4.P LC（成熟肽） hu31.4_IGG1.AA LC（成熟肽） hu31.6_IGG4.P LC（成熟肽）
57	DIVMTQSPDLAVSLGERATINCRTQQTVDHYGTTYMN WYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu31.5_IGG4.P LC（成熟肽） hu31.7_IGG4.P LC（成熟肽）
58	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWV RQAPGKGLEWVSSFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCARHGRYGGYGGFYFDY WGQGTMVTVSS	hu39.1_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.2_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.3_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.8_IGG4.P HCVR（成熟肽）
59	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWV RQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNSK NTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDY WGQGTMVTVSS	hu39.4_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.5_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.5_IGG1.AA HCVR（成熟肽） hu39.6_IGG4.P HCVR（成熟肽） hu39.7_IGG4.P HCVR（成熟肽）
60	DTVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQPPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTINPV EADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIK	hu39.1_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu39.5_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu39.5_IGG1.AA LCVR（成熟肽）
61	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQPPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTINPV EADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIK	hu39.2_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu39.4_IGG4.P LCVR（成熟肽）
62	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQAPRLLIYKASNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELK	hu39.3_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu39.6_IGG4.P LCVR（成熟

		肽）
63	ETVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQ QKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELK	hu39.7_IGG4.P LCVR（成熟肽） hu39.8_IGG4.P LCVR（成熟肽）
64	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWV RQAPGKGLEWVSSFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTALYYCARHGRYGGYGGFYFDY WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	hu39.1_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.2_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.3_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.8_IGG4.P HC（成熟肽）
65	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWV RQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNSK NTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDY WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	hu39.4_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.5_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.6_IGG4.P HC（成熟肽） hu39.7_IGG4.P HC（成熟肽）
66	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWV RQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNSK NTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDY WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	hu39.5_IGG1.AA HC（成熟肽）
67	DTVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQPPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTINPV EADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu39.1_IGG4.P LC（成熟肽） hu39.5_IGG4.P LC（成熟肽） hu39.5_IGG1.AA LC（成熟肽）
68	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQPPKLLIYKASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLTINPV EADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu39.2_IGG4.P LC（成熟肽） hu39.4_IGG4.P LC（成熟肽）
69	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQ KPGQAPRLLIYKASNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu39.3_IGG4.P LC（成熟肽） hu39.6_IGG4.P LC（成熟肽）
70	ETVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQ	hu39.7_IGG4.P LC（成熟肽）

	QKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	hu39.8_IGG4.P LC（成熟肽）
71	MEDIKDSKVKRFCSKNILIILGFTSILAVIALIAVGLTQNK PLPENVKYGIVLDAGSSHTNLYIYKWPAEKENDTGVVQ QLEECQVKGPGISKYAQKTDEIGAYLAECMELSTELIPT SKHHQTPVYLGATAGMRLLRMESEQSADEVLAAVSTS LKSYPFDFQGAKIITGQEEGAYGWITINYLLGRFTQEQS WLSLISDSQKQETFGALDLGGASTQITFVPQNSTIESPEN SLQFRLYGEDYTVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQV SSGGVLKDPCFNPGYEKVVNVSELYGTPCTKRFEKKLP FDQFRIQGTGDYEQCHQSILELFNNSHCPYSQCAFNGVF LPPLHGSFGAFSAFYFVMDFFKKVAKNSVISQEKMTEIT KNFCSKSWEETKTSYPSVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQG YNFTDSSWEQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNMIP AEQPLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAITGLFIYSKPS YFWKEAV	小鼠 CD39（UniProtKB 參考：P55772）
72	TQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKENDT GVVHQVEECRVKGPGISKFVQKVNEIGIYLTDCMERAR EVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDV VERSLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFS QKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQ TIESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQK LAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTK RFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCPYSQC AFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKV TEMMKKFCAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYIL SLLLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNL TNMIPAEQPLSTPLSHSTYVAHHHHHHHHHH	人類 CD39 細胞外域，經 His 標記
73	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMHW VRQAPGQRLEWIGYIVPLNGGSTFNQKFKGRATITVDTS ARTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTRFAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	huBMK2_IGG1.AEASS HC（成熟肽）
74	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNFGVSFMY WFQQKPGQPPKLLIYGASNQGSGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQQTKEVPYTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	huBMK2_IGG1.AEASS LC（成熟肽）

【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C254494SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-05-
16">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>18/177,729</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-03-02</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>129802-0333</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/CN2022/079021</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-03-03</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商阿克思生物科學有限公司(ARCUS BIOSCIENCES,
INC.)、中國大陸商上海藥明生物技術有限公司(WUXI BIOLOGICS (SHANGHAI) CO.,
LTD.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ARCUS BIOSCIENCES, INC. WUXI BIOLOGICS (SHANGHAI) CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗CD39抗體及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>74</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q5">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q8">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q7">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <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="q12">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>510</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..510</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLAVGLTQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSL
YIYKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKFVQKVNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESE
ELADRVLDVVERSLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVT
FVPQNQTIESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCT
KRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCPYSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKV
TEMMKKFCAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMI
PAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFTVAIIGLLIFHKPSYFWKDMV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>517</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..517</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>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKGTKDLTSQQKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLAVGLTQNKALPENIKYGIVLDA
GSSHTSLYIYKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKYVQKVNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMR
LLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLG
GASTQITFVPQNQTTESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSD
LYKTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSVLELFNTSYCPYSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMNFLNLTSE

KVSQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYM
LNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLVIVAIIGLLIFHKPSYFWKDMV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q16">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q15">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKETGPGLVQPTQTLSITCTVSGFSLTSYFTQWVRQTPGKGLEWMGFIRSGGSTQYNSA
FKSRLSISRDTSKNQVFLKMNSLKTEDTGVYYCARDRPDYHDGTYGVLDVWGQGASVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<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="q18">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFSLTSYFTQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <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="q20">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FIRSGGSTQYNSAFKS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <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="q22">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DRPDYHDGTYGVLDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <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="q24">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIDSDLAWYQKKPGKSPQLLIYNGNALQNGVPSRF
SGSGSGTHFSLKINSLQSEDVATYFCQQYINYPYTFGGGTKLELR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <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="q26">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LASEDIDSDLA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <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="q28">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NGNALQN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <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="q30">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q29">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYINYPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVHLQQSGAALVRPGTSVKLPCKVSGDSITAYFMHFVRQRPGQGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRASLTSETSSNTVFLQLTSLTSEDTATYFCTTERVPGFETDYWGQGVMVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <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="q34">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GDSITAYFMH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <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="q36">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIDPDHERTKYAEKFKN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <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="q38">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ERVPGFETDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q39">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPTLAVSLGQRATISCRTNQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQQPKLLIYLASSLASGIP
ARFSGRGSGTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQSRNLWTFGGGTKLELK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <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="q42">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTNQTVDHYGTTYMN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <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="q44">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTNPTVDHYGTTYMN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="24">
   <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="q46">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTQQTVDHYGTTYMN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <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="q48">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q47">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LASSLAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <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="q50">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQSRNLWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYAD
TVKGRFTISRENAKNTLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWGQGVMVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <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="q54">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFNNYGMN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="29">
   <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="q56">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SFSSSSTYISYADTVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <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="q58">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q57">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGRYGGYGGFYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>105</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..105</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQKPGQQPKLLIYKASNLASGVPARFS
GSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <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="q62">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASEGVKSYMH</INSDSeq_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="q64">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q63">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASNLAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="34">
   <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="q66">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQSWNDPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <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="q68">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKETGPGLVQPTQTLSITCTVSGFSLTSYFTQWVRQTPGKGLEWMGFIRSGGSTQYNSA
FKSRLSISRDTSKNQVFLKMNSLKTEDTGVYYCARDRPDYHDGTYGVLDVWGQGASVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <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="q70">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q69">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIDSDLAWYQKKPGKSPQLLIYNGNALQNGVPSRF
SGSGSGTHFSLKINSLQSEDVATYFCQQYINYPYTFGGGTKLELRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q71">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVHLQQSGAALVRPGTSVKLPCKVSGDSITAYFMHFVRQRPGQGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRASLTSETSSNTVFLQLTSLTSEDTATYFCTTERVPGFETDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
```

ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <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="q74">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q73">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPTLAVSLGQRATISCRTNQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQQPKLLIYLASSLASGIP
ARFSGRGSGTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQSRNLWTFGGGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="39">
<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="q76">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q75">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRENAKNTLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>212</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q78">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q77">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQKPGQQPKLLIYKASNLASGVPARFS
GSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q80">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q79">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCLASGFTFNNYGMNWIRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYAD
TVKGRFTISRENAKNTLYLQMTSLRSEDTALYYCVRHGRYGGYGGFYFDYWGQGVMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT
GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP
RGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY
NSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPED
IYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="42">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>212</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q82">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTVLTQSPALAVSPGERVSISCRASEGVKSYMHWYQQKPGQQPKLLIYKASNLASGVPARFS
GSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYFCQQSWNDPTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI
NVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="43">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q84">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWVRQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRVTMTSDTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q86">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGDSITAYFMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRVTITADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQGVMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q91">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q93">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDLAVSLGERATINCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q98">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q97">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWVRQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAEKFKNRVTMTSDTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
<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="q100">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGDSITAYFMHWVRQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRVTMTSDTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="52">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q102">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q101">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGDSITAYFMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPDHERTKYAE
KFKNRVTITADTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATERVPGFETDYWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequen
ce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <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="q104">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <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="q106">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q105">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <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="q108">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q107">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTNPTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
  </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="q110">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPALAVSPGQRATITCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
ARFSGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <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="q112">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDLAVSLGERATINCRTQQTVDHYGTTYMNWYQQKPGQPPKLLIYLASSLASGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRNLWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q114">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWVRQAPGKGLEWVSSFSSSSTYISYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARHGRYGGYGGFYFDYWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q115">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWVRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYAD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDYWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <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="q118">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q117">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQKPGQPPKLLIYKASNLASGVPARF
SGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <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="q120">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQKPGQPPKLLIYKASNLASGVPARF
SGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <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="q122">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q121">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <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="q124">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q123">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ETVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
<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="q126">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q125">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWVRQAPGKGLEWVSSFSSSSTYISYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARHGRYGGYGGFYFDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
<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="q128">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q127">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWVRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q130">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q129">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNYGMNWVRQAPGKGLEWVASFSSSSTYISYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHGRYGGYGGFYFDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q132">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q131">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQKPGQPPKLLIYKASNLASGVPARF
SGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q134">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q133">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASEGVKSYMHWYQQKPGQPPKLLIYKASNLASGVPARF
SGSGSGTDFTLTINPVEADDTANYYCQQSWNDPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q135">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q137">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ETVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEGVKSYMHWYQQKPGQAPRLLIYKASNLASGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWNDPTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>510</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..510</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q139">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEDIKDSKVKRFCSKNILIILGFTSILAVIALIAVGLTQNKPLPENVKYGIVLDAGSSHTNL
YIYKWPAEKENDTGVVQQLEECQVKGPGISKYAQKTDEIGAYLAECMELSTELIPTSKHHQTPVYLGATAGMRLLRMESE
QSADEVLAAVSTSLKSYPFDFQGAKIITGQEEGAYGWITINYLLGRFTQEQSWLSLISDSQKQETFGALDLGGASTQITF
VPQNSTIESPENSLQFRLYGEDYTVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVSSGGVLKDPCFNPGYEKVVNVSELYGTPCTK
RFEKKLPFDQFRIQGTGDYEQCHQSILELFNNSHCPYSQCAFNGVFLPPLHGSFGAFSAFYFVMDFFKKVAKNSVISQEK
MTEITKNFCSKSWEETKTSYPSVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQGYNFTDSSWEQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNMI
PAEQPLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAITGLFIYSKPSYFWKEAV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKFVQKVN
EIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGW
ITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQTIESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKD
QALWQKLAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCP
YSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYI
LSLLLQGYHFTADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYVAHHHHHHHHHH</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="73">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQRLEWIGYIVPLNGGSTFNQ
KFKGRATITVDTSARTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTRFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNFGVSFMYWFQQKPGQPPKLLIYGASNQGSGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQTKEVPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種與人類 CD39 特異性結合之抗 CD39 抗體，其包含

（a） 重鏈可變區，該重鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的互補決定區 1（H1）、具有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的互補決定區 2（H2）及具有包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列的互補決定區 3（H3）；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的互補決定區 1（L1）、具有包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的互補決定區 2（L2）及具有包含 ID NO: 16 之胺基酸序列的互補決定區 3（L3）；

（b） 重鏈可變區，該重鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 H2 及具有包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 L1，具有包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 L3；或

（c） 重鏈可變區，該重鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列的 H1、具有包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的 H2 及具有包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列的 H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：具有包含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列的 L1、具有包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列的 L2 及具有包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 L3。

【請求項 2】如請求項 1 之抗 CD39 抗體，

其中該抗體具有如請求項 1（a）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 9 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 13 具有至少 90%序列一致性；或

其中該抗體具有如請求項 1（b）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可

變區與 SEQ ID NO: 17 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 21 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 45 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 46 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 47 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%序列一致性；或該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 49 具有至少 90%序列一致性；

其中該抗體具有如請求項 1（c）之重鏈可變區及輕鏈可變區，且該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 27 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 31 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 60 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 61 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 58 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 63 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 61 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區

與 SEQ ID NO: 60 具有至少 90%序列一致性；該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 62 具有至少 90%序列一致性；或該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 59 具有至少 90%序列一致性，且輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 63 具有至少 90%序列一致性。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體：

（a）具有藉由表面電漿子共振量測之約 0.001×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.01×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M、約 1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M 的平衡結合常數（K_D）；

（b）以至少約 1 nM 或更低之 IC_{50} 抑制人類 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球；或

（c）（a）或（b）之任何組合。

【請求項 4】 如請求項 3 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體以約 0.05 nM 至約 0.5 nM、或約 0.05 nM 至約 0.4 nM、或約 0.05 nM 至約 0.3 nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【請求項 5】 如請求項 3 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體以約 0.3 nM 至約 1 nM、或約 0.3 nM 至 1 nM、或約 0.5 nM 至約 1 nM、或約 0.5 nM 至 1 nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗

體為單株抗體或其抗原結合片段。

【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體為嵌合、人源化或面飾化（veneered）抗體或其抗原結合片段。

【請求項 8】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體為人類抗體或其抗原結合片段。

【請求項 9】 如前述請求項中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗體進一步包含選自變異型人類 IgG1、變異型人類 IgG2、變異型人類 IgG3 或變異型人類 IgG4 之變異型重鏈恆定區，及視情況存在之人類輕鏈恆定區。

【請求項 10】 如請求項 9 之抗 CD39 抗體，其中該變異型重鏈恆定區相對於野生型重鏈恆定區具有增強或降低的效應功能。

【請求項 11】 如請求項 9 之抗 CD39 抗體，其中該變異型人類 IgG 重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5。

【請求項 12】 如請求項 1 至 8 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗體進一步包含野生型人類 IgG 重鏈恆定區及視情況存在之人類輕鏈恆定區。

【請求項 13】 如請求項 12 之抗 CD39 抗體，其中該野生型人類 IgG 重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4。

【請求項 14】 如請求項 9 至 13 中任一項之抗 CD39 抗體，其包含人類輕鏈 κ 恆定區，視情況其中該人類輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 6。

【請求項 15】 如請求項 1 之抗 CD39 抗體，其中該抗體具有包含該重鏈可變區之重鏈及包含該輕鏈可變區之輕鏈，其中

（a）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；

（b）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列；

（c）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列；

（d）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；

（e）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；

（f）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

（g）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或

（h）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列。

【請求項 16】 如請求項 1 之抗 CD39 抗體，其中該抗體具有包含該重鏈可變區之重鏈及包含該輕鏈可變區之輕鏈，其中

（a）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（b）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

（c）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；

（d）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；

（e）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

（f）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（g）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

（h）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；或

（i）該重鏈具有包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，且該輕鏈具有包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【請求項 17】 如請求項 15 或 16 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體：

（a）具有藉由表面電漿子共振量測之約 0.001×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.01×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M、約 0.1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M、約 1×10^{-11} M 至約 100×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M 至約 10×10^{-11} M 的平衡結合常數（K_D）；

（b）以至少約 1 nM 或更低之 IC_{50} 抑制人類 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球；或

（c）（a）或（b）之任何組合。

【請求項 18】 如請求項 17 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體以約 0.05 nM 至約 0.5 nM、或約 0.05 nM 至約 0.4 nM、或約 0.05 nM 至約 0.3 nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【請求項 19】 如請求項 17 之抗 CD39 抗體，其中該抗 CD39 抗體以約 0.3 nM 至約 1 nM、或約 0.3 nM 至 1 nM、或約 0.5 nM 至約 1 nM、或約 0.5 nM 至 1

nM 之 IC_{50} 抑制 CD39 酶活性，視情況其中（i）在 20 μM ATP 或 400 μM ATP 存在下量測抑制，及/或（ii）該 CD39 表現於人類細胞之表面上，視情況其中該人類細胞為如實例 5 中所描述之初級單核球。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之抗 CD39 抗體，其中該抗體與參考抗體競爭結合於人類 CD39 達至少約 55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%，如在競爭流動分析中所量測，其中該參考抗體為

（a）如請求項 17 之抗體；

（b）如請求項 18 之抗體；

（c）抗體，該抗體包含：具有包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列的重鏈及具有包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列的輕鏈；或

（d）抗體，該抗體包含：具有包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列的重鏈及具有包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項 21】 一種抑制 CD39 酶活性之方法，其包含使 CD39 與如前述請求項中任一項之抗 CD39 抗體接觸。

【請求項 22】 一種用於在有需要之個體中增加細胞外 ATP 或活化免疫系統的方法，其包含向該個體投與有效療法或治療有效量之如請求項 1 至 20 中任一項之抗 CD39 抗體中之任一者。

【請求項 23】 一種治療癌症或實現癌症預防的方法，其包含向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與有效療法或治療有效量之如請求項 1 至 20 中任一項之抗 CD39 抗體中之任一者。

【請求項 24】 如請求項 23 之方法，其中該癌症為惡性血液病或實體腫瘤。

【請求項 25】 如請求項 23 之方法，其中該癌症為乳癌、胃腸道癌、泌尿生

殖道癌、肺癌、淋巴瘤或卵巢癌。

【請求項 26】如請求項 25 之方法，其中該癌症為急性骨髓淋巴瘤、大腸直腸癌、胃癌、食道癌、去勢抵抗性前列腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰臟癌或三陰性乳癌。

【請求項 27】如請求項 23 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌、胃癌或胃食道癌。

【請求項 28】如請求項 23 之方法，其中該癌症為肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、胰臟癌、腎癌或皮膚癌。

【請求項 29】如請求項 28 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰管腺癌、透明細胞腎癌或黑色素瘤。

【請求項 30】如請求項 22 至 29 中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與一種或多種額外治療劑。

【請求項 31】一種組合，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之抗 CD39 抗體及一種或多種額外治療劑。

【請求項 32】如請求項 30 之方法或如請求項 31 之組合，其中各額外治療劑係獨立地選自由以下組成之群：化學治療劑、放射性藥物、誘導免疫原性細胞死亡之藥劑、抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑、刺激性或共刺激性免疫檢查點之促效劑及 ATP-腺苷軸靶向劑。

【請求項 33】如請求項 30 之方法或如請求項 31 之組合，其中

至少一種額外治療劑為化學治療劑或誘導免疫原性細胞死亡之藥劑，且

至少一種額外治療劑為抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑或 ATP-腺苷軸靶向劑。

【請求項 34】如請求項 30 之方法或如請求項 31 之組合，其中

至少一種額外治療劑為抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑，且

至少一種額外治療劑為 ATP-腺苷軸靶向劑。

【請求項 35】 如請求項 32 至 34 中任一項之方法或組合，其中該誘導免疫原性細胞死亡之藥劑為放射療法。

【請求項 36】 如請求項 32 至 34 中任一項之方法或組合，其中該誘導免疫原性細胞死亡之藥劑為（a）視情況選自由以下組成之群的化學治療劑：硼替佐米（bortezomib）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、阿黴素（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、艾達黴素（idarubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、奧沙利鉑（oxaliplatin）及其任何組合，或（b）博萊黴素（bleomycin）、硼替佐米、卡鉑（carboplatin）、西妥昔單抗（cetuximab）、克唑替尼（crizotinib）、環磷醯胺、多西他賽（docetaxel）、阿黴素、表柔比星、吉西他濱（gemcitabine）、艾達黴素、伊立替康（irinotecan）、米托蒽醌、奧沙利鉑、紫杉醇（paclitaxel）、維羅非尼（vemurafenib）、伏立諾他（vorinostat）及其任何組合。

【請求項 37】 如請求項 32 至 36 中任一項之方法或組合，其中各化學治療劑係選自由以下組成之群：烷化劑、蒽環黴素（anthracycline）、鉑劑、紫杉烷及蛋白酶體抑制劑。

【請求項 38】 如請求項 32 至 37 中任一項之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑阻斷 PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、B7 家族成員、TIM-3、TIGIT 或 CTLA-4 中之至少一者的活性。

【請求項 39】 如請求項 32 至 38 中任一項之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑阻斷 PD-1、PD-L1 或 TIGIT 中之至少一者的活性。

【請求項 40】 如請求項 32 至 39 中任一項之方法或組合，其中該抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑為拮抗性抗 PD-1 抗體、拮抗性抗 PD-L1 抗體或

拮抗性抗 TIGIT 抗體。

【請求項 41】 如請求項 32 至 40 中任一項之方法或組合，其中各抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑係獨立地選自由賽帕利單抗（zimberelimab）、多伐那利單抗（domvanalimab）及 AB308 組成之群。

【請求項 42】 如請求項 32 至 41 中任一項之方法或組合，其中各 ATP-腺苷軸靶向劑獨立地選自由以下組成之群：$A_{2a}R$ 拮抗劑、$A_{2b}R$ 拮抗劑、$A_{2a/2b}R$ 拮抗劑及 CD73 抑制劑。

【請求項 43】 如請求項 32 至 42 中任一項之方法或組合，其中各 ATP-腺苷軸靶向劑獨立地選自由伊特魯馬德南（etrumadenant）及奎利克魯司他（quemliclustat）組成之群。

【請求項 44】如請求項 23 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌，且該方法進一步包含投與該抗 CD39 抗體與培美曲塞（pemetrexed）、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。

【請求項 45】如請求項 23 之方法，其中該癌症為胃癌或胃食道癌，且該方法進一步包含投與該抗 CD39 抗體與 FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體之組合。

【請求項 46】 如請求項 44 或 45 之方法，其進一步包含投與一種或多種選自由以下組成之群的額外藥劑：拮抗性抗 TIGIT 抗體、$A_{2a}R$ 拮抗劑、$A_{2b}R$ 拮抗劑、$A_{2a/2b}R$ 拮抗劑及 CD73 抑制劑，視情況其中該等額外藥劑係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、AB308、伊特魯馬德南及奎利克魯司他。

【請求項 47】 如請求項 31 之組合，其中該一種或多種額外治療劑包括（a）培美曲塞、卡鉑及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體，或（b）FOLFOX 及拮抗劑抗 PD-1 抗體或拮抗劑抗 PD-L1 抗體。

【請求項 48】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之抗體及

醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 49】一種經分離之多核苷酸，其編碼如請求項 1 至 20 中任一項之抗體。

【請求項 50】一種載體，其包含如請求項 49 之經分離之多核苷酸。

【請求項 51】一種宿主細胞，其包含如請求項 50 之載體。

【請求項 52】一種表現如請求項 1 至 20 中任一項之抗體的方法，其包含在表現如請求項 49 之多核苷酸的條件下培養如請求項 51 之宿主細胞。

【請求項 53】一種套組，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之抗體。

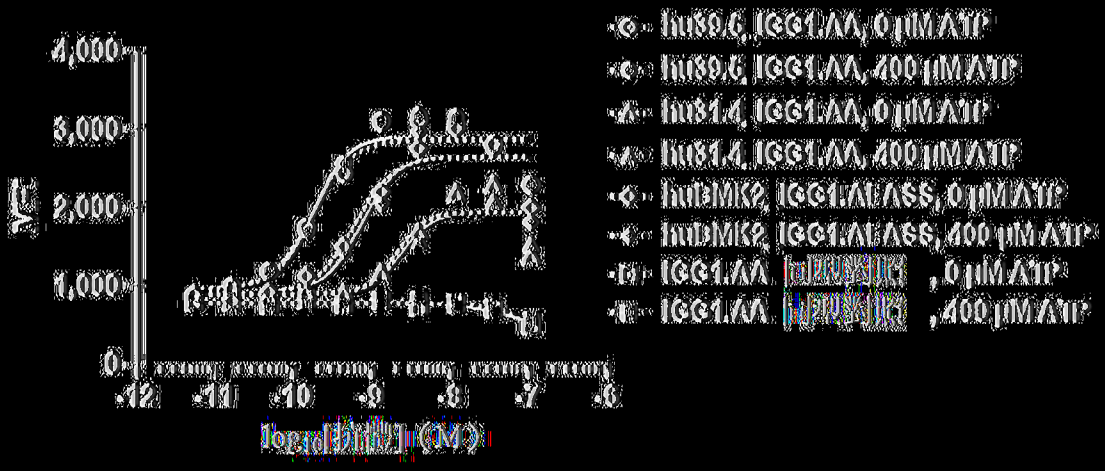

4,000
3,000
2,000
1,000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
hu39.6, IGG1.AA, 0 μM ATP
hu39.6, IGG1.AA, 400 μM ATP
hu31.4, IGG1.AA, 0 μM ATP
hu31.4, IGG1.AA, 400 μM ATP
hu3MK2, IGG1.AF.ASS, 0 μM ATP
hu3MK2, IGG1.AF.ASS, 400 μM ATP
IGG1.AA, 0 μM ATP
IGG1.AA, 400 μM ATP

圖1

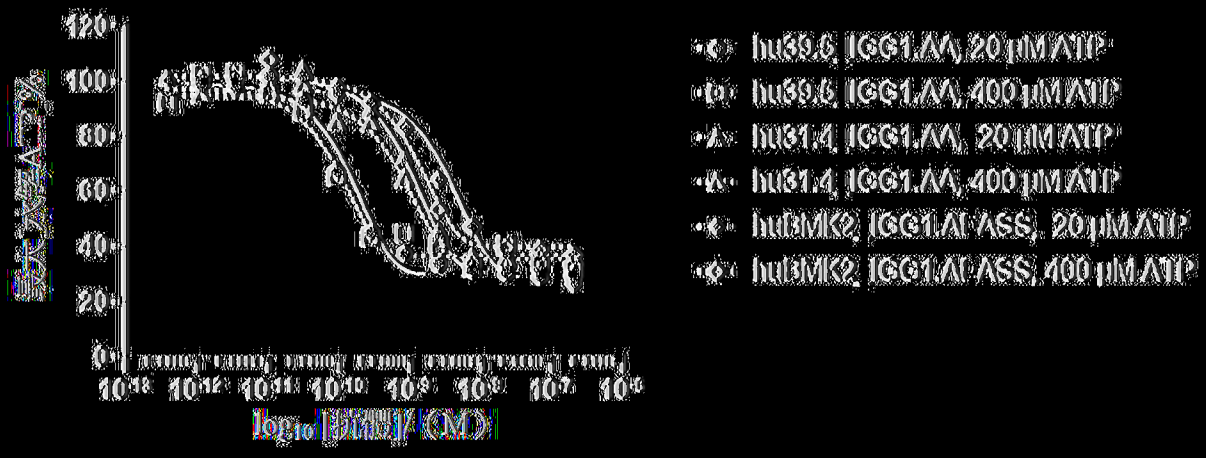

120
100
80
60
40
20
0
hu39.6, IGG1.AA, 20 μM ATP
hu39.6, IGG1.AA, 400 μM ATP
hu31.4, IGG1.AA, 20 μM ATP
hu31.4, IGG1.AA, 400 μM ATP
hu3MK2, IGG1.AF.ASS, 20 μM ATP
hu3MK2, IGG1.AF.ASS, 400 μM ATP

圖2


M-CSF
CD14+
M0 MΦ
LPS
+抗CD39
抗體
ATP
M1 MΦ

圖3

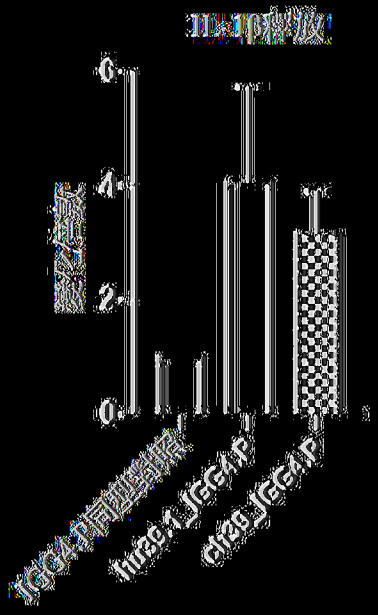

IL-1β濃度(
6
4
2
0
IgG4不同型態抗體
hu29.1_IgG4P
ch29_IgG4P

圖4A

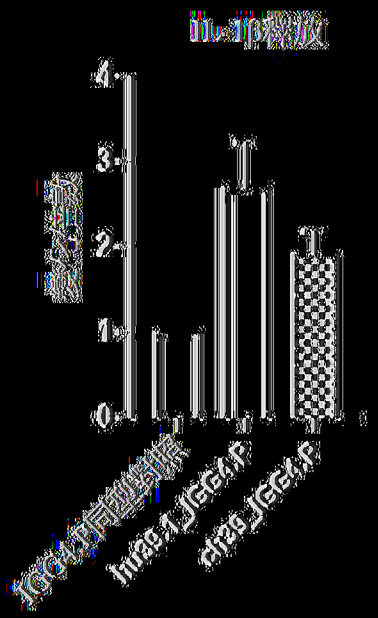

IL-1β濃度(
4
3
2
1
0
IgG4不同型態抗體
hu29.1_IgG4P
ch29_IgG4P

圖4B

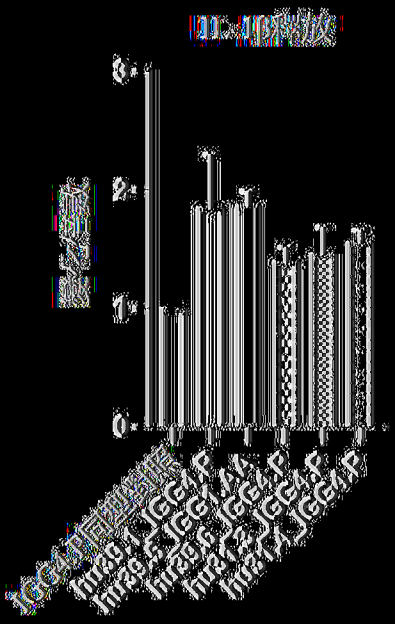


圖4C

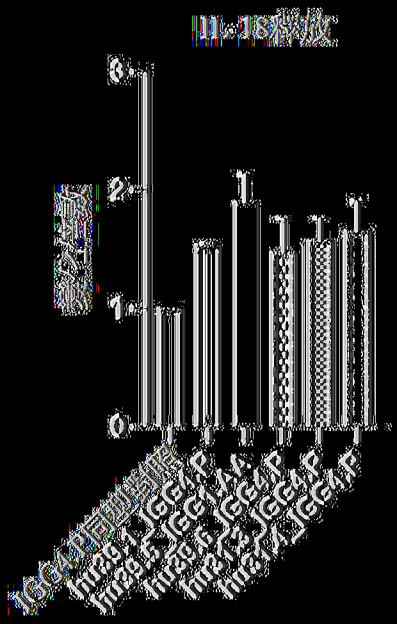


圖4D

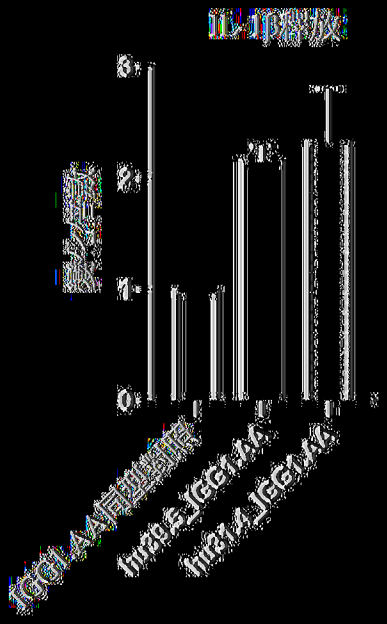


圖4E

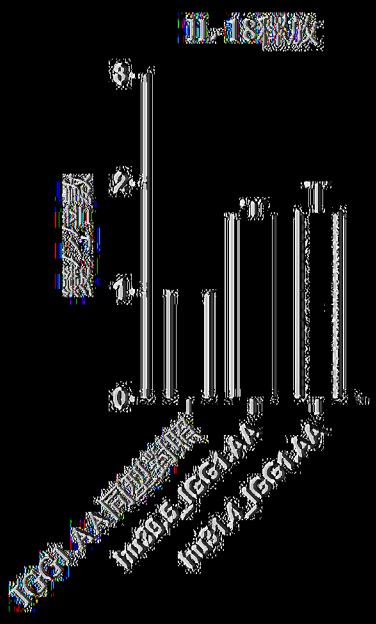


圖4F

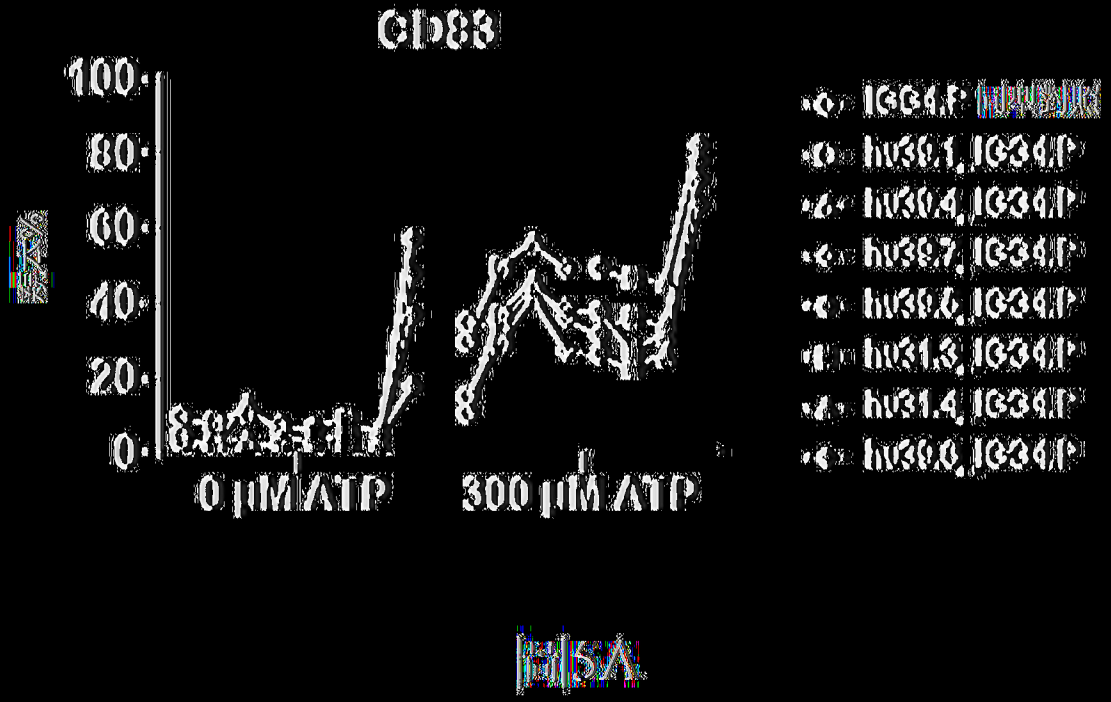

CD83
100
80
60
40
20
0
0 μM ATP
300 μM ATP
IgG4.P
hu30.1_IG34.P
hu30.4_IG34.P
hu30.7_IG34.P
hu30.6_IG34.P
hu31.3_IG34.P
hu31.4_IG34.P
hu30.0_IG34.P

圖5A


CD86
20000
15000
10000
6000
0
0 μM ATP
300 μM ATP
IgG4.P
hu30.1_IG34.P
hu30.4_IG34.P
hu30.6_IG34.P
hu30.7_IG34.P
hu31.3_IG34.P
hu31.4_IG34.P
hu30.0_IG34.P

圖5B


CD14
100
80
60
40
20
0
0 μM ATP
300 μM ATP
hu39.1, IGG4.P
hu39.4, IGG4.P
hu39.5, IGG4.P
hu39.7, IGG4.P
hu31.3, IGG4.P
hu31.4, IGG4.P
hu39.6, IGG4.P

圖5C

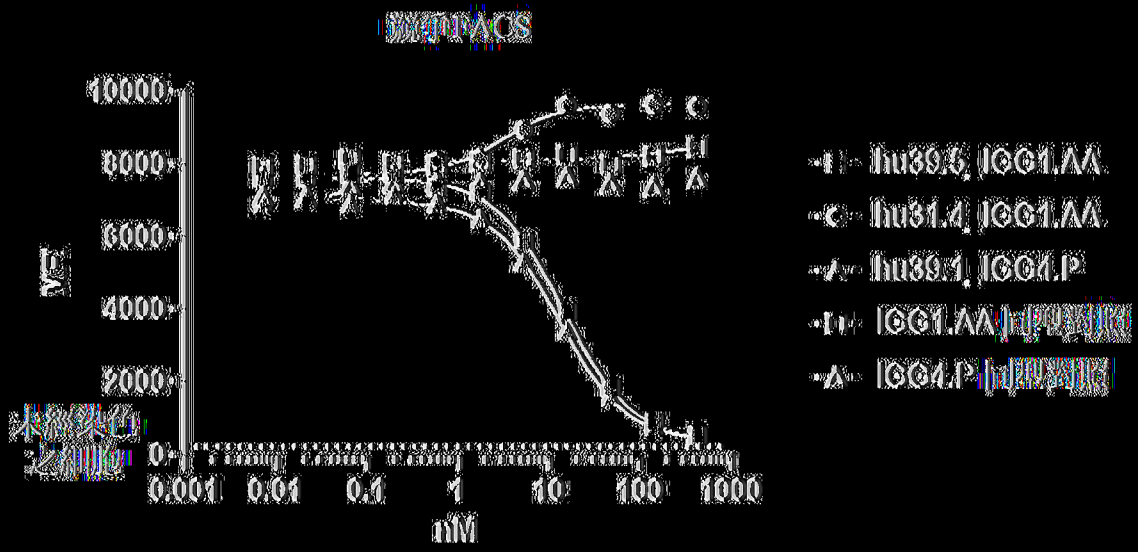

10000
8000
6000
4000
2000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
hu39.5, IGG1.AA
hu31.4, IGG1.AA
hu39.1, IGG4.P
IGG1.AA
IGG4.P

圖6

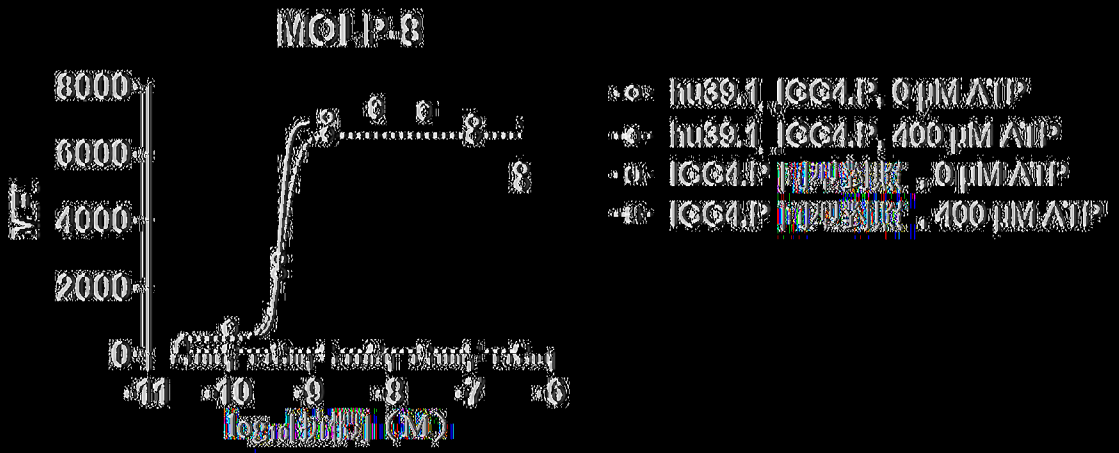

MOLP-8
8000
6000
4000
2000
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
hu39.1_IGG4.P, 0μM ATP
hu39.1_IGG4.P, 400μM ATP
IGG4.P, 0μM ATP
IGG4.P, 400μM ATP

圖7A

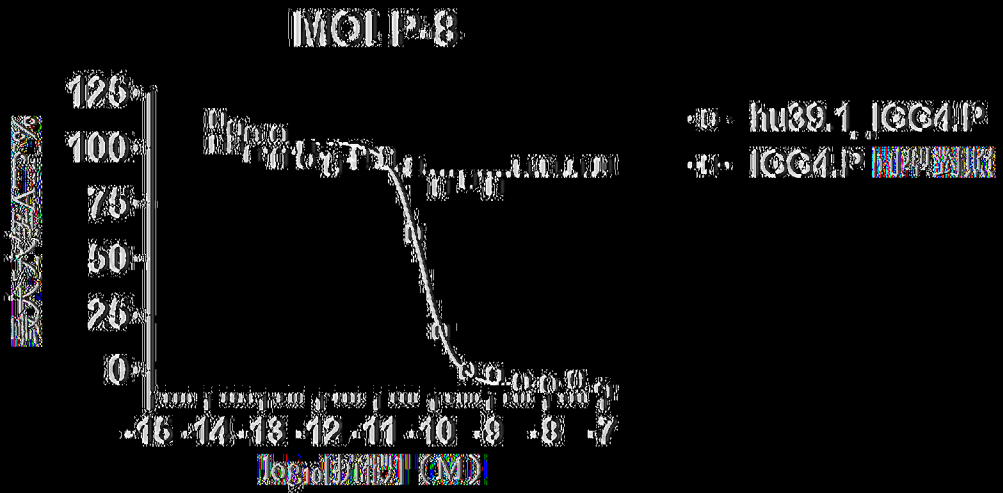

MOLP-8
125
100
75
50
25
0
-16
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
hu39.1_IGG4.P
IGG4.P

圖7B

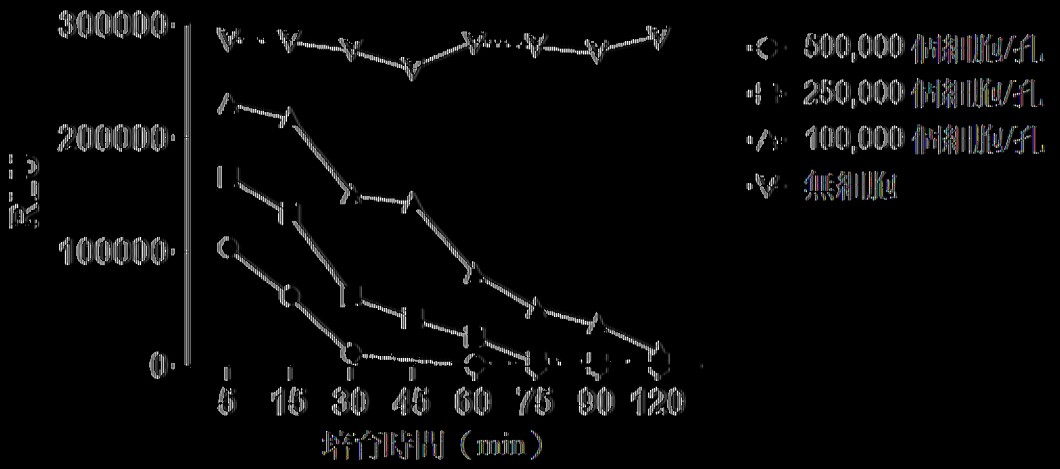

300000
200000
100000
0
5
15
30
45
60
75
90
120
培育時間（min）
500,000 個細胞/孔
250,000 個細胞/孔
100,000 個細胞/孔
無細胞

圖8A

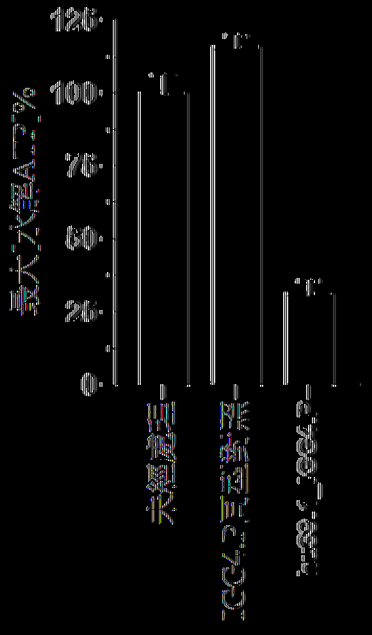

125
100
75
50
25
0
無細胞
250,000 個細胞/孔
500,000 個細胞/孔

圖8B

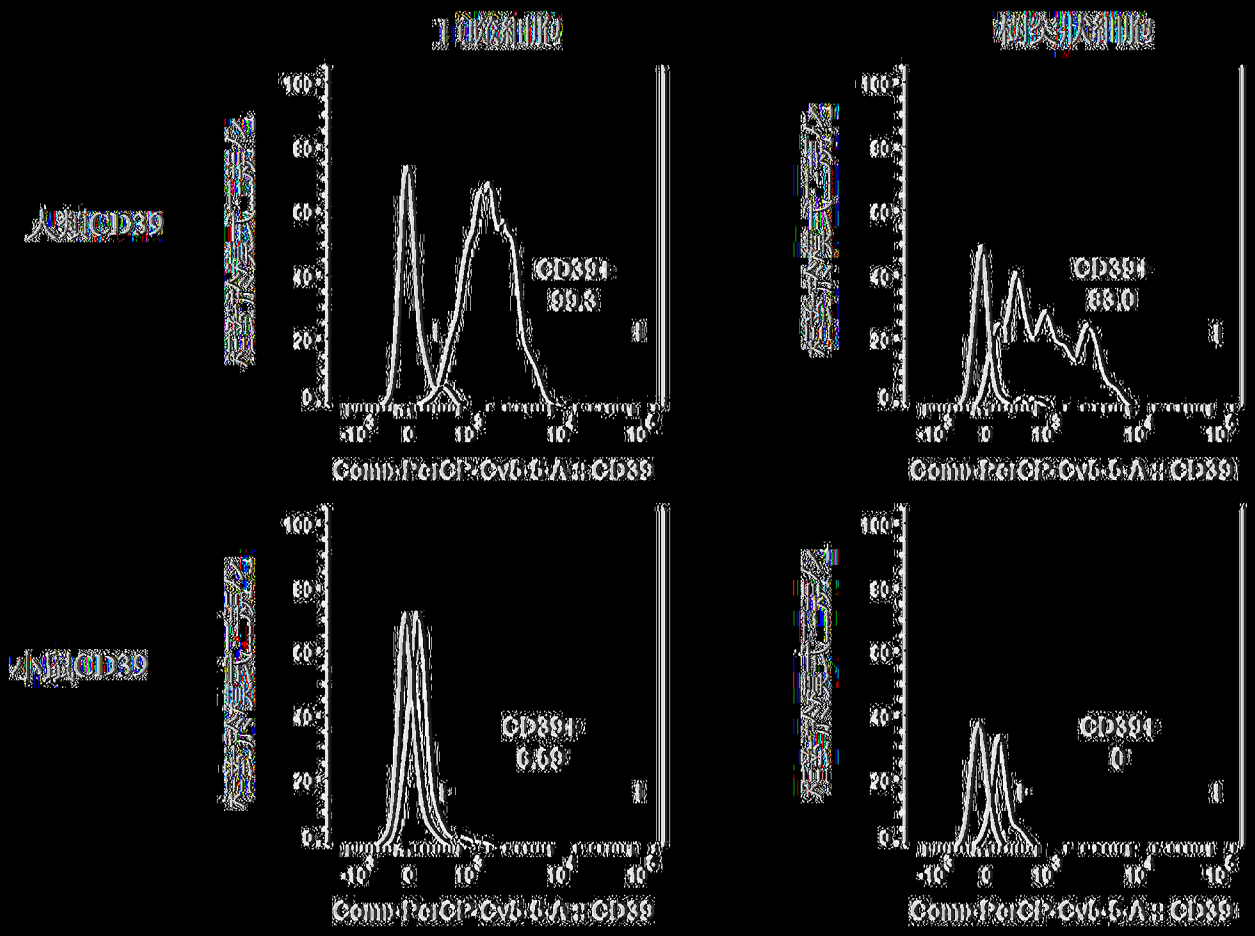


圖9

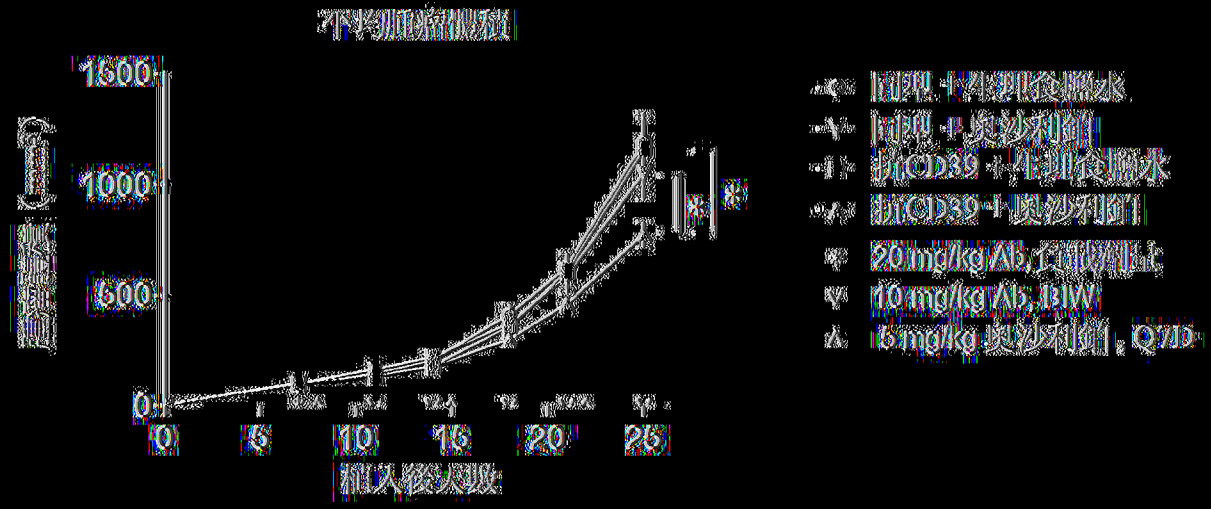

平均腫瘤體積
1600
1000
600
0
0
5
10
15
20
25
植入後天數
A組 - 介白素10食鹽水
B組 - 奧沙利鉑
C組 CD39 - 介白素10食鹽水
D組 CD39 - 奧沙利鉑
20 mg/kg Ab, 腹腔注射
10 mg/kg Ab, IHW
5 mg/kg 奧沙利鉑, QW

圖10A

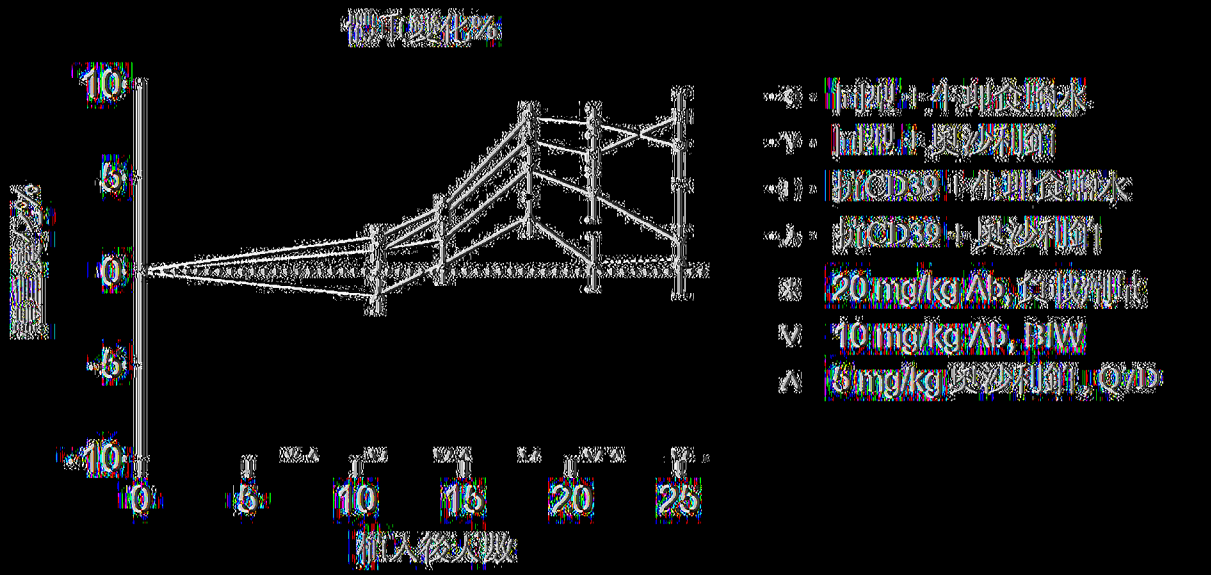

體重變化%
10
5
0
-5
-10
0
5
10
15
20
25
植入後天數
A組 - 介白素10食鹽水
B組 - 奧沙利鉑
C組 CD39 - 介白素10食鹽水
D組 CD39 - 奧沙利鉑
20 mg/kg Ab, 腹腔注射
10 mg/kg Ab, IHW
5 mg/kg 奧沙利鉑, QW

圖10B

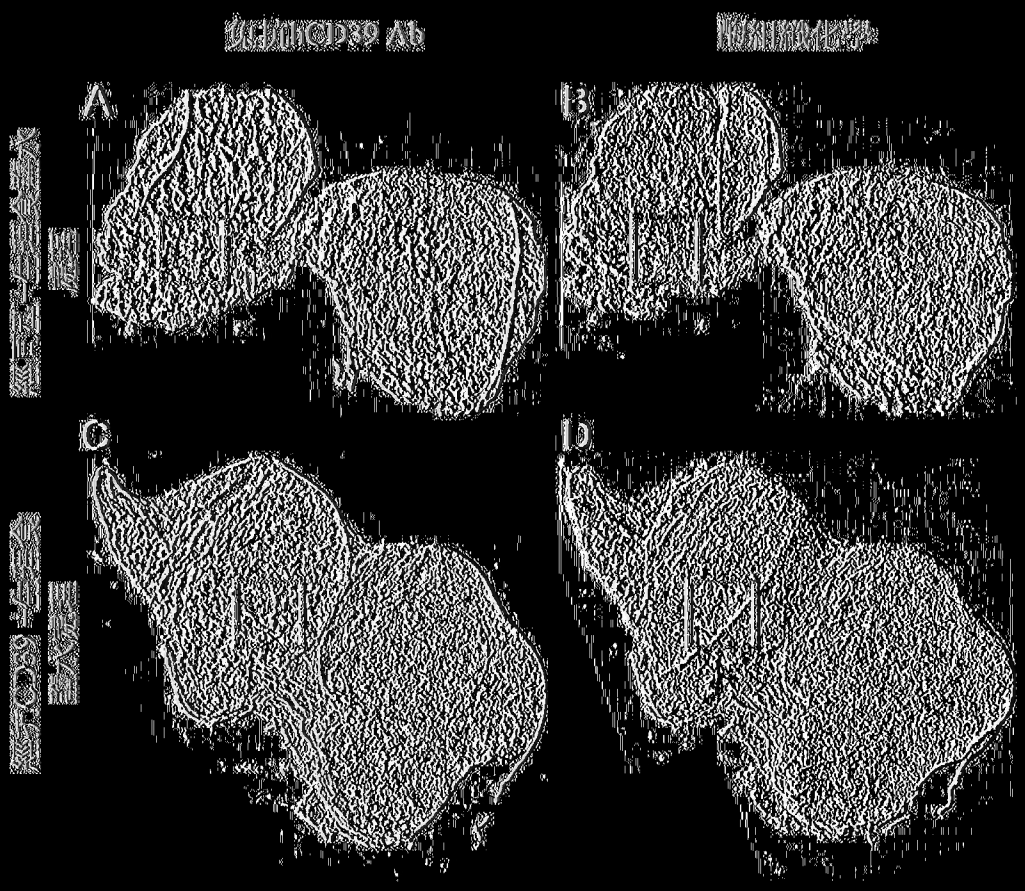


圖1

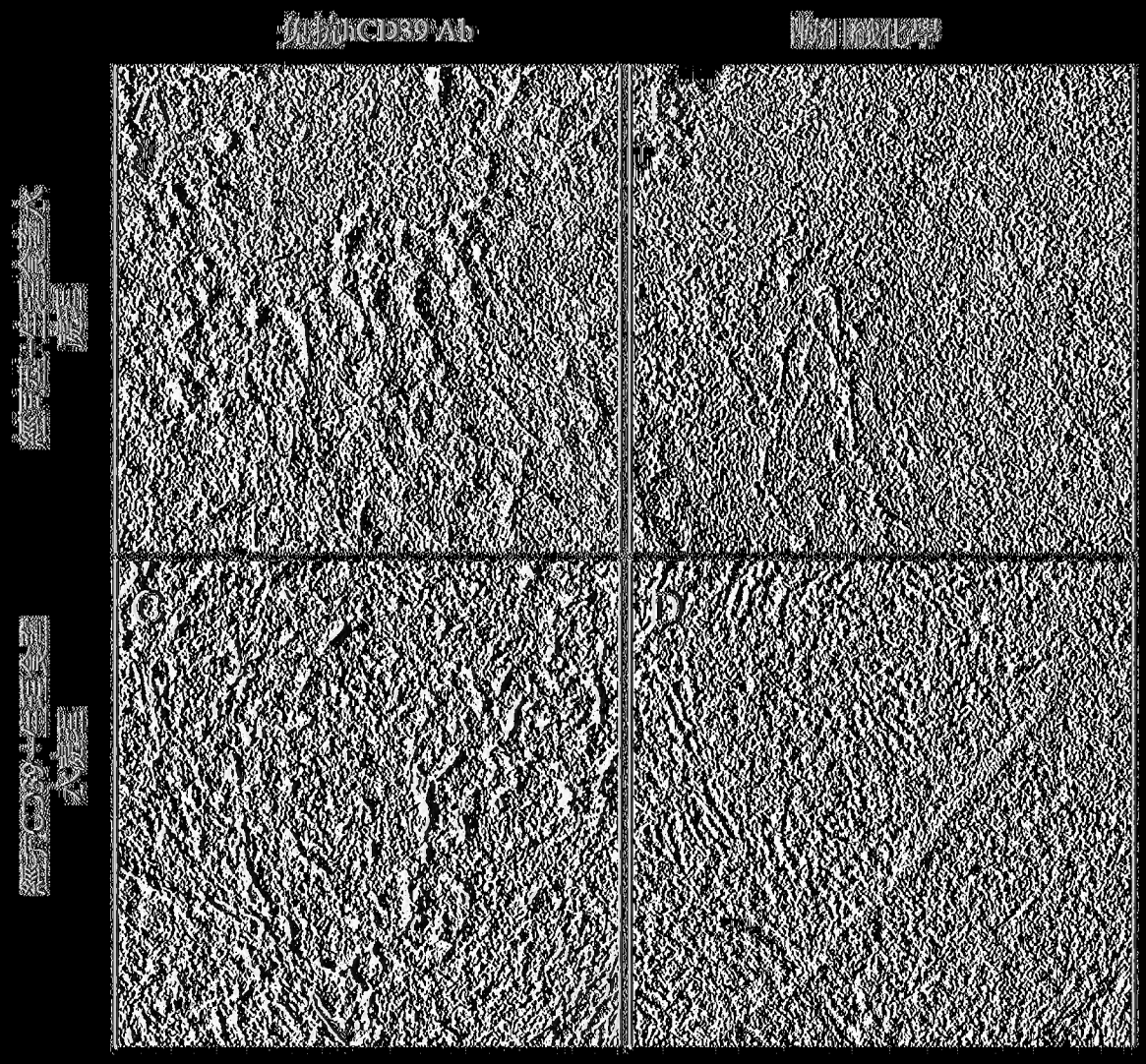


圖12

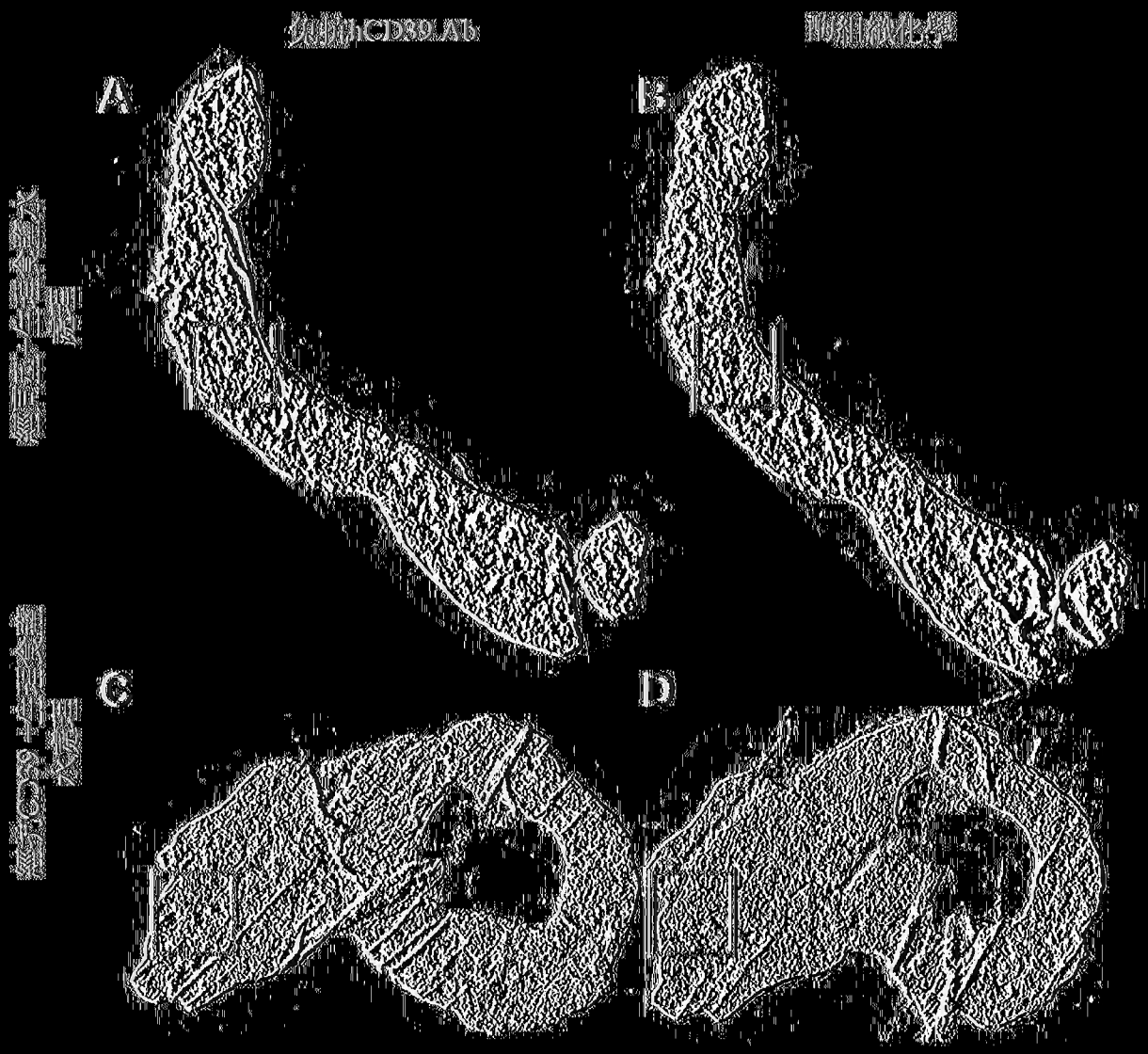


圖13

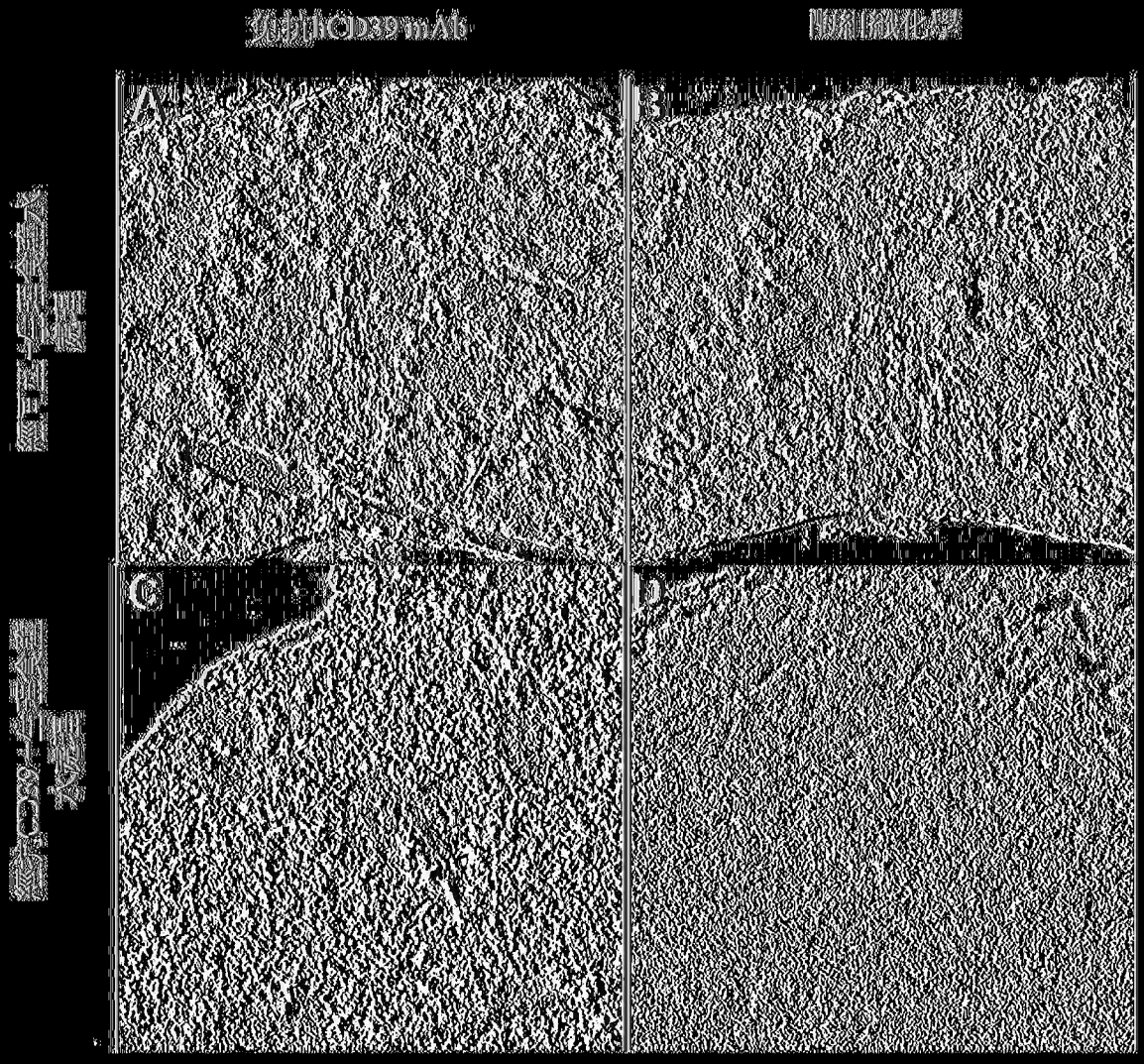
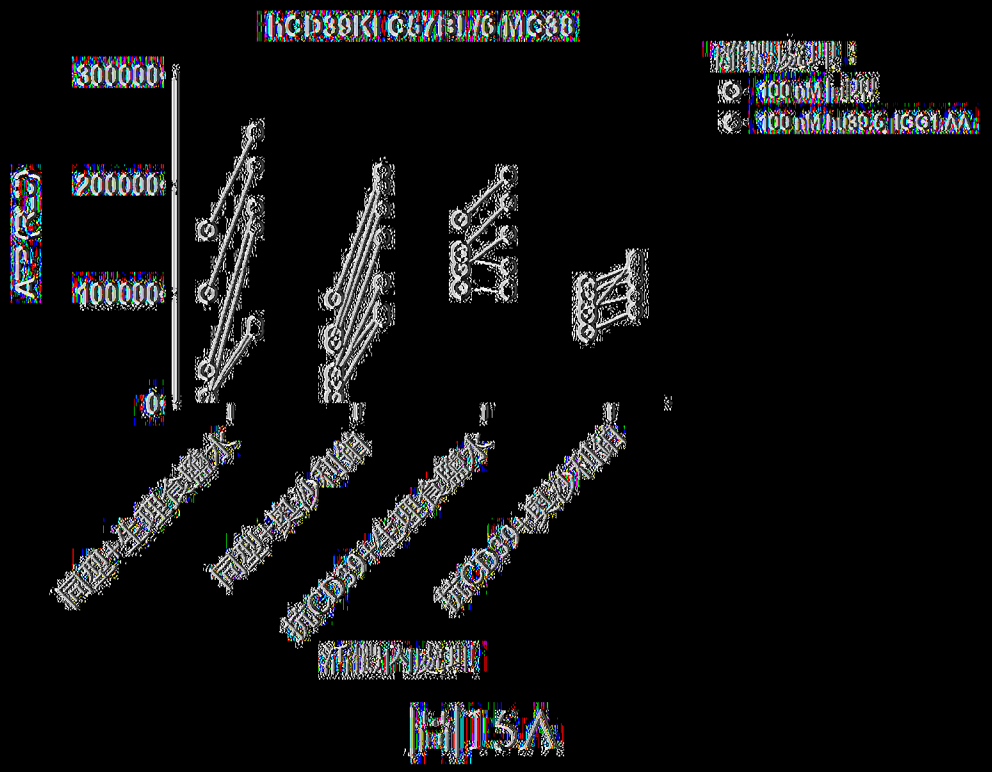
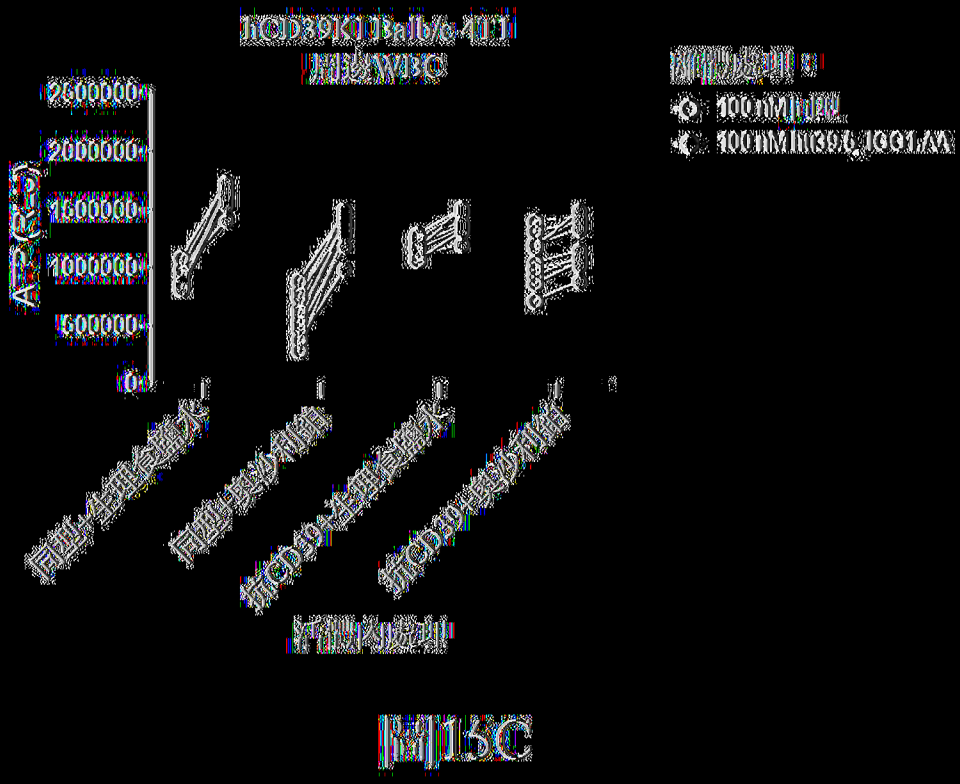
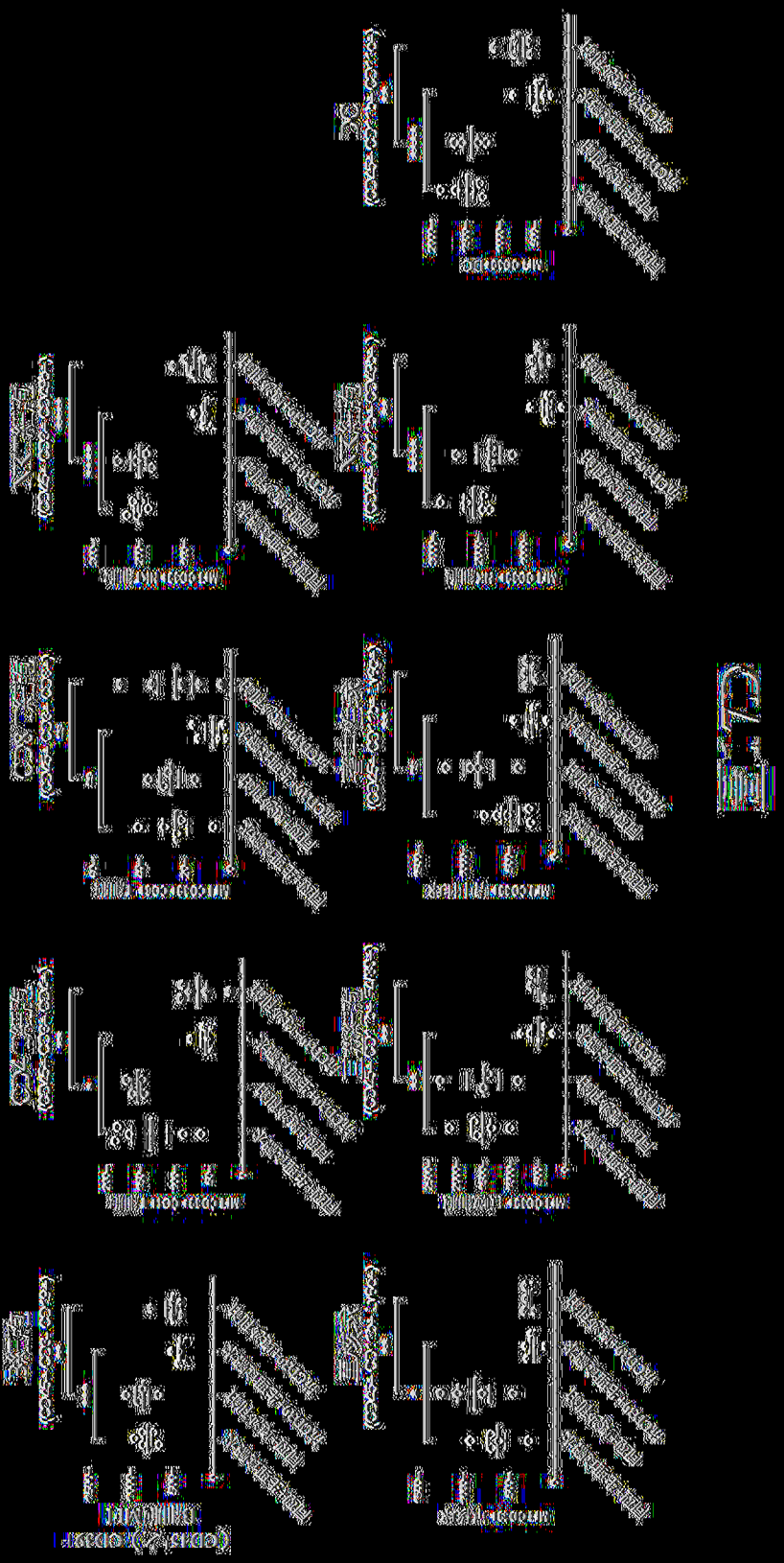


圖14


Rc(b38)KI CaV1.6 MG88
300000
200000
400000
0
pKi [M]
100 nM hu38C IgG1 AA
第1圖A


Rc(b38)KI CaV1.6 4H4
400000
400000
60000
0
pKi [M]
100 nM hu38C IgG1 AA
第1圖B


HCD391C13alb/e 411
H3ZWBC
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
100MM
100MM
100MM
H16C



人體自然殺手細胞活性（SK-VE-5）
（%）
仿非洋
對照組
實驗組
人體自然殺手細胞活性（SK-VE-5）－細胞毒性
（%）
仿非洋
對照組
實驗組
圖 9A
人體自然殺手細胞活性（SK-VE-5）
（%）
仿非洋
對照組
實驗組
人體自然殺手細胞活性（SK-VE-5）
（%）
仿非洋
對照組
實驗組

(VG3)
(VG3)
(VG3)
(VG3)

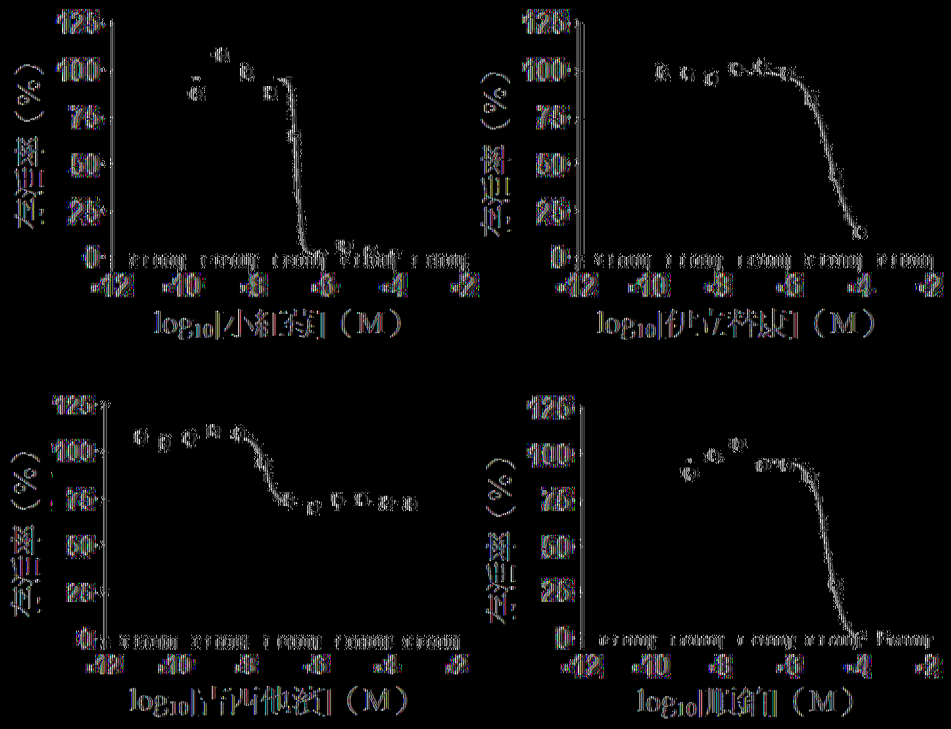

125
100
75
50
25
0
抑制率（%）
-12
-10
-8
-6
-4
-2
log10[小紅莓]（M）
log10[伊立替康]（M）
log10[5-FU]（M）
log10[順鉑]（M）

圖20A

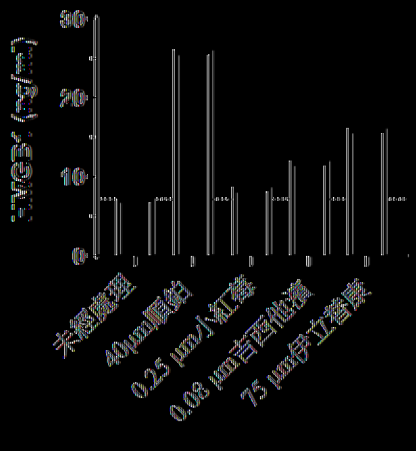

30
20
10
0
細胞凋亡率（%）
未經處理
40μm順鉑
0.25 μm小紅莓
0.08 μm吉西他濱
75 μm伊立替康

圖20B

COSS (A) 25
VOSS

CG1
CG2
CG3
CG4
CG5
CG6
CG7
CG8
VG1
VG2
VG3
VG4
VG5
VG6
VG7
VG8
G1
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8

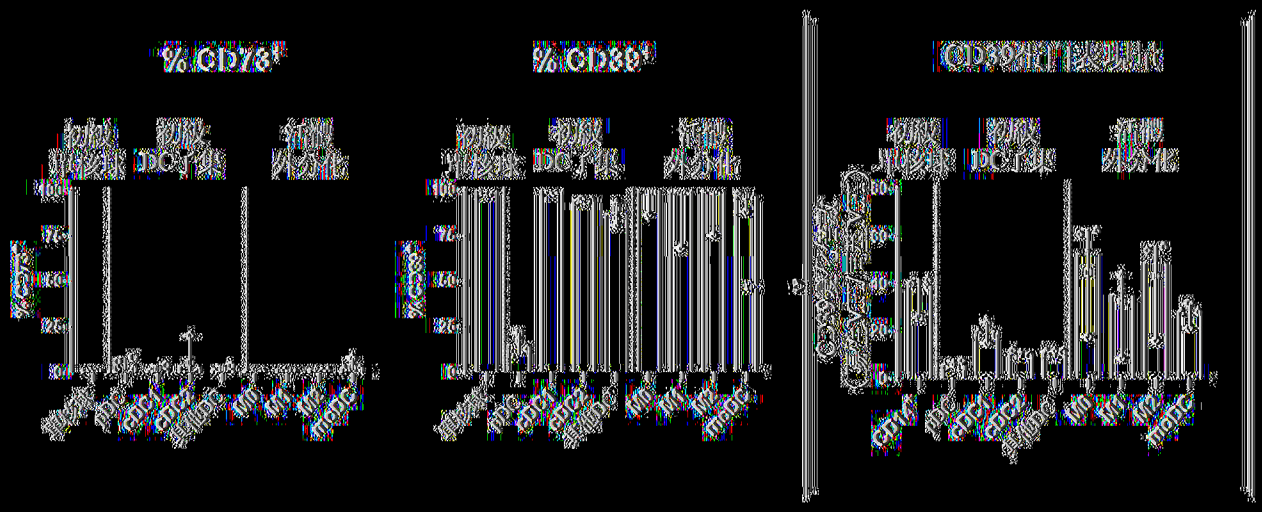

% CD3+
% CD8+
CD8+/CD4+ 細胞數比
對照組
DC 疫苗
疫苗+化
M0
M1
M2
mDC

圖 22B

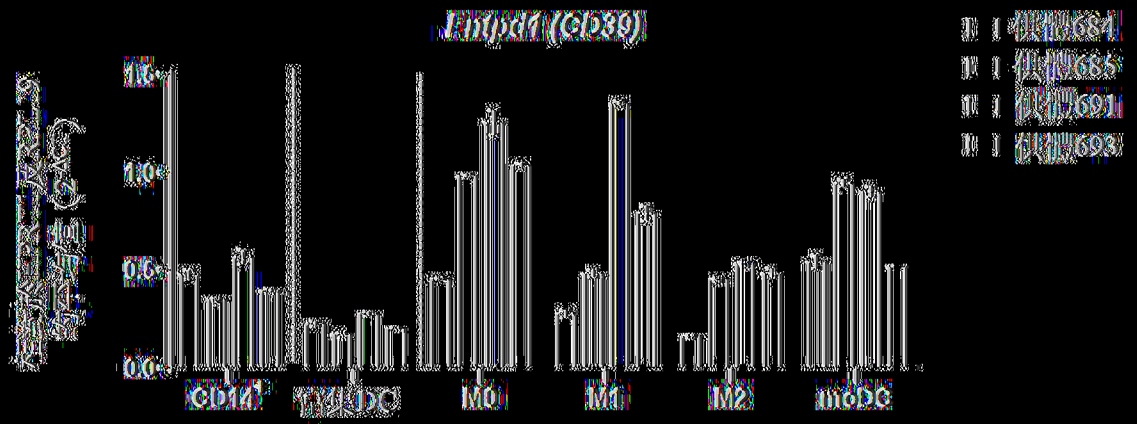
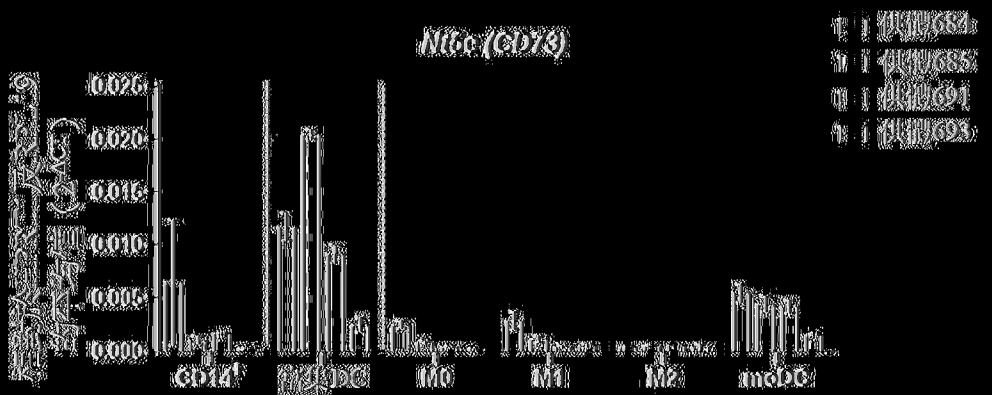
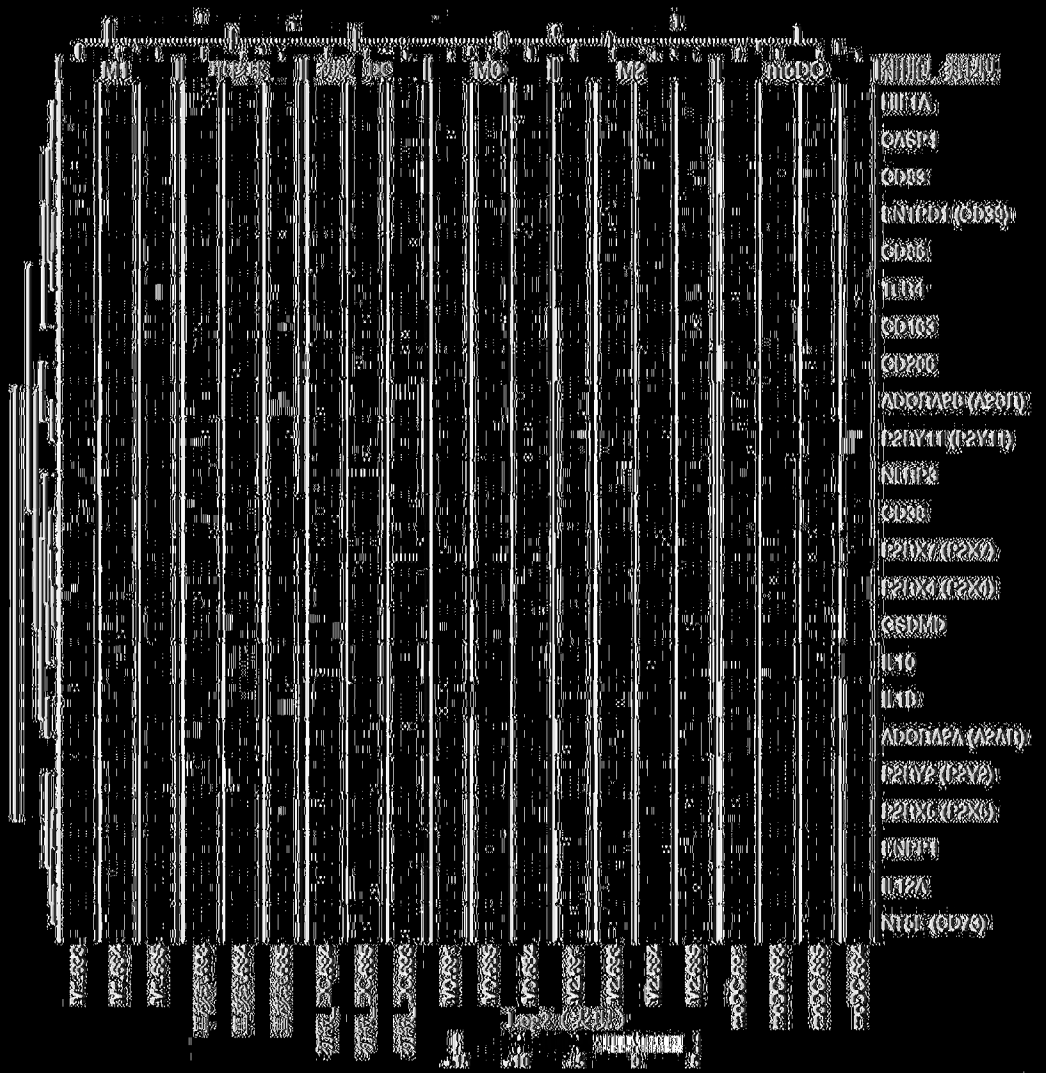

M1/M2 (CD39)
0.6
0.8
1.0
1.2
CD16
DC
M0
M1
M2
mDC
對照組 0.684
疫苗 0.685
疫苗+ 0.691
疫苗+ 0.693

圖 22C


M1
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
CD14
M0
M1
M2
mcDC

【圖22D】


M1
M0
M2
mcDC
CD1A
CASP1
CD83
HNRNPA1 (CD39)
CD86
IL10
CD163
CD200
ADORA2B (A2BR)
P2RY11 (P2Y11)
ALOX5
CD80
P2RX7 (C2X7)
P2RX4 (C2X4)
GSDMD
IL10
IL4I1
ADORA2A (A2AR)
P2RY2 (C2Y2)
P2RX5 (C2X5)
CASP1
IL12A
NT5E (CD73)

【圖22】

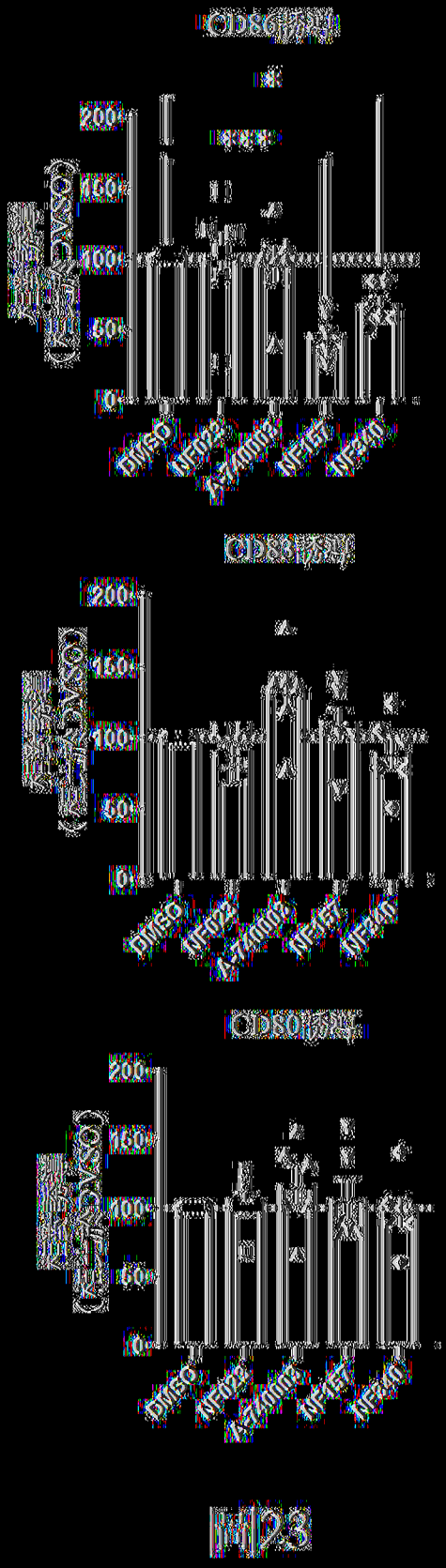
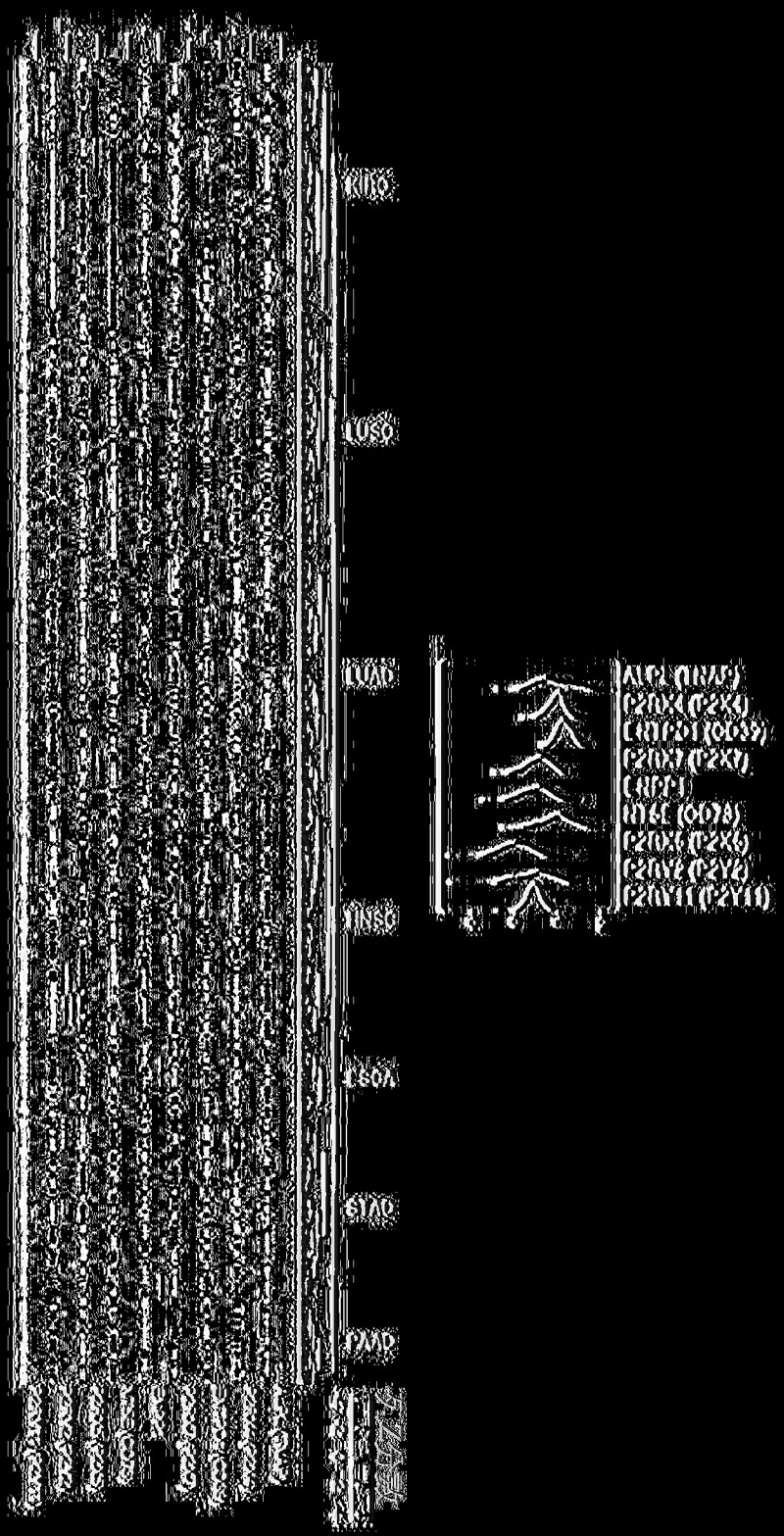
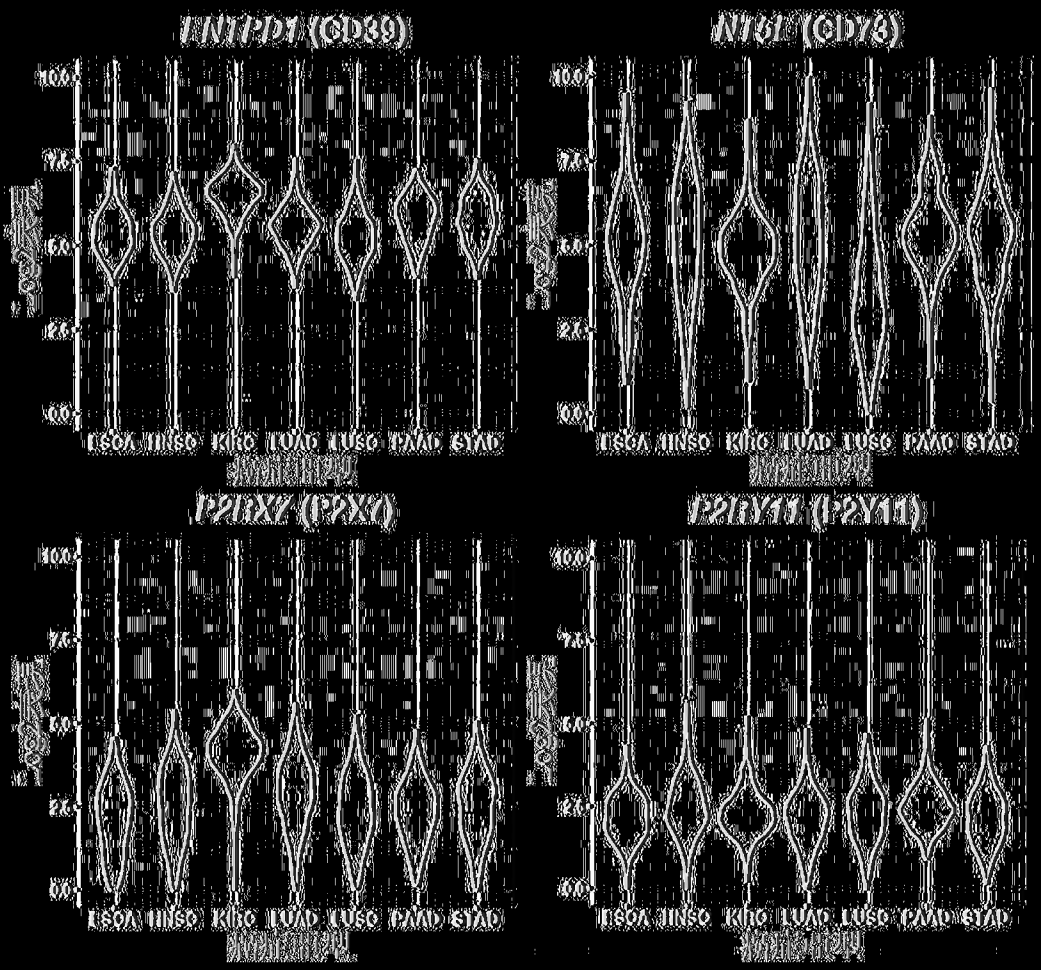
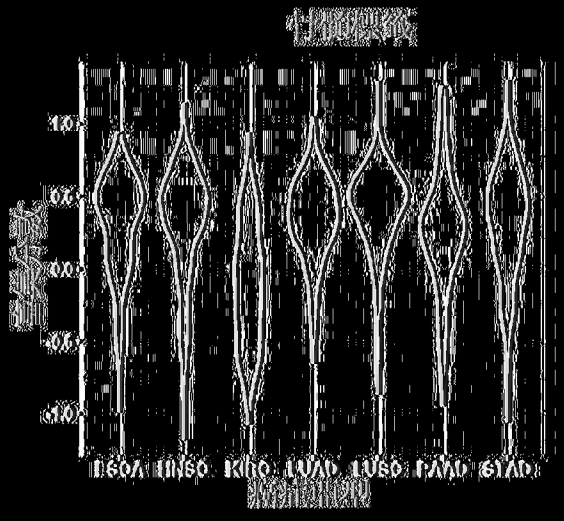

OD86
200
160
100
60
0
OVSO
DVSO
NFO2
NFO4
NFO6
NFO8
OD83
200
160
100
60
0
OVSO
DVSO
NFO2
NFO4
NFO6
NFO8
OD80
200
160
100
60
0
OVSO
DVSO
NFO2
NFO4
NFO6
NFO8

圖 23


KIN0
L0S0
L0A0
TINS0
L80A
S1A0
PAA0
A1C1 (TNA0)
P20X4 (T2X4)
(A0) P51 (0059)
P20X3 (T2X7)
(APP)
INT8E (0078)
P20X8 (T2X6)
P20Y2 (T2Y2)
P20Y11 (T2Y11)


ENTPD1 (CD39)
NT5E (CD73)
P2RX7 (P2X7)
P2RY11 (P2Y11)
Expression (RPKM)


Expression (RPKM)