



(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 202319400 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：111133446

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C07K14/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/02

美國

63/240,342

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：阿曼 瑪麗亞 AMANN, MARIA (DE)；波斯 羅琳 POUSSE, LAURENE (FR)；波

伊茲克 克里斯多福 BOETSCH, CHRISTOPHE (FR)；衛瑟 馬汀 WEISSER,

MARTIN (DE)；柯爾本 泰瑞莎 KOLBEN, THERESA (DE)；埃克曼 珍

ECKMANN, JAN (DE)；卡拉尼可斯 麥爾斯 KARANIKAS, VAIOS (AU)；卡尼

洛 狄 梅迪洛斯 布魯諾 CARNEIRO DE MEDEIROS, BRUNO (BR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：7 共 107 頁

(54)名稱

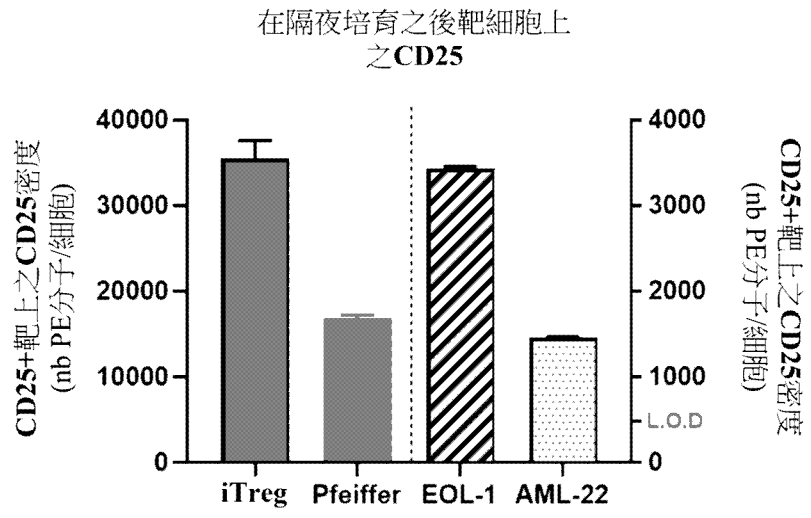
用於治療 AML 之抗體

(57)摘要

本發明係關於用於治療急性骨髓性白血病(AML)及彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)之抗 CD25 抗體。

The present invention relates to anti-CD25 antibodies for use in the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

指定代表圖：



【圖1】



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療AML之抗體

【英文發明名稱】

ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF AML

【中文】

本發明係關於用於治療急性骨髓性白血病(AML)及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之抗CD25抗體。

【英文】

The present invention relates to anti-CD25 antibodies for use in the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

【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】

用於治療AML之抗體

【英文發明名稱】

ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF AML

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療急性骨髓性白血病(AML)及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之抗CD25抗體。

【先前技術】

【0002】 CD25，亦稱為介白素-2受體之 α -次單元(IL2RA)，係實現IL-2之高親和力結合及後續傳訊級聯之表面抗原。CD25在依賴於IL-2消耗而生長之調節性T細胞(Treg)上組成性表現，且在新近活化之T細胞上暫時上調。IL-2為在抗原特異性T細胞之無性擴增及其效應功能之獲取中發揮重要作用之關鍵細胞介素。已證實瘤內Treg之豐度且尤其Treg與效應T細胞(Teff)之比率可預測人類中之許多實體腫瘤之臨床結果(Nishikawa及Sakaguchi, 2014, Curr Opin Immunol 27, 1-7；Wing等人, 2019, Immunity 50, 302-316)。實際上，Treg有助於免疫抑制性腫瘤微環境且已評估若干種消耗其之策略。

【0003】 CD25 Mab (RG6292)為非IL-2阻斷型去岩藻糖基化IgG1抗體，已證實其在人類腫瘤外植體及癌症之臨床前小鼠模型中有效地消耗Treg，同時允許IL-2至Teff之再分佈及抗腫瘤適應性免疫反應之形成(Solomon等人, 2020, Nature Cancer, 1(12):1153-1166)。CD25 Mab結合於CD25+靶細胞且其可結晶片段(Fc)結合於表現於效應細胞，諸如自然殺

手(NK)細胞、單核球及巨噬細胞之表面上之Fc受體。CD25 Mab藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)介導靶細胞之殺死。當前正在I期單方療法研究中以及以與阿特珠單抗(Atezolizumab)(抗PD-L1抗體)之組合形式在Ib期臨床試驗中研究CD25 Mab。

【0004】除在健康T細胞中之作用外，亦已在多種血液惡性腫瘤中描述CD25表現(Flynn及Hartley, 2017, Br J Haematol 179, 20-35)，諸如T細胞淋巴瘤及B細胞淋巴瘤以及急性骨髓性白血病(AML)。特定言之，CD25似乎在AML及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)中之腫瘤細胞亞群上表現，且其表現與較低存活率相關(Fujiwara等人, 2013, Hematology 18, 14-19；Gonen等人, 2012, Blood 120, 2297-2306)。

【0005】此外，一些證據表明CD25可能受限於白血病幹細胞或具有AML中之祖細胞表現型之細胞(Aref等人, 2020, Leuk Res Rep 13, 100203；Kageyama Y等人, 2018, PLOS One 13(12) e.0209295)。儘管近來在AML之治療中取得進展，但認為此等細胞在疾病之傳播及高復發率中起作用(Kantarjian等人, 2021, Blood Cancer J 11, 41)。相較於健康志願者，在AML患者之骨髓中觀測到更高的Treg出現率，且Treg之豐度與AML患者中之較差結果相關(Dong等人, 2020, Front Immunol 11, 1710)。因此，需要用於AML及DLBCL之其他治療選項。

【0006】用於AML之當前治療選項包括蒽環黴素-阿糖胞苷(anthracyclines-cytarabine)療法(諸如道諾黴素(daunorubicin)及阿糖胞苷療法)、FLT3抑制劑(例如吉瑞替尼(gilteritinib)、米哚妥林(midostaurin)、索拉非尼(Sorafenib))、BCL-2抑制劑(例如維奈托克(venetoclax))、IDH抑制劑(例如恩西地平(enasidenib)、艾伏尼布

(ivosidenib))、低甲基化劑(例如阿紫胞苷(azacitidine)、地西他濱(decitabine))及抗體療法(例如CD33抗體奧佐米星吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin))及其組合療法。

【0007】本發明人現已發現，抗CD25抗體(諸如CD25 Mab (RG6292))可能具有雙重作用模式，其消耗抑制性Treg且對CD25+惡性細胞具有直接細胞毒性作用，從而提供可有效治療AML及DLBCL之抗體。

【發明內容】

【0008】本發明提供用於治療急性骨髓性白血病(AML)及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之抗CD25抗體。

【0009】在本發明之第一態樣中，提供用於治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之抗CD25抗體。

【0010】本發明之第二態樣提供用於治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之抗CD25抗體，其中該抗CD25抗體係單獨或與一或多種其他治療劑組合投與。抗CD25抗體及其他治療劑係用於獨立、同時或依序投與。

【0011】本發明之第三態樣提供抗CD25抗體與其他治療劑之組合，其用於治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤，其中抗CD25抗體及該其他治療劑係用於獨立、同時或依序投與。

【0012】本發明之第四態樣提供用於治療個體中之急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之方法，其包含向個體投與有效量之抗CD25抗體。

【0013】本發明之第五態樣提供抗CD25抗體之用途，其係用於製造用以治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之藥劑。

【0014】 本發明之第六態樣提供抗CD25抗體及另一治療劑之用途，其係用於製造用以治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之藥劑。

【0015】 本發明之第七態樣提供一種選擇用抗CD25抗體治療之患有急性骨髓性白血病之患者之方法，該方法包含：測定來自患者之樣品中的靶細胞上之CD25之表現量，其中若細胞具有大於每細胞約900個CD25分子之表現量，則患者適合於用抗體治療。

【0016】 本發明之第八態樣提供一種選擇用抗CD25抗體治療之患有AML之患者之方法，該方法包含確定來自患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中若樣品中存在突變，則患者適合於用抗體治療。

【0017】 本發明之第九態樣提供一種預測AML患者對用抗CD25抗體治療之反應之方法，該方法包含確定來自患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中樣品中存在突變指示患者將對用抗CD25抗體治療起反應。

【0018】 本發明之第十態樣提供一種治療個體中之AML之方法，其包含向個體投與有效量之抗CD25抗體，其中該個體包含存在FLT3-ITD突變。

【0019】 本發明之第十一態樣提供一種用於預防AML患者中之復發或降低其風險之方法，該方法包含向患者投與抗CD25抗體。

【0020】 本發明之第十二態樣提供一種用於治療已經歷BCL-2抑制劑-低甲基化劑組合治療之患者中的AML之方法，該方法包含向患者投與抗CD25抗體。

【圖式簡單說明】

【0021】 圖1-顯示靶細胞上之CD25表現。在ADCC分析法培養基中培育17小時之後，使用BD quantibrite™ Beads測定四種標靶細胞(iTreg、Pfeiffer、EOL-1及AML-22)表面上之CD25分子之密度。iTreg及Pfeiffer細胞之CD25密度顯示於左側Y軸上且EOL-1及AML-22之CD25密度顯示於右側Y軸上。偵測極限(L.O.D)表示在BD quantibrite™ Beads上存在之PE分子之最低數目且因此在低於此值時，無法保證以每個細胞計之PE分子之數目與中值螢光強度(MFI)之間的線性關係。

圖2-顯示藉由CD25 Mab處理誘導之靶細胞上之ADCC電位及CD25密度。(A)以殺死頻率形式顯示所測試之化合物(CD25 Mab或同型對照抗體)之ADCC活性。計算係基於在不存在效應NK細胞及化合物之情況下，針對靶細胞數目標準化之靶細胞事件計數。在ADCC分析法開始之後17小時進行流式細胞分析技術分析。(B)顯示在ADCC分析法培育之後17小時，使用BD quantibrite™ Beads測定之剩餘存活靶細胞(EOL-1及AML-22)的表面上之CD25分子之密度。偵測極限(L.O.D)表示在BD quantibrite™ Beads上存在之PE分子之最低數目且因此在低於此值時，無法保證以每個細胞計之PE分子之數目與中值螢光強度(MFI)之間的線性關係。

圖3-顯示NK細胞上之CD16表現。(A)顯示在與EOL-1或AML-22細胞及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD16之NK細胞之比例。(B)顯示在與Pfeiffer細胞或iTreg及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD16之NK細胞之比例。

圖4-顯示NK細胞上之CD69表現。(A)顯示在與EOL-1或AML-22細胞及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD69之NK細胞

胞之比例。(B)顯示在與Pfeiffer細胞或iTreg及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD69之NK細胞之比例。

圖5-顯示NK細胞上之CD25表現。(A)顯示在與EOL-1或AML-22細胞及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD25之NK細胞之比例。(B)顯示在與Pfeiffer細胞或iTreg及CD25 Mab或同型對照抗體共同培育17小時之後，表現CD25之NK細胞之比例。

圖6-顯示ADCC活性與CD25密度之相關性。(A)以相關發光單元(針對各細胞株及NK細胞供體之所獲得之最大信號標準化)之出現率形式顯示所測試之化合物(CD25 Mab或同型對照抗體)之ADCC活性。結果係由兩個獨立實驗獲得，其中自總共四個血液供體分離NK細胞。在ADCC分析法開始之後16至20小時經由CytoTox-Glo™發光讀數進行細胞毒性評估。(B)顯示由ADCC分析法獲得之EC50值，其中使用CytoTox-Glo™或流式細胞分析技術之CD25 Mab之滴定作為讀數(三個獨立實驗，各自使用兩個NK細胞供體)衍生自。使用Prism 8 (GraphPad software)及其內置非線性回歸曲線擬合(log(促效劑)相對於反應、可變斜率、4個參數))來計算EC50值。(C)顯示在ADCC分析法開始之後16至20小時，使用BD quantibrite™ Beads測定之存活靶細胞(Pfeiffer、EOL-1及AML-22)表面上之CD25分子之密度。偵測極限(L.O.D)表示在BD quantibrite™ Bead上存在之PE分子之最低數目且因此在低於此值時，無法保證以每個細胞計之PE分子之數目與中值螢光強度(MFI)之間的線性關係。結果係自三個獨立實驗獲得。

圖7-顯示CD25+ AML細胞及Treg之殺死活性。(A)呈CD25+ AML細胞殺死之發生率形式的10 µg/ml之所測試之化合物(CD25 Mab或同型對照

抗體)之殺死活性。陽性對照EOL-1細胞株及四個AML患者樣品係用作靶細胞。在ADCC分析法開始之後20小時進行流式細胞分析技術分析。平均值 $\pm$ SEM表示由兩個NK細胞供體及技術複製品獲得之結果。使用多重t測試、霍姆-斯達克校正(Holm-Sidak correction)進行多重比較。(B)：如上文關於(A)所描述之Treg殺死活性。平均值 $\pm$ SEM表示由AML Treg (n=2)或健康BM Treg (n=2)獲得之結果。使用多重t測試、霍姆-斯達克校正進行多重比較。顯著性水平如下所示：ns，不顯著= $P>0.05$ ；*， $P\leq 0.05$ ；**， $P\leq 0.01$ ；***， $P\leq 0.001$ ；****， $P\leq 0.0001$ 。

【實施方式】

【0022】 本發明提供用於治療個體中之急性骨髓性白血病(AML)或彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之抗CD25抗體，及使用抗CD25抗體治療個體中之急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之方法。

【0023】 本發明人已發現，抗CD25抗體能夠在廣泛範圍之CD25表現量下消耗CD25+惡性細胞。本發明人已證實抗CD25抗體對CD25+ AML及DLBCL細胞，尤其CD25+ AML母細胞之直接殺死。特定言之，本發明人已發現，儘管CD25在與AML相關之腫瘤細胞上之表現量較低，但抗CD25抗體仍有效殺死此等腫瘤細胞。本發明人發現，抗CD25抗體可用於靶向具有低CD25表現之癌細胞，且因此亦適用於治療母細胞上之CD25表現量較低之癌症，諸如AML。

【0024】 CD25為IL-2受體之 α 鏈，且發現於經活化之T細胞、調節性T細胞、經活化之B細胞、一些NK T細胞、一些胸腺細胞、骨髓前驅細胞及寡樹突神經膠質細胞上。亦可在AML患者之母細胞上發現少量CD25表現。CD25與CD122及CD132結合以形成充當IL-2之高親和力受體之異

三聚體複合物。人類CD25之共通序列顯示如下且鑑別為SEQ ID NO:1 (Uniprot寄存編號P01589；對應於胺基酸22-240之成熟人類CD25之胞外域帶下劃線)。

10	20	30	40	50
MDSYLLMWGL	LTFIMVPGCQ	AELCDDDPPE	IPHATFKAMA	YKEGTMLNCE
60	70	80	90	100
CKRGFRRIKS	GSLYMLCTGN	SSHSSWDNQC	QCTSSATRNT	TKQVTPQPEE
110	120	130	140	150
QKERKTTEMQ	SPMQPVDQAS	LPGHCREPPP	WENEATERIY	HFVVGQMVYY
160	170	180	190	200
QCVQGYRALH	RGPAESVCKM	THGKTRWTQP	QLICTGEMET	SQFPGEEKPQ
210	220	230	240	250
ASPEGRPESE	TSCLVTTTDF	QIQTEMAATM	ETSIFTTEYQ	VAVAGCVFLL
260	270			
ISVLLLSGLT	WQRRQRKSRR	TI		

【0025】 如本文所使用，「抗CD25抗體」或「結合CD25之抗體」係指能夠結合於IL-2受體之CD25次單元之抗體。此次單元亦稱為IL-2受體之α次單元。

【0026】 抗CD25抗體為能夠特異性結合於IL-2受體之CD25次單元（抗原）之抗體。「特異性結合 (Specific binding/bind specifically/specifically bind)」應理解為意謂抗體對相關抗原具有小於約10⁻⁶ M、10⁻⁷ M、10⁻⁸ M、10⁻⁹ M、10⁻¹⁰ M、10⁻¹¹ M、10⁻¹² M或10⁻¹³ M之解離常數(Kd)。在較佳實施例中，解離常數小於10⁻⁸ M，例如在10⁻⁹

M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M或 10^{-13} M之範圍內。

【0027】適用於本發明之抗CD25抗體包括例如WO2017/174331、WO2018/167104、WO2019/008386、WO2019/175215、WO2019/175216、WO2019/175217、WO2019/175220、WO2019/17522、WO2019/175223、WO2019/175224、WO2019/175226中所描述之抗體，其內容以引用之方式併入本文中。

【0028】如本文所使用，術語「抗體」係指完整免疫球蛋白分子以及其包括抗原結合位點之片段，且包括抗體之多株、單株、經基因工程改造及以其他方式經修飾之形式，包含(但不限於)嵌合抗體、人類化抗體、異結合型及/或多特異性抗體(例如雙特異性抗體、雙抗體、三抗體及四抗體)，及抗體之抗原結合片段，包括例如Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、rlgG、多肽-Fc融合體、單鏈變異體(scFv片段、VHH、Trans-bodies®、Affibodies®、鯊魚單域抗體、單鏈或串聯雙抗體(TandAb®)、VHH、Anticalins®、Nanobodies®、微型抗體、BiTE®、雙環肽及其他替代性免疫球蛋白蛋白質骨架)。在一些實施例中，抗體可能不具有在其天然產生之情況下將具有之共價修飾(例如附接聚糖)。在一些實施例中，抗體可含有共價修飾(例如附接聚糖、可偵測部分、治療部分、催化部分或提供抗體之經改良之穩定性或投與之其他化學基團，諸如聚乙二醇)。在一些實施例中，抗體可呈經遮蔽之抗體之形式(例如Probodies®)。經遮蔽之抗體可包含特異性結合於抗體之抗原結合表面且干擾抗體之抗原結合之阻斷或「遮蔽」肽。遮蔽肽藉由可裂解連接子(例如藉由蛋白酶)連接至抗體。在所需環境下，例如腫瘤環境下之連接子之選擇性裂解允許遮蔽/阻斷肽解離，使得腫瘤中發生抗原結合且因此限制潛在毒性問題。「抗體」亦可

指駱駝抗體(僅具有重鏈之抗體)及抗體樣分子，諸如抗運載蛋白(Skerra (2008) FEBS J 275, 2677-83)。在一些實施例中，抗體為多株或寡株，其係以抗體之集合形式產生，各自與單一抗體序列相關且與抗原內之具有或多或少的獨特性之抗原決定基(諸如人類CD25胞外域內的與不同參考抗人類CD25抗體相關之不同抗原決定基)結合。如文獻中所描述，可以單一製劑形式提供多株或寡株抗體以用於醫學用途(Kearns JD等人, 2015. Mol Cancer Ther. 14:1625-36)。

【0029】 本發明所使用之抗體可為單特異性、雙特異性或多特異性的。「多特異性抗體」可對一種靶抗原或多肽之不同抗原決定基具有特異性或可含有對超過一種靶抗原或多肽具有特異性之抗原結合域。在本發明之一些實施例中，抗體為單特異性的。在一些實施例中，抗體以單價方式(亦即，一個抗體:一個CD25分子之比率)結合CD25。在其他實施例中，抗體為單特異性二價抗體，亦即，抗體以一個抗體:兩個CD25分子之比率結合CD25。

【0030】 在本發明之一些實施例中，抗體為單株的。抗體可另外或替代地為人類化或人類的。在另一實施例中，抗體為人類抗體，或在任何情況下具有允許其在人類個體中使用及投與之形式及特徵之抗體。

【0031】 如本文所使用，「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。術語「單株抗體」係指衍生自單一純系(包括任何真核、原核或噬菌體純系)之抗體，而非產生抗體之方法。

【0032】 如本文所使用，「人類抗體」係指具有其中構架區及CDR區兩者均衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區之抗體。另外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列。本發明之

人類抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。

【0033】 抗體(Ab)及免疫球蛋白(Ig)為具有相同結構特徵之醣蛋白。免疫球蛋白可來自任何類別，諸如IgA、IgD、IgG、IgE或IgM。免疫球蛋白可具有任何子類，諸如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在本發明之較佳實施例中，抗CD25抗體係來自IgG類別，較佳IgG1子類。在一個實施例中，抗CD25抗體係來自人類IgG1子類。

【0034】 在本發明之較佳實施例中，抗CD25抗體以高親和力結合FcγR，較佳以高親和力結合活化受體。較佳地，抗體以高親和力結合FcγRI及/或FcγRIIa及/或FcγRIIIa。在特定實施例中，抗體以小於約 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M之解離常數結合於至少一種活化Fcγ受體。

【0035】 在一些實施例中，抗體為IgG1抗體，較佳為人類IgG1抗體，其能夠結合於至少一種Fc活化受體。舉例而言，抗體可結合於一或多種選自FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIc、FcγRIIIa及FcγRIIIb之受體。在一些實施例中，抗體能夠結合於FcγRIIIa。在一些實施例中，抗體能夠結合於FcγRIIIa及FcγRIIa且視情況結合於FcγRI。在一些實施例中，抗體能夠以高親和力，例如以小於約 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M之解離常數結合於此等受體。

【0036】 在一些實施例中，抗體以低親和力結合抑制性受體FcγRIIb。在一些實施例中，抗體以大於約 10^{-7} M、大於約 10^{-6} M或大於約 10^{-5} M之解離常數結合FcγRIIb。

【0037】 在一些實施例中，抗體可為去岩藻糖基化的。可使用此項技術中已知的技術修飾抗體之Fc區以改變糖基化型態。產生不具有或具有減少之岩藻糖基化型態之抗體之可用技術包括諸如 GlyMAXX (ProBiogen)之市售技術及諸如在WO2011/035884中所揭示之方法。

【0038】 在一些實施例中，抗CD25抗體誘導ADCC活性。抗CD25抗體展現針對CD25+靶細胞之ADCC活性。「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」(ADCC)係指細胞介導之反應，其中表現Fc受體(FcR)之非特異性細胞毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)識別靶細胞上之結合抗體且由此引起靶細胞之溶解。在一些實施例中，抗CD25抗體誘導ADCP活性。「抗體依賴性細胞介導之吞噬作用」(ADCP)係指細胞介導之反應，其中表現Fc受體(FcR)之吞噬細胞(諸如巨噬細胞)識別靶細胞上之結合抗體且由此引起靶細胞之吞噬作用。

【0039】 本發明中所使用之抗CD25抗體可經由ADCC及ADCP活性起作用。可使用此項技術中已知及可用之分析法來量測ADCC及ADCP。

【0040】 在本發明之一些實施例中，抗CD25抗體不抑制介白素-2與CD25之結合。本文中提及之「不抑制介白素-2與CD25之結合」可替代地表示為抗CD25抗體為非IL-2阻斷抗體或「非阻斷」抗體(相對於在抗CD25抗體存在下不阻斷IL-2與CD25之結合)，亦即，抗體不阻斷介白素-2與CD25之結合，且尤其不抑制介白素-2在表現CD25之細胞中之傳訊。本文中提及之非IL-2阻斷抗體可替代地表示為「不抑制介白素-2與CD25之結合」之抗CD25抗體或表示為「不抑制IL-2之傳訊」之抗CD25抗體。所提及之「非阻斷」、「非IL-2阻斷」、「不阻斷」或「無阻斷」及其類似術語(相對於在抗CD25抗體存在下不阻斷IL-2與CD25之結合)包括其中

本發明之抗CD25抗體不阻斷經由CD25進行之IL-2之傳訊之實施例。亦即，相較於在不存在抗體之情況下之IL-2傳訊，抗CD25抗體抑制小於50%之IL-2傳訊。在本文所描述之本發明之特定實施例中，相較於在不存在抗體之情況下之IL-2傳訊，抗CD25抗體抑制小於約50%、40%、35%、30%，較佳小於約25%之IL-2傳訊。

【0041】 一些抗CD25抗體可允許IL-2與CD25之結合，但仍阻斷經由CD25受體進行之傳訊。相較於在不存在抗CD25抗體之情況下之傳訊，非IL-2阻斷抗CD25抗體允許IL-2與CD25之結合，以促進至少50%之經由CD25受體進行之傳訊水平。

【0042】 可藉由如例如WO2018/167104中所論述及如此項技術中已知之方法來量測經由CD25進行之IL-2傳訊。在存在及不存在抗CD25抗體試劑之情況下比較IL-2傳訊可在相同或大致上相同的條件下進行。

【0043】 在一些實施例中，可藉由使用標準Stat-5磷酸化分析法量測細胞中之磷酸化STAT5蛋白之含量來測定IL-2傳訊。舉例而言，用於量測IL-2傳訊之Stat-5磷酸化分析法可涉及在存在抗CD25抗體之情況下以10 µg/ml之濃度培養PMBC細胞30分鐘且接著添加不同濃度之IL-2 (例如，以10 U/ml或0.25 U/ml、0.74 U/ml、2.22 U/ml、6.66 U/ml或20 U/ml之不同濃度)持續10分鐘。隨後細胞可經滲透且接著可藉由利用流式細胞分析技術分析之針對磷酸化STAT5肽之螢光標記抗體來量測STAT5蛋白之含量。IL-2傳訊之阻斷百分比可計算如下： $\% \text{阻斷} = 100 \times [(\% \text{Stat5} + \text{細胞無抗體群} - \% \text{Stat5} + \text{細胞10 } \mu\text{g/ml 抗體群}) / (\% \text{Stat5} + \text{細胞無Ab群})]$ 。

【0044】 非阻斷抗CD25抗體之實例描述於WO2018/167104、WO2019/175215、WO2019/175216、WO2019/175217、

WO2019/175220 、 WO2019/17522 、 WO2019 /175223 、 WO2019/17524、WO2019/17526中，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0045】 抗CD25抗體可特異性結合於人類CD25之胞外區內之抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合於不同於IL-2結合位點之抗原決定基且不阻斷IL2與CD25之結合。

【0046】 如本文所使用，「抗原決定基」係指抗原中之由抗體或抗原結合片段結合之部分。如此項技術中所熟知，抗原決定基可由鄰接胺基酸(線性抗原決定基)或藉由蛋白質之三級摺疊而並列之非鄰接胺基酸(構形抗原決定基)形成。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在用變性溶劑處理後消失。

【0047】 抗原決定基為構形的，此係因為其包含在抗原中非共價鄰接但當抗原呈相關構形時在三維空間中彼此靠近之抗原部分。舉例而言，對於CD25，構形抗原決定基係包含CD25胞外域中之非鄰接胺基酸殘基之抗原決定基；線性抗原決定基係包含CD25胞外域中鄰接胺基酸殘基之抗原決定基。用於測定抗CD25抗體之抗原決定基之精確序列及/或特定胺基酸殘基之方法為文獻中已知的，包括與來自抗原序列之肽競爭結合於來自不同物種之CD25序列(截短及/或突變誘發(例如藉由丙胺酸掃描或其他定點突變誘發))、基於噬菌體呈現之篩選、酵母呈遞技術或(共)結晶學技術。測定抗原決定基之空間構形之方法在此項技術中亦熟知且包括例如x射線結晶學及2-D核磁共振。參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, Glenn E. Morris編(1996)。因此，

在一些實施例中，抗CD25抗體可識別構形抗原決定基。

【0048】 在一些實施例中，抗CD25抗體結合於抗原決定基，其中抗原決定基包含有包含於選自以下之一或多個胺基酸區段中之一或多個胺基酸殘基：SEQ ID NO:1之胺基酸150-163 (YQCVQGYRALHRGP) (SEQ ID NO: 52) 、 SEQ ID NO:1 之 胺 基 酸 166-186 (SVCKMTHGKTRWTQPQLICTG) (SEQ ID NO: 53)、SEQ ID NO:1之胺基酸42-56 (KEGTMLNCECKRGFR) (SEQ ID NO: 54)及SEQ ID NO:1之胺基酸70-88 (NSSHSSWDNQCQCTSSATR) (SEQ ID NO: 55)。較佳地，抗原決定基包含有包含於選自以下之一或多個胺基酸區段中之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個或更多個胺基酸殘基：SEQ ID NO:1之胺基酸150-163 (YQCVQGYRALHRGP) (SEQ ID NO: 52) 、 SEQ ID NO:1 之 胺 基 酸 166-186 (SVCKMTHGKTRWTQPQLICTG) (SEQ ID NO: 53)、SEQ ID NO:1之胺基酸42-56 (KEGTMLNCECKRGFR) (SEQ ID NO: 54)及/或SEQ ID NO:1之胺基酸70-88 (NSSHSSWDNQCQCTSSATR) (SEQ ID NO: 55)。

【0049】 在一些實施例中，抗CD25抗體結合於人類CD25之抗原決定基，其中抗原決定基包含選自以下之至少一個序列：SEQ ID NO: 1之胺基酸150-158 (YQCVQGYRA) (SEQ ID NO: 56)、SEQ ID NO:1之胺基酸176-180 (RWTQP) (SEQ ID NO: 57)、SEQ ID NO:1之胺基酸42-56 (KEGTMLNCECKRGFR) (SEQ ID NO: 54)及SEQ ID NO:1之胺基酸74-84 (SSWDNQCQCTS) (SEQ ID NO: 58)。此類抗體不抑制IL-2與CD25之

結合。

【0050】 在一個實施例中，抗CD25抗體結合於包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列70-84 (NSSHSSWDNQCQCTS) (SEQ ID NO: 59)之抗原決定基。

【0051】 原生抗體及免疫球蛋白通常為約150,000道爾頓之異四聚體醣蛋白，其包含兩個一致輕(L)鏈及兩個一致重(H)鏈。各重鏈在胺基端處具有可變(V_H)域，繼之為多個恆定域。各輕鏈在胺基端處具有可變(V_L)域且在羧基端處具有恆定域。

【0052】 可變區能夠與結構上互補之抗原標靶相互作用且其特徵在於來自具有不同抗原特異性之抗體之胺基酸序列之差異。重鏈或輕鏈之可變區含有能夠特異性結合於抗原標靶之胺基酸序列。此等序列內含有由於在具有不同特異性之抗體之間具有極高可變性而稱為「高變」之較小序列。此類高變區亦稱為「互補決定區」或「CDR」區。

【0053】 此等CDR區引起抗體對特定抗原決定子結構之基本特異性。CDR表示可變區內之非鄰接胺基酸區段，但與物種無關，已發現此等重要胺基酸序列在可變重鏈及輕鏈區內之方位位置在可變鏈之胺基酸序列內具有類似位置。對於各別重(H)鏈及輕(L)鏈，所有抗體之可變重鏈及輕鏈各自具有3個CDR區，各自與其他CDR區(稱為H1、H2、H3、L1、L2、L3)不鄰接。本文中所指定之CDR區係根據Kabat (Kabat等人, 1977. J Biol Chem 252, 6609-6616)來定義。

【0054】 在一些實施例中，抗CD25抗體係選自由以下組成之群：

(a) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 2-5中之任一者之胺基酸序

列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 6-11中之任一者之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

(b) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之CDR-L3；以及

(c) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 31-33中之任一者之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 34-38中之任一者之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之CDR-L3。

【0055】 在一些實施例中，抗CD25抗體係選自由以下組成之群：

(a) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之

胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

b) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

c) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

d) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-

L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

e) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；以及

f) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之CDR-H3；以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3。

【0056】 在一些實施例中，抗CD25抗體係選自由以下組成之群：

a) 包含有包含SEQ ID NO: 16-21中之任一者之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；

b) 包含有包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；以及

c) 包含有包含SEQ ID NO: 43-48中之任一者之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體。

【0057】 在一些實施例中，抗CD25抗體係選自由以下組成之群：

- a) 包含有包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；
- b) 包含有包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；
- c) 包含有包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；
- d) 包含有包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；
- e) 包含有包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；
- f) 包含有包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體；以及
- g) 包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 16-21中之任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列，該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 22具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。

【0058】 例示性抗體之互補決定區(HCDR1-3及LCDR1-3)以及重鏈及輕鏈可變區之SEQ ID NO提供於下表中：

表1：

抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR2	VH	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL
aCD25-a-686	2	6	12	16	13	14	15	22
aCD25-a-686-m1	2	7	12	17	13	14	15	22
aCD25-a-686-m2	3	8	12	18	13	14	15	22
aCD25-a-686-m3	2	9	12	19	13	14	15	22
aCD25-a-686-m4	4	10	12	20	13	14	15	22
aCD25-a-686-m5	5	11	12	21	13	14	15	22
aCD25-a-674	23	24	25	29	26	27	28	30
aCD25-a-646	31	34	39	43	40	41	42	49
aCD25-a-646-m1	32	35	39	44	40	41	42	49
aCD25-a-646-m2	33	36	39	45	40	41	42	49
aCD25-a-646-m3	33	37	39	46	40	41	42	49
aCD25-a-646-m4	33	35	39	47	40	41	42	49
aCD25-a-646-m5	33	38	39	48	40	41	42	49

【0059】此類抗體進一步描述於 WO2019/175216 、 WO2019/175217及WO2019/1175222中。其內容以引用之方式併入本文中。

【0060】在本文中稱為aCD25-a-686之抗體亦可稱為RG6292。在較佳實施例中，抗CD25抗體為RG6292。稱為「RG6292」之抗CD25抗體為去岩藻糖基化人類IgG1單株抗體。RG6292含有具有序列SEQ ID NO: 50之重鏈序列及具有序列SEQ ID NO: 51之輕鏈序列。

【0061】已知此類抗體為「非IL-2阻斷」抗體且不抑制IL-2與CD25之結合。

【0062】亦可使用上文所定義之抗體之變異體。抗體之變異體包括其中各CDR序列之序列包含具有以下之胺基酸序列之抗體：

- (i) 與其至少85%一致，及/或
- (ii) 相對於SEQ ID NO: 2-15、23-28或31-42之一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0063】抗體之變異體亦包括其中各輕鏈及重鏈之序列包含具有以下之胺基酸序列之抗體：

(i) 與其至少80%一致，及/或

(ii) 相對於SEQ ID NO: 16-22、29-30或43-51之一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代。

【0064】舉例而言，本發明之一個實施例提供一種用於治療AML之抗CD25抗體，其係選自包含以下之群：

a) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

-重鏈可變區，其包含有包含與SEQ ID NO: 2-5中之任一者具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-H1、包含與SEQ ID NO: 6-11中之任一者具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-H2及包含與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-H3，以及

-輕鏈可變區，其包含有包含與SEQ ID NO: 13具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-L1、包含與SEQ ID NO: 14具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-L2及包含與SEQ ID NO: 15具有至少85%序列一致性之胺基酸序列之CDR-L3；

b) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

-重鏈可變區，其包含有包含相對於SEQ ID NO: 2-5中之任一者具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-H1、包含相對於SEQ ID NO: 6-11中之任一者具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-H2及包含相對於SEQ ID NO: 12具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-H3，以及

-輕鏈可變區，其包含有包含相對於SEQ ID NO: 13具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-L1；包含相對於SEQ ID NO: 14具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-L2及包含相對於

SEQ ID NO: 15具有一個、兩個或三個胺基酸取代之胺基酸序列之CDR-L3；以及

c) 抗體或其抗原結合片段，其包含：

-重鏈可變區，其包含：

i) 與SEQ ID NO: 16-21中之任一者具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；或

ii) 與SEQ ID NO: 16-21相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代之胺基酸序列；

及

-輕鏈可變區，其包含：

i) 與SEQ ID NO: 22具有至少80%序列一致性之胺基酸序列；或

ii) 與SEQ ID NO: 22相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代之胺基酸序列。

【0065】 此項技術中已知之一致性百分比(%)為兩個或更多個多肽序列或兩個或更多個聚核苷酸序列之間的關係，其係藉由將序列進行比較而確定。在此項技術中，一致性亦意謂多肽或聚核苷酸序列之間的序列相關性程度，視具體情況可藉由此類序列串之間的匹配所確定。當存在多種用於量測兩個多肽或兩個聚核苷酸序列之間的一致性之方法時，通常在電腦程式中對用於確定一致性之方法進行編碼。用於測定兩個序列之間的一致性之較佳電腦程式包括(但不限於) GCG程式包(Devereux,等人, Nucleic Acids Research, 12, 387 (1984)、BLASTP、BLASTN及FASTA (Atschul等人, J. Molec. Biol. 215, 403 (1990))。兩個胺基酸序列或兩個核酸序列之一致性百分比係藉由進行序列比對以達到最佳比較目的(例如，可將間

隙引入第一序列中以實現最佳序列比對)且將對應位置處之胺基酸殘基或核苷酸進行比較來確定。「最佳比對」為產生最高一致性百分比之兩個序列之比對。一致性百分比係藉由所比較的序列中之一致胺基酸殘基或核苷酸之數目來確定(亦即，一致性% = 一致位置數/總位置數×100)。一般來說，除非上下文另有指定或暗示，否則本文中所提及之一致性%係指沿整個分子之長度之一致性%。

【0066】 在一些實施例中，抗CD25抗體殺死癌症、Treg、AML母細胞及/或PMBC細胞。在一些實施例中，抗體殺死具有大於每細胞約900個CD25分子之CD25表現量之Treg細胞及母細胞。較佳地，抗體殺死具有大於每細胞約1000個CD25分子，較佳在每細胞約1000個至40000個、約1000個至約5000個或約1000個至約2500個CD25分子之範圍內的CD25表現量之Treg細胞及母細胞。

【0067】 特異性細胞上之CD25之表現量亦可稱為CD25密度且為每細胞CD25分子之數目之量測結果。細胞上之CD25之表現量或密度可如實例中所論述及此項技術中已知，例如藉由流式細胞分析技術來測定。相較於具有高CD25表現之細胞(諸如Treg細胞)，具有每細胞約1000個CD25分子之CD25之細胞視為低表現CD25細胞。此類低表現CD25細胞包括AML母細胞。

【0068】 在本發明之一些實施例中，抗CD25抗體係用於殺死低表現CD25細胞，諸如CD25+ AML母細胞。

【0069】 在一些實施例中，當抗體及NK細胞與每細胞表現900至5000個CD25分子之細胞共同培育時，抗CD25抗體誘導NK細胞上之CD16表現減少至多25%。較佳地，NK細胞為CD56dim NK細胞。CD16表現之

減少可藉由例如實例中所論述及此項技術中已知之方法量測。

【0070】 本發明係關於急性骨髓性白血病(AML)或彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療。較佳地，本發明係關於急性骨髓性白血病(AML)之治療。急性骨髓性白血病(AML)係血液癌，其中存在骨髓譜系群體之異常細胞(諸如骨髓母細胞、紅血球及血小板)之生長，其在骨髓中增殖及積聚且擴散至血液中。用於AML之分類方案為此項技術中已知的，例如 AML 之 WHO 2008 分類及法國 - 美國 - 英國 (French-American-British ; FAB) 分類。彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)為非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)之侵襲性類型。

【0071】 抗CD25抗體可用於靶向患者之AML母細胞。在一些實施例中，來自所治療之個體之腫瘤細胞上之CD25表現量為每細胞至少約900個CD25分子。在一些實施例中，來自所治療個體之腫瘤細胞上之CD25表現量在每細胞約900至約5000個CD25分子之範圍內。

【0072】 如本文所使用，所提及之 AML 或 DLBCL 之「治療(treatment/treat/treating)」係指部分或完全緩解、改善、減輕、抑制或多種症狀、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其發生率之物質(例如，抗CD25抗體)之任何投藥。積極治療效果可為例如癌細胞數目減少，亦即，AML母細胞減少。

【0073】 本文所描述之本發明的任何實施例中之個體較佳為哺乳動物，較佳為貓、犬、馬、驢、綿羊、豬、山羊、牛、倉鼠、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠，但最佳個體為人類。因此，在本文所描述之本發明之所有態樣中，個體較佳為人類。個體在本文中亦可稱為患者。

【0074】 本文所描述之有效治療癌症患者之療法之給藥方案可根據

諸如下之因素而變化：患者之疾病狀態、年齡及體重以及療法在個體中誘發抗癌反應之能力。抗CD25抗體可以治療有效量使用。如本文所使用，術語「治療有效量」意謂當根據治療性給藥方案向患有或易患疾病及/或病況之群體投與時足以治療此類疾病及/或病況之量(例如，藥劑或醫藥組合物之量)。治療有效量為降低疾病、病症及/或病況之一或多種症狀之發生率及/或嚴重度，使其穩定及/或延遲其發作之量。一般熟習此項技術者將瞭解，「治療有效量」實際上不需要在特定個體中實現成功治療。

【0075】 適當劑量之選擇將在熟習此項技術者之能力範圍內。舉例而言，0.01、0.1、0.3、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50 mg/kg。在一些實施例中，此類量為當向相關群體(亦即，以治療給藥方案)投與時，根據已確定與所需或有益結果相關之給藥方案適合於投與之單位劑量(或其整體部分)。劑量亦可因投與途徑、治療週期，或因此隨劑量遞增方案而變化，該劑量遞增方案可用於確定與以遞增劑量形式投與抗體有關之最大耐受劑量及劑量限制毒性(若存在)。

【0076】 在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，其各自彼此間隔相同長度之時段。或者，給藥方案包含複數個劑量及將分隔個別劑量之至少兩個不同時段。在一些實施例中，給藥方案內之所有劑量具有相同單位劑量。或者，給藥方案內之不同劑量具有不同之量。在一些實施例中，給藥方案包含以第一劑量進行之第一次給藥，接著為以不同於第一劑量之第二劑量進行之一次或多次額外給藥。給藥方案可包含以第一劑量進行之第一次給藥，接著為以與第一劑量相同之第二劑量進行之一次或多次額外給藥。在一些實施例中，給藥方案在跨越相關群體投與時與所需或有益結果相關(亦即，為治療給藥方案)。

【0077】如本文中所描述之根據本發明之任何態樣的抗CD25抗體可呈另外包含醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物形式。此等組合物包括例如，液體、半固體及固體劑量調配物，諸如液體溶液(例如，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑或脂質體。在一些實施例中，較佳形式可視預期投與模式及/或治療應用而定。含有抗體之醫藥組合物可藉由此項技術中已知之任何適當方法投與，包括(但不限於)經口、經黏膜、藉由吸入、局部、經頰、經鼻、經直腸或非經腸(例如靜脈內、輸注、瘤內、結節內、皮下、腹膜內、肌肉內、皮內、經皮或涉及物理破壞個體之組織且經由組織中之裂口投與醫藥組合物之其他類型之投與)。此類調配物可例如呈可注射或可輸注溶液形式，其適用於皮內、瘤內或皮下投與，或適用於靜脈內輸注。投與可涉及間歇性給藥。或者，投藥可涉及在投與其他化合物的同時或在其間進行之持續至少所選時段之連續給藥(例如灌注)。在一些實施例中，所製備之抗體可具有保護其免於快速釋放及/或降解之載劑，諸如控制釋放調配物，諸如植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用可生物降解、生物相容之聚合物。

【0078】舉例而言，熟習此項技術者將瞭解，遞送途徑(例如，經口對比靜脈內對比皮下等)可影響劑量及/或所需劑量可影響遞送途徑。舉例而言，當對特定部位或位置內之特定高濃度之藥劑感興趣時，焦點遞送可為所需及/或適用的。在最佳化給定治療方案之途徑及/或給藥時程時考慮之其他因素可包括例如所治療之特定癌症(例如，類型、階段、位置等)、個體之臨床病況(例如，年齡、整體健康狀況等)、存在或不存在組合療法及醫學從業者已知之其他因素。醫藥組合物在製造及儲存條件下通常應為

無菌及穩定的。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適用於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將所需量之抗體與以上所列舉之成分中之一者或組合一起併入適合之溶劑中，視需要隨後進行過濾滅菌來製備。如本文所論述，用於非經腸投與之調配物包括(但不限於)存於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液、乳液；膏劑；及可植入持續釋放型或可生物降解型調配物。無菌可注射調配物可使用無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑製備。根據本發明使用之各醫藥組合物可包括醫藥學上可接受之分散劑、濕潤劑、懸浮劑、等張劑、包衣、抗菌及抗真菌劑、載劑、賦形劑、鹽或穩定劑，其在所採用之劑量及濃度下對個體而言為無毒的。較佳地，此類組合物亦可包含與給定方法及/或投與部位相容之用於治療癌症的醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，例如用於非經腸(例如皮下、皮內或靜脈內注射)、瘤內或瘤周投與。如本文所使用，應用於用以調配如本文所揭示之組合物之載劑、稀釋劑或賦形劑之術語「醫藥學上可接受」意謂該載劑、稀釋劑或賦形劑必須與組合物之其他成分相容且對其接受者無毒。

【0079】 在一些實施例中，抗CD25抗體可為具有其他治療劑之組合療法之一部分。因此，本發明之第二態樣提供一種用於治療AML或DLBCL之抗CD25抗體，其中該抗CD25抗體與一或多種其他治療劑組合投與。本發明之第三態樣提供抗CD25抗體與一或多種用於治療AML或DLBCL之其他治療劑之組合。抗CD25抗體及其他治療劑係用於獨立、同時或依序投與。

【0080】 抗CD25抗體可與以下組合投與：共刺激抗體、化學療法及/或放射線療法(藉由在體外進行照射或藉由投與放射性結合之化合物)、

基於細胞介素之療法、靶向療法、疫苗或佐劑或其任何組合。「組合」可指在投與抗CD25抗體之前、同時或之後投與額外療法。抗CD25抗體及其他治療劑可用於獨立、同時或依序投與。

【0081】 抗CD25抗體及其他治療劑可經由相同或不同遞送途徑及/或根據不同時程投與。或者或另外，在一些實施例中，第一活性劑之一或多個劑量係與一或多種其他活性劑大致上同時投與且在一些實施例中，經由常用途徑及/或作為單一組合物之一部分一起投與。

【0082】 在一些實施例中，其他治療劑可選自一或多種FLT3抑制劑(例如吉瑞替尼、米哌妥林、索拉非尼、奎紮替尼(quizartinib)、克拉尼布(crenolanib))、BCL-2抑制劑(例如維奈托克)、IDH抑制劑(例如恩西地平、艾伏尼布)、低甲基化劑(例如阿扎胞苷、地西他濱)、其他抗體(例如CD33抗體，諸如奧佐米星吉妥單抗)及其組合。在一些實施例中，抗CD25抗體可與蔥環黴素-阿糖胞苷療法(諸如道諾黴素及阿糖胞苷療法)以及視情況選用之其他治療劑組合使用。在一些實施例中，抗體係與BCL-2抑制劑及低甲基化劑組合使用。在一些實施例中，抗CD25抗體與維奈托克以及視情況選用之其他治療劑(諸如阿扎胞苷)組合使用。

【0083】 其他治療劑包括(但不限於)其他化學治療劑，諸如細胞毒性藥物。化學治療劑包括(但不限於)烷基化劑、蔥環黴素、埃博黴素(epothilone)、亞硝基脲、伸乙亞胺/甲基三聚氰胺、磺酸烷基酯、烷基化劑、抗代謝物、嘧啶類似物、表鬼臼毒素(epipodophylotoxin)、酶，諸如L-天冬醯胺酶；生物反應調節劑，諸如IFN α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、G-CSF及GM-CSF；鉑配位錯合物(諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑)、蔥二酮、經取代之尿素(諸如羥基尿素)、甲基胍衍生物(包括N-甲基胍(MIH)及丙卡

巴肼)、腎上腺皮質抑制劑, 諸如米托坦(mitotane) (o,p'-DDD)及胺麩精; 激素及拮抗劑, 包括腎上腺皮質類固醇拮抗劑, 諸如普賴松(prednisone)及等效物、地塞米松(dexamethasone)及胺麩精; 孕激素, 諸如羥孕酮巴酯、乙酸甲羥孕酮及乙酸甲地孕酮; 雌激素, 諸如己烯雌酚及乙炔基雌二醇等效物; 抗雌激素, 諸如他莫昔芬(tamoxifen); 雄激素, 包括丙酸辜固酮及氟甲辜酮/等效物; 抗雄激素, 諸如氟他胺(flutamide)、促性腺激素釋放激素類似物及亮丙立德(leuprolide); 及非類固醇抗雄激素, 諸如氟他胺。

【0084】 在一些實施例中, 其他治療劑可為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中, 本發明亦提供用抗CD25抗體與至少一種免疫檢查點抑制劑之組合治療AML。如本文所使用, 「免疫檢查點」或「免疫檢查點蛋白」係指屬於免疫系統中之抑制性路徑, 尤其用於調節T細胞反應之蛋白質。在正常生理條件下, 免疫檢查點對預防自體免疫至關重要, 尤其在對病原體之反應期間。癌細胞可改變免疫檢查點蛋白之表現之調節以避開免疫監視。

【0085】 免疫檢查點蛋白之實例包括(但不限於) PD-1、CTLA-4、BTLA、KIR、LAG3、TIGIT、CD155、B7H3、B7H4、VISTA及TIM3以及OX40、GITR、ICOS、4-1BB及HVEM。免疫檢查點蛋白亦可指與其他免疫檢查點蛋白結合之蛋白質。此類蛋白質包括PD-L1、PD-L2、CD80、CD86、HVEM、LLT1及GAL9。免疫檢查點抑制劑可抑制免疫檢查點蛋白。舉例而言, 免疫檢查點抑制劑可為特異性結合於免疫檢查點抑制劑之抗體, 或其可為免疫檢查點蛋白之其他拮抗劑。

【0086】 在本發明之一些實施例中, 免疫檢查點蛋白為PD-1或PD-

L1，且免疫檢查點抑制劑可為PD-1或PD-L1之抑制劑，亦即，PD-1或PD-L1拮抗劑。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑經由抗PD-1或抗PD-L1抗體干擾PD-1/PD-L1相互作用。此項技術中已知之抗PD-1抗體包括納武單抗(Nivolumab)及帕博利珠單抗(Pembrolizumab)。抗PD-L1抗體包括諸如阿特珠單抗(MPDL3280A)之抗體。

【0087】 在一些實施例中，其他治療劑可為癌症疫苗。本發明之另一實施例提供用抗CD25抗體與癌症疫苗之組合治療AML。如本文所使用之「癌症疫苗」係指投與癌症患者且經設計以經由強化患者之自身免疫反應來消除癌細胞之治療性癌症疫苗。癌症疫苗包括腫瘤細胞疫苗(自體及同種異體)、樹突狀細胞疫苗(活體外產生及肽活化)、基於蛋白質/肽之癌症疫苗及基因疫苗(基於DNA、RNA及病毒之疫苗)。因此，治療性癌症疫苗原則上可用於抑制難以用習知療法(諸如手術、放射療法及化學療法)治療之晚期癌症及/或復發性腫瘤之進一步生長。基於腫瘤細胞之疫苗(自體及同種異體)包括經基因修飾以分泌可溶性免疫刺激劑(諸如細胞介素(IL-2、IFN- γ 、IL12、GMCSF、FLT3L))、針對免疫調節受體(PD-1、CTLA-4、GITR、ICOS、OX40、4-1BB)之單鏈Fv抗體及/或以在其膜上表現免疫刺激受體之配位體(諸如ICOS-配位體、4-1BB配位體、GITR-配位體及/或OX40配位體等)之疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗可為GVAX抗腫瘤疫苗。

【0088】 在一些實施例中，組合療法不包含投與癌症疫苗與抗CD25抗體之組合。

【0089】 在一些實施例中，抗CD25抗體不與另一治療劑結合，例如抗CD25抗體不呈抗體-藥物結合物形式。在一些實施例中，抗CD25抗

體不為特司林卡米單魯單抗(camidanlumab tesirine) (ADCT-301)。特司林卡米單魯單抗為經由二肽可裂解連接子與吡咯并苯并二氮吡(pyrrolobenzodiazepine ; PBD)二聚體結合之稱為HuMax®-TAC之抗CD25抗體。

【0090】 在本發明之一些實施例中，抗CD25抗體係以單方療法形式投與。舉例而言，當抗CD25抗體以單方療法形式投與時，抗CD25抗體為所投與之唯一治療活性劑，例如投與以治療AML或DLBCL之唯一治療活性劑。

【0091】 本發明之第四態樣提供用於治療個體中之AML或DLBCL之方法，其包含向個體投與有效量之抗CD25抗體。

【0092】 本發明之第五態樣提供抗CD25抗體之用途，其係用於製造用以治療AML或DLBCL之藥劑。本發明之此等其他態樣之抗CD25抗體可為關於第一態樣所描述之抗CD25抗體。

【0093】 治療AML之方法亦可包含投與一或多種其他治療劑。在一些實施例中，如上文所描述，方法進一步包含投與一或多種免疫檢查點抑制劑、癌症疫苗、FLT3抑制劑、BCL-2抑制劑、IDH抑制劑、低甲基化劑、其他抗體及其組合，或與蔥環黴素-阿糖胞苷療法組合投與。其他治療劑可獨立、同時或依序投與。

【0094】 本發明之第六態樣提供抗CD25抗體及其他治療劑之用途，其係用於製造用以治療AML或DLBCL之藥劑，其中抗CD25抗體及其他治療劑係用於獨立、同時或依序投與。

【0095】 本發明之第四、第五及第六態樣之其他治療劑可為關於本發明之第一、第二及第三態樣所定義。

【0096】 本發明亦係關於選擇用抗CD25抗體治療之患有急性骨髓性白血病(AML)之患者。本發明之第七態樣提供一種用於選擇用抗CD25抗體治療之患有AML之患者之方法，其包含測定來自患者之樣品中的靶細胞上之CD25之表現量，其中若細胞具有大於每細胞約900個CD25分子之表現量，則患者適合於用抗體治療。

【0097】 該方法可用於測定患者是否適於用抗CD25抗體治療。當來自患者之靶細胞具有大於每細胞約900個、較佳大於1000個CD25分子之表現量時，患者將適於用抗CD25抗體治療。由此方法可進一步包含向患者投與抗CD25抗體之步驟。

【0098】 該方法亦可包含確定樣品中是否存在功能性FcR+效應細胞之步驟。

【0099】 該方法亦可包含自個體獲取樣品。樣品可為來自個體之生物組織或體液樣品。在一些實施例中，樣品係來自患者之骨髓樣品。

【0100】 靶細胞上CD25之表現量可藉由此項技術中已知之方法測定，包括例如實例中所論述之流式細胞分析技術。

【0101】 具有FLT3內生性連續性複製(FLT3 internal tandem duplication)(FLT3-ITD)突變之AML患者與不良預後及增加之復發風險相關(Dohner等人, 2017, Blood 129(4) 424-447)。FLT-ITD突變涉及FLT3之近膜域內的至少3個至超過1000個核苷酸之連續性複製。本發明人亦意外地發現，相較於FLT3野生型，攜帶FLT3-ITD突變之AML患者顯示出表現CD25之AML細胞之強盛行率。因此，具有FLT3-ITD突變之患者可為抗CD25抗體療法之目標。FLT3-ITD突變之存在亦可用作生物標記以鑑別、診斷及/或預測AML患者是否將受益於抗CD25抗體療法(單獨或與其他用

於治療AML之治療劑組合)。

【0102】 因此，本發明之第八態樣包含一種用於選擇用抗CD25抗體治療之患有急性骨髓性白血病之患者之方法，該方法包含確定來自患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中若樣品中存在突變，則患者適合於用抗體治療。該方法可用於鑑別患者是否尤其適合於抗CD25抗體療法。

【0103】 若確定患者具有FLT3-ITD突變，則該方法可進一步包含向患者投與抗CD25抗體。抗CD25抗體可為如上文關於本發明之其他態樣所定義。

【0104】 本發明之第九態樣提供一種用於預測AML患者對用抗CD25抗體治療之反應之方法，該方法包含確定來自患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中樣品中存在突變時則指示患者將對用抗CD25抗體治療起反應。

【0105】 在第十態樣中，本發明提供一種治療個體中之急性骨髓性白血病之方法，其包含向個體投與有效量之抗CD25抗體，其中個體包含FLT3-ITD突變之存在。該方法亦可包含確定來自患有AML之患者之樣品中的FLT3-ITD突變之存在。

【0106】 當患者診斷為患有AML時，患者可診斷為患有特徵在於具有FLT3-ITD突變之AML。Dohner等人, 2017, Blood 129(4) 424-447。若患者診斷為患有特徵在於存在FLT3-ITD突變之AML，則本文所描述之抗CD25抗體可尤其適用於AML之治療。

【0107】 FLT3-ITD突變之存在或不存在可藉由此項技術中已知之方法確定。參見例如 Spencer DH 等人，2013 Journal Molecular

Diagnostics, 第15(1)卷, 81-83、Engen C等人, 2021, Molecular Oncology, 第15卷, 2300-2317。舉例而言, 突變之存在或不存在可藉由選自DNA定序及突變篩選技術之群之方法來確定。

【0108】 樣品可為來自患者之血液或骨髓樣品。在一些實施例中, 預測或選擇方法係活體外方法。

【0109】 本發明之第十一態樣提供一種用於預防AML患者中之復發或降低其風險之方法, 該方法包含向患者投與抗CD25抗體。抗CD25抗體可為如上文關於本發明之其他態樣所定義。

【0110】 抗CD25抗體可用於靶向LSC (白血病幹細胞)及/或不成熟AML母細胞或具有祖細胞表現型之細胞以幫助預防或降低復發之風險。

【0111】 方法可進一步包含投與一或多種其他治療劑。該一或多種其他治療劑可為如關於本發明之第一、第二及第三態樣所定義。在一個實施例中, 其他治療劑為FLT3抑制劑。在另一實施例中, 一或多種其他治療劑為BCL-2抑制劑與低甲基化劑之組合, 例如維奈托克及阿紮胞苷之組合。抗CD25抗體及其他治療劑可用於獨立、同時或依序投與。

【0112】 本發明之第十二態樣包含一種用於治療已經歷BCL-2抑制劑-低甲基化劑組合治療之患者中之AML之方法, 該方法包含向患者投與抗CD25抗體。抗CD25抗體可為如上文所描述。在一個實施例中, BCL-2抑制劑-低甲基化劑組合治療包含維奈托克-阿紮胞苷組合。

【0113】 本發明人已發現, 用BCL-2抑制劑及低甲基化劑(諸如維奈托克及阿紮胞苷之組合)治療之AML患者仍顯示可偵測之CD25+ AML細胞含量。因此, 用抗CD25抗體(單獨、同時或依序投與)進一步治療AML患者可幫助防止復發及疾病發展。

【0114】 本發明亦提供一種用於本發明之以上其他態樣之方法中之抗CD25抗體。

【0115】 本文中藉由術語「包含」來描述之態樣及實施例之範疇內可包括其他特點或步驟。亦應理解，描述為「包含」之態樣及實施例亦描述其中術語「包含」由術語「基本上由.....組成」或「由.....組成」替換之態樣及實施例。

【0116】 片語「選自包含.....之群」可由片語「選自由.....組成之群」替換，且反之亦然，與該等片語在本文中何處出現無關。

【0117】 亦應理解，除非上下文另外要求，否則本申請案揭示上文所描述之以上態樣及實施例中之任一者與其他態樣及實施例之所有組合。類似地，除非上下文另外要求，否則本申請案揭示較佳及/或視情況存在之特徵(單獨或與任何其他態樣一起)之所有組合。

【0118】 現將藉助於以下實例及參考圖式進一步描述本發明，該等實例意欲用於幫助一般熟習此項技術者實施本發明且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0119】

實例

實例1

細胞及抗體

Pfeiffer腫瘤細胞(ATCC) (已建立之大B細胞淋巴瘤懸浮液細胞株)在含有20% FBS (Gibco)、1X Glutamax (Gibco)、1X非必需胺基酸(Gibco)及1%丙酮酸鈉(Gibco)之RPMI 1640培養基(Gibco)中培養。EOL-1腫瘤細胞(DSMZ) (已建立之急性骨髓性白血病懸浮液細胞株)在含有10% FBS

(Gibco)、1X Glutamax(Gibco)、1X非必需胺基酸(Gibco)及1%丙酮酸鈉(Gibco)之RPMI 1640培養基(Gibco)中培養。

【0120】 AML22細胞係衍生自AML患者且藉由在NSG小鼠中植入來擴增。由於此等患者衍生之細胞不能在活體外培養，因此在分析法當天將其解凍且直接使用。

【0121】 藉由在iTreg培養基中用Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (1×10⁶個珠粒/毫升，珠粒與細胞之比率係1:1，Gibco)活化10天來使活體外誘導之Treg (iTreg)細胞自未經處理之CD4⁺ T細胞分化，該iTreg培養基由補充有以下之X-Vivo 15 (Lonza)組成：10%熱滅活人類AB血清(Sigma)、1X Glutamax (Gibco)、N-乙醯半胱胺酸(2 mg/mL，Sigma)、1%丙酮酸鈉(Gibco)、1X HEPES (Gibco)、1X非必需胺基酸(Gibco)、50 μM 2-巰基乙醇(Thermo Fisher Scientific)、普留淨(Proleukin)/阿地白介素(Aldesleukin) (300 U/mL，Novartis)、10 ng/mL重組人類轉型生長因子-β1 (R&D Systems)及100 ng/mL 雷帕黴素(rapamycin) (Sigma)。使用人類未經處理之CD4⁺ T細胞分離套組II (Miltenyi Biotec)自人類PBMC分離未經處理之CD4⁺ T細胞。藉由人類CD3、CD4、CD25及FoxP3共同表現之流式細胞分析技術分析來確認iTreg之純度(>90%)。在分析法當天將冷凍保存之iTreg解凍且直接使用。

【0122】 CD25 Mab (亦稱為RG6292)為使用GlymaxX技術產生之去岩藻糖基化人類IgG1 mAb，其賦予表現CD25之靶細胞增強ADCC之能力。人類IgG1同型對照抗體係購自Biolegend。

【0123】

人類PBMC及NK細胞分離

在Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich)上使用標準密度-梯度分離，自白血球層(根據赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)，蘇黎世獻血中心(Zurich Blood Donation Center))分離來自健康供體之人類PBMC。使用人類NK細胞分離套組(Miltenyi Biotec)分離NK細胞且在含有10% FCS (Gibco)、1X Glutamax(Gibco)及普留淨/阿地白介素(100 U/mL，Novartis)之RPMI 1640培養基(Gibco)中活化隔夜。

【0124】

利用流式細胞分析技術讀數之ADCC分析法

在分析法培養基(含有2% FBS (Gibco)及1X Glutamax(Gibco)之RPMI 1640 (Gibco))中以2:1之效應細胞與靶細胞之比率(每孔80,000個NK細胞及40,000個靶細胞)將靶細胞(Pfeiffer、EOL-1、AML22、iTreg)與經活化之初級NK細胞混合。以7倍連續稀釋物形式將化合物(CD25 Mab或同型對照物)添加至U型底96孔盤(TPP)中，其中起始最終濃度為21 μ g/mL。將分析盤以300 rpm置放在定軌振盪器上持續5分鐘以混合細胞及抗體。在室溫下預培育15分鐘之後，在37°C/5% CO₂下培育盤持續17小時。

【0125】細胞在室溫下用稀釋於PBS (BD)中之FSV440UV存活率染料染色10分鐘。細胞用FACS緩衝劑(含有0.1% BSA之PBS)洗滌且在4°C下在FACS緩衝劑中用針對人類CD16 (3G8)、CD45 (HI30)、CD34 (8G12)、CD56 (5.1H11)、CD3 (UCHT1)、CD20 (2H7)、CD117 (YB5.B8)、CD25 (24212)、CD123 (9F5)、CD69 (FN50)、CD4 (A161A1)、CD127 (A019D5)之螢光染色結合抗體染色30分鐘。在用FACS緩衝劑進行之兩個洗滌步驟之後，將細胞固定且在室溫下使用FoxP3轉錄因子染色組(eBioscience)滲透60分鐘。對於核內染色，細胞隨

後在室溫下在1X PERM緩衝劑中針對人類FoxP3 (259D)、Bcl-2 (Bcl-2/100)及Ki-67 (Ki67)染色45分鐘。樣品用1X PERM緩衝劑洗滌兩次且再懸浮於FACS緩衝劑中以用於採集。用於流式細胞分析技術之所有抗體均來自Biolegend、BD或R&D Systems。

【0126】 用5-雷射A5 Symphony儀器(BD)採集樣品。用FlowJo v10.6.2及Prism 8 (GraphPad software)進行資料分析。

【0127】

利用發光讀數之ADCC分析法

在分析法培養基(含有2% FBS (Gibco)及1X Glutamax(Gibco)之RPMI 1640 (Gibco))中以2:1之效應細胞與靶細胞之比率(每孔20,000個NK細胞及10,000個靶細胞)將靶細胞(Pfeiffer、EOL-1、AML22)與經活化之初級NK細胞混合。以7倍連續稀釋物形式將化合物(CD25 Mab或同型對照物)添加至白色384孔平底組織培養盤(Falcon)中，其中起始最終濃度為21 µg/mL。將分析盤以300 rpm置放在定軌振盪器上持續5分鐘以混合細胞及抗體。在室溫下預培育15分鐘之後，在37°C/5% CO₂下培育盤持續16至20小時。

【0128】 分析盤在不加蓋之情況下在室溫下平衡約15分鐘。細胞毒性係根據製造商之說明書使用CytoTox-Glo™細胞毒性分析法(Promega)來量測。簡言之，以1至4倍稀釋度(最終體積為每孔40 µl)將經復原之AAF-Glo™試劑添加至各孔中。在室溫下培育分析盤持續15至60分鐘，隨後使用Tecan Spark 10M發光盤讀取器(500 ms積分時間)進行發光量測。用Prism 8 (GraphPad software)進行資料分析。

【0129】

藉由流式細胞分析技術對CD25密度進行定量

BD quantibrite™Beads 用於估計每細胞結合之抗體(ABC)，若 PE:mAb 比率為 1:1，則其等效於每細胞之 PE 分子之數目。若採用 PE 結合之抗人類 CD25 抗體之單價結合，則 CD25 分子之數目等效於細胞表面上的 PE 分子之數目。

【0130】細胞分析法樣品及珠粒係藉由相同儀器設定在 5-雷射 Symphony 儀器(BD)上獲取。用 FlowJo v10.6 (Tree Star) 及 Prism 8 (GraphPad software) 進行流式細胞分析技術資料之分析。根據製造商之說明書確定每個珠粒之 Log10 PE 分子相對於 Log10 螢光之線性回歸以及每個細胞之 PE 分子之數目之內插。

【0131】在四個表現 CD25 之靶細胞上對 CD25 密度進行定量。

【0132】

結果

為分析 CD25 Mab 殺死具有低 CD25 表現量之 AML 細胞之能力，進行抗體依賴性細胞毒性(ADCC)分析法，其比較具有一系列 CD25 表現量之靶細胞。使用 BD quantibrite™珠粒來對 CD25 密度(每個細胞之分子數目)進行定量。若採用抗體之單價結合，則 CD25 分子之數目等效於細胞表面上的 PE 分子之數目。

【0133】如圖 1 中所示，iTreg 及 DLBCL 細胞株 Pfeiffer 之 CD25 表現量相對較高，而 AML 細胞株 EOL-1 及患者衍生之 AML22 細胞在其表面上具有較低數目之 CD25 受體。此等結果係在 ADCC 分析法培養基中培育單獨的靶細胞之後 17 小時獲得。

【0134】儘管 CD25 Mab 具有驅動與 CD25 之結合之親合力且因此優

先觸發具有高CD25表現量之細胞之殺死(Solomon等人, Nat Cancer (2020) 第1(12)卷, 第1153-1166頁), 但在EOL-1及AML-22作為靶細胞之情況下的CD25 Mab之ADCC能力與CD25高靶細胞之ADCC能力相當。在與CD25 Mab共同培育17小時之後, NK細胞殺死超過80%之靶細胞(圖2A), 然而在同型對照抗體之情況下未觀測到特異性殺死。在最高同型對照物濃度(21 $\mu\text{g/mL}$)下觀測到的EOL-1細胞株殺死之增加可能歸因於非特異性活性。雖然所測試之兩種細胞株之EC50值類似(約0.03 $\mu\text{g/mL}$), 但在不存在化合物之情況下之基線殺死不同。實際上, 經活化之NK細胞殺死了40%至50%之AML-22, 相比之下, EOL-1細胞殺死了20%。AML-22細胞為在活體外培養時存活率快速下降之初級細胞且吾人假設其可表現使其對NK細胞介導之殺死更敏感之分子。

【0135】亦評定在17小時ADCC分析法結束時仍存活之靶細胞上之CD25密度(圖2B)。發現在高於0.4 $\mu\text{g/mL}$ 之CD25 Mab濃度下, 靶細胞表現每細胞1,000至1,500個CD25分子。此外, CD25表現量分別為每細胞約800及400個受體之周邊及瘤內人類習知CD4及CD8 T細胞似乎並非由CD25 Mab進行之消耗之目標(資料未示出)。因此, 此指示CD25 Mab觸發殺死所需之靶細胞上之CD25表現之臨限值可能為每細胞約1,000個受體。由於初級人類AML骨髓樣品(CD25+ AML母細胞及Treg)中之CD25密度在1,000至4,000之範圍內(資料未示出)時, 預期發現此等細胞之消耗。

【0136】研究在經由抗體Fc部分與CD56dim NK細胞上所表現之Fc γ RIIIa (CD16)受體之結合進行之靶接合之後, NK細胞上的功能性標記之表現。此NK細胞之亞群表示人類末梢血液中最普遍之群體(占NK細胞之90%)且與CD56brightCD16neg NK細胞亞群(有效ADCC介體)相反。

【0137】 在與低CD25密度EOL-1及AML-22靶細胞接合之後，觀測到NK細胞上CD16之適度下調(圖3A)。相比之下，在效應細胞與高CD25密度之Pfeiffer及iTreg靶細胞共同培育之後，CD16表現以CD25 Mab劑量依賴性方式大幅降低(圖3B)。因此，結果指示CD16下調之強度與靶細胞上之CD25密度相關。

【0138】 另外，NK細胞之功能性可藉由活化標記CD69及CD25之上調來量測。在所有所測試之靶細胞中，在用CD25 Mab處理之後，CD69之表現以劑量依賴性方式增加。與AML22靶細胞之高基線殺死之觀測結果類似，CD69基線表現亦增加。實際上，當與AML22共同培育時且在不存在藥物化合物之情況下，45-60%之NK細胞表現CD69 (圖4A)。綜合而言，此等結果表明AML22靶細胞表現受體或分泌誘導強NK細胞基線活化程度之因子。另一方面，當與其他三種靶細胞接觸時，僅20%之NK細胞在基線處表現CD69，且該表現在CD25 Mab處理之後增加至80% (圖4B)。

【0139】 亦觀測到NK細胞上CD25之上調，且上調之強度與靶細胞上之CD25密度成比例。如圖5A中所示，與低密度CD25+靶細胞(AML22及EOL-1)共同培育之NK細胞顯示CD25表現適度地增加20%。相比之下，當暴露於具有高CD25密度之靶細胞時，多達60%之經CD25 Mab處理之NK細胞表現CD25 (圖5B)。值得注意的是，儘管CD25表現增加，但NK細胞計數仍不受影響，表明不存在誤傷跡象(資料未示出)。

【0140】 為提高藉由流式細胞分析技術獲得之結果之可信度，使用四個NK細胞供體及發光讀數(CytoTox-Glo™細胞毒性分析法)進行ADCC分析法。如圖6A中所示，在三種靶細胞(AML22、Pfeiffer、EOL-1)中觀

測到一致及類似的殺死活性。由劑量反應曲線計算之EC50值顯示在基於流式細胞分析技術與基於發光之ADCC讀數之間獲得類似結果。舉例而言，使用CytoTox-Glo™之EOL-1靶細胞之EC50值為0.035 µg/mL (+/- 0.011 SEM)且藉由流式細胞分析技術獲得之值為0.030 (+/-0.007 SEM) µg/mL (圖6B)。CD25 Mab對具有每孔1,500至38,000個受體之範圍內的CD25密度之靶細胞顯示有效殺死活性(圖6C)。由於人類樣品中之CD25密度處於此表現範圍內(資料未示出)，吾人預期AML及DLBCL患者之人類PBMC及腫瘤中的靶細胞之有效殺死，其限制條件為存在功能性FcR+效應細胞。

【0141】 此等實驗證實CD25+ AML及DLBCL細胞之直接殺死。抗體能夠消耗具有廣泛範圍之CD25表現量之CD25+惡性細胞。由於人類樣品中之表現量在此範圍內且已證實CD25 Mab之經由Treg消耗而發揮之間接作用，吾人預測CD25 Mab之雙重作用模式將與AML及DLBCL之治療有關。CD25 Mab可消耗抑制性Treg且對AML及DLBCL之CD25+惡性細胞具有直接細胞毒性作用。

【0142】

實例2

初級人類樣品

AML患者之人類末梢血液單核細胞(PBMC)及骨髓單核細胞(BMMC)係購自Discovery Life Sciences。在相關機構審查委員會(Institutional Review Board；IRB)或倫理委員會(Ethics Committee)之批准下收集樣品。使用標準密度-梯度離心自白血球層(蘇黎士獻血中心(Zurich Blood Donation Center))分離健康供體(HD) PBMC。所有人類樣

品均根據赫爾辛基宣言自HD或已提供書面知情同意書之患者收集。

【0143】

NK細胞分離

使用人類NK細胞分離套組(Miltenyi Biotec)分離NK細胞且在含有10% FCS (Gibco)、1X Glutamax(Gibco)及普留淨/阿地白介素(100 U/mL, Novartis)之RPMI 1640培養基(Gibco)中活化隔夜。

【0144】

ADCC分析法

在分析法培養基(含有2% FBS (Gibco)及1X Glutamax (Gibco)之RPMI 1640 (Gibco))中以2:1之效應細胞與靶細胞之比率(每孔80,000個NK細胞及40,000個靶細胞)將EOL-1陽性對照細胞株或含有表現CD25之靶細胞之AML患者樣品與經活化之初級NK細胞混合。以10 µg/mL之濃度將化合物(CD25 Mab (RG6292)或同型對照物(人類IgG1同型對照抗體, Biolegend, QA16A12))添加至U型底96孔盤(TPP)中。將分析盤以300 rpm置放在定軌振盪器上持續5分鐘以混合細胞及抗體。在室溫下預培育15分鐘之後,將樣品在37°C/5% CO₂下培育20小時。如以下章節中所描述進行流式細胞分析技術讀取。在樣品採集之前添加Precision Count Bead™ (Biolegend)且基於針對不存在同種異體效應NK細胞及化合物之情況下的靶細胞數目標準化之絕對計數(每微升之細胞數目)來計算殺死活性。

【0145】

結果

已證實CD25 Mab對EOL-1細胞株及AML22細胞之細胞毒性(實例

1)，吾人設法評定其對AML患者材料之功能活性。為此目的，吾人選擇具有最高的CD25+ AML細胞出現率之四名患者且進行離體ADCC分析法。吾人證實飽和抗體濃度下之所有樣品中的CD25+ AML細胞之特異性殺死(圖7(A))。此外，吾人評定相同實驗配置下之Treg殺死且發現CD25 Mab處理有效消耗AML及HD Treg兩者(圖7(B))。綜合而言，此等結果提供在使用HD NK細胞之AML患者樣品中CD25 Mab之雙重作用模式之概念驗證。

【0146】

實例3

流式細胞分析技術集合設計、染色及採集

吾人遵循用於集合設計及最佳驗證之最新規範(Liechti等人, 2021, Nat Immunol 22, 1190-1197)。值得注意的是，對所有抗體進行滴定且利用螢光減一(Fluorescence-minus-one；FMO)對照物與生物學對照物(不具有一種或一組標記之細胞群體)之組合來驗證各集合。

【0147】 冷凍保存之AML患者及HD樣品在含有10% FBS (Gibco)之DMEM/F-12 培養基 (Gibco) 中解凍。細胞與人類 TruStain FcX (Biolegend)一起培育且用稀釋於PBS中之Zombie NIR (Biolegend)存活染料染色。接著，細胞用針對表面抗原之螢光染料結合抗體(HLA-DR (G46-6)、CD16 (3G8)、CD45 (HI30)、CD33 (P67.6)、CD45RA (HI100)、CD34 (8G12)、CD56 (5.1H11)、CD3 (UCHT1)、CD19 (HIB19)、CD117 (YB5.B8)、CD25 (24212)、CD123 (9F5)、CD69 (FN50)、CD4 (A161A1)、CD8a (RPA-T8)、CD71 (M-A712)、CD127 (A019D5)、CD14、CD38 (HIT2)、CD235A (HIR2)、CLEC12A (50C1)、PD-1 (EH12.1)、TIM3 (7D3))在含有FACS緩衝劑(含有0.1% BSA之PBS)及光

亮染色緩衝液(BD)之染色緩衝劑中染色。使用FoxP3轉錄因子染色組(eBioscience)固定及滲透細胞，且隨後在1X PERM緩衝劑中針對細胞內抗原(FoxP3 (259D)、Bcl-2 (Bcl-2/100)及Ki-67(Ki67))進行染色。用5-雷射極光光譜血細胞計數器(Cytek)採集樣品。

【0148】藉由SpectroFlo®軟體進行預處理步驟(應用補償矩陣、圈選活的單細胞)。單獨地檢查未混合文件且視需要使用整合式軟體調整手動溢出補償。值得注意的是，僅需要輕微修飾。導出通過所有品質控制步驟之FCS文件之事件以藉由R進行進一步計算分析。

【0149】

計算流式細胞分析技術資料分析

吾人使用以患者為中心之方法來鑑別CD25+ AML叢集及Treg且分別對各患者應用下文所描述之計算分析工作流。將FCS文件加載至R中且按flowCore R程式包之插圖中所描述進行處理。將Logicle轉型應用於表現矩陣。目測檢查各標記之密度曲線且定義臨限值以允許對陽性及陰性表現進行定量，其類似於藉由傳統手動圈選指定之陽性截止值。

【0150】使用統一流形逼近與投影(UMAP)演算法作為uwot R程式包之一部分進行降維。在高維空間中藉由PhenoGraph (Levine等人, 2015, Cell 162, 184-197)進行不受監督之分群，且其結果在UMAP圖上以彩色重疊圖形式顯現。基於標記表現手動合併及標註演算法產生之叢集，以便達成生物學上有意義之細胞群。下游分析在適當時報導細胞豐度、標記表現以及陽性細胞分數。濾出對CD45表現呈陰性之細胞及存在於集合中之所有其他標記(非免疫細胞)以及極小之叢集(<0.05%)。

【0151】藉由手動圈選來驗證由計算分析鑑別之CD25+細胞群。用Prism v8.4.2 (GraphPad Software)生成圖式。

【0152】

結果

FLT3基因中之內生性連續性複製(ITD)存在於約25%之AML患者中，且與不良預後及增加之復發風險相關(Dohner等人, 2010, Blood 115, 453-474)。

【0153】 使用AML患者樣品之高維流式細胞分析技術分析，吾人證實FLT3-ITD突變之存在引起CD25+ AML細胞之盛行率之強富集(資料未示出)，如先前由其他研究人員所報導(Angelini等人, 2015, Clin Cancer Res 21, 3977-3985；Aref等人, 2020, Leuk Res Rep 13, 100203)。

【0154】 此外，吾人觀測到BCL-2在具有不成熟表現型之CD25+ AML叢集上大量表現(資料未示出)。此發現結果與證實白血病幹細胞腔室中之高BCL-2表現之先前報導(Lagadinou等人, 2013; Cell Stem Cell 12, 329-341，Renders等人, 2021, Blood 138, 3469-3469)一致。有趣的是，在用低甲基化劑與維奈托克之組合(HMA-VEN)治療之全部四名患者中偵測到CD25+ AML叢集。

【0155】 因此，此等結果支持用抗CD25抗體治療具有FLT3-ITD突變之AML患者。此等結果亦支持將抗CD25抗體與例如FLT3抑制劑或BCL-2抑制劑(例如維奈托克)以組合治療形式用於治療AML，尤其降低復發之風險。

【0156】 上述說明中所提及之所有出版物均以引用之方式併入本文中。在不脫離本發明之範疇及精神之情況下，所描述之本發明之方法及系統之各種修改及變化將對熟習此項技術者顯而易見。儘管已結合特定較佳實施例描述本發明，但應理解，所主張之本發明不應不當地受限於此類特

定實施例。實際上，對於熟習分子生物學、細胞免疫學或相關領域之技術者而言顯而易見的用於實施本發明之所描述之模式的各種修改意欲在以下申請專利範圍之範疇內。

【0157】 本申請案中所提及之序列之概述提供於下表中：

表2：

SEQ ID NO	抗體序列之描述	亦稱為：
1	MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTM LNCE CKRGFRRIKS GSYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDAQS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEEKPQ ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI	人類CD25序列
2	GTFSSLAIS	CDR-H1 aCD25-a-686 CDR-H1 aCD25-a-686-m1 CDR-H1 aCD25-a-686-m3
3	GTFSSLAIT	CDR-H1 aCD25-a-686-m2
4	GTFSSALAI	CDR-H1 aCD25-a-686-m4
5	GTFSSLAIF	CDR-H1 aCD25-a-686-m5
6	GIIPVFGTANYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-686
7	AIIPVFGTASYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-686-m1
8	GIIPVFGDASYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-686-m2
9	GIIPVFGDANYAQKLQG	CDR-H2 aCD25-a-686-m3
10	GIIPVFGGRANYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-686-m4
11	GIIPVFGQANYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-686-m5
12	ARGGSVSGTLVDFDI	CDR-H3 aCD25-a-686 CDR-H3 aCD25-a-686-m1 CDR-H3 aCD25-a-686-m2 CDR-H3 aCD25-a-686-m3 CDR-H3 aCD25-a-686-m4 CDR-H3 aCD25-a-686-m5
13	RASQSISSWLA	CDR-L1 aCD25-a-686 CDR-L1 aCD25-a-686-m1 CDR-L1 aCD25-a-686-m2 CDR-L1 aCD25-a-686-m3 CDR-L1 aCD25-a-686-m4 CDR-L1 aCD25-a-686-m5
14	KASSLES	CDR-L2 aCD25-a-686 CDR-L2 aCD25-a-686-m1 CDR-L2 aCD25-a-686-m2 CDR-L2 aCD25-a-686-m3 CDR-L2 aCD25-a-686-m4 CDR-L2 aCD25-a-686-m5
15	QQYNIYPIT	CDR-L3 aCD25-a-686 CDR-L3 aCD25-a-686-m1 CDR-L3 aCD25-a-686-m2 CDR-L3 aCD25-a-686-m3 CDR-L3 aCD25-a-686-m4 CDR-L3 aCD25-a-686-m5
16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGL EWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS	VH aCD25-a-686

17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGL EWMGAIIPVFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTSS	VH aCD25-a-686-m1
18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAITWVRQAPGQGL EWMGGIIPIFGDASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTSS	VH aCD25-a-686-m2
19	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGL EWMGGIIPIFGDANYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTSS	VH aCD25-a-686-m3
20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGL EWMGGIIPLFGRANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTSS	VH aCD25-a-686-m4
21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAIFWVRQAPGQGL EWMGGIIPVFGQANYAQKFQGRVTITVDESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTSS	VH aCD25-a-686-m5
22	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQ YNIYPITFGGGTKVEIK	VL aCD25-a-686 VL aCD25-a-686-m1 VL aCD25-a-686-m2 VL aCD25-a-686-m3 VL aCD25-a-686-m4 LC aCD25-a-686-m5
23	YTFTSYMH	CDR-H1 aCD25-a-674
24	IINPSGGSTSYAQKFQG	CDR-H2 aCD25-a-674
25	ARGGAEYIPAIFYQH	CDR-H3 aCD25-a-674
26	RASQSVSSYLA	CDR-L1 aCD25-a-674
27	DASNRAT	CDR-L2 aCD25-a-674
28	QQRPFLLPT	CDR-L3 aCD25-a-674
29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGL EWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGAEYIPAIFYQHWGQGTTLVTSS	VH aCD25-a-674
30	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQ RPFLPTFGGGTKVEIK	VL aCD25-a-674
31	FTFSSYGMH	CDR-H1 aCD25-a-646
32	FTFASYGMH	CDR-H1 aCD25-a-646-m1
33	FTFPSYGMH	CDR-H1 aCD25-a-646-m2 CDR-H1 aCD25-a-646-m3 CDR-H1 aCD25-a-646-m4 CDR-H1 aCD25-a-646-m5
34	VIWYDGSNKGYSVKG	CDR-H2 aCD25-a-646
35	VIWYDASTKYYADSVKG	CDR-H2 aCD25-a-646-m1 CDR-H2 aCD25-a-646-m4
36	VIWYDAINKYYADSVKG	CDR-H2 aCD25-a-646-m2
37	VIWYDAVNKYYADSVKG	CDR-H2 aCD25-a-646-m3
38	VIWYDALNKYYADSVKG	CDR-H2 aCD25-a-646-m5
39	ARDLGYGDYAAHDY	CDR-H3 aCD25-a-646 CDR-H3 aCD25-a-646-m1 CDR-H3 aCD25-a-646-m2 CDR-H3 aCD25-a-646-m3 CDR-H3 aCD25-a-646-m4 CDR-H3 aCD25-a-646-m5
40	RASQSISSWLA	CDR-L1 aCD25-a-646 CDR-L1 aCD25-a-646-m1 CDR-L1 aCD25-a-646-m2 CDR-L1 aCD25-a-646-m3 CDR-L1 aCD25-a-646-m4 CDR-L1 aCD25-a-646-m5
41	KASSLES	CDR-L2 aCD25-a-646 CDR-L2 aCD25-a-646-m1 CDR-L2 aCD25-a-646-m2 CDR-L2 aCD25-a-646-m3

		CDR-L2 aCD25-a-646-m4 CDR-L2 aCD25-a-646-m5
42	QQHNTHPYT	CDR-L3 aCD25-a-646 CDR-L3 aCD25-a-646-m1 CDR-L3 aCD25-a-646-m2 CDR-L3 aCD25-a-646-m3 CDR-L3 aCD25-a-646-m4 CDR-L3 aCD25-a-646-m5
43	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDGSNKGYSADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646
44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDASTKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646-m1
45	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDAINKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646-m2
46	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDAVNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646-m3
47	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDASTKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646-m4
48	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWIYDALNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVTVSS	VH aCD25-a-646-m5
49	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLES GVPSPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD FATTYYCQQ HNTHPYTFGGGT KVEIK	VL aCD25-a-646 VL aCD25-a-646-m1 VL aCD25-a-646-m2 VL aCD25-a-646-m3 VL aCD25-a-646-m4 VL aCD25-a-646-m5
50	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SLAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG SVSGTLVDFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYK TTP PVLDS DGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK	RG6292之HC序列
51	DIQMTQSPST LSASVGDRTV ITCRASQSI SWLAWYQQK GKAPKLLIYK ASSLES GVPSP RFSGSGSGTE FTLTISSLQ DDFATTYYCQQ YNIYPITFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK	RG6292之LC序列
52	YQCVQGYRALHRGP	SEQ ID NO:1之胺基酸150-163
53	SVCKMTHGKTRWTQPQLICTG	SEQ ID NO:1之胺基酸166-186
54	KEGTMLNCECKRGFR	SEQ ID NO:1之胺基酸42-56
55	NSSHSSWDNQCQCTSSATR	SEQ ID NO:1之胺基酸70-88
56	YQCVQGYRA	SEQ ID NO:1之胺基酸150-158
57	RWTQP	SEQ ID NO:1之胺基酸176-180
58	SSWDNQCQCTS	SEQ ID NO:1之胺基酸74-84
59	NSSHSSWDNQCQCTS	SEQ ID NO:1之胺基酸70-84

o

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C248596SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-12-06">
  <ApplicantFileReference>P202329TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/240342</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-09-02</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. HOFFMANN-LA ROCHE
AG)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">用於治療AML之抗體</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>59</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>272</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..272</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAE LCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGS
LYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF
VVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI
QTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTFSSLAIS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q3">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTFSSLAIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>GTFSALAIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTFSSLAIF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GI IPIFGTANYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AI IPVFGTASYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GI IPIFGDASYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GI IPIFGDASYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q9">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GI IPIFGDANYAQKLQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q10">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GI IPLFGRANYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIIPVFGQANYAQKFQG</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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ARGGSVSGTLVDFDI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSISSWLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASSLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYNIYPIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQ
  KFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql7">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGLEWMGAIIPVFGTASYAQ
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAIVYICARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDASYAQ
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDANYAQ
  KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q20">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSALAIWVRQAPGQGLEWMGGI IPLFGRANYAQ
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLAIFWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFGQANYAQ
KFQGRVTITVDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNIYPITFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</SequenceData sequenceIDNumber=" 23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q23">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTFTSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>IINPSGGSTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
<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_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q25">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARGGAEYIPAIFYQH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q26">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSSYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DASNRAT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQRPFLLPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQRPFLLPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q29">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGGAEYIPAIFYQHWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQRRPFLPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q31">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FTFSSYGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FTFASYGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q33">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FTFPSYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWYDGSNKGYSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q35">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWYDASTKYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWYDAINKYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q37">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWYDAVNKYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWYDALNKYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q39">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ARDLGYGDYAAHDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q40">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSISSWLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASSLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQHNTHPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q43">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSGNKGAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDASTKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q45">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDAINKYYAD
    SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDYAVNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDASTKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDALNKYYAD
    SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGYGDYAAHDYWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q49">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNTHPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q50">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQ
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGSVSGTLVDFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
```

```
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q51">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQQYNIYPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q52">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YQCVQGYRALHRGP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q53">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SVCKMTHGKTRWTQPQLICTG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KEGTM LNCECKRGFR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q55">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NSSHSSWDNQCQCTSSATR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YQCVQGYRA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 57" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q57">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RWTQP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 58" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q58">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSWDNQCQCTS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NSSHSSWDNQCQCTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗CD25抗體，其係用於治療個體中之急性骨髓性白血病(AML)或瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【請求項2】

如請求項1之抗CD25抗體，其中相較於在不存在該抗體之情況下之IL-2傳訊，該抗CD25抗體抑制小於50%的經由CD25進行之該IL-2傳訊。

【請求項3】

如請求項2之抗CD25抗體，其中相較於在不存在該抗體之情況下之IL-2傳訊，該抗CD25抗體抑制小於25%的經由CD25進行之該IL-2傳訊。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體係選自由以下組成之群：

(a) 抗體，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 2-5中之任一者之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 6-11中之任一者胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-L3；

(b) 抗體，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之CDR-H2、包含SEQ ID

NO: 25之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之CDR-L3；以及

(c) 抗體，其包含：

重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 31-33中之任一者之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 34-38中之任一者之胺基酸序列之CDR-H2及包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之CDR-H3，以及

輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之CDR-L3。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為RG6292。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體結合於包含選自以下之至少一個序列之抗原決定基：SEQ ID NO: 1之胺基酸150-158、SEQ ID NO: 1之胺基酸176-180、SEQ ID NO: 1之胺基酸42-56及SEQ ID NO: 1之胺基酸74-84。

【請求項7】

如請求項6之抗CD25抗體，其中該抗體結合於包含SEQ ID NO: 1之胺基酸70-84之抗原決定基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體殺死癌細胞、

Treg細胞、AML母細胞及/或PMBC細胞。

【請求項9】

如請求項8之抗CD25抗體，其中該抗體殺死具有每細胞大於約900個CD25分子之CD25表現量之Treg細胞及母細胞。

【請求項10】

如請求項9之抗CD25抗體，其中該抗體殺死具有每細胞大於約1000個CD25分子之CD25表現量之Treg細胞及母細胞。

【請求項11】

如請求項10之抗CD25抗體，其中該抗體殺死具有在每細胞約1000個至約40000個CD25分子之範圍內之CD25表現量的Treg細胞及母細胞。

【請求項12】

如請求項11之抗CD25抗體，其中該抗體殺死具有在每細胞約1000個至約5000個CD25分子之範圍內之CD25表現量的Treg細胞及母細胞。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體誘導ADCC活性。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為IgG抗體。

【請求項16】

如請求項15之抗CD25抗體，其中該抗體為IgG1抗體。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為單特異性抗體。

【請求項18】

如請求項17之抗CD25抗體，其中該抗體為二價單特異性抗體。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為去岩藻糖基化。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體為人類或人類化抗體。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之抗CD25抗體，其中當該抗體及NK細胞與每細胞表現900至5000個CD25分子之細胞共同培育時，該抗體誘導NK細胞上之CD16表現減少至多25%。

【請求項22】

如請求項21之抗CD25抗體，其中該等NK細胞為CD56dim NK細胞。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體不與其他治療劑結合。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體係與一或多種其他治療劑組合投與。

【請求項25】

如請求項24之抗CD25抗體，其中該一或多種其他治療劑係選自免疫檢查點抑制劑、癌症疫苗、FLT3抑制劑、BCL-2抑制劑、IDH抑制劑、低甲基化劑、蔥環黴素及其組合。

【請求項26】

如請求項25之抗CD25抗體，其中該免疫檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑。

【請求項27】

如請求項26之抗CD25抗體，其中該PD-1拮抗劑為抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體。

【請求項28】

如請求項25之抗CD25抗體，其中該抗體係與BCL-2抑制劑組合使用。

【請求項29】

如請求項28之抗CD25抗體，其中該BCL-2抑制劑為維奈托克(venetoclax)。

【請求項30】

如請求項25之抗CD25抗體，其中該低甲基化劑為阿紫胞苷(azacitidine)。

【請求項31】

如請求項25之抗CD25抗體，其中該一或多種其他治療劑為FLT3抑制劑。

【請求項32】

如請求項25之抗CD25抗體，其中該抗體係與BCL-2抑制劑及低甲基化劑組合使用。

【請求項33】

如請求項1至23中任一項之抗CD25抗體，其中該抗體係以單方療法形式使用。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之抗CD25抗體，其中來自該個體之腫瘤細胞上之CD25表現量為每細胞至少約900個CD25分子。

【請求項35】

如請求項1至35中任一項之抗CD25抗體，其中來自該個體之腫瘤細胞上之CD25表現量在每細胞約900個至約5000個CD25分子之範圍內。

【請求項36】

一種如請求項1至23中任一項所定義之抗CD25抗體與一或多種其他治療劑之組合，其係用於治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤，其中該抗CD25抗體及該其他治療劑係用於獨立、同時或依序投與。

【請求項37】

如請求項36之組合，其中該一或多種其他治療劑係如請求項25至32中任一項所定義。

【請求項38】

一種用於治療個體中之急性骨髓性白血病(AML)或彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向該個體投與有效量之抗CD25抗體。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該抗體係如請求項1至23中任一項所定義。

【請求項40】

如請求項38或請求項39之方法，其中該抗CD25抗體係以單方療法形式投與。

【請求項41】

如請求項38或39之方法，其中該方法進一步包含投與一或多種其他治療劑，例如請求項25至32中任一項所定義之治療劑。

【請求項42】

如請求項38至41中任一項之方法，其中來自該個體之腫瘤細胞上之CD25表現量為每細胞至少約900個CD25分子。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中來自該個體之腫瘤細胞上之CD25表現量在每細胞約900個至約5000個CD25分子之範圍內。

【請求項44】

一種抗CD25抗體之用途，其係用於製造用以治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之藥劑。

【請求項45】

如請求項44之用途，其中該抗體係如請求項1至23中任一項所定義。

【請求項46】

如請求項44或請求項45之用途，其中該抗CD25抗體係以單方療法形式使用。

【請求項47】

如請求項44或45之用途，其中該用途係與一或多種其他治療劑組合，例如，如請求項25至32中任一項所定義之治療劑。

【請求項48】

一種抗CD25抗體與其他治療劑之組合之用途，其係用於製造用以治療急性骨髓性白血病或彌漫性大B細胞淋巴瘤之藥劑。

【請求項49】

如請求項48之用途，其中該抗體係如請求項1至23中任一項所定義。

【請求項50】

如請求項48或49之用途，其中該其他治療劑係如請求項25至32中任一項所定義。

【請求項51】

一種選擇用抗CD25抗體治療之患有急性骨髓性白血病之患者之方法，該方法包含測定來自該患者之樣品中之靶細胞上的CD25之表現量，其中若該等細胞具有大於每細胞約900個CD25分子之表現量，則該患者適合於用該抗體治療。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該樣品為來自該患者之骨髓樣品。

【請求項53】

如請求項51或52中任一項之方法，其中該等靶細胞為母細胞及/或Treg細胞。

【請求項54】

如請求項51至53中任一項之方法，其中該等CD25之表現量係藉由流式細胞分析技術測定。

【請求項55】

如請求項51至54中任一項之方法，其進一步包含若確定該患者具有

大於每細胞900個CD25分子之表現量，則向其投與該抗CD25抗體。

【請求項56】

如請求項55之方法，其中該抗CD25抗體係如請求項1至23中任一項所定義。

【請求項57】

一種選擇用抗CD25抗體治療之患有AML之患者之方法，該方法包含確定來自該患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中若該樣品中存在該突變，則該患者適合於用該抗體治療。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中該方法進一步包含若確定該患者具有FLT3-ITD突變，則向其投與該抗CD25抗體。

【請求項59】

一種預測AML患者對用抗CD25抗體治療之反應之方法，該方法包含確定來自該患者之樣品中存在或不存在FLT3-ITD突變，其中該樣品中存在該突變則指示患者將對用該抗CD25抗體治療起反應。

【請求項60】

一種治療個體中之急性骨髓性白血病(AML)之方法，其包含向該個體投與有效量之抗CD25抗體，其中該個體包含FLT3-ITD突變之存在。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中該方法進一步包含確定來自患有AML之患者之樣品中存在FLT3-ITD突變。

【請求項62】

如請求項57至59或61中任一項之方法，其中該樣品為來自該患者之

血液或骨髓樣品。

【請求項63】

如請求項57至59或61至62中任一項之方法，其中該突變之存在或不存在係藉由選自DNA定序及突變篩選技術之群之方法確定。

【請求項64】

一種預防AML患者中之復發或降低其風險之方法，該方法包含向該患者投與抗CD25抗體。

【請求項65】

如請求項64之方法，其中該方法進一步包含投與一或多種其他治療劑。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該一或多種治療劑係如請求項25至32中任一項所定義。

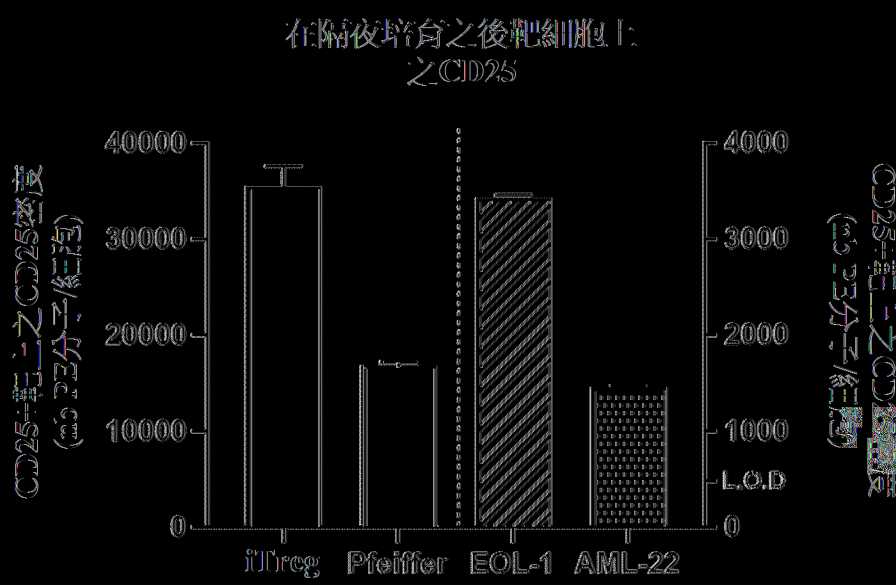
【請求項67】

一種治療已經歷BCL-2抑制劑-低甲基化劑組合治療之患者中之AML之方法，該方法包含向該患者投與抗CD25抗體。

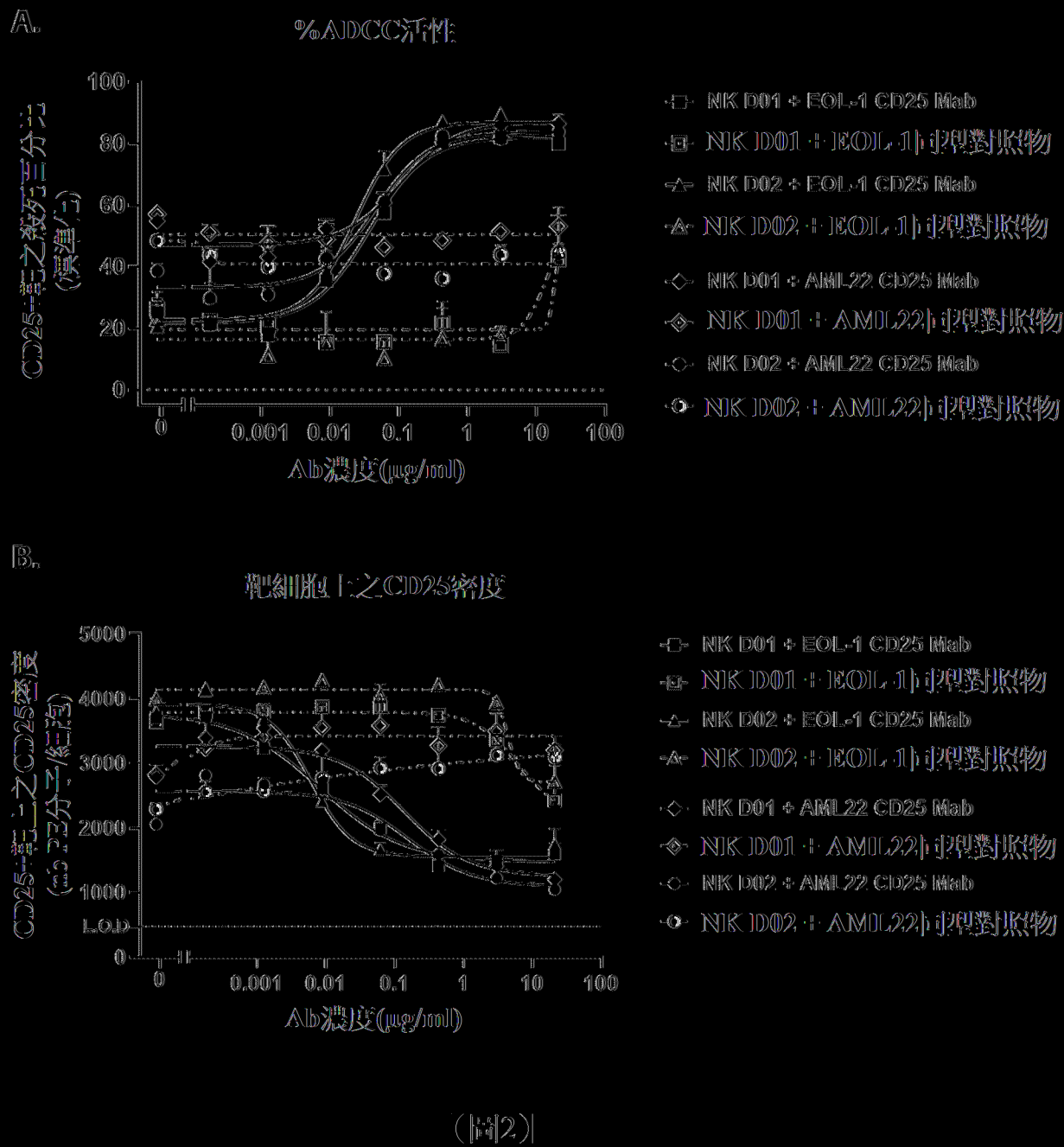
【請求項68】

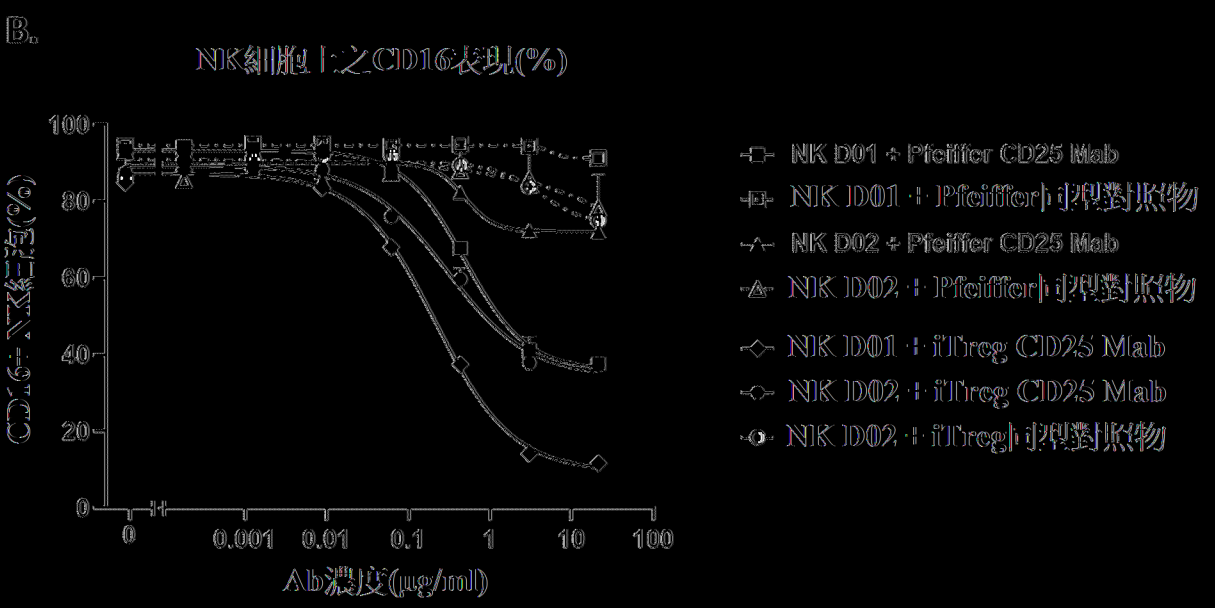
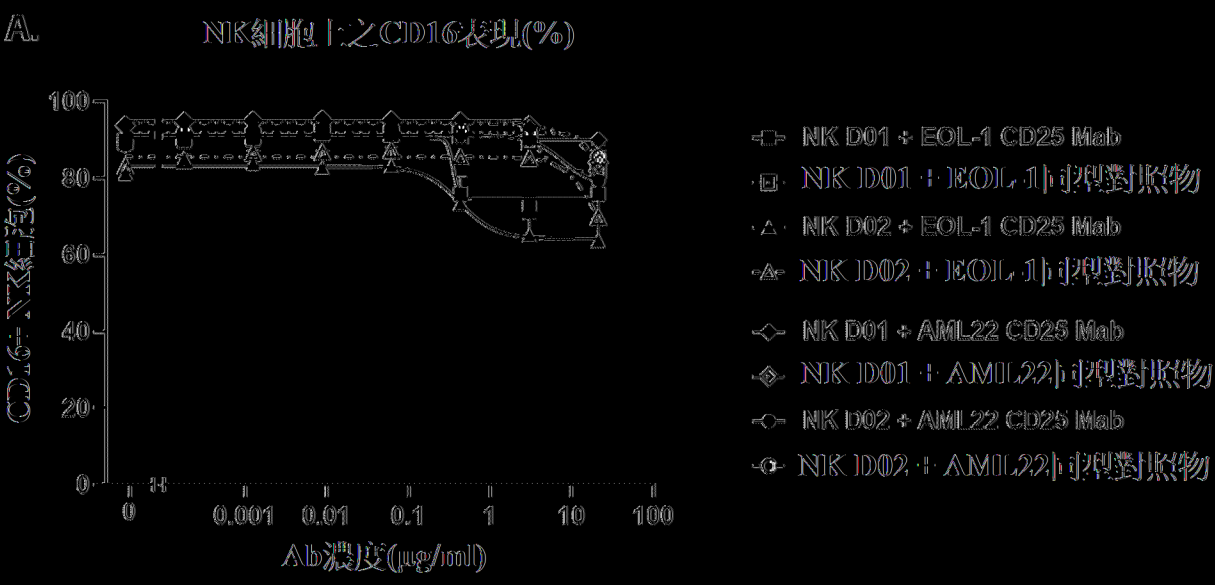
如請求項57至67中任一項之方法，其中該抗CD25抗體係如請求項1至23中任一項所定義。

|(發明圖式)|

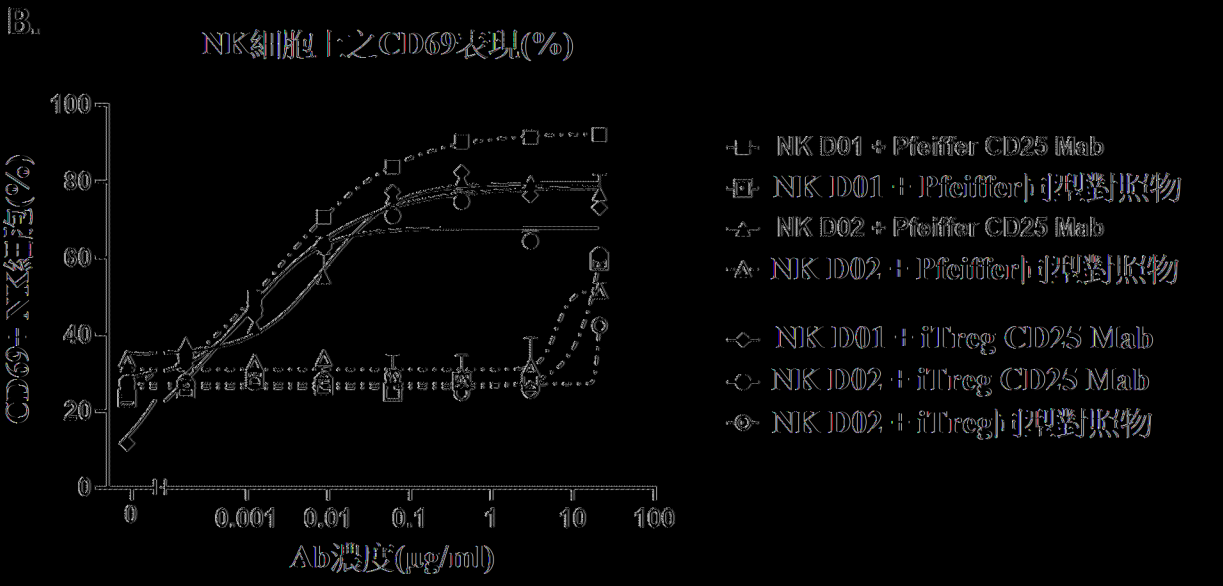
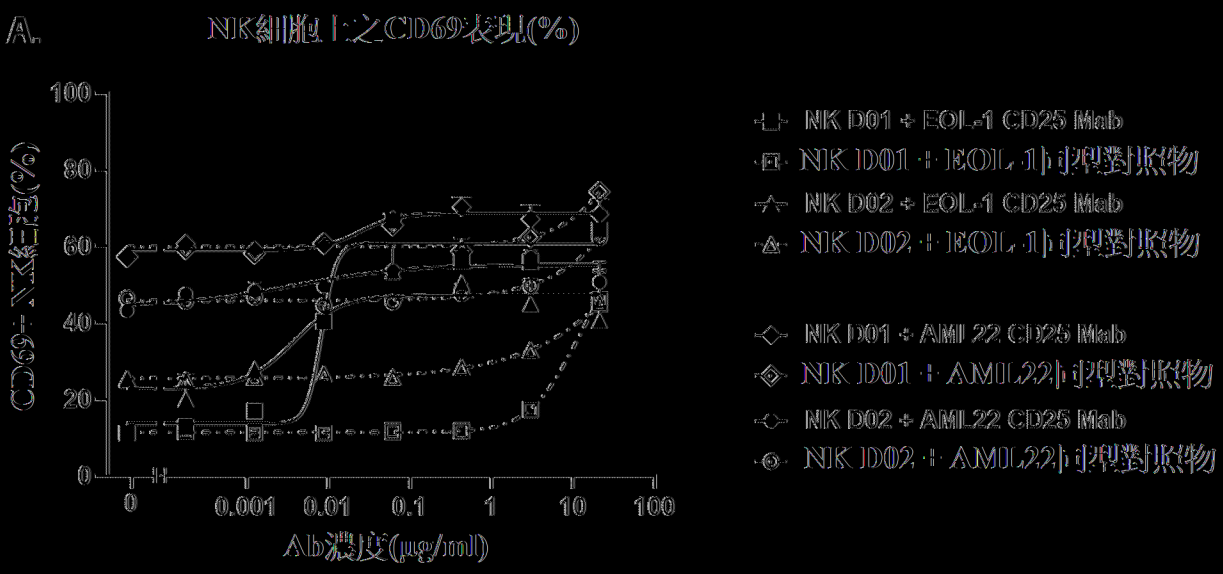


|(圖1)|

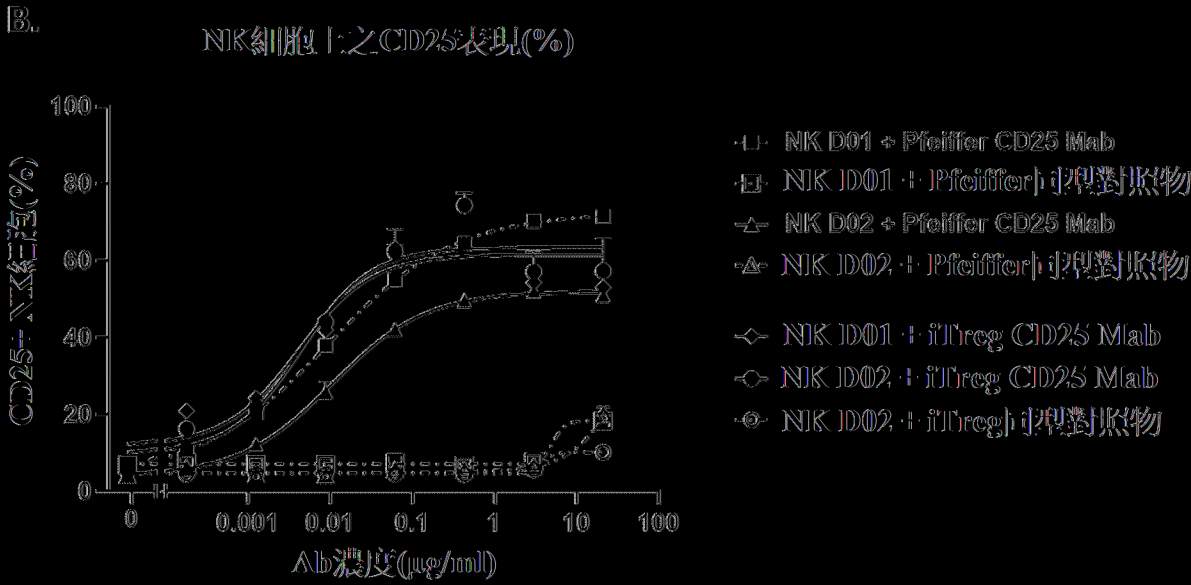
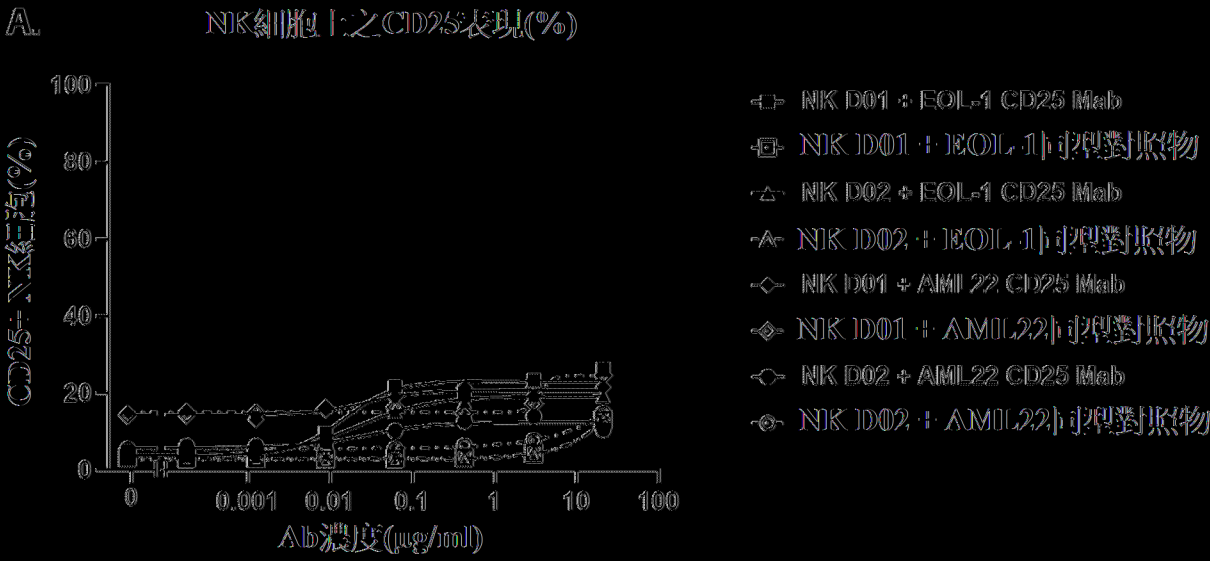




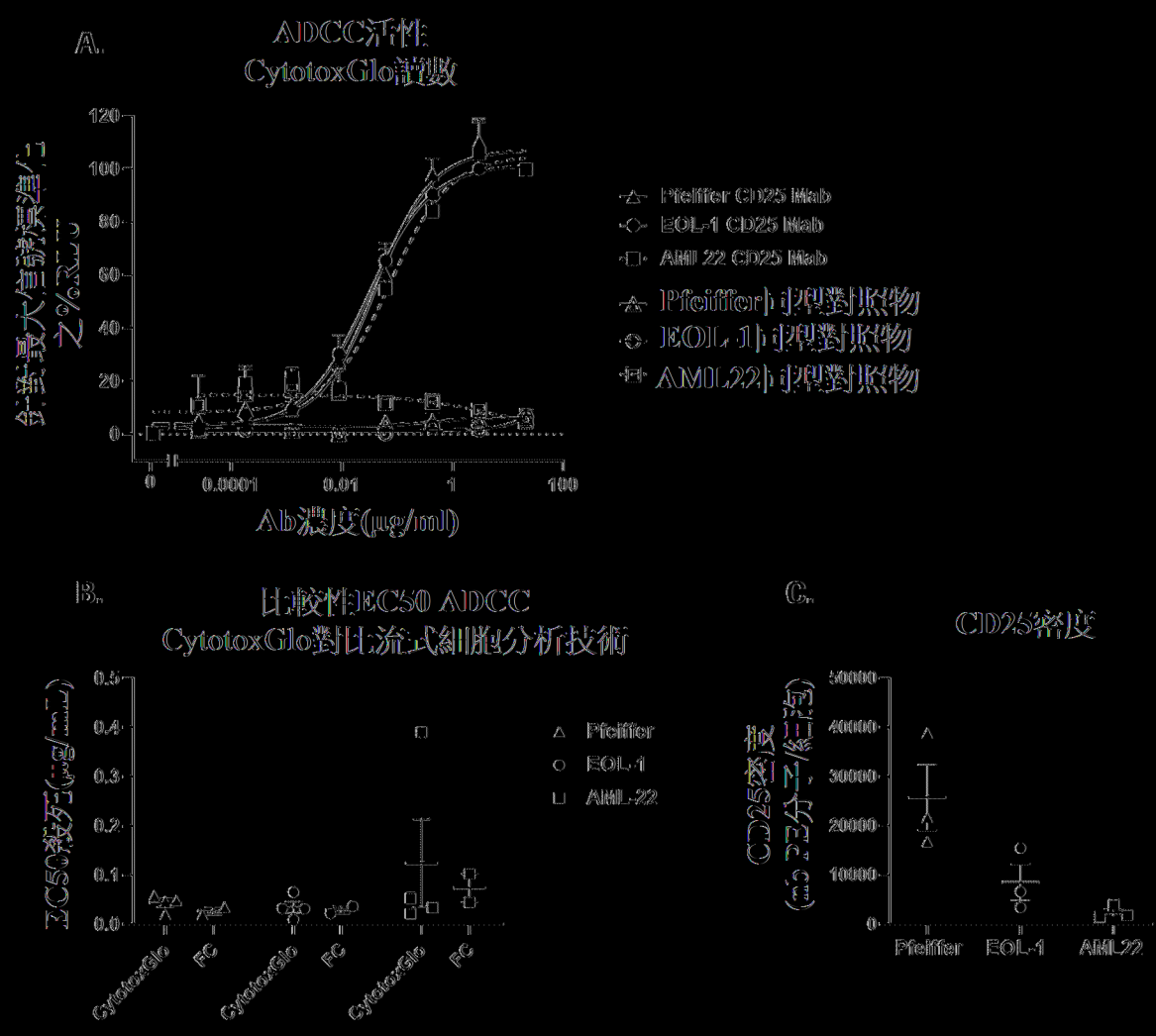
(圖3)



(B4)



(15)



|(14)|6|

