202513596

(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 202513596 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：113121314 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/32 (2006.01)* *C07K16/46 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61K47/68 (2017.01)*
A61P35/00 (2006.01) *G01N33/574 (2006.01)*

(30)優先權：2023/06/09 中國大陸 2023106843626
2023/08/10 中國大陸 2023110027495
2023/11/09 中國大陸 2023114900989
2024/03/01 中國大陸 2024102379694

(71)申請人：大陸商徠特康（蘇州）生物製藥有限公司 (中國大陸) LATTICON (SUZHOU) BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：李 Ｊ・Ｙ• LI, JOHN YUEHUA (US)

(74)代理人：許世正

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：22 共 411 頁

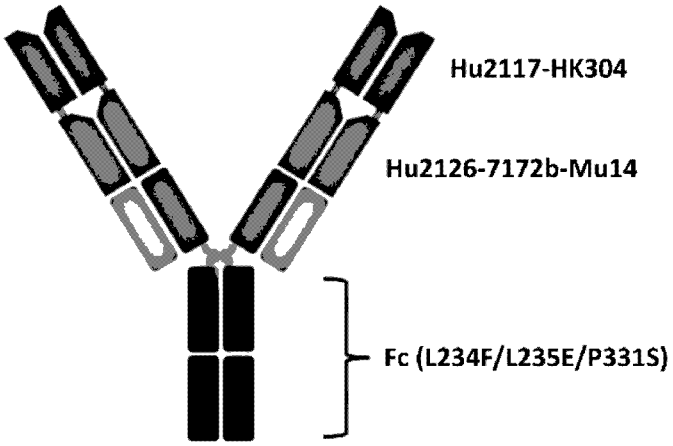
(54)名稱

抗ＨＥＲ２抗體、抗體－藥物偶聯物及其藥物組合物、藥盒、製備方法和用途

(57)摘要

本發明涉及抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、由其構建的抗 HER2 互補性雙特異抗體和互補性雙特異抗體-藥物偶聯物（ADC）、以及包含它們的藥物組合物和藥盒。本發明還涉及所述抗體、ADC、藥物組合物和藥盒在用於製備治療與 HER2 異常表達相關聯的疾病的藥物中的用途。

指定代表圖：



【圖9】

202515506
202515596
專利案號：113121314

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗 HER2 抗體、抗體-藥物偶聯物及其藥物組合物、藥盒、製備方法和用途

【中文】

本發明涉及抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、由其構建的抗 HER2 互補性雙特異抗體和互補性雙特異抗體-藥物偶聯物（ADC）、以及包含它們的藥物組合物和藥盒。本發明還涉及所述抗體、ADC、藥物組合物和藥盒在用於製備治療與 HER2 異常表達相關聯的疾病的藥物中的用途。

【指定代表圖】　圖 9。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗 HER2 抗體、抗體-藥物偶聯物及其藥物組合物、藥盒、製備方法和用途

【技術領域】

【0001】 本發明涉及抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，以及基於此而構建的抗 HER2 互補性雙特異抗體和包含該類抗體的抗體-藥物偶聯物、包含它們的藥物組合物和藥盒。本發明還提供了製備該互補性雙特異抗體及其抗體-藥物偶聯物的方法，以及用於治療與 HER2 異常表達相關聯的疾病的方法和用途。

【先前技術】

【0002】 人表皮生長因子受體 2（Human Epidermal Growth Factor Receptor 2，簡稱 HER2 或 ErbB2）是受體酪胺酸激酶 ErbB/HER 家族成員之一。ErbB/HER 家族受體通過二聚化而活化其介導的下游訊號轉導路徑（signal transduction pathway），並由此參與細胞生長、分化和存活的調控。HER2 是分子量約為 185 kDa 的跨膜糖蛋白，它由胞外結構域（Extracellular Domain）、跨膜結構域（Transmembrane Domain）和胞內酪胺酸激酶結構域（Intracellular Tyrosine Kinase Domain）組成。ErbB2/HER2 基因突變和/或基因擴增會導致 HER2 過表達（Overexpression），其在 IHC 及 FISH 檢測中表現為 IHC 3^+或 IHC 2^+/FISH$^+$。臨床研究顯示 HER2 在多種癌症（例如乳腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、前列腺癌、肺癌等）中過表達，且該過表達與腫瘤的侵襲性和不

良預後有關聯。

【0003】 多款靶向HER2的治療性藥物已獲批用於治療HER2過表達的乳腺癌和胃癌，這些藥物顯著延長了患者的生存期；但是，仍有相當一部分的癌症患者對這些療法不響應。除此之外，現有的 HER2 靶向療法還存在以下缺陷而限制了其臨床療效並導致安全性風險：

【0004】 （1）現有的 HER2 靶向療法對 HER2 表達量相對較低的腫瘤細胞缺乏有效殺傷力，所述 HER2 表達量相對較低是指在 IHC 檢測中表現為 2^+/$FISH^-$ 或 IHC 1^+（定義為「HER2 低表達」）；由於 HER2 的表達量在 HER2 過表達腫瘤中具有高度異質性，因此所述腫瘤中 HER2 低表達的腫瘤細胞很容易對現有療法產生耐藥性，導致大多數癌症患者在接受現有 HER2 靶向療法 6~12 月後會因耐藥性而發生疾病進展；

【0005】 （2）相對於 HER2 過表達，約 70%的乳腺癌病人表徵為 HER2 低表達，針對這一患病人群，DS-8201 是目前唯一獲批的 HER2 靶向藥物，但其在三期臨床試驗 DESTINY-Breast04 中也僅有約 50%的應答率，並且在試驗期間與藥物相關的間質性肺病/肺炎的發生率為 12.1%（Modi 等, N Engl J Med 2022, 387:9-20），突顯現有靶向 HER2 療法在治療 HER2 低表達腫瘤的有效性和安全性方面存在極大的提升空間；

【0006】 （3）HER2 介導的訊號轉導路徑對於維持心肌細胞的生存、修復心肌細胞的損傷、以及保持心肌細胞功能的完善至

關重要；目前獲批的抗 HER2 抗體、ADC 或小分子抑制劑都能夠阻斷或者擾亂 HER2 訊號轉導路徑，因此均具有誘發心臟功能障礙的毒副作用（Cardiotoxicity），例如 Trastuzumab 和 Pertuzumab 在治療中均可能引發左心室射血分數（LVEF）降低和充血性心臟衰竭，尤其是 Trastuzumab 在與蒽環類藥物同時給藥時誘發心臟衰竭的風險更高，這導致在應用這些藥物進行治療前需要嚴格篩選適應症人群或對患者進行預防性心臟保護治療。

【0007】 因此，本領域仍存在較大的未滿足的臨床需求，極需開發一種更加安全（尤其是解決現有靶向 HER2 療法的心臟毒性問題），並且對 HER2 低表達的腫瘤細胞具有更強殺傷活性的靶向藥物以破解現有療法的安全性及耐藥性問題。

【發明內容】

【0008】 本發明提供了一種靶向 HER2 的互補性雙特異抗體-藥物偶聯物（HER2-targeting Biparatopic ADC）。一方面，所述互補性雙特異 ADC 能夠特異性地結合 HER2 胞外結構域（也稱「胞外區」）中的兩個不同表位，因此能夠有效地交聯（Crosslink）細胞表面 HER2 以形成矩陣狀多聚體，進而誘發快速、高效內吞，並引導內吞後的胞內體（Endosome）由通常的再循環轉運途徑（Recycling）轉變為溶酶體轉運途徑（Lysosomal Trafficking），由此使得結合於細胞表面的 ADC 被高效轉運（幾乎 100%）進入溶酶體發生降解，從而釋放出更多的小分子毒素至細胞質中以發揮細胞毒性以及後續的旁觀者殺傷效應。因此，所述互補性雙特

異 ADC 具有更廣譜的靶向殺傷活性，其不僅能殺傷 HER2 過表達的癌細胞，也能夠直接殺傷 HER2 低表達（IHC 2^+/FISH$^-$ 或 IHC 1^+）的癌細胞，由此極大地降低了因 HER2 表達的異質性而產生耐藥性的機率；另一方面，所述互補性雙特異 ADC 的抗原結合表位不同於 Trastuzumab 或 Pertuzumab，其不會干擾 HER2 的二聚化或影響 HER2 下游訊號轉導路徑的調控，因此不會影響 HER2 在心肌細胞中的正常生物學功能。

【0009】 一方面，本發明提供了一種分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外結構域，對表達 HER2 的腫瘤細胞具有較高的結合活性或結合親和力（例如結合親和力常數[K_D]值$<1\times10^{-8}$ M、$<5\times10^{-9}$ M、或$<1\times10^{-9}$ M），以及不與 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）發生交叉結合反應。所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段對 HER2 及其下游訊號轉導路徑不具有抑制或活化作用。

【0010】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體包括鼠源抗 HER2 抗體或其衍生的嵌合抗體和/或人源化抗體及其優化抗體。在一些實施方案中，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的亞結構域（Subdomain）1、3 和/或 4，優選 HER2 胞外區亞結構域 1 或 3。在一些實施方案中，用於構建抗 HER2 互補性雙特異抗體的兩種抗 HER2 抗體或其抗原結合片段分別特異性地識別 HER2 胞外區中的不同表位，且彼此之間

不存在競爭性結合關係。

【0011】 一方面，本發明提供了一種抗 HER2 互補性雙特異抗體，其包含第一抗原結合結構域和第二抗原結合結構域，所述第一和第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 的不同表位，導致所述雙特異性抗體能夠在細胞表面交聯 HER2 形成簇（Cluster），並且簇的形成受制於細胞表面 HER2 的表達豐度；簇的形成會引發其被細胞快速內吞併被轉運至溶酶體中降解。相較於本發明所述的單特異性抗 HER2 抗體和/或 Trastuzumab，所述互補性雙特異抗體具有顯著提高了的 HER2 內化率以及更高的溶酶體轉運/降解效率。

【0012】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一和第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 的不同（非重疊或非競爭）表位，所述表位包括位於 HER2 胞外區亞結構域 1、3 和/或 4 中的序列。在一個實施方案中，所述第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 3，所述第二抗原結合結構域特異性結合 HER2 胞外區亞結構域 1，所結合的表位均不同於 Trastuzumab 或 Pertuzumab 的抗原結合表位。在一個實施方案中，所述互補性雙特異抗體對細胞表面 HER2 及其下游訊號轉導路徑不具有抑制或活化作用。在一個實施方案中，所述互補性雙特異抗體在結合並交聯細胞表面的 HER2 後引發其被細胞快速內化以及高效的溶酶體轉運。在一個實施方案中，所述互補性雙特異抗體能夠誘導細胞表面 HER2 降解。在一個實施方案中，所

述互補性雙特異抗體通過交聯細胞表面 HER2，使其內化並轉運至溶酶體內降解，導致細胞表面 HER2 的豐度顯著降低，因而有效抑制 HER2 過表達腫瘤細胞的增殖。

【0013】 一方面，本發明提供了一種 ADC，其將小分子毒素化合物通過接頭（Linker）偶聯至本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體。所述 ADC 能夠特異性地結合/交聯表達於腫瘤細胞表面的 HER2 而聚集成「簇」，使得 ADC 被快速內吞併轉運至溶酶體內降解，顯著提高了 ADC 中的小分子毒素化合物進入腫瘤細胞和在腫瘤細胞內釋放的效率，因此所述互補性雙特異 ADC 相較於 T-DM1 和/或 DS-8201 具有更廣譜的腫瘤細胞殺傷活性，即所述 ADC 對 HER2 過表達和 HER2 低表達的腫瘤細胞均具有直接殺傷活性。所述 ADC 可以由式（I）表示：

【0014】 $Ab-(L-D)_p$ （I）

【0015】 其中 Ab 表示本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體；

【0016】 D 表示小分子毒素化合物（Drug）；

【0017】 L 表示將 Ab 偶聯至 D 的可裂解接頭（Cleavable Linker）；以及

【0018】 p 表示偶聯至 Ab 上的（L-D）的拷貝數，為 2 至 8。

【0019】 在一些實施方案中，所述小分子毒素化合物包括細胞毒素和化療藥物。在一個實施方案中，所述小分子毒素化合物是細胞毒素，包括微管蛋白抑制劑和 DNA 損傷劑；優選地，所述微管蛋白抑制劑包括艾日布林（Eribulin）、奧瑞他汀（Auristatins）

類衍生物（例如，MMAE、MMAF、MMAD）、Tubulysins、Cryptomycins 和美登素（Maytansinoids）類衍生物（例如，DM1、DM2、DM3、DM4），所述 DNA 損傷劑包括拓撲異構酶抑制劑（例如，喜樹鹼類衍生物 SN-38、依沙替康[Exatecan]和 DXd [Exatecan derivative for ADC]）、吡咯并苯并二氮呯（PBD）、卡奇黴素（Calicheamicin）及其衍生物（例如 N-乙醯基卡奇黴素[CMC]）、和倍癌黴素（Duocarmycin）。在一個實施方案中，所述小分子毒素化合物為艾日布林。

【0020】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭可以為包含可裂解部分的任何接頭，所述可裂解部分包含可裂解的任何化學鍵。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭包含可裂解肽部分，其能夠被細胞內肽酶或蛋白酶裂解，所述可裂解肽部分包含胺基酸單元，所述胺基酸單元包含二肽、三肽、或四肽。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭可以包含至少一種將本發明抗 HER2 互補性雙特異抗體（Ab）綴合於小分子毒素化合物（D）的間隔區（Spacer），所述間隔區包含與抗體綴合的間隔區，和/或與小分子毒素化合物綴合的第二間隔區。在一些實施方式中，所述與抗體綴合的間隔區是親水性的，示例性的間隔區包含聚乙二醇（PEG）。在一些實施例中，所述間隔區經由丁烯二醯亞胺（Mal）連接於本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體。在一些實施方式中，所述與小分子毒素化合物綴合的第二間隔區用於將可裂解接頭的可裂解部分（例如可裂解肽）連接於小分子毒素化合物。在一些

實施例中，所述與小分子毒素化合物綴合的第二間隔區具有自焚碎裂（Self-immolation）的特性，所述自焚碎裂間隔區包含對胺基苯甲基單元。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭包含 Mal-間隔區和可裂解肽部分。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭的 Mal-間隔區與本發明 ADC 中的抗體部分的一個或多個胺基酸殘基偶聯。在一些實施方案中，所述 Mal-間隔區的順丁烯二醯亞胺基可以與所述抗體的恆定區和/或可變區中特定位置處的半胱胺酸殘基的巰基反應。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭的第二間隔區偶聯至本發明 ADC 中的小分子毒素化合物部分，所述小分子毒素化合物是艾日布林或其衍生物。在一些具體實施方案中，所述可裂解接頭的可裂解部分（例如可裂解肽）可以直接綴合於所述 ADC 的小分子毒素化合物部分，所述小分子毒素化合物是艾日布林或其衍生物。

【0021】 在一些實施方案中，p 為 2 至 8，例如 4 至 8。在本文中，p 可為大於 0 的整數或非整數。

【0022】 在另一個方面，本發明涉及編碼抗 HER2 互補性雙特異抗體及其對應的單特異性抗體或其抗原結合片段的分離的核酸分子（也稱為「多核苷酸」），以及包含所述核酸的表達載體和包含核酸或表達載體的宿主細胞。本發明還涉及使用所述宿主細胞製備本文所述單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及抗 HER2 互補性雙特異抗體的方法，所述方法包括培養所述宿主細胞並從培養基中回收所述抗體或其抗原結合片段。

【0023】 在另一個方面，本發明涉及一種藥物組合物，其包含本文所述的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，或抗 HER2 互補性雙特異抗體，或抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，以及藥學上可接受的載體。

【0024】 在另一個方面，本發明涉及一種藥盒，所述藥盒包含有效量的本發明所述的抗 HER2 單特異性抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、或藥物組合物，以及任選的至少一種另外的腫瘤治療劑。

【0025】 在另一個方面，本發明涉及一種對受試者中的表達 HER2 的腫瘤進行治療的方法，所述方法包括向有需要的受試者施用本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、藥物組合物或藥盒。或者，本發明涉及本文所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、藥物組合物或藥盒在用於製備對受試者中的表達 HER2 的腫瘤進行治療的藥物中的用途。或者，本發明涉及用於對受試者中的表達 HER2 的腫瘤進行治療的本文所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、藥物組合物或藥盒。在一些實施方案中，所述腫瘤包括 HER2 過表達（IHC 3^+、或 IHC 2^+/FISH$^+$）的腫瘤和/或 HER2 低表達（IHC 2^+/FISH-、或 IHC 1^+）的腫瘤。在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物或其藥物組合物對 HER2 過表達

和/或 HER2 低表達的腫瘤細胞均具有殺傷作用。在一些實施方案中，所述受試者為哺乳動物。在一些實施方案中，所述腫瘤包括乳腺癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、胃癌、食管癌、肺癌、頭頸癌、膀胱癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、膽管癌、腎癌、膀胱癌、甲狀腺癌、前列腺癌、子宮內膜癌等，所述腫瘤可以是 HER2 過表達或低表達的。

【0026】 在一些實施方案中，所述腫瘤為對現有 HER2 靶向治療劑產生耐藥性的腫瘤。在一些實施方案中，所述腫瘤為對包括 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1 和/或 DS-8201 的 HER2 靶向治療劑具有耐藥性的腫瘤。在一個實施方案中，所述腫瘤為對包括 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1、DS-8201 和/或紫杉烷類（例如，Paclitaxel、Docetaxel、Cabazitaxel 等）的靶向治療劑不響應或響應較差的腫瘤。

【0027】 在一些實施方案中，所述受試者包括不適合接受現有 HER2 靶向療法或難治療、或在接受現有 HER2 靶向療法後產生耐藥性或復發的患者。在一些實施方案中，所述的現有 HER2 靶向療法包括使用 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1、和/或 DS-8201 進行治療。

【0028】 在另一個方面，本發明涉及一種檢測和/或測量樣品中的 HER2 或表達 HER2 的腫瘤細胞的方法，或者篩選對本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異 ADC 治療有響應的癌症患者的方法，包括將本發明所述的抗 HER2 單特異性抗體或其抗原結合片

段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體與所述樣品或分離自所述患者的生物樣本進行孵育，檢測所述抗體是否結合至所述樣品或生物樣本。

【0029】 通過下面的圖式和具體實施方案進一步說明本發明，本發明所公開的其它特徵和優點將是顯而易見，並且這些圖式和具體實施方案不應被認為限制本發明的範圍，並且本領域具有通常知識者容易想到的改變將包括在本發明的精神和所附請求項的保護範圍內。在本發明中引用的所有參考文獻，包括公開出版物、專利和專利申請都通過引用的方式全文併入。

【圖式簡單說明】

【0030】 圖 1. 利用 ELISA 檢測各抗 HER2 嵌合抗體與人源 ErbB/HER 家族蛋白 EGFR、HER2、HER3 和 HER4 的結合活性，其中對照抗體包括 Trastuzumab、Cetuximab、Patritumab。

【0031】 圖 2. 流式細胞術檢測抗 HER2 嵌合抗體與過表達 HER2 的 NCI-N87 細胞的結合活性，其中對照抗體為 Trastuzumab。

【0032】 圖 3. 人-鼠嵌合的 HER2 胞外區重組蛋白結構示意圖（圖 3A），以及利用 ELISA 方法測定抗 HER2 嵌合抗體的抗原結合表位所在的 HER2 胞外區亞結構域（圖 3B）。

【0033】 圖 4. 利用競爭 ELISA 方法檢測各抗 HER2 嵌合抗體之間或與對照抗體 Trastuzumab 之間是否存在競爭結合關係，其中圖 4A 為生物素標記的 mAb2164 分別與 mAb2117、mAb2126、mAb2170 和 Trastuzumab 競爭結合 HER2 重組蛋白的結果，圖 4B

是 mAb2117 與生物素標記的 mAb2128 或生物素標記的 mAb2126 競爭結合 HER2 重組蛋白，以及 mAb2164 與生物素標記的 mAb2128 競爭結合 HER2 重組蛋白的結果。

【0034】 圖 5. 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126 對 SKBR-3 細胞中 HER2 胞內結構域 Y1248 位點磷酸化的作用，其中對照抗體包括 Trastuzumab 和 Pertuzumab。

【0035】 圖 6. 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126 對 NRG-1 誘導的 T47D 細胞內 AKT 磷酸化的影響，其中對照抗體包括 Trastuzumab 和 Pertuzumab。

【0036】 圖 7. 利用流式細胞術檢測含有單點/多點突變的抗 HER2 單鏈抗體優化分子分別與 BT474 細胞（圖 7A）和 RT-112 細胞（圖 7B）的結合活性，其中對照抗體為母本單鏈抗體 Hu2117HK。

【0037】 圖 8. 利用流式細胞術檢測含有組合突變的抗 HER2 單鏈抗體優化分子（Hu2117-HK203、Hu2117-HK303、Hu2117-HK304、Hu2117-HK309、Hu2117-HK310）分別與 BT474 細胞和 RT-112 細胞的結合活性，其中對照抗體為母本單鏈抗體 Hu2117HK。

【0038】 圖 9. 示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-109-WT 的結構示意圖。所述示例性互補性雙特異抗體的構型為 DVD-IgG 結構，其中 Fv 結構域為 Hu2117-HK304 的可變區序列，IgG 結構域為 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14 的全長序列，Fv 結構域

重鏈可變區與 IgG 結構域的重鏈通過連接子$(G_4S)_1$相連，Fv 結構域輕鏈可變區與 IgG 結構域的輕鏈通過連接子$(G_4S)_3$相連，抗體重鏈 Fc 區含有 L234F/L235E/P331S（EU Numbering）突變。

【0039】 圖 10. 利用流式細胞術測定抗 HER2 人源化抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14（簡稱 Hu2126-7172b-Mu14）與 BT474 細胞的共結合或競爭結合關係。

【0040】 圖 11. 利用流式細胞術檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-109-WT 及其突變體分子在表達不同程度 HER2 的細胞株（BT474、JIMT-1、RT-112）中的內吞反應，其中對照抗體包括 Trastuzumab、以及所述互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 對應的單特異性抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14（簡稱 Hu2126-7172b-Mu14）。

【0041】 圖 12. 利用共聚焦顯微鏡方法檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 在被 SKBR-3 細胞內吞後的溶酶體轉運效率，其中對照抗體包括 Trastuzumab 和人源 IgG 同型抗體；圖中箭頭所指處為抗體的螢光訊號位點與溶酶體的螢光訊號位點相互重合，代表所述互補性雙特異抗體與 HER2 所形成的交聯聚集體或簇被細胞內吞併轉運入溶酶體內；T 代表抗體孵育時間（小時）。

【0042】 圖 13. 利用 Western-blot 方法檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 引起的 BT474 細胞中 HER2 蛋白的降解反應，其中對照抗體包括 Trastuzumab 以及所述互補性雙特

異性抗體對應的單特異性抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14（簡稱 Hu2126-7172b-Mu14）。

【0043】 圖 14. 抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 對 BT474 細胞體外增殖的影響，其中對照抗體包括 Trastuzumab、Pertuzumab、以及所述互補性雙特異性抗體對應的單特異性抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14（簡稱 Hu2126-7172b-Mu14）。

【0044】 圖 15. 利用報告基因法檢測抗 HER2 單特異性抗體（圖 15A）和抗 HER2 互補性雙特異抗體（圖 15B）對 NRG-1 誘導的 HER2/HER4 二聚化的影響，其中對照抗體包括 Trastuzumab 和 Pertuzumab。

【0045】 圖 16. 利用 Western-blot 方法檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 對 NRG-1 誘導的人心肌細胞內 AKT 磷酸化的影響，其中對照抗體包括 Trastuzumab 和 Pertuzumab。

【0046】 圖 17. 利用報告基因法檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 的 ADCC 活性，其中陽性對照抗體為 Trastuzumab。

【0047】 圖 18. 利用 ELISA 方法檢測抗 HER2 互補性雙特異 ADC（ST06-VCP-Eribulin）與人源 ErbB/HER 家族成員（包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4）的結合特異性。

【0048】 圖 19. 利用體外細胞殺傷實驗檢測抗 HER2 互補性雙特異 ADC（包括 ST06-GGFG-Eribulin 和 ST06-VCP-Eribulin）

以及對標分子 DS-8201 在表達不同程度 HER2 的腫瘤細胞株中的增殖抑制活性。

【0049】 圖 20. 通過體外細胞殺傷實驗檢測抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的旁觀者效應，其中圖 20A 展示的結果為在 ST06-GGFG-Eribulin 處理 BT474 細胞 3 天後，檢測其對 BT474 細胞的殺傷活性，同時收集培養上清（BT474-conditioned Medium）用於孵育 MDA-MB-468 細胞，並於 3 天後檢測 MDA-MB-468 細胞的存活情況以檢測所述 ADC 的旁觀者殺傷效應，其中對照組為同步進行的用新鮮配製的 ST06-GGFG-Eribulin 孵育的 MDA-MB-468 細胞的存活情況。圖 20B 為利用流式細胞術檢測過表達 HER2 的 BT474 細胞與不表達 HER2 的 Jurkat 細胞在各自單獨培養或共培養情況下的 ST06-GGFG-Eribulin 的細胞殺傷活性，圖中左上角和右下角顯示的數字分別是 BT474 細胞和 Jurkat 細胞的存活細胞計數。

【0050】 圖 21. 在基於腫瘤細胞株 NCI-N87（圖 21A）、JIMT-1（圖 21B）和 RT-112（圖 21C）而構建的小鼠皮下異種移植腫瘤模型中檢測抗 HER2 互補性雙特異 ADC（ST06-GGFG-Eribulin）的體內抑瘤活性，其中對照組包括抗體和小分子化合物的混合物（ADMix）組、DS-8201 組和溶媒組（Vehicle），所有荷瘤小鼠均通過尾靜脈注射給藥，圖中箭頭表示給藥時間點。

【0051】 圖 22. 利用對 DS-8201 具有後天獲得型耐藥性的小鼠皮下異種移植腫瘤模型檢測抗 HER2 互補性雙特異 ADC（ST06-

GGFG-Eribulin）的體內抑瘤活性，其中對照組包括 DS-8201 組和溶媒組（Vehicle）。

【實施方式】

【0052】 定義

【0053】 除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語均具有與本領域具有通常知識者通常所理解的含義相同的含義。為了本發明的目的，下文定義了以下術語。

【0054】 在本文中，術語「HER2」和「HER2 受體」可以互換使用，該蛋白也稱為 ErbB2、c-ERB2、c-ERB-2、NEU、HER-2/neu、p185 (erbB2) 或 CD340。除非另外指明其來自非人物種，例如，「小鼠 HER2」、「猴 HER2」等，本文所表述的「HER2」是指人 HER2 的任何天然形式，可以具有如 SEQ ID NO: 234 所示的胺基酸序列和/或如 NCBI 登記號 NP_004439.2 所示的全長 HER2 胺基酸序列，也可以由細胞（包括腫瘤細胞）天然地表達，或以 HER2 基因或 cDNA 轉染的細胞表達。該術語包括天然存在的 HER2 等位基因變體和剪接變體、同種型、同源物和物種同源物。HER2 可以從人體中分離，或可以通過重組或合成的方法產生。

【0055】 HER2 的胞外結構域由 4 個亞結構域組成，即亞結構域 1（Subdomain 1，簡稱 D1，約第 1-195 位胺基酸殘基）、亞結構域 2（Subdomain 2，簡稱 D2，約第 196-319 位胺基酸殘基）、亞結構域 3（Subdomain 3，簡稱 D3，約第 320-488 位胺基酸殘基）、和亞結構域 4（Subdomain 4，簡稱 D4，約第 489-630 位胺

基酸殘基）（殘基編號無訊號肽）；其中，D2 和 D4 是負責受體二聚化的富含半胱胺酸的結構域（Garrett 等，Mol Cell 2003，11:495-505；Cho 等，Nature 2003，421:756-760；Franklin 等，Cancer Cell 2004，5:317-328）。

【0056】 在本文中，「表達 HER2 的細胞」可以是天然存在的細胞或細胞株（例如，腫瘤細胞），也可以是通過將編碼 HER2 的核酸導入到宿主細胞中重組產生的。

【0057】 在本文中，「雙特異性抗體」或「雙特異抗體」旨在包括任何能夠特異性地結合兩個不同抗原表位的抗體或抗原結合片段，其包含兩個獨立的抗原結合結構域且各自具有獨特的抗原結合特異性。例如，本文所述的「互補性雙特異抗體」特指一類雙特異性抗體，其第一抗原結合結構域和第二抗原結合結構域分別結合至同一抗原上的不同表位。

【0058】 單特異性抗體是指只有一種結合特異性的抗體或抗原結合片段，即單特異性抗體的抗原結合結構域結合至某單一抗原的單一表位。在一些實施方案中，所述的單特異性抗體的實例包括本發明的抗 HER2 單特異性抗體。

【0059】 在本文中，「抗原結合結構域」或「抗原結合區」或「表位結合結構域」或「抗原結合多肽」可互換使用，是指抗體或抗原結合片段或其衍生物上的特定區域，該區域直接涉及與靶抗原的特異性相互作用，例如通過結合、空間位阻、使穩定/使不穩定、空間分布等方式與靶抗原相互作用以至達到動態平衡。本

發明中「抗原結合結構域」也指所述抗體或抗原結合片段或其衍生物上的特定區域，該區域與 HER2 上的特定表位相互作用，通過結合、空間位阻、使穩定/使不穩定、空間分布等方式使二者之間的結合達至動態平衡。

【0060】 「抗體」是指大體上由一個免疫球蛋白基因或多個免疫球基因、或其片段編碼的能夠特異性識別並結合抗原的多肽或蛋白質。公認的免疫球蛋白基因包含 κ、λ、α、γ、δ、ε和 μ 恆定區基因，以及無數的免疫球蛋白可變區基因。輕鏈被分類為 κ 或 λ。重鏈分為 γ、μ、α、δ 或ε，其依次分別定義了免疫球蛋白類別（Class）或同種型（Isotype）IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE，其中的幾類可進一步分為亞類（Subclass），例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2。典型的免疫球蛋白（例如抗體）結構單元為四聚體，每個四聚體由相同的兩對多肽鏈構成，每對具有一條「輕」鏈（約 25 kD）和一條「重」鏈（約 50-70 kD）。每條鏈的 N 端結構域定義了主要負責抗原識別的由約 100 至 110 個或更多胺基酸組成的可變（V）區。抗體重鏈由重鏈可變區（VH）和重鏈恆定區（CH）組成，其中重鏈恆定區通常包括三個域，CH1、CH2 和 CH3。輕鏈由輕鏈可變區（VL）和輕鏈恆定域（CL）組成，其中輕鏈恆定域通常包含一個域，CL。VH 和 VL 的配對一起形成單個抗原結合位點。內源性 VL 由基因區段 V（可變的）和 J（接合的）編碼，並且內源性 VH 由 V、D（多樣性）和 J 編碼。VL 或 VH 都包括高變區（Region of Hypervariability）或稱為互補決

定區（Complementarity Determining Region，簡稱 CDR）和框架區(Framework Region，簡稱 FR)。術語「可變區」或「V 區」可互換地使用，是指從胺基端到羧基端以 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 順序排列的重鏈可變區或輕鏈可變區。術語「J 區」是指編碼包含 CDR3 和 FR4 的 C-末端部分的可變區的子序列。V 區或 J 區可以是天然存在的、重組的或者合成的。在本文中，抗體輕鏈可變區和/或抗體重鏈可變區有時可統稱為「抗體可變區」，抗體輕鏈和/或抗體重鏈統稱為「抗體鏈」。在某些實施方案中，本文提供的抗體或其抗原結合片段的 FR 可以與人種系序列相同，也可以是天然的或人工修飾的。

【0061】 CDR 和 FR 的位置可以使用本領域熟知的多種定義方法確定，例如，Kabat、Chothia、IMGT 和 Contact（參見：Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 第五版, NIH 公開號 91-3242; Johnson 等, Nucleic Acids Res 2001, 29:205-206; Chothia & Lesk, J Mol Biol 1987, 196:901-917; Chothia 等, Nature 1989, 342:877-883; Chothia 等, J Mol Biol 1992, 227:799-817; Al-Lazikani 等, J Mol Biol 1997, 273:927-748; Lefranc 等, Nucleic Acids Research 1999, 27:209–212; MacCallum 等, J Mol Biol 1996, 262:732-745)。抗原結合位點的定義還在以下文獻中描述：Ruiz 等, Nucleic Acids Res 2000, 28:219-221; Lefranc, Nucleic Acids Res 2001, 29:207-209; Lefranc, The Immunologist 1999, 7:132-136; Lefranc 等, Dev Comp Immunol 2003, 27:55-77;

MacCallum 等, J Mol Biol 1996, 262:732-745; Martin 等, Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86:9268-9272; Martin 等, Methods Enzymol 1991, 203:121-153; Sternberg 編輯, Protein Structure Prediction: A Practical Approach, 1996 Oxford University Press, 141-172。本發明包含任何一種定義方法來確定本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體或本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段中的 CDR，表 1 顯示了使用不同定義方法所確定的抗體 CDR 胺基酸序列的位置編號。涵蓋特定 CDR 的確切胺基酸殘基數量隨 CDR 的序列而變化。在明確了抗體可變區胺基酸序列的情況下，本領域具有通常知識者能夠通過包括不限於所述定義的常規方法確定所述抗體的 CDR。

【0062】 表 1. 不同定義方法確定的 CDR[1]

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

【0063】 1: 表 1 中所有 CDR 定義的編號均依照 Kabat 等人提出的編號系統（Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 第五版, NIH 公開號 91-3242）。

【0064】 此外，Kabat 等人還定義了針對可變區序列的編號系統，其可應用於任何抗體。本領域的具有通常知識者能夠明確地

將此「Kabat 編號」系統應用到任何抗體的可變區序列，而無需依賴於抗體序列本身以外的任何實驗數據來確定可變區序列。除非另外說明，本發明所述的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或互補性雙特異 ADC 的抗原結合結構域的可變區中特定胺基酸殘基位置的編號均按照 Kabat 編號系統確定。

【0065】 抗體以完整的免疫球蛋白形式存在，或者以通過多種肽酶消化產生的許多片段形式存在。儘管按照完整抗體的消化，定義了多種抗體片段，但是通常知識者應當理解，可以通過化學裂解方法或者通過使用重組 DNA 方法合成該類片段。在本文中，術語抗體的「抗原結合片段」（或簡稱為「抗體部分」或「抗體片段」）是指含有一個或多個 CDR 的抗體部分或者其他任何能夠與抗原（例如，HER2 或 HER2 的胞外結構域）結合但不具有完整抗體結構的抗體片段。抗原結合片段可以與完整抗體一樣具有特異性結合抗原的活性。優選的抗原結合片段還保留了能夠內化進入表達靶抗原的細胞的能力。在某些實施方案中，抗原結合片段可以含有來自某特定人抗體的一個或多個 CDR，移接至來自一個或多個不同人抗體的框架區。抗原結合片段包括但不限於：(i)「Fab」片段，由 VH、VL、CL 和 CH1 結構域組成的單價抗體片段；(ii)「F(ab')2」片段，包含兩個由鉸鏈區的二硫鍵連接的 Fab 片段的二價片段；(iii)「Fv」片段，由抗體單臂的 VL 和 VH 結構域組成，是含有完整抗原結合位點的最小抗體片段；(iv)「Fd」片段，由 VH 和 CH1 結構域組成；(v)「單鏈 Fv 抗體（scFv）」或

「單鏈抗體」，是指由輕鏈可變區與重鏈可變區直接相連或通過一個肽鏈連接而成的工程化抗體（Huston 等, Proc Natl Acad Sci USA 1988, 85:5879-5883; Bird 等, Science 1988, 242:423-426），該類 scFv 抗體在與細胞表面抗原結合時可以內化至細胞內（He 等, J Nucl Med 2010, 51:427-432; Fitting 等, MAbs 2015, 7:390-402）；此外，單鏈抗體還包括包含一對串聯的 Fv 區段（VH-CH1-VH-CH1）的「線性抗體」，其與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區（Zapata 等, Protein Eng 1995, 8:1057-1062; US5641870）；(vi)「dAb」片段（Ward 等, Nature 1989, 341:544-546; WO90/05144A1）包含單個可變域，例如 VH 結構域。單結構域抗體（sdAb）是獨立免疫球蛋白結構域；(vii)「雙功能抗體（Diabody）」為二價雙特異性抗體，其中 VH 和 VL 結構域在單個多肽鏈上表達，但是使用的連接子太短而不能使同一鏈上的兩個結構域配對，因此迫使這兩個結構域與另一條鏈的互補結構域配對，形成兩個抗原結合位點（Holliger 等, Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90:6444-6448; Poljak 等, Structure 1994, 2:1121-1123; EP404097; WO93/11161）。

【0066】 在本文中，術語「Fc 區」或「Fc 結構域」是指免疫球蛋白重鏈的 C 末端區域，其至少含有恆定區的一部分，例如除了第一恆定區（CH1）之外的免疫球蛋白重鏈恆定區。對於 IgG，所述 Fc 區可以包含免疫球蛋白結構域 CH2 和 CH3 以及 CH1 和 CH2 之間的鉸鏈區。本文所使用的 Fc 區包括天然序列 Fc 區和/或

Fc 區變體，並且可以是本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體或其 ADC 的一部分。在本領域中應理解，Fc 區的邊界可以變化，然而，人 IgG 重鏈 Fc 區通常被定義為在其胺基端包含第 226 位半胱胺酸殘基或第 230 位脯胺酸殘基，其根據 EU 編號系統/方案，如見於 Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 第五版, NIH 公開號 91-3242。

【0067】 術語「抗 HER2 抗體」或「特異性結合 HER2 的抗體」是指特異性結合 HER2 的任何形式的抗體或其片段，且涵蓋單株抗體（包括全長單株抗體）、多株抗體和生物功能抗體片段，只要所述片段特異性結合 HER2 即可。

【0068】 在本文中，術語「特異性結合」或「結合特異性」或「對...具有特異性」或「結合」是指結合反應，該結合反應決定了在蛋白質的異質群體以及其它生物製品（例如，生物樣品，如血液、血清、血漿或組織樣品）中靶分子（例如，抗原）的存在，也就是說此結合對於靶分子是具有選擇性的，並且能區分開那些不期望的或非特異性的相互作用。例如，與靶分子（可以是抗原）特異性結合的抗體是相較於該抗體與其它非靶分子的結合，該抗體結合該靶分子時具有更高的親和力、更強的結合活性、更容易結合和/或結合持續時間更長。因此，根據需要，這種選擇可以通過去除與其它 ErbB/HER 家族成員交叉結合的抗體來實現。可以將多種免疫測定方法用於選擇與特定蛋白特異性地反應的抗體，例如 ELISA 測定法。通常在設定的測定條件下，抗體或結合劑與

抗原的特異性或選擇性結合反應會產生至少兩倍於背景的訊號，更一般地至少是 10-100 倍於背景的訊號，並且基本上不以顯著量與樣品中存在的其它抗原結合。在某些實施例中，抗體與靶抗原特異性結合的平衡解離常數（K_D）為<1 μM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、或<0.1 nM。

【0069】 在本文中，術語「單株抗體」是指從基本上具有同質性的抗體群中所獲得的抗體，即，除了可能以少量存在的天然突變之外，構成抗體群中的各個抗體是相同的。單株抗體表現出對特定表位的高度結合特異性和親和力。單株抗體可以通過 Kohler 等, Nature 1975, 256:495 最先描述的雜交瘤方法製備，也可以通過重組 DNA 方法製備（參見 US4816567），還可以從噬菌體抗體庫，例如參照 Clackson 等, Nature 1991, 352:624-628; Marks 等, J Mol Biol 1991, 222:581-597 中描述的技術進行分離。

【0070】 在本文中，術語「嵌合抗體」是指含有源自兩種不同抗體的序列的抗體（例如，US4816567），所述抗體通常源自不同物種。例如，嵌合抗體包含人類和齧齒類動物抗體片段，通常是人類恆定區和小鼠可變區。用於產生嵌合抗體的方法包含本領域具有通常知識者已知的重組 DNA 和基因轉染技術(例如 Morrison 等, Proc Natl Acad Sci USA 1984, 81:6851-6855; US 5202238 和 US 5204244）。

【0071】 在本文中，術語「人源化抗體或抗原結合片段」，是指包括來源於非人類動物的 CDR、來源於人的 FR 區，以及來源

於人的恆定區的抗體或抗原結合片段。人源化抗體任選的還包含至少一部分的人類免疫球蛋白的恆定區。由於人源化的抗體或抗原結合片段具有降低了的免疫原性，可以作為施用於人體的治療劑。在一些實施方案中，所述非人類動物是哺乳類動物例如小鼠、大鼠、兔、山羊、綿羊、豚鼠或倉鼠。在一些實施方案中，所述人源化抗體或抗原結合片段除了 CDR 序列是非人源的以外，抗體的其它部分基本上全部由人源序列組成。在一些實施方案中，人源化抗體可以通過以非人類物種抗體中的殘基取代人免疫球蛋白 FR 框架區中相應的殘基，以進一步修飾、改善和優化抗體的特異性、親和力和/或活性。在一些實施方案中，所述來源於人的 FR 區可以包括與其來自的人源抗體相同的胺基酸序列，或其可以包括一些胺基酸改變，例如，不超過 5、4、3、2、或 1 個胺基酸改變。在一些實施方式中，該胺基酸改變可以僅存在於重鏈 FR 區、僅存在於輕鏈 FR 區或同時存在於兩條鏈中。

【0072】 在本文中，術語「相應的人種系（Germline）序列」是指抗體可變區胺基酸序列或子序列，與所有其他已知人種系免疫球蛋白可變區胺基酸序列相比對，該抗體可變區胺基酸序列或子序列與參照的人種系免疫球蛋白可變區胺基酸序列具有最高的胺基酸序列同一性。相應的人種系序列可以是單獨的框架區、單獨的互補性決定區、框架區和互補性決定區、可變區、或包含可變區序列或子序列的其它組合。可以使用本文所述的方法，例如，使用 BLAST、ALIGN 或本領域已知的其它比對算法比對兩個序

列，來確定序列同一性。相應的人種系胺基酸序列可以與參照的人種系免疫球蛋白可變區胺基酸序列具有至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%序列同一性。

【0073】 本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體或 ADC 的抗體部分可以選自以下任一個或多個形式，包括嵌合形式、非人形式、人源化形式或全人形式，只要所述形式能夠特異性地結合 HER2 即可。

【0074】 如本文所用的術語「表位（Epitope）」是指蛋白質決定簇（Protein Determinant），能夠被抗體識別且特異性結合的抗原部分。表位通常由分子的表面基團如胺基酸或糖側鏈組成，且通常具有特定的三維結構特徵，以及特定的電荷特徵。抗體或其抗原結合片段識別該表位的部分被稱為互補位（Paratope）。

【0075】 競爭性結合（Competitive Binding）和表位分組（Epitope Binning）也可以用於測定不同抗體是否結合於相同表位或重疊表位，例如使用 Harlow 和 Lane 編輯，Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory 中描述的方法來評估。在一些實施方案中，通過競爭結合 ELISA 方法檢測抗體或其抗原結合片段（例如包含選自表 2 和表 3 中鑒別的 CDR 和/或可變區的抗體或抗原結合片段）與其它抗體或其抗原結合片段之間彼此抑制與靶抗原（例如 HER2）結合的活性，當結合活性減少至少約 50%（例如 50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多，或所列舉數值之間的任何百分比）時，確定二者為競爭性

結合，即結合於相同表位或重疊表位。在一些實施方案中，競爭性結合可以歸因於共享的（Shared）或類似（例如部分重疊）的表位，或歸因於抗體或抗原結合片段結合在附近表位而導致的位阻效應（參見 Morris 編輯, Methods in Molecular Biology 1998, 第 66 卷, 第 55-66 頁）。在一些實施方案中，競爭性結合可以用來將結合於共用類似表位的抗體或抗原結合片段進行分組，例如競爭結合的抗體或抗原結合片段可以「分組」為具有重疊或接近表位的一組抗體或抗原結合片段，而不競爭的抗體或抗原結合片段則歸為不具有重疊或接近表位的另一組抗體或抗原結合片段。

【0076】 術語「親和力」或「結合親和力」是指分子（例如受體或抗原）與其配對體（例如配體或抗體）之間相互作用的內在結合能力，即全部非共價相互作用總和的強度。除非另外陳述，本文中使用的「結合親和力」是用於反映結合對的成員（例如受體與配體或抗原與抗體）之間一對一相互作用的內在結合能力。分子 X 對其配對體 Y 的親和力通常可以用平衡解離常數（K_D）表示，平衡解離常數是解離速率常數（k_{dis} 或 k_{off}）和結合速率常數（k_a 或 k_{on}）的比值。親和力可以通過本領域已知的常見方法來測量，包括本發明中所使用的方法。

【0077】 在本文中所使用的「內化（Internalization）或內吞（Endocytosis）」是指抗體或抗原結合片段、或雙特異性抗體、或 ADC 與細胞表面靶抗原結合時，能夠通過細胞脂質雙層膜的內化（即胞吞作用）進入到細胞的內體（Endosome），優選能夠

進入細胞中溶酶體（Lysosome）內的抗體或抗原結合片段、或雙特異性抗體。在一些實施方案中，本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體或其 ADC 結合於腫瘤細胞膜上的 HER2 後能夠被內吞進入細胞，並能下調腫瘤細胞表面 HER2 的表達量。

【0078】 在本文中，術語「抗體變異體」或「抗體變體」是指在原始抗體可變區中含有至少一個胺基酸突變的抗體多肽序列。變異體可以與未經修飾的抗體基本同源或基本相同。在一些實施方案中，在本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體或 ADC 的抗體部分的一個、兩個、三個、四個、五個和/或六個 CDR 內具有胺基酸突變，以改善和優化所述抗體或抗原結合片段的性能，包括但不限於提高人源化程度、增強對 HER2 的結合親和力或結合活性、提高內化效率、提高表達量、和/或提高穩定性（例如，降低或消除天冬胺酸異構化和/或天冬醯胺脫醯基的風險）。在一些實施方案中，在本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體或 ADC 抗體部分的一個、兩個、三個和/或四個 FR 內具有胺基酸突變，以改善和優化所述抗體或抗原結合部分的性能，包括但不限於提高所述抗體或抗原結合部分的人源化程度、增強對 HER2 的結合親和力或結合活性、提高表達量、和/或提高穩定性（例如，降低或消除天冬胺酸異構化和/或天冬醯胺脫醯基的風險）。在一些實施方案中，在本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體或 ADC 的抗體部分的 CDR 和 FR 內進行一個或多個胺基酸突變，以提高所述抗體或抗原結合片段的人源化程

度、增強對 HER2 的結合親和力或結合活性、提高內化率、提高表達量、和/或提高穩定性（例如，降低或消除天冬胺酸異構化和/或天冬醯胺脫醯基的風險）。在一些實施方案中，所述胺基酸突變包括胺基酸取代、去除、插入或其任意組合。

【0079】 其中，胺基酸取代包括保守胺基酸取代和非保守胺基酸取代，保守胺基酸取代涉及用同類中的另一個胺基酸（化學性質或功能相似）進行置換，非保守取代涉及用不同類的胺基酸（化學性質或功能不相似）進行置換。本領域具有通常知識者可以基於所涉及殘基的極性、電荷、溶解性、疏水性、親水性和/或兩親性質的相似性進行保守或非保守胺基酸取代。例如，（i）非極性（疏水）胺基酸包括丙胺酸（Ala，A）、白胺酸（Leu，L）、異白胺酸（Ile，I）、纈胺酸（Val，V）、脯胺酸（Pro，P）、苯丙胺酸（Phe，F）、色胺酸（Trp，W）和甲硫胺酸（Met，M）；（ii）極性中性胺基酸包括甘胺酸（Gly，G）、絲胺酸（Ser，S）、蘇胺酸（Thr，T）、半胱胺酸（Cys，C）、酪胺酸（Tyr，Y）、天冬醯胺（Asn，N）和麩胺醯胺（Gln，Q）；（iii）帶正電荷的（鹼性）胺基酸包括精胺酸（Arg，R）、離胺酸（Lys，K）和組胺酸（His，H）；（iv）帶負電的（酸性）胺基酸包括天冬胺酸（Asp，D）和麩胺酸（Glu，E）。一般而言，保守胺基酸取代不會實質上改變蛋白質的功能性質，非保守胺基酸取代可能導致蛋白質的性質或功能發生很大變化。儘管對引入胺基酸序列突變的位點或區域可以預先確定，但非保守取代所帶來的潛在的蛋白質

性質或功能的改變卻是無法預見的。

【0080】 在本文中，對於兩個或多個多肽序列，術語「相同的」或「同一性」或「同一性百分比」或「百分比序列同一性」可以互換使用，是指在進行胺基酸序列比對時，並在引入必要的間隔使相同胺基酸數目達到最多後，候選序列中與參比序列相同的胺基酸殘基數占所述候選序列總胺基酸殘基數的百分比率。所述胺基酸殘基的保守替代可以認為或可以不認為是相同殘基。可以通過本領域公開的工具，例如 BLASTp、ClustalW2（也可參見 Higgins 等, Methods Enzymol 1996, 266:383-402; Larkin 等, Bioinformatics 2007, 23:2947-2948）和 ALIGN 或 Megalign（DNASTAR）軟體，對序列進行比對以確定胺基酸序列的百分比序列同一性。本領域具有通常知識者可以使用所述工具的默認參數或根據比對的需要適當調整參數，例如通過挑選合適的算法來進行序列比對。

【0081】 在本文中，當涉及蛋白質時，術語「分離的」表示該蛋白基本上不含在天然狀態下與其結合的其他細胞組分，優選處於同質狀態，例如，分離的蛋白可以是從天然或自然環境中移出的。分離的蛋白可以是凍乾的或者是水溶液。通常，其純度和均一性可以使用分析化學技術（例如，聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相層析法）來確定。在分離的製備物中蛋白質是基本上純化的。術語「純化的」表示蛋白在非還原電泳凝膠中基本上只產生一條帶。特別地，這意味著蛋白為至少 85%純度、更優選地至少 95%純度、以及最優選地至少 99%純度。就本發明而言，在一些實施

方案中，在宿主細胞中表達的重組蛋白則被視為是分離的，同樣也適用於通過任何本領域具有通常知識者熟知的技術分開、分級（Fractionate）、或部分或基本純化的天然的或重組的蛋白。在一些實施方案中，「分離的抗體」指基本上不含具有不同抗原特異性的其它抗體的抗體（例如，特異性地結合 HER2 的分離的抗體基本上不含特異性地結合除 HER2 之外的抗原的抗體）。然而，特異性地結合 HER2 的分離的抗體可以與其它抗原（如來自其它物種的 HER2 蛋白，例如猴 HER2）具有交叉結合反應性。而且，分離的抗體可以基本上不含其它細胞材料和/或化學物質。在一些實施方案中，包含在載體中的編碼本發明多肽或蛋白（例如抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體）的重組多核苷酸被視為分離的。分離的多核苷酸的其它例子包括在異源宿主細胞中包含的重組多核苷酸或溶液中的純化（部分或基本地）的多核苷酸。

【0082】 在本文中，術語「工程化」包括對多肽或蛋白質主鏈的任意操作，或對天然存在的或重組的蛋白質或多肽的轉譯後修飾。工程化包括對胺基酸序列進行突變、對糖基化或各胺基酸側鏈基團的修飾，以及這些方法的組合。

【0083】 如本文所用的，術語「多肽」是指胺基酸及其等同物的聚合物，而不是指產物的具體長度；因此，「肽」和「蛋白質」包含在多肽的定義內。多肽的定義內還包含本發明定義的「抗體」。

【0084】 雙重可變結構域（Dual Variable Domain，簡稱 DVD）免疫球蛋白（DVD-Ig）是在正常 IgG 抗體的重鏈和輕鏈的 N 末端

分別再接入另一個抗體的重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL）結構域，產生一個含有兩種不同抗原結合結構域的四價分子。因此，DVD-Ig 的每半側含有一條重鏈多肽和一條輕鏈多肽，二聚化後構成兩個獨立的抗原結合結構域，其中一個是 Fv 片段，另一個是 Fab 片段或 IgG 結構域。DVD-Ig 可以是雙特異性的，即能夠結合一種抗原的兩個不同表位，或者結合兩種不同抗原。

【0085】 在本文中，術語「表達載體」或「載體」是指可將編碼某蛋白的多核苷酸或核酸操作性地插入其中並使該蛋白獲得表達的一種運載工具。載體可用於轉化、轉導或轉染宿主細胞，使其攜帶的遺傳物質元件在宿主細胞內得以表達。

【0086】 在本文中，術語「宿主細胞」是指導入外源多核苷酸或核酸和/或載體的細胞。宿主細胞包括「轉化體」和「轉化的細胞」，其包括初級轉化的細胞和來源於其的後代，而不考慮傳代的數目。後代在核酸內容上可能與親本細胞不完全相同，並且可能包含突變。本發明中包括在最初轉化的細胞中篩選或選擇的具有相同功能或生物學活性的突變體後代。

【0087】 在本文中，術語「受試者」、「患者」或「個體」可以互換使用，包括但不限於：哺乳動物，包含例如人、非人靈長類動物（例如，猴）、小鼠、豬、狗、貓、牛、山羊、兔、大鼠、豚鼠、倉鼠、馬、綿羊或其它非人類哺乳動物；非哺乳動物，包含例如非哺乳類脊椎動物，如鳥（例如，雞、鵪鶉或鴨）或魚；以及非哺乳類無脊椎動物。在一些實施例中，本發明的用途或方

法所涉及的受試者和藥物組合物用於（預防性地和/或治療性地）治療非人類動物。

【0088】 在本文中，對某種疾病或症狀的「治療（Treating；Treatment；或 To treat）」是指減輕（Alleviating 或 To alleviate）某種疾病或症狀，降低某種疾病或症狀發作或發展的速度，減少發展出某種疾病或症狀的風險，或延遲與某種疾病或症狀相關的症狀發展，減少或終止與某種疾病或症狀相關的症狀，產生某種疾病或症狀的完全或部分的逆轉，治癒某種疾病或症狀，或以上的組合。

【0089】 術語「治療有效量」或「有效劑量」是指以需要的劑量並持續需要的時間段，有效實現預防或改善與疾病或病症有關的症狀和/或減輕疾病或病症嚴重程度的劑量或濃度。本發明的製劑、抗體或其抗原結合片段、ADC、或組合物的治療有效量可以根據多種因素而變動，例如疾病狀態、個體的年齡、性別和重量、以及抗體或抗體部分或 ADC 在個體中激發所需反應的能力。治療有效量也可被認為是製劑、抗體或其抗原結合片段、ADC、或組合物的任何有毒或有害作用不及治療有益作用。術語「有效量」是指足以對受試者提供臨床上的益處（包括但不限於改善、緩解或減輕疾病、病症或其相關症狀，延遲或停止疾病進展）的活性成分或藥劑的量。

【0090】 在本文中，「低程度 HER2」、「低表達 HER2」、「低 HER2 表達」、「HER2 低表達」、或「HER2 低程度表達」

是指腫瘤活檢的石蠟包埋組織切片經免疫組織化學法（Immunohistochemistry Staining，簡稱 IHC）測定（例如 HercepTest®）時 ErbB2/HER2 蛋白質染色強度得分為 IHC 1+（在多於 10%的腫瘤細胞中檢測到模糊的/幾乎不能看出的膜染色，僅在其一部分膜中細胞被染色），或者當得分為 IHC 2+（在多於 10%的腫瘤細胞中觀察到弱至中等的全膜染色）時，通過螢光原位雜交法（Fluorescence in Situ Hybridization，簡稱 FISH）測定（例如 InformTM [Ventana]，或 PathVysionTM [Vysis]）進一步確定腫瘤細胞中 HER2 基因擴增程度的得分為陰性（IHC 2+/FISH-）的癌細胞/腫瘤、受試者或患者。大多數的 HER2 低表達腫瘤的 HER2 表達程度是顯著高於正常組織的。正常組織的 HER2 表達程度可以根據本領域具有通常知識者可用的任何方法來確定。

【0091】 「HER2 陰性」或「HER2 表達陰性」或「表達有限程度 HER2」是指如上所述的 HER2 低表達和 IHC 測定得分為 0（未觀察到染色或膜染色存在於不到 10%的腫瘤細胞中）的癌細胞/腫瘤、受試者或患者。

【0092】 「HER2 陽性」或「HER2 表達陽性」或「HER2 過表達」是指 IHC 測定得分為 IHC 3+（在超過 10%的腫瘤細胞中觀察到強烈的完整膜染色）的癌細胞/腫瘤、受試者或患者。HER2 陽性還包括 IHC 測定得分為 IHC 2+，同時 FISH 測試（例如，減法探針技術顯色原位雜交 [SPoT-Light HER2 CISH] 測試、Inform 雙原位雜交 [Inform HER2 Dual ISH] 測試）中評分為陽性的癌

細胞/腫瘤、受試者或患者（IHC 2^+/FISH$^+$）。

【0093】 在本文中，ADC 的「旁觀者效應（Bystander Effect）」或「旁觀者殺傷效應（Bystander Killing Effect）」是由游離的具有膜通透性的小分子毒素（例如，抗癌劑）介導的，該小分子毒素由靶標分子陽性（如 HER2 陽性）癌細胞釋放並被動擴散到腫瘤微環境中，進而殺死鄰近的細胞，包括不表達或低表達靶標分子（如 HER2 陰性）而對 ADC 不敏感的鄰近癌細胞。

【0094】 在本文中，術語「藥學上可接受的」或「藥用可接受的」是指所指的載劑、溶媒、稀釋劑、輔劑和/或鹽，總的來說在化學上和/或在物理上與製劑中的其他配料相兼容，並在生理上與受試者相兼容。

【0095】 術語「約」在與數字數值聯合使用時意為涵蓋具有比指定數字數值小 5%的下限和比指定數字數值大 5%的上限的範圍內的數字數值，或在一個實施方案中為小 10%的下限和大 10%的上限，或在另一個實施方案中為小 15%的下限和大 15%的上限，或在另一個實施方案中為小 20%的下限和大 20%的上限。

【0096】 術語「和/或」應理解為意指可選項中的任一項或可選項中的任意兩項或更多項的組合。

【0097】 如本文中所用，術語「包含」或「包括」或「含有」或「具有」或「涉及」可互換使用，意指包括所述的要素、整數或步驟，但是不排除任意其他要素、整數或步驟。在本文中，當使用術語「包含」或「包括」或「含有」或「具有」或「涉及」

時，除非另有指明，否則也涵蓋由所述及的要素、整數或步驟組成的情形。

【0098】 如本文中所用，術語「任選的」表示其修飾的對象存在或者不存在，例如「藥盒包含任選的至少一種另外的腫瘤治療劑」表示該藥盒可包含或不包含至少一種另外的腫瘤治療劑。

【0099】 如本文中所提及的「一些實施方案」、「一個實施方案」、「一個具體實施方案」、或「具體實施方案」或其組合表示所描述的與所述實施方案相關的特定特徵、結構或特性包含於本發明的至少一個實施方案中。因此，在本說明書全文各處出現前述用語未必都指同一個實施方案。此外，所述特定特徵、結構或特性可在一個或多個實施方案中以任意適宜方式組合。

【0100】 除非上下文另有明確指示，單數術語涵蓋複數的指示對象，反之亦然。

【0101】 為了描述和公開的目的，以引用的方式將所有的專利、專利申請和其它出版物在此明確地併入本文。這些出版物僅因為它們的公開早於本發明的申請日而提供。所有關於這些文件的日期的聲明或這些文件的內容的表述是基於本發明申請者可獲得的訊息，並且不構成任何關於這些文件的日期或這些文件的內容的正確性的承認。

【0102】 在以下章節中將更詳細地描述本發明的各個方面。

【0103】 抗 HER2 抗體或其抗原結合片段

【0104】 一方面，本發明提供了一種分離的抗 HER2 抗體或

其抗原結合片段，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外結構域。

【0105】 本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D1、D3 和/或 D4，優選 HER2 胞外區的 D1 或 D3。本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體可以利用兩個單特異性抗 HER2 抗體的抗原結合結構域來構建，所述的兩個單特異性抗體能夠各自結合於 HER2 胞外區的不同表位，並且在抗原競爭性結合測試中所述的兩個單特異性抗體不存在競爭抑制關係（即抗原結合表位不重疊）。

【0106】 在一些實施方案中，可以利用兩個單特異性抗 HER2 抗體的抗原結合結構域來構建本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體，所述的兩個單特異性抗體能夠同時結合於 HER2 胞外區中的不同表位，進一步，所述的兩個單特異性抗體能夠同時結合至 HER2 胞外區的 D1、D3 和 D4 中的任意兩個表位，優選地，可同時結合至 HER2 胞外區的 D1 和 D3，例如，其中，第一抗 HER2 抗體的抗原結合結構域結合 HER2 胞外區的 D3，第二抗 HER2 抗體的抗原結合結構域結合 HER2 胞外區的 D1。

【0107】 所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段對表達 HER2 的腫瘤細胞具有較強的結合活性，所述表達 HER2 的腫瘤細胞包括 HER2 高表達腫瘤細胞（例如，乳腺癌細胞 SKBR-3、乳腺導管癌細胞 BT474、胃癌細胞 NCI-N87 以及卵巢癌細胞 SKOV-3）、表達中度程度 HER2 的腫瘤細胞（例如，乳腺癌細胞 JIMT-1）、

HER2 低表達腫瘤細胞（例如，人膀胱癌細胞 RT-112、乳腺癌細胞 ZR-75-1 和 T47D）和/或表達有限程度 HER2 的腫瘤細胞（例如，乳腺癌細胞 MCF-7）。所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段與 HER2 的結合親和力（KD）值<5×10^{-8} M，優選的是<1×10^{-8} M，<5×10^{-9} M，或<1×10^{-9} M，更優選的是<1×10^{-9} M。所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不與 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）發生交叉結合反應。

【0108】 所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不影響表達於細胞表面的 HER2 及其下游訊號轉導路徑的調控。在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不誘導、不阻斷、不抑制 HER2 胞內結構域的酪胺酸殘基磷酸化和/或去磷酸化，所述 HER2 胞內結構域的酪胺酸殘基磷酸化位點包括但不限於 Y877、Y1221/1222 和 Y1248。在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不誘導、不阻斷、不抑制依賴於或不依賴於配體誘導的 HER2 二聚化（包括 HER2:HER4 二聚化和/或 HER2:HER3 二聚化）及其下游的訊號轉導路徑，所述配體包括 NRG-1 或 Heregulins。

【0109】 本發明的抗 HER2 抗體還可以任選地包括 F(ab')2、Fab、Fab'、Fv、scFv、scFv-Fc、單結構域抗體（sdAb），或具有 IgG 類型。本發明的抗體可以是鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體、全人抗體，可以是單株抗體、多株抗體、單特異性抗體、雙特異性抗體、多特異性抗體或抗體片段，只要所述抗體能夠特異

性地識別 HER2 胞外區的 D1、D3 和/或 D4（優選 D1 和/或 D3）的表位，且對表達於腫瘤細胞表面的 HER2 及其訊號轉導路徑不具有影響作用即可。在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體選自小鼠抗人 HER2 抗體及其人源化抗體和優化抗體。在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體包括 scFv、scFv-Fc、Fab 片段和/或具有 IgG 類型，例如，特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗體可採用 scFv 或 scFv-Fc 形式，特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗體可採用 Fab 或 IgG 形式，其中 Fab 和 scFv 可以隨意轉換，轉換方法在本領域是已知的（參見，例如，Zhou 等, Mol Cancer Ther 2012, 11:1167-1476 所描述的方法）。

【0110】 另一方面，本發明提供包含表 2 中所示抗體的 CDRs 和/或可變區的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其識別 HER2 胞外區的 D3，並且不誘導、不阻斷、不抑制 HER2 胞內結構域的酪胺酸殘基磷酸化和/或去磷酸化，和/或不誘導、不阻斷、不抑制依賴於或不依賴於 NRG-1 誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑。本發明還提供能夠識別 HER2 胞外區 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其不誘導、不阻斷、不抑制 HER2 胞內結構域的酪胺酸殘基磷酸化和/或去磷酸化，和/或不誘導、不阻斷、不抑制依賴於或不依賴於 NRG-1 誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑，優選地，所述抗體包含如表 3 所示的抗體的 CDRs 和/或可變區的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段。本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，還包括識別 HER2 胞外區 D4 的抗 HER2 抗

體或其抗原結合片段的 CDRs、可變區、或輕鏈和重鏈。

【0111】 本發明的抗 HER2 抗體的重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs 由 Kabat 編號系統定義。然而，如本領域所公知的，CDR 區也可以基於重鏈/輕鏈可變區序列的其它諸如 Chothia 和 IMGT、AbM 或 Contact 編號系統/方法定義，以其它編號系統/方法定義的 CDR 區與本發明採用的 Kabat 所定義的 CDR 區均在本發明保護範圍之內。

【0112】 表 2. 抗體 mAb2117 及其人源化抗體的 CDR 區以及重鏈可變區和輕鏈可變區的胺基酸序列 ID 號

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3	VH	LCDR 1	LCDR 2	LCDR 3	VL
鼠源抗體、嵌合抗體	mAb2117	11	14	32	1	38	46	49	2
人源化抗體	hu2117-H1K1	11	14	32	52	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu01	11	14	32	52	38	46	49	82
	hu2117-HK-Mu02	11	14	32	52	38	46	49	83
	hu2117-HK-Mu03	11	14	32	52	38	46	49	84
	hu2117-HK-Mu04	11	14	32	52	38	46	49	85
	hu2117-HK-Mu05	11	14	32	53	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu06	11	14	32	54	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu08	11	15	32	55	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu09	11	16	32	56	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu10	11	17	32	57	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu11	11	14	32	52	38	47	49	86

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3	VH	LCDR 1	LCDR 2	LCDR 3	VL
	hu2117-HK-Mu12	11	14	32	52	38	48	49	87
	hu2117-HK-Mu13	11	14	32	52	38	46	49	88
	hu2117-HK-Mu14	11	18	32	58	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu23	11	14	32	52	39	46	49	89
	hu2117-HK-Mu24	11	14	32	52	40	46	49	90
	hu2117-HK-Mu25	11	14	32	52	41	46	49	91
	hu2117-HK-Mu27	11	14	32	52	42	46	49	92
	hu2117-HK-Mu28	11	14	32	52	43	46	49	93
	hu2117-HK-Mu29	11	14	32	52	44	46	49	94
	hu2117-HK-Mu32	11	14	32	52	45	46	49	95
	hu2117-HK-Mu34	11	14	32	52	38	46	50	96
	hu2117-HK-Mu37	11	14	32	52	38	46	51	97
	hu2117-HK-Mu38	12	14	32	59	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu39	12	14	32	60	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu40	13	14	32	61	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu41	11	19	32	62	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu42	11	20	32	63	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu45	11	14	33	64	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu46	11	14	34	65	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu48	11	14	35	66	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu49	11	14	36	67	38	46	49	81
	hu2117-HK-Mu50	11	14	37	68	38	46	49	81
	hu2117-HK201	11	21	32	69	42	46	49	92
	hu2117-HK202	11	14	37	68	42	46	49	92
	hu2117-HK203	11	21	37	70	42	46	49	92

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3	VH	LCDR 1	LCDR 2	LCDR 3	VL
	hu2117-HK-301	11	22	37	71	42	46	49	92
	hu2117-HK-303	11	23	37	72	42	46	49	92
	hu2117-HK-304	11	24	37	73	42	46	49	92
	hu2117-HK-305	11	25	37	74	42	46	49	92
	hu2117-HK-306	11	26	37	75	42	46	49	92
	hu2117-HK-309	11	27	37	76	42	46	49	92
	hu2117-HK-310	11	28	37	77	42	46	49	92
	hu2117-HK304-04	11	29	37	78	42	46	49	92
	hu2117-HK304-05	11	30	37	79	42	46	49	92
	hu2117-HK304-06	11	31	37	80	42	46	49	92

【0113】 表 3. 抗體 mAb2126 及其人源化抗體的 CDR 區以及重鏈可變區和輕鏈可變區的胺基酸序列 ID 號

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL
鼠源抗體、嵌合抗體	mAb2126	98	100	110	3	114	116	139	4
人源化抗體	Hu2126-H1K1	98	100	110	170	114	116	139	171
	hu2126-H2K1	98	100	110	143	114	116	139	171
	2126-Hu-L02	98	100	110	143	115	116	139	172
	2126-Hu-L05	98	100	110	143	114	116	139	173
	2126-Hu-L06	98	100	110	143	114	117	139	174
	2126-Hu-L07	98	100	110	143	114	118	139	175
	2126-Hu-L08	98	100	110	143	114	119	139	176
	2126-Hu-L09	98	100	110	143	114	120	139	177
	2126-Hu-L10	98	100	110	143	114	121	139	178
	2126-Hu-L11	98	100	110	143	114	122	139	179
	2126-Hu-L12	98	100	110	143	114	123	139	180

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL
	2126-Hu-L13	98	100	110	143	114	124	139	181
	2126-Hu-L14	98	100	110	143	114	125	139	182
	2126-Hu-L15	98	100	110	143	114	126	139	183
	2126-Hu-L16	98	100	110	143	114	127	139	184
	2126-Hu-L17	98	100	110	143	114	128	139	185
	2126-Hu-L18	98	100	110	143	114	116	140	186
	2126-Hu-L19	98	100	110	143	114	116	141	187
	2126-Hu-L21	98	100	110	143	114	116	142	188
	2126-Hu-H22	98	100	110	144	114	116	139	171
	2126-Hu-H23	98	100	110	145	114	116	139	171
	2126-Hu-H24	99	100	110	146	114	116	139	171
	2126-Hu-H25	98	101	110	147	114	116	139	171
	2126-Hu-H27	98	102	110	148	114	116	139	171
	2126-Hu-H28	98	103	110	149	114	116	139	171
	2126-Hu-H29	98	104	110	150	114	116	139	171
	2126-Hu-H31	98	105	110	151	114	116	139	171
	2126-Hu-H32	98	106	110	152	114	116	139	171
	2126-Hu-H33	98	107	110	153	114	116	139	171
	2126-Hu-H34	98	108	110	154	114	116	139	171
	2126-Hu-H35	98	109	110	155	114	116	139	171
	2126-Hu-H36	98	100	110	156	114	116	139	171
	2126-Hu-H37	98	100	110	157	114	116	139	171
	2126-Hu-H38	98	100	110	158	114	116	139	171
	2126-Hu-H39	98	100	110	159	114	116	139	171

描述	抗體編號	SEQ ID No.							
		HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL
	2126-Hu-H40	98	100	110	160	114	116	139	171
	2126-Hu-H42	98	100	110	161	114	116	139	171
	2126-Hu-H43	98	100	110	162	114	116	139	171
	2126-Hu-H44	98	100	110	163	114	116	139	171
	2126-Hu-H45	98	100	110	164	114	116	139	171
	2126-Hu-H46	98	100	110	165	114	116	139	171
	2126-Hu-H50	98	100	111	166	114	116	139	171
	2126-Hu-H54	98	100	112	167	114	116	139	171
	2126-Hu-H59	98	100	113	168	114	116	139	171
	7172b-Mu10	98	102	110	184	115	129	142	189
	7172b-Mu11	98	102	110	169	115	130	142	190
	7172b-Mu12	98	102	110	169	115	131	142	191
	7172b-Mu13	98	102	110	169	115	132	142	192
	7172b-Mu14	98	102	110	169	115	133	142	193
	7172b-Mu15	98	102	110	169	115	134	142	194
	7172b-Mu16	98	102	110	169	115	135	142	195
	7172b-Mu17	98	102	110	169	115	136	142	196
	7172b-Mu18	98	102	110	169	115	137	142	197
	7172b-Mu19	98	102	110	169	115	138	142	198

【0114】 在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，其包含如 SEQ ID NO: 1 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 2 所示的 VL 胺基酸序列。

【0115】 在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含如 SEQ ID NO: 3、7、或 9 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 4、8、或 10 所示的 VL 胺基酸序列。在一個實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含如 SEQ ID NO: 3 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 4 所示的 VL 胺基酸序列。在一個實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含如 SEQ ID NO: 7 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 8 所示的 VL 胺基酸序列。在一個實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含如 SEQ ID NO: 9 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 10 所示的 VL 胺基酸序列。

【0116】 在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D4，其包含如 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列和/或如 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列。

【0117】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 1 所示的 VH 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 11、14 和 32 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0118】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段進一步包含 SEQ ID NO: 2 所示的 VL 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 38、46 和 49 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0119】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3。

【0120】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 3 所示的 VH 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 98、100 和 110 所示的胺基酸序列或其變異體，SEQ ID NO: 7 所示的 VH 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 205、206 和 207 所示的胺基酸序列或其變異體，和/或 SEQ ID NO: 9 所示的 VH 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 211、212 和 213 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0121】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 4 所示的 VL 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs:

114、116 和 139 所示的胺基酸序列或其變異體，SEQ ID NO: 8 所示的 VL 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 208、209 和 210 所示的胺基酸序列或其變異體，和/或 SEQ ID NO: 10 所示的 VL 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 214、215 和 216 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0122】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 114 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或者，如 SEQ ID NO: 205 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 206 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 207 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 208 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 209 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 210 所示的 LCDR3；或者，如 SEQ ID NO: 211 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 212 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 213 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 214 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 215 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 216 所示的 LCDR3。

【0123】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D4 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs:

199、200 和 201 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0124】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D4 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列中的一個或多個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 202、203 和 204 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或本發明所述的任何其它變異體。

【0125】 在一些實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D4 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含如 SEQ ID NO: 199 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 200 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 201 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 202 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 203 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 204 所示的 LCDR3。

【0126】 在另一方面，可以使用本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的 VH 和/或 VL 作為起始材料進行工程化改造，以製備成更適合施用於人體的本文所述的抗體。可以通過對一個或兩個可變區（即，VH 和/或 VL）內的一個或多個胺基酸殘基進行突變來對抗體進行工程化改造，例如，對一個或多個 CDR 區，和/或一個或多個 FR 框架區內的一個或多個胺基酸殘基進行突變。

【0127】 在一些實施方案中，通過 CDR 移植（Grafting）來對本發明的抗 HER2 抗體可變區進行工程化改造。抗體主要通過重鏈可變區和輕鏈可變區的六個 CDR 的胺基酸殘基與靶抗原相互

作用。因此，各個抗體之間的 CDR 區內的胺基酸序列比 CDR 區之外的序列（例如 FR）更加多樣化。因為 CDR 區的胺基酸序列負責抗體與抗原大多數的相互作用，所以可以通過構建表達載體來表達重組抗體以模擬特定的天然存在抗體的特性，所述表達載體包含將來自特定的天然存在抗體的 CDR 序列移植到另一個具有不同特性抗體的 FR 序列（參見，例如，Riechmann 等, Nature 1998, 332:323-327; Jones 等, Nature 1986, 321:522-525; Queen 等, Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86:10029-10033; 還可參見 US5225539、US5530101、US5585089、US5693762、和 US6180370）。

【0128】 本發明的抗 HER2 抗體還可以包含不同的框架區序列。此類框架區序列可以從 DNA 公共數據庫或已公開的涉及種系抗體基因序列的參考文獻中獲得。例如，人重鏈和輕鏈可變區基因的種系 DNA 序列可見於「V Base」人種系序列數據庫中（可從網址 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase 處獲得）；以及 Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 第五版, NIH 公開號 91-3242；Tomlinson 等, J Mol Biol 1992, 227:776-798; 及 Cox 等, Eur J Immunol 1994, 24:827-836; 以引用的方式將其各自的內容明確地併入本文。作為另一個實例，人重鏈和輕鏈可變區基因的種系 DNA 序列可見於 IMGT 數據庫中，例如在人類免疫球蛋白中發現的以下的重鏈種系序列能夠通過 IMGT 登記號獲得：IGHV3-23（DP47; VH26; V3-23）或 IGHV7-4。作為另一個實例，在人免疫球蛋白中發現的以下的輕鏈種系序列能夠通過

IMGT 登記號獲得：IGKV1-39 或 IGKV1-39*01。

【0129】 可以使用本領域具有通常知識者公知的稱為 Gapped BLAST 的序列相似性搜索方法中的一種，基於經編譯的蛋白序列數據庫對抗體胺基酸序列進行比較（Altschul 等, Nucleic Acids Res 1997, 25:3389-3402）。

【0130】 用於本發明的抗 HER2 抗體中優選的框架序列是與本發明鼠源母本抗體框架序列在結構上相似的（或同源性高的）受體框架區。在一些實施方案中，可以將 VH 或 VL 的 CDR1 區序列、CDR2 區序列和 CDR3 區序列分別移植到受體框架區，所述的受體框架區具有與其所在種系免疫球蛋白基因相同或同源性最高的序列。在一個具體實施方案中，本發明選擇將 SEQ ID NO: 1 或 3 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 2 或 4 所示的 VL 的 CDR 區分別移植到人源 IgG FR 區得到人源化抗體，所述人源化抗體不僅能夠保持與包含 SEQ ID NO: 1 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 2 所示的 VL 胺基酸序列，或者與包含 SEQ ID NO: 3 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 4 所示的 VL 胺基酸序列的母本抗體相似的抗原結合活性，而且不會影響 HER2 下游訊號傳導路徑，例如，不影響 HER2 胞內結構域的酪胺酸殘基的磷酸化（如，Y1248 磷酸化）和/或配體（如，NRG-1 或 Heregulins）誘導的 HER2 二聚化及其介導的下游訊號傳導路徑。

【0131】 此外，還可以將結合至 HER2 的其它抗 HER2 抗體的 VH 和 VL 序列（或 CDR 序列，或全長重鏈和全長輕鏈序列）

與本發明的抗 HER2 抗體的 VH 和 VL 序列（或 CDR 序列、或全長重鏈和全長輕鏈序列）進行「混合和匹配」。優選地，當將 VH 和 VL 鏈（或這些鏈內的 CDR，或全長重鏈和全長輕鏈序列）進行混合和匹配時，來自特定的 VH/VL 對的 VH 序列被結構相似的 VH 序列進行替代。同樣地，優選地，來自特定的 VH/VL 對的 VL 序列被結構相似的 VL 序列進行替代。同樣地，應當用結構相似的全長重鏈序列替換來自具體全長重鏈/全長輕鏈對的全長重鏈序列。同樣地，應當用結構相似的全長輕鏈序列替換來自具體全長重鏈/全長輕鏈對的全長輕鏈序列。

【0132】 因此，在一個實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段包括：（a）重鏈可變區，該重鏈可變區包含表 2 或表 3 所列出的胺基酸序列；以及（b）輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含表 2 或表 3 所列出的胺基酸序列，或者，另一個抗 HER2 抗體的 VL，其中，該抗體特異性地結合 HER2 胞外區的 D3 或 D1。

【0133】 在一個實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段包括：（a）重鏈可變區，該重鏈可變區包含表 2 或表 3 所列出的胺基酸序列，或另一個抗 HER2 抗體的 VH，其中，該抗體特異性地結合 HER2 胞外區的 D3 或 D1；以及（b）輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含表 2 或表 3 所列出的胺基酸序列。

【0134】 在一個具體實施方案中，本發明的人源化抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 52 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%、或 100%同一性的 VH 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3。

【0135】 在一個具體實施方案中，本發明的人源化抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 81 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VL 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3。

【0136】 在一個實施例中，本發明的人源化抗體包含與 SEQ ID NO: 52 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VH 胺基酸序列，以及與 SEQ ID NO: 81 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VL 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3。

【0137】 在一個具體實施方案中，本發明的人源化抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 143 或 170 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VH 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D1。

【0138】 在一個具體實施方案中，本發明的人源化抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 171 所示的序列具有至少 85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VL 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D1。

【0139】 在一個實施例中，本發明的人源化抗體包含與 SEQ ID NO: 143 或 170 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VH 胺基酸序列，以及與 SEQ ID NO: 171 所示的序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的 VL 胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D1。

【0140】 在一些實施方案中，可以將 CDR 序列移植到與種系序列相比包含一個或多個突變的框架區上，例如，使框架區內的胺基酸殘基發生突變可以維持或增強抗體的抗原結合能力(參見，例如，US5530101、US5585089、US5693762、和 US6180370）。在一些實施方案中，將本發明所述母本抗體的 CDR 移植到與種系序列相比具有一個或多個突變的受體框架區上，可以提高本發明的抗 HER2 抗體的人源化程度和/或改善抗原結合親和力。

【0141】 在一些具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體的 FR 區具有一個或多個胺基酸突變，以改善人源化抗體的抗原結合親和力，例如，將 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，進一步，

可在 HFR1 進行胺基酸突變，例如，在 HFR1 第 30 位（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 胺基酸序列第 30 位）的絲胺酸殘基進行胺基酸突變；和/或將 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，進一步，可在 LFR1、LFR2 和/或 LFR3 進行一個或多個胺基酸突變，具體地，在 LFR1 第 2 位的天冬胺酸殘基、第 4 位的甲硫胺酸殘基，LFR2 第 9 位（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 胺基酸序列第 43 位）的丙胺酸殘基，LFR3 第 29 位（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 胺基酸序列第 85 位）的蘇胺酸殘基進行一個或多個胺基酸突變。

【0142】 在一個具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體相對於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 胺基酸序列在 HFR 區具有胺基酸突變 S30N，和/或其相對於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 胺基酸序列在 LFR 區具有一個或多個胺基酸突變，包括 D2I、M4L、A43S、T85V，能夠顯著提高所述抗體的抗原結合親和力。

【0143】 在一些具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體的 FR 區具有一個或多個胺基酸突變，以提高本發明抗體的人源化程度，例如，將 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，進一步，可在 HFR1 和/或 HFR2 進行胺基酸突變，例如，可在 HFR1 第 29 位的酪胺酸殘基，和/或 HFR2 第 14 位（對應於 SEQ ID NO: 52 所示胺基酸序列第 49 位）丙胺酸殘基進行胺基酸突變；和/或將 SEQ

ID NO: 81 所示的 VL 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，進一步，可在 LFR3 進行胺基酸突變，例如，在 LFR3 第 31 位（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 胺基酸序列第 87 位）的苯丙胺酸殘基進行胺基酸突變，具體地，所述特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體相對於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 胺基酸序列在 HFR 具有以下胺基酸突變 Y29F 和/或 A49S，和/或其相對於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 胺基酸序列在 LFR 區具有胺基酸突變 F87Y，能夠提高所述抗體的人源化程度。

【0144】 在一些具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 人源化抗體的 FR 區具有一個或多個胺基酸突變，例如，將 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，可以在 HFR1 和/或 HFR3 進行 1 個或多個胺基酸突變，以提高本發明抗 HER2 抗體的人源化程度。優選地，在 HFR1 第 9 位的絲胺酸殘基、第 18 位的纈胺酸殘基，和/或在 HFR3 第 3 位的纈胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 68 位）、第 4 位的苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 69 位）、第 6 位的白胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 71 位）、第 10 位的纈胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 75 位）、第 17 位的異白胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 82 位）、第 29 位的苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 91 位）進行

一個或多個胺基酸突變。還可以將 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 的 FR 區進行一個或多個胺基酸突變，以提高本發明的抗 HER2 抗體的人源化程度，例如，可以在 LFR2 的第 15 位的天冬醯胺殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 胺基酸序列第 49 位）進行胺基酸突變。

【0145】 在一個具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 人源化抗體相對於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列在 HFR 區具有以下一個或多個胺基酸突變：S9G、V18L、V68T 或 V68S、F69I、L71V 或 L71R、V75K 或 V75T、I82L 或 I82M、F91Y。在一些實施例中，特異性結合 HER2 胞外區的 D1 人源化抗體相對於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列在 HFR 區包含以下一個或多個胺基酸突變：V68T、F69I、L71R、V75K 和 F91Y，可顯著提高所述抗體的人源化程度。

【0146】 在一些實施方案中，本發明對人源化抗體的 VH 和/或 VL 的 CDR 區進行胺基酸突變，以改善抗體的一種或多種特性，例如，提高人源化程度、改善抗原結合親和力、提高表達量、增強穩定性（如，降低潛在的天冬胺酸異構化和/或天冬醯胺脫醯胺風險）。可以進行定點突變或 PCR 誘導突變，並且能夠以本領域已知的體外或體內檢測方法來評價所述突變對抗體的功能特性的影響。突變可以是胺基酸取代、添加或缺失，優選胺基酸取代。特別地，重鏈 CDR 或輕鏈 CDR 區內不超過 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、或 10 個胺基酸殘基發生突變。

【0147】 在一些具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體的重鏈 CDR 區或輕鏈 CDR 區內具有不超過 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、或 10 個胺基酸突變。

【0148】 在一個具體實施方案中，將 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 中的 CDR 區進行 1 個或多個胺基酸突變，進一步，可以在 HCDR1、HCDR2 和/或 HCDR3 進行 1 個、2 個、3 個、4 個、或 5 個胺基酸突變。例如，可以在 HCDR1 的第 1 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 31 位），在 HCDR2 的第 5 位甘胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 53 位）、第 7 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 55 位）、第 9 位蘇胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 57 位）、第 12 位脯胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 60 位）、第 13 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 61 位）、第 14 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 62 位），和/或在 HCDR3 的第 3 位丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 97 位）進行 1 個或多個胺基酸突變。

【0149】 在一個實施例中，將 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 中的 HCDR1、HCDR2 和/或 HCDR3 進行 1 個或多個胺基酸突變，例如，對 SEQ ID NO: 52 所示 VH 的 HCDR2 第 7 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 55 位）、第 9 位蘇胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 57 位）、第 12 位脯胺

酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 60 位）、第 13 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 61 位）、第 14 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 62 位），和/或對 HCDR3 的第 3 位丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 97 位）進行胺基酸突變。

【0150】 在一個具體實施方案中，將 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 中的 CDR 區進行 1 個或多個胺基酸突變，進一步，可以在 LCDR1、LCDR3 和/或 LCDR3 進行 1 個、2 個、或 3 個胺基酸突變。例如，可以在 LCDR1 第 7 位纈胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 27c 位）、第 8 位組胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 27d 位）、第 11 位甘胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 85 所示的 VL 第 29 位），在 LCDR2 第 6 位苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 55 位），和/或在 LCDR3 第 1 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 89 位）、第 8 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 96 位）進行 1 個或多個胺基酸突變。

【0151】 在一個實施例中，本發明對上述特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 人源化抗體的 VH 和 VL 的 CDR 區進行多個胺基酸突變，以提高本發明所述抗體的人源化程度、提高表達量、和/或提高穩定性（例如降低潛在的天冬胺酸異構化風險）。具體地，對 SEQ ID NO: 52 所示 VH 的 HCDR2 第 7 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 55 位）、第 9 位蘇胺酸

殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 57 位）、第 12 位脯胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 60 位）、第 13 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 61 位）、第 14 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 62 位），和對 HCDR3 的第 3 位丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 97 位）進行一個或多個胺基酸突變，以及對 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 的 LCDR1 第 11 位甘胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 29 位）進行胺基酸突變。優選地，選擇對 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 的 HCDR2 第 12 位脯胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 60 位）、第 13 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 61 位）、第 14 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 62 位）中的任意一個或兩個胺基酸殘基，以及選擇對 HCDR3 的第 3 位丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 第 97 位），和對 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 的 LCDR1 第 11 位甘胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 第 29 位）進行胺基酸突變。

【0152】 在一些具體實施方案中，本發明的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 人源化抗體的重鏈 CDR 區或輕鏈 CDR 區內具有不超過 1 個、2 個、3 個、4 個、或 5 個胺基酸突變。

【0153】 在一個具體實施方案中，將 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 中的 CDR 區進行 1 個或多個胺基酸突變，進一步，可以在 HCDR1、HCDR2 和/或 HCDR3 進行 1 個、2 個、3 個、4 個、或 5

個胺基酸突變。例如，可以在 HCDR1 的第 3 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 33 位），在 HCDR2 的第 5 位谷胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 53 位）、第 8 位谷胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 56 位）、第 14 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 示的 VH 第 62 位）、第 15 位苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 63 位），和/或在 HCDR3 的第 3 位精胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 97 位）、第 4 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 98 位）、第 5 位天冬胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 99 位）進行 1 個或多個胺基酸突變。

【0154】 在一個具體實施方案中，將 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 中的 CDR 區進行 1 個或多個胺基酸突變，例如，可以在 LCDR1 的第 1 位離胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 24 位），在 LCDR2 的第 1 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 50 位）、第 4 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 53 位）、第 6 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 55 位），和/或在 LCDR3 的第 3 位組胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 91 位）進行 1 個或多個胺基酸突變。

【0155】 在一個實施例中，本發明對上述特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 人源化抗體的 VH 和 VL 的 CDR 區進行多

個胺基酸突變，以提高本發明抗體的人源化程度、增強抗原結合親和力、提高表達量，和/或提高穩定性（例如，降低潛在的天冬醯胺脫醯胺的風險）。具體地，對 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 的 HCDR2 第 5 位谷胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 53 位），以及 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 的 LCDR1 第 1 位離胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 24 位），LCDR2 第 1 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 50 位）、第 4 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 53 位）、第 6 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 55 位）和 LCDR3 第 3 位組胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 91 位）進行多個胺基酸突變。

【0156】 在一些實施方案中，還可以對人源化抗體的可變區的 CDR 區和框架區進行多個胺基酸突變，以更大程度地改善抗體的一種或多種特性（例如，提高人源化程度、提高抗原結合親和力、增強穩定性、提高表達量）。在一些具體實施方案中，通過對上述特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的人源化抗體的 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 的 1 個或 2 個 CDR 區和 1 個 HFR 區，和/或 SEQ ID NO: 171 所示 VL 的 3 個 CDR 區進行多個胺基酸突變，優選地，對所述 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 的 HCDR2 第 5 位谷胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 第 53 位），HFR3 第 3 位纈胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 68 位）、第 4 位苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示

的 VH 胺基酸序列第 69 位）、第 6 位白胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 71 位）、第 10 位纈胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 75 位）、第 29 位苯丙胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 胺基酸序列第 91 位），和/或對所述 SEQ ID NO: 171 所示的 LCDR1 的第 1 位離胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 24 位），LCDR2 的第 1 位絲胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 50 位）、第 4 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 53 位）、第 6 位酪胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 55 位），和在 LCDR3 第 3 位組胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 第 91 位）進行多個胺基酸突變，不僅使本發明的人源化抗體具備了更高的人源化程度，並且顯著提高了與 HER2 的結合親和力（K_D 值約 8×10^{-9} ~ 9×10^{-10} M，優選地，5×10^{-9} ~ 9×10^{-10} M），同時還降低了潛在的天冬醯胺脫醯胺風險，以及提高了表達量。

【0157】 在另一些實施方案中，本發明提供了分離的抗 HER2 單株抗體或其抗原結合片段，所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，其包含（1）胺基酸序列為 X_1YGMS（X_1=S, N 和 D；即 SEQ ID NO: 217 所示的序列）的 HCDR1，優選地，X_1=S；（2）胺基酸序列為 SISGX_2GX_3YX_4KY$X_5X_6X_7$VKG（X_2=G 或 S；X_3=S 或 N；X_4=T 或 A；X_5=P、A、G 或 V；X_6=D、G、E、P、Q 或 R；X_7=S、K 或 N；即 SEQ ID NO: 218 所示的序

列）的 HCDR2，優選地，X_2=G，X_3=S，X_4=T，X_5=P 或 V，X_6=D、P 或 E，X_7=S 或 K；（3）胺基酸序列為 DYX$_8$GFFDV（X_8=A、I、N、R、S、或 V；即 SEQ ID NO: 219 所示的序列）的 HCDR3，優選地，X_8=V;（4）胺基酸序列為 RSSQSLX$_9$X$_{10}$SNX11NTYLH（X_9=V 或 L；X_{10}=H 或 S；X_{11}=G、A、I、S、R 或 T；即 SEQ ID NO: 220 所示的序列）的 LCDR1，優選地，X_9=V 或 L，X_{10}=H，X_{11}= R；（5）胺基酸序列為 KVSNRX$_{12}$S（X_{12}=F、D 或 P；即 SEQ ID NO: 221 所示的序列）的 LCDR2，優選地，X_{12}=F；（6）胺基酸序列為 X$_{13}$QSTHVPX$_{14}$T（X_{13}=S 或 Q；X_{14}=Y 或 W；即 SEQ ID NO: 222 所示的序列）的 LCDR3，優選地，X_{13}=S，X_{14}=Y，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段人源化程度高、表達量高，並且消除了天冬胺酸異構化的風險。

【0158】 在一些具體的實施方案中，上述特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 11、12、或 13 所示的 HCDR1；如 SEQ ID NO: 14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2；和如 SEQ ID NO: 32、33、34、35、36、或 37 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 38、39、40、41、42、43、44、或 45 所示的 LCDR1；如 SEQ ID NO: 46、47、或 48 所示的 LCDR2；

和如 SEQ ID NO: 49、50、或 51 所示的 LCDR3。

【0159】 在一個具體的實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，其包含如下的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：

【0160】 （1）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 14、15、16、17、18、19、或 20 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0161】 （2）如 SEQ ID NO: 12 或 13 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2、如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0162】 （3）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2、如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 47 或 48 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0163】 （4）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1、如 SEQ ID

NO: 14 所示的 HCDR2、如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 39、40、41、42、43、44、或 45 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0164】（5）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2、如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 50 或 51 所示的 LCDR3；或

【0165】（6）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 33、34、35、36、或 37 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0166】（7）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

【0167】（8）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO: 21 所示的 HCDR2、如 SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3。

【0168】在一個具體的實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體

或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 14、17、19、21、23、24、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 32 或 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 或 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。優選地，所述抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 14、17、19、24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 32 或 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 38 或 42 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2、如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。更優選地，所述抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列。

【0169】 在另一些實施方案中，本發明提供了分離的抗 HER2 單株抗體或其抗原結合片段，所述抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含（1）胺基酸序列為 $DYX_{15}MH$（X_{15}=S 或 A；即 SEQ ID NO: 223 所示的序列）的 HCDR1，優選地，X_{15}=S；（2）胺基酸序列為 $WINTX_{16}TGX_{17}PTYADX_{18}X_{19}KG$（$X_{16}$= E、N、G、Y 或 I；$X_{17}$=E、D 或 S；$X_{18}$=D、K 或 N；$X_{19}$=F 或 V；即 SEQ ID NO: 224 所示的序列）的 HCDR2，優選地，X_{16}=G，X_{17}=E，X_{18}=D，X_{19}=F；（3）胺基酸序列為 $VGX_{20}X_{21}X_{22}YAMDY$（$X_{20}$=R 或 Y；$X_{21}$=Y 或 G；$X_{22}$=D 或 S；即 SEQ ID NO: 225 所示的序列）的 HCDR3，優選地，X_{20}=R，X_{21}=Y，X_{22}=D；（4）胺基酸序列為 $X_{23}ASQDVYTAVA$（X_{23}=K 或 R；即 SEQ ID NO: 226 所示的序列）的 LCDR1，優選地，X_{23}=R；（5）胺基酸序列為 $X_{24}ASX_{25}RX_{26}T$（X_{24}=S、A、D、E、K、L、Q、R、W 或 Y；X_{25}=Y、D、E、K、N、Q、S 或 T；X_{26}=Y、A、E、P 或 Q；即 SEQ ID NO: 227 所示的序列）的 LCDR2，優選地，X_{24}=S、A、L 或 Y，X_{25}=S，X_{26}=P；（6）胺基酸序列為 $QQX_{27}YSTPPT$（X_{27}=H、S、A 或 Y；即 SEQ ID NO: 228 所示的序列）的 LCDR3，優選地，X_{27}=Y，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序

列。所述抗體或其抗原結合片段不僅對 HER2 具有高親和力（例如，K_D 值 $<1\times10^{-8}$ M，或 $<5\times10^{-9}$ M，或 $<1\times10^{-9}$ M，優選地，K_D 值 $<5\times10^{-9}$ M，或 $<1\times10^{-9}$ M），而且具有更高的人源化程度以及穩定性。

【0170】 在一些具體的實施方案中，上述特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 98 或 99 所示的 HCDR1；如 SEQ ID NO: 100、101、102、103、104、105、106、107、108、或 109 所示的 HCDR2；如 SEQ ID NO: 110、111、112、或 113 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 114 或 115 所示的 LCDR1；如 SEQ ID NO: 116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2；如 SEQ ID NO: 139、140、141、或 142 所示的 LCDR3。

【0171】 在一個具體的實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含如下的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：

【0172】 （1）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如

SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、或 128 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

【0173】 （2）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 140、141、或 142 所示的 LCDR3；或

【0174】 （3）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、106、107、108、或 109 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

【0175】 （4）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 111、112、或 113 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

【0176】 （5）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

【0177】 （6）如 SEQ ID NO: 99 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如

SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

【0178】 （7）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【0179】 在一個具體的實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含如下 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 100 或 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：114 或 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 116、123、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 139 或 142 所示的 LCDR3。優選地，所述抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，如 SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 129、133、136、或 138 所示的 LCDR2，如 SEQ ID NO: 142 所示的

LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。所述抗體或其抗原結合片段與 HER2 的結合親和力（K_D）值<5×10^{-9} M，或<1×10^{-9} M，優選<1×10^{-9} M。更優選地，所述抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3，或分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0180】 在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段進一步包含具有所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重鏈可變區以及具有 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的輕鏈可變區。

【0181】 在一些具體實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段可特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，其包含：與 SEQ ID NO: 52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、或 80 所示的胺基酸序列具有至少 80%（例如至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、

或 100%）同一性的重鏈可變區 VH，以及與 SEQ ID NO: 81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、或 97 所示的胺基酸序列具有至少 80%(例如至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100%）同一性的輕鏈可變區 VL。

【0182】 在一個具體實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段可特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，其包含具有所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重鏈可變區和具有所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區各自包括分別與 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、或 97 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者分別與 SEQ ID NO: 53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、或 68 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者分別與 SEQ ID NO: 68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、或 80 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0183】 在一些實施例中，所述的特異性地結合 HER2 胞外區的 D3 的抗體或其抗原結合片段包含：分別與 SEQ ID NOs: 52、57、62、68、73、78、79 和 80 中的任一者所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 81 或 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。優選地，所述抗體或其抗原結合片段包含：分別與 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列，更優選的是分別與 SEQ ID NO: 80 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0184】 在一些具體實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段可特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含：與 SEQ ID NO: 143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、或 170 所示的胺基酸序列具有至少 80%（例如至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100%）同一性的重鏈可變區 VH，以及與 SEQ ID NO: 171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、

193、194、195、196、197、或 198 所示的胺基酸序列具有至少 80%（例如至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100%）同一性的輕鏈可變區 VL。

【0185】 在一個具體實施方案中，本發明的抗體或其抗原結合片段可特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，其包含具有所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重鏈可變區和具有所述 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的輕鏈可變區，其包括分別與 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、或 188 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者分別與 SEQ ID NO: 144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、或 170 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0186】 在一些實施例中，所述特異性地結合 HER2 胞外區

的 D1 的抗體或其抗原結合片段包含：分別與 SEQ ID NOs: 143、148、156、158、160、161、165 和 169 中的任一者所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 171、172、180、184、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 中的任一者所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。優選地，所述的抗體或其抗原結合片段包含：分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列，更優選的是分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 189、193、196、或 198 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。進一步優選地，本發明的上述的抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 169 所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 193 所示的 VL。

【0187】 本發明的抗 HER2 人源化抗體或其抗原結合片段與表達 HER2 的細胞有較強的結合活性，且對 HER2 介導的訊號轉導路徑不具有影響作用，不與人源 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）發生交叉結合反應，具有較高的人源化程度和穩定性。

【0188】 抗 HER2 互補性雙特異抗體

【0189】 一方面，本發明提供了一種抗 HER2 互補性雙特異抗體，所述互補性雙特異抗體包含兩種能夠非競爭性地同時結合 HER2 胞外區的抗原結合結構域，其中第一抗原結合結構域和第二抗原結合結構域各自特異性地結合 HER2 胞外區的不同表位。進一步，所述互補性雙特異抗體可以同時結合至 HER2 胞外區的 D1、D3 和 D4 中的任意兩個表位，優選地，可同時結合至 HER2 胞外區的 D1 和 D3，例如，其中第一抗原結合結構域與 HER2 胞外區的 D3 特異性結合，第二抗原結合結構域與 HER2 胞外區的 D1 特異性結合，所述第一和第二抗原結合結構域的結合表位均不同於 Trastuzumab 或 Pertuzumab 的抗原結合表位。

【0190】 本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體具有以下功能特性：

【0191】 所述抗 HER2 互補性雙特異抗體是一個四價分子，其可以同時結合 HER2 胞外區的兩個不同表位，因此能夠交聯細胞表面的 HER2 而形成抗原-抗體交聯聚集體或者簇，顯而易見地，該聚集體或簇形成的效率及大小受制於細胞表面靶抗原的豐度，並且簇的形成會引發細胞對其的內吞反應，該內吞反應的速率與強度與簇的大小成正相關。具體地，相較於對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及 Trastuzumab，所述互補性雙特異抗體具有顯著增強的內化效率，其在 HER2 過表達腫瘤細胞中的內吞率高達 80%以上，在 HER2 低表達腫瘤細胞中的內吞率

高達 60%以上。

【0192】 不同於對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及 Trastuzumab 在內化後的胞內轉運途徑以再循環至細胞表面（Recycling）為主，所述互補性雙特異抗體與 HER2 在細胞表面形成簇並內化後，溶酶體轉運（Lysosomal Trafficking）為其占絕對主導地位的胞內轉運途徑，因此所述互補性雙特異抗體與 HER2 形成的簇能夠被高效地轉運入溶酶體而降解。

【0193】 所述互補性雙特異抗體由於能夠有效地引發腫瘤細胞表面 HER2 的降解，因而能夠顯著抑制 HER2 過表達腫瘤細胞的增殖。

【0194】 所述互補性雙特異抗體不影響 HER2 及其介導的下游訊號轉導路徑的調控，包括不誘導、不阻斷、不抑制配體（例如，NRG-1）誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑的活化，因此所述抗 HER2 互補性雙特異抗體不影響正常組織或細胞（例如，心肌細胞）中 HER2 及其介導的下游訊號轉導路徑的正常生物學功能與調控。

【0195】 所述抗 HER2 互補性雙特異抗體具有較高的穩定性和表達量，以及較高的單體含量（約 98%以上）。

【0196】 所述互補性雙特異抗體的形式包括但不限於，基於 scFv 或 Diabody 的雙特異性形式（例如，scFv-scFv 或 scFv-Fab 或 Fab-scFv）、IgG-scFv 融合蛋白、DVD-Ig、四源雜交瘤（Quadroma）、凸起-進入-孔洞（Knob-into-hole）、共同輕鏈

（Common Light Chain）、CrossMab、CrossFab、SEEDbody、白胺酸拉鍊（Leucine Zipper）、Duobody、IgG1/IgG2、雙重作用（Dual-acting）Fab (DAF)-IgG 和 Mab2 雙特異性形式（參見，例如，Klein 等, mAbs 2012, 4:653-663 及其引用的參考文獻）。本發明示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體採用 DVD-Ig 形式，其不僅對表達 HER2 腫瘤細胞的結合活性較高，而且表現出較高的細胞內化率，此外，還能保證本發明的互補性雙特異抗體的穩定性（例如，單體含量較高，約 98%以上）。

【0197】 所述抗 HER2 互補性雙特異抗體與表達 HER2 的細胞具有較強的結合活性，且與人源 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）無交叉結合活性。

【0198】 在表達 HER2 的腫瘤細胞中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體表現出顯著增強的內化效率。在一些實施方案中，所述互補性雙特異抗體相較於對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及 Trastuzumab，在 HER2 過表達（IHC 3^+、或 IHC 2^+/FISH$^+$）的腫瘤細胞中的內吞率高達 80%以上。在一些實施方案中，所述互補性雙特異抗體相較於對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及 Trastuzumab，在 HER2 低表達（IHC 2^+/FISH$^-$、或 IHC 1^+）的腫瘤細胞中的內吞率高達 60%。

【0199】 所述抗 HER2 互補性雙特異抗體能夠有效促使 HER2 在腫瘤細胞中的降解。在一些實施方案中，通過 Western-blot 方法檢測發現所述互補性雙特異抗體能夠誘導 HER2 過表達腫瘤細

胞（例如，BT474 細胞）的 HER2 的降解，而與所述互補性雙特異抗體相對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段以及 Trastuzumab 則不能誘發 HER2 在所述腫瘤細胞內的降解。進一步，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體能夠有效地降低腫瘤細胞表面 HER2 的表達豐度，因此所述抗 HER2 互補性雙特異抗體能夠顯著抑制 HER2 過表達腫瘤細胞的增殖。在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體對 HER2 過表達的腫瘤細胞（例如，BT474 細胞）的增殖具有顯著抑制作用，其抑制活性與 Trastuzumab 的相當，而與所述互補性雙特異抗體相對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段則不能抑制腫瘤細胞的增殖。

【0200】 所述抗 HER2 互補性雙特異抗體對 HER2 介導的訊號轉導路徑沒有影響作用，保持了相對應的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不影響 HER2 生物學功能的特性，因此對正常組織或細胞（例如，心肌細胞）中 HER2 的正常生物學功能不會產生不良影響。在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體不誘導、不阻斷、不抑制配體（例如，NRG-1）誘導的 HER2 二聚化及其介導的下游訊號路徑中的 AKT 的磷酸化和/或去磷酸化。由此，不同於現有靶向 HER2 的治療劑（例如基於 Trastuzumab 和/或 Pertuzumab 的治療劑），所述抗 HER2 互補性雙特異抗體潛在的誘發心臟毒副作用的風險極低。

【0201】 另一方面，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其第一和第二抗原結合結構域可以衍生自本發明的任何兩個互相不

競爭性結合 HER2 的單特異性抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，也可衍生自目前已知的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段。

【0202】 本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體可基於表 2 所示的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 和表 3 所示的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段構建得到。本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體包含兩種不同的抗原結合結構域，其中第一抗原結合結構域包含表 2 所示的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的任意的至少一個 CDR 區和/或任一個可變區，第二抗原結合結構域包含表 3 所示的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的任意的至少一個 CDR 區和/或任一個可變區。

【0203】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 CDRs 和/或輕鏈可變區 CDRs，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含表 2 中所列出的重鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或分別與 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含表 2 中所列出的輕鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或分別與 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含表 3 中所列出的重鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或分別與 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含表 3 中所列出的輕鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或分別與 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0204】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 21、23、24、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0205】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特

異抗體的第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0206】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0207】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID

NO: 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0208】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一或第二抗原結合結構域進一步包含具有所述 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的重鏈可變區和/或具有 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的輕鏈可變區，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區包含表 2 中所列出的 VH 胺基酸序列中任一個的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區包含表 2 中所列出的 VL 胺基酸序列中任一個的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的重鏈可變區包含表 3 中所列出的 VH 胺基酸序列中任一個的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的輕鏈可變區包含表 3 中所列出的 VL 胺基酸序列中任一個的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0209】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，包含：如 SEQ ID NO: 70、72、73、76、77、78、79、或 80 所示的 VH，以及如 SEQ ID NO: 92 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0210】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，包含：如 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH，以及如 SEQ ID NO: 92 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0211】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，包含：如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH，以及如 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0212】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，包含：如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH，以及如 SEQ ID NO: 193 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0213】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含第一和第二抗原結合結構域，所述第一抗原結合結構域包含如下重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，或分別與所述各 CDR 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 21、23、24、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；以及所述第二抗原結合結構域包含如下重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，或分別與所述各 CDR 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 129、130、131、132、133、134、135、

136、137、或 138 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【0214】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含第一和第二抗原結合結構域，所述第一抗原結合結構域包含如下重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，或分別與所述的各 CDR 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3，以及所述第二抗原結合結構域包含如下重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，或分別與所述各 CDR 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及如 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，如 SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【0215】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含第一和第二抗原結合結構域，所述第一抗原結合結構域包含重鏈可變區 VH 以及輕鏈可變區 VL，所述重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 包含如 SEQ ID NO: 70、72、73、76、77、78、

79、或 80 所示的 VH 胺基酸序列，以及 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 胺基酸序列，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列，以及所述第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 VH 以及輕鏈可變區 VL，所述重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 包含如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 193 所示的 VL 胺基酸序列，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0216】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含第一和第二抗原結合結構域，所述第一抗原結合結構域包含重鏈可變區 VH 以及輕鏈可變區 VL，所述重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 包含如 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH 胺基酸序列，以及 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 胺基酸序列，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列，以及所述第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 VH 以及輕鏈可變區 VL，所述重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 包含如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 193 所示的 VL 胺基酸序列，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0217】 本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體還可以基於本發明所述的特異性結合 HER2 胞外區的 D1 和 D4 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段構建得到。本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異性抗體包含第一和第二抗原結合結構域，且所述第一和第二抗原結合結構域能夠彼此之間非競爭地同時結合 HER2，其中第一抗原結合結構域包含 SEQ ID NO: 7 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 8 所示的 VL 胺基酸序列，或者，所述第一抗原結合結構域包含 SEQ ID NO: 9 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 10 所示的 VL 胺基酸序列，或者，所述第一抗原結合結構域包含表 3 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的任意的至少一個 CDR 區和/或任一個可變區，並能特異性地結合 HER2 胞外區的 D1；第二抗原結合結構域包含 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列，並能特異性地結合 HER2 胞外區的 D4。

【0218】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 CDRs 和/或輕鏈可變區 CDRs，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 7 所示的 VH 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 205、206 和 207 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；所述第

一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 8 所示的 VL 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 208、209 和 210 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；或者，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 9 所示的 VH 胺基酸序列中的一個、或兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 211、212 和 213 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 10 所示的 VL 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 214、215 和 216 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；或者，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含表 3 中所列出的重鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含表 3 中所列出的輕鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個或三個 CDR 區的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 199、200 和 201 所示的胺基

酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 202、203 和 204 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體。

【0219】 本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體還可以基於本發明所述的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 和 D4 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段構建得到。本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異性抗體包含第一和第二抗原結合結構域，且所述第一和第二抗原結合結構域能夠彼此之間非競爭地同時結合 HER2，其中第一抗原結合結構域包含表 2 所示的特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的任意的至少一個 CDR 區和/或任一個可變區；第二抗原結合結構域包含 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列，並能特異性地結合 HER2 胞外區的 D4。

【0220】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 CDRs 和/或輕鏈可變區 CDRs，所述第一抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含表 2 中所列出的重鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個、或三個 CDR 區的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變

區 CDRs 包含表 2 中所列出的輕鏈可變區 CDRs 中任一個、兩個、或三個 CDR 區的胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域的重鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個的 CDR 或如 SEQ ID NOs: 199、200 和 201 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體；所述第一抗原結合結構域的輕鏈可變區 CDRs 包含 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 胺基酸序列中的一個、兩個、或三個 CDR 或如 SEQ ID NOs: 202、203 和 204 所示的胺基酸序列或其變異體，所述變異體包括人源化抗體或任何其它變異體。

【0221】 另一方面，本發明的示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體可採用 DVD-Ig 形式進行構建（參見 US7612181），所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一或第二抗原結合結構域可以是 Fv 形式/結構域，也可以是 Fab 或 IgG 形式/結構域，即，如果第一抗原結合結構域是 Fv，那麼第二抗原結合結構域則是 Fab 或 IgG；如果第二抗原結合結構域是 Fv，那麼第一抗原結合結構域則是 Fab 或 IgG。所述 Fv 結構域通過連接子序列融合到或可操作地連接到所述 Fab 或 IgG 結構域，所述連接子不僅具有低免疫原性，而且還能保證所述互補性雙特異抗體的穩定性，優選柔性肽作為連接子。

【0222】 如本文所使用的，術語「連接子」是指連接兩個化合

物，如兩個多肽分子（包括但不限於未修飾或經修飾的胺基酸或胺基酸序列）。連接子可以由 1 個或多個連接分子構成，或者可以包括連接分子和至少一個旨在將連接分子和化合物分開特定距離的間隔區分子。

【0223】 術語「可操作地連接」是指具有不同功能特性的胺基酸序列、肽或蛋白質的連接，如通過本文所述的連接子序列將 Fv 結構域與 Fab 或 IgG 結構域的連接。

【0224】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，且為 Fv 結構域，所述第一抗原結合結構域包含表 2 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，和/或重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL；所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，且為 Fab 結構域或 IgG 結構域，所述第二抗原結合結構域包含表 3 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的重鏈可變區 CDRs 和輕鏈可變區 CDRs，和/或重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL；所述 Fv 結構域中的 VH 結構域 C-末端通過連接子序列融合到或可操作地連接到所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VH 結構域 N-末端，所述 Fv 結構域中的 VL 結構域 C-末端通過連接子序列融合到或可操作地連接到所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VL 結構域 N-末端。

【0225】 在一些具體實施方案中，所述連接子序列包括不同拷貝數的 GGGGS（G_4S）序列，例如 1 個、2 個、3 個、4 個、或

5 個拷貝。所述抗 HER2 互補性雙特異抗體 Fv 結構域中的 VH 結構域與所述互補性雙特異抗體 Fab 或 IgG 結構域中的 VH 結構域連接的連接子 G_4S 的拷貝數可以和所述互補性雙特異抗體 Fv 結構域中的 VL 結構域與所述互補性雙特異抗體 Fab 或 IgG 結構域中的 VL 結構域連接的連接子 G_4S 拷貝數相同或者不同，優選地，Fv 結構域與 Fab 或 IgG 結構域之間 VH 結構域連接的連接子 G_4S 拷貝數與二者之間 VL 結構域連接的連接子 G_4S 拷貝數不同，其中二者 VH 結構域之間連接的連接子拷貝數優選 1 個，二者 VL 結構域之間連接的連接子拷貝數優選 3 個，由此可以有效保證本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體的結構穩定性以及提高在表達 HER2 腫瘤細胞中的內吞率。

【0226】 在一個具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含第一和第二抗原結合結構域，其中，第一抗原結合結構域包含表 2 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的 VH 和 VL，第二抗原結合結構域包含表 3 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的 VH 和 VL，所述第一抗原結合結構域為 Fv 結構域，第二抗原結合結構域為 Fab 或 IgG 結構域，所述 Fv 結構域中的 VH 結構域 C-末端通過連接子（例如$(G_4S)_n$，n 為大於 0、如 1-3 的整數；優選$(G_4S)_1$ 連接到所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VH 結構域 N-末端，所述 Fv 結構域中的 VL 結構域 C-末端通過連接子（例如$(G_4S)_n$，n 為 1-3 的整數；優選$(G_4S)_3$）連接到所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VL 結構域 N-末端。

【0227】 另一方面，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體還可以包含恆定區，所述恆定區包括抗體重鏈恆定區和輕鏈恆定區。本發明的重鏈恆定區包括人 IgG 重鏈恆定區 Fc 區的天然和突變蛋白形式，還包括含有促進二聚體形成的鉸鏈區的多肽截短形式。在一些實施方案中，Fc 區包含抗體 CH2 和 CH3 域。包含 Fc 部分的融合蛋白（和由此形成的低聚物）提供了容易通過蛋白 A（Protein A）或蛋白 G（Protein G）進行親和層析法純化的優點，以及延長血清半衰期。優選的 Fc 區來源於人 IgG，包括 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。在本文中，Fc 區的特定胺基酸殘基的位置是依據 EU 編號系統來確定的。

【0228】 抗體的 Fc 區的一個功能是在抗體結合其靶分子時與免疫系統產生「效應子功能」，包括產生抗體依賴性細胞毒性（ADCC）、抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）和/或補體依賴性細胞毒性（CDC）。ADCC 和 ADCP 通過 Fc 與免疫細胞表面上 Fc 受體（FcR）的結合來介導（Raghavan 等, Annu Rev Cell Dev Biol 1996, 12:181-220; Ghetie 等, Annu Rev Immunol 2000, 18:739-766; Ravetch 等, Annu Rev Immunol 2001, 19:275-290），所述的免疫細胞包括單核細胞、巨噬細胞、嗜中性粒細胞、樹突細胞、嗜曙紅細胞（eosinophil）、肥大細胞、血小板、B 細胞、大顆粒淋巴細胞、朗格漢斯細胞、NK 細胞和 T 細胞。CDC 通過 Fc 與例如 C1q 等補體系統的蛋白質結合來介導（Ward 等, Ther Immunol 1995, 2:77-94）。

【0229】 在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體包含經工程化改造的 IgG Fc 區，以降低 Fc 介導的效應子功能。具有降低了的效應子功能的示例性抗體包括含有以下胺基酸突變的 Fc 區：

【0230】 N297A 或 N297Q (IgG1)

【0231】 S267E/L328F (IgG1)

【0232】 L234A/L235A (IgG1)

【0233】 L234F/L235E/P331S (IgG1)

【0234】 C220S/C226S/C229S/P238S (IgG1)

【0235】 C226S/C229S/E233P/L234V/L235A (IgG1)

【0236】 V234A/G237A (IgG2)

【0237】 H268Q/V309L/A330S/A331S (IgG2)

【0238】 L235A/G237A/E318A (IgG4)

【0239】 優選的工程化的 Fc 區是具有 L234F/L235E/P331S（EU 編號系統）胺基酸取代的人 IgG1 Fc，能夠降低 Fc 區與一個或多個 FcγR 和 C1q 的結合（Oganesyan 等, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2008, 64:700-704; US5624821; US6194551）。FcγR 蛋白家族包括 FcγRI（又稱為 CD64），包括同工型 FcγRIa、FcγRIb 和 FcγRIc；FcγRII（又稱為 CD32），包括同工型 FcγRIIa、FcγRIIb 和 FcγRIIc；以及 FcγRIII（又稱為 CD16），包括同工型 FcγRIIIa 和 FcγRIIIb（Jefferis 等, Immunol Lett 2002, 82:57-65）。其中，FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIc 以及 FcγRIIIa 可誘導 ADCC、內吞作用、吞噬作用和/或細胞因子釋放。結合性質包括但不限於結合特異性、結合親和力（KD）、以及解離和結合速率（分別為 kdis 和

ka），本領域具有通常知識者可通過任意一種或多種結合性質來分析工程化的 Fc 區是否具有改變了的 ADCC 和/或 CDC 活性。在一些實施方案中，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體中的重鏈恆定區和輕鏈恆定區可為來自人 IgG1 或 IgG4 的重鏈恆定區（可為天然或突變的，如以 SEQ ID NO: 231 示出的野生型人 IgG1 恆定區），和人 Kappa(κ)鏈或 Lambda(λ)恆定區。

【0240】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的重鏈恆定區包含 L234F/L235E/P331S（EU 編號系統）胺基酸取代的人 IgG1 Fc（如 SEQ ID NO: 232 所示），其具有對一個或多個 FcγR（例如，FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa 和 FcγRIIIa）以及 C1q 降低了的結合親和力。在一些實施例中，在所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的重鏈恆定區中引入 L234F/L235E/P331S 突變使得所述互補性雙特異抗體與 FcγRI、FcγRIIa (167H)、FcγRIIb、FcγRIIIa (176V)和/或 FcγRIIIa (176F)基本不結合。在一些實施例中，在所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的重鏈恆定區中引入 L234F/L235E/P331S 突變使得所述互補性雙特異抗體與 C1q 基本不結合。在一些實施例中，在所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的重鏈恆定區中引入 L234F/L235E/P331S 突變不會影響所述互補性雙特異抗體與 FcRn 的結合親和力。在一些實施例中，在所述抗 HER2 互補性雙特異抗體的重鏈恆定區中引入 L234F/L235E/P331S 突變可顯著降低所述互補性雙特異抗體的 ADCC 活性。在一個實施例中，相較於 Fc 區不含有所述胺基酸突

變的抗體，所述互補性雙特異抗體的 ADCC 活性顯著減弱或檢測不到，ADCC 活性的減弱或消除可能是由所述的互補性雙特異抗體對 FcγR 的結合親和力顯著降低所致。

【0241】 在一些具體實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體包含輕鏈恆定區，所述輕鏈恆定區選自 Kappa 恆定區（如 SEQ ID NO: 233 所示）。

【0242】 在一方面，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體包含 4 條多肽鏈，其中兩條多肽鏈包含 VH1-L1-VH2-C-(Fc)n，VH1 表示特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的第一抗原結合結構域的重鏈可變區，L1 表示連接子，VH2 表示特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的第二抗原結合結構域的重鏈可變區，C 表示重鏈恆定區 CH1，Fc 表示重鏈恆定區 Fc 結構域，n 是 0 或 1；以及另外兩條多肽鏈包含 VL1-L2-VL2-CL，其中 VL1 表示特異性結合 HER2 胞外區的 D3 的第一抗原結合結構域的輕鏈可變區，L2 表示連接子，VL2 表示特異性結合 HER2 胞外區的 D1 的第二抗原結合結構域的輕鏈可變區，CL 是 IgG 輕鏈恆定區。

【0243】 在一些實施方案中，所述 VH1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1 胺基酸序列，如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2 胺基酸序列和如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3 胺基酸序列，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；L1

包含如 SEQ ID NO: 229 所示的連接子胺基酸序列；VH2 包含如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1 胺基酸序列，如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2 胺基酸序列和如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3 胺基酸序列，或分別與所述的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；Fc 包含工程化的 Fc 結構域，包括具有 L234F/L235E/P331S（EU 編號系統）胺基酸取代的人 IgG1 Fc，其胺基酸序列如 SEQ ID NO: 232 所示。

【0244】 在一些具體實施方案中，所述 VH1 包含如 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH 胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述 VH2 包含如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 胺基酸序列，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0245】 在一些實施方案中，所述 VL1 包含如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1 胺基酸序列，如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 胺基酸序列和如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3 胺基酸序列，或分別與所述的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；L2 包含如 SEQ ID NO:

230所示的連接子胺基酸序列；VL2包含如SEQ ID NO: 115所示的LCDR1胺基酸序列，如SEQ ID NO: 133所示的LCDR2胺基酸序列和如SEQ ID NO: 142所示的LCDR3胺基酸序列，或分別與所述的LCDR1、LCDR2和LCDR3具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；CL選自人κ恆定區或人λ恆定區，優選人κ恆定區（如SEQ ID NO: 233所示的胺基酸序列）。

【0246】 在一些具體實施方案中，所述VL1包含如SEQ ID NO: 92所示的VL胺基酸序列，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；所述VL2包含如SEQ ID NO: 193所示的VL胺基酸序列，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列。

【0247】 本發明的抗HER2互補性雙特異性抗體能夠特異性地同時結合HER2胞外區的兩個不同表位，因此可以有效交聯細胞表面的HER2而形成抗原-抗體交聯聚集體或簇，進而誘發細胞內吞併促進內化的簇被轉運至溶酶體並在溶酶體內降解。由此，所述互補性雙特異性抗體能夠顯著下調細胞表面HER2的表達量，降低HER2的二聚化，以致抑制HER2過表達的腫瘤細胞的增殖。並且，本發明的抗HER2互補性雙特異抗體不干擾HER2

介導的訊號傳導路徑，因此其不會干擾正常組織/細胞的 HER2 的正常生物學功能。

【0248】 抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物（ADC）

【0249】 本發明進一步提供了抗 HER2 互補性雙特異 ADC，所述互補性雙特異 ADC 包含小分子毒素化合物通過可裂解接頭偶聯至本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其具有以下一種或多種功能特性：

【0250】 （i）所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 為四價分子，能夠特異性地結合腫瘤細胞表面 HER2 的兩個非重疊表位，因此可以有效地交聯 HER2 並在腫瘤細胞膜上形成交聯聚集體或簇。一方面，簇的形成導致其被細胞快速且高效地內吞，而且內吞後的胞內轉運途徑由通常的再循環（Recycling）改變為溶酶體轉運（Lysosomal Trafficking），結果顯著提高了所述 ADC 轉運進入溶酶體的效率，從而在溶酶體內降解後能夠釋放出更多的小分子毒素化合物至細胞質中。因此，所述互補性雙特異 ADC 具有更強的靶向細胞毒性，表現為在 HER2 過表達的腫瘤細胞（IHC 3^+、或 IHC 2^+/$FISH^+$）中具有比現有的 HER2 靶向藥物（例如，Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1、DS-8201）更強的殺傷活性，並且在 HER2 低表達的腫瘤細胞（IHC 2^+/$FISH^-$、或 IHC 1^+）中也能發揮直接殺傷作用，具有拓展 HER2 靶向治療適應症範圍的潛力；另一方面，釋放的小分子毒素化合物是疏水性的，具有細胞膜通透性，因此可以被動擴散入腫瘤微環境中發揮旁觀者效應

（Bystander Effect），即殺傷鄰近的表達更低程度或者不表達HER2的腫瘤細胞。總之，所述互補性雙特異ADC相較於普通ADC具有更加廣譜的腫瘤細胞殺傷活性，更加難以產生耐藥性。

【0251】（ii）所述抗HER2互補性雙特異ADC對Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1和DS-8201產生耐藥性或復發的腫瘤具有殺傷作用，因此能夠破解現有HER2靶向藥物的耐藥性問題。

【0252】（iii)所述抗HER2互補性雙特異ADC不影響HER2的二聚化及其介導的訊號轉導路徑的調控，因此不會干擾心肌細胞中HER2的正常生物學功能，由此極大地降低了引發心臟毒副作用的可能性。

【0253】（iv）所述抗HER2互補性雙特異ADC具有顯著降低了的Fc受體結合親和力，因此具有極低的Fc受體介導的安全性風險。

【0254】所述ADC可以由式（I）表示：

【0255】$Ab-(L-D)_p$ （I）

【0256】其中Ab表示本發明所述的抗HER2互補性雙特異抗體；

【0257】D表示小分子毒素化合物（Drug）；

【0258】L表示將Ab偶聯至D的可裂解接頭（Cleavable Linker）；以及

【0259】p表示偶聯至Ab上的（L-D）的拷貝數，為2至8。

【0260】 所述 ADC 中 Ab 為本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其包含第一和第二抗原結合結構域，其中所述第一抗原結合結構域包含表 2 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的 VH 和 VL，能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D3，且為 Fv 結構域；所述第二抗原結合結構域包含表 3 所示的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段的 VH 和 VL，能夠特異性地結合 HER2 胞外區的 D1，且為 Fab 結構域或 IgG 結構域。

【0261】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的第一抗原結合結構域包含重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL），所述 VH 和 VL 包含：（i）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1；（ii）如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2；（iii）如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3；（iv）如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1；（v）如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2；以及（vi）如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%相同的胺基酸序列。

【0262】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的第二抗原結合結構域包含重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL），所述 VH 和 VL 包含：（i）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1；（ii）如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2；（iii）如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3；（iv）如 SEQ ID NO: 115 所示的

LCDR1；（v）如 SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2；以及（vi）如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3；或分別與所述的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0263】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的第一抗原結合結構域包含如 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；和/或如 SEQ ID NO: 92 所示的 VL，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

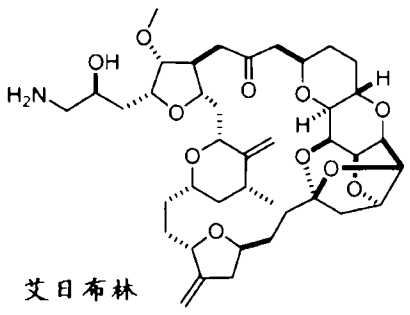
【0264】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的第二抗原結合結構域包含如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；和/或如 SEQ ID NO: 193 所示的 VL，或與其具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【0265】 所述 ADC 中的 D 是小分子毒素化合物，當其不綴合於本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體時對腫瘤細胞和正常細胞

均具有細胞毒性或細胞生長抑制作用，但所述小分子毒素化合物在綴合形成 ADC 後，只有當 ADC 內化和轉運入表達 HER2 的靶細胞溶酶體內，並通過酶促作用、水解、氧化或任何其它機制從所述 ADC 解離出來後，所述小分子毒素化合物才具有細胞毒性和/或旁觀者殺傷效應。所述小分子毒素化合物包括細胞毒素和化療藥物。

【0266】 在一些實施方案中，所述細胞毒素包括微管蛋白抑制劑和 DNA 損傷劑，所述微管蛋白抑制劑包括艾日布林（Eribulin）、奧瑞他汀（Auristatins）類衍生物（例如，MMAE、MMAF、MMAD）、Tubulysins、Cryptomycins 和美登素（Maytansinoids）類衍生物（例如，DM1、DM2、DM3、DM4），所述的 DNA 損傷劑包括拓撲異構酶抑制劑（例如，喜樹鹼類衍生物 SN-38、依沙替康[Exatecan]和 DXd）、吡咯并苯并二氮呼（PBD）、和卡奇黴素（Calicheamicin）及其衍生物（例如 N-乙醯基卡奇黴素[CMC]）、倍癌黴素（Duocarmycin），優選的小分子毒素化合物是艾日布林。

【0267】 艾日布林的分子結構如式（II）所示：



（II）

【0268】 術語「艾日布林」是指軟海綿素 B 的合成類似物，

軟海綿素 B 是從海洋海綿岡田軟海綿（Halichondria okadais）中分離出來的大環化合物。艾日布林作為微管動力學抑制劑，通過與微管蛋白結合而抑制有絲分裂紡錘體的形成使得細胞分裂週期停滯於 G2/M 期。示例性艾日布林或其類似物的結構及其合成的方法描述於 WO1999065894、WO2004034990、ZL201910197071.8、和/或 ZL201910509222.9 中，以引用的方式將其公開內容併入本文中。

【0269】 在一些實施方式中，小分子毒素化合物為艾日布林，其具有臨床治療窗口大，且脫靶細胞毒性低的特點。

【0270】 在一些實施方案中，所述化療藥物可以是天然的或合成的化合物，包括但不限於烷基化療劑以及具有烷基化形式的其他化合物（例如，氮芥、亞乙基亞胺化合物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲、順鉑、達卡巴嗪）、抗代謝物（例如，葉酸、嘌呤或嘧啶拮抗劑）、有絲分裂抑制劑（例如，長春花生物鹼和鬼臼毒素的衍生物）、細胞毒性抗生素（例如，蒽環類抗生物包括道諾黴素和阿黴素，以及放線菌素、博來黴素）。

【0271】 所述可裂解接頭在表達 HER2 的腫瘤細胞外是穩定的，使得本發明的 ADC 在體外或血液循環中保持結構穩定，不會因小分子毒素化合物的非靶向或隨機釋放而導致系統性毒性（脫靶效應），同時，在內吞進入表達 HER2 的腫瘤細胞後能夠快速進入溶酶體降解並釋放出小分子毒素化合物以殺傷腫瘤細胞。所述可裂解接頭是指包含可裂解部分的任何接頭。如本文所用，術

語「可裂解部分」是指可裂解的任何化學鍵，例如，本領域中眾所周知的，包括但不限於，對酸不穩定的鍵、對蛋白酶/肽酶不穩定的鍵、對光不穩定的鍵、對酯酶不穩定的鍵、以及二硫鍵。包含可裂解部分的接頭可以允許小分子毒素化合物經由接頭中的特定位點裂解而從 ADC 中解離出來。

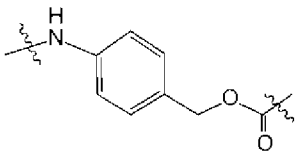
【0272】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭包含可裂解肽部分，所述可裂解肽部分由細胞內蛋白酶（例如，內體[Endosome]蛋白酶、溶酶體蛋白酶或腫瘤相關蛋白酶）裂解後，即可從 ADC 解離出小分子毒素化合物以殺死腫瘤細胞。在一些實施方式中，所述可裂解肽部分包含胺基酸單元，可以由溶酶體半胱胺酸組織蛋白酶（例如組織蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、X、或 W）裂解。所述胺基酸單元可以包含天然存在的胺基酸殘基和/或非天然存在的胺基酸類似物，例如瓜胺酸（Citrulline，簡稱 Cit）。在一些實施例中，所述胺基酸單元包含二肽、三肽、或四肽，例如，可以由組織蛋白酶 B 裂解的 Phe-Lys、Val-Cit（VC）、Glu-Val-Cit、或 Gly-Gly-Phe-Gly（GGFG）胺基酸序列，優選的胺基酸單元包括 VC 和 GGFG。

【0273】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭可以包含至少一種將小分子毒素化合物（D）偶聯至本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體（Ab）的間隔區（Spacer），所述間隔區包含與抗體綴合的間隔區，和/或與小分子化合物綴合的第二間隔區。

【0274】 在一些實施方式中，所述與抗體綴合的間隔區可以

是親水性的，以增加 ADC 的親水性而改善其穩定性、減少 ADC 產物聚集和降低免疫原性，示例性的間隔區包含一個或多個聚乙二醇（PEG），例如 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個 PEG，優選 2 個 PEG。在一些實施例中，所述間隔區經由順丁烯二醯亞胺（Mal）附接於抗體，其中，經由 Mal 附接於抗體的間隔區在本文中又可稱為「Mal-間隔區」。在一些實施例中，所述 Mal-間隔區包含一個或多個 PEG 部分（例如 2 個 PEG）。

【0275】 在一些實施方式中，所述與小分子化合物綴合的第二間隔區用於將可裂解接頭的可裂解部分（例如可裂解肽）附接於小分子化合物。在一些實施例中，所述與小分子化合物綴合的第二間隔區具有自焚碎裂（Self-immolation）的特性，有利於小分子化合物在靶細胞內被完整釋放，即在靶細胞內釋放出的小分子化合物不帶有與其綴合的間隔區部分或其它修飾性基團，使得釋放的小分子化合物不因帶有修飾性基團而影響其抗腫瘤活性。在一些實施例中，所述自焚碎裂間隔區包含對胺基苯甲基單元，對胺基苯甲醇（PABOH）經由醯胺鍵綴合於可裂解接頭的可裂解部分（例如，可裂解肽的胺基酸單元），且在 PABOH 與小分子化合物之間形成胺基甲酸酯基、甲基胺基甲酸酯基或碳酸酯基（Hamann 等, Expert Opinion on Therapeutic Patents 2005, 15:1087-1103）。進一步，所述自焚碎裂間隔區包含式（III）所示的對胺基苯甲基羰基（PAB），PAB 的自焚碎裂涉及自發的 1,6-消去反應（Jain 等, Pharm Res 2015, 32:3526-3540）：



（III）

【0276】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭包含 Mal-間隔區和可裂解肽部分。在一些實施方式中，所述間隔區包含 PEG 部分（例如 2 個 PEG），所述可裂解肽部分包含胺基酸單元（例如，二肽 VC 和四肽 GGFG）。在一些實施方案中，所述可裂解接頭包含共價連接的 Mal-間隔區-胺基酸單元，其中，所述胺基酸單元為 Phe-Lys、VC、Glu-Val-Cit 或 GGFG。在一些實施方案中，所述可裂解接頭包含共價連接的 Mal-間隔區-胺基酸單元-PAB，其中，所述胺基酸單元為 Phe-Lys、VC、Glu-Val-Cit、或 GGFG。在一些實施例中，所述間隔區為$(PEG)_m$，m 為 1-5 的整數，優選 2。在一些實施例中，所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$和 VC。在一些實施例中，所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$和 GGFG。

【0277】 在一些實施方式中，所述可裂解接頭包含結構：Mal-間隔區-可裂解肽部分。在一些實施例中，所述可裂解接頭包含結構：Mal-$(PEG)_2$-VC 和 Mal-$(PEG)_2$-GGFG。

【0278】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭包含 Mal-間隔區、可裂解肽部分和第二間隔區。在一些實施例中，所述間隔區包含 PEG 部分（例如 2 個 PEG），所述可裂解肽部分包含胺基酸單元（例如，二肽 VC），所述第二間隔區是自焚碎裂的（例如，PAB）。在一些實施例中，所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$、VC 和 PAB。

【0279】 在一些實施方式中，所述可裂解接頭包含結構：Mal-間隔區-可裂解肽部分-第二間隔區。在一些實施例中，所述可裂解接頭包含結構：Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB。

【0280】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭的 Mal-間隔區與本發明 ADC 中的抗體部分的一個或多個胺基酸殘基偶聯，例如，Mal-間隔區可通過硫醇基團偶聯至抗體，包括偶聯至抗體的一個或多個半胱胺酸的巰基。在一些實施方式中，所述 Mal-間隔區的順丁烯二醯亞胺基與所述抗體的半胱胺酸殘基的巰基反應，從而使 Mal-間隔區與抗體綴合。在一些實施方案中，所述 Mal-間隔區的順丁烯二醯亞胺基可以與所述抗體的恆定區和/或可變區中特定位置處的半胱胺酸殘基的巰基反應，進一步，所述 Mal-間隔區的順丁烯二醯亞胺基可以與所述抗體鉸鏈區的二硫鍵和/或鏈間二硫鍵經還原後釋放出來的游離半胱胺酸殘基偶聯。在一些實施例中，所述 Mal-間隔區的順丁烯二醯亞胺基與所述抗體鉸鏈區的半胱胺酸殘基偶聯，可以將抗體鉸鏈區的鏈間二硫鍵通過化學反應（例如，還原、pH 調節或水解）產生多個游離的半胱胺酸殘基，也可以將抗體恆定區的一個或多個特定位點的胺基酸殘基通過 DNA 重組技術（例如通過以半胱胺酸殘基取代或插入的方式）而產生工程化半胱胺酸殘基。

【0281】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭的第二間隔區與小分子化合物偶聯，所述小分子化合物是艾日布林或其衍生物。在一些實施方式中，所述第二間隔區將可裂解接頭中的可裂解肽

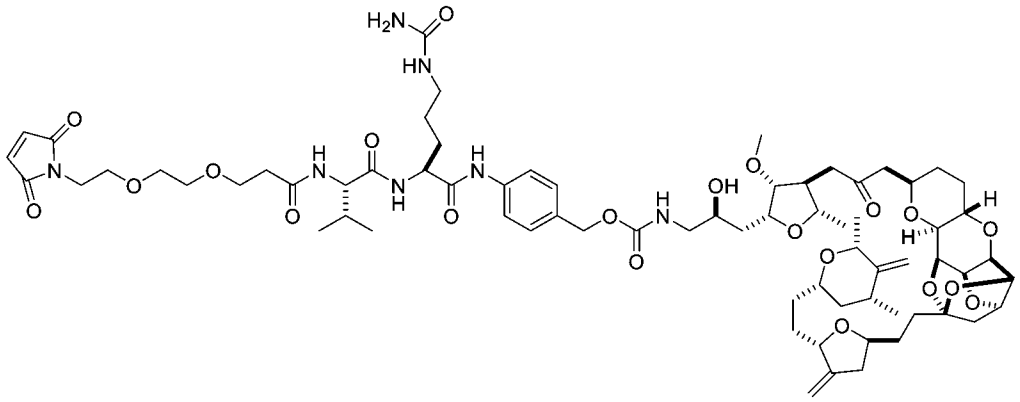
部分偶聯至艾日布林的 C-35 胺，所述第二間隔區是自焚碎裂的（例如，PAB），所述可裂解肽部分包含 VC，自焚碎裂間隔區在可裂解肽部分經酶解後自發進行自焚碎裂，導致艾日布林以天然活性形式從 ADC 中釋放。在一些實施例中，自焚碎裂間隔區是 PAB，將可裂解肽部分 VC 綴合於艾日布林的 C-35 胺，以構建為包含 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin 結構的 ADC。

【0282】 在一些實施方案中，所述可裂解接頭的可裂解部分（例如可裂解多肽）可以直接綴合於所述 ADC 的小分子毒素化合物部分，所述小分子毒素化合物是艾日布林或其衍生物。在一些實施方式中，所述可裂解多肽包括胺基酸單元，所述胺基酸單元包含 GGFG，該四肽通過羧基與艾日布林的 C-35 胺綴合，以構建為包含 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin 結構的 ADC。採用可裂解接頭中的 GGFG 四肽直接與艾日布林綴合的方式，同樣可以保證所述 ADC 的可裂解接頭在靶細胞內經裂解後能夠完整地釋放出具有天然活性形式的艾日布林，使其發揮靶向殺傷腫瘤細胞的作用和/或旁觀者效應。

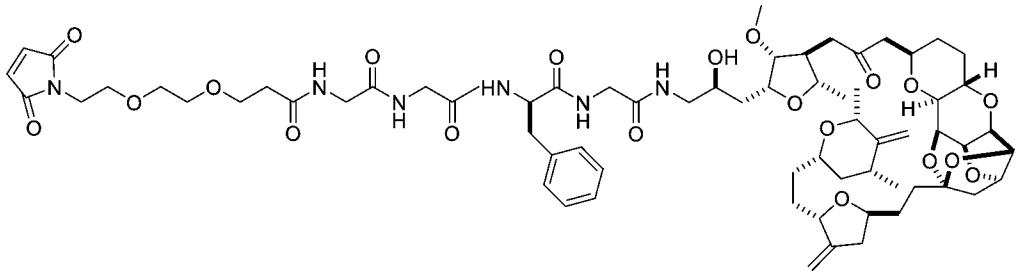
【0283】 在一些實施方案中，本發明的 ADC 結構包括本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體通過可裂解接頭綴合於艾日布林或其衍生物，所述可裂解接頭包含 Mal-間隔區、可裂解肽部分和/或第二間隔區。在一些實施方式中，所述 ADC 結構包含本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體通過可裂解接頭與艾日布林的 C-35 胺綴合，所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB 或 Mal-

$(PEG)_2$-GGFG，所述抗體鉸鏈區的二硫鍵和/或鏈間二硫鍵經還原後釋放出來的游離半胱胺酸殘基與所述可裂解接頭的 Mal 綴合。

【0284】 在一些實施方式中，本發明所述的 ADC 包含如下部分：



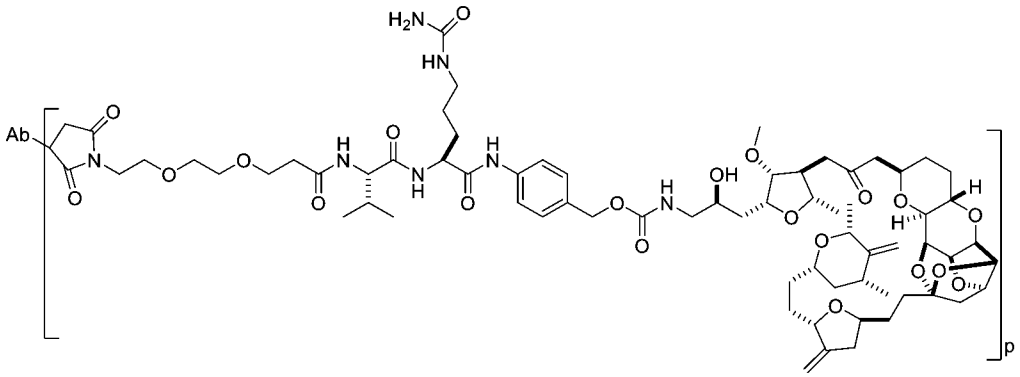
；或



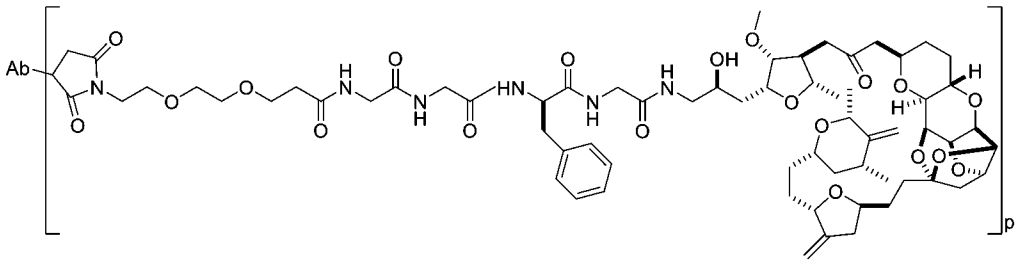
。

【0285】 在一些實施方案中，本發明的 ADC 包括本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體與藥物有效負載（Payload）偶聯，所述藥物有效負載包括 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin 和 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin。在一些實施方式中，所述 ADC 包含本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體通過其半胱胺酸殘基與藥物有效負載的 Mal 綴合，進一步，所述互補性雙特異抗體鉸鏈區的二硫鍵和/或鏈間二硫鍵經還原後釋放出來的游離半胱胺酸殘基與所述藥物有效負載的 Mal 綴合。

【0286】 在一些實施方案中，本發明提供了具有下式的 ADC：



；或



【0287】 其中，Ab 表示本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，p 為 2 至 8。

【0288】 所述式（I）中的 p 在本文中也稱為藥物與抗體比率（Drug-to-Antibody Ratio，簡稱 DAR）或有效負載分子的數量，即抗體所偶聯的小分子化合物的個數，所述 p 為 2 至 8，例如，4 至 8。本發明所述的 ADC 所包含的抗 HER2 互補性雙特異抗體通過可裂解接頭與艾日布林綴合的 DAR 值具有合乎需要的特性，即所述 ADC 不僅具有足夠的殺傷活性，而且具有足夠的穩定性。一般而言，較高的 DAR 值（例如，p>8）可能會因為小分子毒素化合物的強疏水性而使得 ADC 在水相環境中因疏水作用而發生聚集和沉澱，甚至會在體內引發安全性風險；較低的 DAR 值（例如，p<2）可能會導致 ADC 對腫瘤細胞的殺傷活性較低而影響療效。在一些實施方案中，最佳 DAR 值約為 4 至 8。本發明的抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的平均 DAR 值（即平均有效負載分子

數或平均 p）可以利用本領域中已知的常規分析方法（例如，反相 LC-MS 質譜分析和/或 HIC-HPLC）的結果通過計算來獲得。

【0289】 製備本發明所述抗體的方法

【0290】 4.1 多核苷酸、載體和宿主細胞

【0291】 一方面，本發明提供了一種編碼抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的核酸。本發明還包括編碼本文所述胺基酸序列的多核苷酸變異體。

【0292】 對應於本發明所述的胺基酸序列、用作核酸分離的探針或引物或者數據庫提供可查詢的核苷酸序列可以通過胺基酸序列回譯來獲得。聚合酶鏈反應（PCR）程序可以用以分離和擴增編碼本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體的 DNA 序列。界定 DNA 片段組合的所需末端的寡核苷酸用作 5'和 3'引物。寡核苷酸可以另外含有限制內切核酸酶的識別位點，以促進擴增 DNA 片段組合插入表達載體中。PCR 技術參見於 Saiki 等，Science 1988, 239:487-491; Wu 等編著，Recombinant DNA Methodology, 1989 Academic Press, 第 189-196 頁；Innis 等編著，PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, 1990 Academic Press。

【0293】 本發明的核酸分子包括單股和雙股形式 DNA 和 RNA，以及對應的互補序列，包括分離的核酸分子，優選來源於至少一次呈基本上純的形式分離並且數量或濃度能夠通過標準生物化學法鑒別、操作和回收其組分核苷酸序列的 DNA 或 RNA（例

如 Sambrook 等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989 第 2 版，Cold Spring Harbor Laboratory 中所述的方法）。優選地，此類序列包括以不常存在於真核基因中的內部非轉譯序列或內含子中斷的開放閱讀框的形式所提供和/或構建。非轉譯 DNA 的序列可以存在於開放閱讀框的 5'或 3'，其中所述序列不干擾編碼區的操控或表達。

【0294】 本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體通過以下步驟來製備：使用 PCR 誘變或本領域具有通常知識者已知的其它技術對編碼抗 HER2 抗體或其抗原結合片段或抗 HER2 互補性雙特異抗體的 DNA 中的核苷酸進行位點特異性誘變以產生編碼變異體的 DNA，此後在如本文中概述的細胞培養物中表達重組 DNA。此外，抗 HER2 抗體或其抗原結合片段和抗 HER2 互補性雙特異抗體也可以通過使用已建立的技術體外合成來製備。

【0295】 如本領域具有通常知識者所已知的，由於遺傳密碼的簡併，本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段或抗 HER2 互補性雙特異抗體由極其大量的核酸進行編碼，每個部分的核酸都在本發明的範圍內並且可以使用標準技術製成。因此，鑒別了特定的胺基酸序列，本領域具有通常知識者可以通過以不改變本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體胺基酸序列的方式來簡單對其各自的編碼序列進行一個或多個以上密碼子修飾以製備許多不同的核酸。

【0296】 另一方面，本發明還提供了編碼本文的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的核酸的表達載體。

【0297】 可以將編碼本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的核酸構建在合適的載體中，以導入宿主細胞進行目的蛋白的表達。載體組分通常包括但不限於以下一種或多種：訊號序列、複製起點、一種或多種標記基因、增強子元件、啟動子和轉錄終止序列。載體中編碼目標蛋白的核酸與啟動子可操作地連接。

【0298】 如本文所使用的，術語「可操作地連接」是指核酸表達控制序列（例如，啟動子、訊號序列或轉錄調節因子結合位點的陣列）與另一個核酸序列之間的功能性連接，並因此該控制序列控制其他核酸序列的轉錄和/或轉譯。

【0299】 合適的載體包括質體、噬菌體、黏質體、人工染色體如酵母人工染色體（YAC）、細菌人工染色體（BAC）或 P1 衍生的人工染色體（PAC）、噬菌體如 λ 噬菌體或 M13 噬菌體，以及動物病毒等。用作載體的動物病毒種類有反轉錄病毒（包括慢病毒）、腺病毒、腺相關病毒、皰疹病毒（如單純皰疹病毒）、痘病毒、桿狀病毒、乳頭瘤病毒、乳頭多瘤空泡病毒（如 SV40）。載體可含有多種控制表達的元件，包括啟動子序列、轉錄起始序列、增強子序列、選擇元件及報告基因。另外，載體還可含有複製起始位點。載體還可包括協助其進入細胞的成分，包括但不限

於病毒顆粒、脂質體或蛋白外殼。

【0300】 另一方面，本發明還提供了包含編碼本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的核酸或表達載體的宿主細胞。

【0301】 該細胞可以是真核細胞，例如，哺乳動物宿主細胞，包括但不限於，SV40 轉化的猴腎細胞 CV1 系（COS-7, ATCC, CRL-1651）、人胚胎腎細胞系（293 或懸浮培養的 293 細胞亞株，Graham 等, J Gen Virol 1977, 36:59-74）、幼地鼠腎細胞（BHK-21，ATCC, CCL-10）、中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR（CHO, Urlaub 等, Proc Natl Acad Sci USA 1980, 77:4216-4220）、小鼠睾丸支持細胞（TM4, Mather, Biol Reprod 1980, 23:243-251）、猴腎細胞（CV1, ATCC, CCL-70）、非洲綠猴腎細胞（VERO-76, ATCC, CRL-1587）、人宮頸癌細胞（HELA, ATCC, CCL-2）、犬腎細胞（MDCK, ATCC, CCL-34）、布法羅大鼠肝細胞（BRL 3A，ATCC, CRL-1442）、人肺細胞（W138, ATCC, CCL-75）、人肝癌細胞系（HepG2, ATCC, HB-8065）、小鼠乳腺瘤（MMT060562, ATCC, CCL-51）、TRI 細胞（Mather 等，Ann NY Acad Sci 1982, 383:44-68）、MRC5 細胞、或 FS4 細胞。

【0302】 4.2 本發明的抗 HER2 抗體的篩選

【0303】 本發明提供的抗 HER2 抗體可以是鼠源抗體，也可以是嵌合抗體、人源化抗體或全人源抗體。產生單株抗體的方法是本領域已知的，任何一種已知的方法（例如，雜交瘤技術、噬

菌體展示技術、單淋巴細胞基因選殖技術等）均可用於本發明中，以製備特異性結合 HER2 的單株抗體。

【0304】 在一些實施方式中，可選擇 HER2 胺基酸序列中任意片段的多肽（優選 HER2 胞外區）作為目的抗原免疫小鼠，並從小鼠成熟 B 細胞中擴增獲得抗體可變區基因，通過噬菌體展示技術將小鼠抗體可變區展示在噬菌體表面，構建噬菌體展示文庫，並通過特定靶分子（例如，用於免疫小鼠的目的抗原）進行淘選，檢測噬菌體表面所展示的抗體可變區與所述靶抗原的相互作用，通過體外選擇的方法篩選並擴增抗體可變區文庫，所述體外選擇類似於天然選擇。

【0305】 在一些實施方案中，本發明通過構建噬菌體展示文庫並針對目的抗原進行淘選（Panning），從抗體文庫中篩選出識別目的抗原的抗體。可利用多種本領域已知的噬菌體展示方法來產生本發明的抗體，例如，US5223409、US5622699 和 US6068829 公開了用於製備噬菌體文庫的方法。也可根據「Antibody Phage Display: Methods and Protocols（O'Brien 和 Aitken 編輯）」中所描述的方法來構建噬菌體展示文庫。在一些實施方式中，可以將編碼抗體可變區的核酸插入至噬菌體外殼蛋白基因中，使得噬菌體將該抗體可變區展示在其表面，同時，在噬菌體內部含有編碼該抗體可變區的核酸，從而實現抗體可變區表型和基因型之間的聯繫。

【0306】 關於抗體（或單鏈抗體）的篩選，在噬菌體展示中，

抗體（或單鏈抗體）的 VH 和/或 VL 區的較大文庫可在絲狀噬菌體顆粒的表面上表達，由此使其配對形成結合域。可根據與目的抗原識別和結合及其所展示的結合域，從文庫中篩選出噬菌體。

【0307】 在一些實施方式中，所述淘選可以通過噬菌體感染宿主細菌並在所述宿主中繁殖擴增來實現。由宿主細菌分泌的表面展示有單鏈抗體片段的噬菌體經收集後，可按需要進行多輪次的淘選直至得到能夠選擇性或特異性結合靶抗原的噬菌體，最後通過對噬菌體基因組中的抗體基因進行定序來獲得抗體可變區的胺基酸序列（Arap 等，Science 1998, 279:377-380; Smith 等，Science 1985, 228:1315-1317）。

【0308】 在特定的實施方式中，本發明利用 HER2 胞外區重組蛋白作為目的抗原免疫小鼠，從經免疫的小鼠脾臟組織中得到抗體重鏈可變區族和輕鏈可變區族基因片段，基於此製得 scFv 片段，並連接在噬菌體表面結構蛋白基因 III 上，利用共表達方式，使之參與噬菌體組裝並展示在噬菌體表面，由此構建獲得噬菌體展示文庫。利用噬菌體展示文庫，針對特定靶抗原（例如，用於免疫小鼠的抗原），通過多輪吸附-洗脫-擴增的重複過程（淘選），可富集能特異性結合靶抗原的噬菌體，再通過基因定序技術得到相應的 DNA 序列訊息，進而推斷抗體可變區的胺基酸序列。

【0309】 製備方法

【0310】 5.1 抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的製備方法

【0311】 本發明提供了使用所述宿主細胞製備本發明所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的方法。

【0312】 所述方法包括將編碼本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體的核酸或表達載體轉染到宿主細胞中，並在培養基中培養宿主細胞一段時間以表達本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體。不受限制地，商業上可獲得的培養基可以用作細胞培養基。

【0313】 優選地，表達的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體可分泌到培養宿主細胞生長的培養基中。使用常規蛋白質純化的方法從培養基中回收抗體，例如通過離心或超濾除去雜質，或通過親和層析法純化所得物；還可以使用其他純化技術，例如陰離子或陽離子交換層析法、疏水相互作用層析法和羥基磷灰石層析法。

【0314】 5.2 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的製備方法

【0315】 本發明的 ADC 可通過本領域已知的任何方法製備得到，所述方法包括但不限於：（1）抗體的親核基團或親電子基團與可裂解接頭反應，經由共價鍵形成抗體-可裂解接頭中間產物（Ab-L），再與小分子毒素化合物（D）的反應，所述中間產物 Ab-L 在與小分子毒素化合物反應之前可以經由純化步驟，也可以不經由純化步驟；（2）小分子毒素化合物的親核基團或親電子基

團與可裂解接頭反應，經由共價鍵形成小分子毒素化合物-可裂解接頭中間產物（D-L），再與抗體的親核基團或親電子基團的反應，所述中間產物 D-L 在與抗體反應之前可以經由純化步驟，也可以不經由純化步驟；或（3）可以將抗體、可裂解接頭和小分子毒素化合物混合反應，使得抗體與可裂解接頭之間以及可裂解接頭與小分子毒素化合物之間同時形成共價鍵，製備為本發明的 ADC。在本領域中已知製備 ADC 的方法的幾個具體實例，如 US8624003（一鍋法）、US8163888（一步法）和 US5208020（兩步法）所描述的。

【0316】 在一些實施方案中，所述抗體在進行綴合反應前置於還原條件，以產生一個或多個游離的半胱胺酸殘基。在一些實施方式中，使用還原劑（例如，二硫蘇糖醇[DDT]、2-巰基乙醇或三(2-羧乙基)膦[TCEP]）與抗體作用還原抗體鉸鏈區的鏈間二硫鍵，以產生部分或完全還原的具有游離巰基的抗體。所述還原劑優先還原抗體鉸鏈區的鏈間二硫鍵，而抗體的鏈內二硫鍵保持完整。在一些實施例中，在含有螯合劑的緩衝液中，使用還原劑 TCEP 與抗體反應，可得到部分或完全還原的具有游離巰基的抗體。所述螯合劑包括但不限於乙二胺四乙酸（EDTA）、二亞乙基三胺五乙酸（DTPA），所述緩衝液包括但不限於組胺酸-鹽酸、磷酸鈉、硼酸鈉、乙酸鈉溶液。

【0317】 在一些實施方案中，上述得到的部分或完全還原的具有游離巰基的抗體可以與可裂解接頭（L）或小分子毒素化合物

-可裂解接頭中間產物（D-L）的反應官能團（例如，順丁烯二醯亞胺基）反應形成共價鍵（例如，硫醚鍵），以得到抗體-可裂解接頭中間產物（Ab-L）或 ADC。在本文中，所述的小分子毒素化合物-可裂解接頭中間產物（D-L）與所述的藥物有效負載（Payload）互換使用。

【0318】 上述方法製備得到的 ADC 的純化方法可以是本領域中已知的用於純化蛋白質的任何生物化學方法或其任何方法組合，包括但不限於親和層析法、離子交換層析法、混合模式層析法（例如，陶瓷羥基磷灰石層析）、疏水作用層析法、空間排阻層析法、滲析法、過濾法、選擇性沉澱法或其任何組合。

【0319】 藥物組合物

【0320】 本發明提供了藥物組合物，該組合物包含本發明所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC，以及藥學上可接受的載體。

【0321】 所述藥物組合物可以包含任何種類的藥學上可接受的載體。可以使用的載體包括賦形劑、表面活性劑、增稠劑或乳化劑、固體黏合劑、分散或懸浮助劑、增溶劑、著色劑、調味劑、包衣劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、防腐劑、等滲劑或其組合。例如，以下著作教導了選擇和使用合適的載體：Gennaro 編著，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 2003 第 20 版（Lippincott Williams & Wilkins），以引用的方式將其公開內容併入本文。

【0322】 優選地，藥物組合物適合於靜脈內、肌內、皮下、腸胃外、脊柱或表皮給藥。如本發明所使用的「腸胃外給藥」是指非腸內和局部的給藥方式，包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、包膜下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外和胸骨內注射和輸注。或者，本發明的抗體還可以通過非腸胃外途徑（例如，局部、表皮或黏膜給予途徑）給藥，例如，鼻內、口服、陰道、直腸、舌下或局部給藥。鑒於不同的給藥途徑，可以將活性成分包被在材料中以保護其免受酸/鹼和可能使其失活的其它自然條件的作用。

【0323】 藥物組合物可以是無菌水性溶液或分散劑。它們也能夠形成微乳液、脂質體、或其它適合於高藥物濃度的有序結構組合形式。

【0324】 可以與載體材料組合以形成單一劑型的活性成分的量是依據受試者和特定的給藥方式所確定的，並且通常也是能夠產生治療效果的組合物的量。通常，與藥學上可接受的載體形成的組合物包含約 0.01%至約 99%的活性成分，優選約 0.1%至約 70%、最優選約 1%至約 30%的活性成分。

【0325】 調整劑量方案以提供最佳的預期應答（例如治療應答）。例如，可以單次給藥，可以分數次給藥，或者可以根據治療情況按比例減少或增加劑量。以劑量單位形式配製腸胃外給藥的組合物是特別有利的，使給藥方便和給藥劑量均勻。如本發明

所使用的，劑量單位形式是指物理上離散的單位，其適合作為治療受試者的單位劑量；每個單位劑量包含預定量的活性成分，所述活性成分的預定量是通過計算活性成分與所需的藥物載體一起施用產生預期治療效果而得到的。另外，本發明的抗 HER2 抗體、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC 也可以作為緩釋製劑給藥，這樣可減少給藥頻率。

【0326】 本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC，或包含抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的組合物給藥劑量的範圍可為約 0.0001 mg/kg 至 100 mg/kg 體重，通常為 0.001 mg/kg 至 50 mg/kg 體重。

【0327】 本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的「治療有效劑量」優選可使得疾病症狀嚴重性降低、疾病症狀無進展期的頻率和持續時間增加、或預防由疾病困擾所造成的機體損傷或失能。例如，相對於未治療的受試者，荷瘤受試者的「治療有效劑量」優選抑制腫瘤生長至少約 20%、更優選至少約 40%、甚至更優選至少約 60%、還可以更優選至少約 80%。治療性抗體或 ADC 的治療有效量可以減少腫瘤的大小、或改善受試者的症狀，所述受試者通常是人或其它哺乳動物。「治療有效劑量」還可以根據各種因素而不同地確定，所述的各種因素包括但不限於配製方法、給藥方法、年齡、身體、體重、患者的性別或病理狀況、飲食、給

藥時間、給藥間隔、給藥途徑、排泄率和反應敏感性。

【0328】 藥物組合物可以選擇控釋製劑，包括植入物、透皮貼劑和微囊化的遞送系統。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。參見例如，Robinson 編著, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, 1978（Marcel Dekker）。

【0329】 可以通過如下的醫療裝置來傳輸治療性藥物組合物，所述醫療裝置選自：(1)無針皮下注射裝置(例如，US5399163、US5383851、US5312335、US5064413、US4941880、US4790824 和 US4596556）；（2）微型輸注泵（US4487603）；（3）透皮裝置（US4486194）；（4）輸注設備（US4447233 和 US4447224）；以及（5）滲透裝置（US4439196 和 US4475196）；以引用的方式將其公開內容併入本文。

【0330】 在某些實施方案中，可以配製本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或抗 HER2 互補性雙特異 ADC 以確保在體內的生物分布。例如，為了確保本發明的治療性抗體或 ADC 穿過血腦屏障，可以將其配製成脂質體，所述脂質體可以另外包含靶向部分，以增強向特定細胞或器官的選擇性遞送。參見例如，US4522811、US5374548、US5416016 和 US5399331; Ranade, J Clin Pharmacol 1989, 29:685-694; Umezawa 等, Biochem Biophys Res Commun 1988, 153:1038-1044; Bloeman 等, FEBS Lett 1995, 357:140-144; Owais 等, Antimicrob

Agents Chemother 1995, 39:180-184; Briscoe 等, Am J Physiol 1995, 268:L374-380; Schreier 等, J Biol Chem 1994, 269:9090-9098; Keinanen 和 Laukkanen, FEBS Lett 1994, 346:123-126; 以及 Killion 和 Fidler, Immunomethods 1994, 4:273-279。

【0331】 藥盒

【0332】 本發明提供了一種藥盒，其包含有效量的本發明的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、或藥物組合物，以及任選的至少一種另外的腫瘤治療劑（即，所述藥盒可包含或不含至少一種另外的腫瘤治療劑）。優選地，所述腫瘤治療劑可包括但不限於 ErbB2/HER2 的另一種拮抗劑；EGFR 拮抗劑、HER3 拮抗劑；MET 拮抗劑，MET 的小分子抑制劑（例如 Capmatinib）；IGF1R 拮抗劑（例如，抗 IGF1R 抗體）；B-Raf 抑制劑（例如，維羅非尼、索拉非尼、GDC-0879、PLX-4720）；PDGFR-α 抑制劑（例如，抗 PDGFR-α 抗體）；PDGFR-β 抑制劑（例如，抗 PDGFR-β 抗體或小分子激酶抑制劑[例如，甲磺酸伊馬替尼或蘋果酸舒尼替尼]）；PDGF 配體抑制劑（例如，抗 PDGF-A 抗體、抗 PDGF-B 抗體、抗 PDGF-C 抗體或抗 PDGF-D 抗體、適體、siRNA 等）；VEGF 拮抗劑（例如，VEGF-Trap，比如阿柏西普）；抗 VEGF 抗體（例如，貝伐單抗）；VEGF 受體激酶抑制劑（例如，舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼）；DLL4 拮抗劑（例如，REGN421）；Ang2 拮抗劑（例如，WO2011014469 公開的抗 Ang2 抗體，比如 H1H685P）；

FOLH1 拮抗劑（例如，抗 FOLH1 抗體）；STEAP1 或 STEAP2 拮抗劑；TMPRSS2 拮抗劑；MSLN 拮抗劑；MUC16 拮抗劑；CLEC12A 拮抗劑；PD-1 或 PD-L1 阻斷劑（例如，Pembrolizumab 或 Nivolumab）；激素受體調節劑（例如，雌激素受體調節劑[比如他莫昔芬]；雄性激素受體調節劑）；芳香酶抑制劑（例如，來曲唑、阿那曲唑、依西美坦）；激酶抑制劑（例如，酪胺酸激酶抑制劑[比如拉帕替尼]）；細胞因子促效劑；細胞因子抑制劑（包括小分子細胞因子抑制劑和與細胞因子諸如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18 或其各自的受體結合的抗體）；化學治療劑（包括但不限於微管破壞物、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、DNA 嵌入劑、烷化劑）等。

【0333】 在一些實施方案中，所述 ErbB2/HER2 的另一種拮抗劑包括抗 HER2 單株抗體（例如，Trastuzumab、Pertuzumab）和/或 ADC（例如，T-DM1、DS-8201），或抗 ErbB2/HER2 小分子抑制劑（例如，酪胺酸激酶抑制劑類的拉帕替尼、吡咯替尼和奈拉替尼等）；所述 EGFR 拮抗劑包括抗 EGFR 抗體（例如，西妥昔單抗、帕尼單抗）、抗 EGFR 小分子抑制劑（例如，Gefitinib、Erlotinib）、抗 EGFRvIII 拮抗劑（例如，抗 EGFRvIII 抗體）；所述 HER3 拮抗劑包括但不限於抗 HER3 抗體(例如，Patritumab)；所述 MET 拮抗劑包括但不限於抗 MET 抗體（例如，奧那妥珠單抗、依瑪妥珠單抗和 H4H14639D）。

【0334】 治療表達 HER2 的癌症的方法和用途

【0335】 一方面，本發明涉及一種治療表達 HER2 的癌症的方法，所述方法包括向有需要的受試者施用有效量的本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、或發明藥物組合物或藥盒。或者，本發明涉及上述抗體、ADC、藥物組合物或藥盒在用於製備對表達 HER2 的癌症進行治療的藥物中的用途。或者，本申請涉及用於對表達 HER2 的癌症進行治療的上述抗體、ADC、藥物組合物或藥盒。

【0336】 所述癌症包括但不限於乳腺癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、胃癌、食管癌、肺癌、頭頸癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、膽管癌、腎癌、膀胱癌、甲狀腺癌、前列腺癌、子宮內膜癌，所述癌症還包括各階段的癌症，例如早期癌症、非轉移性癌症、原發性癌症、晚期癌症、局部晚期癌症、轉移性癌症或緩解中的癌症。所述癌症可以是 HER2 過表達或低表達的。所述的受試者可為人、非人靈長類動物或其它哺乳動物如狗、小鼠、大鼠。

【0337】 如本領域已知的，表達 HER2 的癌症可以通過癌細胞表面的 HER2 表達量（即通過「HER2 狀態」）來表徵。HER2 的表達量可通過免疫組織化學法（IHC）、螢光原位雜交法（FISH）等方法進行評估。在一些實施方案中，所述癌症包括 HER2 過表達的癌症（例如，IHC 3^+、或 IHC 2^+/FISH$^+$）、和/或 HER2 低表達的癌症（IHC 2^+/FISH$^-$、或 IHC 1^+）。

【0338】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 或其藥物組合物對 HER2 過表達的腫瘤/癌症和/或 HER2 低表達

的腫瘤/癌症均具有殺傷作用。

【0339】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體或其藥物組合物對 HER2 過表達的腫瘤細胞的生長或增殖具有抑制活性。

【0340】 在一些實施方案中，向有需要的受試者施用有效量的本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、藥物組合物、或藥盒可以縮小所述受試者腫瘤體積、抑制腫瘤生長、延長受試者的無病生存期或無進展生存期、增加受試者的總生存期、減少腫瘤轉移、或改善受試者生活質量。

【0341】 另一方面，本發明還涉及一種治療對現有 HER2 靶向治療劑產生耐藥性或復發的癌症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、藥物組合物、或藥盒。或者，本發明涉及所述抗體、ADC、藥物組合物、或藥盒在用於製備對 HER2 靶向治療劑產生耐藥性或復發的癌症進行治療的藥物中的用途。

【0342】 在一些實施方案中，所述患者對一種或多種現有的 HER2 靶向治療劑不響應或響應較差，所述 HER2 靶向治療劑包括 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1、DS-8201。所述不響應表現為患者的腫瘤生長、腫瘤體積增加、腫瘤轉移形成或轉移數目增加，不響應還可以是腫瘤轉移發展或疾病進展時間縮短。所述響應較差是指患者在經歷 HER2 靶向治療劑的標準療法過程中或之後的短時間內其腫瘤生長或轉移。

【0343】 再一方面，本發明還涉及一種治療對不適合接受現有 HER2 靶向療法或難治療、或在接受現有 HER2 靶向療法後產生耐藥性或復發的患者的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、藥物組合物、或藥盒。或者，本發明涉及所述抗體、ADC、藥物組合物、或藥盒在用於製備對不適合接受現有 HER2 靶向療法或難治療、或在接受現有 HER2 靶向療法後產生耐藥性或復發的患者進行治療的藥物中的用途。所述的 HER2 靶向療法包括使用 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1、或 DS-8201 進行治療。

【0344】 在一些實施方案中，當患者對現有的 HER2 靶向療法已出現疾病進展時，本發明所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、藥物組合物、或藥盒可用於治療進展性癌症。

【0345】 再一方面，本發明的抗 HER2 互補性雙特異抗體、抗 HER2 互補性雙特異 ADC、藥物組合物、或藥盒可單獨使用，也可與本領域已知的其它類型的癌症療法，例如，外科手術、化學療法、放射療法、基因療法、免疫療法、光動力療法、射頻消融等組合施用。

【0346】 檢測用途

【0347】 本發明還涉及所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段或抗 HER2 互補性雙特異抗體用於檢測和/或測量樣品中的 HER2

或表達 HER2 的腫瘤細胞的用途，以及用於篩選對本發明的抗 HER2 互補性雙特異 ADC 治療有響應的癌症患者的用途。或者，本申請涉及一種檢測和/或測量樣品中的 HER2 或表達 HER2 的腫瘤細胞的方法，以及篩選對上述 ADC 治療有響應的癌症患者的方法，包括將所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體與所述樣品或分離自所述患者的生物樣本進行孵育，檢測所述抗體是否結合至所述樣品或生物樣本。或者，本申請涉及用於檢測和/或測量樣品中的 HER2 或表達 HER2 的腫瘤細胞、或篩選對上述 ADC 治療有響應的癌症患者的上述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體。

【0348】 在一些實施方案中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或抗 HER2 互補性雙特異抗體可以用於診斷 HER2 異常表達（例如，過表達、表達不足或表達缺乏）的病症或疾病，以利於確定治療方案。例如，可以將所述抗體與可檢測標記物或報告分子偶聯標記，並將所標記的抗體與從患者處獲得的樣品接觸以診斷測定 HER2 表達情況。所述可檢測標記物或報告分子可以是放射性同位素，例如 3H、14C、32P、35S、或 125I；螢光材料，例如，傘形酮、螢光素、羅丹明、異硫氰酸螢光素、二氯三嗪胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白；化學發光材料，例如魯米諾；生物發光材料，例如，螢光素酶、螢光素或水母發光蛋白；或酶，例如，鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、乙醯膽鹼酯酶、辣根過氧化物酶或螢光素酶。可以用於檢測或測量樣品中的 HER2 的具體示

例性測定法包括酶聯免疫吸附測定法（ELISA）、放射免疫測定法（RIA）、免疫 PET（例如，89Zr、64Cu 等）和螢光活化細胞流式分析法（FACS）。

【0349】 通過以下的實施例進一步闡釋了本發明，其不應被解釋為進一步限制。本發明全文中引用的所有圖式和所有參考文獻、專利和專利申請的內容以引用的方式明確地併入本文。除非另有說明，以下的實施例中涉及的材料、試劑和裝置為可商購的。

【0350】 實施例

【0351】 實施例 1. 抗 HER2 免疫文庫的構建以及抗體的篩選

【0352】 1.1 抗 HER2 免疫文庫的構建

【0353】 利用人 HER2 胞外區重組蛋白（序列源自 NP_004439.2 的第 23-652 位）免疫 2 隻 BALB/c 小鼠。小鼠經過 3 次免疫後，採血並利用 ELISA 檢測免疫效價，結果顯示免疫效價均達到 1:1,000,000 以上（數據未顯示）。對小鼠進行加強免疫，3 天後於無菌條件下摘取小鼠脾臟，並製備小鼠脾臟單細胞懸浮液。利用 Animal Total RNA Isolation Kit（FuGene）將收集的小鼠脾臟細胞裂解後進行 RNA 提取；以提取的 RNA 為模板，利用反轉錄試劑盒（PrimeScript™ II First Strand cDNA Synthesis Kit, Takara）進行反轉錄反應而獲得 cDNA；隨後以 cDNA 為模板，利用特異引物通過 PCR 方法分別擴增獲得全套小鼠抗體重鏈可變區族和輕鏈可變區族的基因片段，再通過重疊 PCR（SOE-PCR）將輕、重鏈可變區基因片段各自拼接擴增而得到單鏈抗體可變區

基因片段（scFv），將 scFv 序列通過酶切連接至噬菌體展示載體中，然後將連接產物電轉至 TG1 感受態細胞（competent cell）中，菌液經過輔助噬菌體 M13KO7 侵染後獲得 2 個噬菌體展示文庫。

【0354】 1.2 抗 HER2 抗體的篩選與序列分析

【0355】 以 HER2 胞外區重組蛋白為靶抗原分別對本實施例第 1.1 項所述的 2 個噬菌體展示文庫進行淘選，經過 3~5 輪的「吸附-洗脫-擴增」淘選，再通過單株 ELISA 篩選和 PCR 酶切實驗驗證，以及對候選株進行定序分析，最終獲得 15 個序列特異的抗 HER2 鼠源單株抗體。

【0356】 1.3 抗 HER2 嵌合抗體的製備

【0357】 將上述篩選獲得的 15 個鼠源抗體的輕、重鏈基因分別與線性化的表達載體 pcDNA3.1 進行同源重組（重鏈可變區[VH]與含人源 IgG1 恆定區的 pcDNA3.1 載體連接，輕鏈可變區[VL]與含人源 CK 恆定區的 pcDNA3.1 載體連接），通過菌落 PCR 檢測以及 DNA 定序分析獲得序列正確的嵌合抗體表達載體。利用常規方法提取並純化獲得嵌合抗體表達載體，然後將 15 組含輕、重鏈基因片段的嵌合抗體表達載體分別瞬轉到 ExpiCHO-S 細胞（Thermo）中，通過無血清培養進行嵌合抗體的表達，利用 AKTA Pure 系統進行 Protein A 親和層析純化獲得抗 HER2 嵌合抗體蛋白。

【0358】 1.4 抗 HER2 嵌合抗體與 ErbB/HER 家族成員的結合活性檢測

【0359】 利用 ELISA 方法檢測抗 HER2 嵌合抗體與人源 ErbB/HER 家族成員的結合活性。具體方法如下：用 PBS 稀釋 HER2 胞外區重組蛋白以及人源 ErbB/HER 家族其它成員（EGFR、HER3 和 HER4）的胞外區重組蛋白，然後以 100 μL/孔加入到 96 孔 ELISA 盤中，4℃孵育過夜。PBS 洗盤後每孔加入 200 μL 封閉液（含有 1% BSA 的 PBST [PBS+0.1% Tween-20]），室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後以每孔 100 μL 加入梯度稀釋於封閉液中的待測抗體（包括抗 HER2 嵌合抗體和對照抗體 Trastuzumab、Cetuximab 或 Patritumab），室溫靜置孵育 2 小時。PBST 洗盤後以每孔 100 μL 加入 1:10,000 稀釋於封閉液中的抗-人 IgG (H+L)-HRP 抗體（Jackson Immuno），室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後每孔加入 100 μL TMB 顯色液，室溫避光孵育 3-10 分鐘；然後每孔加入 50 μL 終止液（2 M HCl），通過多功能微量盤分析儀（Varioskan，Thermo）讀取 OD450 值。利用 GraphPad Prism 9 軟體對原始數據進行分析，結果如圖 1 所示，mAb2117、mAb2126、mAb2128、mAb2133、mAb2138、mAb2164、mAb2170 與 HER2 結合活性較強且與人源 ErbB/HER 家族其它成員無交叉結合反應。

【0360】 1.5 抗 HER2 嵌合抗體與表達 HER2 的腫瘤細胞的結合活性檢測

【0361】 利用流式細胞術檢測抗 HER2 嵌合抗體與 NCI-N87 細胞的結合活性。具體方法如下：收集 NCI-N87 細胞，用預冷的 FACS 緩衝液（PBS+1% BSA）清洗一次後將細胞重懸至 6~10×10^6

細胞/mL，並以 50 μL/孔加入至 96 孔 U 型盤中，隨後加入 50 μL/孔梯度稀釋的待測嵌合抗體或陽性對照抗體 Trastuzumab（以 FACS 緩衝液為陰性空白對照），於冰上靜置孵育 60 分鐘。加入預冷的 FACS 緩衝液清洗細胞兩次後以每孔 100 μL 加入 1:1,000 稀釋於 FACS 緩衝液中的抗-人 IgG (H+L)-AF488 抗體（Jackson Immuno），於冰上避光孵育 40 分鐘。加入預冷的 FACS 緩衝液清洗細胞兩次後每孔加入 100 μL 預冷的 FACS 緩衝液重懸細胞，隨後通過流式細胞儀（NovoCyte 3005，Agilent）檢測。結果如圖 2 所示，mAb2117、mAb2126、mAb2164、mAb2170 抗體與 NCI-N87 細胞的結合活性較強。

【0362】 1.6 抗 HER2 嵌合抗體的抗原結合表位分析

【0363】 根據人源與鼠源 HER2 胞外區亞結構域的結構，將人、鼠 HER2 不同亞結構域的基因序列進行重組拼接，同源重組連接至 pcDNA3.1 載體以構建人-鼠嵌合的 HER2 胞外區重組蛋白表達質體（圖 3A），瞬轉表達獲得人-鼠嵌合的 HER2 胞外區重組蛋白上清（各重組蛋白的 C 端均帶有 6×His 標簽）。以所述人-鼠嵌合重組蛋白為抗原，通過 ELISA 法檢測嵌合抗體在 HER2 胞外區內的結合表位。具體方法如下：將待測嵌合抗體分別用 PBS 稀釋後，以 100 μL/孔加入到 96 孔 ELISA 盤中，4℃孵育過夜。PBS 洗盤後每孔加入 200 μL 封閉液（含有 1% BSA 的 PBST），室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後每孔加入 100 μL 以 1:200 稀釋於封閉液中的人 HER2、小鼠 HER2、或人-鼠嵌合 HER2 重組

蛋白，包括 HER2(D1)，HER2(D1-2)，HER2(D1-3)，HER2(D2)，HER2(D3)、HER2(D4)，其中括號內的後綴表示 HER2 嵌合抗原中的一個或數個胞外區亞結構域的人源序列被相應的鼠源序列所置換，例如 D1 表示胞外區亞結構域 1 被鼠源序列所置換。室溫靜置孵育 2 小時後，PBST 洗盤並每孔加入 100 μL 以 1:10,000 稀釋於封閉液中的抗-6×His-HRP 抗體（Proteintech），室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後每孔加入 100 μL TMB 顯色液，室溫避光孵育 3-10 分鐘後每孔加入 50 μL 終止液（2M HCl），然後利用多功能微量盤分析儀（Varioskan，Thermo）讀取 OD450 值。利用 GraphPad Prism 9 軟體對原始數據進行分析。檢測結果如圖 3B 所示，mAb2117 的識別表位位於 HER2 胞外區的 D3，mAb2126、mAb2164 和 mAb2170 的識別表位位於 HER2 胞外區的 D1，mAb2128 的識別表位位於 HER2 胞外區的 D4。

【0364】 1.7 抗 HER2 嵌合抗體的抗原結合競爭性分析

【0365】 為了進一步驗證各嵌合抗體與 HER2 結合的表位是否有重疊或交叉，通過競爭 ELISA 法檢測各嵌合抗體間的抗原結合競爭活性。具體方法如下：用 PBS 稀釋 HER2 胞外區重組蛋白，並以 100 μL/孔加入到 96 孔 ELISA 盤中，4℃孵育過夜。PBS 洗盤後每孔加入 200 μL 封閉液（含有 1% BSA 的 PBST），室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後以 50 μL/孔加入梯度稀釋於封閉液中的各待測嵌合抗體或對照抗體 Trastuzumab（起始濃度為 50 μg/mL，3 倍梯度稀釋，共 7 個濃度梯度），室溫靜置孵育 1 小時

後每孔加入 50 μL 經生物素標記的各嵌合抗體（終濃度均為 0.5 μg/mL），繼續室溫靜置孵育 1 小時。PBST 洗盤後以每孔 100 μL 加入 1:10,000 稀釋於封閉液中的 HRP-Streptavidin（Jackson Immuno），室溫孵育 1 小時。PBST 洗盤後每孔加入 100 μL TMB 顯色液，室溫避光孵育 3-10 分鐘後每孔加入 50 μL 終止液（2 M HCl），然後利用多功能微量盤分析儀（Varioskan，Thermo）讀取 OD450 值。檢測結果顯示，mAb2164 與 mAb2170 完全競爭結合 HER2 胞外區重組蛋白（圖 4A），mAb2164 與 mAb2117、mAb2126 部分競爭結合 HER2 胞外區重組蛋白，mAb2164 與 Trastuzumab 不競爭結合 HER2 胞外區重組蛋白（圖 4A）；mAb2164 與 mAb2128 不競爭結合 HER2 胞外區重組蛋白，mAb2117 與 mAb2126、mAb2128 不競爭結合 HER2 胞外區重組蛋白（圖 4B）。

【0366】 1.8 抗 HER2 嵌合抗體的抗原結合動力學分析

【0367】 利用分子相互作用儀（ForteBio，型號 R8）檢測各嵌合抗體與 HER2 胞外區重組蛋白的結合動力學。具體方法如下：用 PBS 將待測嵌合抗體 mAb2117、mAb2126、mAb2128、mAb2164、mAb2170 稀釋至 5 μg/mL，並分別以 200 μL 每孔加入 96 孔黑壁盤內；然後用 PBS 將 HER2 胞外區重組蛋白稀釋至 200 nM，並作 1:2 梯度稀釋後以 200 μL 每孔加入 96 孔黑壁盤內。將含有待測樣品的 96 孔黑壁盤和 Protein A 檢測探針放置於檢測儀中，設置程序使 Protein A 探針捕獲抗體，隨後進行與抗原的結合與解離檢測；每一次結合與解離循環完畢後將探針浸沒於 10 mM 甘胺酸

緩衝液（pH 1.5）中使探針再生，然後再開始下一循環檢測。待檢測完畢後使用分析軟體對相應抗體與抗原之間的結合常數和解離常數進行擬合計算，並計算得到親和力常數（K_D）數值。結果如表 4 所示，嵌合抗體 mAb2117、mAb2126、mAb2128、mAb2164、mAb2170 與 HER2 胞外區重組蛋白的結合親和力常數（K_D）值均約為 10^{-9} M。

【0368】 表 4. 嵌合抗體與 HER2 胞外區重組蛋白的結合動力學分析結果

抗體名稱	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
mAb2117	4.278×10^{-9}	3.877×10^{5}	1.658×10^{-3}	0.9557
mAb2126	1.437×10^{-9}	6.731×10^{4}	9.671×10^{-5}	0.9983
mAb2128	3.440×10^{-9}	2.759×10^{5}	9.491×10^{-4}	0.9432
mAb2164	3.066×10^{-9}	9.872×10^{4}	3.026×10^{-4}	0.9974
mAb2170	2.349×10^{-9}	1.122×10^{5}	2.636×10^{-4}	0.9965

Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0369】 1.9 抗 HER2 嵌合抗體對 HER2 中 Y1248 位點磷酸化的作用

【0370】 已有發表的研究結果顯示 Trastuzumab 能夠誘導心肌細胞中 HER2 胞內結構域的 Y1248 位點發生磷酸化並由此引發一系列的訊號轉導級聯反應，最終導致心肌細胞的穩態遭到破壞（Mohan 等，Molecular Cancer Therapeutics 2016, 15:1321-1331），這一機制可能是 Trastuzumab 導致心臟毒性的原因之一，因此本實施例通過檢測抗 HER2 抗體能否誘導 SKBR-3 細胞的 HER2-Y1248 位點磷酸化來評估其是否具有類似 Trastuzumab 的心臟毒

性。具體方法如下：收集 SKBR-3 細胞並重懸於 RPMI-1640 無血清培養基（含 0.1% BSA）中，然後接種至 6 孔盤，37℃培養過夜。於各孔中分別加入終濃度為 4 μg/mL 的待測抗體或對照抗體（Trastuzumab、Pertuzumab），37℃孵育 30 分鐘。收集各孔細胞於 1.5-mL EP 管中，並用預冷的 PBS 清洗 2 次後加入 150 μL RIPA 細胞裂解液（Porteintech）進行全蛋白提取。4℃高速離心 10 分鐘收集裂解液上清，通過 BCA 法檢測各裂解液上清中蛋白濃度，並加入還原緩衝液進行蛋白電泳樣品製備，隨後進行 SDS-PAGE 凝膠電泳。電泳結束後以 80 V 轉膜 90 分鐘將蛋白條帶轉印至 PVDF 膜上，隨後在室溫條件下用 5%脫脂牛奶對 PVDF 膜進行封閉。以 1:1000 的稀釋比例加入兔抗人 HER2（Y1248）抗體（CST）或兔抗人 HER2 抗體（Abcam），於 4℃孵育過夜。用 PBST 清洗 PVDF 膜 3 次後加入 1:5000 稀釋於 5%脫脂牛奶中的山羊抗兔 IgG-HRP 抗體（Jacskon Immuno），室溫下孵育 1 小時。用 PBST 清洗 PVDF 膜 3 次後加入顯影液並利用成像儀（Bio-Rad）進行檢測。結果如圖 5 所示，與陽性對照 Trastuzumab 相比，嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126 沒有誘導 HER2-Y1248 的磷酸化，說明它們可能不具有類似 Trastuzumab 的心臟毒性。

【0371】 1.10 抗 HER2 嵌合抗體對 NRG-1 誘導的 HER2 下游訊號轉導路徑活化的影響

【0372】 NRG-1 能夠誘導 HER2 的異源二聚化並活化下游訊號轉導路徑，其中 AKT 磷酸化是其下游訊號轉導級聯反應中的一

個標誌性事件，本實施例通過檢測抗體對 NRG-1 誘導的 AKT 磷酸化的抑制作用來評估它們對 HER2 受體訊號轉導路徑的影響。具體方法如下：將 T47D 細胞接種至 6 孔盤中，待細胞生長至約 80%融合狀態後，棄去培養基並加入不含血清的 RPMI-1640 饑餓培養過夜。於各孔中分別加入終濃度為 100 nM 的待測抗體或對照抗體（Trastuzumab、Pertuzumab），37℃孵育 20 分鐘後，於各孔中加入終濃度為 100 ng/mL 的 NRG-1（NOVUS）並繼續孵育 10 分鐘。用預冷的 PBS 清洗細胞 2 次後，按照本實施例第 1.9 項所述方法進行全蛋白提取以及 Western-blot 檢測，所用一抗為兔抗 p-AKT（Ser465）抗體（CST）或兔抗 pan-AKT 抗體（CST），二抗為山羊抗兔 IgG-HRP 抗體（Jacskon Immuno）。結果如圖 6 所示，與陽性對照抗體 Pertuzumab 相比，嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126 對 NRG-1 誘導的 AKT 磷酸化無抑制作用，說明它們不影響 NRG-1 誘導的 HER2 異源二聚化及其下游訊號轉導路徑的活化。

【0373】 實施例 2 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2117 的人源化及優化改造

【0374】 2.1 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2117 的人源化

【0375】 經 MOE 軟體分析，採用 CDR 移植的方法將嵌合抗體 mAb2117 的重鏈骨架區序列用 Germline IGHV3-23 的骨架區序列替換，標記為 Hu2117-H1；mAb2117 的輕鏈骨架區序列用 Germline IGKV1-39 的骨架區序列替換，標記為 Hu2117-K1。將

mAb2117 嵌合抗體及其人源化抗體分別構建成為 hIgG1 Fc 的單鏈抗體融合蛋白（scFv-hIgG1 Fc 融合蛋白），通過基因序列合成方式獲得 scFv 抗體基因片段，分別為人源化單鏈抗體 Hu2117HK 和 Hu2117KH 以及嵌合單鏈抗體對照 Mu2117HK 和 Mu2117KH，其中 HK 代表單鏈抗體的結構為「（N 端）重鏈可變區核酸序列-連接子$(G_4S)_3$-輕鏈可變區核酸序列（C 端）」，KH 代表單鏈抗體的結構為「（N 端）輕鏈可變區核酸序列-連接子$(G_4S)_3$-重鏈可變區核酸序列（C 端）」。將 scFv 基因片段分別同源重組於 pcDNA3.1（含人源 IgG1 Fc 序列）載體中，構建抗體表達質體，提取表達質體後分別瞬轉到 ExpiCHO-S 細胞（Thermo）中進行無血清培養，利用 AKTA Pure 系統進行 Protein A 親和層析純化培養上清中的抗體，獲得單鏈抗體融合蛋白。利用 ForteBio 進行單鏈抗體融合蛋白與 HER2 重組蛋白的結合動力學分析，檢測結果如表 5 所示，所述人源化抗體基本保留了與 HER2 的結合活性，親和力常數（K_D）約為 10^{-7} M。

【0376】 表 5. 單鏈抗體融合蛋白與 HER2 重組蛋白的結合動力學分析結果

抗體名稱	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
Hu2117HK	1.777×10^{-7}	1.664×10^{4}	2.956×10^{-3}	0.9322
Hu2117KH	1.471×10^{-7}	2.589×10^{4}	3.809×10^{-3}	0.8669
Mu2117HK	7.599×10^{-8}	6.880×10^{4}	5.228×10^{-3}	0.9249
Mu2117KH	7.722×10^{-8}	7.062×10^{4}	5.453×10^{-3}	0.9233

Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0377】 根據實施例 1 中第 1.5 項所述方法，利用流式細胞術檢測單鏈抗體融合蛋白 Hu2117HK 和 Hu2117KH 與 BT474 細胞的結合活性，其中嵌合抗體 mAb2117 和 Trastuzumab 為陽性對照，結果顯示 mAb2117、Hu2117HK、Hu2117KH 均能與 BT474 細胞結合，其中 Hu2117HK 結合 BT474 細胞的活性略高於 Hu2117KH（數據未顯示）。

【0378】 2.2 抗 HER2 人源化抗體 Hu2117HK 的單點或多點突變優化

【0379】 利用線上軟體 abYsis（http://abysis.org/abysis/index.html）和 MOE 軟體，對人源化抗體 Hu2117HK 的輕、重鏈可變區序列中人源化程度較低的胺基酸殘基、潛在的穩定性風險位點、以及骨架區中的鼠源胺基酸殘基進行分析後，共設計了 50 個單點/多點突變擬提高抗體的人源化程度、抗原結合親和力和/或穩定性。具體地，在單鏈抗體 Hu2117HK 序列中通過 PCR 分別引入所設計的 50 個單點/多點突變，並進行表達獲得單鏈抗體突變體蛋白。

【0380】 利用 ForteBio 分子相互作用儀檢測上述 50 個單鏈抗體突變體及其母本單鏈抗體 Hu2117HK 的瞬轉表達量。具體方法如下：於 ExpiCHO-S 細胞瞬轉表達後收穫培養上清，以 200 μL/孔加入到 96 孔黑盤中，將待測樣品及 Protein A 探針置於 ForteBio 作用儀內，利用預設的定量程序檢測培養上清中各抗體分子與 Protein A 探針的結合速率；每一循環完畢後將探針浸沒於 10 mM

甘胺酸緩衝液（pH 1.5）中使探針再生，然後開始下一循環檢測。檢測完畢後使用分析軟體根據標準曲線進行計算得到各單鏈抗體的表達量。同時，按照實施例 1 中第 1.8 項所述方法，利用 ForteBio 分析各單鏈抗體突變體與 HER2 的結合動力學。

【0381】 各單點/多點突變位點與突變胺基酸、瞬轉表達量以及抗原結合動力學分析結果如表 6 所示。

【0382】 表 6. 單鏈抗體 Hu2117HK 的單點/多點突變、瞬轉表達量、以及與 HER2 的結合動力學分析結果

抗體名稱	單點/多點突變		瞬轉表達量 (mg/L)	抗原結合動力學			
	突變位點	突變胺基酸		K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
Hu2117HK-Mu01	L43	S43A	184	8.33×10^{-9}	8.62×10^{4}	7.18×10^{-4}	0.9277
Hu2117HK-Mu02	L85	V85T	135	8.32×10^{-9}	8.86×10^{4}	7.37×10^{-4}	0.9177
Hu2117HK-Mu03	L2	V2I	81	8.69×10^{-9}	8.16×10^{4}	7.10×10^{-4}	0.9289
Hu2117HK-Mu04	L4	L4M	94	9.88×10^{-9}	9.06×10^{4}	8.95×10^{-4}	0.9108
Hu2117HK-Mu05	H29	Y29F	148	6.76×10^{-9}	7.83×10^{4}	5.29×10^{-4}	0.9394
Hu2117HK-Mu06	H49	A49S	133	8.18×10^{-9}	8.26×10^{4}	6.76×10^{-4}	0.9311
Hu2117HK-Mu07	H58	K58Y	138	1.17×10^{-8}	3.98×10^{4}	4.65×10^{-4}	0.9904
Hu2117HK-Mu08	H60	P60A	94	6.65×10^{-9}	7.45×10^{4}	4.95×10^{-4}	0.9441
Hu2117HK-Mu09		P60G	119	6.38×10^{-9}	7.34×10^{4}	4.68×10^{-4}	0.9573
Hu2117HK-Mu10		P60V	113	7.05×10^{-9}	7.74×10^{4}	5.46×10^{-4}	0.9493
Hu2117HK-Mu11	L55	F55D	126	9.41×10^{-9}	8.54×10^{4}	8.03×10^{-4}	0.9176
Hu2117HK-Mu12		F55P	192	6.40×10^{-9}	7.08×10^{4}	4.53×10^{-4}	0.9652
Hu2117HK-Mu13	L87	F87Y	362	6.05×10^{-9}	8.01×10^{4}	4.84×10^{-4}	0.9486
Hu2117HK-Mu14	H61	D61G	277	7.16×10^{-9}	8.72×10^{4}	6.24×10^{-4}	0.9328

抗體名稱	單點/多點突變		瞬轉表達量 (mg/L)	抗原結合動力學			
	突變位點	突變胺基酸		K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
Hu2117HK-Mu15	L28	N28D	410	4.02×10^{-9}	6.08×10^{3}	2.44×10^{-7}	0.6555
Hu2117HK-Mu16		N28G	449	8.76×10^{-9}	5.82×10^{4}	5.10×10^{-4}	0.9882
Hu2117HK-Mu17		N28I	417	1.49×10^{-8}	4.95×10^{4}	7.38×10^{-4}	0.9822
Hu2117HK-Mu18		N28L	408	1.14×10^{-8}	4.26×10^{4}	4.83×10^{-4}	0.9726
Hu2117HK-Mu19		N28Q	388	1.39×10^{-8}	6.01×10^{4}	8.37×10^{-4}	0.9590
Hu2117HK-Mu20		N28S	349	1.33×10^{-8}	4.65×10^{4}	6.16×10^{-4}	0.9889
Hu2117HK-Mu21		N28T	321	1.20×10^{-8}	4.68×10^{4}	5.60×10^{-4}	0.9915
Hu2117HK-Mu22		N28V	409	1.34×10^{-8}	4.39×10^{4}	5.90×10^{-4}	0.9927
Hu2117HK-Mu23	L29	G29A	372	6.67×10^{-9}	8.12×10^{4}	5.42×10^{-4}	0.9320
Hu2117HK-Mu24		G29I	317	6.65×10^{-9}	6.37×10^{4}	4.23×10^{-4}	0.9652
Hu2117HK-Mu25		G29S	356	6.73×10^{-9}	8.31×10^{4}	5.60×10^{-4}	0.9288
Hu2117HK-Mu26		G29V	無表達	N/A	N/A	N/A	N/A
Hu2117HK-Mu27		G29R	303	7.38×10^{-9}	8.02×10^{4}	5.92×10^{-4}	0.9341
Hu2117HK-Mu28		G29T	350	7.15×10^{-9}	8.28×10^{4}	5.92×10^{-4}	0.9294
Hu2117HK-Mu29	L27C	V27L	374	7.62×10^{-9}	8.77×10^{4}	6.68×10^{-4}	0.9179
Hu2117HK-Mu30	L27D	H27D	399	8.27×10^{-9}	3.64×10^{4}	3.01×10^{-4}	0.9813
Hu2117HK-Mu31		H27F	338	6.20×10^{-9}	3.74×10^{4}	2.32×10^{-4}	0.9939
Hu2117HK-Mu32		H27S	357	6.09×10^{-9}	6.01×10^{4}	3.66×10^{-4}	0.9712
Hu2117HK-Mu33		H27Y	395	2.14×10^{-8}	5.08×10^{4}	1.08×10^{-3}	0.9823
Hu2117HK-Mu34	L89	S89Q	307	1.26×10^{-8}	9.35×10^{4}	1.17×10^{-3}	0.9065
Hu2117HK-Mu35		S89L	326	5.98×10^{-8}	6.19×10^{4}	3.70×10^{-3}	0.9441
Hu2117HK-Mu36		S89M	357	3.14×10^{-8}	6.32×10^{4}	1.98×10^{-3}	0.9534
Hu2117HK-Mu37	L96	Y96W	250	1.76×10^{-8}	1.08×10^{4}	1.91×10^{-3}	0.8891

抗體名稱	單點/多點突變		瞬轉表達量 (mg/L)	抗原結合動力學			
	突變位點	突變胺基酸		K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
Hu2117HK-Mu38	H30, H31	S30N, S31N	240	1.21×10^{-8}	1.00×10^{5}	1.21×10^{-3}	0.8951
Hu2117HK-Mu39	H31	S31N	292	1.23×10^{-8}	9.77×10^{4}	1.20×10^{-3}	0.9017
Hu2117HK-Mu40	H31	S31D	272	1.19×10^{-8}	7.27×10^{4}	8.67×10^{-4}	0.9389
Hu2117HK-Mu41	H55, H57	S55N, T57A	291	9.66×10^{-9}	6.24×10^{4}	6.03×10^{-4}	0.9725
Hu2117HK-Mu42	H53	G53S	282	3.35×10^{-8}	5.30×10^{4}	1.78×10^{-3}	0.9635
Hu2117HK-Mu43	H97	A97D	343	5.67×10^{-8}	7.17×10^{4}	4.06×10^{-3}	0.8786
Hu2117HK-Mu44		A97E	377	4.25×10^{-8}	8.00×10^{4}	3.40×10^{-3}	0.8906
Hu2117HK-Mu45		A97I	353	1.28×10^{-8}	9.80×10^{4}	1.26×10^{-3}	0.8998
Hu2117HK-Mu46		A97N	328	1.03×10^{-8}	7.74×10^{4}	7.94×10^{-4}	0.9425
Hu2117HK-Mu47		A97Q	334	1.53×10^{-8}	5.43×10^{4}	8.28×10^{-4}	0.9842
Hu2117HK-Mu48		A97R	303	1.21×10^{-8}	9.79×10^{4}	1.18×10^{-3}	0.9026
Hu2117HK-Mu49		A97S	288	1.18×10^{-8}	6.45×10^{4}	7.61×10^{-4}	0.9704
Hu2117HK-Mu50		A97V	381	1.60×10^{-8}	1.00×10^{5}	1.60×10^{-3}	0.9111
Hu2117HK	N/A	N/A	412	1.14×10^{-8}	9.17×10^{4}	1.05×10^{-3}	0.9145

L 為輕鏈；H 為重鏈；N/A 表示不適用；Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0383】 按照實施例 1 中第 1.5 項所述方法，利用流式細胞術檢測含有單點/多點突變的單鏈抗體與 BT474 細胞以及 RT-112 細胞的結合活性，其中陽性對照抗體為母本單鏈抗體 Hu2117HK。結果如圖 7 所示，與母本單鏈抗體 Hu2117HK 相比，大多數單鏈抗體突變體都保留了對 BT474 細胞的結合活性，某些抗體的細胞結合活性甚至略有提高，這些抗體包括 Hu2117HK-Mu01、-Mu02、-Mu03、-Mu04、-Mu05、-Mu06、-Mu08、-Mu09、-Mu10、-Mu11、

-Mu12、-Mu13、-Mu17、-Mu20、-Mu21、-Mu23、-Mu24、-Mu25、-Mu27、-Mu28、-Mu32、-Mu33、-Mu36、-Mu37、-Mu38、-Mu39、-Mu40、-Mu45、-Mu46、-Mu47、-Mu48、-Mu49、-Mu50（圖 7A）。同時，與 RT-112 細胞的結合結果如圖 7B 所示，與母本單鏈抗體 Hu2117HK 相比，大多數單鏈抗體突變體都保留了對 RT-112 細胞的結合活性，這些抗體包括 Hu2117HK-Mu01、-Mu02、-Mu03、-Mu04、-Mu05、-Mu06、-Mu08、-Mu09、-Mu10、-Mu11、-Mu12、-Mu13、-Mu14、-Mu23、-Mu24、-Mu25、-Mu27、-Mu28、-Mu29、-Mu32、-Mu34、-Mu37、-Mu38、-Mu39、-Mu40、-Mu41、-Mu42、-Mu45、-Mu46、-Mu48、-Mu49、-Mu50。

【0384】 2.3 抗 HER2 人源化抗體 Hu2117HK 的組合突變優化

【0385】 將從上述優選的單點/多點突變進行組合並引入到人源化單鏈抗體 Hu2117HK 的可變區序列中，構建含有不同組合突變的抗體分子 Hu2117-HK201~-HK203（簡稱 HK201~HK203），以及 Hu2117-HK301~-HK312（簡稱 HK301~HK312）。按照本實施例中第 2.2 項所述方法進行單鏈抗體樣品的製備，並採用 ForteBio 檢測各突變體以及母本單鏈抗體 Hu2117HK 的瞬轉表達量。各抗體分子包含的組合突變及瞬轉表達量如表 7 所示。

【0386】 表 7. 單鏈抗體 Hu2117HK 的組合突變優化以及瞬轉表達量

抗體名稱	組合突變		瞬轉表達量 (mg/L)
	重鏈突變	輕鏈突變	
Hu2117-HK201	P60V、S55N、T57A	G29R	109 (第 3 天)
Hu2117-HK202	A97R		116.6 (第 3 天)
Hu2117-HK203	P60V、S55N、T57A、A97R		125.7 (第 3 天)
Hu2117-HK301	P60V、S55N、T57A、A97R、D61G		27.3 (第 3 天)
Hu2117-HK302	P60V、S55N、T57A、A97R、D61A		0 (第 3 天)
Hu2117-HK303	P60V、S55N、T57A、A97R、D61E		317 (第 7 天)
Hu2117-HK304	P60V、S55N、T57A、A97R、D61P		263 (第 7 天)
Hu2117-HK305	P60V、S55N、T57A、A97R、D61Q		15.8 (第 3 天)
Hu2117-HK306	P60V、S55N、T57A、A97R、D61R		9.61 (第 3 天)
Hu2117-HK307	P60V、S55N、T57A、A97R、D61T		0 (第 3 天)
Hu2117-HK308	P60V、S55N、T57A、A97R、D61V		0 (第 3 天)
Hu2117-HK309	P60V、S55N、T57A、A97R、S62K		273 (第 7 天)
Hu2117-HK310	P60V、S55N、T57A、A97R、S62N		307 (第 7 天)
Hu2117-HK311	P60V、S55N、T57A、A97R、S62P		0 (第 3 天)
Hu2117-HK312	P60V、S55N、T57A、A97R、S62R		0 (第 3 天)

【0387】 按照實施例 1 中第 1.5 項所述方法，利用流式細胞術檢測含有組合突變的單鏈抗體及其母本單鏈抗體 Hu2117HK 分別與 BT474 細胞和 RT-112 細胞的結合活性。結果顯示，在 10 μg/mL 的飽和濃度下，HK201、HK202、HK203 抗體與 BT474 細胞和 RT-112 細胞均能結合，且結合活性與母本抗體 Hu2117HK 相當；HK301、HK303、HK304、HK305、HK306、HK309、HK310

均能與 RT-112 細胞結合，且與母本抗體 Hu2117HK 的結合活性相當（數據未顯示）。

【0388】 為了進一步鑒定經組合突變優化後的抗體的細胞結合活性，優選 HK203、HK303、HK304、HK309、和 HK310 抗體，按照實施例 1 中第 1.5 項所述方法，將抗體梯度稀釋後利用流式細胞術檢測其與 BT474 細胞以及 RT-112 細胞的結合，其中對照抗體為母本單鏈抗體 Hu2117HK。結果如表 8 及圖 8 所示，這些優化的人源化抗體均能與 BT474 細胞以及 RT-112 細胞結合，且結合活性與母本抗體 Hu2117HK 相當。

【0389】 表 8. 單鏈抗體 Hu2117HK 的組合突變優化分子與 BT474 細胞以及 RT-112 細胞的結合活性

抗體名稱	細胞結合活性（EC50, μg/mL）	
	BT474	RT-112
Hu2117-HK303	0.1012	0.1289
Hu2117-HK304	0.0922	0.0622
Hu2117-HK309	0.1032	0.0956
Hu2117-HK310	0.1034	0.1572
Hu2117-HK203	0.1020	0.1436
Hu2117HK	0.1075	0.0593

【0390】 實施例 3 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2126 的人源化及優化改造

【0391】 3.1 抗 HER2 嵌合抗體 mAb2126 的人源化

【0392】 經 MOE 軟體分析，採用 CDR 移植的方法將嵌合抗體 mAb2126 的重鏈骨架區序列用 Germline IGHV4-4 或 IGHV7-4 的骨架區序列替換，分表標記為 Hu2126-H1、Hu2126-H2；mAb2126

的輕鏈骨架區序列用 Germline IGKV1-39 的骨架區序列替換，標記為 Hu2126-K1。通過基因序列合成方式獲得人源化抗體可變區基因片段，將輕、重鏈基因片段分別與線性化的表達載體 pcDNA3.1 連接以構建抗體表達質體（重鏈可變區[VH]與含人源 IgG1 恆定區的 pcDNA3.1 載體連接，輕鏈可變區[VL]與含人源 CK 恆定區的 pcDNA3.1 載體連接），按照常規方法提取表達質體後分別瞬轉到 ExpiCHO-S 細胞（Thermo）中進行無血清表達培養，培養上清利用 AKTA Pure 系統進行 Protein A 親和層析純化，獲得人源化抗體 Hu2126-H1K1 和 Hu2126-H2K1。

【0393】 按照實施例 1 中第 1.8 項所述方法，利用 ForteBio 檢測各人源化抗體與 HER2 的結合動力學。結果如表 9 所示，經 CDR 移植而獲得的人源化抗體保留了與 HER2 的結合活性，其中 Hu2126-H2K1 的結合親和力與母本嵌合抗體 mAb2126 的相當。

【0394】 表 9. 嵌合抗體 mAb2126 人源化（CDR 移植）前後的結合動力學分析結果

抗體名稱	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
mAb2126	5.200×10^{-9}	9.659×10^{4}	5.023×10^{-4}	0.9990
Hu2126-H1K1	1.909×10^{-8}	9.452×10^{4}	1.804×10^{-3}	0.9958
Hu2126-H2K1	6.890×10^{-9}	8.427×10^{4}	5.806×10^{-4}	0.9946

Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0395】 3.2 抗 HER2 人源化抗體 Hu2126-H2K1 的單點突變優化

【0396】 利用線上軟體 abYsis

（http://abysis.org/abysis/index.html）和 MOE 軟體對人源化抗體 Hu2126-H2K1 的輕、重鏈可變區序列中人源化程度相對較低的胺基酸殘基、潛在的分子穩定性風險位點、以及骨架區中的鼠源胺基酸殘基進行分析後，共設計了 63 個單點突變擬提高抗體的人源化程度、抗原結合親和力，和/或穩定性。具體地，在人源化抗體 Hu2126-H2K1 序列中通過 PCR 分別引入所設計的 63 個單點突變，並構建表達質體，然後將抗體輕、重鏈表達質體組合後瞬轉 ExpiCHO-S 細胞進行抗體表達，獲得 63 個含單點突變的抗體突變體表達上清。按照實施例 2 第 2.2 項所述方法，利用 ForteBio 檢測各抗體突變體在瞬轉培養 3 天後的表達量以及與 HER2 的結合動力學。

【0397】 結果如表 10 所示，與母本抗體 Hu2126-H2K1 相比，所設計的 63 個單點突變中共有 42 個不顯著影響抗體的抗原結合親和力，包括抗體輕鏈中的 17 個單點突變：2126-Hu-L02、-L05、-L06、-L07、-L08、-L09、-L10、-L11、-L12、-L13、-L14、-L15、-L16、-L17、-L18、-L19、-L21，以及抗體重鏈中的 25 個單點突變：2126-Hu-H22、-H23、-H24、-H25、-H27、-H28、-H29、-H31、-H32、-H33、-H34、-H35、-H36、-H37、-H38、-H39、-H40、-H42、-H43、-H44、-H45、-H46、-H50、-H54、-H59。

【0398】 表 10. Hu2126-H2K1 人源化抗體的單點突變、瞬轉表達量以及與 HER2 的結合動力學分析結果

抗體名稱	單點突變		瞬轉表達量	抗原結合動力學			
	突變位點	突變胺基酸	(mg/L)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
2126-Hu-L01	L28	D28S	59.2	1.75×10^{-8}	1.12×10^{5}	1.95×10^{-3}	0.9988
2126-Hu-L02	L24	K24R	49.6	5.58×10^{-9}	9.87×10^{4}	5.51×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L03	L30	Y30S	54.6	3.95×10^{-8}	4.71×10^{4}	1.86×10^{-3}	0.9997
2126-Hu-L04	L32	A32Y	65	1.39×10^{-8}	4.39×10^{4}	6.11×10^{-4}	0.9971
2126-Hu-L05	L49	N49Y	61.2	1.34×10^{-8}	1.04×10^{5}	1.39×10^{-3}	0.9986
2126-Hu-L06	L50	S50A	59.1	6.63×10^{-9}	9.94×10^{4}	6.59×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-L07	L53	Y53D	54.8	6.46×10^{-9}	9.43×10^{4}	6.10×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L08		Y53E	48.8	6.57×10^{-9}	9.43×10^{4}	6.20×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L09		Y53K	46.7	5.11×10^{-9}	9.59×10^{4}	4.90×10^{-4}	0.9990
2126-Hu-L10		Y53N	46.5	5.38×10^{-9}	1.04×10^{5}	5.58×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L11		Y53Q	51.9	6.25×10^{-9}	1.04×10^{5}	6.51×10^{-4}	0.9990
2126-Hu-L12		Y53S	49.9	6.13×10^{-9}	1.01×10^{5}	6.19×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-L13		Y53T	41.7	5.34×10^{-9}	9.95×10^{4}	5.31×10^{-4}	0.9986
2126-Hu-L14	L55	Y55A	62.5	6.48×10^{-9}	1.03×10^{5}	6.66×10^{-4}	0.9983
2126-Hu-L15		Y55E	59.5	8.29×10^{-9}	1.09×10^{5}	9.06×10^{-4}	0.9981
2126-Hu-L16		Y55P	65.7	4.38×10^{-9}	1.06×10^{5}	4.64×10^{-4}	0.9977
2126-Hu-L17		Y55Q	46	7.91×10^{-9}	9.93×10^{4}	7.86×10^{-4}	0.9991
2126-Hu-L18	L91	H91S	58.3	8.83×10^{-9}	1.03×10^{5}	9.12×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L19		H91A	77.9	8.07×10^{-9}	1.05×10^{5}	8.50×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-L20		H91R	無表達	N/A	N/A	N/A	N/A
2126-Hu-L21		H91Y	51.8	1.77×10^{-9}	1.09×10^{5}	1.93×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-H22	H09	S09G	48.3	5.38×10^{-9}	1.01×10^{5}	5.43×10^{-4}	0.9987
2126-Hu-H23	H18	V18L	57.6	5.90×10^{-9}	1.06×10^{5}	6.23×10^{-4}	0.9985
2126-Hu-H24	H33	S33A	59.1	7.70×10^{-9}	1.08×10^{5}	8.30×10^{-4}	0.9983
2126-Hu-H25	H53	E53N	61.3	7.57×10^{-9}	9.90×10^{4}	7.49×10^{-4}	0.9985
2126-Hu-H26		E53D	43	1.11×10^{-8}	1.07×10^{5}	1.19×10^{-3}	0.9989
2126-Hu-H27		E53G	50.9	1.67×10^{-9}	9.79×10^{4}	1.64×10^{-4}	0.9986
2126-Hu-H28		E53Y	60.6	3.08×10^{-9}	1.14×10^{5}	3.50×10^{-4}	0.9978
2126-Hu-H29		E53I	46.7	2.61×10^{-9}	9.43×10^{4}	2.46×10^{-4}	0.9990
2126-Hu-H30	H56	E56N	38	1.31×10^{-8}	1.15×10^{5}	1.50×10^{-3}	0.9979
2126-Hu-H31		E56D	34.9	8.81×10^{-9}	1.07×10^{5}	9.42×10^{-4}	0.9982
2126-Hu-H32		E56S	56.3	8.96×10^{-9}	1.11×10^{5}	9.98×10^{-4}	0.9980
2126-Hu-H33	H62	D62K	21.4	2.83×10^{-9}	1.09×10^{5}	3.10×10^{-4}	0.9975
2126-Hu-H34		D62N	38.9	4.31×10^{-9}	1.05×10^{5}	4.54×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-H35	H63	F63V	53.8	5.87×10^{-9}	1.03×10^{5}	6.03×10^{-4}	0.9989
2126-Hu-H36	H68	V68T	60.1	5.30×10^{-9}	1.05×10^{5}	5.58×10^{-4}	0.9987
2126-Hu-H37		V68S	52.4	5.31×10^{-9}	1.03×10^{5}	5.45×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-H38	H69	F69I	42.5	8.40×10^{-9}	1.04×10^{5}	8.74×10^{-4}	0.9986
2126-Hu-H39	H71	L71V	50.3	4.87×10^{-9}	1.05×10^{5}	5.09×10^{-4}	0.9984

抗體名稱	單點突變		瞬轉表達量	抗原結合動力學			
	突變位點	突變胺基酸	(mg/L)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
2126-Hu-H40		L71R	35.3	1.92×10^{-9}	1.04×10^{5}	2.00×10^{-4}	0.9980
2126-Hu-H41	H75	V75I	無表達	N/A	N/A	N/A	N/A
2126-Hu-H42		V75K	54.1	5.11×10^{-9}	1.07×10^{5}	5.46×10^{-4}	0.9975
2126-Hu-H43		V75T	48.9	7.20×10^{-9}	1.07×10^{5}	7.69×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-H44	H82	I82L	66.6	5.30×10^{-9}	1.06×10^{5}	5.62×10^{-4}	0.9988
2126-Hu-H45		I82M	49.3	5.76×10^{-9}	1.04×10^{5}	5.98×10^{-4}	0.9984
2126-Hu-H46	H91	F91Y	43.4	5.70×10^{-9}	1.05×10^{5}	5.97×10^{-4}	0.9986
2126-Hu-H47	H97	R97F	53.2	1.78×10^{-8}	2.04×10^{5}	3.62×10^{-3}	0.9186
2126-Hu-H48		R97K	50.4	3.41×10^{-8}	1.15×10^{5}	3.92×10^{-3}	0.9958
2126-Hu-H49		R97N	52.5	3.59×10^{-8}	1.49×10^{5}	5.33×10^{-3}	0.9856
2126-Hu-H50		R97Y	59.1	8.00×10^{-9}	1.13×10^{5}	9.02×10^{-4}	0.9434
2126-Hu-H51	H98	Y98F	46.4	2.38×10^{-8}	1.03×10^{5}	2.44×10^{-3}	0.9989
2126-Hu-H52		Y98S	23.6	1.93×10^{-8}	1.52×10^{5}	2.92×10^{-3}	0.9207
2126-Hu-H53		Y98N	45.8	4.69×10^{-8}	1.01×10^{5}	4.75×10^{-3}	0.9917
2126-Hu-H54		Y98G	43	7.96×10^{-9}	1.18×10^{5}	9.36×10^{-4}	0.9401
2126-Hu-H55	H99	D99A	52.4	3.37×10^{-8}	1.34×10^{5}	4.52×10^{-3}	0.9839
2126-Hu-H56		D99E	48.6	3.62×10^{-8}	1.31×10^{5}	4.76×10^{-3}	0.9915
2126-Hu-H57		D99G	51.6	1.45×10^{-8}	1.50×10^{5}	2.17×10^{-3}	0.9272
2126-Hu-H58		D99Q	108	2.63×10^{-8}	1.55×10^{5}	4.09×10^{-3}	0.9834
2126-Hu-H59		D99S	47.5	2.53×10^{-8}	1.13×10^{5}	2.87×10^{-3}	0.9971
2126-Hu-H60		D99Y	52.8	2.38×10^{-8}	1.52×10^{5}	3.61×10^{-3}	0.9604
2126-Hu-H61	H100B	M100F	39.8	2.20×10^{-8}	9.14×10^{4}	2.01×10^{-3}	0.9989
2126-Hu-H62		M100W	45.8	3.48×10^{-8}	1.43×10^{5}	4.99×10^{-3}	0.9600
2126-Hu-H63		M100Y	40	2.69×10^{-8}	1.07×10^{5}	2.87×10^{-3}	0.9981
Hu2126-H2K1	N/A	N/A	44	4.71×10^{-9}	9.96×10^{4}	4.69×10^{-4}	0.9983

L 為輕鏈；H 為重鏈；N/A 代表不適用；Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0399】 3.3 抗 HER2 人源化抗體 Hu2126-H2K1 的組合突變優化

【0400】 優選上述輕鏈中的單點突變進行組合後引入到 Hu2126-K1 中，以及優選上述重鏈中的單點突變進行組合後引入到 Hu2126-H2 中，分別構建輕鏈突變組合表達質體和重鏈突變組

合表達質體，然後將輕、重鏈表達質體進行配對並瞬轉 ExpiCHO-S 細胞，培養表達和純化後獲得 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu10 ~ -Mu19（簡稱 7172b-Mu10 ~ -Mu19），共計 10 個抗體突變體。按照實施例 1 中第 1.8 項所述方法，利用 ForteBio 檢測含組合突變的人源化抗體與 HER2 的結合動力學。

【0401】 各抗體突變體所含的組合突變以及抗原結合動力學分析結果如表 11 所示，抗體 7172b-Mu10、7172b-Mu14、7172b-Mu17 和 7172b-Mu19 與 HER2 的結合親和力明顯高於母本抗體 Hu2126-H2K1。

【0402】 表 11. 抗體 Hu2126-H2K1 的組合突變優化，以及與 HER2 的結合動力學分析結果

抗體名稱	組合突變		抗原結合動力學			
	輕鏈突變組合	重鏈突變組合	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_{dis} (1/s)	Full R^2
7172b-Mu10	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50A	E53G, V68T, F69I, L71R, F91Y, V75K	3.38×10^{-9}	1.05×10^{5}	3.56×10^{-4}	0.9981
7172b-Mu11	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50D		5.35×10^{-9}	9.01×10^{4}	4.82×10^{-4}	0.9990
7172b-Mu12	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50E		6.74×10^{-9}	7.83×10^{4}	5.28×10^{-4}	0.9991
7172b-Mu13	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50K		7.23×10^{-9}	9.78×10^{4}	7.07×10^{-4}	0.9985
7172b-Mu14	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50L		8.25×10^{-10}	1.01×10^{5}	8.31×10^{-5}	0.9978
7172b-Mu15	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50Q		4.49×10^{-9}	1.06×10^{5}	4.77×10^{-4}	0.9974
7172b-Mu16	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50R		5.77×10^{-9}	1.00×10^{5}	5.78×10^{-4}	0.9971
7172b-Mu17	K24R, Y53S, Y55P, H91Y		2.80×10^{-9}	9.85×10^{4}	2.76×10^{-4}	0.9968
7172b-Mu18	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50W		7.96×10^{-9}	1.24×10^{5}	9.88×10^{-4}	0.9967

7172b-Mu19	K24R, Y53S, Y55P, H91Y, S50Y		2.90×10^{-9}	1.08×10^{5}	3.14×10^{-4}	0.9978

Full R^2 表示擬合曲線與實測曲線的相似度。

【0403】 實施例 4 抗 HER2 互補性雙特異抗體的構建、優化及功能活性鑒定

【0404】 4.1 抗 HER2 互補性雙特異抗體的構建

【0405】 本實施例選擇能夠分別識別 HER2 胞外區不同表位且彼此之間互不競爭的一對單特異性抗體（Hu2117-HK304 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14）進行示例性互補性雙特異抗體的構建。如圖 9 所示，雙抗構型為 DVD-IgG 結構，Fv 結構域為 Hu2117-HK304 的可變區序列，IgG 結構域為 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14 序列，其中 Fv 結構域的重鏈可變區與 IgG 結構域的重鏈通過連接子$(G_4S)_1$相連，Fv 結構域的輕鏈可變區與 IgG 結構域的輕鏈通過連接子$(G_4S)_3$相連，同時為了避免抗體 Fc 區介導的效應子功能可能對非靶細胞造成殺傷作用，通過在雙抗分子 Fc 區中引入 L234F/L235E/P331S（EU Numbering）突變（簡稱「TM 突變」）以降低其與 FcγRs 和 C1q 的結合，從而消除 Fc 效應子功能，所構建的互補性雙特異抗體命名為 04BS-109-WT。將 04BS-109-WT 雙抗表達質體瞬轉 ExpiCHO-S 細胞進行抗體蛋白表達，並通過 Protein A 親和層析純化，純化過程中發現 04BS-109-WT 雙抗分子在洗脫時（洗脫液不含 NaCl）發生膠體狀沉澱，洗脫產物在溶液中呈渾濁狀，但在加入 0.1 M NaCl 後膠狀沉澱逐漸溶

解，抗體溶液最終呈澄清狀。

【0406】 4.2 抗 HER2 互補性雙特異抗體的優化

【0407】 通過 MOE 軟體分析，在互補性雙特異抗體 04BS-109-WT 的 Fv 結構域的 HCDR2 序列中設計了一系列突變擬改善雙抗分子的穩定性，所設計的突變如表 12 所示並分別命名為 04BS-1123-ST01 ~ -ST06。通過 PCR 在 04BS-109-WT 分子序列中引入突變，將構建的各雙抗突變體表達質體瞬轉 ExpiCHO-S 細胞並進行無血清培養以表達抗體蛋白。按照實施例 2 第 2.2 項所述方法，利用 ForteBio 檢測培養上清中的抗體表達量，結果顯示 04BS-1123-ST03 抗體的表達量過低（<30 mg/L），其餘雙抗突變體在瞬轉培養 10 天後的表達量均在 300 mg/L 以上。在經過 Protein A 親和層析純化後，SEC-HPLC 分析顯示各雙抗突變體的單體純度均接近 100%。然而，純化過程中發現各雙抗突變體的分子穩定性差異明顯（如表 12 所示），其中 04BS-1123-ST06 雙抗在 Protein A 親和層析純化洗脫過程中，無論洗脫液是否含有 0.1 M NaCl，樣品溶液都呈澄清狀，表明 04BS-1123-ST06 雙抗的分子穩定性似優於其它突變體以及母本抗體 04BS-109-WT。

【0408】 表 12. 示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-109-WT 及其突變體的分子穩定性表現

抗體名稱	Fv 結構域的 HCDR2 胺基酸序列	Protein A 親和層析洗脫前後分子穩定性表現		
		常規洗脫液（不含 NaCl）		洗脫液含 0.1 M NaCl
		洗脫後不加 NaCl	洗脫後加 NaCl 至 0.1M	

04BS-109-WT	SISIGGGNYAKYVPSVKG	膠體狀沉澱，不透光度 5 分	澄清透亮，不透光度 0 分	澄清透亮，不透光度 0 分
04BS-1123-ST01	SISIGGGSYTKYVPSVKG	中和後出現沉澱，不透光度 3 分	出現沉澱，不透光度 2 分	未檢測
04BS-1123-ST02	SISIGGGSYTKYVGSVKG	中和後出現沉澱，不透光度 3 分	出現沉澱，不透光度 2 分	未檢測
04BS-1123-ST03	SISIGGGSYTKYVESVKG	表達量過低，分子穩定性未評估		
04BS-1123-ST04	SISIGGGSYTKYPESVKG	中和後出現渾濁，不透光度 2 分	加 NaCl 後逐漸溶解，但仍有部分沉澱	澄清透亮，不透光度 0 分
04BS-1123-ST05	SISIGGGSYTKYPDKVKG	中和後出現渾濁，不透光 1 分	澄清透亮，不透光度 0 分	澄清透亮，不透光度 0 分
04BS-1123-ST06	SISIGGGSYTKYVDKVKG	澄清透亮，不透光度 0 分	澄清透亮，不透光度 0 分	澄清透亮，不透光度 0 分

注：下劃線胺基酸殘基表示在 Hu2117-HK304 的 HCDR2 序列中引入的胺基酸突變。

【0409】 4.3 抗 HER2 人源化抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14 的細胞競爭結合檢測

【0410】 由 04BS-1123-ST06 的 Fv 結構域序列衍生而來的抗 HER2 單特異性抗體被命名為 Hu2117-HK304-06。為了進一步確認優化後的抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14 是否保留了其母本抗體（嵌合抗體 mAb2117 與 mAb2126）不競爭結合 HER2 的特性，本實驗按照實施例 1 中第 1.5 項所述方法，將梯度稀釋自 800 μg/mL 的這兩個優化抗體分別與 8 μg/mL 生物素標記的 Hu2117-HK304-06 抗體等體積混合後與 BT474 細胞進行孵育，然後以 AF488 標記的鏈酶親和素（Jackson Immuno）為二抗，通過流式細胞術檢測這兩個抗體在表達 HER2 的腫瘤細胞上的競爭抑制活性。結果如圖 10 所示，Hu2117-HK304-06 和

Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14 之間不競爭結合表達於細胞表面的 HER2。

【0411】 4.4 抗 HER2 互補性雙特異抗體的細胞內吞反應以及溶酶體轉運/降解效率分析

【0412】 本實施例利用流式細胞術對上述示例性抗 HER2 互補性雙特異抗體在表達不同程度 HER2 的細胞（包括 BT474、JIMT-1、RT-112）中的內吞率進行了測定。具體方法如下：細胞經胰蛋白酶消化收集後，用預冷的 FACS 緩衝液清洗並重懸至 6~10×106 細胞/mL；將細胞懸液以 300 μL/孔轉移至 96 孔 U 型深孔盤中，隨後在各孔中加入 300 μL 待測抗體（抗體終濃度為 20 μg/mL），混勻後在冰上孵育 30~60 分鐘；用預冷的 FACS 緩衝液清洗兩次後，各孔細胞以 600 μL/孔預冷的 FACS 緩衝液充分重懸，隨後以 100 μL/孔將細胞懸液均勻分裝至 5 塊 96 孔 U 型盤中，任取其中一塊盤作為對照組置於冰上孵育，其餘 4 塊盤作為實驗組置於 37℃孵育並分別於 30 分鐘、1 小時、2 小時和 4 小時後將其中一塊盤轉移至冰上冷卻以終止內吞反應；待全部孔盤孵育完畢後，各孔中加入預冷的 FACS 緩衝液清洗細胞 2 次，並加入 100 L/孔固定液（2%多聚甲醛），置於 4℃過夜；在各盤中加入預冷的 FACS 緩衝液清洗 2 次後以 100 μL/孔加入 1:1000 稀釋於預冷的 FACS 緩衝液的 AF488 標記的抗-人 IgG(H+L)抗體（Jackson Immuno），重懸細胞後在冰上避光孵育 40 分鐘；加入預冷的 FACS 緩衝液清洗細胞 2 次，以 100μL/孔 FACS 緩衝液重

懸細胞後利用流式細胞儀進行檢測。抗體的內吞率（百分比值）以如下公式進行計算：（MFI 對照組 - MFI 實驗組）/MFI 對照組 ×100%。結果如圖 11 所示，相較於對照抗體 Trastuzumab 以及相關的單特異性抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14，抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST04、04BS-1123-ST05、04BS-1123-ST06 及其母本抗體 04BS-109-WT 在 BT474、JIMT-1 和 RT-112 細胞中均能誘發更加快速高效的內吞，其中，所述互補性雙特異抗體在 JIMT-1 和 RT-112 細胞中內吞率可達 60%左右，在 BT474 細胞中內吞率可高達 80%左右。

【0413】 為了進一步驗證抗 HER2 互補性雙特異抗體在內吞後被轉運入溶酶體中，本實施例利用共聚焦顯微鏡方法對抗體的亞細胞定位進行了檢測。具體方法如下：收集 SKBR-3 細胞，鋪入 5 塊 8 孔腔室載玻片（Thermo）中進行培養；待細胞生長至均一單層後，棄去培養基並用 PBS 潤洗一次；在腔室載玻片的小室中分別加入 500 μL 濃度為 10 μg/mL 的抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06、對照抗體 Trastuzumab、或人 IgG 同型對照抗體（如 WO2003106496A1 中所述的抗 HIV/gp120 抗體），於冰上孵育 1 小時；任選其中一塊腔室載玻片作為 0 小時對照，用預冷的 PBS 潤洗一次後加入 2%多聚甲醛進行固定，其餘 4 塊則置於 37℃分別孵育 0.5 小時、2 小時、4 小時和 8 小時後用預冷 PBS 潤洗一次，並加入 2%多聚甲醛於 4℃靜置固定過夜；用 PBST（PBS 含 0.05% Tween-20）潤洗兩次後，於各小室中加入 250 μL 固定

破膜液（PBS 含 2%山羊血清和 0.5% Triton X-100）室溫孵育 10 分鐘；用 PBST 潤洗兩次，在各小室中加入 250 μL 稀釋於 FACS 緩衝液（PBS 含 2% FBS）的小鼠抗-LAMP1 抗體（1:50 稀釋，BD)和 AF488 標記的山羊抗人 IgG 抗體(2 μg，Molecular Probes)，於室溫避光孵育 1 小時；用 PBST 潤洗兩次，於各小室中加入 250 μL 含 AF647 標記的山羊抗小鼠 IgG 抗體（1:250 稀釋，Molecular Probes）的 FACS 緩衝液，於室溫避光孵育 1 小時；用 PBST 潤洗兩次，於各小室加入終濃度為 1 μg/mL 的 DAPI 染色 1 分鐘；用 PBST 潤洗 1 次後，滴加封盤液（Thermo）進行封盤，並於室溫避光靜置過夜；利用共聚焦顯微鏡進行掃描分析。結果如圖 12 所示，人 IgG 同型對照抗體孵育的細胞在各時間點都未檢測到綠色螢光訊號，表明細胞沒有非特異性的抗體結合；陽性對照抗體 Trastuzumab 孵育的細胞能檢測到綠色螢光訊號，並且在各時間點沒有明顯差別，均呈環狀均勻分布於細胞膜上，與紅色螢光所標記的溶酶體未出現重合，說明 Trastuzumab 能夠結合 SKBR-3 細胞上的 HER2，但未發生顯著的內吞和溶酶體轉運；而抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 孵育的細胞隨著處理時間的進展，綠色螢光訊號逐漸由細胞膜上轉向細胞內，並與紅色螢光標記的溶酶體出現重合（呈黃色，如圖中箭頭所示），之後黃色螢光訊號強度隨著時間的推移逐漸減弱甚至完全消失，說明內吞的抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 被轉運進了溶酶體內並發生降解，其溶酶體轉運效率幾乎為 100%。

【0414】 通過 Western-blot 方法檢測 HER2 的降解，更進一步驗證了抗 HER2 互補性雙特異抗體在結合細胞表面 HER2 後被內吞以及轉運進溶酶體內被降解的結局。具體方法如下：收集 BT474 細胞，用完全培養基（含 10% FBS 的 RPMI-1640 培養基）重懸至 1×10^6 細胞/mL，以 500 μL/管分裝細胞懸液至 1.5-mL EP 管中；用完全培養基將待測抗體（包括互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06，對照抗體 Trastuzumab，以及所述互補性雙特異性抗體對應的單特異性抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14）稀釋至 300 μg/mL，隨後以 100 μL/管分別加入上述 EP 管內（抗體終濃度為 50 μg/mL）；將各 EP 管置於 37℃/5% CO_2 孵箱中靜置孵育 24 小時，然後離心收集細胞並用預冷的 PBS 清洗 2 次；以 100 μL/管加入 RIPA 裂解液（Proteintech）重懸細胞並於冰上孵育 30 分鐘；各管於 4℃高速離心 10 分鐘後收集裂解液上清，利用 BCA 試劑盒（Thermo）對提取液中的蛋白濃度進行定量；根據蛋白濃度，用 RIPA 裂解液將各提取液中蛋白濃度稀釋至 0.125 μg/μL，隨後加入含 DTT 的 5×SDS-PAGE 樣品緩衝液，並於 95℃加熱 5 分鐘以製備 SDS-PAGE 上樣樣品。將處理好的樣品以 10 μL/道（即 1 μg/lane）加樣至 10% SDS-PAGE 凝膠上進行電泳，隨後以 80V 的電壓將蛋白轉印至 PVDF 膜上；用 5%脫脂牛奶室溫封閉 PVDF 膜 1 小時，隨後在 55 kDa 分子量 Marker 處將膜裁剪成兩半，其中上半部分加入 1:5000 稀釋的兔抗人 HER2 抗體（CST）並於 4℃孵育過夜，下半部分加入 1:10,000 稀釋的鼠

抗人 GAPDH 抗體（Proteintech）並於室溫孵育 1 小時；孵育完成後，用 PBST 清洗 3 次，隨後各自加入 1:5000 稀釋的山羊抗兔 IgG-HRP 抗體（Jackson Immuno）和山羊抗小鼠 IgG-HRP 抗體（Jackson Immuno），室溫孵育 1 小時；用 PBST 清洗 3 次，隨後利用 ECL 顯影液（南京諾唯贊）進行曝光顯影。結果如圖 13 所示，互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 能夠有效誘導降解 BT474 細胞的 HER2，而對照抗體則不能誘發 HER2 的降解。

【0415】 本實施例還檢測了互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 對 BT474 細胞增殖的影響。具體方法如下：在 96 孔白壁盤中接種 BT474 細胞（10,000 細胞/孔），並加入梯度稀釋的待測抗體（包括 04BS-1123-ST06、Trastuzumab、Pertuzumab、Hu2117-HK304-06、Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14），細胞於 37℃/5% CO2 孵育 5 天後加入檢測試劑 CellCounting-Lite 2.0 Luminescent Reagent（南京諾唯贊），並用多功能微量盤分析儀（Varioskan, Thermo）讀取化學發光值，利用 GraphPad Prism 9 軟體對實驗數據進行分析。結果如圖 14 所示，互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 能夠有效抑制 BT474 細胞的增殖，但是對應的單特異性抗體均沒有抑制 BT474 細胞增殖的活性。由於 BT474 細胞的增殖依賴於其過表達的 HER2 在細胞膜上形成的同源二聚體所活化的訊號轉導機制，因此推斷所述互補性雙特異抗體的細胞增殖抑制活性是因細胞表面 HER2 被內吞/降解而使 HER2 同源二聚體無法形成所致。

【0416】 4.5 抗 HER2 互補性雙特異抗體對 NRG-1 誘導的 HER2/HER4 二聚化的影響

【0417】 利用 Promega 的 NanoBiT 結構互補報告分子系統對抗 HER2 互補性雙特異抗體是否會影響 NRG-1 誘導的 HER2/HER4 二聚化展開了進一步驗證。NanoBiT 系統由一個 LgBiT 亞基和一個 SmBiT 亞基組成，可分別與待測蛋白融合；若兩個待測蛋白相互作用形成二聚體，LgBiT 則會和 SmBiT 結構互補形成功能性螢光素酶，進而與底物反應產生發光訊號。在本實施例中，首先通過分子選殖技術將編碼 HER2 和 HER4 膜外區及跨膜區的 DNA 序列插入 NanoBiT 系統 pBiT1.3-C 和 pBiT2.3-C 載體中，然後將這兩個質體共轉染 U2OS 細胞；於轉染 24 小時後收集細胞，並鋪於 96 孔白壁盤中，37℃培養過夜。將互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06、人源化抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14、嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126、以及對照抗體 Trastuzumab 和 Pertuzumab 進行梯度稀釋，隨後按照 1:1 的體積比與 NRG-1 混勻待用（NRG-1 的終濃度為 1 nM）。於 96 孔白壁盤中加入 Nano-Glo Live Cell Reagent（Promega），並讀取此時的化學發光值作為本底，隨後在各孔中加入上述製備好的樣品，37℃孵育 6 分鐘後讀取化學發光值，並利用 GraphPad Prism 9 軟體對實驗數據進行分析。結果如圖 15 所示，對照抗體 Trastuzumab 和 Pertuzumab 能夠顯著抑制 NRG-1 誘導的 HER2/HER4 二聚化，而嵌合抗體 mAb2117 和 mAb2126、單特異

性人源化抗體 Hu2117-HK304-06 和 Hu2126-H2K1-L71-H72b-Mu14（圖 15A）以及基於這兩個單特異性人源化抗體所構建的互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06（圖 15B）均不具有抑制作用，該結果進一步說明所述抗 HER2 互補性雙特異抗體不會影響 HER2 的正常生物學功能，因而其在體內誘發心臟毒性的風險極低。

【0418】 4.6 抗 HER2 互補性雙特異抗體對 NRG-1 誘導的 HER2 下游訊號轉導路徑活化的影響

【0419】 人體細胞誘導的多能幹細胞（Induced Pluripotent Stem Cell, 簡稱 iPSC)以及相關培養試劑盒購自 Fujiflim Cellular Dynamics。按照生產商提供的指導說明書所述的方法，將 iPSC 鋪入 6 孔盤並置於 37℃、5% CO_2 條件下培養一周時間使細胞完全分化為人心肌細胞（iCell Cardiomyocytes）。按照實施例 1 中第 1.10 項所述方法檢測抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 對 NRG-1 誘導的人心肌細胞內 AKT 磷酸化的影響。結果如圖 16 所示，不同於陽性對照抗體 Pertuzumab，04BS-1123-ST06 對人心肌細胞中 NRG-1 誘導的 AKT 磷酸化無抑制作用，說明所述互補性雙特異抗體不影響心肌細胞中 NRG-1 誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑的調控。

【0420】 4.7 抗 HER2 互補性雙特異抗體的 Fc 效應子功能改造

【0421】 為了降低因 Fc 效應子功能而帶來的潛在安全性風

險，本實施例在所述抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 的 Fc 區中引入了三個點突變：L234F/L235E/P331S（簡稱 TM 突變），以降低抗體與 Fc 受體及 C1q 的結合活性。通過 ForteBio 檢測證實了含有 TM 突變的互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 與 FcγRI、FcγRIIa (167H)、FcγRIIb、FcγRIIIa (176V)、FcγRIIIa (176F)及 C1q 均無明顯結合反應，然而，所述互補性雙特異抗體與 FcRn 的結合親和力相較於 Trastuzumab 則無顯著變化（數據未顯示）。

【0422】 此外，本實施例還以表達 FcγRIIIa-176V 受體和 NFAT 反應元件調控的螢火蟲螢光素酶報告基因的 Jurkat 細胞（Promega）為效應細胞，以過表達 HER2 的 BT474 細胞為靶細胞，並以 Trastuzumab 為陽性對照抗體，進一步對含有 TM 突變的互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 是否具有 ADCC 活性進行了驗證。具體方法如下：離心收集 BT474 細胞，用 ADCC 檢測緩衝液（含有 0.5% FBS 的 RPMI-1640 培養基）重懸後，以 1.5×10^4 細胞/孔加入 96 孔白壁盤中。用 ADCC 檢測緩衝液梯度稀釋待測抗體，以 25 μL/孔加入上述 96 孔盤中。離心收集效應細胞並用 ADCC 檢測緩衝液重懸後，以 1.5×10^5 細胞/孔加入上述 96 孔盤中，然後於 37℃、5% CO_2 下孵育過夜。第二天將 96 孔盤置於室溫平衡，然後加入檢測試劑 Bio-Lite Luciferase Reagent（南京諾唯贊），利用多功能微量盤分析儀（Varioskan, Thermo）讀取化學發光值，並利用 GraphPad Prism 9 軟體對實驗數據進行分析。

檢測結果如圖 17 所示，不同於陽性對照抗體 Trastuzumab，04BS-1123-ST06 即使在最高濃度下也未誘導任何螢光素酶的表達，表明在 Fc 區引入 TM 突變的抗 HER2 互補性雙特異抗體不具有 ADCC 活性。

【0423】 實施例 5 抗 HER2 互補性雙特異抗體 ADC 的製備與功能活性鑒定

【0424】 5.1 抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物的製備

【0425】 本實施例將抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06 通過可裂解接頭（例如，Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB、Mal-$(PEG)_2$-GGFG）與具有抗腫瘤活性的小分子毒素化合物艾日布林（Eribulin）偶聯以製備抗 HER2 互補性雙特異 ADC。所述艾日布林是根據 ZL201910197071.8 或 ZL201910509222.9，以及 WO1999065894 中所述方法製備得到。

【0426】 藥物有效負載（Payload）Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin 的製備參考 WO2017151979 實施例 2.1.1 中所述的方法。

【0427】 藥物有效負載 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin 的製備方法如下：將 NH2-$(PEG)_2$-COOH 和馬來酸酐加入醋酸中，加熱回流過夜，旋蒸除去醋酸，殘留物經 HPLC 製備、凍乾即得 Mal-$(PEG)_2$-COOH。以 2Cl Trt Resin 為固相載體，用 20%哌啶/DMF（v/v）溶液脫除 Fmoc 保護，再以 HOBT/DIC 為縮合體系，DMF 為反應溶劑，依次偶聯 Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Gly-OH，然後經 DCM:TFE:AcOH=7:2:1 溶液切割，甲

基三級丁基醚沉澱，離心，乾燥，再經高效液相製備純化，獲得Fmoc-GGFG-OH。將 Fmoc-GGFG-OH 和艾日布林置於單口瓶中，加入 DMF 溶解，降溫至 0℃，再加入 DIPEA（161.3 mg, 1.25 mmol）和 DECP（122.3 mg, 0.75 mmol）後於室溫反應，HPLC 監測，反應完畢後將反應液倒入 MTBE（100 mL）中，室溫攪拌 1 小時，過濾，濾餅用 MTBE 洗滌，得到 Fmoc-GGFG-Eribulin 粗產物。將 Fmoc-GGFG-Eribulin 粗產物置於單口瓶中，加入 THF，降溫至 0℃，再加入兩當量的 LiOH 水溶液，於室溫反應，HPLC 監測，反應完畢後用 50%乙酸調 pH 至 6-7 左右，旋蒸除去 THF，再經高效液相純化，收集 NH_2-GGFG-Eribulin 純品。於室溫條件下將 HATU 加入 Mal-$(PEG)_2$-COOH 和碳酸氫鈉的 DMF 溶液中，攪拌 30 分鐘後，將等當量游離的 NH_2-GGFG-Eribulin 加入上述溶液中再攪拌 1 小時至 TLC 檢測反應完畢，過濾除去固體，過濾液經 HPLC 製備即得 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin。

【0428】 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的製備方法如下：冰水浴下將 $ZnCl_2$（3.0 mM）和 TCEP（6.0 mM）緩慢加入到抗 HER2 互補性雙特異抗體 04BS-1123-ST06（1.5 mM）溶液中（抗體製劑緩衝液為 50 mM Histidine-HCl，8%蔗糖，pH 5.5），其中 $ZnCl_2$、TCEP 及 04BS-1123-ST06 抗體的反應終濃度分別為 0.10 mM、0.20 mM 和 0.05 mM，混勻後在 8℃震盪還原約 16 小時。冰水浴下加入溶解於 DMSO 中的 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin 或 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin 至終濃度 0.32 mM，於 8℃持續反應 3 小時

後加入半胱胺酸至終濃度 0.05 mM 以耗盡過量的 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin 或 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin。加入 EDTA 至終濃度 0.15 mM 以螯合 Zn^{2+}，使用 Pellicon XL Ultrafiltration 過濾膜包（Module Ultracel 30kDa/0.005m^2，購自 Merck）除去相關雜質。最後，使用 HIC-HPLC（BioCore HIC-Butyl 5μm/4.6×100 mm，購自 NanoChrom）分析所製備的 ADC 的藥物-抗體比率（DAR）和異質性，並使用 SEC-HPLC（Zenix-C SEC-300，購自賽分科技）分析 ADC 產物的純度。

【0429】 所製備的 ADC 的平均 DAR 值可以通過以下公式計算：平均 DAR 值 = [AUC_{+1} + 2(AUC_{+2}) + 3(AUC_{+3}) + ... + n(AUC_{+n})] /Σ$AUC_{總}$]。其中，AUC_{+1} 為對應於偶聯了一個小分子化合物的 ADC 的峰曲線下面積，AUC_{+2} 為對應於偶聯了兩個小分子化合物的 ADC 的峰曲線下面積，以此類推，Σ$AUC_{總}$ 為所有峰曲線下面積。本實施例製備的 ADC 的平均 DAR 值為 4.0±0.5，純度為>95%。

【0430】 5.2 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的抗原結合特異性驗證

【0431】 按照實施例 1 中第 1.4 項所述方法，利用 ELISA 方法檢測示例性抗 HER2 互補性雙特異 ADC（ST06-VCP-Eribulin）與 HER2 重組蛋白的結合活性，以及與人源 ErbB/HER 家族其它成員的交叉結合活性，抗原包括人 HER2 胞外區重組蛋白以及人 EGFR、HER3 和 HER4 胞外區重組蛋白。檢測結果如圖 18 所示，

抗 HER2 互補性雙特異 ADC（ST06-VCP-Eribulin）能夠特異性地結合 HER2，而與人 ErbB/HER 家族其它成員無交叉結合活性。所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的抗原結合特異性與其相應裸抗 04BS-1123-ST06 的相當（數據未顯示），表明偶聯小分子毒素化合物後並未改變所述互補性雙特異抗體的抗原結合特異性。

【0432】 5.3 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的體外腫瘤細胞殺傷活性的檢測

【0433】 本實施例選用了一系列表達不同程度 HER2 的腫瘤細胞株來評估所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的體外細胞殺傷活性，所用腫瘤細胞株的 HER2 表達程度以及耐藥性情況如表 13 所示；其中 JIMT-1 為 HER2 過表達且先天型對 DS-8201（體外活性）耐藥的細胞株，SKOV-3R*為 HER2 過表達且後天獲得型對 DS-8201 耐藥的細胞株。

【0434】 體外腫瘤細胞殺傷活性檢測的具體步驟如下：通過胰酶消化收集各細胞，用含 10% FBS 的培養基重懸細胞後接種於 96 孔白壁盤中，每孔細胞數為 5,000 或 10,000。將細胞置於 37℃、5% CO_2 孵箱中培養，待細胞完全貼壁後，加入梯度稀釋於對應培養基中的 ST06-VCP-Eribulin、ST06-GGFG-Eribulin 或 DS-8201。根據各細胞生長速率，在 37℃/5% CO_2 條件下孵育 3~5 天後將細胞培養盤從孵箱中取出，待平衡至室溫後加入 CellCount Lite2.0 試劑（南京諾唯贊），振盪混勻 2~5 分鐘使細胞充分裂解；室溫靜置 10 分鐘後利用多功能微量盤分析儀（Varioskan, Thermo）讀

取化學發光值。數據用 GraphPad Prism 9 軟體進行分析，並以相對於未處理對照孔的化學發光值的百分比表示。

【0435】 檢測結果如圖 19 和表 13 所示，在 HER2 過表達的腫瘤細胞株 NCI-N87、SKBR-3 及 SKOV-3 中，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC（包括 ST06-GGFG-Eribulin 和 ST06-VCP-Eribulin）和對標分子 DS-8201 均表現出較強的細胞毒性，並且所述互補性雙特異 ADC 的細胞殺傷活性明顯高於 DS-8201。在 HER2 低表達的腫瘤細胞株 MDA-MB-361 和 MDA-MB-453 中，所述互補性雙特異 ADC 的細胞殺傷活性顯著高於 DS-8201；在 HER2 低表達的腫瘤細胞株 ZR-75-1 中，所述互補性雙特異 ADC 也顯示出有效的細胞殺傷活性，而 DS-8201 則幾乎無細胞殺傷活性。在表達更低程度 HER2 的腫瘤細胞株 T47D、RT-112、MCF-7，以及無 HER2 表達的腫瘤細胞株 MDA-MB-468 中，所述互補性雙特異 ADC 則沒有明顯的細胞毒性，顯示所述互補性雙特異 ADC 具有較好的安全性窗口。此外，在 HER2 高表達且對 DS-8201 具有先天型/固有耐藥性的 JIMT-1 細胞中，所述互補性雙特異 ADC（包括 ST06-GGFG-Eribulin 和 ST06-VCP-Eribulin）也表現出顯著的細胞毒性。由此，所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 具有更加廣譜的細胞殺傷活性，不僅能夠殺傷 HER2 過表達的腫瘤細胞，也能夠直接殺傷 HER2 低表達的腫瘤細胞，而且對 DS-8201 不應答的腫瘤細胞也具殺傷作用。

【0436】 為了進一步驗證抗 HER2 互補性雙特異 ADC 是否能

夠殺傷對 DS-8201 治療產生耐藥性或復發/難治（Relapsed/Refractory）的腫瘤細胞，本實施例通過將 HER2 過表達的 SKOV-3 細胞在含逐步遞增 DS-8201 濃度的培養基中持續傳代培養的方式，篩選獲得了對 DS-8201 具有獲得型耐藥性（Acquired Resistance）的腫瘤細胞株（命名為 SKOV-3R*），該細胞株能在含有 100 nM DS-8201 的培養基中正常增殖。體外細胞殺傷實驗結果顯示，所述互補性雙特異 ADC（包括 ST06-GGFG-Eribulin 和 ST06-VCP-Eribulin）能夠有效殺傷後天獲得型耐藥細胞株 SKOV-3R*。

【0437】 表 13. 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 及 DS-8201 的體外細胞殺傷活性

腫瘤細胞	腫瘤類型	HercepTest® / FISH	細胞表面 HER2 表達量	體外細胞殺傷活性（EC50, nM）		
				DS-8201	ST06-GGFG-Eribulin	ST06-VCP-Eribulin
NCI-N87	胃癌	3^+	1,493,288	0.9841	0.1337	0.1273
SKBR-3	乳腺癌	3^+	1,105,178	0.2103	0.0376	0.0387
SKOV-3	卵巢癌	3^+	781,484	0.7408	0.0135	0.0140
MDA-MB-361	乳腺癌	2^+	378,707	2.099	0.0019	0.0062
SKOV-3R*	卵巢癌	2^+	271,851	–	0.0104	0.0143
JIMT-1	乳腺癌	2^+ / $FISH^+$	167,741	–	0.0873	0.1754
MDA-MB-453	乳腺癌	2^+	148,810	0.292	0.0079	0.0115
ZR-75-1	乳腺癌	1^+	104,577	–	0.1292	0.1094
T47D	乳腺癌	1^+	81,195	–	–	–
RT-112	膀胱癌	1^+	46,068	–	–	–
MCF-7	乳腺癌	0	29,169	–	–	–
MDA-MB-468	乳腺癌	不表達	未檢出	–	–	–

–：無活性。

【0438】 5.4 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 的旁觀者殺傷效應

【0439】 利用 HER2 高表達細胞株 BT474 和不表達 HER2 的細胞株 MDA-MB-468 對抗 HER2 互補性雙特異 ADC ST06-GGFG-Eribulin 的旁觀者殺傷效應進行了驗證，具體方法如下：於第 0 天將 BT474 細胞以 10,000 個細胞/100 μL/孔鋪入 96 孔白壁盤中，37℃培養過夜；於第 1 天用培養基稀釋 ST06-GGFG-Eribulin 至 20 nM，然後作 5 倍梯度稀釋並以 100 μL/孔加入 BT474 細胞白壁盤中（即起始終濃度為 10 nM），置於 37℃繼續培養；於第 3 天將 MDA-MB-468 細胞以 10,000 個細胞/孔鋪入新的 96 孔白壁盤中，37℃培養過夜；於第 4 天移除 MDA-MB-468 細胞的培養上清，然後加入 100 μL/孔取自 BT474 細胞白壁盤中的培養上清（BT474-conditioned Medium）作為旁觀者殺傷效應的實驗組，並以 100 μL/孔加入新鮮配製的自 10 nM 起始 5 倍梯度稀釋的 ST06-GGFG-Eribulin 作為對照組，置於 37℃培養；於此同時，利用 CellCount Lite2.0 試劑對 BT474 細胞進行檢測。待繼續培養 72 小時後，加入 CellCount Lite2.0 試劑檢測 MDA-MB-468 細胞的存活情況。利用 GraphPad Prism 9 軟體對實驗數據進行分析。結果如圖 20A 所示，ST06-GGFG-Eribulin 作用 BT474 細胞 3 天後能夠造成細胞的顯著殺傷，且用其培養上清培養的 MDA-MB-468 細胞也表現出顯著的細胞死亡，而新鮮配製的 ADC 溶液對該細胞則無任何的殺傷活性，表明 ST06-GGFG-Eribulin 在殺傷 BT474 細胞的同時，所釋放到培養基中的小分子毒素化合物 Eribulin 能夠殺傷不表達

HER2 的 MDA-MB-468 細胞。

【0440】 此外，本實施例還通過共培養 BT474 細胞和不表達 HER2 的 Jurkat 細胞的方式進一步對 ST06-GGFG-Eribulin 的旁觀者殺傷效應進行了驗證，具體方法如下：收集 BT474 細胞和表達 GFP 的 Jurkat 細胞，各自以 1×10^5 細胞/孔單獨或共同鋪入 24 孔細胞培養盤中，隨後加入終濃度為 1 nM 的 ST06-GGFG-Eribulin，於 37℃培養 72 小時後收集各孔中的細胞至流式管中，離心去上清後用 100 μL FACS 緩衝液（含 1% BSA 的 PBS）重懸細胞，加入 3 μL 7-AAD 進行死細胞染色後進行流式分析。其中，各管均收集分析 10 μL 細胞液，在排除 7-AAD 陽性的死細胞後，利用側向散射光通道和 GFP 通道對 BT474 和 Jurkat 細胞進行區分，最後通過比較在經 ST06-GGFG-Eribulin 或空白培養基（即，作為對照組，命名為 Medium）處理下存活細胞的計數來評估所述互補性雙特異 ADC 是否具有旁觀者效應。結果如圖 20B 所示，在單獨培養下，ST06-GGFG-Eribulin 對 BT474 細胞顯示出明顯的殺傷活性，而對 Jurkat 細胞則無殺傷，但在兩種細胞共培養下，ST06-GGFG-Eribulin 對 BT474 和 Jurkat 細胞都造成了明顯殺傷。

【0441】 綜上，以上兩個實驗結果均表明 ST06-GGFG-Eribulin 具有旁觀者殺傷效應。

【0442】 實施例 6 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 在小鼠皮下異種移植模型中的抗腫瘤活性檢測

【0443】 6.1 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 在基於腫瘤細胞株

構建的小鼠皮下異種移植模型中的抑瘤活性

【0444】 本實施例檢測了抗 HER2 互補性雙特異 ADC 在 3 種基於人腫瘤細胞株所構建的小鼠皮下異種移植腫瘤模型中的抗腫瘤活性，其中參比對照藥物為 DS-8201（商品名 Enhertu，購自第一三共製藥）；所述 3 種腫瘤模型為：HER2 過表達的 NCI-N87 胃癌腫瘤模型、HER2 中度表達的 JIMT-1 乳腺癌腫瘤模型、和 HER2 低表達的 RT-112 膀胱癌腫瘤模型。具體方法如下：待細胞株（NCI-N87、JIMT-1、及 RT-112）培養至對數生長期後，收集細胞並以每隻 $5\sim10\times10^6$ 個細胞接種至免疫缺陷型小鼠（Nude 或 SCID）的右側前肢背部皮下。待腫瘤生長至 200±50 mm^3 後將小鼠隨機分組（每組 8 隻荷瘤小鼠），包括 ST06-GGFG-Eribulin 試驗組、DS-8201 參比對照組、溶媒對照組（含 8%蔗糖的 50 mM Histidine-HCl 溶液，pH 5.5）、以及抗體-小分子藥物混合物 ADMix 對照組（ADMix 由裸抗 04BS-1123-ST06 和 Eribulin 以莫耳比 1:4 混合得到）。所有荷瘤小鼠均經尾靜脈注射給藥，不同模型中各組的給藥劑量和給藥頻率如圖 21 所示。給藥後每週測量兩次並記錄小鼠的體重和腫瘤尺寸（長徑、短徑），並以下列公式計算腫瘤體積：腫瘤體積 = (長徑)×(短徑)2×0.5。

【0445】 實驗結果如圖 21 所示，與溶媒對照相比，DS-8201 和 ST06-GGFG-Eribulin 在 NCI-N87（圖 21A）、JIMT-1（圖 21B）和 RT-112（圖 21C）腫瘤模型中均表現出顯著的腫瘤生長抑制作用，而且 ST06-GGFG-Eribulin 的抗腫瘤活性在 NCI-N87 和 JIMT-

1 模型中均表現出劑量依賴性的趨勢。在相同的給藥劑量（3 mg/kg）下，ST06-GGFG-Eribulin 在 HER2 過表達的 NCI-N87 腫瘤模型中表現出與 DS-8201 相當的抗腫瘤活性，但在 HER2 中等表達的 JIMT-1 腫瘤模型中則表現出比 DS-8201 更強的抗腫瘤活性，且具有顯著的統計學差異（$p<0.01$）。在 HER2 低表達的 RT-112 腫瘤模型中，考慮到藥物分子量及 DAR 的差異，ST06-GGFG-Eribulin 在等當量 DAR 的給藥劑量（9 mg/kg）下表現出明顯超越 DS-8201 的抗腫瘤活性，且所述抗腫瘤活性的差異具有顯著的統計學意義（$p<0.01$）。整個實驗期間，未觀察到荷瘤小鼠的體重下降或其它毒副反應（數據未顯示）。

【0446】 6.2 抗 HER2 互補性雙特異 ADC 在對 DS-8201 具有後天獲得型耐藥性的小鼠皮下異種移植瘤模型中的抑瘤活性

【0447】 為了進一步驗證所述抗 HER2 互補性雙特異 ADC 對經 DS-8201 治療後產生耐藥性或復發的腫瘤是否具有殺傷作用，本實施例利用 NCI-N87 腫瘤細胞株構建了對 DS-8201 具有後天獲得型耐藥性的小鼠異種移植腫瘤模型。構建方法如下：將野生型 NCI-N87 細胞在含逐步遞增 DS-8201 濃度的培養基中持續傳代培養，篩選獲得對 DS-8201 具有一定耐藥性的細胞株亞群並命名其為 NCI-N87(R)。將 NCI-N87(R)細胞在含 10%血清的 RPMI-1640 培養基中進行擴增培養至指數生長期，收集細胞並重懸於 PBS 與 Matrigel 的混合液（體積比為 1:1）中，然後於每隻裸鼠（BALB/c Nude）的右側前肢背部皮下接種 1×10^7 個細胞，每次接

種 5 隻雌性裸鼠，並開展獲得型耐藥性腫瘤的體內篩選，具體篩選步驟如下：待小鼠腫瘤體積達到 200±50 mm^3 時，尾靜脈注射 DS-8201（劑量為 3 mg/kg），每週給藥一次以篩選腫瘤在給藥後仍穩定生長的荷瘤裸鼠；給藥次數為 3~5 次，取決於腫瘤的生長速率。在腫瘤體積增長至 900~1000 mm3 後，將小鼠安樂死並收集腫瘤，在剔除壞死組織後將腫瘤切割成約 30 mm3 的小塊，接種於 5 隻雌性裸鼠背部右側近前肢背部皮下並開展下一輪的 DS-8201 給藥和篩選。經過如此 3 輪的篩選後，發現 5 隻荷瘤裸鼠的腫瘤在 DS-8201（劑量為 3 mg/kg）給藥後均能穩定生長，且增長趨勢較為一致。待腫瘤體積增長至約 1000 mm^3 後，隨機選取 2 隻小鼠安樂死，收集腫瘤並剔除壞死組織，切割成約 30 mm^3 的小塊後接種於 50 隻雌性裸鼠背部右側近前肢背部皮下。

【0448】 在上述 50 隻荷瘤小鼠中，選擇腫瘤長勢較為均一且平均體積達到約 210 mm^3 的 29 隻小鼠進行隨機分組，包括 2 個 ST06-GGFG-Eribulin 試驗組（按照給藥劑量分為 3 mg/kg 組和 10 mg/kg 組）、1 個 DS-8201 對照組（給藥劑量為 3 mg/kg）和 1 個溶媒對照組，其中給藥劑量為 3 mg/kg 的 ST06-GGFG-Eribulin 試驗組、DS-8201 對照組和溶媒對照組各 8 隻小鼠，給藥劑量為 10 mg/kg 的 ST06-GGFG-Eribulin 試驗組為 5 隻小鼠。各組小鼠通過尾靜脈注射給藥，共給藥 4 周，其中 DS-8201 組和溶媒組每週給藥一次，ST06-GGFG-Eribulin 試驗組在第一周給藥一次後，餘下的 3 周中每週給藥 2 次。小鼠每週進行兩次測量並記錄各組小鼠

體重和腫瘤的尺寸，並以下列公式計算腫瘤體積：腫瘤體積=(長徑)×(短徑)2×0.5。

【0449】 實驗結果如圖 22 所示，小鼠腫瘤在 DS-8201 給藥後持續穩定生長，表明建模成功，即腫瘤模型確為對 DS-8201 具有後天獲得型耐藥性的異種移植腫瘤模型。ST06-GGFG-Eribulin 在 3 mg/kg 和 10 mg/kg 的劑量下均顯示出抗腫瘤活性；尤其是在 10 mg/kg 的劑量（等當量 DAR）下，ST06-GGFG-Eribulin 給藥後腫瘤幾乎完全消退，顯示所述互補性雙特異 ADC（ST06-GGFG-Eribulin）能夠突破 DS-8201 的獲得型耐藥性，對 DS-8201 復發難治性（Relapsed/Refractory）腫瘤具有潛在療效。整個實驗期間，未觀察到荷瘤小鼠的體重下降或其它毒副反應（數據未顯示）。

【符號說明】

【0450】 無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="2024TWP5283-序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2024-09-26">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>113121314</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2024-06-07</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>SPIC248064</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>2023106843626</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-06-09</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">  大陸商徠特康（蘇州）生物製藥有限公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>LATTICON (SUZHOU) BIOPHARMACEUTICALS CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗HER2抗體、抗體-藥物偶聯物及其藥物組合物、藥
盒、製備方法和用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>234</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKIEESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTYSSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNAKNHLYLQMSSLRSEDTALYYCARDYAGFFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLAQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKYLKWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFAFSLETSANTAYLQINNLKNEDTATYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVYTAVAWYQQKPGQSPKLLINSASYRYTGVPDRF
TGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTIYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARYGSGYGGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSIPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QIQLQQSGAELMKPGASVKISCKTTGYTFSNYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGGDSANYNE
IFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGGNYPYYFDSWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILLTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAYLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWVRQRPGHGLEWIGEILPGSDTSKNNE
IFKGKATFTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGNNYPYYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYGMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q497">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu38和39的
HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q498">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYGMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q499">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu40的
HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q500">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYGMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q501">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYPDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q502">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu08的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q503">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q504">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu09的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q505">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYGDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q506">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu10的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q507">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYVDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q640">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu14的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q641">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYPGSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q642">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu41的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q643">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYPDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q644">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu42的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q645">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGSGSYTKYPDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q646">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK201、HK203的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q647">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q648">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK301的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q649">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVGSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q650">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK303的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q651">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVESVKG</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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q652">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q653">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVPSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q654">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK305的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q655">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVQSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q656">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK306的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q657">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVRSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q658">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK309的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q659">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVDKVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q660">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK310的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q661">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGNYAKYVDNVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="29">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q662">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-04的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q663">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYPESVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q664">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-05的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q665">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYPDKVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q666">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-06的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q667">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGGGSYTKYVDKVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q668">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYAGFFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q669">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu45的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q670">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DYIGFFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q671">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu46的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q672">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYNGFFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q673">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu48的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q674">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYRGFFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q675">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu49的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q676">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYSGFFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="37">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q677">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q678">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYVGFFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q679">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q680">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu23的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q681">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNANTYLH</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q682">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu24的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q683">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNINTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q684">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu25的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q685">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNSNTYLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="42">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q686">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q687">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNRNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q688">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu28的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q689">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNTNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="44">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q690">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu29的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q691">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSQSLLHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q692">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu32的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q693">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVSSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q694">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="47">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q695">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu11的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q696">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KVSNRDS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="48">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q697">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu12的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q698">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSNRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q699">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SQSTHVPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="50">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q700">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu34的
LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q701">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQSTHVPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="51">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q702">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu37的
LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q703">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SQSTHVPWT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="52">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q704">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q705">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q706">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu05的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q707">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q708">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu06的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q709">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q710">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu08的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q711">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q712">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu09的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q713">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYGD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q714">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu10的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q715">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYVD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q716">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu14的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q717">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPG
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q718">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu38的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q719">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYNNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q720">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu39的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q721">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSNYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q722">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu40的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q723">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSDYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q724">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu41的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q725">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q726">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu42的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q727">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGSGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q728">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu45的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q729">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYIGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q730">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu46的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q731">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYNGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q732">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu48的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q733">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q734">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu49的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q735">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYSGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q736">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-H1K1-Mu50、hu2117-HK202的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q737">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q738">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK201的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q739">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYAGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q740">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK203的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q741">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q742">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK301的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q743">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVG
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q744">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK303的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q745">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVE
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q746">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q747">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVP
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q748">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK305的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q749">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVQ
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q750">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK306的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q751">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVR
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q752">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK309的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q753">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVD
KVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q754">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK310的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q755">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGNYAKYVD
NVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q756">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-04的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q757">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPE
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q758">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-05的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q759">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYPD
KVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q760">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK304-06的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q761">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISGGGSYTKYVD
KVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYVGFFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q762">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q763">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q764">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu01的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q765">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="83">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q766">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu02的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q767">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q768">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu03的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q769">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q770">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu04的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q771">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q772">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu11的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q773">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRDSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q774">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu12的
VL</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q775">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRPSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q776">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu13的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q777">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q778">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu23的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q779">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNANTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q780">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu24的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q781">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNINTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="91">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q782">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu25的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q783">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNSNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q784">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q785">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNRNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q786">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu28的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q787">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNTNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q788">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu29的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q789">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q790">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu32的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q791">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVSSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q792">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu34的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q793">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSTHVPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q794">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2117-HK-Mu37的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q795">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCSQSTHVPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q796">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYSMH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q797">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H24的
HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q798">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYAMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q799">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WINTETGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q800">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H25的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q801">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTNTGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="102">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q802">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H27，7172b-Mu10至Mu19的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q803">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WINTGTGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q804">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H28的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q805">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WINTYTGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q806">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H29的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q807">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WINTITGEPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q808">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H31的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q809">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTETGDPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q810">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H32的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q811">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTETGSPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="107">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q812">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H33的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q813">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTETGEPTYADKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="108">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q814">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H34的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q815">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WINTETGEPTYADNFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="109">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q816">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H35的
HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q817">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WINTETGEPTYADDVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q818">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VGRYDYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="111">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q819">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H50的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q820">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VGYYDYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="112">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q821">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H54的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q822">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VGRGDYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="113">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q823">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H59的
HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q824">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VGRYSYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="114">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q825">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQDVYTAVA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q826">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L02，以及7172b-Mu10至Mu19的
LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q827">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASQDVYTAVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q828">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="117">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q829">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L06的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q830">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASYRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="118">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q831">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L07的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q832">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASDRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q833">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L08的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q834">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASERYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="120">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q835">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L09的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q836">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASKRYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q837">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L10的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q838">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASNRYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q839">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L11的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q840">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASQRYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q841">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L12的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q842">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="124">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q843">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L13的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q844">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASTRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="125">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q845">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L14的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q846">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRAT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="126">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q847">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L15的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q848">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRET</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="127">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q849">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L16的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q850">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASYRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q851">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L17的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q852">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASYRQT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q853">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu10的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q854">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>AASSRPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="130">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q855">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu11的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q856">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DASSRPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="131">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q857">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu12的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q858">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EASSRPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="132">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q859">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu13的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q860">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KASSRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q861">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu14的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q862">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LASSRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q863">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu15的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q864">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QASSRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q865">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu16的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q866">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASSRPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="136">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q867">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu17的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q868">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASSRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q869">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu18的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q870">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASSRPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="138">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q871">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu19的
LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q872">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASSRPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q873">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQHYSTPPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q874">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L18的
LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q875">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQSYSTPPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="141">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q876">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L19的
LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q877">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQAYSTPPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="142">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q878">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L21，以及7172b-Mu10至Mu19的
LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q879">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYYSTPPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q880">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體hu2126-H2K1，2126-Hu-L02、L05至L19、
L21的VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q881">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q882">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H22的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q883">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGGELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q884">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H23的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q885">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASLKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q886">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H24的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q887">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="147">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q888">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H25的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q889">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTNTGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q890">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H27的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q891">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTGTGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q892">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H28的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q893">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="150">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q894">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H29的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q895">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTITGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="151">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q896">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H31的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q897">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGDPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="152">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q898">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H32的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q899">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGSPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q900">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H33的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q901">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
KFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q902">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H34的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q903">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
NFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q904">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H35的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q905">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DVKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="156">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q906">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H36的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q907">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFTFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q908">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H37的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q909">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFSFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q910">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H38的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q911">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVISLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q912">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H39的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q913">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSVDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="160">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q914">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H40的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q915">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSRDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q916">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H42的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q917">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSKSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="162">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q918">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H43的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q919">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSTSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q920">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H44的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q921">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQLSSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q922">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H45的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q923">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQMSSLKAEDTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q924">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H46的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q925">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q926">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H50的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q927">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGYYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q928">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H54的
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q929">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRGDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q930">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-H59的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q931">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCVRVGRYSYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="169">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q932">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu10至Mu19的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q933">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINTGTGEPTYAD
DFKGRFTISRDTSKSTAYLQISSLKAEDTAVYYCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q934">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體Hu2126_H1的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q935">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGYTFTDYSMHWVRQPPGKGLEWMGWINTETGEPTYAD
DFKGRFTFSLDTSKNQASLKLSSVTAADTAVYFCVRVGRYDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q936">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<NonEnglishQualifier_value>VL</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q937">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q938">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L02的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q939">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="173">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q940">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L05的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q941">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="174">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q942">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L06的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q943">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINAASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q944">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L07的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q945">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASDRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q946">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L08的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q947">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASERYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="177">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q948">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L09的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q949">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASKRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="178">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q950">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L10的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q951">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASNRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q952">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L11的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q953">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASQRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="180">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q954">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L12的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q955">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASSRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="181">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q956">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L13的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q957">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASTRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="182">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q958">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L14的
VL</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q959">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRATGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q960">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L15的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q961">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRETGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="184">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q962">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L16的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q963">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q964">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L17的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q965">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRQTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q966">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L18的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q967">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="187">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q968">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L19的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q969">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="188">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q970">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體2126-Hu-L21的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q971">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q972">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu10的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q973">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINAASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="190">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q974">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu11的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q975">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINDASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q976">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu12的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q977">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINEASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q978">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu13的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q979">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINKASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q980">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu14的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q981">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINLASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="194">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q982">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu15的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q983">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINQASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q984">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu16的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q985">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINRASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="196">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q986">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu17的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q987">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINSASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="197">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q988">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu18的
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q989">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINWASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q990">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>人源化抗體7172b-Mu19的
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q991">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVYTAVAWYQQKPGKAPKLLINYASSRPTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="199">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q992">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYNMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="200">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q993">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DINPNNGGTIYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="201">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q994">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YGSGYGGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="202">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q995">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSISSNYLH</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="203">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q996">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="204">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q997">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQGSSIPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="205">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q998">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYWIE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="206">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q999">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EILPGGDSANYNEIFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1000">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGNYPYYFDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1001">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQDVGTAVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1002">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASTRHT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1003">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYSSYPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1004">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYWIE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="212">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1005">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EILPGSDTSKNNEIFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="213">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1006">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGNNYPYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="214">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1007">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQDVGTAVA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="215">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1008">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WASTRHT</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="216">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1009">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYSSYPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="217">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1010">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1011">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1012">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=S、N或D</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>XYGMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="218">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q1013">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q1014">
     <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q1015">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <NonEnglishQualifier_value>X=G或S</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q1016">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <NonEnglishQualifier_value>X=S或N</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q1017">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <NonEnglishQualifier_value>X=T或A</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1018">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=P、A、G或V</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1019">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=D、E、P、Q或R</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1020">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=S、K或N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SISGXGXYXKYXXXVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="219">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1021">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1022">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1023">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=A、I、N、Q、R、S或
V</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYXGFFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="220">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q1024">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q1025">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q1026">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>X=V或L</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q1027">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <NonEnglishQualifier_value>X=H、S或Y</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1028">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=G、A、I、S、R或T</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLXXSNXNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="221">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1029">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1030">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1031">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>X=F、D或P</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSNRXS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="222">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1032">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體2117的LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1033">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1034">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=S或Q</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1035">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=Y或W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XQSTHVPXT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="223">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1036">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1037">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1038">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X=S或A</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYXMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="224">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1039">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q1040">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q1041">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <NonEnglishQualifier_value>X=E、N、G、Y或I</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q1042">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <NonEnglishQualifier_value>X=E、D或S</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q1043">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <NonEnglishQualifier_value>X=D、K或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1044">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X=F或V</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WINTXTGXPTYADXXKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="225">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1045">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1046">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1047">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=R或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1048">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=Y或G</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1049">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=D或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VGXXXYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="226">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1050">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1051">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1052">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=K或R</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XASQDVYTAVA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="227">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1053">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的LCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1054">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1055">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=S、A、D、E、K、L、Q、R、W或
Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1056">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <NonEnglishQualifier_value>X=Y、D、E、K、N、Q、S或
T</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1057">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X=Y、A、E、P或Q</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XASXRXT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="228">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1058">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體2126的LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1059">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1060">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>X=H、S、A或Y</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQXYSTPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="229">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1061">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1062">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="230">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q1063">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q1064">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="231">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1065">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="232">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1066">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <NonEnglishQualifier_value>包含TM突變的IgG1
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1070">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="233">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1071">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="234">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1255</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1255</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1072">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLEL
TYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQL
RSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAG
GCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYN
YLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFD
GDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELG
SGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVE
ECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGA
CQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTP
SGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYV
SRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKIT
DFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLP
QPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEE
YLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVK
DVFAFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段具有以下特性中的至少一項：

所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1、3 和/或 4；

所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不影響 HER2 及其介導的下游訊號轉導路徑，包括不誘導、不阻斷、不抑制 HER2-酪胺酸殘基磷酸化和/或去磷酸化，和/或不誘導、不阻斷、不抑制依賴於或不依賴於配體誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑，所述 HER2 二聚化包括 HER2/HER4 二聚化和 HER2/HER3 二聚化，所述配體包括 NRG-1 和 Heregulins；以及

所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段不與人源 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）發生交叉結合反應。

【請求項2】　如請求項 1 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 3，其包含：（1）胺基酸序列為 X_1YGMS（SEQ ID NO: 217）的 HCDR1，X_1=S、N 和 D；（2）胺基酸序列為 SISGX_2GX_3YX_4KY$X_5X_6X_7$VKG（SEQ ID NO: 218）的 HCDR2，X_2=G 或 S；X_3=S 或 N；X_4=T 或 A；X_5=P、A、G 或 V；X_6=D、G、E、P、Q 或 R；X_7=S、K 或 N；（3）胺基酸序列為 DYX8GFFDV（SEQ ID NO: 219）的 HCDR3，X_8=A、I、N、R、

S 或 V；（4）胺基酸序列為 RSSQSLX$_9$X$_{10}$SNX$_{11}$NTYLH（SEQ ID NO: 220）的 LCDR1，X$_9$=V 或 L；X$_{10}$=H 或 S；X$_{11}$=G、A、I、S、R 或 T；（5）胺基酸序列為 KVSNRX$_{12}$S（SEQ ID NO: 221）的 LCDR2，X$_{12}$=F、D 或 P；（6）胺基酸序列為 X$_{13}$QSTHVPX$_{14}$T（SEQ ID NO: 222）的 LCDR3，X$_{13}$=S 或 Q；X$_{14}$=Y 或 W，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項3】　如請求項 1 或 2 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其包含：（1）如 SEQ ID NO: 11、12、或 13 所示的 HCDR1；（2）如 SEQ ID NO: 14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2；和（3）如 SEQ ID NO: 32、33、34、35、36、或 37 所示的 HCDR3；以及（4）如 SEQ ID NO: 38、39、40、41、42、43、44、或 45 所示的 LCDR1；（5）如 SEQ ID NO: 46、47、或 48 所示的 LCDR2；和（6）如 SEQ ID NO: 49、50、或 51 所示的 LCDR3；

進一步，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14、15、16、17、18、19、或 20 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46（其中 X$_{12}$=F）所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 12 或 13 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 47 或 48 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 39、40、41、42、43、44、或 45 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 50 或 51 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 33、34、35、36、或 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 38 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 14、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，SEQ ID

NO: 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 21 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 32 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 21、23、24、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1、SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3。

【請求項4】　如請求項 1 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其中，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1，其包含：（1）胺基酸序列為 DYX15MH（SEQ ID NO: 223）的 HCDR1，X15=S 或 A；（2）胺基酸序列為 WINTX$_{16}$TGX$_{17}$PTYADX$_{18}$X$_{19}$KG（SEQ ID NO: 224）的 HCDR2，X$_{16}$= E、N、G、Y 或 I；X$_{17}$=E、D 或 S；X$_{18}$=D、K 或 N；X$_{19}$=F 或 V；（3）胺基酸序列為 VGX$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$YAMDY（SEQ ID NO: 225）的 HCDR3，X$_{20}$=R 或 Y；X$_{21}$=Y 或 G；X$_{22}$=D 或 S；

（4）胺基酸序列為 X_{23}ASQDVYTAVA（SEQ ID NO: 226）的 LCDR1，X_{23}=K 或 R；（5）胺基酸序列為 X_{24}ASX_{25}RX_{26}T（SEQ ID NO: 227）的 LCDR2，X_{24}=S、A、D、E、K、L、Q、R、W 或 Y；X_{25}=Y、D、E、K、N、Q、S 或 T；X_{26}=Y、A、E、P 或 Q；（6）胺基酸序列為 QQX_{27}YSTPPT（SEQ ID NO: 228）的 LCDR3，X_{27}=H、S、A 或 Y，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項5】　如請求項 1 或 4 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其包含：如 SEQ ID NO: 98 或 99 所示的 HCDR1；如 SEQ ID NO: 100、101、102、103、104、105、106、107、108、或 109 所示的 HCDR2；如 SEQ ID NO: 110、111、112、或 113 所示的 HCDR3；以及如 SEQ ID NO: 114 或 115 所示的 LCDR1；如 SEQ ID NO: 116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2；如 SEQ ID NO: 139、140、141、或 142 所示的 LCDR3；

進一步，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116、117、118、119、120、121、122、

123、124、125、126、127、或 128 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 140、141、或 142 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、106、107、108、或 109 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 111、112、或 113 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 99 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 100 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：114 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 116 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 139 所示的 LCDR3；或

如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2 胺基酸序列，SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3；

優選地，所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，SEQ ID NO：115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 129、133、136、或 138 所示的 LCDR2，SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【請求項6】　如請求項 1 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其中，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 4，其包含：如 SEQ ID NO: 199 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 200 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 201 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 202 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 203 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 204 所示的 LCDR3；或者，

所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1，其包含：如 SEQ ID NO: 205 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 206 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 207 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 208 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 209 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 210 所示的 LCDR3；或者；

所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段能夠特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1，其包含：如 SEQ ID NO: 211 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 212 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 213 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 214 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 215 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 216 所示的 LCDR3。

【請求項7】　如請求項 1-3 中任一項所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其包含：與 SEQ ID NO: 1、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、或 80 所示的胺基酸序列具有至少 80%同一性的重鏈可變區 VH，以及與 SEQ ID NO: 2、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、或 97 所示的胺基酸序列具有至少 80%同一性的輕鏈可變區 VL；

進一步，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：

分別與 SEQ ID NO: 1 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 2 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或

分別與 SEQ ID NO: 52 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、或 97 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或

分別與 SEQ ID NO: 53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、或 68 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 81 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或

分別與 SEQ ID NO: 68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、或 80 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；

優選地，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含分別與 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 92 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項8】　如請求項 1、4 或 5 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其包含：與 SEQ ID NO: 3、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、或 170 所示的胺基酸序列具有至少 80%同一性的重鏈可變區 VH，以及與 SEQ ID NO: 4、171、172、173、174、175、176、177、

178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的胺基酸序列具有至少 80%同一性的輕鏈可變區 VL；

進一步，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含：

分別與 SEQ ID NO: 3 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 4 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者

分別與 SEQ ID NO: 143 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、或 188 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者

分別與 SEQ ID NO: 144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、或 170 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 171 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者

分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL 具有至

少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；

優選地，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；

更優選地，所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段包含分別與 SEQ ID NO: 169 所示的 VH 和 SEQ ID NO:189、193、196、或 198 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項9】　如請求項 1 或 6 所述的分離的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL，所述重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 包含：

（1）分別與 SEQ ID NO: 5 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 6 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者，

（2）分別與 SEQ ID NO: 7 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 8 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；或者，

（3）分別與 SEQ ID NO: 9 所示的 VH 和 SEQ ID NO: 10 所示的 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項10】 一種抗 HER2 互補性雙特異抗體，其包含兩種能夠非競爭性地同時結合 HER2 胞外區的抗原結合結構域，其中第一抗原結合結構域和第二抗原結合結構域各自特異性地結合 HER2 胞外區的不同表位，所述表位位於 HER2 胞外區亞結構域 1、3 和 4 中，所述互補性雙特異抗體包含以下特性中的至少一項：

所述互補性雙特異抗體能夠交聯/聚集腫瘤細胞表面的 HER2，進而引發 HER2 交聯體的快速、高效內吞，表現為在 HER2 低表達腫瘤細胞中的內吞率高達 60%以上，在 HER2 過表達腫瘤細胞中的內吞率高達 80%以上；

所述互補性雙特異抗體能夠有效地引發腫瘤細胞表面 HER2 的溶酶體轉運和降解，顯著降低細胞表面 HER2 的表達，以致能顯著抑制 HER2 過表達腫瘤細胞的增殖；

所述互補性雙特異抗體不影響 HER2 及其介導的下游訊號轉導路徑，包括不誘導、不阻斷、不抑制配體誘導的 HER2 二聚化及其下游訊號轉導路徑的活化，因此所述互補性雙特異抗體不影

響正常組織/細胞、包括心肌細胞中 HER2 及其介導的下游訊號轉導路徑的功能與調控，所述配體包括 NRG-1；

所述互補性雙特異抗體能夠特異性地結合 HER2，而不與人源 ErbB/HER 家族其它成員（包括 EGFR、HER3 和 HER4）交叉結合。

【請求項11】 如請求項 10 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其中，所述第一抗原結合結構域和第二抗原結合結構域中的一個特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1，另一個特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 3；

進一步，所述第一抗原結合結構域包含：（1）胺基酸序列為 X_1YGMS 的 HCDR1，X_1=S、N 和 D；（2）胺基酸序列為 SISGX_2GX_3YX_4KY$X_5X_6X_7$VKG 的 HCDR2，X_2=G 或 S；X_3=S 或 N；X_4=T 或 A；X_5=P、A、G 或 V；X_6=D、G、E、P、Q 或 R；X_7=S、K 或 N；（3）胺基酸序列為 DYX_8GFFDV 的 HCDR3，X_8=A、I、N、R、S 或 V；（4）胺基酸序列為 RSSQSLX_9X_{10}SNX_{11}NTYLH 的 LCDR1，X_9=V 或 L；X_{10}=H 或 S；X_{11}=G、A、I、S、R 或 T；（5）胺基酸序列為 KVSNRX_{12}S 的 LCDR2，X_{12}=F、D 或 P；（6）胺基酸序列為 X_{13}QSTHVPX_{14}T 的 LCDR3，X_{13}=S 或 Q；X_{14}=Y 或 W，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；

所述第二抗原結合結構域包含：(1)胺基酸序列為 $DYX_{15}MH$ 的 HCDR1，X15=S 或 A；(2)胺基酸序列為 $WINTX_{16}TGX_{17}PTYADX_{18}X_{19}KG$ 的 HCDR2，X_{16}=E、N、G、Y 或 I；X_{17}=E、D 或 S；X_{18}=D、K 或 N；X_{19}=F 或 V；(3)胺基酸序列為 $VGX_{20}X_{21}X_{22}YAMDY$ 的 HCDR3，X_{20}=R 或 Y；X_{21}=Y 或 G；X_{22}=D 或 S；(4)胺基酸序列為 $X_{23}ASQDVYTAVA$ 的 LCDR1，X_{23}=K 或 R;(5)胺基酸序列為 $X_{24}ASX_{25}RX_{26}T$ 的 LCDR2，X_{24}=S、A、D、E、K、L、Q、R、W 或 Y；X_{25}=Y、D、E、K、N、Q、S 或 T；X_{26}=Y、A、E、P 或 Q；(6)胺基酸序列為 $QQX_{27}YSTPPT$ 的 LCDR3，X_{27}=H、S、A 或 Y，或者分別與所述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項12】 如請求項 10 或 11 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其中，所述第一抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 21、23、24、27、28、29、30、或 31 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；

所述第二抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO:

129、130、131、132、133、134、135、136、137、或 138 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3；

進一步，所述第一抗原結合結構域包含如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；

所述第二抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【請求項13】 如請求項 10 或 11 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其中，所述第一抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 70、72、73、76、77、78、79、或 80 所示的 VH，以及如 SEQ ID NO: 92 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 189、190、191、192、193、194、195、196、197、或 198 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；

優選地，所述第一抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 73、78、79、或 80 所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 92 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域包含：如 SEQ ID NO: 169 所示的 VH，以及 SEQ ID NO: 193 所示的 VL，或分別與所述的 VH 和 VL 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的胺基酸序列。

【請求項14】 如請求項 10-12 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，所述雙特異抗體的結構為 DVD-Ig 形式，其中，所述第一抗原結合結構域或第二抗原結合結構域中的一個為 Fv 結構域，且另一個為 Fab 或 IgG 結構域，所述 Fv 結構域通過連接子與所述 Fab 或 IgG 結構域連接；

進一步，所述第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 3，且為 Fv 結構域，所述第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞區亞外結構域 1，且為 Fab 結構域或 IgG 結構域，所述第一或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL，所述 Fv 結構域中的 VH 結構域 C-末端通過連接子與所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VH 結構域 N-末端連接，所述 Fv 結構域中的 VL 結構域 C-末端通過連接子與所述 Fab 或 IgG 結構域中的 VL 結構域 N-末端連接。

【請求項15】 如請求項 10-14 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，包含 4 條多肽鏈：

其中兩條多肽鏈包含 VH1-L1-VH2-C-(Fc)n，其中 VH1 表示特異性結合 HER2 胞外區亞結構域 3 的第一抗原結合結構域的重鏈可變區，L1 表示連接子，VH2 表示特異性結合 HER2 胞外區亞結構域 1 的第二抗原結合結構域的重鏈可變區，C 表示重鏈恆定區 CH1，Fc 表示重鏈恆定區 Fc 結構域，n 是 0 或 1；以及

另外兩條多肽鏈包含 VL1-L2-VL2-CL，其中 VL1 表示特異性結合 HER2 胞外區亞結構域 3 的第一抗原結合結構域的輕鏈可變區，L2 表示連接子，VL2 表示特異性結合 HER2 胞外區亞結構域 1 的第二抗原結合結構域的輕鏈可變區，CL 是 IgG 輕鏈恆定區；

所述 L1 和 L2 連接子包含$(G_4S)_n$序列，n 代表 G_4S 的拷貝數，其為大於 0 的整數，L1 和 L2 連接子的拷貝數 n 可以相同或不同。

【請求項16】 如請求項 15 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，其中，所述 VH1 包含 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3；VH2 包含 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3；所述 VL1 包含 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；VL2 包含 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【請求項17】 如請求項15或16所述的抗HER2互補性雙特異抗體，其中，所述VH1包含如SEQ ID NO: 73、78、79、或80所示的VH，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；所述VH2包含如SEQ ID NO: 169所示的VH，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；所述VL1包含如SEQ ID NO: 92所示的VL，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；所述VL2包含如SEQ ID NO: 193所示的VL，或與其具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列。

【請求項18】 如請求項15-17中任一項所述的抗HER2互補性雙特異抗體，其中，所述L1包含SEQ ID NO: 229所示的連接子胺基酸序列；所述L2包含SEQ ID NO: 230所示的連接子胺基酸序列；所述Fc包含工程化的Fc結構域，優選地，包括如SEQ ID NO: 232所示的具有L234F/L235E/P331S（EU編號系統）胺基酸取代的人IgG1 Fc的胺基酸序列；所述CL選自人κ恆定區或人λ恆定區，優選地，如SEQ ID NO: 233所示的人κ恆定區胺基酸序列。

【請求項19】 一種抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物（ADC），包含如請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、小分子毒素化合物和可裂解接頭，所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物包含以下特性中的至少一項：

所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物能夠同時結合腫瘤細胞表面 HER2 的兩個不同表位，交聯 HER2 成簇，以及引發抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物的快速內吞和溶酶體轉運，因此顯著提高了抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物中的小分子毒素化合物進入靶細胞及其在靶細胞內釋放的效率，使得所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物具有更加廣譜的殺傷活性，表現為不僅在 HER2 過表達的腫瘤細胞中具有比現有的 HER2 靶向藥物更強的殺傷活性，而且在 HER2 低表達的腫瘤細胞中也能發揮直接殺傷作用，所述現有的 HER2 靶向藥物包括 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1 和 DS-8201；

所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物對上述現有的 HER2 靶向藥物產生耐藥性或復發的腫瘤具有殺傷作用；

所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物不影響 HER2 的生物學活性及其介導的訊號轉導路徑的調控，不會干擾心肌細胞中 HER2 的正常功能，且不具有 Fc 效應子功能，因此其臨床安全性顯著高於上述現有的 HER2 靶向藥物；

進一步，所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物由式（I）表示：

$Ab-(L-D)_p$ （I）

其中，Ab 表示如請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體，所述 Ab 包含第一和第二抗原結合結構域，所述第一抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 3，且為 Fv 結構域，所述的第二抗原結合結構域特異性地結合 HER2 胞外區亞結構域 1，且為 IgG 結構域，所述的第一或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區和輕鏈可變區；

D 表示小分子毒素化合物；

L 表示可裂解接頭；以及

p 為 2 至 8。

【請求項20】 如請求項 19 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中，所述第一抗原結合結構域包含：（1）如 SEQ ID NO: 11 所示的 HCDR1，（2）如 SEQ ID NO: 24、29、30、或 31 所示的 HCDR2，（3）如 SEQ ID NO: 37 所示的 HCDR3，（4）如 SEQ ID NO: 42 所示的 LCDR1，（5）如 SEQ ID NO: 46 所示的 LCDR2，以及（6）如 SEQ ID NO: 49 所示的 LCDR3；所述第二抗原結合結構域包含：（1）如 SEQ ID NO: 98 所示的 HCDR1，（2）如 SEQ ID NO: 102 所示的 HCDR2，（3）如 SEQ ID NO: 110 所示的 HCDR3，（4）如 SEQ ID NO: 115 所示的 LCDR1，（5）如 SEQ ID NO: 133 所示的 LCDR2，以及（6）如 SEQ ID NO: 142 所示的 LCDR3。

【請求項21】 如請求項19或20所述的抗HER2互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中，所述第一抗原結合結構域包含如SEQ ID NO: 73、78、79、或80所示的VH和如SEQ ID NO: 92所示的VL，或分別與所述的VH和VL具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列；所述第二抗原結合結構域包含如SEQ ID NO: 169所示的VH和如SEQ ID NO: 193所示的VL，或分別與所述的VH和VL具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一性的胺基酸序列。

【請求項22】 如請求項19-21中任一項所述的抗HER2互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中，所述Ab進一步包含恆定區，所述恆定區包括重鏈恆定區和輕鏈恆定區，所述重鏈恆定區包含如SEQ ID NO: 232所示的人IgG1 Fc，所述輕鏈恆定區包含如SEQ ID NO: 233所示的人κ恆定區。

【請求項23】 如請求項19-22中任一項所述的抗HER2互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中，所述小分子毒素化合物包括艾日布林、奧瑞他汀類衍生物、Tubulysins、Cryptomycins、美登素類衍生物、拓撲異構酶抑制劑、吡咯并苯并二氮呯（PBD）、卡奇黴素及其衍生物、倍癌黴素、烷基化療劑以及具有烷基化形式的其他化合物、抗代謝物、有絲分裂抑制劑、和細胞毒性抗生素；

進一步，所述奧瑞他汀類衍生物包括 MMAE、MMAF、MMAD；所述美登素類衍生物包括 DM1、DM2、DM3、DM4；所述拓撲異構酶抑制劑包括喜樹鹼類衍生物 SN-38、依沙替康和 DXd；所述烷基化療劑以及具有烷基化形式的其他化合物包括氮芥、亞乙基亞胺化合物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲、順鉑、達卡巴嗪；所述抗代謝物包括葉酸、嘌呤或嘧啶拮抗劑；所述有絲分裂抑制劑包括長春花生物鹼和鬼臼毒素的衍生物；所述細胞毒性抗生素包括蒽環類抗生物、放線菌素、博來黴素；優選的小分子毒素化合物是艾日布林。

【請求項24】 如請求項 19-23 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中，所述的可裂解接頭包含可裂解肽部分和至少一種間隔區；

進一步，所述可裂解肽部分包含胺基酸單元，所述胺基酸單元包含由組織蛋白酶 B 裂解的 Phe-Lys、Val-Cit（VC）、Glu-Val-Cit、或 Gly-Gly-Phe-Gly（GGFG）胺基酸序列；

所述間隔區包含與抗體綴合的間隔區，和/或與小分子毒素化合物綴合的第二間隔區，所述與抗體綴合的間隔區是親水性間隔區，其包含一個或多個聚乙二醇（PEG），所述第二間隔區包含對胺基苯甲基單元。

【請求項25】 如請求項 24 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述的胺基酸單元包含 VC 和 GGFG；

所述的親水性間隔區包含 2 個 PEG，所述的親水性間隔區與順丁烯二醯亞胺（Mal）構成 Mal-間隔區而附接於抗體；所述第二間隔區包含對胺基苯甲基羰基（PAB）。

【請求項26】 如請求項 24 或 25 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述的可裂解接頭包含 Mal-間隔區和可裂解肽部分，所述 Mal-間隔區包含 2 個 PEG，所述可裂解肽部分包含二肽 VC 和四肽 GGFG；或者所述的可裂解接頭包含 Mal-間隔區、可裂解肽部分和第二間隔區，所述 Mal-間隔區包含 2 個 PEG，所述可裂解肽部分包含二肽 VC，所述第二間隔區包含 PAB。

【請求項27】 如請求項 24-26 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述的可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$-VC，Mal-$(PEG)_2$-GGFG，或 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB。

【請求項28】 如請求項 24-27 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，其中所述可裂解接頭的可裂解肽部分可以直接或通過第二間隔區偶聯至所述小分子毒素化合物，以製備為包含藥物有效負載的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述小分子毒素化合物是艾日布林。

【請求項29】 如請求項 28 所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$-GGFG，所述藥物有效負載包含所述可裂解接頭的可裂解肽部分 GGFG 通過羧基偶聯至艾日布林 C-35 胺而獲得的化合物 Mal-$(PEG)_2$-GGFG-Eribulin；或者，

所述可裂解接頭包含 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB，所述藥物有效負載包含所述可裂解接頭通過第二間隔區 PAB 偶聯至艾日布林的 C-35 胺而獲得的化合物 Mal-$(PEG)_2$-VC-PAB-Eribulin。

【請求項30】 如請求項 19-29 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，所述 p 為 4 至 8。

【請求項31】 一種核酸，其編碼如請求項 1-9 中任一項所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、或請求項 19-30 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物中抗體部分的核酸。

【請求項32】 一種表達載體，其能夠表達請求項 31 所述的核酸。

【請求項33】 一種宿主細胞，包含請求項 31 所述的核酸或請求項 32 所述的表達載體。

【請求項34】 一種使用請求項 33 所述的宿主細胞製備請求項 1-9 中任一項所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、或請求項 19-30 任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物中抗體部分的方法，包括：（i）在所述的宿主細胞中表達所述抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物中抗體部分，和（ii）從所述的宿主細胞或細胞培養物中分離所述抗 HER2 抗體或其抗原結合

片段、抗 HER2 互補性雙特異抗體、或所述抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物中抗體部分。

【請求項35】 一種製備如請求項 19-30 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物的方法，包括：所述小分子毒素化合物的親核基團或親電子基團與可裂解接頭反應，經由共價鍵形成藥物有效負載，再與抗體的親核基團或親電子基團的反應，或者優選地，所述抗體鉸鏈區的鏈間二硫鍵經還原後產生的游離半胱胺酸殘基與藥物有效負載的反應官能團反應形成共價鍵，所述反應官能團包括順丁烯二醯亞胺基。

【請求項36】 一種藥物組合物，包含如請求項 1-9 中任一項所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、或請求項 19-30 任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物，以及藥學上可接受的載體。

【請求項37】 一種藥盒，包含有效量的如請求項 1-9 中任一項所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、請求項 19-30 任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、或請求項 36 所述的藥物組合物，以及任選的至少一種另外的腫瘤治療劑；

進一步，所述另外的腫瘤治療劑包括 HER2 拮抗劑、EGFR 拮抗劑、HER3 拮抗劑、MET 拮抗劑、IGF1R 拮抗劑、B-Raf 抑制劑、PDGFR-α 抑制劑、PDGFR-β 抑制劑、PDGF 配體抑制劑、VEGF

拮抗劑、VEGF 受體激酶抑制劑、DLL4 拮抗劑、Ang2 拮抗劑、FOLH1 拮抗劑、STEAP1 或 STEAP2 拮抗劑、TMPRSS2 拮抗劑、MSLN 拮抗劑、MUC16 拮抗劑、CLEC12A 拮抗劑、PD-1 或 PD-L1 阻斷劑、激素受體調節劑、芳香酶抑制劑、激酶抑制劑、細胞因子促效劑或細胞因子抑制劑、化學治療劑。

【請求項38】 一種治療表達 HER2 的癌症的方法，包括向有需要的受試者施用有效量的如請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體、請求項 19-30 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物、請求項 36 所述的藥物組合物、或請求項 37 所述的藥盒。

【請求項39】 如請求項 38 所述的方法，其中，所述癌症包括乳腺癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、胃癌、食管癌、肺癌、頭頸癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、膽管癌、腎癌、膀胱癌、甲狀腺癌、前列腺癌和子宮內膜癌，所述癌症還包括各階段的癌症，例如早期癌症、非轉移性癌症、原發性癌症、晚期癌症、局部晚期癌症、轉移性癌症或緩解中的癌症；所述癌症還包括 HER2 過表達的癌症、HER2 表達程度相對較低的癌症、對現有的 HER2 靶向治療劑不響應或響應較差的癌症、和/或對現有 HER2 靶向治療劑產生耐藥性或復發的癌症，其中所述現有的 HER2 靶向治療劑包括 Trastuzumab、Pertuzumab、T-DM1 和 DS-8201；

所述的受試者可以是人、非人靈長類動物或其它哺乳動物如狗、小鼠、大鼠；所述受試者進一步包括不適合接受現有 HER2 靶

向療法或難治療、或在接受現有的 HER2 靶向療法後產生耐藥性或復發的患者。

【請求項40】 一種檢測和/或測量樣品中 HER2 或表達 HER2 的腫瘤細胞的方法，以及篩選對如請求項 19-30 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體-藥物偶聯物治療有響應的癌症患者的方法，包括將如請求項 1-9 中任一項所述的抗 HER2 抗體或其抗原結合片段、或請求項 10-18 中任一項所述的抗 HER2 互補性雙特異抗體與所述樣品或分離自所述患者的生物樣本進行孵育，檢測所述抗體是否結合至所述樣品或生物樣本。

[發明圖式]

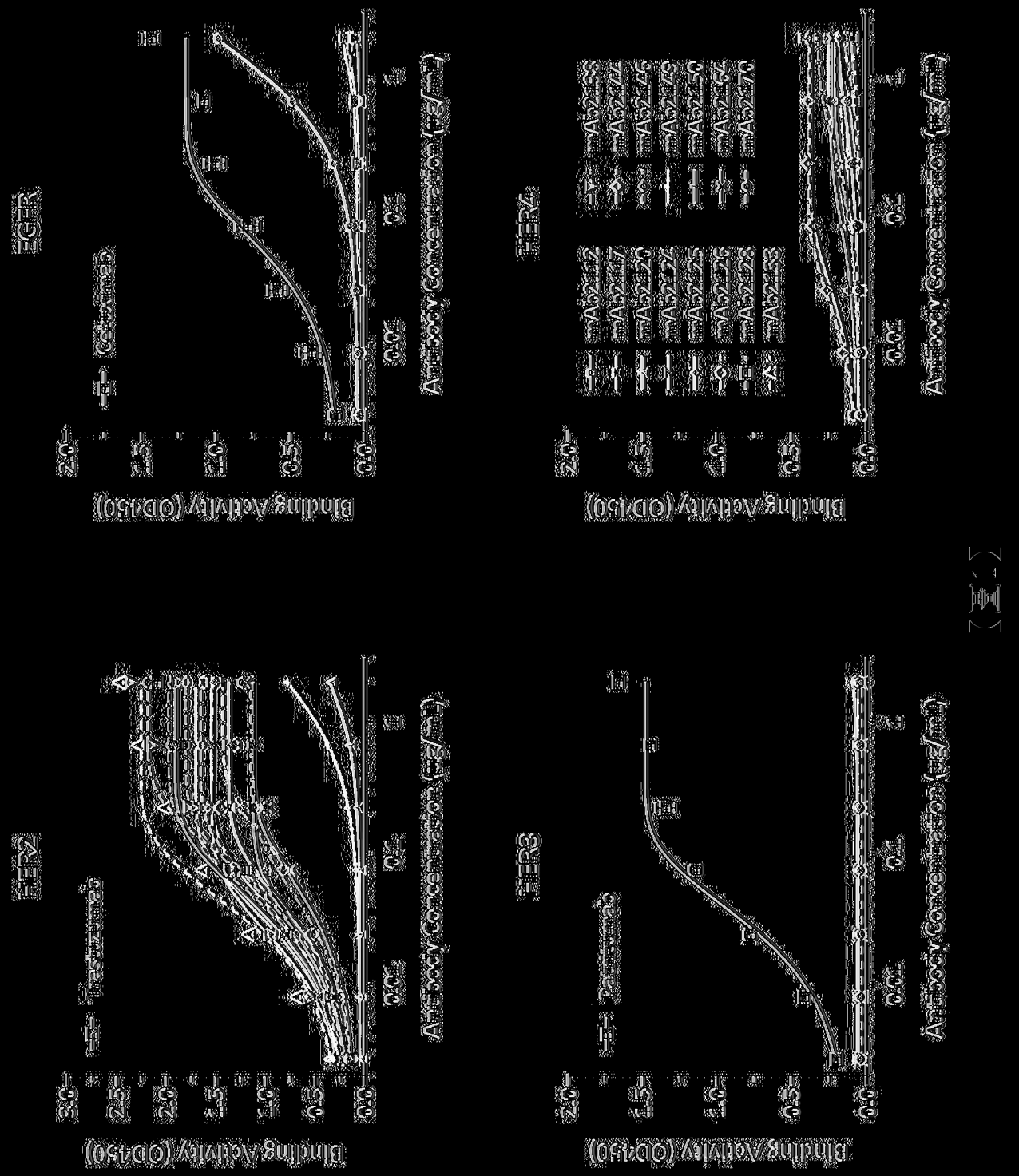

EGFR
HER4
HER3
HER2
Binding Activity (OD450)
Affinity constant (nM)
Antibody concentration (μg/ml)
Antibody concentration (μg/ml)

圖 3

mAb2217
mAb2226
mAb2228
mAb2233
mAb2238
mAb2264
mAb2270
Isotype
cell binding activity
(MFI, h 10⁶)
Antibody concentration
(μg/ml)
VC-V37
LEV-V37

【圖2】

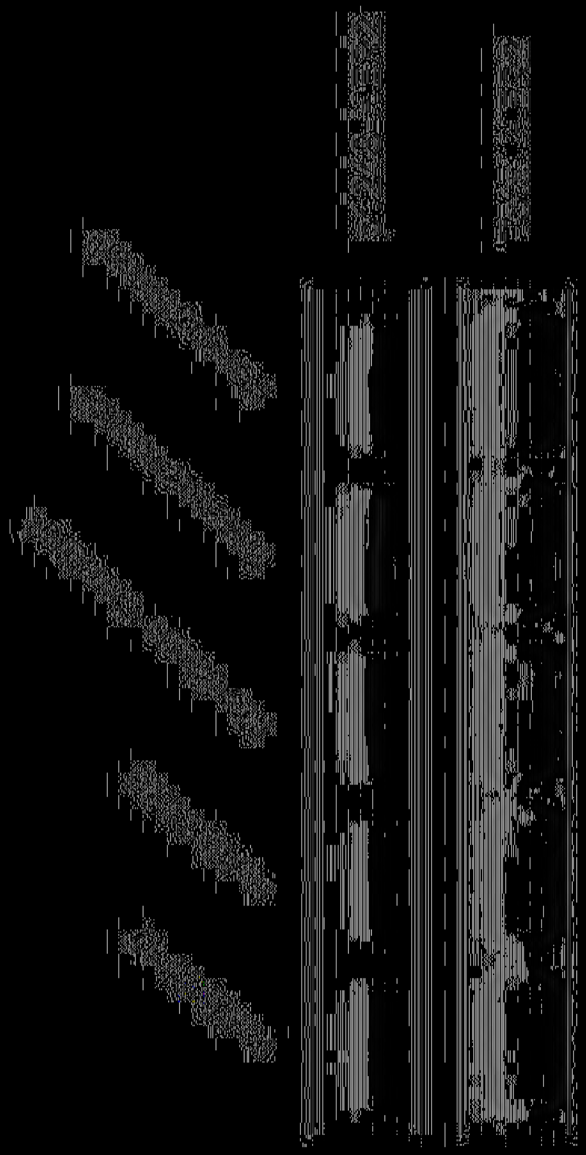
Binding Activity (OD450)
S1
S2
S3
S4
S5
S6
mAb2267
mAb2268
mAb2269
mAb2270
mAb2271
mAb2272
mAb2273
(n=33)

Biotin-mAb62164 Binding Activity (OD450)
Antibody Concentration (μg/mL)
mAb62167
mAb62266
mAb62164
mAb62170
Isotype control

【図7A】

mAb2117 + 3cdm-mAb2123
mAb2117 + 3cdm-mAb2127
mAb2117 + 3cdm-mAb2126
mAb2164 + 3cdm-mAb2123
mAb2164 + 3cdm-mAb2164
Biotinylated Antibody Binding Activity (OD450)
Ferritin Concentration (ng/mL)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
1.7
1.8
1.9
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
2.7
2.8
2.9
3.0

【圖43】



【圖5】

【圖7A】

【圖3】

Cell Binding Activity (MFI in 10^3)
Antibody Concentration (nM)
EC50 = 0.474
Cell Binding Activity (MFI in 10^3)
Antibody Concentration (nM)
EC50 = 1.452

圖 8

圖 1C

cell Binding Activity
(MHI h 10^6)
Antibody concentration (μg/mL)
Ab-1
Ab-2
Ab-3
Ab-4
Ab-5
Ab-6
Ab-7
Ab-8
Ab-9
Ab-10
Ab-11
Ab-12
Ab-13
Ab-14
Ab-15
Ab-16
Ab-17
Ab-18
Ab-19
Ab-20
Ab-21
Ab-22
Ab-23
Ab-24
Ab-25
Ab-26
Ab-27
Ab-28
Ab-29
Ab-30
Ab-31
Ab-32
Ab-33
Ab-34
Ab-35
Ab-36
Ab-37
Ab-38
Ab-39
Ab-40
Ab-41
Ab-42
Ab-43
Ab-44
Ab-45
Ab-46
Ab-47
Ab-48
Ab-49
Ab-50
Ab-51
Ab-52
Ab-53
Ab-54
Ab-55
Ab-56
Ab-57
Ab-58
Ab-59
Ab-60
Ab-61
Ab-62
Ab-63
Ab-64
Ab-65
Ab-66
Ab-67
Ab-68
Ab-69
Ab-70
Ab-71
Ab-72
Ab-73
Ab-74
Ab-75
Ab-76
Ab-77
Ab-78
Ab-79
Ab-80
Ab-81
Ab-82
Ab-83
Ab-84
Ab-85
Ab-86
Ab-87
Ab-88
Ab-89
Ab-90
Ab-91
Ab-92
Ab-93
Ab-94
Ab-95
Ab-96
Ab-97
Ab-98
Ab-99
Ab-100
Ab-101
Ab-102
Ab-103
Ab-104
Ab-105
Ab-106
Ab-107
Ab-108
Ab-109
Ab-110
Ab-111
Ab-112
Ab-113
Ab-114
Ab-115
Ab-116
Ab-117
Ab-118
Ab-119
Ab-120
Ab-121
Ab-122
Ab-123
Ab-124
Ab-125
Ab-126
Ab-127
Ab-128
Ab-129
Ab-130
Ab-131
Ab-132
Ab-133
Ab-134
Ab-135
Ab-136
Ab-137
Ab-138
Ab-139
Ab-140
Ab-141
Ab-142
Ab-143
Ab-144
Ab-145
Ab-146
Ab-147
Ab-148
Ab-149
Ab-150
Ab-151
Ab-152
Ab-153
Ab-154
Ab-155
Ab-156
Ab-157
Ab-158
Ab-159
Ab-160
Ab-161
Ab-162
Ab-163
Ab-164
Ab-165
Ab-166
Ab-167
Ab-168
Ab-169
Ab-170
Ab-171
Ab-172
Ab-173
Ab-174
Ab-175
Ab-176
Ab-177
Ab-178
Ab-179
Ab-180
Ab-181
Ab-182
Ab-183
Ab-184
Ab-185
Ab-186
Ab-187
Ab-188
Ab-189
Ab-190
Ab-191
Ab-192
Ab-193
Ab-194
Ab-195
Ab-196
Ab-197
Ab-198
Ab-199
Ab-200
Ab-201
Ab-202
Ab-203
Ab-204
Ab-205
Ab-206
Ab-207
Ab-208
Ab-209
Ab-210
Ab-211
Ab-212
Ab-213
Ab-214
Ab-215
Ab-216
Ab-217
Ab-218
Ab-219
Ab-220
Ab-221
Ab-222
Ab-223
Ab-224
Ab-225
Ab-226
Ab-227
Ab-228
Ab-229
Ab-230
Ab-231
Ab-232
Ab-233
Ab-234
Ab-235
Ab-236
Ab-237
Ab-238
Ab-239
Ab-240
Ab-241
Ab-242
Ab-243
Ab-244
Ab-245
Ab-246
Ab-247
Ab-248
Ab-249
Ab-250
Ab-251
Ab-252
Ab-253
Ab-254
Ab-255
Ab-256
Ab-257
Ab-258
Ab-259
Ab-260
Ab-261
Ab-262
Ab-263
Ab-264
Ab-265
Ab-266
Ab-267
Ab-268
Ab-269
Ab-270
Ab-271
Ab-272
Ab-273
Ab-274
Ab-275
Ab-276
Ab-277
Ab-278
Ab-279
Ab-280
Ab-281
Ab-282
Ab-283
Ab-284
Ab-285
Ab-286
Ab-287
Ab-288
Ab-289
Ab-290
Ab-291
Ab-292
Ab-293
Ab-294
Ab-295
Ab-296
Ab-297
Ab-298
Ab-299
Ab-300
Ab-301
Ab-302
Ab-303
Ab-304
Ab-305
Ab-306
Ab-307
Ab-308
Ab-309
Ab-310
Ab-311
Ab-312
Ab-313
Ab-314
Ab-315
Ab-316
Ab-317
Ab-318
Ab-319
Ab-320
Ab-321
Ab-322
Ab-323
Ab-324
Ab-325
Ab-326
Ab-327
Ab-328
Ab-329
Ab-330
Ab-331
Ab-332
Ab-333
Ab-334
Ab-335
Ab-336
Ab-337
Ab-338
Ab-339
Ab-340
Ab-341
Ab-342
Ab-343
Ab-344
Ab-345
Ab-346
Ab-347
Ab-348
Ab-349
Ab-350
Ab-351
Ab-352
Ab-353
Ab-354
Ab-355
Ab-356
Ab-357
Ab-358
Ab-359
Ab-360
Ab-361
Ab-362
Ab-363
Ab-364
Ab-365
Ab-366
Ab-367
Ab-368
Ab-369
Ab-370
Ab-371
Ab-372
Ab-373
Ab-374
Ab-375
Ab-376
Ab-377
Ab-378
Ab-379
Ab-380
Ab-381
Ab-382
Ab-383
Ab-384
Ab-385
Ab-386
Ab-387
Ab-388
Ab-389
Ab-390
Ab-391
Ab-392
Ab-393
Ab-394
Ab-395
Ab-396
Ab-397
Ab-398
Ab-399
Ab-400
Ab-401
Ab-402
Ab-403
Ab-404
Ab-405
Ab-406
Ab-407
Ab-408
Ab-409
Ab-410
Ab-411
Ab-412
Ab-413
Ab-414
Ab-415
Ab-416
Ab-417
Ab-418
Ab-419
Ab-420
Ab-421
Ab-422
Ab-423
Ab-424
Ab-425
Ab-426
Ab-427
Ab-428
Ab-429
Ab-430
Ab-431
Ab-432
Ab-433
Ab-434
Ab-435
Ab-436
Ab-437
Ab-438
Ab-439
Ab-440
Ab-441
Ab-442
Ab-443
Ab-444
Ab-445
Ab-446
Ab-447
Ab-448
Ab-449
Ab-450
Ab-451
Ab-452
Ab-453
Ab-454
Ab-455
Ab-456
Ab-457
Ab-458
Ab-459
Ab-460
Ab-461
Ab-462
Ab-463
Ab-464
Ab-465
Ab-466
Ab-467
Ab-468
Ab-469
Ab-470
Ab-471
Ab-472
Ab-473
Ab-474
Ab-475
Ab-476
Ab-477
Ab-478
Ab-479
Ab-480
Ab-481
Ab-482
Ab-483
Ab-484
Ab-485
Ab-486
Ab-487
Ab-488
Ab-489
Ab-490
Ab-491
Ab-492
Ab-493
Ab-494
Ab-495
Ab-496
Ab-497
Ab-498
Ab-499
Ab-500
Ab-501
Ab-502
Ab-503
Ab-504
Ab-505
Ab-506
Ab-507
Ab-508
Ab-509
Ab-510
Ab-511
Ab-512
Ab-513
Ab-514
Ab-515
Ab-516
Ab-517
Ab-518
Ab-519
Ab-520
Ab-521
Ab-522
Ab-523
Ab-524
Ab-525
Ab-526
Ab-527
Ab-528
Ab-529
Ab-530
Ab-531
Ab-532
Ab-533
Ab-534
Ab-535
Ab-536
Ab-537
Ab-538
Ab-539
Ab-540
Ab-541
Ab-542
Ab-543
Ab-544
Ab-545
Ab-546
Ab-547
Ab-548
Ab-549
Ab-550
Ab-551
Ab-552
Ab-553
Ab-554
Ab-555
Ab-556
Ab-557
Ab-558
Ab-559
Ab-560
Ab-561
Ab-562
Ab-563
Ab-564
Ab-565
Ab-566
Ab-567
Ab-568
Ab-569
Ab-570
Ab-571
Ab-572
Ab-573
Ab-574
Ab-575
Ab-576
Ab-577
Ab-578
Ab-579
Ab-580
Ab-581
Ab-582
Ab-583
Ab-584
Ab-585
Ab-586
Ab-587
Ab-588
Ab-589
Ab-590
Ab-591
Ab-592
Ab-593
Ab-594
Ab-595
Ab-596
Ab-597
Ab-598
Ab-599
Ab-600
Ab-601
Ab-602
Ab-603
Ab-604
Ab-605
Ab-606
Ab-607
Ab-608
Ab-609
Ab-610
Ab-611
Ab-612
Ab-613
Ab-614
Ab-615
Ab-616
Ab-617
Ab-618
Ab-619
Ab-620
Ab-621
Ab-622
Ab-623
Ab-624
Ab-625
Ab-626
Ab-627
Ab-628
Ab-629
Ab-630
Ab-631
Ab-632
Ab-633
Ab-634
Ab-635
Ab-636
Ab-637
Ab-638
Ab-639
Ab-640
Ab-641
Ab-642
Ab-643
Ab-644
Ab-645
Ab-646
Ab-647
Ab-648
Ab-649
Ab-650
Ab-651
Ab-652
Ab-653
Ab-654
Ab-655
Ab-656
Ab-657
Ab-658
Ab-659
Ab-660
Ab-661
Ab-662
Ab-663
Ab-664
Ab-665
Ab-666
Ab-667
Ab-668
Ab-669
Ab-670
Ab-671
Ab-672
Ab-673
Ab-674
Ab-675
Ab-676
Ab-677
Ab-678
Ab-679
Ab-680
Ab-681
Ab-682
Ab-683
Ab-684
Ab-685
Ab-686
Ab-687
Ab-688
Ab-689
Ab-690
Ab-691
Ab-692
Ab-693
Ab-694
Ab-695
Ab-696
Ab-697
Ab-698
Ab-699
Ab-700
Ab-701
Ab-702
Ab-703
Ab-704
Ab-705
Ab-706
Ab-707
Ab-708
Ab-709
Ab-710
Ab-711
Ab-712
Ab-713
Ab-714
Ab-715
Ab-716
Ab-717
Ab-718
Ab-719
Ab-720
Ab-721
Ab-722
Ab-723
Ab-724
Ab-725
Ab-726
Ab-727
Ab-728
Ab-729
Ab-730
Ab-731
Ab-732
Ab-733
Ab-734
Ab-735
Ab-736
Ab-737
Ab-738
Ab-739
Ab-740
Ab-741
Ab-742
Ab-743
Ab-744
Ab-745
Ab-746
Ab-747
Ab-748
Ab-749
Ab-750
Ab-751
Ab-752
Ab-753
Ab-754
Ab-755
Ab-756
Ab-757
Ab-758
Ab-759
Ab-760
Ab-761
Ab-762
Ab-763
Ab-764
Ab-765
Ab-766
Ab-767
Ab-768
Ab-769
Ab-770
Ab-771
Ab-772
Ab-773
Ab-774
Ab-775
Ab-776
Ab-777
Ab-778
Ab-779
Ab-780
Ab-781
Ab-782
Ab-783
Ab-784
Ab-785
Ab-786
Ab-787
Ab-788
Ab-789
Ab-790
Ab-791
Ab-792
Ab-793
Ab-794
Ab-795
Ab-796
Ab-797
Ab-798
Ab-799
Ab-800
Ab-801
Ab-802
Ab-803
Ab-804
Ab-805
Ab-806
Ab-807
Ab-808
Ab-809
Ab-810
Ab-811
Ab-812
Ab-813
Ab-814
Ab-815
Ab-816
Ab-817
Ab-818
Ab-819
Ab-820
Ab-821
Ab-822
Ab-823
Ab-824
Ab-825
Ab-826
Ab-827
Ab-828
Ab-829
Ab-830
Ab-831
Ab-832
Ab-833
Ab-834
Ab-835
Ab-836
Ab-837
Ab-838
Ab-839
Ab-840
Ab-841
Ab-842
Ab-843
Ab-844
Ab-845
Ab-846
Ab-847
Ab-848
Ab-849
Ab-850
Ab-851
Ab-852
Ab-853
Ab-854
Ab-855
Ab-856
Ab-857
Ab-858
Ab-859
Ab-860
Ab-861
Ab-862
Ab-863
Ab-864
Ab-865
Ab-866
Ab-867
Ab-868
Ab-869
Ab-870
Ab-871
Ab-872
Ab-873
Ab-874
Ab-875
Ab-876
Ab-877
Ab-878
Ab-879
Ab-880
Ab-881
Ab-882
Ab-883
Ab-884
Ab-885
Ab-886
Ab-887
Ab-888
Ab-889
Ab-890
Ab-891
Ab-892
Ab-893
Ab-894
Ab-895
Ab-896
Ab-897
Ab-898
Ab-899
Ab-900
Ab-901
Ab-902
Ab-903
Ab-904
Ab-905
Ab-906
Ab-907
Ab-908
Ab-909
Ab-910
Ab-911
Ab-912
Ab-913
Ab-914
Ab-915
Ab-916
Ab-917
Ab-918
Ab-919
Ab-920
Ab-921
Ab-922
Ab-923
Ab-924
Ab-925
Ab-926
Ab-927
Ab-928
Ab-929
Ab-930
Ab-931
Ab-932
Ab-933
Ab-934
Ab-935
Ab-936
Ab-937
Ab-938
Ab-939
Ab-940
Ab-941
Ab-942
Ab-943
Ab-944
Ab-945
Ab-946
Ab-947
Ab-948
Ab-949
Ab-950
Ab-951
Ab-952
Ab-953
Ab-954
Ab-955
Ab-956
Ab-957
Ab-958
Ab-959
Ab-960
Ab-961
Ab-962
Ab-963
Ab-964
Ab-965
Ab-966
Ab-967
Ab-968
Ab-969
Ab-970
Ab-971
Ab-972
Ab-973
Ab-974
Ab-975
Ab-976
Ab-977
Ab-978
Ab-979
Ab-980
Ab-981
Ab-982
Ab-983
Ab-984
Ab-985
Ab-986
Ab-987
Ab-988
Ab-989
Ab-990
Ab-991
Ab-992
Ab-993
Ab-994
Ab-995
Ab-996
Ab-997
Ab-998
Ab-999
Ab-1000

【0.1】

Internalization (%)
Time (hour)
R-42
Internalization (%)
Time (hour)
TYE-4
Internalization (%)
Time (hour)
3747-4

（式I）

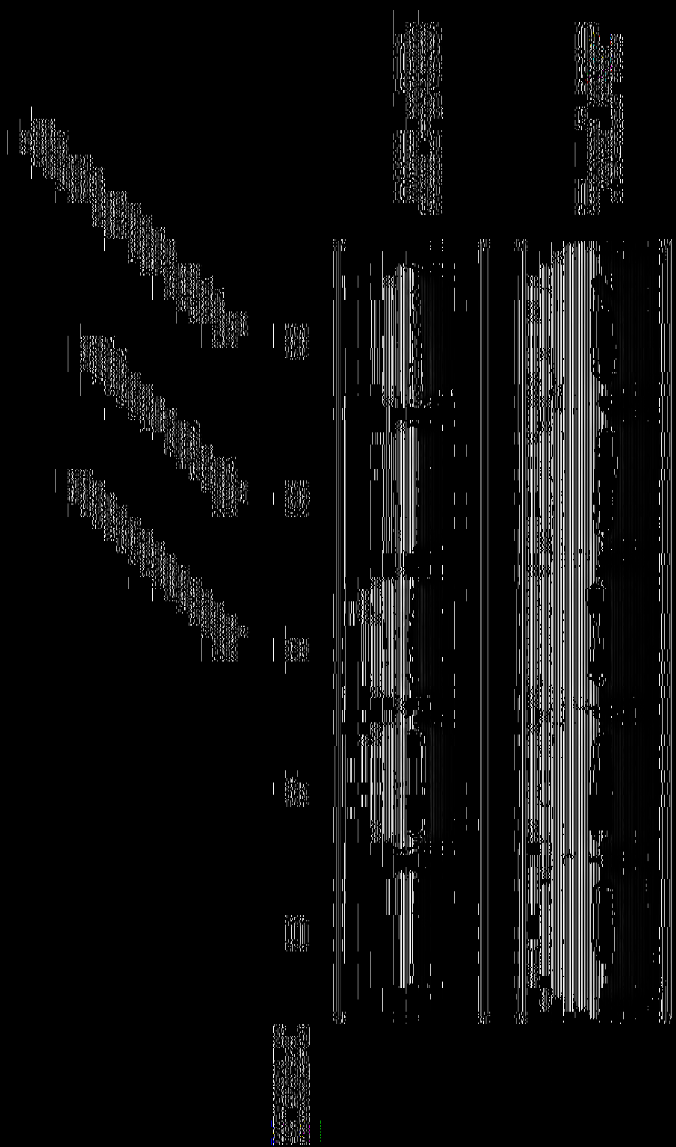
T = 0
T = 0.5 hr
T = 2 hr
T = 4 hr
T = 8 hr
Control
Casin-treated
Casin-treated

圖 2

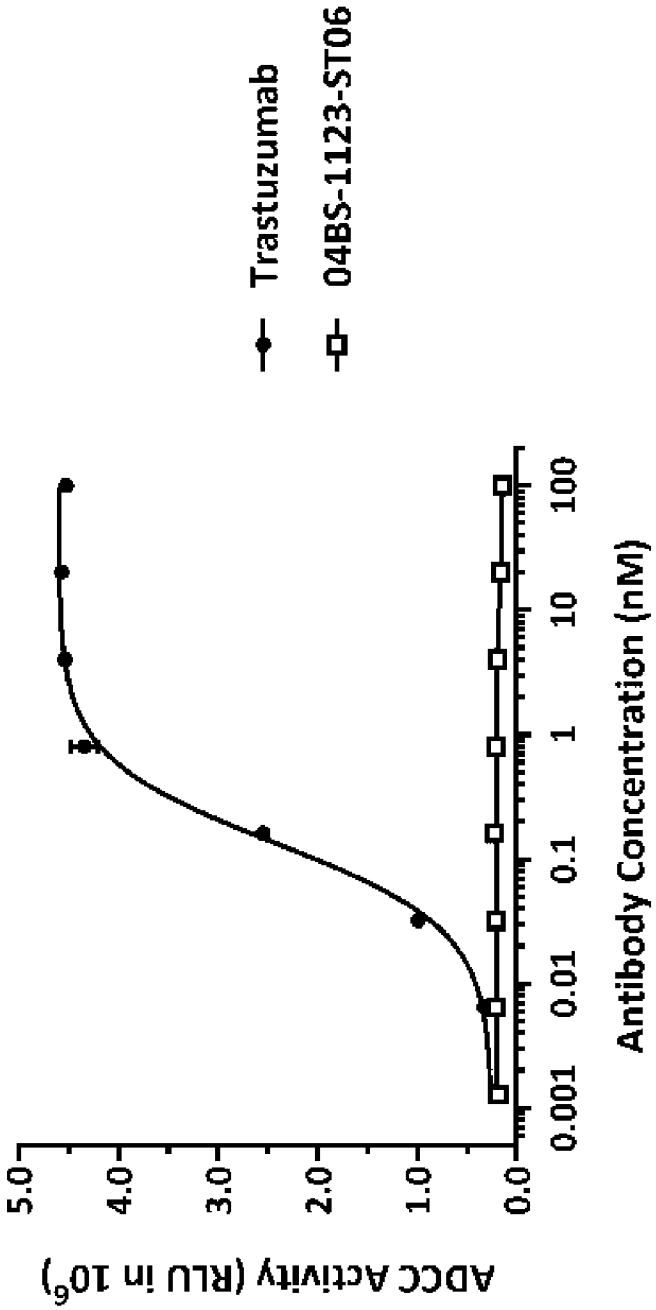
圖 3-37

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請依照下列各項順序撰寫）

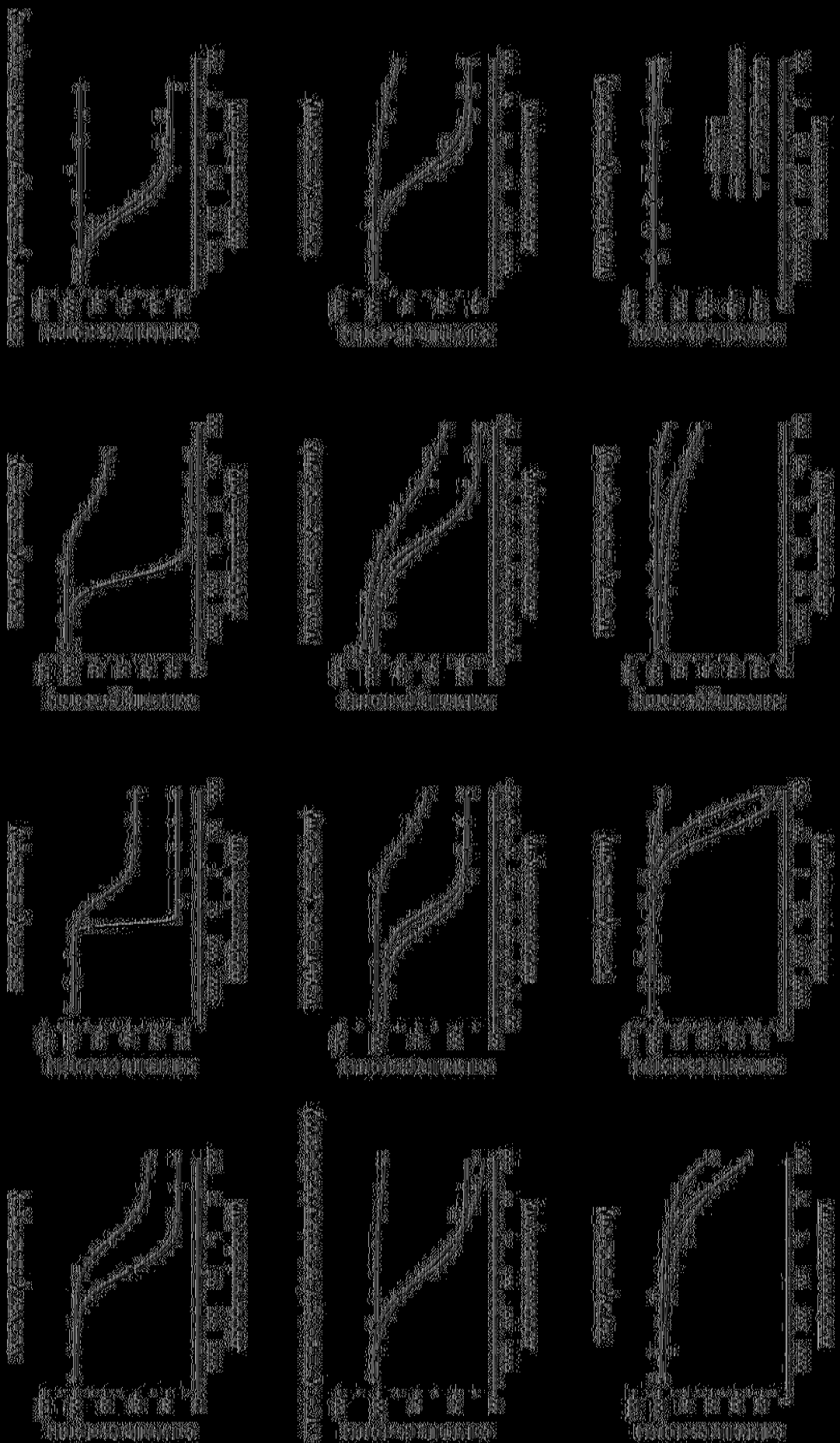


【圖6】

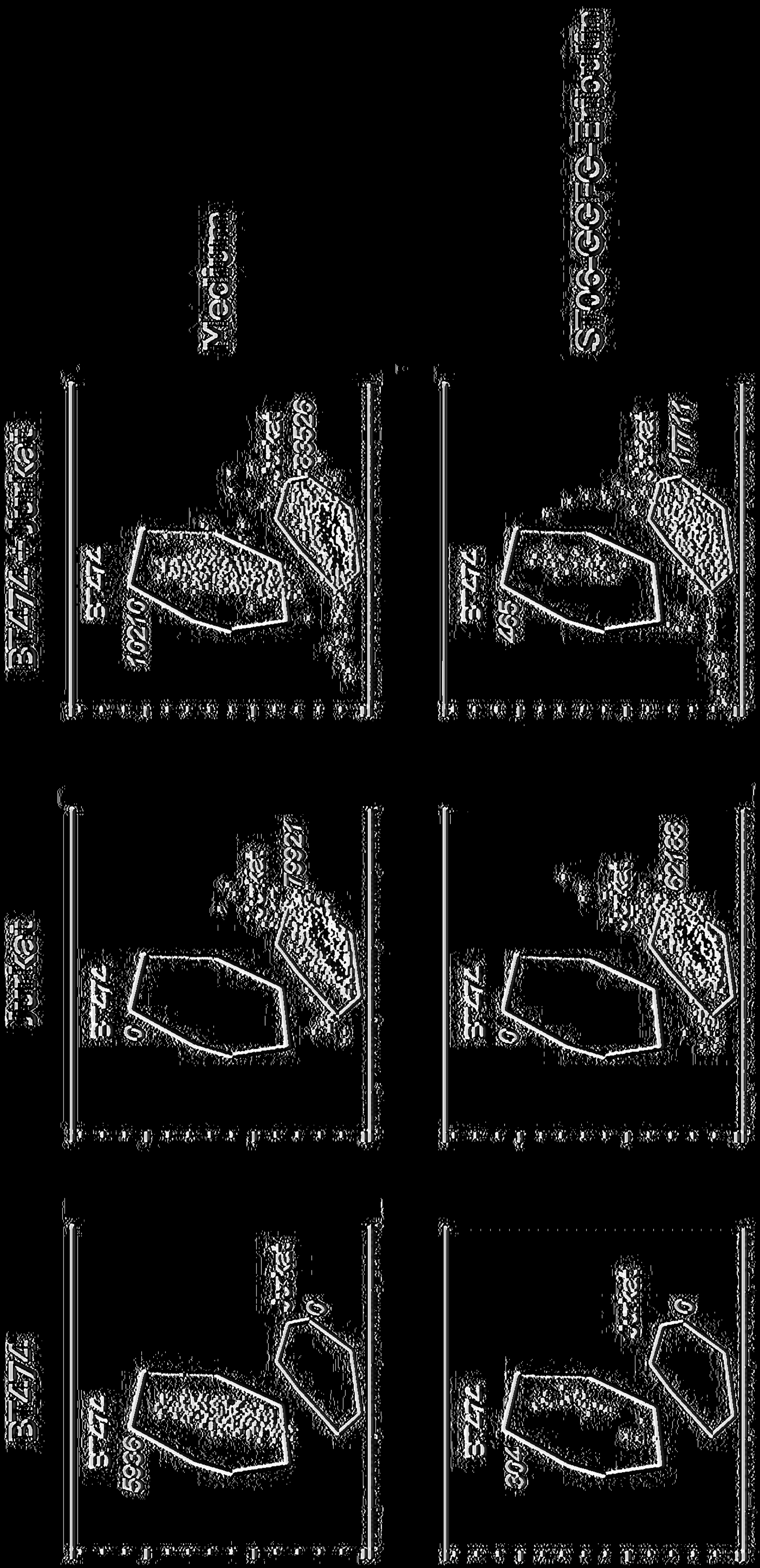

Trastuzumab
04BS-1123-ST06
ADCC Activity (RLU in 10^6)
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Antibody Concentration (nM)

【圖17】

Blinding Activity
(OD450/570)
25
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
Concentration (μg/ml)
0.000
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000
100.000
1000.000
Ig control
Ig control
Ig control
Ig control
圖 3

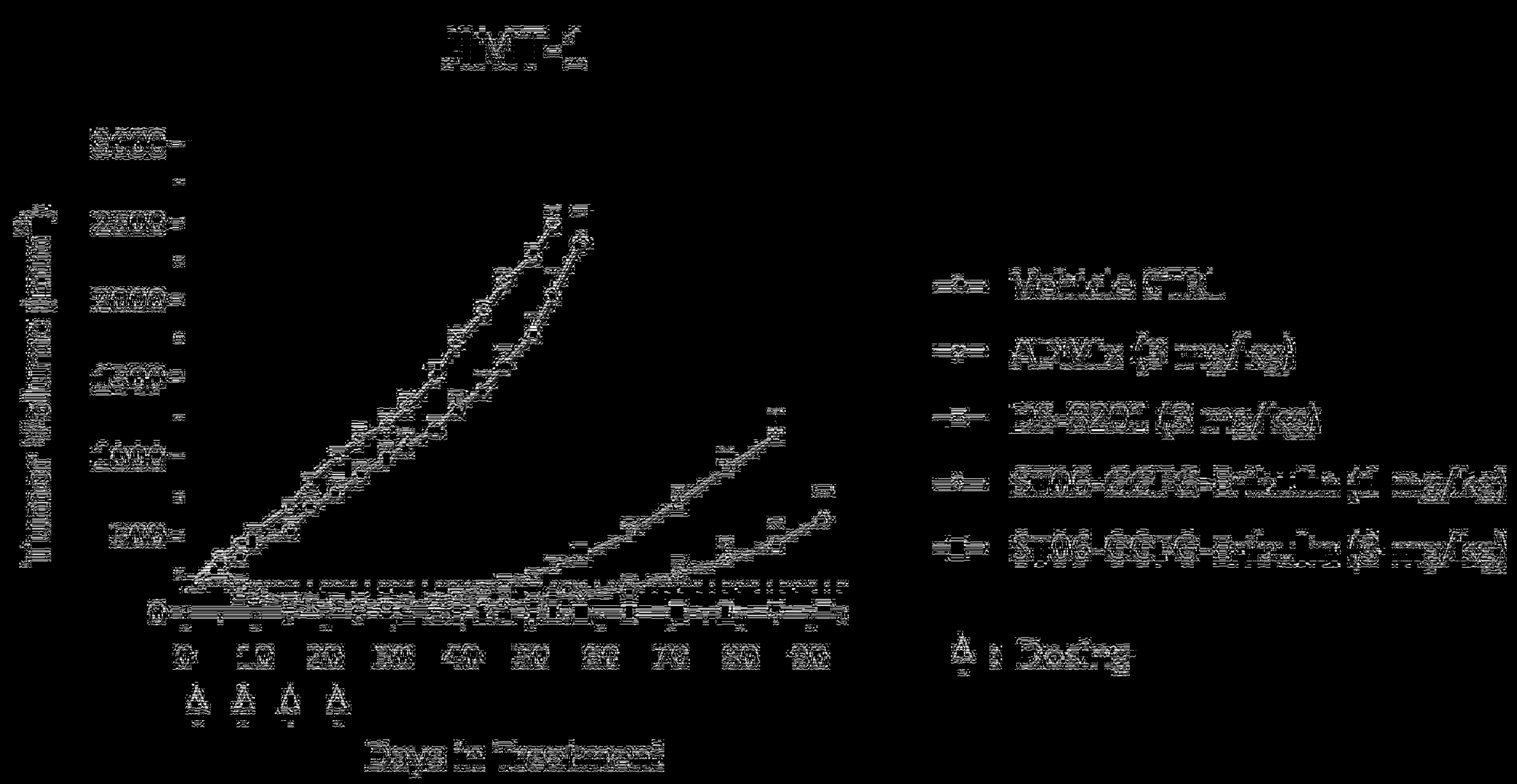


（第2A圖）



【圖203】

Vertical CD
Vertical OD
Vertical SME
Vertical Thickness
Horizontal Thickness
Horizontal OD
Horizontal CD
Horizontal SME
Thickness (μm)
Outer Diameter (μm)
Core Diameter (μm)
Single Mode Eccentricity (μm)
Ovality (%)
Fig. 2A



Tumor Volume (mm³)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Days in Treatment
Vehicle CTRL
ADCxx (3 mg/kg)
DS-8201 (3 mg/kg)
Δ : Dosing

【圖21B】