202334221

(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 202334221 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111142085 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2021/11/03 歐洲專利局 21206329.1
2021/12/10 歐洲專利局 21213774.9
2022/07/27 歐洲專利局 22187301.1

(71)申請人：德商安富美德有限公司 (德國) AFFIMED GMBH (DE)
德國

(72)發明人：科赫 約阿希姆 KOCH, JOACHIM (DE)；杜拉特 霍爾格 DULAT, HOLGER (DE)；帕爾 詹斯 PAHL, JENS (DE)；羅斯 托爾斯滕 ROSS, THORSTEN (DE)；西格勒 賈娜 朱莉婭 SIEGLER, JANA-JULIA (DE)

(74)代理人：鄭志玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：25 共 349 頁

(54)名稱

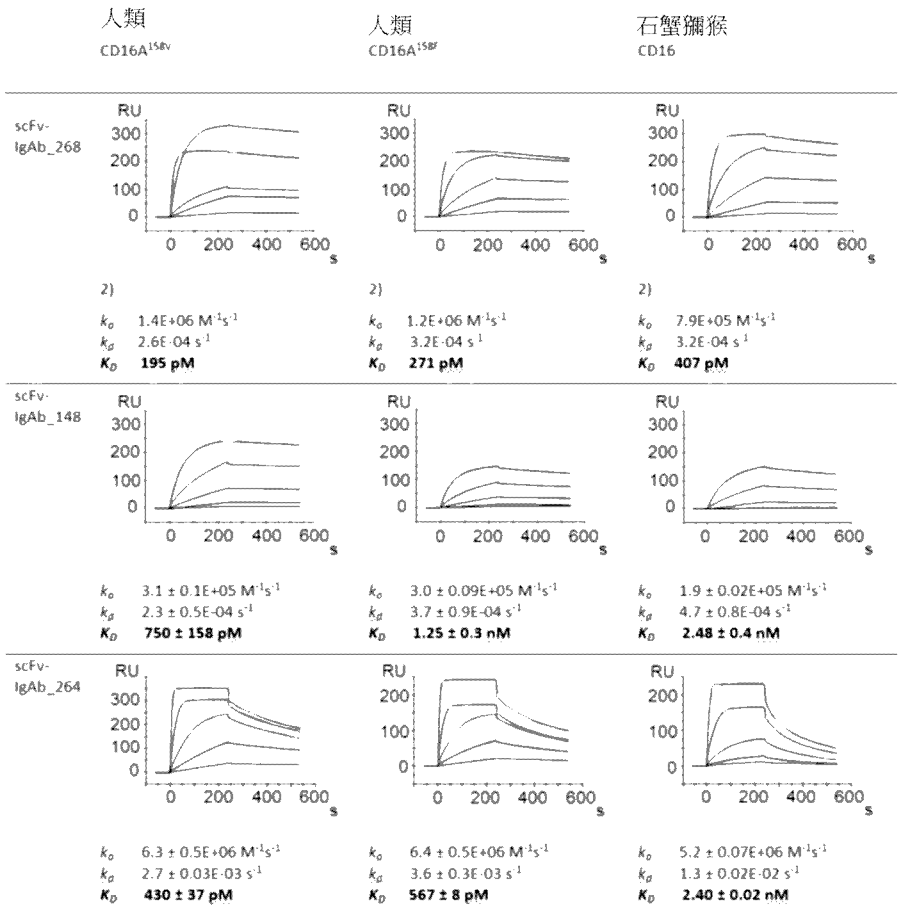
雙特異性 CD16A 結合劑

(57)摘要

本發明係有關一種雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之 CD16A，其中第一結合結構域包含：(i) VL 區，其包含如 SEQ ID NO: 4 所示之 CDR-L1、如 SEQ ID NO: 5 所示之 CDR-L2 及如 SEQ ID NO: 6 所示之 CDR-L3；以及(ii) 如 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 134 所示之 VH 區；以及(b) 第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。本發明亦有關相關之核酸分子、載體、宿主細胞、生產抗體構建體之方法、醫藥組合物、醫療用途及套組。

The present invention relates to a bispecific antibody construct comprising (a) a first binding domain (A), which is capable of specifically binding to a first target (A') that is CD16A on the surface of an immune effector cell, wherein the first binding domain comprises: (i) a VL region comprising CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 4, a CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 5, and a CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 6; and (ii) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 7 or SEQ ID NO: 134; and (b) a second binding domain (B), which is capable of specifically binding to a second target (B') that is an antigen on the surface of a target cell. The present invention also relates to related nucleic acid molecules, vectors, host cells, methods of producing the antibody constructs, pharmaceutical compositions, medical uses, and kits.

指定代表圖：


人類
CD16A158V
人類
CD16A158F
石蟹獼猴
CD16
scFv-IgAb_268
RU
300
200
100
0
0 200 400 600 s
2)
k_a 1.4E+06 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 2.6E-04 s^{-1}
K_D 195 pM
k_a 1.2E+06 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 3.2E-04 s^{-1}
K_D 271 pM
k_a 7.9E+05 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 3.2E-04 s^{-1}
K_D 407 pM
scFv-IgAb_148
k_a 3.1 ± 0.1E+05 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 2.3 ± 0.5E-04 s^{-1}
K_D 750 ± 158 pM
k_a 3.0 ± 0.09E+05 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 3.7 ± 0.9E-04 s^{-1}
K_D 1.25 ± 0.3 nM
k_a 1.9 ± 0.02E+05 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 4.7 ± 0.8E-04 s^{-1}
K_D 2.48 ± 0.4 nM
scFv-IgAb_264
k_a 6.3 ± 0.5E+06 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 2.7 ± 0.03E-03 s^{-1}
K_D 430 ± 37 pM
k_a 6.4 ± 0.5E+06 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 3.6 ± 0.3E-03 s^{-1}
K_D 567 ± 8 pM
k_a 5.2 ± 0.07E+06 $M^{-1}s^{-1}$
k_d 1.3 ± 0.02E-02 s^{-1}
K_D 2.40 ± 0.02 nM

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】　雙特異性CD16A結合劑

【英文發明名稱】　BISPECIFIC CD16A BINDERS

【中文】本發明係有關一種雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其中第一結合結構域包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3；以及(ii) 如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區；以及(b) 第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。本發明亦有關相關之核酸分子、載體、宿主細胞、生產抗體構建體之方法、醫藥組合物、醫療用途及套組。

【英文】The present invention relates to a bispecific antibody construct comprising (a) a first binding domain (A), which is capable of specifically binding to a first target (A') that is CD16A on the surface of an immune effector cell, wherein the first binding domain comprises: (i) a VL region comprising CDR-L1 as depicted in SEQ ID NO: 4, a CDR-L2 as depicted in SEQ ID NO: 5, and a CDR-L3 as depicted in SEQ ID NO: 6; and (ii) a VH region as depicted in SEQ ID NO: 7 or SEQ ID NO: 134; and (b) a second binding domain (B), which is capable of specifically binding to a second target (B') that is an antigen on the surface of a target cell. The present invention also relates to

related nucleic acid molecules, vectors, host cells, methods of producing the antibody constructs, pharmaceutical compositions, medical uses, and kits.

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　雙特異性CD16A結合劑

【英文發明名稱】　BISPECIFIC CD16A BINDERS

【技術領域】

【0001】本發明係有關一種雙特異性抗體構建體，其包含第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A；以及第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。本發明亦有關相關之核酸分子、載體、宿主細胞、生產抗體構建體之方法、醫藥組合物、醫療用途及套組。

【先前技術】

【0002】自然殺手細胞具有細胞毒性，所產生IFN-γ及TNF-α的先天性淋巴樣細胞被視為抵禦病毒感染細胞及癌細胞的第一道防線(Cerwenka及Lanier 2001)。NK細胞的細胞毒性潛力可用於癌症免疫療法，其係藉由將NK細胞溶解重新導向腫瘤細胞，並刺激表現在NK細胞表面上的活化受體CD16A (亦稱為FcγRIIIA)。NK細胞在其等表面上配備了多種活化及抑制受體，其共同調節NK細胞活化並觸發效應功能。數個彼等受體在NK細胞介導的辨識、癌細胞殺傷及細胞介素分泌中扮演關鍵角色。CD16A活化促進NK細胞增生及對癌細胞的類記憶細胞毒性(Pahl等人，2018 Cancer Immunol Res；6(5)，517–27；DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0550)。在連接時，CD16A誘導一系列有效訊息，經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)而造成細胞介素產生及細胞毒性效應活性。在此方面，描述了腫

瘤特異性單株抗體(mAB)，例如利妥昔單抗(rituximab)，其辨識腫瘤細胞表面上的腫瘤選擇性抗原(例如，CD20)，以經由ADCC誘導NK細胞介導的抗腫瘤活性(Wang等人，Front. Immunol.，2015，6:368，doi: 10.3389/fimmu.2015.00368)。

【0003】 然而，亦使用雙特異性或多特異性抗體導向NK細胞以溶解腫瘤細胞，其被視為有效的免疫療法，並為提高特異性、效力及利用新的作用機制提供了機會。已開發出由結合CD16A之一臂及結合腫瘤相關聯抗原(例如，CD19)之另一臂組成的雙特異性抗體(Kellner等人，2011 Cancer Lett. 303(2): 128-139)。WO 2006/125668及Reusch等人，MABS，2014，6:3:728-739描述了一種抗原結合蛋白－一種雙特異性串聯雙抗體－用於結合CD16A及其在自然殺手(NK)細胞療法中的用途。NK細胞之細胞毒性活性可藉由增加通過多價結合至CD16A (例如，使用與CD16A具有二價結合的構建體)的親和力而增強(WO2019/198051 Affimed GmbH)。

【0004】 對活化的NK細胞之活化誘導的CD16下調/脫落係由A去整合素(A disintegrin)及金屬蛋白酶(ADAM17)(Romee等人，Blood，2013，121 (18):3599–3608)或膜6型基質金屬蛋白酶(MMP25)(Peruzi等人，J. Immunol.，2013，191:955-957)對其胞外部分的蛋白水解切割而引起。然而，CD16脫落不會立即恢復，其顯示一旦NK細胞被活化且CD16被下調，其等之ADCC能力會受損數天(Goodier等人，Front. Immunol.，2016，7:384)。此外，ADAM17介導之CD16脫落亦被描述為限制涉及ADCC之利妥昔單抗或曲妥珠單抗(trastuzumab)抗體療法(Romee等人，Blood，2013，121 (18):3599–3608)。因此，對活化的免疫效應細胞之CD16表現的下調可限制或調節其等之活性及ADCC介導之細胞毒性。另一方面，使用CD16抑制劑及經轉染以表現不可切割形式之CD16的NK細胞顯示，CD16在NK

細胞活化後脫落可被視為對於NK細胞從調理素化標靶細胞的分離很重要，從而維持NK細胞存活力並增加標靶細胞的依序結合(Srpan等人，J. Cell. Biol.，2018，217(9):3267-3283)。

【0005】總之，本領域仍需要提供用於免疫腫瘤療法的高效抗CD16A雙特異性抗體構建體，以藉由結合至CD16A而誘導免疫效應細胞活化，從而允許高的細胞介素產量，並藉由活化的NK細胞對標靶細胞的持久殺傷。如本文所指明，本發明解決此需求。

【發明內容】

【0006】本發明至少部分基於以下令人驚訝的發現，即包含針對標靶細胞表面抗原之高親和力抗CD16A第一結合結構域及第二結合結構域的雙特異性抗體構建體可有效地活化及重新定向免疫效應細胞以產生ADCC，從而避免CD16A脫落及參與之效應細胞的立即失活。特定而言，本發明人驚訝地觀察到，當相較於低親和力抗CD16A結合結構域，本發明之抗體構建體所含的高親和力抗CD16A結合結構域在活化後強烈地穩定NK效應細胞上的CD16A表現，儘管存在標靶細胞。在此方面，由本發明之雙特異性抗體構建體活化的免疫效應細胞顯示出高的細胞毒性活性，並誘導標靶細胞溶解而無活化誘導的CD16A脫落。此可有利於血液癌症疾病之治療，其中CD16A在循環NK細胞可能抵達其等意欲之腫瘤標靶(其亦位於骨髓中)之前脫落，而此為很大的不利。此外，在存在有限之NK細胞的實體腫瘤中，CD16脫落就效應細胞殺死多個腫瘤細胞標靶之能力而言將是很大的不利。如實施例1、2及12所示，包含特異性CD16A結合結構域(本文中亦稱為CD16a1抗CD16A效應結構域或CD16a1結構域)之本發明雙特異性抗體，

相較於其他CD16A結合結構域，顯示對人類CD16A有更高的親和力(參見**圖1**、**2**及**16**以及**表3**及**15**)。此外，如實施例5所示，包含特異性CD16A結合結構域之本發明雙特異性抗體，相較於由其他CD16A結合結構域誘導之脫落抑制，顯示對刺激之NK細胞有顯著的CD16脫落抑制效果(參見**圖5**及**6**)。儘管如此，如實施例4所證實，包含特異性CD16A結合結構域之本發明雙特異性抗體亦顯示高的溶解潛力，其中針對標靶細胞的EC_{50}值在低的皮莫耳濃度範圍內(參見**圖4**及**17**)，並顯示出低的標靶細胞依賴性活化(參見**圖7**及**18**)。總之，包含本發明之高親和力抗CD16A結合結構域的抗體構建體令人驚訝地具有高的細胞毒性活性，儘管彼等構建體防止CD16A在NK細胞活化時脫落。

【0007】 因此，本發明之抗體構建體可用於腫瘤療法，特別是血液腫瘤，係因其等不僅能經由CD16A受體之高親和力結合而活化NK細胞，還能達到NK細胞之持久活化而不失去CD16A。因此，本發明之雙特異性抗體構建體經由CD16A導致效應NK細胞之高親和力結合，並藉由細胞介導之細胞毒性而有效殺死標靶細胞，從而允許持續之效應細胞活化。因此，本發明之抗體構建體可用於有效靶向各種癌症疾病，特別是血液腫瘤，且必須被視為優於包含低親和力CD16A結合結構域(例如，本文揭示之CD16a2或CD16a4抗CD16A效應結構域)之抗體構建體。

【0008】 因此，本發明之抗體構建體亦可用於腫瘤療法，特別是實體腫瘤，例如卵巢、乳腺、腎、肺、大腸直腸及腦腫瘤，係因其等不僅能經由CD16A受體之高親和力結合而活化NK細胞，還能達到NK細胞的持久活化而不失去CD16A。因此，本發明之雙特異性抗體構建體經由CD16A導致效應NK細胞之高親和力結合，並藉由細胞介導之細胞毒性而有效殺死標靶細胞，從而允許持續之效應細胞

活化。因此，本發明之抗體構建體可用於有效靶向各種癌症疾病，特別是實體腫瘤，例如卵巢、乳腺、腎、肺、大腸直腸及腦腫瘤，且必須被視為優於包含低親和力CD16A結合結構域(例如，本文揭示之CD16a2或CD16a4抗CD16A效應結構域)之抗體構建體。

【0009】 特別是，本發明係有關一種雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其中第一結合結構域包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3；以及(ii)如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區；以及(b)第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。

【0010】 本發明亦有關一種核酸分子，其包含編碼本發明之抗體構建體的序列。

【0011】 本發明亦有關一種載體，其包含本發明之核酸分子。

【0012】 本發明亦有關一種宿主細胞，其包含本發明之核酸分子或本發明之載體。

【0013】 本發明亦有關一種產生本發明之抗體構建體的方法，該方法包含在允許表現本發明之抗體構建體的條件下培養本發明之宿主細胞並從培養物中可選地回收產生的抗體構建體。

【0014】 本發明亦有關一種醫藥組合物，其包含本發明或藉由本發明之方法產生的抗體構建體。

【0015】 本發明亦有關一種用於治療之本發明抗體構建體。

【0016】本發明亦有關一種治療或改善增生性疾病、腫瘤性疾病、病毒性疾病或免疫性病症之方法，其包含投予有需求之個體本發明或藉由本發明之方法產生的抗體構建體。

【0017】本發明亦有關一種套組，其包含本發明或藉由本發明之方法產生的抗體構建體、本發明之核酸分子、本發明之載體及/或本發明之宿主細胞。

【圖式簡單說明】

【0018】**圖1：檢測CD16A與CD16A結合結構域之交互作用。**藉由SPR測量CD123xCD16A ICE結合至人類CD16A^{158V}、CD16A^{158F}及石蟹獼猴CD16，其使用在37℃下設定的多價多循環動力學(n=3；[2] n=1)，其具有生物素捕獲的重組CD16A^{158V}、CD16A^{158F}及石蟹獼猴CD16（配體）以及scFv-IgAb_268 (CD16a1xCD123-1)、scFv-IgAb_148 (CD16a2xCD123-1)、scFv-IgAb_264 (CD16a1xCD123-2)(分析物)。使用1:1結合模型評估與人類CD16A及石蟹獼猴CD16交互作用的親和力及動力學參數。所有分子皆顯示與人類CD16A以及石蟹獼猴CD16有高的交互作用，其中表觀親和力K_D在0.195 nM至2.48 nM之範圍內。

【0019】**圖2：CD123xCD16A構建體與表現人類CD16A之細胞株的結合。**藉由流式細胞術測量抗體構建體與huCD16A轉染之CHO細胞的結合，其描述滴定之scFv-IgAb_268 (CD123-1xCD16a1，黑點)、scFv-IgAb_148 (CD123-1xCD16a2，黑色三角形)及陰性對照分子(scFv-IgAb_139，CD123xRSV，灰點)相對於如藉由抗人類CD16抗體殖株3G8檢測之整體CD16表現的中值螢光強度(median fluorescent intensity，MFI)。實驗編號RHU 066。

【0020】 **圖3：抗CD123抗體在NK細胞上之細胞表面滯留。**富集之原代人類NK細胞在冰上預加載100 μg/mL之scFv-IgAb_268 (CD123-1xCD16a1)、Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338)或scFv-IgAb_148 (CD123-1xCD16a2)、洗滌，接著在37℃下之過量的RPMI 1640完全培養基中培養指定的時間段，以允許分離並防止重新結合。藉由流式細胞術測定每一時間點之殘留抗體，並將時間點0之中值螢光強度(MFI)值取為100%，使用GraphPad Prism繪製非線性回歸並分析剩餘抗體之百分比。

【0021】 **圖4：藉由抗CD123抗體對CD123+ EOL-1細胞的ADCC。**在以NK細胞作為效應細胞之4小時鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗中，藉由雙特異性抗體構建體scFv-IgAb_268 (CD123-1xCD16a1)、scFv-IgAb_267 (CD123-2xCD16a1)、scFv-IgAb_265 (CD123-1xCD16a2)及scFv-IgAb_264 (CD123-2xCD16a2)誘導的濃度依賴性腫瘤細胞溶解。在系列稀釋之個別抗體(二重複)存在下，將鈣黃綠素標記之EOL-1標靶細胞與作為效應細胞的人類NK細胞以5:1之E:T比率進行培養。將不含(w/o)抗體之標靶細胞及效應細胞用作陰性對照(ctrl)，並在每一盤上測定無抗體存在下之效應細胞對標靶細胞的殺傷力(四重複)。實驗在生物重複數中進行，並顯示代表性的結果圖。所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體在低皮莫耳濃度範圍內以相似的最大功效對EOL-1細胞誘導NK細胞依賴性溶解。

【0022】 **圖5：活化之NK細胞上CD16A的脫落抑制。**富集之原代人類NK細胞在冰上預加載100、10、1 μg/mL之CD123-1xCD16a1 scFv-IgAb_268 (A)、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_148 (B)或Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338) (C)、洗滌，接著在37℃下以PMA/離子黴素(PMA Iono)進行刺激4小時。藉由流式細胞術測定CD16表現，並使用FlowJo Software進行分析。實驗編號：NSC 026。

【0023】 **圖6：活化之NK細胞上CD16A的脫落抑制。**富集之原代人類NK細胞在冰上預加載100、10、1 μg/mL之CD123-1xCD16a1 scFv-IgAb_268 (A)、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_148 (B)或Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338) (C)、洗滌，接著在37℃下以PMA/離子黴素(PMA Iono)進行刺激4小時。藉由流式細胞術測定CD16表現的中值螢光強度(MFI)值，並使用FlowJo Software進行分析。在減去以二級試劑單獨染色之細胞的螢光強度值後，使用GraphPad Prism軟體繪製MFI值。使用配對Students t檢定評估統計顯著性。ns：$p>0.05$；* $p<0.05$。

【0024】 **圖7：藉由抗CD123抗體之NK細胞的標靶細胞非依賴性活化。**富集之原代人類NK細胞在冰上預加載100、10、1 μg/mL之CD123-1xCD16a1 scFv-IgAb_268 (A)、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_148 (B)或Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338) (C)、洗滌，接著在37℃下以PMA離子黴素進行刺激4小時。藉由流式細胞術測定CD16表現，並使用FlowJo Software進行分析。實驗編號：NSC 026。

【0025】 **圖8：藉由抗CD123抗體之NK細胞的標靶細胞依賴性活化。**在滴定之抗體(CD123a1xCD16a1 scFv-IgAb_268、CD123-2xCD16a1 scFv-IgAb_267、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_265、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_264)或對照分子(scFv-IgAb_239，SEQ ID NO: 178+179；scFv-IgAb_238，SEQ ID NO: 176+177)存在下(起始濃度為50 μg/ mL且隨後進行6次10倍系列稀釋)，將CMFDA標記之EOL-1細胞與膚色血球層衍生之同種異體NK細胞($5x10^4$個)以1:1之細胞比率共同培養24小時。藉由流式細胞術分析NK細胞上之NK細胞活化標記CD137的上調。所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體特異性地誘導活化標記CD137的上調，其中構成抗CD16A CD16a1結構域之抗體構建體在0.05 μg/mL下達到CD137+ NK細胞百分比的峰值，隨後在更高濃度下降低CD137+ NK細胞的百分比。非靶

向CD123之RSVxCD16A對照抗體構建體無法誘導NK細胞活化以響應EOL-1細胞。

【0026】 **圖9：CD123xCD16A構建體與CD123+及CD123-腫瘤細胞株的結合。**藉由流式細胞術分析四種CD123xCD16A抗體構建體CD123a1xCD16a1 scFv-IgAb_268、CD123-2xCD16a1 scFv-IgAb_267、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_265、CD123-1xCD16a2 scFv-IgAb_264)與CD123+ EOL-1細胞、CD123-A-431細胞及CD123-Karpas-299細胞的結合。所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體皆顯示與CD123+ EOL-1細胞有可比擬的結合。反之，包含CD123-1及CD16a1結合結構域之scFv-IgAb_268顯示與CD123- A431細胞的非特異性結合能力最低。整體而言，橫跨不同受試抗體構建體批次，scFv-IgAb_268顯示與CD123- A-431細胞的非特異性結合最低，其次為scFv-IgAb_265，其次為scFv-IgAb_267，其次為scFv-IgAb_264。

【0027】 **圖10：較佳之雙特異性抗體構建體的結構資訊及描述。**

【0028】 **圖11：較佳之雙特異性抗體構建體的結構資訊及描述。**

【0029】 **圖12：藉由抗CD123抗體消除AML患者之周邊血液及骨髓中的$CD123^+$原發性白血病母細胞。**在滴定之AFM28 (CD123xCD16A scFv-IgAb_268，黑色方塊)、Fc強化型抗CD123 IgG塔拉考單抗(talacotuzumab) (IgAb_338，灰色三角形)、不添加抗體(黑色十字)之陰性對照分子(RSVxCD16A scFv-IgAb_239，黑色圓圈)存在下，AML患者之PB及BM的原發性白血病母細胞在與膚色血球層衍生之同種異體NK細胞以1:1之效應細胞與標靶細胞(E:T)之細胞比率共同培養24小時之後的消除百分比。(A) 來自AML 2樣本的代表性劑量反應數據。(B) 四個AML PB及BM樣本在0.002 μg/mL (10 pM)之抗體構建體下的數據(單一測量)。

【0030】 **圖13：藉由抗CD123抗體對診斷為AML之患者及HR-MDS細胞之CD123+ BMMC的ADCC。**藉由雙特異性抗體構建體scFv-IgAb_268 (CD123-1xCD16a1)之腫瘤細胞溶解的濃度依賴性誘導，其在24小時細胞毒性試驗中使用同種異體健康供體NK細胞作為效應細胞。將診斷為(A) AML之患者的骨髓樣本或(B)含有$CD123^{+}$標靶細胞之高風險MDS與作為效應細胞的人類NK細胞以1:1之E:T比率在系列稀釋之抗體(三重複)存在下一起培養。以三重複測定每一樣本中效應細胞在抗體(0 pM)不存在下的標靶殺傷。實驗以生物三重複(AML)及生物二重複(MDS)進行，並顯示代表性的結果圖。scFv-IgAb_268構建體在低皮莫耳濃度範圍內誘導針對$CD34^{+}/CD123^{+}$及$CD34^{neg}/CD123^{+}$細胞(包含白血病母細胞、白血病幹細胞及BM-MDSC)的NK細胞依賴性溶解。$CD34^{+}/CD123^{neg}$造血幹細胞(HSC)區室維持不受影響。

【0031】 **圖14：石蟹獼猴在AFM28 (scFv-IgAb_268)開始輸注後釋放IL-6。**在每週重複靜脈注射投劑三個劑量期間，scFv-IgAb_268誘導石蟹獼猴釋放IL-6。在個別投劑日開始輸注後，以小時數表示血清收集點。

【0032】 **圖15：在AFM28 (scFv-IgAb_268)投劑後石蟹獼猴周邊血液中$CD123^{+}$嗜鹼性球的消除。**藉由兩小時的座椅輸注，動物接受載體或4、20及100 mg/kg。在兩個投劑前時機、在第一劑後24小時、在投劑前第5、15、22及29天以及在動物恢復的第43天進行採血。藉由流式細胞術測定全血中的絕對嗜鹼性球計數(CD3-/CD14-/CD20-/CD159a-/HLA-DR-/FceR1a+)。

【0033】 **圖16：標靶特異性 x CD16A抗體構建體與表現人類CD16A及石蟹獼猴CD16之細胞株的結合。**

【0034】 **圖17：標靶特異性 x CD16A抗體構建體針對A2780細胞的ADCC。**

【0035】 **圖18：藉由標靶特異性 x CD16A抗體構建體之NK細胞的標靶細胞依賴性活化。**富集之人類NK細胞以滴定濃度之scFv-IgAb_273、scFv-IgAb_274、scFv-IgAb_275或作為對照(ctrl)之不含(w/o)抗體培養24小時。藉由流式細胞術評估CD69及CD137之平均螢光強度(MFI)，並藉由使用GraphPad Prism繪製非線性回歸。顯示了三個獨立實驗的平均值及SD值。

【0036】 **圖19：AFM28結合至FcRn的SPR交互作用分析。**藉由SPR (傳感圖A-C)，測定CD123xCD16A ICE與人類FcRn、石蟹獼猴FcRn或鼠科FcRn的結合，其使用在37℃及pH 6.0下設定的多價多循環動力學(n=1)，並搭配生物素捕獲的重組人類FcRn (A、D)、石蟹獼猴FcRn (B、E)或鼠科FcRn (C、F)(配體)及scFv-IgAb_268 (CD16a1xCD123-1)(分析物)。使用穩態結合模型評估與人類FcRn、石蟹獼猴FcRn或鼠科FcRn交互作用的親和力參數(D-F)。所有分子顯示與人類FcRn及石蟹獼猴FcRn交互作用，其中表觀親和力在K_D 238 nM至364 nM之範圍內，且鼠科FcRn之表觀親和力為K_D 72 nM。

【0037】 **圖20：抗體結合至CD64及鼠科CD16-2的SPR交互作用分析。**藉由SPR，測定CD123xCD16A ICE及對照分子(抗CD19人類IgG1)與人類CD64、石蟹獼猴CD64、鼠科CD64或鼠科CD16-2的結合，其使用在37℃下設定的多價多循環動力學(n=1)，並搭配生物素捕獲的重組人類CD64、石蟹獼猴CD64、鼠科CD64或鼠科CD16-2 (配體)及scFv-IgAb_268 (CD16a1xCD123-1)或抗CD19人類IgG1(分析物)。使用穩態結合模型評估與受體交互作用的親和力參數。未檢測到CD123xCD16A ICE與人類CD64、石蟹獼猴CD64、鼠科CD64或鼠科CD16-2的結合交互作用。當檢測到對照分子與所有受體的結合時，受體功能性得到證實。*檢測到結合，但K_D位於測量範圍之外，因此未報導。

【0038】 **圖21：抗體結合至CD32的SPR交互作用分析。**藉由SPR，測定CD123xCD16A ICE及對照分子(抗CD19人類IgG1)與人類CD32A-C、石蟹獼猴CD32A或CD32B/C或鼠科CD32B的結合，其使用在37℃下設定的多價多循環動力學(n=1)，並搭配生物素捕獲的重組人類CD32A-C、石蟹獼猴CD32A或CD32B/C或鼠科CD32B (配體)及scFv-IgAb_268 (CD16a1xCD123-1)或抗CD19人類IgG1 (分析物)。使用穩態結合模型評估與受體交互作用的親和力參數。未檢測到CD123xCD16A ICE與人類CD32A-C、石蟹獼猴CD32A或CD32B/C或鼠科CD32B的結合交互作用。當檢測到對照分子與所有受體結合時，受體功能性得到證實，其中表觀親和力在K_D 223 nM至1.75 μM之範圍內。

【0039】 **圖22：scFv-IgAb_268誘導CD123$^+$細胞株的溶解，其與CD123表現量無關，包括CD64+細胞株，其藉由Fc強化型抗CD123 IgG1抗體而抵抗ADCC。**膚色血球層衍生之同種異體NK細胞與鈣黃綠素標記之白血病細胞株以2.5:1之E:T比率在scFv-IgAb_268、Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338)或非標靶性RSV/CD16A接合劑(scFv-IgAb_239)存在下一起培養。**(A)** NK細胞對指定之CD123$^+$腫瘤細胞的特異性腫瘤細胞溶解，其係藉由鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗進行量化(n=3-5)。藉由鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗進行NK細胞對特異性腫瘤細胞溶解的量化。**(B)** CD64及CD32相對於同型對照在指定之細胞株上的中值螢光強度(MFI)量化分析。

【0040】 **圖23：scFv-IgAb_268在AML及MDS患者樣本中有效地將同種異體NK細胞導向CD123+白血病幹細胞及祖源細胞。(A)** 來自AML (n=5)及MDS (n=3)患者樣本之累積數據顯示，在以1:1之E:T比率的同種異體NK細胞存在下，以100 pM scFv-IgAb_268處理24小時後白血病幹細胞(LSC)溶解。使用流式細胞

術進行分析。LSC係定義為活的/$CD45^+$/$CD34^+$/$CD38^-$/$CD117^+$細胞。**(B)** 在以1:1之E:T比率的同種異體NK細胞存在下，以0/10/100/1000 pM之scFv-IgAb_268處理24小時後AML (n=3)及MDS (n=3) CD34+細胞樣本的CFU試驗結果。「單獨的$CD34^+$」描述了在沒有同種異體NK細胞下培養未經處理的$CD34^+$細胞(設定為100%)。人工計數菌落。數據以平均值±SD表示，並使用單因子及雙因子ANOVA分析。ns，不顯著，* $p \leq 0.05$，** $p \leq 0.01$，*** $p \leq 0.001$，**** $p \leq 0.0001$。

【0041】 **圖24：在存在及不存在多株人類IgG之情況下scFv-IgAb_構建體1及對照抗體構建體與NK細胞的結合。**在37℃下，將NK細胞與濃度遞增之生物素化scFv-IgAb構建體1 (標靶特異性 x CD16A)、生物素化scFv-IgAb構建體2 (抗RSVxCD16A)、生物素化scFv-IgAb構建體3 (標靶特異性 x RSV)或包含野生型Fc及生物素化3G8 (鼠科抗人類CD16)之生物素化標靶特異性IgG1抗體在存在或不存在10 mg/mL多株人類IgG下一起培養。以鏈親合素-FITC檢測細胞表面結合的抗體，接著進行流式細胞術分析。由四個實驗中選出一個代表性實驗數據。MFI，中值螢光強度。

【0042】 **圖25：scFv-IgAb_構建體1與重組人類CD16A抗原的結合。**在一個96孔ELISA培養盤上，每孔塗佈了(A)人類CD16A 158V及(B)人類CD16A 158F。抗體以3倍系列稀釋方式施加，始於50 nM。所顯示之數據為三重複(A)或四重複(B)實驗之一。

【實施方式】

定義

【0043】 結合本發明，「結合結構域」乙詞特徵為能特異性地結合至/交互作用於/辨識標靶分子(抗原)(亦即，分別為免疫效應細胞表面上的CD16A及標靶

細胞表面抗原)上之給定標靶表位或給定標靶位點的結構域。第一結合結構域(辨識CD16A)之結構及/或功能以及第二結合結構域(辨識標靶細胞表面抗原，例如CD123)之結構及/或功能較佳為基於抗體(例如，全長或完整免疫球蛋白分子)之結構及/或功能，及/或取自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)結構域。

【0044】 如本文所用，「特異性地結合」乙詞意指即使結合伴侶存在於其他分子或其他結構之混合物中，結合結構域偏好結合或辨識標靶。所述結合可藉由共價或非共價交互作用或兩者之組合而介導。在較佳之具體實施例中，「同時結合至標靶細胞及免疫效應細胞」包含結合結構域與其等在細胞上的標靶之間的物理交互作用，但較佳為亦包括誘導由兩種細胞同時結合所介導的作用。此作用可為免疫效應細胞的免疫效應功能，例如細胞毒性作用。

【0045】 「抗體構建體」乙詞意指一種分子，其結構及/或功能係基於抗體(例如，全長或完整免疫球蛋白分子)之結構及/或功能，及/或取自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)結構域。因此，抗體構建體能結合至其特異性標靶或抗原。此外，在本發明上下文中定義之抗體構建體的結合區包含允許靶標結合之抗體的最小結構需求。針對第一結合結構域(A)，此最小需求定義為存在包含三個輕鏈CDR的VL區(亦即，VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及存在包含三個重鏈CDR的VH區(亦即，VH區之CDR1、CDR2及CDR3)。針對第二結合結構域(B)，此最小需求可例如定義為存在至少三個輕鏈CDR(亦即，VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即，VH區之CDR1、CDR2及CDR3)，較佳為所有六個CDR。定義抗體最小結構需求的另一方法為在特異性標靶之結構內分別定義抗體的表位，標靶蛋白之蛋白結構域組成表位區(表位簇)或參考 與所

定義抗體之表位競爭的特異性抗體。基於本發明上下文中定義之構建體的抗體包括例如單株抗體、重組抗體、嵌合抗體、去免疫化抗體、人源化抗體及人類抗體。

【0046】本發明上下文中定義之抗體構建體的第一結合結構域包含上述之CDR群組。該等CDR包含在抗體輕鏈可變區(VL)及抗體重鏈可變區(VH)之框架中。本發明上下文中定義之抗體構建體的第二結合結構域可例如包含上述之CDR群組。較佳地，該等CDR包含在抗體輕鏈可變區(VL)及抗體重鏈可變區(VH)之框架中；然而，其不需要包含兩者。舉例而言，Fd片段具有兩個VH區，且常保留完整抗原結合區的一些抗原結合功能。

【0047】抗體片段、抗體變體或結合結構域之形式的實例包括(1) Fab片段，具有VL、VH、CL及CH1結構域之單價片段；(2) $F(ab')_2$片段，具有兩個Fab片段的二價片段，其在鉸鏈結構域藉由雙硫鍵連接；(3) 具有兩個VH及CH1結構域的Fd片段；(4) 具有抗體單臂之VL及VH結構域的Fv片段，(5) dAb片段(Ward等人，(1989) Nature 341 :544-546)，其具有VH結構域；(6)分離的互補決定區(CDR)，以及(7)單鏈Fv (scFv)，後者為較佳(例如，衍生自scFv文庫)。根據本發明之抗體構建體之具體實施例的實例係例如描述於WO 00/006605、WO 2005/040220、WO 2008/119567、WO 2010/037838、WO 2013/026837、WO 2013/026833、US 2014/0308285、US 2014/0302037、W O2014/144722、WO 2014/151910及WO 2015/048272中。

【0048】如本發明上下文中定義之抗體構建體可包含全長抗體之片段，例如VH、VHH、VL、(s)dAb、Fv、Fd、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或「r IgG」(「半抗體」)。如本發明上下文中定義之抗體構建體亦可包含抗體之修飾片段，亦稱為抗體變

體，例如scFv、di-scFv或bi(s)-scFv、scFv-Fc、scFv-拉鍊、scFab、Fab_2、Fab_3、雙抗體、單鏈雙抗體、串聯雙抗體(Tandab)、串聯di-scFv、串聯tri-scFv、「多體抗體」如三抗體或四抗體，以及單結構域抗體，例如奈米抗體或僅包含一個可變結構域的單可變結構域抗體，該結構域可為VHH、VH或VL，其獨立於其他V區或結構域而特異性地結合抗原或表位。

【0049】 如本文所用，「單鏈Fv」、「單鏈抗體」或「scFv」等詞意指單多胜肽鏈抗體片段，其包含來自重鏈及輕鏈之可變區，但缺乏恆定區。一般而言，單鏈抗體進一步包含VH與VL結構域之間的多胜肽連接子，使其能形成所需之結構以允許抗原結合。就此目的之較佳連接子為甘胺酸絲胺酸連接子，其較佳為包含約15至約30個胺基酸。較佳之甘胺酸絲胺酸連接子可具有一或多個重複的GGS、GGGS (SEQ ID NO: 41)或GGGGS (SEQ ID NO: 46)。此類連接子較佳為包含5、6、7、8、9及/或10個重複的GGS，較佳為$(GGS)_6$ (SEQ ID NO 44)(其較佳為用於scFvs，其具有VH-VL之配置)，或較佳為$(GGS)_7$ (SEQ ID NO: 45)(其較佳為用於scFvs，其具有VL-VH之配置)。單鏈抗體由Plueckthun詳述於The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，vol. 1 13，Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag，New York，pp. 269-315 (1994)中。產生單鏈抗體之各種方法為已知，包括描述於美國專利號4,694,778及5,260,203；國際專利申請公開號WO 88/01649；Bird (1988) Science 242:423-442；Huston等人(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Ward等人(1989) Nature 334:54454；Skerra等人(1988) Science 242:1038-1041中之該等。在特定具體實施例中，單鏈抗體亦可為人類及/或人源化及/或合成的抗體。如本文所用，術語「bi-scFv」或「ta-scFv (串聯scFv)」意指兩個scFv融合在一起。此類bi-scFv或ta-scFv可包含在兩個scFv部分之間的連

接子。一般而言，每一scFv內之多胜肽鏈上VH及VL結構域的配置可呈任何順序。此意指「bi-scFv」或「ta-scFv」可呈VH(1)-VL(1)-VH(2)-VL(2)、VL(1)-VH(1)-VH(2)-VL(2)、VH(1)-VL(1)-VL(2)-VH(2)或VL(1)-VH(1)-VL(2)-VH(2)之順序配置，其中(1)及(2)分別代表第一個及第二個scFv。

【0050】 如本文所用，「雙Fab」乙詞意指兩個融合在一起的Fab片段，其較佳為交錯。於此，第一個Fab的第一條鏈在N端融合至第二個Fab的第一條鏈，或第一個Fab的第二條鏈在N端融合至第二個Fab的第二條鏈，或兩者，第一個Fab的第一條鏈及第一個Fab的第二條鏈分別融合至第二個Fab的第一條及第二條鏈。連接子可存在於第一個與第二個Fab的融合的鏈之間。第一個與第二個Fab的第一條及第二條鏈可個別選自於Fab之輕鏈衍生的鏈(VL-CL)、Fab之重鏈衍生的鏈(VH-CH1)，只要每一Fab含有VH、VL、CH1及CL。作為一說明性實例，第一個Fab之輕鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之輕鏈衍生的鏈。作為另一說明性實例，第一個Fab之重鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之重鏈衍生的鏈。作為進一步之說明性實例，第一個Fab之重鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之輕鏈衍生的鏈。在一些雙Fab中，兩個Fab的兩條鏈融合在一起。舉例而言，第一個Fab之輕鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之輕鏈衍生的鏈。而第一個Fab之重鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之重鏈衍生的鏈。或者，第一個Fab之輕鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之重鏈衍生的鏈，而第一個Fab之重鏈衍生的鏈可融合至第二個Fab之輕鏈衍生的鏈。兩個Fab的融合體可選地包含連接子。適用且較佳之連接子包含上部鉸鏈序列(SEQ ID NO: 54)或甘胺酸絲胺酸連接子，其具有多達約20個胺基酸，較佳為多達10個胺基酸，或最佳為10個胺基酸，例如兩個重複的GGGGS (SEQ ID NO: 46)。包含在雙Fab中之甘胺酸絲胺酸連接子可具有一或多個重複的GGS、

GGGS (SEQ ID NO: 41)或GGGGS (SEQ ID NO: 46)，例如一、二、三或四個重複。

【0051】 如本文所用，「雙抗體」或「Db」意指包含兩個結合結構域之抗體構建體，其可使用本文揭示之重鏈及輕鏈及使用本文揭示之個別CDR區構築。典型上，雙抗體包含由連接子連接至輕鏈可變結構域(VL)的重鏈可變結構域(VH)，該連接子太短而無法在相同鏈上的兩個結構域之間配對。就此目的之較佳連接子包括甘胺酸絲胺酸連接子，其具有多達約12個胺基酸，較佳為多達約10個胺基酸。較佳之甘胺酸絲胺酸連接子可具有一或多個重複的GGS、GGGS (SEQ ID NO: 41)或GGGGS (SEQ ID NO: 46)。較佳之連接子為$(GGS)_2$ SEQ ID NO: (42)。另一較佳之連接子為$(GGS)_3$ SEQ ID NO: (43)。據此，迫使一個片段的VH及VL結構域與另一個片段的VH及VL結構域互補，從而形成兩個抗原結合位點。雙抗體可由兩條分開的多胜肽鏈形成，每一者包含VH及VL。或者，所有四個可變結構域可包含在一條包含兩個VH及兩個VL結構域的單多胜肽鏈中。在此情況下，雙抗體亦可稱為「單鏈雙抗體」或「scDb」。典型上，scDb包含非單鏈雙抗體的兩條鏈，該兩條鏈較佳為經由連接子融合在一起。就此目的之較佳連接子為甘胺酸絲胺酸連接子，其較佳為包含約15至約30個胺基酸。較佳之甘胺酸絲胺酸連接子可具有一或多個重複的GGS、GGGS (SEQ ID NO: 41)或GGGGS (SEQ ID NO: 46)。此類連接子較佳為包含5、6、7、8、9及/或10個重複的GGS，較佳為$(GGS)_6$ (SEQ ID NO 44)或較佳為$(GGS)_7$ (SEQ ID NO: 45)。在多胜肽鏈上，scDb之可變結構域可以VL-VH-VL-VH或VH-VL-VH-VL之順序配置(從N端至C端)。類似地，在三級/四級結構中之四個結構域的空間配置可為VL-VH-VL-VH或VH-VL-VH-VL之順序。術語雙抗體不排除其他結合結構域與雙抗體的融合。

【0052】在本發明之上下文中，「抗體構建體」乙詞之定義包括單價、二價及多價/多價構建體，亦即由第一及第二結合結構域結合之第一及第二標靶的單價、二價、三價或甚至更高價數構建體，其中該抗體構建體必須是如本文別處所述之雙特異性，亦即包含針對兩種不同抗原或標靶的特異性。術語「價」表示抗原結合蛋白中存在之確定數量的抗原結合結構域。天然IgG具有兩個抗原結合結構域且為二價。舉例而言，本發明之雙特異性抗體構建體可包含一、二或多個針對CD16A的第一結合結構域(A)及一、二或多個針對標靶細胞(較佳為如本文別處所定義之血液標靶細胞)表面上之第二標靶的第二結合結構域(B)。此外，術語「抗體構建體」之定義包括由僅一條多胜肽鏈組成之分子以及由超過一條多胜肽鏈組成之分子，該等鏈可相同(同元二聚體、同元三聚體或同元寡聚體)或不同(異二聚體、異三聚體或異寡聚體)。上述鑑別之抗體及其變體或衍生物的實例尤其描述於Harlow及Lane，Antibodies a laboratory manual，CSHL Press (1988)及Using Antibodies: a laboratory manual，CSHL Press (1999)、Kontermann及Dubel，Antibody Engineering，Springer，第二版，2010，以及Little，Recombinant Antibodies for Immunotherapy，Cambridge University Press 2009中。

【0053】如本文所用，「雙特異性」乙詞意指「基本上雙特異性」之抗體構建體，亦即，包含針對兩種不同抗原或標靶的特異性，但針對第三種或其他抗原或標靶無進一步之特異性。具體而言，本發明之雙特異性抗體構建體包含結合至一抗原或標靶(於此：CD16A)之(第一)結合結構域及結合至另一抗原或標靶(於此：標靶細胞表面抗原)之(第二)結合結構域，該抗原不為CD16A。據此，如本發明上下文中定義之抗體構建體包含針對兩種不同抗原或標靶的特異性。舉例而言，第一結合結構域確實較佳為結合至一或多個選自於人類、獼猴及鼠科等物種

之NK細胞受體的胞外表位，且第二結合結構域確實較佳為結合至標靶細胞表面抗原之胞外表位。

【0054】「CD16A」或「CD16a」意指表現在NK細胞表面上的活化受體CD16A，亦稱為FcγRIIIA。CD16A為一種活化受體，其觸發NK細胞之細胞毒性活性。人類CD16A之胺基酸序列係於UniProt登錄號P08637 (2020年8月12日之版本212)及SEQ ID NO: 50中給出。抗體對CD16A之親和力與其等觸發NK細胞活化的能力直接相關，因此對於CD16A更高的親和力降低活化所需之抗體劑量。抗原結合蛋白之抗原結合位點結合至CD16A，但較佳為不結合至CD16B。舉例而言，包含結合至CD16A但不結合至CD16B之重鏈(VH)及輕鏈(VL)可變結構域的抗原結合位點可由特異性地結合至CD16A表位之抗原結合位點提供，該抗原結合位點包含不存在於CD16B中之C端序列SFFFPGYQ的胺基酸殘基(SEQ ID NO：50之位置201-208)及/或CD16A之殘基G147及/或Y158。

【0055】「CD16B」意指表現在嗜中性球及嗜酸性球上的受體CD16B，亦稱為FcγRIIIB。該受體係經醣基化磷脂醯肌醇 (glycosylphosphatidyl inositol，GPI)錨定，且應理解不會觸發CD16B陽性免疫細胞之任何類型的細胞毒性活性。人類CD16B之胺基酸序列係於UniProt登錄號O75015 (2020年8月12日之版本212)及SEQ ID NO: 52中給出。

【0056】「標靶細胞」乙詞描述一個細胞或一組細胞，其為本發明抗體構建體所應用之作用模式的標靶。本細胞/本組細胞包含例如病理性細胞，其藉由彼等細胞與效應細胞之結合(經由本發明之抗體構建體)而被消除或抑制。較佳之標靶細胞為癌細胞。

【0057】「CD16A脫落」或「CD16A之脫落」等詞意指表現在免疫效應細胞(例如，NK細胞)之細胞表面上的FcγRIIIA在結合及由CD16A結合結構域(例如，抗體)活化免疫效應細胞之後向下調控/下調/降解。「CD16A」脫落典型上由A去整合素及金屬蛋白酶(ADAM17)或膜6型基質金屬蛋白酶(MMP25)介導，並描述了調節免疫效應細胞上之該表面分子之細胞表面密度的蛋白水解過程。「CD16A脫落」係稱為活化誘導的下調，如在Romee等人，Blood，2013，121 (18):3599-3608)、Peruzi等人，J. Immunol.，2013, 191:955-957、Goodier等人，Front. Immunol.，2016，7:384及Srpan等人，J. Cell. Biol.，2018，217(9):3267-3283中所述，且免疫效應細胞在CD16A脫落後的能力可能會受損數天。

【0058】「標靶細胞表面抗原」乙詞意指由細胞表現之抗原結構，且存在於細胞表面，使得可接近如本文所述之抗體構建體。其可為蛋白，較佳為蛋白之胞外部分、在MHC背景(包括HLA-A2、HLA-A11、HLA-A24、HLA-B44、HLA-C4)中存在於細胞表面之胜肽或碳水化合物結構，較佳為蛋白之碳水化合物結構，例如醣蛋白。其較佳為腫瘤相關聯或腫瘤限制性抗原。在本發明上下文中特別設想的標靶細胞表面抗原為如本文別處所定義之CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD123、BCMA、FCRH5、EGFR、EGFRvIII、Her2及GD2。可設想到，CD16A不為本發明之標靶細胞表面抗原。

【0059】本發明之「抗體構建體」乙詞基本上具有雙特異性，亦即可能不包括產生抗體構建體的進一步特異性，例如三特異性或四特異性抗體構建體，後者包括四或多個結合結構域，或具有超過四個(例如，五個、六個等)特異性的構建體。

【0060】鑑於本發明上下文中定義之抗體構建體具有雙特異性，其等非天然存在，且其等明顯不同於天然存在的產物。因此，「雙特異性」抗體構建體為具有兩個不同結合位點並伴隨不同特異性的人工雜交抗體。雙特異性抗體構建體可藉由多種方法產生，包括雜交瘤之融合體或連接Fab'片段。參見，例如，Songsivilai及Lachmann，Clin. Exp. Immunol. 79:315- 321 (1990)。

【0061】本發明抗體構建體之結合結構域及可變結構域(VH / VL)可包含或可不包含胜肽連接子(間隔胜肽)。根據本發明，術語「胜肽連接子」包含胺基酸序列，其中如本文定義之抗體構建體之一個(可變及/或結合)結構域及另一個(可變及/或結合)結構域的胺基酸序列係彼此連接。胜肽連接子亦可用於將本文定義之抗體構建體的一個結構域融合至另一個結構域。在此類情況下，胜肽連接子亦可稱為「連接器」。此類連接器較佳為短的連接子，其較佳為具有約10 nm或更短，較佳為約9 nm或更短，較佳為約8 nm或更短，較佳為約7 nm或更短，較佳為約6 nm或更短，較佳為約5nm或更短，較佳為約4 nm或更短，或甚至更短的長度。連接子之長度較佳為如Rossmalen等人，Biochemistry 2017，56，6565-6574所述的方式確定，其亦描述本領域技術人員熟知之適用連接子。連接器之一實例為甘胺酸絲胺酸連接子或絲胺酸連接子，其較佳為包含不超過約75個胺基酸，較佳為不超過約50個胺基酸。在說明性實例中，適用之連接子包含一或多個(例如，1、2、3、4、5、6、7或8) GGGGS序列(SEQ ID NO: 46)，例如$(GGGGS)_2$ (SEQ ID NO: 47)、$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 48)，或較佳為$(GGGGS)_6$ (SEQ ID NO: 49)。連接子之其他說明性實例顯示於SEQ ID NO: 42-45中。此類胜肽連接子之較佳技術特徵為其不包含任何聚合活性。

【0062】本發明上下文中定義之抗體構建體較佳為「體外產生的抗體構建體」。此術語意指根據上述定義之抗體構建體，其中全部或部分可變區(例如，至少一個CDR)係於非免疫細胞篩選中產生，例如，體外噬菌體展示、蛋白晶片或可測試候選序列與抗原之結合能力的任何其他方法。因此，此術語較佳為排除僅由動物免疫細胞中之基因體重排產生的序列。「重組抗體」為通過使用重組DNA技術或基因工程製造的抗體。

【0063】如本文所用，「單株抗體」(mAb)乙詞或單株抗體構建體意指從實質上同源抗體之群體獲得的抗體，亦即，除了可能的天然發生的突變及/或可能少量存在的轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化)以外，包含該群體之個別抗體皆相同。單株抗體具有高度特異性，其係針對單一抗原側或抗原上之決定位，不同於常規(多株)抗體製備物，其典型上包括針對不同決定位(或表位)的不同抗體。除了其等之特異性以外，單株抗體有利之處在於其等藉由雜交瘤培養而合成，因此不受其他免疫球蛋白的污染。修飾語「單株」表示抗體之特徵為從實質上同源抗體群體中獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。

【0064】針對單株抗體之製備，可使用提供由連續細胞株培養物產生之抗體的任何技術。舉例而言，欲使用之單株抗體可由雜交瘤方法製造，該方法首先由Koehler等人，Nature，256: 495 (1975)所述，或可由重組DNA方法製造(參見，例如，美國專利號4,816,567)。生產人類單株抗體之其他技術的實例包括三源雜交瘤(trioma)技術、人類B細胞雜交瘤技術(Kozbor，Immunology Today 4 (1983)，72)及EBV雜交瘤技術(Cole等人，Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy，Alan R. Liss, Inc. (1985)，77-96)。

【0065】隨後，可使用標準方法篩選雜交瘤，例如酶聯免疫吸附分析法(ELISA)及表面電漿共振(BIACORE™)分析，以鑑別產生特異性地結合特定抗原之抗體的一或多個雜交瘤。任何形式之相關抗原皆可用作免疫原，例如重組抗原、天然存在之形式、其任何變體或片段，以及其抗原胜肽。在BIAcore系統中採用的表面電漿共振可用於提高結合至標靶細胞表面抗原表位之噬菌體抗體的效率(Schier，Human Antibodies Hybridomas 7 (1996)，97-105；Malmborg，J. Immunol. Methods 183 (1995)，7-13)。另一種製造單株抗體之示例性方法包括篩選蛋白表現文庫，例如噬菌體展示文庫或核醣體展示文庫。噬菌體展示描述於，例如，Ladner等人，美國專利號5,223,409；Smith (1985) Science 228:1315-1317；Clackson等人，Nature，352: 624-628 (1991)及Marks等人，J. Mol. Biol.，222: 581-597 (1991)中。

【0066】除了使用展示庫以外，可使用相關抗原對非人類動物，例如齧齒類動物(例如，小鼠、倉鼠、兔或大鼠)進行免疫。在一個具體實施例中，非人類動物包括人類免疫球蛋白基因之至少一部分。舉例而言，可用人類Ig (免疫球蛋白)基因座之大片段將小鼠抗體產生中有缺陷之小鼠品系工程化。使用雜交瘤技術，可產生並選擇具有所需特異性之源自該等基因之抗原特異性單株抗體。參見，例如，XENOMOUSE™，Green等人(1994) Nature Genetics 7:13-21；US 2003-0070185、WO 96/34096及WO 96/33735。

【0067】單株抗體亦可從非人類動物獲得，接著使用本領域已知之重組體DNA技術進行修飾，例如人源化、去免疫、成為嵌合體等。經修飾抗體構建體之實例包括非人類抗體之人源化變體、「親和力成熟之」抗體(參見，例如，Hawkins等人，J. Mol. Biol. 254，889-896 (1992)及Lowman等人，Biochemistry 30，10832-

10837 (1991))及具有經改變效應功能之抗體突變體(參見，例如，美國專利5,648,260，Kontermann及Dubel (2010)，引用上文，以及Little (2009)，引用上文)。

【0068】 在免疫學中，親和力成熟係在免疫反應過程期間，B細胞藉由其產生對抗原之親和力增強之抗體之過程。藉由重複暴露至相同抗原，宿主將產生親和力連續變大之抗體。如同天然原型，體外親和力成熟係基於突變及選擇之原理。體外親和力成熟已成功用於使抗體、抗體構建體及抗體片段最佳化。CDR內部之隨機突變係使用輻射、化學誘變劑或易錯PCR導入。此外，可藉由鏈改組提高遺傳多樣性。使用顯示方法(如噬菌體展示)之兩輪或三輪突變及選擇通常產生親和力在低奈莫耳範圍內之抗體片段。

【0069】 抗體構建體之胺基酸取代變異之較佳類型涉及取代親代抗體(例如，人源化或人類抗體)之一或多個超變區殘基。一般而言，經選擇用於進一步研發之所得變體將具有相對於產生其之親代抗體改良之生物性質。生成此類取代變體之便捷方式涉及使用噬菌體展示之親和力成熟。簡言之，數個超變區側(例如，6-7個側)經突變以在每一側生成所有可能的胺基酸取代。由此生成之抗體變體係作為與包裝在每一顆粒內之M13之基因III產物之融合物以單價方式自絲狀噬菌體顆粒展示。隨後，針對其等如本文所揭示之生物活性(例如，結合親和力)篩選噬菌體顯示之變體。為鑑別用於修飾之候選超變區側，可進行丙胺酸掃描誘變以鑑別顯著有助於抗原結合之超變區殘基。或者或此外，可有益地分析抗原-抗體複合物之晶體結構以鑑別結合結構域與例如人類靶細胞表面抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及鄰近殘基係根據本文所述技術進行取代之候選者。一旦生成此類變體，使變體組經過如本文所述篩選，且可選擇在一或多個相關試驗中具有優良性質之抗體用於進一步研發。

【0070】本揭示案之單株抗體及抗體構建體明確包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體種類或亞類之抗體的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬另一抗體種類或亞類之抗體之相應序列一致或同源；以及此類抗體之片段，只要其展現期望生物活性即可(美國專利號4,816,567；Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。本文所關注之嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，其包含源自非人類靈長類動物(例如，舊大陸猴(Old World Monkey)、人猿等)之可變結構域抗原結合序列及人類恆定區序列。已闡述多種用於製造嵌合抗體之方法。參見，例如，Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 81:6851，1985；Takeda等人，Nature 314:452，1985；Cabilly等人，美國專利號4,816,567；Boss等人，美國專利號4,816,397；Tanaguchi等人，EP 0171496；EP 0173494；以及GB 2177096。

【0071】抗體、抗體構建體、抗體片段或抗體變體亦可藉由例如WO 98/52976或WO 00/34317中揭示之方法藉由人類T細胞表位之特定缺失(稱為「去免疫化」之方法)而修飾。簡言之，可分析抗體重鏈及輕鏈可變結構域之結合至MHC II類之胜肽；彼等胜肽代表潛在T細胞表位(如WO 98/52976及WO 00/34317中所定義)。對於潛在T細胞表位之檢測，可應用名為「胜肽穿線(peptide threading)」之電腦建模方法，且另外可針對存於VH及VL序列中之模體搜索人類MHC II類結合胜肽之資料庫，如WO 98/52976及WO 00/34317中所述。彼等模體結合至18個主要MHC II類DR異型中之任一者，且由此構成潛在T細胞表位。所檢測潛在T細胞表位可藉由取代可變結構域中之少量胺基酸殘基或較佳地藉由單一胺基酸取代而消除。典型上，進行保守取代。通常，但並非排他性地，可使用人類種系抗體序列中之位置共有的胺基酸。人類種系序列揭示於例如以下文

獻中：Tomlinson等人(1992) J. MoI. Biol. 227:776-798；Cook, G.P.等人(1995) Immunol.Today 第16卷(5): 237-242；以及Tomlinson等人(1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638。V BASE名錄提供人類免疫球蛋白可變區序列之綜合名錄(由Tomlinson, LA.等人編譯，MRC Centre for Protein Engineering，Cambridge，UK)。彼等序列可用作人類序列，例如框架區及CDR之來源。亦可使用共有人類框架區，例如如美國專利號6,300,064中所述。

【0072】「人源化」抗體、抗體構建體、其變體或片段(例如，Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或抗體之其他抗原結合子序列)係主要為人類序列之抗體或免疫球蛋白，其含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。人源化抗體之大部分係人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者超變區(亦係CDR)之殘基經來自非人類(例如，齧齒類動物)物種(例如，小鼠、大鼠、倉鼠或兔)超變區(供體抗體)之具有所需特異性、親和力及能力之殘基替代。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv框架區(FR)殘基由相應非人類殘基替代。此外，如本文所用，「人源化抗體」亦可包含在接受者抗體及供體抗體二者中皆未發現之殘基。實施此類修飾以進一步改良及最佳化抗體性能。人源化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)、典型上人類免疫球蛋白之至少一部分。其他細節參見Jones等人，Nature，321: 522-525 (1986)；Reichmann等人，Nature，332: 323-329 (1988)；以及Presta，Curr. Op. Struct. Biol.，2: 593-596 (1992)。

【0073】人源化抗體或其片段可藉由以來自人類Fv可變結構域之等效序列替代而不直接參與抗原結合之Fv可變結構域的序列而生成。用於生成人源化抗體或其片段之示例性方法提供於以下文獻中：Morrison (1985) Science 229:1202-1207；Oi等人(1986) BioTechniques 4:214；以及US 5,585,089；US

5,693,761；US 5,693,762；US 5,859,205；以及US 6,407,213。該等方法包括分離、操作及表現編碼來自重鏈或輕鏈中之至少一者之免疫球蛋白Fv可變結構域之全部或部分之核酸序列。此類核酸可如上文所述從產生針對預定標靶之抗體的雜交瘤獲得，以及從其他來源獲得。隨後，可將編碼人源化抗體分子之重組DNA選殖至適當表現載體中。

【0074】 人源化抗體亦可使用表現人類重鏈及輕鏈基因，但不能表現內源性小鼠免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因之轉基因動物(例如，小鼠)而產生。Winter闡述可用於製備本文所述人源化抗體之示例性CDR移植方法(美國專利號5,225,539)。特定人類抗體之所有CDR皆可經非人類CDR之至少一部分替代，或僅一些CDR可經非人類CDR替代。僅需要替代人源化抗體結合至預定抗原所需數目之CDR。

【0075】 人源化抗體可藉由導入保守取代、共有序列取代、種系取代及/或回復突變而最佳化。此類經改變免疫球蛋白分子可藉由本領域已知之數種技術中之任一者而製造(例如，Teng等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.，80: 7308-7312，1983；Kozbor等人，Immunology Today，4: 7279，1983；Olsson等人，Meth. Enzymol.，92: 3-16，1982；以及EP 239 400)。

【0076】 術語「人類抗體」、「人類抗體構建體」及「人類結合結構域」包括本領域已知之抗體、抗體構建體及結合結構域，其具有實質上對應於人類種系免疫球蛋白序列之抗體區域(例如，可變區及恆定區)或結構域，包括例如Kabat等人(1991)中闡述之彼等(引用上文)。如本發明上下文中定義之人類抗體、抗體構建體或結合結構域可包括並非由人類種系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由體外隨機或側特異性誘變或藉由體內體細胞突變導入之突變)，例如

在CDR中且特別是在CDR3中。人類抗體、抗體構建體或結合結構域可具有至少1、2、3、4、5或多個經並非由人類種系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基替代之位置。然而，如本文所用，人類抗體、抗體構建體及結合結構域之定義亦涵蓋「完全人類抗體」，其僅包括以非人工方式及/或遺傳方式改變之人類抗體序列，如可使用例如Xenomouse之技術或系統得到之該等。較佳地，「完全人類抗體」不包括並非由人類種系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基。

【0077】 在一些具體實施例中，本文定義之抗體構建體係「經分離」或「實質上純的」抗體構建體。「經分離」或「實質上純的」在用於描述本文揭示之抗體構建體時意指，抗體構建體已從其產生環境之組分經鑑別、分離及/或回收。較佳地，抗體構建體不含或實質上不含與其產生環境中所有其他組分之結合。其產生環境之污染物組分(例如，從重組體轉染細胞得到者)係典型上會干擾多胜肽之診斷或治療應用之材料，且可包括酵素、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。抗體構建體可例如構成給定樣本中總蛋白之至少約5重量%或至少約50重量%。應理解，視情況而定，經分離蛋白可構成總蛋白含量之5重量%至99.9重量%。可經由使用誘導型啟動子或高表現啟動子以顯著較高之濃度製造多胜肽，使得可提高之濃度值製造多胜肽。該定義包括在本領域已知之眾多種生物體及/或宿主細胞中產生抗體構建體。在較佳之具體實施例中，抗體構建體將(1) 藉由使用旋杯式定序儀純化至足以獲得N端或內部胺基酸序列之至少15個殘基之程度，或(2) 藉由SDS-PAGE在非還原或還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳為銀染劑而純化至均質性。然而，通常，經分離抗體構建體將藉由至少一個純化步驟而製備。

【0078】根據本發明，結合結構域呈一或多種多胜肽之形式。此類多胜肽可包括蛋白性部分及非蛋白性部分(例如，化學連接子或化學交聯劑，例如戊二醛)。蛋白(包括其片段，較佳為生物活性片段，及胜肽，通常具有少於30個胺基酸)包含二或多個經由共價胜肽鍵彼此偶合之胺基酸(得到胺基酸鏈)。

【0079】如本文所用，「多胜肽」或「多胜肽鏈」等詞闡述一群分子，其通常由超過30個胺基酸組成。「胜肽」、「多胜肽」及「蛋白」等詞亦係指天然修飾之胜肽/多胜肽/蛋白，其中該修飾係藉由例如轉譯後修飾(例如，醣化、乙醯化、磷酸化等)而實現。本文中所提及之「胜肽」、「多胜肽」或「蛋白」亦可經化學修飾，例如聚乙二醇化。此類修飾為本領域所熟知且闡述於下文中。上述修飾(醣化、乙二醇化等)亦應用於本發明之抗體構建體。

【0080】較佳地，結合至CD16A之結合結構域及/或結合至標靶細胞表面抗原之結合結構域為人類結合結構域。包含至少一個人類結合結構域之抗體及抗體構建體避免與具有非人類，例如，齧齒類動物(例如，鼠類、大鼠、倉鼠或兔)可變及/或恆定區之抗體或抗體構建體相關的問題。此類齧齒類動物源蛋白之存在可導致抗體或抗體構建體之快速清除或可導致患者生成針對抗體或抗體構建體之免疫反應。為了避免使用齧齒類動物源抗體或抗體構建體，可經由將人類抗體功能導入齧齒類動物使得齧齒類動物產生完全人類抗體來生成人類或完全人類抗體/抗體構建體。

【0081】在YAC中選殖並再構築百萬鹼基級人類基因座且將其等導入小鼠種系中之能力提供闡明極大或粗映射基因座之功能性組分以及生成人類疾病之可用模型的有力方法。此外，使用此類技術用於以其等之人類等效物取代小鼠

基因座可提供對人類基因產物在發育、其與其他系統之通訊及其參與疾病誘導及進展期間之表現及調節的獨特見解。

【0082】 此一策略之重要實踐應用係小鼠體液性免疫系統之「人源化」。將人類免疫球蛋白(Ig)基因座導入其中內源性Ig基因已經不活化之小鼠中提供研究抗體之程式化表現及裝配之潛在機制以及其在B細胞發育中之作用的機會。此外，此一策略可提供產生完全人類單株抗體(mAb)之理想來源，此係實現人類疾病之抗體療法之重要里程碑。預期完全人類抗體或抗體構建體可使小鼠或小鼠源mAb之固有免疫原性及過敏反應降至最低且由此提高所投予抗體/抗體構建體之效能及安全性。預期使用完全人類抗體或抗體構建體可在需要反覆投予化合物之慢性及復發性人類疾病(例如，發炎、自體免疫性及癌症)之治療中提供實質優點。

【0083】 一種達到此目標之方法為以人類Ig基因座之大片段將小鼠抗體產生中有缺陷的小鼠品系工程化，預期此類小鼠將在小鼠抗體不存在下產生很多人類抗體。大的人類Ig片段將保存大的可變基因多樣性以及對抗體產生及表現之適當調節。藉由利用小鼠機構用於抗體多樣化及選擇及對人類蛋白之免疫耐受性之缺乏，在此類小鼠品系中複製之人類抗體譜應產生針對任何所關注抗原(包括人類抗原)之高親和力抗體。使用雜交瘤技術，可容易地產生並選擇具有所需特異性之抗原特異性人類mAb。此通用策略係結合XenoMouse小鼠品系之生成而證實(參見Green等人，Nature Genetics 7:13-21 (1994))。XenoMouse品系係經分別含有人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座(其含有核心可變及恆定區序列)之245 kb及190 kb級種系構形片段之酵母人工染色體(YAC)工程化。已證明含有YAC之人類Ig與用於抗體重排及表現二者之小鼠系統相容，且能取代不活化之小鼠Ig基因。

此係藉由其等之誘導B細胞發育、產生成人樣人類完全人類抗體譜及生成抗原特異性人類mAb之能力來證實。彼等結果亦表明，導入含有較大數目之V基因、額外調節元件及人類Ig恆定區之人類Ig基因座之較大部分可重現係人類對感染及免疫之體液性反應之特徵之實質上全部譜。Green等人之工作最近擴展至經由分別導入人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座之百萬鹼基級種系構形YAC片段導入大於約80%之人類抗體譜。參見Mendez等人，Nature Genetics 15:146-156 (1997)及美國專利申請系列號08/759,620。

【0084】 XenoMouse小鼠之產生進一步論述並闡述於以下案件中：美國專利申請系列號07/466,008、系列號07/610,515、系列號07/919,297、系列號07/922,649、系列號08/031,801、系列號08/1 12,848、系列號08/234,145、系列號08/376,279、系列號08/430,938、系列號08/464,584、系列號08/464,582、系列號08/463,191、系列號08/462,837、系列號08/486,853、系列號08/486,857、系列號08/486,859、系列號08/462,513、系列號08/724,752及系列號08/759,620；以及美國專利號6,162,963；6,150,584；6,114,598；6,075,181及5,939,598，以及日本專利號3 068 180 B2、3 068 506 B2及3 068 507 B2。亦參見Mendez等人，Nature Genetics 15:146-156 (1997)及Green與Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)、EP 0 463 151 B1、WO 94/02602、WO 96/34096、WO 98/24893、WO 00/76310及WO 03/47336。

【0085】 在替代性方法中，其他人(包括GenPharm International, Inc.)利用「微小基因座」方法。在微小基因座方法中，藉助包括來自Ig基因座之碎片(個別基因)模仿外源Ig基因座。因此，一或多個VH基因、一或多個DH基因、一或多個JH基因、μ恆定區及第二恆定區(較佳γ恆定區)形成為用於插入動物中之構建

體。此方法闡述於以下文獻中：頒予Surani等人之美國專利號5,545,807及各自頒予Lonberg及Kay之美國專利號5,545,806；5,625,825；5,625,126；5,633,425；5,661,016；5,770,429；5,789,650；5,814,318；5,877,397；5,874,299；以及6,255,458、頒予Krimpenfort及Berns之美國專利號5,591,669及6,023.010、頒予Berns等人之美國專利號5,612,205；5,721,367；以及5,789,215，以及頒予Choi及Dunn之美國專利號5,643,763，以及GenPharm International美國專利申請系列號07/574,748、系列號07/575,962、系列號07/810,279、系列號07/853,408、系列號07/904,068、系列號07/990,860、系列號08/053,131、系列號08/096,762、系列號08/155,301、系列號08/161,739、系列號08/165,699、系列號08/209,741。亦參見EP 0 546 073 B1、WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO 92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852及WO 98/24884及美國專利號5,981,175。另外參見Taylor等人(1992)、Chen等人(1993)、Tuaillon等人(1993)、Choi等人(1993)、Lonberg等人(1994)、Taylor等人(1994)及Tuaillon等人(1995)、Fishwild等人(1996)。

【0086】 Kirin亦已證實從其中已經由微細胞融合導入染色體之大碎片或完整染色體之小鼠生成人類抗體。參見歐洲專利申請號773 288及843 961。Xenerex Biosciences正在研發可能生成人類抗體之技術。在此技術中，用人類淋巴細胞(例如，B細胞及/或T細胞)重構SCID小鼠。隨後，以抗原對小鼠進行免疫且其可生成針對該抗原之免疫反應。參見美國專利號5,476,996、5,698,767及5,958,765。

【0087】 人類抗小鼠抗體(HAMA)反應已促使工業製備嵌合或其他人類化抗體。然而，預期尤其在抗體之長期或多劑量利用中，將觀察到某些人類抗嵌合

抗體(HACA)反應。因此，將期望提供包含針對標靶細胞表面抗原之人類結合結構域及針對CD16之人類結合結構域以減少HAMA或HACA反應之影響及/或效應的抗體構建體。

【0088】「表位」等詞意指與結合結構域(例如，抗體或免疫球蛋白或抗體或免疫球蛋白之衍生物、片段或變體)特異性地結合之抗原上之側。「表位」具有抗原性且因此術語表位有時在本文中亦稱為「抗原性結構」或「抗原性決定位」。因此，結合結構域係「抗原交互作用側」。該結合/交互作用亦理解為界定「特異性辨識」。

【0089】「表位」可藉由鄰接胺基酸或藉由蛋白之三級摺疊並置之非鄰接胺基酸二者形成。「線型表位」係其中胺基酸一級序列包含所辨識表位之表位。線型表位典型上包括至少3個或至少4個、且更常地至少5個或至少6個或至少7個、例如約8個至約10個呈獨特序列之胺基酸。

【0090】與線型表位相比，「構形表位」係其中包含表位之胺基酸一級序列並非所辨識表位之唯一界定組分之表位(例如，其中胺基酸一級序列不一定由結合結構域辨識之表位)。典型上，構形表位包含相對於線型表位數目增加之胺基酸。關於構形表位之辨識，結合結構域辨識抗原、較佳肽或蛋白或其片段之三維結構(在本發明之上下文中，一個結合結構域之抗原性結構包含在標靶細胞表面抗原蛋白內)。舉例而言，在蛋白分子摺疊形成三維結構時，形成構形表位之某些胺基酸及/或多胜肽主鏈被並置，使得抗體能辨識該表位。確定表位構形之方法包括但不限於x射線結晶學、二維核磁共振(2D-NMR)譜學及定點自旋標記(site-directed spin labelling)及電子順磁共振(EPR)譜學。

【0091】結合結構域與表位或包含表位之區域之間的交互作用暗示，結合結構域展現對特定蛋白或抗原(於此：例如分別指CD16A及/或標靶細胞表面抗原)上之表位/包含表位之區域之顯著親和力，且一般而言不展現與除了例如CD16A、免疫效應細胞表面上之其他抗原及/或標靶細胞表面抗原以外之蛋白或抗原之顯著反應性。「顯著親和力」包括以約10^{-6}M (KD)或更強之親和力結合。較佳地，在結合親和力為約10^{-12}至10^{-8}M、10^{-12}至10^{-9}M、10^{-12}至10^{-10}M、10^{-11}至10^{-8}M，較佳為約10^{-11}至10^{-9}M時，將結合視為特異性。結合結構域是否特異性地與標靶反應或結合至標靶尤其可藉由比較該結合結構域與標靶蛋白或抗原之反應與該結合結構域與除了例如CD16A及/或標靶細胞表面抗原以外之蛋白或抗原之反應而容易地測試。

【0092】術語「基本上/實質上不結合」或「不能結合」意指，本發明結合結構域不結合除了例如CD16A及/或標靶細胞表面抗原以外之蛋白或抗原，亦即，不顯示超過30%之與除了例如CD16A及/或標靶細胞表面抗原以外之蛋白或抗原之反應性，較佳為不超過20%，更佳為不超過10%，特別較佳為不超過9%、8%、7%、6%或5%，其中分別將與CD16A及/或標靶細胞表面抗原之結合設定為100%。

【0093】特異性結合據信受結合結構域及抗原之胺基酸序列中之特定模體的影響。因此，結合係由於其等之一級、二級及/或三級結構以及該結構之二次修飾的結果而實現。抗原交互作用側與其特異性抗原之特異性交互作用可導致該側與抗原的簡易結合。此外，抗原交互作用側與其特異性抗原之特異性交互作用可替代地或另外地導致訊息的啟動，例如，由於誘導抗原構形之變化、抗原之寡聚化等。

【0094】「可變的」等詞意指抗體或免疫球蛋白結構域之展現其等序列可變性且參與確定特定抗體(亦即，「可變結構域」)之特異性及結合親和力之部分。可變重鏈(VH)與可變輕鏈(VL)之配對一起形成單一抗原結合端。

【0095】可變性在抗體之整個可變結構域中並非均勻分佈；其集中在重鏈及輕鏈可變區各自之子結構域中。彼等子結構域稱為「超變區」或「互補決定區」(CDR)。可變結構域之更保守(亦即，非超變性)部分稱為「框架」區(FRM或FR)並在三維空間中提供用於6個CDR之支架以形成抗原結合表面。天然存在之重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含藉由三個超變區連接之主要採用β-褶疊構形之4個FRM區(FR1、FR2、FR3及FR4)，該等超變區形成環，其連接該β-褶疊結構且在某些情形中形成該β-褶疊結構之一部分。每一鏈中之超變區藉由FRM且與來自另一鏈之超變區緊密靠近地固持在一起，促進形成抗原結合側(參見Kabat等人，引用上文)。

【0096】「CDR」及其複數形式「CDRs」等詞意指互補決定區，其中三個CDR構成輕鏈可變區之結合特徵(CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)且三個CDR構成重鏈可變區之結合特徵(CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。CDR含有大部分負責抗體與抗原之特異性交互作用之殘基且因此有助於抗體分子之功能活性：其等為抗原特異性之主要決定位。

【0097】使確切定義性CDR邊界及長度經過不同的歸類及編號系統。CDR從而可依據Kabat、Chothia、接觸或任何其他邊界定義而提及，包括本文所述之編號系統。儘管邊界相異，彼等系統構成可變序列內之所謂「超變區」者各自具有一定程度的重疊。因此，根據彼等系統之CDR定義可關於毗鄰框架區在長度及邊界區域中不同。參見，例如，Kabat (基於跨物種序列可變性之方法)、Chothia

(基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法)及/或MacCallum (Kabat等人，引用上文；Chothia等人，J. MoI. Biol，1987，196: 901-917；以及MacCallum等人，J. MoI. Biol，1996，262: 732)。表徵抗原結合側之又另一標準為Oxford Molecular's AbM抗體建模軟體使用之AbM定義。參見，例如，Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. 源自：Antibody Engineering Lab Manual (編輯：Duebel, S.及Kontermann, R.，Springer-Verlag，Heidelberg)。就兩種殘基鑑別技術定義重疊區域、而非相同區域而言，其等可組合以定義雜交CDR。然而，根據所謂Kabat系統編號較佳。

【0098】 典型上，CDR形成可歸類為正則結構之環結構。「正則結構」乙詞意指抗原結合(CDR)環所採取之主鏈構形。已從比較性結構研究發現，6個抗原結合環中的5個環僅具有有限可用構形譜。每一正則結構可藉由多胜肽主鏈之扭轉角而表徵。因此，儘管環之大部分中存在高胺基酸序列可變性，抗體之間的通訊環可具有極為相似之三維結構(Chothia及Lesk, J. MoI. Biol., 1987, 196: 901；Chothia等人，Nature，1989，342: 877；Martin及Thornton，J. MoI. Biol，1996，263: 800)。此外，所採取環結構與其周圍之胺基酸序列之間存在聯繫。特定正則類別之構形取決於環長度及位於環內以及保守框架內(亦即，環外)之關鍵位置之胺基酸殘基。因此，分配至特定正則類別可基於彼等關鍵胺基酸殘基之存在來進行。

【0099】 「正則結構」乙詞亦可包括關於抗體之線型序列的考量，例如如依據Kabat所編目(Kabat等人，引用上文)。Kabat編號方案(系統)係廣泛採取之用於以一致方式將抗體可變結構域之胺基酸殘基編號之標準且係應用於本發明中之較佳方案，亦如本文中別處所提及。其他結構考量亦可用於確定抗體之正則結

構。舉例而言，該等藉由Kabat編號未充分反映之差異可藉由Chothia等人之編號系統來闡述及/或藉由其他技術來揭露，例如結晶學及二維或三維運算建模。據此，可將給定抗體序列置入正則類別中，此尤其容許鑑別適當框架序列(例如，基於在文庫中包括多種正則結構之期望)。抗體胺基酸序列之Kabat編號及如Chothia等人(引用上文)所述之結構考量及其在分析抗體結構之正則態樣中之關聯闡述於文獻中。不同類別免疫球蛋白之次單元結構及三維構形為本領域所熟知。關於抗體結構之評論參見Antibodies: A Laboratory Manual，Cold Spring Harbor Laboratory，編輯Harlow等人，1988。免疫資訊學之整體參考為IMGT三維(3D)結構數據庫(國際ImMunoGenetics資訊系統)(Ehrenmann等人，2010，Nucleic Acids Res.，38，D301-307)。IMGT/3D結構-DB結構數據係由蛋白數據庫(PDB)提取，並使用內部工具根據IMGT分類概念進行註釋。因此，藉由將彼等序列與IMGT結構域參考目錄比對，IMGT/3D結構-DB提供了在3D結構之胺基酸序列中表現之最接近的基因及等位基因。針對抗原受體，此目錄包含由恆定基因編碼之結構域的胺基酸序列以及種系變量及連接基因的轉譯。所述胺基酸序列之CDR區域較佳為藉由使用IMGT/3D結構數據庫而確定。

【0100】輕鏈之CDR3且特別是重鏈之CDR3可構成輕鏈及重鏈可變區內抗原結合中最重要之決定位。在一些抗體構建體中，重鏈CDR3表現為構成抗原與抗體之間的主要接觸區域。其中單獨之CDR3改變之體外選擇方案可用於改變抗體之結合性質或確定哪些殘基有助於抗原結合。因此，CDR3通常係抗體結合側內之分子多樣性的最大來源。H3，例如，可短至兩個胺基酸殘基或多於26個胺基酸。

【0101】在經典全長抗體或免疫球蛋白中，每一輕(L)鏈藉由一個共價雙硫鍵連接至重(H)鏈，同時兩個H鏈取決於H鏈同型藉由一或多個雙硫鍵而彼此連接。最靠近VH之CH結構域通常命名為CH1。恆定(「C」)結構域不直接參與抗原結合，但展現多種效應功能，例如抗體依賴性、細胞介導之細胞毒性及補體活化。抗體之Fc區域包含於重鏈恆定結構域內且例如能與細胞表面定位之Fc受體交互作用。

【0102】在裝配及體細胞突變後之抗體基因序列高度變化，且彼等變化基因據估計編碼10^{10}種不同抗體分子(Immunoglobulin Genes，第2版，編輯Jonio等人，Academic Press，San Diego，CA，1995)。據此，免疫系統提供免疫球蛋白譜。術語「譜」意指完全或部分源自至少一個編碼至少一種免疫球蛋白之序列之至少一個核苷酸序列。序列可藉由重鏈之V、D及J區段以及輕鏈之V及J區段之體內重排而生成。或者，序列可從因應其發生重排之細胞(例如，體外刺激)生成。或者，序列之部分或全部可藉由DNA剪接、核苷酸合成、誘變及其他方法而獲得，參見，例如，美國專利5,565,332。譜可包括僅一個序列或可包括複數個序列，包括遺傳多樣性集合中之序列。

【0103】在本發明上下文中定義之抗體構建體亦可包含額外結構域，其例如有助於分離分子或與分子之經調整藥物動力學概況相關。有助於分離抗體構建體之結構域可選自於胜肽模體或二次導入之部分，其可在分離方法(例如，分離管柱)中被捕獲。此類額外結構域之非限制性具體實施例包含稱為Myc-標籤、HAT-標籤、HA-標籤、TAP-標籤、GST-標籤、幾丁質結合結構域(CBD-標籤)、麥芽糖結合蛋白(MBP-標籤)、Flag-標籤、Strep-標籤及其變體(例如，StrepII-標籤)及His-標籤之胜肽模體。特徵為經鑑別CDR之所有本文所揭示抗體構建體可包含

His-標籤結構域，其通常作為分子胺基酸序列中連續His殘基之重複序列而習知，較佳為具有5個，且更佳為6個His殘基(六組胺酸)。His-標籤可位於例如抗體構建體之N或C端，其較佳為位於C端。最佳地，六組胺酸標籤(HHHHHH)經由胜肽鍵連接至本發明抗體構建體之C端。此外，PLGA-PEG-PLGA之偶聯物系統可與多組胺酸標籤組合以用於持續釋放應用及改良之藥物動力學概況。

【0104】亦涵蓋本文所述抗體構建體之胺基酸序列修飾，只要本發明抗體構建體之第一結合結構域維持最低結構限制。舉例而言，可期望改進抗體構建體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體構建體之胺基酸序列變體係藉由將適當核苷酸變化導入抗體構建體核酸中或藉由胜肽合成而製備。所有下文所述胺基酸序列修飾皆應產生仍保留未經修飾之親代分子之所需生物活性(亦即，結合至CD16A及/或標靶細胞表面抗原)的抗體構建體。

【0105】「胺基酸」或「胺基酸殘基」等詞典型上意指具有其領域公認定義之胺基酸，例如選自於以下組成之群組的胺基酸：丙胺酸(Ala或A)；精胺酸(Arg或R)；天冬醯胺酸(Asn或N)；天冬胺酸(Asp或D)；半胱胺酸(Cys或C)；麩醯胺酸(GIn或Q)；麩胺酸(GIu或E)；甘胺酸(GIy或G)；組胺酸(His或H)；異白胺酸(He或I)；白胺酸(Leu或L)；離胺酸(Lys或K)；甲硫胺酸(Met或M)；苯丙胺酸(Phe或F)；脯胺酸(Pro或P)；絲胺酸(Ser或S)；蘇胺酸(Thr或T)；色胺酸(Trp或W)；酪胺酸(Tyr或Y)；以及纈胺酸(VaI或V)，儘管可如所期望使用經修飾、合成或稀的有胺基酸。一般而言，胺基酸可按具有非極性側鏈(例如，Ala、Cys、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Val)；帶負電側鏈(例如，Asp、Glu)；帶正電側鏈(例如，Arg、His、Lys)；或不帶電極性側鏈(例如，Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp及Tyr)而分組。

【0106】胺基酸修飾包括，例如，抗體構建體之胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。實施缺失、插入及取代之任一組合以獲得最終構建體，前提為該最終構建體具有所需特徵。胺基酸變化亦可改變抗體構建體之轉譯後處理，例如改變醣化位點之數目或位置。

【0107】舉例而言，特別是在抗體構建體之第二結合結構域的上下文中，在每一CDR中可插入、取代或缺失1、2、3、4、5或6個胺基酸(當然，取決於其長度)，同時可在每一FR中插入、取代或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸。較佳地，插入抗體構建體中之胺基酸序列包括距含有100個或更多殘基之多胜肽1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個殘基長度範圍內之胺基端及/或羧基端融合物以及單胺基酸殘基或多胺基酸殘基之序列內插入物。本發明上下文中定義之抗體構建體的插入變體包括酵素與抗體構建體N端或C端之融合物或與多胜肽之融合物。

【0108】最受關注之用於取代誘變之位點包括(但不限於)第二結合結構域之重鏈及/或輕鏈(特別是超變區)的CDR，但亦涵蓋重鏈及/或輕鏈中之FR改變。所述取代較佳為如本文所述之保留性取代。較佳地，可在CDR中取代1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸，同時可在框架區(FR)中取代1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸，取決於CDR或FR之長度。舉例而言，若CDR序列涵蓋6個胺基酸，可設想到，彼等胺基酸之一者、二者或三者可經取代。類似地，若CDR序列涵蓋15個胺基酸，可設想到，彼等胺基酸之一者、二者、三者、四者、五者或六者可經取代。

【0109】可用於鑑別抗體構建體中某些係較佳誘變位置之殘基或區域的適用方法稱為「丙胺酸掃描誘變」，如Cunningham及Wells在Science, 244: 1081-

1085 (1989)中所述。於此，抗體構建體內之目標殘基之殘基或基團(例如，帶電殘基，例如arg、asp、his、lys及glu)經鑑別且經中性或帶負電胺基酸(最佳為丙胺酸或聚丙胺酸)替代以影響胺基酸與表位之間之交互作用。

【0110】 隨後，藉由在取代位點或對於該等取代位點導入進一步或其他變體而精製該等顯示對取代之功能敏感性之胺基酸位置。因此，儘管用於導入胺基酸序列變異之位點或區域已預定，但突變本身之性質無需預定。舉例而言，為了分析或最佳化給定位點之突變的性能，可在目標密碼子或區域進行丙胺酸掃描或隨機誘變，並針對所需活性之最佳組合篩選所表現抗體構建體變體。用於在具有已知序列之DNA之預定位點進行取代突變之技術為熟知，例如M13引子誘變及PCR誘變。使用抗原結合活性(例如，用於結合至例如CD16A及/或標靶細胞表面抗原結合)之試驗進行突變體之篩選。

【0111】 一般而言，若在重鏈及/或輕鏈之一或多個或所有CDR中取代胺基酸，則較佳地隨後獲得的「經取代」序列與「初始」CDR序列至少60%或至少65%、更佳為至少70%或至少75%、甚至更佳為至少80%或至少85%，且特別較佳為至少90%或至少95%一致。此意指其與「經取代」序列之一致性程度取決於CDR之長度。舉例而言，具有5個胺基酸之CDR與其經取代序列較佳為至少80%一致，以具有至少一個經取代胺基酸。據此，抗體構建體之CDR可與其經取代序列具有不同一致性程度，例如CDRL1可具有至少80%一致性，而CDRL3可具有至少90%一致性。

【0112】 較佳之取代(或替代)為保留性取代。然而，可設想任何取代(包括非保留性取代)，只要抗體構建體保留其經由第一結合結構域結合至CD16A，及/或經由第二結合結構域結合至標靶細胞表面抗原的能力，及/或第二結合結構域

之CDR與取代之序列具有一致性(與「初始」CDR序列至少60%或至少65%、更佳為至少70%或至少75%、甚至更佳為至少80%或至少85%，且特別較佳為至少90%或至少95%一致)。

【0113】保留性取代顯示於**表1**中之「較佳取代」標題下。若此類取代導致生物活性變化，則可導入**表1**中或如下文參照胺基酸類別進一步闡述之名為「示例性取代」之更實質變化且可針對所需特徵篩選產物。

表1：胺基酸取代

初始	示例性取代	較佳取代
Ala (A)	val、leu、ile	val
Arg (R)	lys、gln、asn	lys
Asn (N)	gln、his、asp、lys、arg	gln
Asp (D)	glu、asn	glu
Cys (C)	ser、ala	ser
Gln (Q)	asn、glu	asn
Glu (E)	asp、gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn、gln、lys、arg	arg
Ile (I)	leu、val、met、ala、phe	leu
Leu (L)	正白胺酸、ile、val、met、ala	ile
Lys (K)	arg、gln、asn	arg
Met (M)	leu、phe、ile	leu
Phe (F)	leu、val、ile、ala、tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr、phe	tyr
Tyr (Y)	trp、phe、thr、ser	phe
Val (V)	ile、leu、met、phe、ala	leu

【0114】本發明抗體構建體之生物學性質的實質性修改係藉由選擇關於其對維持以下各項之效應顯著不同之取代而完成：(a) 取代區域中多肽主鏈之結構，例如呈褶疊或螺旋構形，(b) 分子在標靶位點之電荷或疏水性，或(c) 側鏈大小。基於常見側鏈性質將天然存在之殘基分組：(1) 疏水性：正白胺酸、met、

ala、val、leu、ile；(2) 中性親水性：cys、ser、thr、asn、gln；(3) 酸性：asp、glu；(4) 鹼性：his、lys、arg；(5) 影響鏈取向之殘基：gly、pro；以及(6) 芳族：trp、tyr、phe。

【0115】非保留性取代使得需要將彼等類別之一種之成員與另一類別交換。不參與維持抗體構建體之適當構形之任一半胱胺酸殘基可通常以絲胺酸取代，以改進分子之氧化穩定性並防止異常交聯。相反地，可將半胱胺酸鍵添加至抗體以改進其穩定性(特別是在抗體為例如Fv片段等抗體片段時)。

【0116】針對胺基酸序列，序列一致性及/或相似性係藉由使用本領域已知之標準技術而測定，包括但不限於Smith及Waterman，1981，Adv. Appl. Math. 2:482之局部序列一致性算法、Needleman及Wunsch，1970，J. Mol. Biol. 48:443之序列一致性比對算法、Pearson及Lipman，1988，Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444之相似性搜索方法、彼等算法之電腦實施(Wisconsin Genetics 軟體包中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA，Genetics Computer Group, 575 Science Drive，Madison，Wis.)、Devereux等人，1984，Nucl. Acid Res. 12:387-395所述之最佳擬合(Best Fit)序列程式，較佳為使用預設值設定，或藉由檢查而測定。較佳地，一致性百分比係藉由FastDB基於以下參數而計算：1之失配罰分；1之空位罰分；0.33之空位尺寸罰分；以及30之連接罰分，「Current Methods in Sequence Comparison and Analysis」，Macromolecule Sequencing and Synthesis，Selected Methods and Applications，第127-149頁(1988)，Alan R. Liss, Inc.。

【0117】適用算法之實例為PILEUP。PILEUP使用進展性成對比對從相關序列之組產生多序列比對。其亦可繪製顯示用於產生比對之聚類關係的樹形圖。PILEUP使用Feng及Doolittle，1987，J. Mol. Evol. 35:351-360之進展性比對方法的

簡化形式；該方法類似於Higgins及Sharp，1989，CABIOS 5:151-153所述之方法。適用之PILEUP參數包括3.00之預設值空位權重、0.10之預設值空位權重及加權末端空位。

【0118】 適用算法之另一實例為BLAST算法，其闡述於以下文獻中：Altschul等人，1990，J. Mol. Biol. 215:403-410；Altschul等人，1997，Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；以及Karin等人，1993，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5787。特別適用之BLAST程式為WU-BLAST-2程式，其得自Altschul等人，1996，Methods in Enzymology 266:460-480。WU-BLAST-2使用數個搜索參數，其大部分設定為預設值。可調參數設定為以下值：重疊跨度=1，重疊分數=0.125，字串臨限值(T)=11。HSP S及HSP S2參數係動態值且係由程式本身取決於具體序列之組成及針對其搜索目標序列之具體資料庫的組成而確認；然而，該等值可經調節以增強靈敏度。

【0119】 另一適用算法為空位化BLAST，如Altschul等人，1993，Nucl. Acids Res. 25:3389-3402所報導。空位化BLAST使用BLOSUM-62取代評分；設定為9之閾值T參數；用於觸發未空位化延伸之雙命中法(two-hit method)、k之電荷空位長度、10+k之成本；設定為16之Xu，以及用於資料庫搜索階段之設定為40之Xg及用於算法輸出階段之設定為67之Xg。空位化比對係藉由對應於約22個位元之評分而觸發。

【0120】 一般而言，個別變體CDR或VH / VL序列與本文所繪示序列之間的胺基酸同源性、相似性或一致性係至少60%，且更典型上具有至少65%或70%、更佳為至少75%或80%、甚至更佳為至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%且幾乎100%之較佳地增加的同源性或一致性。以

類似方式，相對於本文所鑑別結合蛋白之核酸序列之「核酸序列一致性百分比(%)」定義為候選序列中與抗體構建體之編碼序列中之核苷酸殘基一致之核苷酸殘基的百分比。特定方法利用設定為預設值參數之WU-BLAST-2之BLASTN模組，其中重疊跨度及重疊分數分別設定為1及0.125。

【0121】一般而言，編碼個別變體CDR或VH / VL系列之核苷酸序列與本文所繪示核苷酸序列之間的核酸序列同源性、相似性或一致性係至少60%，且更典型上具有至少65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%且幾乎100%之較佳地增加的同源性或一致性。因此，「變體CDR」或「變體VH / VL區」係與本發明之親代CDR / VH / VL具有指定同源性、相似性或一致性並共享生物學功能者，包括但不限於親代CDR或VH / VL之特異性及/或性質之至少60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0122】在一個具體實施例中，與本發明抗體構建體之人類種系之一致性百分比≥ 70%或≥ 75%，更佳為≥ 80%或≥ 85%，甚至更佳為≥ 90%，且最佳為≥ 91%、≥ 92%、≥ 93%、≥ 94%、≥ 95%或甚至≥ 96%。認為與人類抗體種系基因產物之一致性係降低治療性蛋白在治療期間引發患者針對藥物之免疫反應之風險的重要特徵。Hwang及Foote (「Immunogenicity of engineered antibodies」; Methods 36 (2005) 3-10)證實，藥物抗體構建體之非人類部分的減少導致在治療期間誘導患者之抗藥物抗體的風險降低。藉由比較窮舉數目之臨床評估的抗體藥物及各別免疫原性資料，顯示如下趨勢：抗體V區域之人源化使該蛋白免疫原性(平均5.1%之患者)低於攜帶未改變非人類V區域之抗體(平均23.59%之患者)。因此，對

於呈抗體構建體形式之基於V區域之蛋白治療劑可期望與人類序列之較高一致性程度。出於此測定種系一致性之目的，可比對VL之V區域與人類種系V區段及J區段之胺基酸序列(http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)，使用Vector NTI軟體並藉由將一致胺基酸殘基除以VL中胺基酸殘基之總數以百分比計算胺基酸序列。對於VH區段亦可進行此測定(http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)，但可不包括VH CDR3，此乃因其具有高度多樣性且缺少存在之人類種系VH CDR3比對配偶體。隨後，可使用重組體技術提高與人類抗體種系基因之序列一致性。

【0123】 術語「EGFR」意指人類表皮生長因子受體(EGFR；ErbB-1；HER1)，其包括以活化、突變描述且涉及病理生理學過程之所有同功型或變體。EGFR抗原結合位點辨識EGFR之胞外結構域中之表位。在某些具體實施例中，抗原結合位點特異性地結合至人類及石蟹獼猴EGFR。表皮生長因子受體(EGFR)為HER家族之受體酪胺酸激酶的成員，並由四個成員組成：EGFR (ErbB1/HER1)、HER2/neu (ErbB2)、HER3 (ErbB3)及HER4 (ErbB4)。通過配體結合(例如，EGF、TGFa、HB-EGF、神經調節蛋白(neuregulin)、β細胞素(betacellulin)、雙調蛋白(amphiregulin))而刺激受體以通過酪胺酸磷酸化而活化胞內結構域中之內在受體酪胺酸激酶，並促進受體與HER家族成員之同二聚化或異二聚化。彼等細胞內磷酸酪胺酸作為各種轉接子蛋白或酵素(包括SHC、GRB2、PLCg及PI(3)K/Akt)的對接位點，其等同時啟動許多影響細胞增生、血管生成、抗凋亡、侵襲及轉移的傳訊瀑流。

【0124】 如本文所用，「CD19」乙詞意指分化簇19蛋白，其為白血病前驅細胞上可檢測到的抗原決定位。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD19之胺基酸序

列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P15391中找到且編碼人類CD19之核苷酸序列可在登錄號NM_001178098中找到。如本文所用，「CD19」包括全長野生型CD19之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD19在大多數B譜系癌症中表現，包括例如急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病及非霍奇金淋巴瘤。其亦為B細胞祖源之早期標記。參見，例如，Nicholson等人，Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)。

【0125】 如本文所用，「CD20」乙詞意指分化簇20蛋白，其為所有B細胞表面上可檢測到的抗原決定位，始於前B期(CD45R+、CD117+)，濃度漸增直至成熟。CD20在B細胞發育之所有階段中表現，除了第一及最後階段以外；其存在於晚期前B細胞至記憶細胞，但不存在於早期前B細胞或漿母細胞及漿細胞(Walport M.等人，Janeway's Immunobiology (第七版)，2008，New York: Garland Science)。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD20之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P11836中找到且編碼人類CD20之核苷酸序列可在登錄號NM_152866中找到。如本文所用，「CD20」包括全長野生型CD20之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD20在B譜系癌症，例如B細胞淋巴瘤、毛細胞白血病、B細胞慢性淋巴球白血病，以及在黑色素瘤癌症幹細胞中表現(Fang等人，Cancer Research，2005，65 (20): 9328-37)。CD20陽性細胞有時亦在霍奇金氏病、骨髓瘤及胸腺瘤之案例中發現。

【0126】 如本文所用，「CD22」乙詞意指分化簇22蛋白，其為成熟B細胞表面上可檢測到的抗原決定位，而在一些未成熟B細胞上檢測到的程度較低。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及

Swiss-Prot。舉例而言，人類CD22之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P20273中找到且編碼人類CD22之核苷酸序列可在登錄號NM_024916中找到。如本文所用，「CD22」包括全長野生型CD22之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD22在B譜系癌症，例如B細胞ALL及毛細胞白血病中表現(Matsushita等人，Blood，2008，112(6): 2272-2277)。

【0127】 如本文所用，「CD30」乙詞意指分化簇30蛋白，亦稱為「TNF-受體8」或「TNFRSF8」。CD30為由活化而非靜止之T及B細胞表現的抗原決定位。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD30之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P28908中找到且編碼人類CD30之核苷酸序列可在登錄號NM_001243中找到。如本文所用，「CD30」包括全長野生型CD30之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD30與退行性大型細胞淋巴瘤相關聯。其在胚胎癌中表現，但不在精細胞瘤中表現，從而為區分彼等生殖細胞腫瘤之有用標記(Teng等人，Chinese Journal of Pathology，2005，34(11): 711-571。CD30亦在典型何杰金氏淋巴瘤之Reed-Sternberg細胞中表現(*Gorczyca*等人，*International Journal of Oncology，2003，22(2): 319-324*)。

【0128】 如本文所用，「CD33」乙詞意指分化簇33蛋白，亦稱為「Siglec-3」，且為骨髓譜系細胞上表現的抗原決定位。其通常被視為骨髓特異性，並包含骨髓前驅物，但其亦可在一些淋巴樣細胞上找到(*Hernández-Caselles*等人，*Journal of Leukocyte Biology. ，2006，79(1): 46-58*)。人類胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD33之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P20138中找到且編碼人類CD33之核

苷酸序列可在登錄號NM_001082618中找到。如本文所用，「CD33」包括全長野生型CD33之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD33與急性骨髓性白血病及急性前骨髓細胞白血病相關聯(Walter等人，Blood.，2012，119(26): 6198-6208)。

【0129】 如本文所用，「CD52」乙詞意指分化簇52蛋白，且為成熟淋巴細胞表面上表現的抗原決定位，但不在彼等淋巴細胞衍生之幹細胞上表現。其亦在單核細胞及樹突細胞上發現(Buggins等人，*Blood*，*2002*，*100 (5): 1715-20*)。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD52之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P31358中找到且編碼人類CD52之核苷酸序列可在登錄號NM_001803中找到。如本文所用，「CD52」包括全長野生型CD52之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD52與某些類型的淋巴瘤及慢性淋巴球白血病相關聯(*Piccaluga*等人，*Haematologica*，*2007*，*92(4): 566-567*)。

【0130】 如本文所用，「CD70」乙詞意指分化簇70蛋白，其為高度活化淋巴細胞(例如，T及B細胞淋巴瘤)上可檢測到的抗原決定位。人類胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD70之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P32970中找到且編碼人類CD70之核苷酸序列可在登錄號NM_001252中找到。如本文所用，「CD70」包括全長野生型CD70之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。

【0131】 如本文所用，乙詞「CD74」意指分化簇74蛋白，亦稱為「HLA第II類組織相容性抗原γ鏈」或「HLA-DR抗原抗原相關聯不變鏈」。CD74為由大

多數B細胞表現的抗原決定位，特別是濾泡性中心細胞、外膜細胞、巨噬細胞及活化的B淋巴球。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD74之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P04233中找到且編碼人類CD74之核苷酸序列可在登錄號NM_004355中找到。如本文所用，「CD74」包括全長野生型CD74之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD74據信涉及腫瘤轉移。CD74在正常上皮細胞中具有低表現含量，但在多種腫瘤細胞(包括乳腺癌細胞)中高度表現(Wang等人，Oncotarget，2017，8(8): 12664–12674)。CD74亦被描述為惡性胸膜間皮瘤患者的預後因子(Otterstrom等人，British Journal of Cancer，2014，110: 2040-2046)。

【0132】 如本文所用，乙詞「CD79b」意指分化簇79b蛋白，且為由B細胞譜系(包含早期B細胞祖源)表現的抗原決定位。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD79b之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P40259中找到且編碼人類CD79b之核苷酸序列可在登錄號NM_000626中找到。如本文所用，「CD79b」包括全長野生型CD79b之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。在B細胞慢性淋巴球白血病(Vela等人，Leukemia，1999，13:1501-1505)及B細胞慢性淋巴細胞增生性病症(McCarron等人，Am J Clin Pathol，2000，113:805-813)中描述了CD79b表現。

【0133】 如本文所用，乙詞「CD123」意指分化簇123蛋白，亦稱為「介白素-3受體」，為多能祖源細胞、嗜鹼性球及漿細胞樣樹突狀細胞(pDC)以及周邊血液單核細胞中之一些常規樹突狀細胞(cDC)上發現到的抗原決定位。人類及鼠

科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CD123之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號P26951中找到且編碼人類CD123之核苷酸序列可在登錄號NM_002183中找到。如本文所用，「CD123」包括全長野生型CD123之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CD123為血液淋巴惡性腫瘤之生物標記(El Achi等人，Cancers (Basel).，2020，12(11): 3087)，特別是在急性骨髓性白血病(AML)亞型中表現，包括白血病幹細胞(針對複發或難治性急性骨髓白血病患者的Seattle Genetics Initiates Phase 1 Trial of SGN-CD123A，2016年9月)。

【0134】 如本文所用，乙詞「CLL1」亦稱為「C型凝集素結構域家族12成員A」，為主要在骨髓細胞(包括顆粒球、單核球、巨噬細胞及樹突細胞)上作為單體表現的抗原決定位(Marshall等人，*European Journal of Immunology，2006，36 (8): 2159-69*)。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類CLL1之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號Q5QGZ9中找到且編碼人類CLL1之核苷酸序列可在登錄號NM_001207010中找到。如本文所用，「CLL1」包括全長野生型CLL1之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。CLL-1在AML細胞中高度表現，而在正常造血幹細胞中不存在。CLL-1亦在白血病幹細胞(LSC)表面上表現，其具有無限地自我更新的能力，產生大量白血病細胞，並與白血病復發相關聯(Yoshida等人，*Cancer Science，2016，107 (1): 5-11；Zhou，World Journal of Stem Cells，2014，6 (4): 473-84*)。

【0135】 如本文所用，乙詞「BCMA」亦稱為「腫瘤壞死因子受體超家族成員17 (TNFRSF17)」，為成熟B淋巴細胞中表現的抗原決定位。人類及鼠科胺

基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類BCMA之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號Q02223中找到且編碼人類BCMA之核苷酸序列可在登錄號NM_001192中找到。如本文所用，「BCMA」包括全長野生型BCMA之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。BCMA已知涉及白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤(Shah等人，Leukemia，2020，34: 985–1005；*Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer*；Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology"，*atlasgeneticsoncology.org.*)。

【0136】 如本文所用，乙詞「FCRH5」亦稱為「分化簇307」(CD307)，為專門在B細胞譜系中表現的抗原決定位。表現早在前B細胞被檢測到，然而，不像其他B細胞特異性表面蛋白(例如，CD20、CD19及CD22)，FcRH5表現保留在漿細胞中。人類及鼠科胺基酸及核酸序列可在公共數據庫中找到，例如GenBank、UniProt及Swiss-Prot。舉例而言，人類BCMA之胺基酸序列可在UniProt/Swiss-Prot登錄號Q96RD9中找到且編碼人類BCMA之核苷酸序列可在登錄號NM_001195388中找到。如本文所用，「FCRH5」包括全長野生型FCRH5之含有突變(例如，點突變)之蛋白、片段、插入、缺失及剪接變體。FCRH5典型上在多發性骨髓瘤(MM)腫瘤細胞中表現(Li等人，Cancer Cell，2017，31(3): 383-395)。

【0137】 如本文所用，乙詞「GD2」意指在神經外胚層起源之腫瘤(包括人神經母細胞瘤及黑色素瘤)上表現的雙唾液酸神經節苷脂(disialoganglioside)，其在正常組織(主要為人類小腦及周邊神經)中的表現高度受限(Nazha等人，Front Oncol, 2020, 10: 1000)。

【0138】 如本文所用，乙詞「免疫效應細胞」可指涉及例如保護身體以對抗癌症、傳染性試劑、外來材料或自體免疫反應所引起之疾病的任何白血球或前驅物。舉例而言，免疫效應細胞包含B淋巴球(B細胞)、T淋巴球(T細胞，包括CD4+及CD8+ T細胞)、NK細胞、NKT細胞、單核球、巨噬細胞、樹突細胞、肥胖細胞、顆粒球(例如，嗜中性球、嗜鹼性球及嗜酸性球)、先天性淋巴細胞(ILC，其包含ILC-1、ILC-2及ILC-3)或其任何組合。較佳地，術語免疫效應細胞意指NK細胞、ILC-1細胞、NKT細胞、巨噬細胞、單核球及/或T細胞，例如CD8+ T細胞或γδ T細胞。

【0139】 自然殺手(NK)細胞為CD56+CD3−大型顆粒淋巴球，其可殺死病毒感染及轉形之細胞，並構成先天免疫系統之關鍵細胞亞群(Godfrey J,等人，Leuk Lymphoma 2012 53:1666-1676)。不像細胞毒性CD8+ T淋巴球，NK細胞對腫瘤細胞產生細胞毒性而無需事先致敏，且亦可根除MHC-I陰性細胞(Narni-Mancinelli E.等人，Int Immunol 2011 23:427-431)。NK細胞為較安全的效應細胞，係因其等可避免細胞介素風暴(Morgan R A.等人，Mol Ther 2010 18:843-851)、腫瘤溶解症候群(Porter D L.等人，N Engl J Med 2011 365:725-733)及中靶、脫腫瘤效應的的潛在致命併發症。

【0140】 單核球由骨髓中之造血幹細胞前驅物(稱為單核母細胞)產生。單核球在血流中循環約一至三天，接著通常移至全身組織中。其等構成血液中三至八百分比的白血球。在組織中，單核球在不同解剖位置成熟為不同類型的巨噬細胞。單核球在免疫系統中具有兩個主要功能：(1) 在正常狀態下補充常駐巨噬細胞及樹突細胞，以及(2) 響應發炎訊息，單核球可快速移動至(約8-12小時)組織中

之感染部位，並分裂/分化成巨噬細胞及樹突細胞以引發免疫反應。單核球通常藉由其等之大型雙葉核而在染色塗片中鑑別。

【0141】巨噬細胞為先天免疫系統之有效效應子，並能具有至少三種不同的抗腫瘤功能：細胞吞噬作用、細胞毒性及抗原呈現，以協調後天免疫反應。儘管T細胞需要經由T細胞受體或嵌合免疫受體而進行抗原依賴性活化，但巨噬細胞可以多種方式活化。直接巨噬細胞活化不具有抗原依賴性，而是有賴於例如由類鐸受體(TLR)辨識之病原體相關聯分子模式等機制。免疫複合物介導之活化具有抗原依賴性，但需要存在抗原特異性抗體且不存在抑制性CD47-SIRPa交互作用。

【0142】T細胞或T淋巴球可藉由細胞表面上T細胞受體(TCR)之存在而與其他淋巴球(例如，B細胞及自然殺手細胞(NK細胞))有所區分。其等稱為T細胞，係因其等在胸腺(儘管有些亦在扁桃腺中成熟)中成熟。T細胞有數種亞型，每一者功能不同。

【0143】T輔助細胞(TH細胞)在免疫過程中協助其他白血球細胞，包括使B細胞成熟為漿細胞及記憶B細胞，以及活化細胞毒性T細胞及巨噬細胞。彼等細胞亦稱為CD4+ T細胞，係因其等在其等表面上表現CD4醣蛋白。輔助T細胞在藉由MHC第II類分子而呈現胜肽抗原時變得活化，該些分子在抗原呈現細胞(APC)表面上表現。一旦活化，則其等迅速分裂並分泌小型蛋白(稱為細胞介素)，該些蛋白可調節或協助主動免疫反應。彼等細胞可分化為數種亞型之一，包括TH1、TH2、TH3、TH17、TH9或TFH，其等分泌不同的細胞介素以促進不同類型的免疫反應。

【0144】細胞毒性T細胞(TC細胞，或CTL)破壞病毒感染的細胞及腫瘤細胞，且亦涉及移植排斥。彼等細胞亦稱為CD8+ T細胞，係因其等在其等表面表現CD8醣蛋白。彼等細胞藉由結合至與MHC第I類分子相關聯之抗原而辨識其等之標靶，該等分子存在於所有有核細胞之表面。通過IL-10、腺核苷及由調節性T細胞分泌之其他分子，CD8+細胞可失活為無活力狀態，從而預防自體免疫疾病。

【0145】記憶T細胞為抗原特異性T細胞之亞型，其在感染消退後長期存在。其等於再次暴露於其等之同源抗原時迅速擴展為大量效應T細胞，從而為免疫系統提供針對過去感染的「記憶」。記憶細胞可為CD4+或CD8+。記憶T細胞典型上表現細胞表面蛋白CD45RO。

【0146】調節性T細胞(Treg細胞)，以前稱為抑制性T細胞，對於維持免疫耐受性至關重要。其等之主要作用為在免疫反應結束時關閉T細胞介導之免疫，並抑制胸腺中逃脫負選擇過程中之自體反應性T細胞。已描述了兩個主要類別的CD4+ Treg細胞 — 天然存在的Treg細胞及後天的Treg細胞。

【0147】自然殺手T (NKT)細胞(勿與自然殺手(NK)細胞混淆)橋接後天免疫系統與先天免疫系統。不像常規T細胞，其辨識由主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之胜肽抗原，NKT細胞辨識由稱為CD1d之分子所呈現的醣脂抗原。

【0148】如本文所用，「半衰期延長結構域」乙詞係有關延長抗體構建體之血清半衰期的部分。半衰期延長結構域可包含抗體之一部分，例如免疫球蛋白之Fc部分、鉸鏈結構域、CH2結構域、CH3結構域及/或CH4結構域。儘管較不佳，但半衰期延長結構域亦可包含不含於抗體之元件，例如白蛋白結合胜肽、白蛋白

結合蛋白或運鐵蛋白(transferrin)，僅舉幾例。半衰期延長結構域較佳為不具有免疫調控功能。若半衰期延長結構域包含鉸鏈、CH2及/或CH3結構域，則半衰期延長結構域較佳為基本上不結合至Fc受體。此可例如通過Fcγ受體結合結構域之「靜默」而達成。

【0149】 如本文所用，Fc或Fcγ受體結合結構域之「靜默」意指降低CH2結構域與Fc受體(特別是Fcγ受體)之結合的任何修飾。此類修飾可藉由涉及Fc(γ)受體結合之一或多個胺基酸的替代及/或缺失而完成。此類突變為本領域所熟知，並如Saunders所述(2019，Front. Immunol. 10:1296)。舉例而言，突變可位於位置233、234、235、236、237、239、263、265、267、273、297、329及331之任一處。此類突變之實例為：Glu 233之缺失 -> Pro、Glu 233、Leu 234 -> Phe、Leu 234 -> Ala、Leu 234 -> Gly、Leu 234 -> Glu、Leu 234 -> Val、Leu 234之缺失、Leu 235 -> Glu、Leu 235 -> Ala、Leu 235 -> Arg、Leu 235 -> Phe、Leu 235之缺失、Gly 236之缺失、Gly 237 -> Ala、Ser 239 -> Lys、Val 263 -> Leu、Asp 265 -> Ala、Ser 267 -> Lys、Val 273 -> Glu、Asn 297 -> Gly、Asn 297 -> Ala、Lys 332 -> Ala、Pro 329 -> Gly、Pro 331 -> Ser及其組合。較佳地，此修飾包含Leu 234 -> Ala及Leu 235 -> Ala之一或兩者(亦稱為「LALA」突變)。較佳地，此修飾進一步包含Pro 329 -> Gly突變，亦稱為「LALA-PG」突變(Leu 234 -> Ala、Leu 235 -> Ala及Pro 329 -> Gly)。較佳地，此修飾包含突變Leu 234 -> Phe、Leu 235 -> Glu及Asp 265 -> Ala之1、2或3者，更佳為彼等突變之所有三者。在本發明之上下文中，Leu 234 -> Phe、Leu 235 -> Glu及Asp 265 -> Ala之組合為較佳之修飾，亦稱為「FEA」突變。較佳地，此修飾進一步包含Asn 297 -> Gly。此較佳之修飾包含突變Leu 234 -> Phe、Leu 235 -> Glu、Asp 265 -> Ala及Asn 297 -> Gly。

【0150】「治療」乙詞意指治療性治療及預防性或防止性措施。治療包括將調配物施加或投予患有疾病/病症、疾病/病症之症狀或有疾病/病症傾向之患者的身體、分離的組織或細胞中，其目的在於治癒、癒合、減輕、緩解、改變、補救、改善、改進或影響疾病、疾病之症狀或疾病之傾向。

【0151】如本文所用，「改善」乙詞意指藉由投予有需求之個體本發明之抗體構建體，患有如本文別處所定義之腫瘤或癌症或轉移性癌症之患者之疾病狀態的改進。此改進亦可被視為減緩或停止患者之腫瘤或癌症或轉移性癌症的進展。

【0152】「疾病」乙詞意指可受益於以本文所述抗體構建體或醫藥組合物之治療的任何病況。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患有問題疾病之該等病理學病況。

【0153】「腫瘤性疾病」或「腫瘤疾病」等詞意指以腫瘤之存在或發展為特徵的疾病。「腫瘤」為毫無用處之細胞異常生長。腫瘤分為良性腫瘤，亦即非惡性腫瘤，以及惡性腫瘤，亦即癌性腫瘤/癌症。儘管良性腫瘤生長緩慢，具有清楚的邊界，且不侵襲附近組織/不擴散至身體其他部位，但惡性腫瘤可生長迅速，具有不規則的邊界，經常侵襲周圍組織並擴散至身體其他部位(稱為轉移)(Patel，JAMA Oncol，2020，6(9):1488)。

【0154】「造血及淋巴組織腫瘤」為影響血液、骨髓、淋巴及淋巴系統之腫瘤(Vardiman等人；*Blood*，*2009*，*114(5): 937–51*)。

【0155】「實體腫瘤」意指新生長之組織，亦即異常之組織塊，其通常不含囊腫或液體區域。彼等可發生在身體任何部位。實體腫瘤可為良性(非癌症)或惡性(癌症)。當腫瘤不生長通過(浸潤)周圍組織且不形成繼發性腫瘤(轉移)時，則

稱為良性腫瘤。另一方面，惡性實體腫瘤破壞周圍組織，並可擴散至身體其他部位。惡性腫瘤亦稱為癌症。可特別設想的是，本發明上下文中之「實體腫瘤」意指惡性實體腫瘤，其選自於由以下組成之群組：腦癌、頭頸癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝細胞癌、小腸癌、大腸直腸症、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、腎癌、膀胱癌、甲狀腺癌、皮膚癌、黑色素瘤及肉瘤，較佳為卵巢癌、乳腺癌、腎癌、肺癌、大腸直腸及腦癌。「贅生物」為異常生長之組織，通常但不總是形成腫塊。當亦形成腫塊時，其通常被稱為「腫瘤」。贅生物或腫瘤可為良性、潛在惡性(癌前性)或惡性。惡性贅生物通常稱為癌症。其等通常侵襲並破壞周圍組織，並可形成轉移，亦即，其等擴散至身體其他部位、組織或器官。因此，術語「轉移性癌症」涵蓋轉移至除了原始腫瘤以外之其他組織或器官。淋巴瘤及白血病為淋巴贅生物。就本發明之目的，其等亦包括在術語「腫瘤」或「癌症」中。

【0156】「增生性疾病」之特徵在於細胞之過度增生及細胞基質之轉化，如例如在Sporn及Harris，The American Journal of Medicine，1981，70(6): 1231-1236中所述。

【0157】「病毒性疾病」為由致病性病毒入侵及感染性病毒顆粒(病毒體)附著所導致之疾病，其進入易感性細胞中(Taylor等人，*PNAS*，*2021*，*106(42): 17046–17051*)。病毒可具有各種結構特徵，並可包含(除其他外)雙股DNA家族(例如，腺病毒科(Adenoviridae)、乳頭瘤病毒科(Papillomaviridae)及多瘤病毒科(Polyomaviridae))、部分雙股DNA病毒(例如，肝去氧核糖核酸病毒科(Hepadnaviridae))、單股DNA病毒(例如，微小病毒科(Parvoviridae))、正單股RNA家族(三非套膜病毒，例如星狀病毒科(Astroviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)及

小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)，四套膜病毒，例如冠狀病毒科(Coronaviridae)、黃熱病毒科(Flaviviridae)、反轉錄病毒科(Retroviridae)及披膜病毒科(Togaviridae))、負單股RNA家族(例如，沙狀病毒科(Arenaviridae)、本揚病毒科(Bunyaviridae)、絲狀病毒科(Filoviridae)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)、副黏液病毒科(Paramyxoviridae)及棒狀病毒科(Rhabdoviridae))，以及具有雙股RNA基因體之病毒。

【0158】「免疫性病症」為由免疫系統功能障礙導致的疾病或病況，且包括過敏、氣喘、自體免疫疾病、自身發炎性症候群及免疫缺陷症候群。

【0159】「有需求之個體」或「需要治療」等詞之該等包括已患有病症或疾病之該等以及其中欲預防病症或疾病之該等個體。有需求之個體或「患者」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

【0160】「醫藥組合物」乙詞係有關適用於投予患者，較佳人類患者之組合物。本發明特別較佳之醫藥組合物較佳為以治療上有效劑量包含一種或複數種本發明抗體構建體。較佳地，醫藥組合物進一步包含一或多種(醫藥上有效之)載體、穩定劑、賦形劑、稀釋劑、增溶劑、表面活性劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑的適用調配物。組合物質之可接受成份在所用劑量及濃度下較佳對接受者無毒。本發明醫藥組合物包括但不限於液體、冷凍及凍乾組合物。

【0161】「醫藥上可接受之載體」意指任何及所有水溶液及非水溶液、無菌溶液、溶劑、緩衝液(例如，磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液)、水、懸浮液、乳液(例如，油/水乳液)、各種類型之潤濕劑、微脂體、分散介質及塗層，其與醫藥投予，特別是與非經腸投予相容。此類介質及試劑在醫藥組合物中之使用為本領域所熟知，且包含此類載體之組合物可藉由熟知常規方法而調配。

【0162】「有效劑量(effective dose)」或「有效劑量(effective dosage)」等詞定義為足以達成或至少部分達成所需效應之量。術語「治療上有效劑量」定義為在已患有疾病之患者中足以治癒或至少部分阻止疾病及其併發症之量。用於此用途之有效量或劑量將取決於欲治療病況(適應症)、所遞送抗體構建體、治療環境及目標、疾病嚴重性、先前療法、患者病史及對治療劑之反應、投予途徑、大小(體重、身體表面或器官大小)及/或患者狀況(年齡及一般健康狀況)及患者自身免疫系統之一般狀態。可根據主治醫師之判斷調節適當劑量，使得可將其一次性或經一系列投予而投予患者，以獲得最佳治療效應。

【0163】如本文所用，「套組」乙詞意指二或多個組分，其中一種組分對應於一起包裝於容器、接收器或其他裝置中之本發明之抗體構建體、醫藥組合物、載體或宿主細胞。套組可因此闡述為可作為單一單元銷售之足以達成某一目標之一組產品及/或器皿。

【0164】先天免疫效應細胞(例如，自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞)由數種不同傳訊途徑之複雜機制活化。NK細胞及巨噬細胞可用於癌症免疫療法，其係藉由通過刺激在細胞表面上表現之活化抗原CD16A (FcγRIIIA)而將NK細胞溶解或巨噬細胞誘導之吞噬作用重新導向腫瘤細胞。CD16A與含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)的傳訊轉接子CD3ζ鏈相關聯，其啟動傳訊瀑流，最終分別介導NK細胞及巨噬細胞中的ADCC及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。據報導，經由CD16A之傳訊足以活化NK細胞的細胞毒活性。

【0165】然而，在例如免疫抑制性腫瘤之情況下，經由CD16A之微環境刺激對於最大抗腫瘤活性可能是次佳的或不足的。因此，靶向NK細胞、巨噬細胞

或其他免疫細胞類型(例如但不限於CD8+ αβ T細胞或γδ T細胞)上之額外表面抗原可提高或最大化抗腫瘤活性。

【0166】 然而，儘管活化之NK細胞上之CD16 (特別是CD16A)的活化誘導下調/脫落已知可損害其等之活性，從而降低個別細胞-細胞接觸時的NK細胞反應，CD16脫落近來已被描述為有利於NK細胞從調理素化標靶細胞脫離，其可維持NK細胞存活並減少活化誘導的死亡(Srpan等人，J. Cell. Biol.，2018，217(9):3267-3283)。與此教導相反的是，本發明旨在提供一種抗體構建體，其能經由結合至免疫效應細胞(例如，NK細胞)表面上之CD16A而活化該效應細胞而不會有CD16A之活化誘導的下調/脫落風險。此可藉由本發明抗體構建體所包含之特異性高親和力抗CD16A結合結構域(本文稱為CD16a1抗CD16A效應結構域或CD16a1結構域)而達成。此可藉由a) 抑制脫落至低於一閾值，該閾值提供妥協以充分抑制脫落，導致NK細胞活化增加，同時避免NK細胞活性受損，及/或b) 避免NK細胞由於過度抑制CD16A脫落之凋亡而達成。因此，本發明之抗體構建體能特異性地活化免疫效應細胞，以針對標靶細胞抗原進行ADCC誘導的細胞吞噬作用，從而導致該標靶細胞之有效溶解而不會由於活化誘導的CD16A降解而喪失活性及效率。

【0167】 因此，本發明設想一種抗體構建體，其包含特異性第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，以及第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原，從而降低該效應細胞表面上之活化誘導之CD16A脫落。

【0168】 本申請案之發明人相信，當相較於已知之低親和力CD16A結合結構域(如本文所述之CD16a2或CD16a4效應結構域，亦稱為CD16a2或CD16a4 結構

域)時，由本發明抗體構建體包含之特異性CD16A結合結構域特別有利。此係因本發明之CD16A結合結構域提供高親和力結合至免疫效應細胞表面之CD16A(參見**圖1**、**2**及**16**以及**表3**及**15**)，但在標靶細胞(特別是血液腫瘤細胞，例如CD123陽性(+)細胞)存在下不會導致更有效誘導CD16A喪失。如本申請案之**圖5**及**6**所示，該CD16a1結合結構域導致CD16A受體含量在各種抗體濃度下的穩定，儘管存在標靶細胞。而在輸注雙特異性CD123xCD16A標靶抗體(其包含低親和力抗CD16A結合結構域變體(例如，CD16a2))時，循環標靶細胞(例如，周邊血液中之CD123+細胞)之存在造成NK細胞快速活化且CD16A從細胞表面喪失，但具有高親和力抗CD16A結合結構域之本發明雙特異性CD123xCD16A抗體構建體導致CD16A受體含量的穩定，儘管存在(CD123+)標靶細胞。

【0169】 此外，當相較於所述之CD16a2抗CD16A效應結構域時，包含本文所述之CD16a1抗CD16A效應結構域之本發明抗體構建體顯示在NK細胞上有實質更長的滯留時間(參見**圖3**及**表5**)。此外，當相較於其他包含低親和力抗CD16A結合結構域之抗體構建體時，包含本文所述之CD16a1或CD16a3抗CD16A效應結構域之本發明抗體構建體以相似之最大功效誘導針對標靶細胞的NK細胞依賴性溶解(參見**圖4**及**17**)。此外，本申請案之發明人觀察到，包含本文所述之CD16a1或CD16a3抗CD16A效應結構域之本發明抗體構建體顯示最低的非特異性活性，亦即在不存在標靶細胞下之NK細胞上活化標記CD137之上調(參見**圖7**及**18**)。此外，包含本文所述之CD16a1抗CD16A效應結構域之本發明抗體構建體能誘導NK細胞上特異性CD137上調以響應標靶細胞(**圖8**)，從而顯示非特異性結合的能力最低(**圖9**)。

【0170】然而，現有技術近來報導了CD16在活化之NK細胞上脫落的明顯優勢，其可維持NK細胞存活(Srpan等人，J. Cell. Biol.，2018，217(9):3267-3283)。與此相反的是，本申請案之發明人發現，儘管CD16A脫落程度低，但由本發明雙特異性抗體構建體包含之抗CD16A結合結構域不會導致CD16A+免疫效應細胞的活化誘導死亡。相反地，由包含本發明之特異性抗CD16A結合結構域之CD123xCD16A雙特異性抗體構建體活化的CD16A+ NK細胞穩定地表現CD16A，但不顯示活化誘導的死亡。相反地，由本發明之雙特異性抗體構建體活化的CD16A+ NK細胞可用於有效殺死標靶細胞。

【0171】因此，當相較於抗CD16A結合結構域(其顯示對CD16A之親和力較低)時，包含本文所述之高親和力抗CD16A結合結構域之本發明抗體構建體顯示數個優勢。儘管如此，使用高親和力抗CD16A結合結構域(其包含本文所述之CD16a1或CD16a3結合結構域)以穩定CD16A必定被視為違反直覺，且對本領域技術人員而言並非顯而易見，係因高親和力結合典型上造成NK細胞更大的活化及CD16A的喪失。因此，典型上將嘗試藉由使用較低親和力之結構域降低效力以防止CD16A喪失，以試圖驅動ADCC對表現較高CD123含量之細胞的選擇性並遠離表現量較低的細胞。與此預期相反的是，當相較於抗CD16A結合結構域CD16a1時，較低親和力抗CD16A結合結構域變體(如本文所述之CD16a2)無法穩定CD16A並造成CD16脫落增加。然而，此預期對該低親和力雙特異性抗體構建體之治療活性具有不利影響，係因CD16A將在循環NK細胞可能抵達其等預期腫瘤標靶前迅速從循環NK細胞上脫落，其在血液腫瘤情況下亦位於骨髓中。此在疾病背景下係相關，係因當以雙特異性CD123xCD16A抗體治療特別是血液腫瘤

(例如，AML)時，將會希望避免由於存在CD123+循環標靶的循環NK細胞立即失活。

【0172】 因此，本發明之抗體構建體提供一種新穎方法，使能以NK細胞介導之ADCC靶向腫瘤細胞而不誘導CD16A喪失及持續之NK細胞存活。總之，本發明至少部分地基於以下令人驚訝之發現，亦即包含針對標靶細胞表面抗原之高親和力抗CD16A第一結合結構域及第二結合結構域的雙特異性抗體構建體可有效地殺死該標靶細胞，從而避免CD16A脫落及結合之NK細胞的立即失活。因此，本發明之抗體構建體可用於腫瘤療法，特別是血液腫瘤，係因其等不僅能經由CD16A受體之高親和力結合而活化NK細胞，還能達到NK細胞之持久活化而CD16A不會降解。

【0173】 本發明抗體構建體之特徵在於在標靶細胞存在下在由該抗體結合之免疫效應細胞(較佳為NK細胞)表面上誘導低程度的CD16A脫落或無CD16A脫落。應理解的是，來自周邊血液之NK細胞表面上具有約10^6個CD16A受體(Peipp等人，Oncotarget，2015，第6卷，第31期：32075-32088)。不希望受理論束縛，本申請案之發明人相信，在結合至抗CD16A結合結構域後，最大約50%之CD16脫落對於維持效應細胞活性(特別是NK細胞活性)似乎有意義。CD16A脫落程度可藉由流式細胞術測量，基本上如實施例5中所述。此試驗較佳為進行如下。藉由密度梯度離心從膚色血球層分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS稀釋，鋪在Lymphoprep墊上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後在RPMI 1640完全培養基中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組以免疫磁性分離未接觸之人類NK

細胞及Big Easy EasySep™ Magnet，以進行一輪陰性篩選。隨後，將NK細胞以10-15x10^6個細胞/mL之密度懸浮於1 mL體積的預冷RPMI 1640完全培養基中。將抗體構建體添加至濃度為100、10及1 μg/mL，並在冰上培養45分鐘。隨後，細胞以RPMI 1640完全培養基洗滌，並轉移至96孔圓底盤。NK細胞在37℃下以或不以50 ng/mL佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol-12-myristat-13-acetat，PMA)及0.5 μM離子黴素培養4小時。在刺激後，細胞以FACS緩衝液(含有2%熱失活FCS及0.1%疊氮化鈉之PBS)洗滌。為了檢測CD16含量，細胞以100 μg/mL之個別抗CD16A抗體重新染色，接著以15 μg/mL FITC偶聯之山羊抗小鼠IgG培養，並以可固定之存活力染料eFluor™ 780染色以排除死細胞。在最後洗滌步驟後，將細胞重新懸浮在0.2 mL之FACS緩衝液中，並使用流式細胞儀測量細胞之螢光，並計算細胞樣本之中值螢光強度。在減去以二級試劑單獨染色之細胞的螢光強度值後，使用GraphPad Prism軟體繪製MFI值。圖形係使用FlowJo Software產生。

【0174】在一些具體實施例中，免疫效應細胞(較佳為NK細胞)表面上「低程度之CD16A脫落」意指當使用測試分子(例如，包含本發明抗CD16A結合結構域之雙特異性抗體構建體)時，CD16A脫落之程度不超過約50%。由本發明抗體構建體導致之效應細胞上CD16A脫落之程度較佳為約45%或更低，更佳為約40%或更低，更佳為約35%或更低，更佳為約30%或更低，更佳為約25%或更低，更佳為約20%或更低，更佳為約18%或更低，更佳為約16%或更低，更佳為約14%或更低，更佳為約12%或更低，更佳為約11%或更低，更佳為約10%或更低，較佳為經測定濃度為100 μg/mL。在一些甚至更佳之具體實施例中，當使用本發明之抗體構建體時，CD16A脫落之程度甚至更低，例如較佳為約9%或更低，更佳為約8%或更低，更佳為約7%或更低，更佳為約6%或更低，更佳為約5%或更低，

更佳為約4%或更低，更佳為約3%或更低，更佳為約2%或更低，或更佳為約1%或更低，或最佳為以基本上本文所述之試驗無法測得，較佳為如上文所定義，較佳為經測定濃度為100 μg/mL。

【0175】在一些具體實施例中，相較於對照抗體構建體，例如scFv-IgAb_148 (SEQ ID NOs: 92-93)、scFv-IgAb_264 (SEQ ID NOs: 82-83)及scFv-IgAb_265 (SEQ ID NOs: 84-85)，其包含低親和力抗CD16A結合結構域，較佳為測試抗體及對照抗體之經測定濃度為100 μg/mL，本發明之抗體構建體誘導較低的CD16A脫落之程度。

【0176】在一些具體實施例中，相較於對照抗體構建體，例如scFv-IgAb_381 (SEQ ID NOs: 160-161)、scFv-IgAb_273 (SEQ ID NOs: 154-155)及scFv-IgAb_274 (SEQ ID NOs: 156-157)，其包含低親和力抗CD16A結合結構域，較佳為測試抗體及對照抗體之經測定濃度為100 μg/mL，本發明之抗體構建體誘導較低的CD16A脫落之程度。

【0177】本發明抗體構建體之進一步特徵在於當在標靶細胞存在下結合至免疫效應細胞(較佳為NK細胞)時，可誘導該免疫效應細胞之低程度凋亡性死亡，或不誘導該免疫效應細胞之凋亡性死亡。因此，本發明抗體構建體之特徵在於由於過度抑制CD16A脫落而避免誘導免疫效應細胞(較佳為NK細胞)凋亡。

【0178】在一些具體實施例中，「低程度之凋亡性死亡」意指當使用測試分子(例如，包含本發明抗CD16A結合結構域之雙特異性抗體構建體)時，免疫效應細胞凋亡之程度不超過約50%。由本發明抗體構建體導致之免疫效應細胞凋亡之程度較佳為約45%或更低，更佳為約40%或更低，更佳為約35%或更低，更佳為約30%或更低，更佳為約25%或更低，更佳為約20%或更低，更佳為約18%或

更低，更佳為約16%或更低，更佳為約14%或更低，更佳為約12%或更低，更佳為約11%或更低，更佳為約10%或更低，較佳為經測定濃度為100 μg/mL。在一些甚至更佳之具體實施例中，本發明抗體之免疫效應細胞凋亡之程度甚至更低，例如較佳為約9%或更低，更佳為約8%或更低，更佳為約7%或更低，更佳為約6%或更低，更佳為約5%或更低，更佳為約4%或更低，更佳為約3%或更低，更佳為約2%或更低，或更佳為約1%或更低，最佳為無法測得，較佳為經測定濃度為100 μg/mL。

【0179】在一些具體實施例中，相較於對照抗體構建體，例如scFv-IgAb_148 (SEQ ID NOs: 92-93)、scFv-IgAb_264 (SEQ ID NOs: 82-83)及scFv-IgAb_265 (SEQ ID NOs: 84-85)，其包含低親和力抗CD16A結合結構域，較佳為測試抗體及對照抗體之經測定濃度為100 μg/mL，本發明之抗體構建體誘導較低程度之免疫效應細胞凋亡。

【0180】在一些具體實施例中，相較於對照抗體構建體，例如scFv-IgAb_381 (SEQ ID NOs: 160-161)、scFv-IgAb_273 (SEQ ID NOs: 154-155)及scFv-IgAb_274 (SEQ ID NOs: 156-157)，其包含低親和力抗CD16A結合結構域，較佳為測試抗體及對照抗體之經測定濃度為100 μg/mL，本發明之抗體構建體誘導較低程度之免疫效應細胞凋亡。

【0181】如上所述，本發明係有關一種雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其中第一結合結構域包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-

L3；以及(ii)如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區；以及(b)第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。

【0182】 第一結合結構域(A)能特異性地結合CD16A，其較佳為包括區分CD16A與CD16B的能力。換言之，第一結合結構域(A)較佳為以比CD16B更高之親和力結合CD16A，其可為高於至少約10倍、高於至少約100倍或高於至少約1000倍。更佳地，第一結合結構域基本上不結合CD16B。因此，可理解的是，第一結合結構域較佳不為非靜默之CH2結構域，亦即CH2結構域能結合CD16A及CD16B。

【0183】 據此，第一結合結構域較佳為結合至CD16A之表位，該表位包含C端序列SFFPPGYQ (SEQ ID NO: 50之位置201-209)之胺基酸殘基，及/或CD16A之殘基G147及/或殘基Y158，其不存在於CD16B中。在本發明上下文中較佳為，結合效應細胞表面上之CD16A的第一結合結構域結合至CD16A上的表位，其相對於CD16A之生理性Fcγ受體結合結構域靠近膜。較佳為特異性結合至包含Y158之表位的結合結構域，係因此表位靠近細胞膜，從而進一步有助於降低同時結合第二免疫效應細胞的可能性。

【0184】 在一些較佳具體實施例中，第一結合結構域(A)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如選自於SEQ ID NOs: 7與8及SEQ ID NOs: 134與135所組成群組之配對序列中所示之序列。

【0185】 在一些較佳具體實施例中，第一結合結構域(A)包含如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區。

【0186】第一結合結構域(A)較佳為衍生自抗體。第一結合結構域(A)較佳為包含抗體之VH及VL結構域。第一結合結構域(A)之較佳結構包括Fv、scFv、Fab或VL與VH配對，其可含於雙抗體(Db)、scDb或雙Fab中。較佳地，第一結合結構域(A)為scFv。同樣較佳為，第一結合結構域(A)為Fv。同樣較佳為，第一結合結構域(A)為Fab。同樣較佳為，第一結合結構域(A)為Db。同樣較佳為，第一結合結構域(A)為scDb。同樣較佳為，第一結合結構域(A)為雙Fab。最佳為，第一結合結構域(A)為scFv。

【0187】在一些較佳具體實施例中，本發明抗體構建體之第一結合結構域(A)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列。在一些較佳具體實施例中，本發明抗體構建體之第一結合結構域(A)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列。

【0188】在一些較佳具體實施例中，本發明抗體構建體之第一結合結構域(A)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 136所示之胺基酸序列。在一些較佳具體實施例中，本發明抗體構建體之第一結合結構域(A)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 137所示之胺基酸序列。

【0189】一種包含如本文所述低親和力抗CD16A結合結構域之對照抗體構建體可包含第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至免疫效應細胞表面上之CD16A，其中第一結合結構域包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 11所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 12所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 13所示之CDR-L3，以及(ii) 如SEQ ID NO: 17或144所示之VH區；以及(b)第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。該對照抗體構建體之第一結合結構域(A)可包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如選自於SEQ ID

NO: 17或144及18或145所組成群組之配對序列中所示之序列。該對照抗體構建體可具有如SEQ ID NO: 19或146所示之scFv第一結合結構域(A)。該對照抗體構建體亦可具有如SEQ ID NO: 20或147所示之scDb第一結合結構域(A)。

【0190】 對第二標靶(B')(其為標靶細胞表面上之抗原)具有特異性之本發明抗體構建體之第二結合結構域(B)較佳為與腫瘤相關聯之抗原。第二標靶(B')較佳為選自於由以下組成之群組：CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD123、CLL1、BCMA、FCRH5、EGFR、EGFRvIII、HER2及GD2。在一些具體實施例中，第二標靶(B')較佳為如本文所定義之血液腫瘤中之與腫瘤相關聯之抗原。據此，第二標靶(B')較佳為選自於由以下組成之群組：抗原CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD123及CLL1，其與血液腫瘤相關聯。第二標靶(B')較佳為選自於由以下組成之群組：CD19、CD20、CD30、CD33及CD123。最佳地，第二標靶(B')為CD123。

【0191】 在一些具體實施例中，第二標靶(B')較佳為如本文所定義之實體腫瘤上的與腫瘤相關聯之抗原。據此，第二標靶(B')較佳為選自於由以下組成之群組：抗原EGFR、EGFRvIII、HER2及GD2，其與實體腫瘤相關聯。

【0192】 標靶細胞表面上之彼等細胞表面抗原與本文別處所述之特定疾病實體相關。CD30為例如霍奇金淋巴瘤中之惡性細胞的細胞表面抗原特徵。CD19、CD20、CD22、CD70、CD74及CD79b為例如非霍奇金淋巴瘤(瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、外膜細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、T細胞淋巴瘤(周邊及皮膚，包括轉形之黴菌病蕈狀肉芽腫/塞扎里症候群(Sezary syndrome) TMF/SS及退行性大型細胞淋巴瘤(ALCL))中之惡性細胞的細胞表面抗原特徵。CD52、CD33、CD123、CLL1為例如白血病(慢性淋巴球白血病(CLL)、急性淋巴

母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML))中之惡性細胞的細胞表面抗原特徵。BCMA、FCRH5為例如多發性骨髓瘤中之惡性細胞的細胞表面抗原特徵。EGFR、HER2、GD2為例如實體癌症(三陰性乳腺癌(TNBC)、乳腺癌BC、大腸直腸癌(CRC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌(SCLC，亦稱為「小細胞肺癌」或「燕麥細胞癌」)、前列腺癌(PC)、神經膠質母細胞瘤(亦稱為多形性神經膠質母細胞瘤(GBM))的細胞表面抗原特徵。

【0193】針對此類標靶之抗體為本領域所熟知。針對CD19之抗體係例如闡述於WO2018002031、WO2015157286及WO2016112855中。針對CD20之抗體係例如闡述於WO2017185949、US2009197330及WO2019164821中。針對CD22之抗體係例如闡述於WO2020014482、WO2013163519、US10590197中。針對CD30之抗體係例如闡述於WO2007044616、WO2014164067及WO2020135426中。針對CD33之抗體係例如闡述於WO2019006280、WO2018200562及WO2016201389中。針對CD52之抗體係例如闡述於WO2005042581、WO2011109662及US2003124127中。針對CD70之抗體係例如闡述於US2012294863、WO2014158821及WO2006113909中。針對CD74之抗體係例如闡述於WO03074567、US2014030273及WO2017132617中。針對CD79b之抗體係例如闡述於US2009028856、US2010215669及WO2020088587中。針對CD123之抗體係例如闡述於US2017183413、WO2016116626及US10100118中。針對CLL1之抗體係例如闡述於WO2020083406中。針對BCMA之抗體係例如闡述於WO02066516、US10745486及US2019112382中。針對FCRH5之抗體係例如闡述於US2013089497中。針對EGFR之抗體係例如闡述於WO9520045、WO9525167及WO02066058中。針對EGFRvIII之抗體係例如闡述於WO2017125831中。針對

HER2之抗體係例如闡述於US2011189168、WO0105425及US2002076695中。針對GD2之抗體係例如闡述於WO8600909、WO8802006及US5977316中。

【0194】在一些較佳具體實施例中，第二結合結構域(B)對EGFR具有特異性，且較佳為包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VL結構域：如SEQ ID NO: 124所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 125所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 126所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 127所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 128所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 129所示之CDR-L3。

【0195】在一些較佳具體實施例中，對EGFR具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NO: 130及131之配對序列中所示之序列。

【0196】在一些較佳具體實施例中，對EGFR具有特異性之第二結合結構域(B)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 132所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對EGFR具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 133所示之胺基酸序列。

【0197】在一些較佳具體實施例中，第二結合結構域(B)對CD19具有特異性，且較佳為包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VL結構域：如SEQ ID NO: 94所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 95所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 96所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 97所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 98所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 99所示之CDR-L3。

【0198】在一些較佳具體實施例中，對CD19具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NOs: 100及101之配對序列中所示之序列。

【0199】在一些較佳具體實施例中，對CD19具有特異性之第二結合結構域(B)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 102所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對CD19具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 103所示之胺基酸序列。

【0200】在一些較佳具體實施例中，第二結合結構域(B)對CD20具有特異性，且較佳為包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VL結構域：如SEQ ID NO: 104所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 105所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 106所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 107所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 108所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 109所示之CDR-L3。

【0201】在一些較佳具體實施例中，對CD20具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NO: 110及111之配對序列中所示之序列。

【0202】在一些較佳具體實施例中，對CD20具有特異性之第二結合結構域(B)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 112所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對CD20具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 113所示之胺基酸序列。

【0203】在一些較佳具體實施例中，第二結合結構域(B)對CD30具有特異性，且較佳為包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VL結構域：如SEQ ID NO: 114所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 115所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 116所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 117所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 118所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 119所示之CDR-L3。

【0204】在一些較佳具體實施例中，對CD30具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NO: 120及121之配對序列中所示之序列。

【0205】在一些較佳具體實施例中，對CD30具有特異性之第二結合結構域(B)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 122所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對CD30具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 123所示之胺基酸序列。

【0206】在一些較佳具體實施例中，第二結合結構域(B)對CD123具有特異性，且較佳為包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VH結構域：如SEQ ID NO: 21所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 22所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 23所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 24所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 25所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 26所示之CDR-L3。

【0207】在一些較佳具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NO: 27及28之配對序列中所示之序列。

【0208】在一些較佳具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)為為scFv，其具有如SEQ ID NO: 29所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 30所示之胺基酸序列。

【0209】亦較佳為，對CD123具有特異性之本發明抗體構建體之第二結合結構域(B)包含含有以下三個重鏈CDR之VH結構域及含有以下三個輕鏈CDR之VH結構域：如SEQ ID NO: 31所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 32所示之CDR-H2、

如SEQ ID NO: 33所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 34所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 35所示之CDR-L2、如SEQ ID NO: 36所示之CDR-L3。

【0210】 在一些較佳具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)包含一對VH鏈與VL鏈，其具有如SEQ ID NO: 37及38之配對序列中所示之序列。

【0211】 在一些較佳具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)為scFv，其具有如SEQ ID NO: 39所示之胺基酸序列。在一些具體實施例中，對CD123具有特異性之第二結合結構域(B)為scDb，其具有如SEQ ID NO: 40所示之胺基酸序列。

【0212】 第二結合結構域(B)亦較佳為衍生自抗體。第二結合結構域(B)較佳為包含抗體之VH及VL結構域。第二結合結構域(B)之較佳結構包括Fv、scFv、Fab或VL與VH配對，其可含於雙抗體(Db)、scDb或雙Fab中。較佳地，第二結合結構域(B)為scFv。同樣較佳為，第二結合結構域(B)為Fv。同樣較佳為，第二結合結構域(B)為Fab。同樣較佳為，第二結合結構域(B)為Db。同樣較佳為，第二結合結構域(B)為scDb。同樣較佳為，第二結合結構域(B)為雙Fab。最佳為，第二結合結構域(B)為scFv。

【0213】 在本發明之上下文中，可特別設想的是，抗體構建體同時結合至標靶細胞及免疫效應細胞。

【0214】 本發明之抗體構建體可包含第三結構域(C)，其包含如本文所述之半衰期延長結構域。半衰期延長結構域可包含一個CH2結構域，其中CH2結構域之Fcγ受體結合結構域係靜默。半衰期延長結構域可包含兩個此類CH2結構域。每當半衰期延長結構域包含一個CH2結構域時，CH2結構域之Fcγ受體結合結構

域係靜默。半衰期延長結構域可包含一個CH3結構域。半衰期延長結構域可包含兩個CH3結構域。半衰期延長結構域可包含一個鉸鏈結構域。半衰期延長結構域可包含兩個鉸鏈結構域。半衰期延長結構域 可包含一個CH2結構域及一個CH3結構域。在此情況下，CH2結構域及CH3結構域較佳為彼此融合，較佳為以(胺基至羧基) CH2結構域 – CH3結構域之順序。此類融合物之非限制實例顯示於SEQ ID NOs: 66-81。半衰期延長結構域可包含一個鉸鏈結構域及一個CH2結構域。在此情況下，鉸鏈結構域及CH2結構域較佳為彼此融合，較佳為以(胺基至羧基)鉸鏈結構域 – CH2結構域之順序。半衰期延長結構域可包含一個鉸鏈結構域、一個CH2結構域及一個CH3結構域。在此情況下，鉸鏈結構域、CH2結構域及CH3結構域較佳為彼此融合，較佳為以(胺基至羧基)鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域之順序。半衰期延長結構域可包含兩個鉸鏈結構域 – CH2結構域元件、兩個CH2結構域 – CH3結構域元件或兩個鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件。在此情況下，兩個融合物可位於兩條不同的多胜肽股上。或者，融合物可位於相同的多胜肽股上。位於相同多胜肽股上之兩個鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件的說明性實例為「單鏈Fc」或「scFc」格式。於此，經由一連接子將兩個鉸鏈-CH2-CH3次單元融合在一起，以允許組裝Fc結構域。就此目的之較佳連接子為甘胺酸絲胺酸連接子，其較佳為包含約20至約40個胺基酸。較佳之甘胺酸絲胺酸連接子可具有一或多個重複的GGS、GGGS (SEQ ID NO: 41)或GGGGS (SEQ ID NO: 46)。此類連接子較佳為包含4-8個重複(例如，4、5、6、7或8個重複)的GGGGS。此類連接子較佳為$(GGGGS)_6$ (SEQ ID NO 49)。其他scFc恆定結構域為本領域所熟知，尤其描述於WO 2017/134140中。

【0215】一般而言，本發明之抗體構建體可為單價、二價、三價或對第一標靶(A’)與第二標靶(B’)之任一者具有更高的價數。因此，本揭示案之抗體構建體可包含一、二、三或甚至多個第一結合結構域(A)及第二結合結構域之任一者。針對本發明之抗體構建體，較佳為，第一標靶(A’)為至少單價且第二標靶(B’)為至少單價。針對本發明之抗體構建體，亦較佳為，第一標靶(A’)為至少單價且第二標靶(B’)為二價。針對本發明之抗體構建體，進一步較佳為，第一標靶(A’)為至少二價且第二標靶(B’)為至少二價。針對本發明之抗體構建體，又較佳為，第一標靶(A’)為至少二價且第二標靶(B’)為至少三價。針對本發明之抗體構建體，又較佳為，第一標靶(A’)為至少二價且第二標靶(B’)為至少單價。針對本發明之抗體構建體，最佳為，第一標靶(A’)為二價且第二標靶(B’)為二價。

【0216】因此，較佳為，本發明之抗體構建體包含至少一個第一結合結構域(A)及至少一個第二結合結構域(B)。進一步較佳為，本發明之抗體構建體包含至少一個第一結合結構域(A)及至少二個第二結合結構域(B)。進一步較佳為，本發明之抗體構建體包含至少二個第一結合結構域(A)及至少二個第二結合結構域(B)。進一步較佳為，本發明之抗體構建體包含至少二個第一結合結構域(A)及至少三個第二結合結構域(B)。進一步較佳為，本發明之抗體構建體包含至少二個第一結合結構域(A)及至少一個第二結合結構域(B)。最佳為，本發明之抗體構建體包含兩個第一結合結構域(A)及兩個第二結合結構域(B)。

【0217】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD19之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD19之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本

發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD19之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD19之第二結合結構域(B)。

【0218】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD20之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD20之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD20之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD20之第二結合結構域(B)。

【0219】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD22之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD22之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD22之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD22之第二結合結構域(B)。

【0220】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD30之第二結合結構域

(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD30之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD30之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD30之第二結合結構域(B)。

【0221】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD33之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD33之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD33之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD33之第二結合結構域(B)。

【0222】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD52之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD52之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD52之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD52之第二結合結構域(B)。

【0223】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD70之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD70之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD70之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD70之第二結合結構域(B)。

【0224】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD74之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD74之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD74之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD74之第二結合結構域(B)。

【0225】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD79b之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD79b22之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD79b之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構

建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD79b之第二結合結構域(B)。

【0226】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD123之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD123之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CD123之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CD123之第二結合結構域(B)。

【0227】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CLL1之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CLL1之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至CDCLL1之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至CLL1之第二結合結構域(B)。

【0228】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至BCMA之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至BCMA之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本

發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至BCMA之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至BCMA之第二結合結構域(B)。

【0229】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至FCRH5之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至FCRH5之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至FCRH5之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至FCRH5之第二結合結構域(B)。

【0230】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至EGFR之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至EGFR之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至EGFR之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至EGFR之第二結合結構域(B)。

【0231】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至EGFRvIII之第二結合結構

域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至EGFRvIII之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至EGFRvIII之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至EGFRvIII之第二結合結構域(B)。

【0232】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至HER2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至HER2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至HER2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至HER2之第二結合結構域(B)。

【0233】特別較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至GD2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含一個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至GD2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及一個特異性地結合至GD2之第二結合結構域(B)。亦較佳為，本發明之抗體構建體包含兩個特異性地結合至CD16A之第一結合結構域(A)及兩個特異性地結合至GD2之第二結合結構域(B)。在一較佳之具體實施例中，第一結合結構域(A)融合至Fc區

之C端。此融合格式如**圖10**所示。第一結合結構域(A)可經由連接子融合至抗體之恆定結構域。此連接子較佳為短的連接子，其較佳為具有約10 nm或更短，較佳為約9 nm或更短，較佳為約8 nm或更短，較佳為約7 nm或更短，較佳為約6 nm或更短，較佳為約5 nm或更短，較佳為約4 nm或更短，或甚至更短的長度。連接子長度之測定較佳為如Rossmalen等人，Biochemistry 2017，56，6565−6574所述，其亦描述了本領域技術人員所熟知之適用連接子。適用連接子之實例為甘胺酸絲胺酸連接子或絲胺酸連接子，其較佳為包含不超過約75個胺基酸，較佳為不超過約50個胺基酸。在說明性實例中，適用連接子包含一或多個(例如，1、2、3、4、5、6、7或8) GGGGS序列(SEQ ID NO: 46)，例如$(GGGGS)_2$ (SEQ ID NO: 47)、$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 48)，或較佳為$(GGGGS)_6$ (SEQ ID NO: 49)。連接子之其他說明性實例係如SEQ ID NO: 42-45中所示。第一結合結構域(A)較佳為scFv片段，其融合至Fc結構域之C端，較佳為經由scFv之VL結構域。據此，多胜肽鏈之配置(從N至C)較佳為…-CH2-CH3-VL-VH，可選地在Fc與scFv之間具有連接子。第二結合結構域可位於抗體構建體之任何適用位置。當抗體構建體包含Fc區時，第二結合結構域(B)可位於Fc區之N端，其係直接地或經由鉸鏈結構域之至少一部分達成。本文揭示之其他連接子亦可用於將第三結合結構域連接至Fc結構域。然而，就此目的，鉸鏈結構域係較佳。第二結合結構域(B)可為本文揭示之任何適用結構，而scFv結構係較佳。

【0234】 本發明之抗體構建體較佳為如基本上**圖10**所示之格式，其在本文中亦稱為「scFv-IgAb」。本文揭示之此抗體構建體包含免疫球蛋白，其具有一個scFv片段融合至兩條重鏈之每一者之C端，可選地經由連接子，其較佳為連接器。該等scFv形成第一結合結構域(A)。藉由免疫球蛋白之結合位點形成兩個第

二結合結構域(B)。scFv-IgAb格式可包含四條多胜肽鏈，兩條輕鏈以VL(B)-CL之配置，且兩條重鏈各以VH(B)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-VL(A)-VH(A)(或較不佳為VH(B)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-VH(A)-VL(A))之配置融合至scFv。括號中之字母分別代表第一結合結構域(A)及第二結合結構域(B)。舉例而言，VL(A)代表第一結合結構域(A)之VL結構域，而VH(B)代表第二結合結構域(B)之VH結構域。此類抗體構建體之說明性實例係如SEQ ID NO: 86至87及88-98中所示。

【0235】 在另一較佳具體實施例中，兩個第一結合結構域(A)融合至Fc區之兩個C端，其中兩個第一結合結構域(A)較佳為以雙抗體或單鏈雙抗體之型式融合在一起，較佳為經由第一結合結構域(A)之VL結構域。此融合格式如**圖11**所示。第一結合結構域(A)可經由連接子融合至抗體之恆定結構域。此連接子較佳為短的連接子，其較佳為具有約10 nm或更短，較佳為約9 nm或更短，較佳為約8 nm或更短，較佳為約7 nm或更短，較佳為約6 nm或更短，較佳為約5 nm或更短，較佳為約4 nm或更短，或較佳為甚至更短的長度。連接子長度之測定較佳為如Rossmalen等人，Biochemistry 2017，56，6565−6574所述，其亦描述了本領域技術人員所熟知之適用連接子。適用連接子之實例為甘胺酸絲胺酸連接子或絲胺酸連接子，其較佳為包含不超過約75個胺基酸，較佳為不超過約50個胺基酸。在說明性實例中，適用連接子包含一或多個GGGGS序列(SEQ ID NO: 46)，例如$(GGGGS)_2$ (SEQ ID NO: 47)、$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 48)，或較佳為$(GGGGS)_6$ (SEQ ID NO: 49)。連接子之其他說明性實例係如SEQ ID NO: 42-45中所示。第一結合結構域(A)較佳為scDb片段，其融合至Fc結構域之兩個C端，較佳為經由scDb之VL結構域。據此，多胜肽鏈之配置(從N至C)較佳為…-CH2-CH3-VL-VH-VL-VH，可選地在Fc與scDb之間具有連接子。第二結合結構域可位於抗體構建體之

任何適用位置。當抗體構建體包含Fc區時，第二結合結構域(B)可位於Fc區之N端，其係直接地或經由鉸鏈結構域之至少一部分達成。本文揭示之其他連接子亦可用於將第三結合結構域連接至Fc結構域。然而，就此目的，鉸鏈結構域係較佳。第二結合結構域(B)可為本文揭示之任何適用結構，而Fab結構係較佳。

【0236】 本發明之抗體構建體亦較佳為如基本上**圖11**所示之格式，其在本文中亦稱為「scDb-IgAb」。本文揭示之此抗體構建體包含免疫球蛋白，其具有一個scDb片段融合至兩條重鏈之每一者之C端，可選地經由連接子，其較佳為連接器。該等scFv形成第一結合結構域(A)。藉由免疫球蛋白之結合位點形成兩個第二結合結構域(B)。scDb-IgAb格式可包含四條多胜肽鏈，兩條輕鏈以VL(B)-CL之配置，且兩條重鏈各以VH(B)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-VL(A)-VH(A)-VL(A)-VH(A)(或較不佳為VH(B)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-VH(A)-VL(A)-VH(A)-VL(H))之配置融合至scDb。亦設想到VH(B)-鉸鏈-CH2-CH3-VL(A)-VH(A)-VL(A)-VH(A)(或較不佳為VH(B)-鉸鏈-CH2-CH3-VH(A)-VL(A)-VH(A)-VL(H))之配置。括號中之字母分別代表第一結合結構域(A)及第二結合結構域(B)。舉例而言，VL(A)代表第一結合結構域(A)之VL結構域，而VH(B)代表第二結合結構域(B)之VH結構域。

【0237】 一般而言，含於本揭示案抗體構建體之鉸鏈結構域可包含全長鉸鏈結構域，例如SEQ ID NO: 53中所示之鉸鏈結構域。鉸鏈結構域亦可包含縮短的及/或修飾的鉸鏈結構域。縮短的鉸鏈結構域可包含如例如SEQ ID NO: 54中所示之上部鉸鏈結構域或如例如SEQ ID NO: 55中所示之中間鉸鏈結構域，而非整個鉸鏈結構域，以後者為較佳。相對於如Dall'Acqua等人，(J Immunol. 2006 Jul 15;177(2):1129-38)或WO 2009/006520中所述之具有野生型鉸鏈結構域之抗體構

建體，本發明上下文中較佳之鉸鏈結構域顯示經調控之撓性。此外，較佳鉸鏈結構域之特徵在於由少於25個胺基酸殘基組成。更佳地，鉸鏈之長度為10至20個胺基酸殘基。含於本揭示案抗體構建體之鉸鏈結構域亦可包含或由IgG2亞型鉸鏈序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 56)、IgG3亞型鉸鏈序列ELKTPLDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 57)或ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 58)及/或IgG4亞型鉸鏈序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 59)組成。可用於本發明上下文中之其他鉸鏈結構域為本領域技術人員所熟知，且例如描述於WO 2017/134140中。

【0238】本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a) 第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD123，其包含VL區，其包含如SEQ ID NO: 24所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 25所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 26所示之CDR-L3，以及VH區，其包含如SEQ ID NO: 21所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 22所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 23所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0239】在一些具體實施例中，本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD123，其包含如SEQ ID NO: 28所示之VL區及如SEQ ID NO: 27所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域－CH2結構域－CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0240】本發明之抗體構建體較佳為由SEQ ID NO: 86至87及88-89所組成群組之抗體構建體，亦即具有SEQ ID NO: 86至87或SEQ ID NO: 88至89之胺基酸序列的抗體構建體，其中SEQ ID NO: 88至89在本發明上下文中係較佳。在此方面可設想的是，抗體包含兩條所述之重鏈及輕鏈以形成IgAb。

【0241】本發明之抗體構建體較佳為選自於由SEQ ID NO: 86至87及88-89所組成群組之抗體構建體的變體，其中該變體與彼等前述抗體構建體之任一者具有至少90%，較佳為至少95%，更佳為至少98%，甚至更佳為至少99%序列一致性，前提是含於彼等抗體構建體中之第一結合結構域之CDR-L1-L3序列與VH區及第二結合結構域之CDR序列未改變。

【0242】本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a) 第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如

SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD19，其包含VL區，其包含如SEQ ID NO: 97所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 98所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 99所示之CDR-L3，以及VH區，其包含如SEQ ID NO: 94所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 95所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 96所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0243】 在一些具體實施例中，本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a) 第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD19，其包含如SEQ ID NO: 101所示之VL區及如SEQ ID NO: 100所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0244】 本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表

面上之CD16A，其包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD20，其包含VL區，其包含如SEQ ID NO: 107所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 108所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 109所示之CDR-L3，以及VH區，其包含如SEQ ID NO: 104所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 105所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 106所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域－CH2結構域－CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0245】 在一些具體實施例中，本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD20，其包含如SEQ ID NO: 111所示之VL區及如SEQ ID NO: 110所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域－CH2結構域－CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0246】本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD30，其包含VL區，其包含如SEQ ID NO: 117所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 118所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 119所示之CDR-L3，以及VH區，其包含如SEQ ID NO: 114所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 115所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 116所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域－CH2結構域－CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0247】在一些具體實施例中，本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之CD30，其包含如SEQ ID NO: 121所示之VL區及如SEQ ID NO: 120所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如

SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0248】 本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之EGFR，其包含VL區，其包含如SEQ ID NO: 127所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 128所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 129所示之CDR-L3，以及VH區，其包含如SEQ ID NO: 124所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 125所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 126所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合結構域，其包含鉸鏈結構域－CH2結構域－CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0249】 在一些具體實施例中，本發明之抗體構建體較佳為雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其包含：(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區，以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之EGFR，其包含如SEQ ID NO: 131所示之VL區及如SEQ ID NO: 130所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 第三結合

結構域，其包含鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中第一結合結構域(A)融合至第三結構域之CH3結構域之C端且第二結合結構域(B)融合至第三結構域之鉸鏈區之N端。

【0250】 本發明亦有關一種核酸分子(DNA及RNA)，其包括編碼本文揭示之抗體構建體的核苷酸序列。本揭示案亦涵蓋一種載體，其包含本發明之核酸分子。本發明亦涵蓋一種宿主細胞，其含有該核酸分子或該載體。由於遺傳密碼之簡併性允許某些密碼子由指定相同胺基酸的其他密碼子取代，本揭示案不限於編碼如本文所述之抗體構建體的特定核酸分子，而是涵蓋包括編碼功能性多胜肽之核苷酸序列的所有核酸分子。在此方面，本揭示案亦有關編碼本揭示案之抗體構建體的核苷酸序列。

【0251】 本申請案中揭示之核酸分子可能「可操作地連接」至一調節序列(或多個調節序列)以允許表現該核酸分子。

【0252】 核酸分子(例如，DNA)意指「能表現核酸分子」或能「允許表現核苷酸序列」，若其包括含有關於轉錄及/或翻譯調節之資訊的序列元件，且此類序列「可操作地連接」至編碼多胜肽之核苷酸序列。可操作之連接為一種其中調節序列元件與欲表現之序列以能實現基因表現之方式相接的連接。基因表現所需之調節區的確切性質可因物種而異，但通常彼等區域包括啟動子，其在原核生物中既含有啟動子本身，亦即引導轉錄啟動之DNA元件，亦包含在轉錄成RNA時會發出轉譯啟動訊息之DNA元件。此類啟動子區通常包括涉及轉錄及轉譯之啟動的5'非編碼序列，例如原核生物中之-35/-10基因盒及Shine-Dalgarno元件或真核生物中之TATA基因盒、CAAT序列及5'-加帽元件。彼等區亦可包括增強子

或抑制子元件，以及轉譯之訊息及前導序列，用於將天然多胜肽靶向宿主細胞之特定區室。

【0253】 此外，3'非編碼序列可含有涉及轉錄終止、多腺苷酸化等之調節元件。然而，若彼等終止序列在特定宿主細胞中之功能不盡理想，則該等可能以在該細胞中起作用之訊息取代。

【0254】 因此，本揭示案之核酸分子可包括調節序列，例如啟動子序列。在一些具體實施例中，本揭示案之核酸分子包括啟動子序列及轉錄終止序列。用於在真核細胞中表現之啟動子的實例為SV40啟動子或CMV啟動子。

【0255】 本揭示案之核酸分子亦可為載體或任何其他類型之選殖載體(例如，質體、噬質體(phagemid)、噬菌體、桿狀病毒、黏質體(cosmid)或人工染色體)之一部分。

【0256】 除了上述調節序列及編碼如本文所述抗體構建體之核酸序列以外，此類選殖載體亦可包括源自於與宿主細胞相兼容之物種的複製及控制序列，用於表現及選擇所賦予經轉形或經轉染之細胞上可選擇表型的標記。大量適用之選殖載體為本領域所熟知，並可商購。

【0257】 本發明亦有關一種用於產生本揭示案之抗體構建體的方法，其中從編碼抗體構建體或其中任何亞單元之核酸開始產生抗體構建體。本方法可在體內進行，多胜肽可例如在細菌或真核宿主生物體中產生，接著從該宿主生物體或其培養物中分離。亦可能體外產生本揭示案之抗體構建體，例如藉由使用體外轉譯系統。

【0258】 當在體內產生抗體構建體時，編碼此類多胜肽之核酸透過重組DNA技術導入適用之細菌或真核宿主生物體中。就此目的，可使用已建立之標

準方法將包括編碼如本文所述之抗體構建體之核酸分子的選殖載體進行宿主細胞轉形。隨後，宿主細胞可在允許表現異源性DNA之條件下培養，從而合成相應之多胜肽或抗體構建體。隨後，從細胞或培養基中回收多胜肽或抗體構建體。

【0259】 適用之宿主細胞可為真核細胞，例如永生之哺乳動物細胞株(例如，HeLa細胞或CHO細胞)或初代哺乳動物細胞。

【0260】 如本文所述之揭示案之抗體構建體可能不一定僅藉由使用遺傳工程而生成或產生。相反地，此類多胜肽亦可藉由化學合成(例如，Merrifield固相多胜肽合成)或藉由體外轉錄及轉譯而獲得。蛋白之固相及/或液相合成方法為本領域所熟知(參見，例如，Bruckdorfer, T.等人(2004) *Curr. Pharm. Biotechnol.* **5**, 29-43)。

【0261】 本揭示案之抗體構建體可藉由體外轉錄/轉譯產生，其採用本領域技術人員所熟知之完善方法。

【0262】 本發明亦提供一種組合物，較佳為一種包含本發明抗體構建體之醫藥組合物。

【0263】 某些具體實施例提供醫藥組合物，其包含本發明上下文中定義之抗體構建體及進一步之一或多種賦形劑，例如此部分及本文中別處說明性地闡述之該等。就此而言，賦形劑可用於本發明中之眾多目的，例如調節調配物之物理、化學或生物學性質(例如，調節黏度)，及/或本發明之一態樣之方法，以改進有效性及/或穩定此類調配物及方法，抵抗由於例如在製造、裝運、儲存、使用前準備、投予及其後期間出現之壓力所致之降解及腐敗。

【0264】 在某些具體實施例中，醫藥組合物可含有用於修改、維持或保存例如pH、滲透性、黏度、澄清度、顏色、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解

或釋放速率、組合物之吸附或滲透之目的的調配物材料(參見，REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，第18版，(A.R. Genrmo編輯)，1990，Mack Publishing Company)。在此類具體實施例中，適用之調配物材料可包括但不限於：

- 胺基酸，例如甘胺酸、丙胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、蘇胺酸、脯胺酸、2-苯丙胺酸，包括帶電胺基酸，較佳為離胺酸、乙酸離胺酸、精胺酸、麩胺酸及/或組胺酸
- 抗微生物劑，例如抗細菌劑及抗真菌劑
- 抗氧化劑，例如抗壞血酸、甲硫胺酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉；
- 用於將組合物維持在生理 pH 或略低 pH 下之緩衝液、緩衝系統及緩衝劑；緩衝液之實例為硼酸鹽、碳酸氫鹽、
- Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸、琥珀酸鹽、磷酸鹽及組胺酸；例如，約 pH 7.0-8.5 之 Tris 緩衝液；
- 非水性溶劑，例如丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如，橄欖油)及可注射有機酯(例如，油酸乙酯)；
- 水性載體，包括水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包括鹽水及緩衝介質；
- 生物可降解聚合物，例如聚酯；
- 增積劑，例如甘露醇或甘胺酸；
- 螯合劑，例如乙二胺四乙酸(EDTA)；
- 等滲及吸收延遲劑；
- 錯合劑，例如咖啡因、聚乙烯基吡咯啶酮、β-環糊精或羥基丙基-β-環糊精
- 填充劑；

- 單醣；二醣；以及其他碳水化合物(例如，葡萄糖、甘露糖或糊精)；碳水化合物可為非還原糖，較佳為海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨醇或木糖醇；
- (低分子量)蛋白、多胜肽或蛋白性載體，例如人類或牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白，較佳為具有人類來源；
- 著色劑及矯味劑；
- 含硫還原劑，例如麩胱甘肽、類脂酸、巰基乙酸鈉、硫甘油、[α]-單硫代甘油及硫代硫酸鈉
- 稀釋劑；
- 乳化劑；
- 親水聚合物，例如聚乙烯基吡咯啶酮
- 成鹽相對離子，例如鈉；
- 防腐劑，例如抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑、惰性氣體及其類似物；實例為：氯化苄烷銨、苯甲酸、柳酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙基酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；
- 金屬錯合物，例如 Zn-蛋白錯合物；
- 溶劑及共溶劑(例如，甘油、丙二醇或聚乙二醇)；
- 糖及糖醇，例如海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、甘露醇、山梨醇或木糖醇、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、肌糖(myoinisitose)、半乳糖、乳糖醇、核糖醇、肌醇(myoinisitol)、半乳糖醇、甘油、環多醇(例如，肌醇(inositol))、聚乙二醇；以及多元糖醇；
- 懸浮劑；

- 表面活性劑或潤濕劑，例如普流尼克(pluronics)、PEG、山梨糖醇酯、聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯)、氚核、胺丁三醇、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙伯(tyloxapal)；表面活性劑可為較佳分子量＞1.2 KD 之清潔劑及/或較佳分子量＞3 KD 之聚醚；較佳清潔劑之非限制性實例為 Tween 20、Tween 40、Tween 60、Tween 80 及 Tween 85；較佳聚醚之非限制性實例為 PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000 及 PEG 5000；
- 穩定性增強劑，例如蔗糖或山梨醇；
- 張力增強劑，例如鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀、甘露醇、山梨醇；
- 非經腸遞送載體，包括氯化鈉溶液、林格氏(Ringer's)右旋糖、右旋糖及氯化鈉、乳酸鹽林格氏溶液(Ringer's)或不揮發油；
- 靜脈內遞送載體，包括體液及營養補充劑、電解質補充劑(例如，基於林格氏右旋糖之該等)。

【0265】 對於熟習本領域技術者顯而易見的是，醫藥組合物之不同成份(例如，上文列示之該等)可具有不同效應，例如，且胺基酸可用作緩衝液、穩定劑及/或抗氧化劑；甘露醇可用作增積劑及/或張力增強劑；氯化鈉可用作遞送載體及/或張力增強劑；等。

【0266】 可設想到，取決於組合物之既定用途，本發明組合物除了本文所定義之本發明多胜肽以外可包含其他生物學活性劑。

【0267】 在某些具體實施例中，最佳醫藥組合物將由熟習本領域技術者取決於例如既定投予途徑、遞送格式及所需劑量而確定。參見，例如，REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，上文文獻。舉例而言，適用之載體可為注射用水、生理鹽水溶液或人工腦脊髓液，可能補充有非經腸投予用組

合物中常用之其他材料。與血清白蛋白混合之中性緩衝鹽液或鹽水係其他示例性載體。

【0268】其他醫藥組合物將為熟習本領域技術者顯而易見，包括呈持續或控制遞送/釋放調配物之包括涉及本發明抗體構建體之調配物。用於調配多種其他持續或控制遞送工具之技術(例如，微脂體載體、生物蝕解性微粒或多孔珠粒及積存注射劑)亦為熟習本領域技術者已知。參見，例如，國際專利申請案號PCT/US93/00829，其闡述多孔聚合微粒用於遞送醫藥組合物之控制釋放。可包括呈成型物件形式(例如，膜或微膠囊)之半透性聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯、水凝膠、聚乳酸(如美國專利號3,773,919及歐洲專利申請公開號EP 058481中所揭示)、L-麩胺酸與γ-L-麩胺酸乙酯之共聚物(Sidman等人，1983，Biopolymers 2:547-556)、聚(2-甲基丙烯酸羥乙酯)(Langer等人，1981，J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277及Langer，1982，Chem. Tech. 12:98-105)、乙烯/乙酸乙烯酯(Langer等人，1981，上文文獻)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(歐洲專利申請公開號EP 133,988)。持續釋放組合物亦可包括可藉由本領域已知數種方法中之任一者製備之微脂體。參見，例如，Eppstein等人，1985，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692；歐洲專利申請公開號EP 036,676、EP 088,046及EP 143,949。

【0269】亦可將抗體構建體捕獲於例如藉由凝聚技術或藉由介面聚合製備之微膠囊(分別為例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、於膠體藥物遞送系統(例如，微脂體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或於巨乳液中。此類技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Oslo, A.編輯(1980)中。

【0270】 用於體內投予之醫藥組合物典型上係作為無菌製備物而提供。滅菌可藉由通過無菌過濾膜過濾而完成。在將組合物凍乾時，使用此方法滅菌可在凍乾及重構之前或之後進行。用於非經腸投予之組合物可以凍乾形式或於溶液中儲存。非經腸組合物通常置於具有無菌輸液埠之容器中，例如靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶。

【0271】 在根據本發明一態樣之醫藥組合物之一具體實施例中，組合物以靜脈內方式投予患者。

【0272】 用於靜脈內(iv)投予本文所述之醫藥組合物的方法及方案為本領域所熟知。

【0273】 本發明之抗體構建體及/或本發明之醫藥組合物較佳為用於預防、治療或改善選自於以下之疾病：增生性疾病、腫瘤性疾病、病毒性疾病或免疫性病症。較佳地，該腫瘤性疾病為惡性疾病，較佳為癌症。

【0274】 在一具體實施例中，該腫瘤性疾病為實體腫瘤。實體腫瘤或癌症包含但不限於乳腺癌(BC)、大腸直腸癌(CRC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌(SCLC亦稱為「小細胞肺癌」或「燕麥細胞癌」)、前列腺癌(PC)、神經膠質母細胞瘤(亦稱為多形性神經膠質母細胞瘤(GBM))。

【0275】 在一具體實施例中，該腫瘤性疾病為造血及淋巴組織之腫瘤。該腫瘤影響血液、骨髓、淋巴及淋巴系統。較佳地，該腫瘤性疾病為血液惡性疾病或腫瘤。

【0276】 可特別設想的是，該血液惡性疾病或腫瘤係選自於由以下組成之群組：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球白

血病(AMoL)或其他白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0277】在較佳之具體實施例中，該腫瘤性疾病為轉移性腫瘤。

【0278】在一具體實施例中，該增生性疾病為骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0279】本發明亦提供一種治療或改善疾病之方法，本方法包含投予有需求之個體根據本發明之抗體構建體的步驟。

【0280】在該治療或改善疾病之方法的一具體實施例中，個體患有增生性疾病、腫瘤性疾病、感染性疾病(例如，病毒性疾病)或免疫性病症。較佳為，該腫瘤性疾病為惡性疾病，較佳為如本文別處所定義之癌症。

【0281】本發明之抗體構建體通常將經設計用於特定投予途徑及方法、用於特定投予劑量及頻率、用於特定疾病之特定治療、具有生物可利用性及持久性範圍等。組合物材料較佳為以投予部位可接受之濃度調配。

【0282】因此，調配物及組合物可根據本發明而設計以藉由任何適用之投予途徑遞送。在本發明之上下文中，投予途徑包括但不限於

- 局部途徑(例如，皮上、吸入、經鼻、經眼、經耳(auricular) / 經耳(aural)、經陰道、經黏膜)；
- 腸內途徑(例如，經口、胃腸、舌下、唇下、經頰、經直腸)；以及
- 非經腸途徑(例如，靜脈內、動脈內、骨內、肌內、大腦內、腦室內、硬膜外、鞘內、皮下、腹膜內、羊膜外、關節內、心內、真皮內、病灶內、子宮內、膀胱內、玻璃體內、經皮、鼻內、經黏膜、滑膜內、管腔內)。

【0283】本發明之醫藥組合物及抗體構建體特別是適用於非經腸投予，例如皮下或靜脈內遞送，例如注射(例如，推注注射)或輸注(例如，連續輸注)。醫藥組合物可使用醫療裝置投予。投予醫藥組合物之醫療裝置的實例闡述於美國專利號4,475,196；4,439,196；4,447,224；4,447, 233；4,486,194；4,487,603；4,596,556；4,790,824；4,941,880；5,064,413；5,312,335；5,312,335；5,383,851；以及5,399,163中。如本文別處所述，本發明之醫藥組合物較佳為以靜脈內方式投予。

【0284】特別是，本發明提供適用之組合物的不間斷投予。作為非限制性實例，不間斷或實質上不間斷，亦即連續投予可藉由患者佩戴之用於計量治療劑進入患者體內之流入量的小型幫浦系統而實現。包含本發明抗體構建體之醫藥組合物可藉由使用該等幫浦系統而投予。此類幫浦系統通常為本領域已知，且一般依賴於定期更換含有欲輸注之治療劑的藥匣。在更換此一幫浦系統中之藥匣時，可因此暫時中斷原本不中斷之流入患者體內之治療劑。在此情況下，在藥匣置換前之投予階段及在藥匣置換後之投予階段在本發明醫藥工具及方法之含義內將仍視為一起構成此治療劑之一次「不間斷投予」。

【0285】若醫藥組合物已凍乾，則在投予前首先在適當液體中重構凍乾材料。凍乾材料可在例如抑菌注射用水(BWFI)、生理鹽水、磷酸鹽緩衝鹽液(PBS)或蛋白在凍乾前所處之相同調配物中重構。

【0286】本發明之組合物可以適用之劑量投予個體。劑量方案將由主治醫師及臨床因素而確定。如醫學領域所熟知，用於任一患者之劑量取決於多種因素，包括患者大小、體表面積、年齡、欲投予之特定化合物、性別、投予時間及途徑、一般健康狀況及並行投予之其他藥物。

【0287】本發明抗體構建體之治療有效量或劑量較佳為導致疾病症狀嚴重性之降低，無疾病症狀期之頻率及持續時間增加或對由於疾病困擾所致之損傷或失能的預防。針對治療腫瘤性疾病，治療上有效量之本發明抗體構建體相對於未治療患者較佳為將細胞生長或腫瘤生長抑制至少約20%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%。化合物抑制腫瘤生長之能力可在預測人類腫瘤功效之動物模型中加以評估。

【0288】本發明亦有關一種套組，其包含本發明之抗體構建體、本發明之核酸分子、本發明之載體或本發明之宿主細胞。套組可包含一或多個任何適用形狀、大小及材料(較佳為防水，例如塑料或玻璃)之接收器(例如，小瓶、安瓿、容器、注射器、瓶子、袋)，其含有適當投予劑量之本發明抗體構建體或醫藥組合物。套組可另外含有使用說明(例如，呈傳單或指導手冊形式)、用於投予本發明抗體構建體之工具(例如，注射器、幫浦、輸注器或其類似物)、用於重構本發明抗體構建體之工具及/或用於稀釋本發明抗體構建體之工具。本發明亦提供用於單一劑量投予單元之套組。本發明套組亦可含有包含經乾燥/凍乾之抗體構建體的第一接收器及包含水性調配物的第二接收器。在本發明之某些具體實施例中，提供含有單格及多格預填充注射器(例如，液體注射器及凍乾注射器)之套組。本發明之套組典型上可包含一種容器，其包含本發明之抗體構建體、本發明之核酸分子、本發明之載體或本發明之宿主細胞，且可選地一或多個其他容器，其包含就商業及使用者觀點而言所需之材料，包括緩衝液、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及帶有使用說明的包裝說明書。

【0289】必須注意的是，除非上下文中明確指示其他含義，否則如本文所用之單數形式「一個」、「一種」及「該」包括複數個參照物。因此，例如，提

及「一種試劑」時包括一或多種此類不同試劑且提及「該方法」時包括提及熟習本領域技術者已知可針對本文所述方法經修改或取代之等效步驟及方法。

【0290】 除非另有指示，否則在一系列元件之前的術語「至少」應理解為意指該系列中之每一元件。該等熟習本領域技術者使用不超過常規實驗即可理解或能確定本文所述之本發明特定具體實施例之多種等效形式。此類等效形式皆意欲涵蓋於本發明中。

【0291】 術語「及/或」無論在本文中何處使用皆包括「及」、「或」及「由該術語連接之所有元件或該等元件之任何其他組合」之含義。

【0292】 如本文所用，術語「約」或「大約」意指在指定值或範圍(正(+)或負(-))之10%內，較佳為在5%內，更佳為在2%內，甚至更佳為在1%內。然而，其亦包括名數，例如約20包括20。

【0293】 術語「小於」或「大於」包括名數。舉例而言，小於20意指小於或等於20。類似地，多於或大於分別意指多於或等於，或大於或等於。

【0294】 在本說明書及下列申請專利範圍通篇中，除非上下文中另有要求，否則詞語「包含(comprise)」及變化形式(例如，「包含(comprises)」及「包含(comprising)」)應理解為暗指包括所述之整數或步驟或整數或步驟之群組，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟之群組。在本文中使用時，術語「包含」可由術語「含有」或「包括」取代，或有時在本文中使用時可由術語「具有」取代。

【0295】 在本文中使用時，「由～組成」不包括在所主張元件中未指定之任何元件、步驟或成分。在本文中使用時，「基本上由～組成」不排除不顯著影響申請專利範圍之基本及新穎特徵之材料或步驟。

【0296】在本文中之每一情形中，術語「包含」、「基本上由～組成」及「由～組成」中之任一者可由其他兩個術語中之任一者替代。舉例而言，術語「包含」之揭示包括術語「基本上由～組成」之揭示以及術語「由～組成」之揭示。

【0297】應理解的是，本發明不限於本文所述之具體方法、方案、材料、試劑及物質等且因此可變。本文所用術語僅用於闡述特定具體實施例之目的，且不意欲限制本發明之範疇，其僅由申請專利範圍界定。

【0298】整個本說明書文本中引用之所有出版品及專利(包括所有專利、專利申請案、科技出版品、製造商說明書、說明書等)不論在上文或下文中，皆係全文以引用方式併入本文中。本文中之任何內容皆不應理解為承認本發明沒有資格早於根據先前發明之此類揭示內容。若以引用方式併入之材料與本說明書相矛盾或不一致，則本說明書將代替任何此類材料。

【0299】將從以下實例更充分理解本發明及其優點，該等實例僅出於說明目的而提供。該等實例不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

實施例

【0300】實施例1：CD16A與CD16A結合結構域之交互作用的檢測

【0301】方法

在37℃下分析CD123xCD16A ICE與人類CD16A^{158V}、CD16A^{158F}及石蟹獼猴CD16之多價交互作用動力學，其係使用配備有研究級感測晶片CAP (Biotin CAPture Kit，GE Healthcare)之Biacore T200儀器(GE Healthcare)，該晶片在HBS-P+運行緩衝液中預平衡。針對多價交互作用分析，生物素化-mFc.靜默/Avi-標記之抗原被捕獲(FC2、FC4)至120-200RU之密度，之後以40μL/min之流速注射240

秒之CD123xCD16A ICE (濃度：0-60nM)，且複合物在相同流速下靜置300秒以進行分離。

在每一循環後，晶片表面以6M鹽酸胍、0.25M NaOH再生，並重新加載生物素捕獲試劑。使用Biacore T200評估軟體(v3.1)中提供之局部數據分析選項(Rmax及RI)，藉由將多循環動力學實驗之數據擬合至簡單1:1交互作用模型而確定交互作用動力學。以未捕獲的配體(Fc2-Fc1、Fc4-Fc3)之流動池作為參考。

【0302】 結果

藉由SPR測量CD123xCD16A ICE與人類CD16A^{158V}、CD16A^{158F}及石蟹獼猴CD16之結合，其係使用在37℃下設定之多價多循環動力學(n=3；[2)] n=1)，並具有生物素捕獲的重組CD16A^{158V}、CD16A^{158F}及石蟹獼猴CD16 (配體)以及scFv-IgAb_268 (CD16a1xCD123-1)、scFv-IgAb_148 (CD16a2xCD123-1)、scFv-IgAb_264 (CD16a1xCD123-2)(分析物)。使用1:1結合模型評估與人類CD16A及石蟹獼猴CD16之交互作用的親和力及動力學參數。所有分子皆顯示出與人類CD16A以及石蟹獼猴CD16的高度交互作用，其中表觀親和力在K_D 0.195 nM - 2.48 nM之範圍內(**圖1**)。

【0303】 實施例2：CD123xCD16A構建體與表現人類CD16A之細胞株的結合

【0304】 方法

【0305】 表2：抗體構建體

構建體	標靶特異性	標靶結構域	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_148	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2

scFv-IgAb_139	CD123	CD123-2	RSV	NIST RM8671

【0306】 Flp-In CHO宿主細胞培養

Flp-In CHO細胞(Life Technologies，R75807)，一種CHO-K1中國倉鼠卵巢細胞之衍生株，用於在補充有L-麩醯胺酸(Invitrogen，目錄編號25030-024)、HT補充劑(Thermo Fisher Scientific，目錄編號41065012)、青黴素/鏈黴素(Invitrogen，目錄編號1540-122)及100 μg/mL吉歐黴素(Thermo Fisher Scientific，目錄編號R250-01)之懸浮HyClone CDM4CHO培養基(Cytiva，目錄編號SH30557.02)中生長。藉由在標準培養基與補充有InstiGRO CHO補充劑(Solentim，目錄編號RS-1105)之Ham's F-12 (Thermo Fisher Scientific，目錄編號11500586)之培養基混合物中的有限稀釋選殖而獲得單一細胞衍生之殖株、擴展，並在具有10% DMSO (Sigma，目錄編號D2650)之培養基中冷凍保存。培養物在2或3天後進行常規傳代培養，並在新鮮培養基中稀釋為3E+5個活細胞/mL以進行後續2天的傳代或2E+5個活細胞/mL以進行3天的傳代，在37℃、5% CO_2及120-200rpm下之搖晃瓶或試管中培養，視容器類型而定。

【0307】 穩定轉染之抗原表現細胞(cAg)的生成

在轉染前一天，將懸浮液適應之Flp-In CHO宿主細胞傳代培養於不含吉歐黴素之標準培養基中。重組CHO細胞係藉由在2mL CHO-S-SFMII培養基(Thermo Fisher Scientific，目錄編號12052-114)中轉染2E+6個細胞而生成，其中表現質體編碼重組細胞錨定抗原序列(cAgs)，其為經修飾之pcDNA5/FRT載體版本，其介導嘌黴素抗性或潮黴素抗性及Flp重組酶(pOG44，Thermo Fisher，V600520)，其係使用總共2.5μg之DNA及Transporter 5轉染試劑(DNA:PEI之比率為1:2.5

(μg/μg))。將DNA及轉染試劑混合在100μL NaCl溶液(Sigma，目錄編號S8776)中(0,9%)，並在添加至細胞前培養20分鐘。作為陰性對照(假性)，以不介導抗性之對照質體轉染細胞。在4小時後，轉染之細胞以8mL之標準培養基與Ham's F-12的1:1培養基混合物稀釋。在次日開始篩選穩定轉染的細胞，其係藉由添加3.2μg/mL之嘌黴素二鹽酸鹽(Thermo Fisher Scientific，目錄編號A1113803)作為選擇抗生素並在第2天增至6.3μg/mL，或添加500μg/mL之潮黴素B (Thermo Fisher Scientific，目錄編號10687010)。每週測量兩次活細胞密度，將細胞離心並重新懸浮於含有篩選抗生素之新鮮選擇培養基中，最大密度為2-4E+5個活細胞/mL。在轉染後第10天，將嘌黴素二鹽酸鹽之濃度增至7.0μg/mL。穩定轉染的細胞池在大約2-3週後恢復生長及活力，在標準培養基中擴展並冷凍保存在含有7.5% DMSO的冷凍培養基中。為了分析抗原表現，培養物在搖晃瓶或試管中繁殖，並在2或3天後傳代培養，且在新鮮培養基中稀釋至6E+5個活細胞/mL以進行後續2天的傳代或3E+5個活細胞/mL以進行3天的傳代，在37℃、5% CO_2及120-200rpm下培養，視容器類型而定。

【0308】 流式細胞術分析

藉由流式細胞術，分析不同抗體構建體相對於CD16表現而與轉染人類CD16A (cAg_34)之CHO細胞的結合，其係藉由在圓底96孔微量滴定盤中，將1-2x10^5個細胞重新懸浮於100 μL FACS緩衝液(PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)中，其含有2%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10270-106)及0.1%疊氮化鈉(Roth，Karlsruhe，Germany，目錄編號：A1430.0100))。在FACS緩衝液中洗滌後，將細胞培養在不具有抗體或具有滴定之抗體(起始濃度為100 μg/mL)的50 μL FACS緩衝液中，接著在避光之冰上進行30分鐘的十次5倍系列稀釋。在洗滌兩次

後，細胞在避光之冰上以APC偶聯之山羊抗人類IgG (H+L)-APC (Dianova，目錄編號109-136-088)培養30分鐘。作為對照，細胞僅以抗人類CD16-BV421 (殖株3G8，Biolegend，目錄編號302038)培養。在洗滌後，藉由流式細胞術測量結合，計算細胞樣本之平均螢光強度(MFI)，並使用僅以二次抗體染色之對照細胞校正背景染色。

【0309】 **統計分析**

藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism for Windows (v9；GraphPad Software；La Jolla California USA)將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(K_D)、平均值及標準差(SD)。

【0310】 **結果**

測定scFv-IgAb_268 (CD123xCD16A)及scFv-IgAb_148 (CD123xCD16A)與人類(hu) CD16A之表觀親和力。將表現重組huCD16A (cAg_34)之CHO細胞與濃度漸增之scFv-IgAb_268、scFv-IgAb_148一起培養，並藉由流式細胞術評估相對於對照分子(scFv-IgAb_139)之結合。使用抗人類CD16A抗體殖株3G8確認CD16表現在huCD16A CHO細胞上(**圖2**)。抗體構建體scFv-IgAb_268呈現出與huCD16A的較高劑量依賴性結合，造成K_D平均值為16.3 nM，對比scFv-IgAb_148所造成之K_D平均值為37.6 nM (**圖2**、**表3**)。陰性對照分子(CD123xRSV，scFv-IgAb_139)未檢測到結合，該分子包含相同抗體主鏈及CD123標靶結構域(稱為scFv-IgAb_268)，並以不相關之抗RSV結構域替代CD16A。因此，彼等結果證實，相較於scFv-IgAb_148 (含有CD16a2抗CD16效應結構域)，scFv-IgAb_268 (含有CD16a1抗CD16效應結構域)與人類CD16A的結合特異性更高。

表3：scFv-IgAb_268、scFv-IgAb_148及對照抗體與CHO細胞上表現之人類CD16A的平均表觀親和力(KD)。藉由滴定之scFv-IgAb_268 (CD123xCD16A)、scFv-IgAb_148 (CD123xCD16A)及陰性對照分子(scFv-IgAb_139，CD123xRSV)的流式細胞術，測量抗體構建體與huCD16A轉染之CHO細胞的結合。藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(KD)。SD，標準差；n.a.，不適用。

K_D 值[nM]

實驗	**scFv-IgAb_268**	**scFv-IgAb_148**	**scFv-IgAb_139**
1	17.7	56.2	n.a.
2	7.8	18.7	n.a.
3	23.5	37.9	n.a.
平均值	16.3	37.6	n.a.
SD	7.9	18.8	n.a.

【0311】 實施例3：抗CD123抗體在NK細胞上之細胞表面滯留評估

【0312】 方法

【0313】 表4：抗體構建體

構建體	**標靶特異性**	**標靶結構域**	**效應特異性**	**效應結構域**
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
IgAb_338	CD123	CD123-2	IgG1	Fc 強化型
scFv-IgAb_148	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2

【0314】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 µg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0315】 NK細胞上之細胞表面滯留的流式細胞術檢測

NK細胞以10-15 x 10^6個細胞/mL之密度懸浮於1 mL體積之預冷的RPMI 1640完全培養基中。將抗體構建體添加至濃度為100 µg/mL，並在冰上培養45分鐘。之後，添加10 mL之RPMI 1640完全培養基，將細胞懸浮液分成兩個等體積，以RPMI 1640完全培養基洗滌兩次，並將各NK細胞懸浮液懸浮於10 mL RPMI 1640完全培養基中。隨後，針對每一解離時間，將1 mL NK細胞懸浮液之等分試樣移至含有9 mL預熱之RPMI 1640完全培養基的單一試管中。隨後，將稀釋的NK細胞懸浮液置於37℃之水浴中個別時間段，以允許結合的抗體解離，並置於冰上以停止解離。將「0分鐘」樣本直接移至冰上。細胞等分試樣以FACS緩衝液(含有2%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10270-106)及0.1%疊氮化鈉(Roth，Karlsruhe，Germany，目錄編號：A1430.0100)之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-

169))洗滌一次，並移至96孔圓底盤以藉由流式細胞術檢測細胞表面保留的抗體。藉由以10 μg/mL抗CD123 mAb (殖株8-1-1)染色而檢測細胞表面結合的scFv-IgAb_268、scFv-IgAb_148及IgAb_338，接著以15 μg/mL FITC山羊抗小鼠IgG (Dianova，目錄編號115-095-062)培養，並以Fixable Viability Stain eFluor™ 780 (Fisher Scientific，目錄編號：65-0865-14)染色以排除死細胞。在最後一次洗滌步驟後，將細胞重新懸浮於0.2 mL之FACS緩衝液中，並使用流式細胞儀測量細胞之螢光，並計算細胞樣本之中值螢光強度。在減去單獨以二次及/或三次試劑染色之細胞的螢光強度值後，取時間點0之MFI值為100%，並使用GraphPad Prism for Windows (v9；GraphPad Software；La Jolla California USA)藉由非線性回歸而分析剩餘抗體之百分比。

【0316】 結果

原代人類NK細胞預加載了抗CD123抗體構建體，該抗體構建體含有不同的CD16A效應結構域，以評估構建體在NK細胞表面上之滯留。Fc強化型抗CD123 IgG1抗體(IgAb_338)從NK細胞中迅速解離，在第一個5-10分鐘後達到較低的平台區。含有CD16a2效應結構域的CD123xCD16A scFv-IgAb_148呈現出較低的解離，在48小時後達到20%剩餘抗體的平台區(**圖3**)。相較於Fc強化型IgG1及含有CD16a2抗CD16A結構域之scFv-IgAb_148，含有CD16a1抗CD16A效應結構域之AFM28 (CD123xCD16A scFv-IgAb_268)顯示出在37℃下解離24小時及48小時後在NK細胞上實質滯留更長(~60%)(**圖3**、**表5**)。

【0317】 表5：在24小時後剩餘之抗體在NK細胞上的百分比[%]

富集之原代人類NK細胞在冰上預加載了100 μg/mL CD123/CD16A scFv-IgAb_268、Fc強化型抗CD123 IgG1 (IgAb_338)或CD123/CD16A scFv-IgAb_148，

洗滌，接著培養在37℃之過量RPMI 1640完全培養基中指定的時間段，以允許解離並防止重新結合。在24小時後，藉由流式細胞術測定殘留之抗體，取時間點0之中值螢光強度(MFI)值為100%，並使用GraphPad Prism分析剩餘抗體之百分比。SD，標準差。

	剩餘之抗體[%]		
實驗	**scFv-IgAb_268**	**scFv-IgAb_148**	**IgAb_338**
1	69.7	33.7	0.6
2	50.0	5.7	0.2
平均值	59.9	19.7	0.4
SD	13.9	19.8	0.3

【0318】 實施例4：藉由抗CD123抗體對CD123+ EOL-1細胞之ADCC

【0319】 方法

【0320】 表6：抗體構建體

構建體	標靶特異性	標靶結構域	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_267	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_265	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2
scFv-IgAb_264	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a2

【0321】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目

錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0322】 EOL-1腫瘤細胞株之培養

【0323】 EOL-1細胞株(DSMZ，目錄編號：ACC-386)在供應商推薦之標準條件下，在37℃及5% CO_2之潮濕環境下培養於RPMI完全培養基(補充有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉、100 μg/mL硫酸鏈黴素之RPMI 1640培養基)中。

【0324】 鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗

藉由量化鈣黃綠素從鈣黃綠素標記之標靶細胞釋放至細胞培養物上清液中而評估體外由NK細胞之抗體介導的標靶細胞裂解。為此，標靶細胞在37℃下之不含FCS的RPMI 1640培養基中以10 μM鈣黃綠素AM標記30分鐘。在輕柔洗滌後，將鈣黃綠素標記細胞以1x10^5/mL之密度重新懸浮於RPMI完全培養基中。隨後，將1x10^4個標靶細胞接種於圓底96孔微量滴定盤之各孔中，且若無另外說明，則以5:1之效應細胞與標靶細胞(E:T)比率與富集之人類NK細胞混合。NK細胞與標靶細胞之培養係於無抗體添加或在滴定之抗體存在下以二重複方式進行，濃

度始於25 μg/mL，接著進行10次2倍系列稀釋。在以200xg離心2分鐘後，微量滴定盤在37℃及5% CO_2之潮濕環境中培養4小時。在不存在抗體之情況下，在各盤上以四重複方式測定自發性鈣黃綠素釋放、最大釋放及藉由效應細胞之標靶殺傷力。藉由在不存在效應細胞及不存在抗體之情況下培養標靶細胞而測定自發性釋放。藉由在不存在效應細胞及不存在抗體之情況下添加Triton X-100至最終濃度為1%而達到最大釋放。在培養後，在以500xg離心5分鐘後，從各孔中收穫100 μL無細胞細胞培養物上清液，並移至黑色平底96孔微量滴定盤。使用多模式盤讀儀在520 nm下測量釋放之鈣黃綠素的螢光計數。根據以下公式計算特異性細胞溶解率：[螢光(樣本) – 螢光(自發性)] / [螢光(最大) – 螢光(自發性)] x 100%，其中「螢光(自發性)」及「螢光(最大)」分別定義為不存在效應細胞及抗體之情況下的螢光以及藉由添加Triton X-100而引發的螢光。

【0325】 結果

所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體皆在低皮莫耳濃度範圍內以相似的最大功效誘導針對EOL-1細胞的NK細胞依賴性溶解(**圖4**)。

【0326】 實施例5：在AFM28存在下活化之NK細胞上CD16A之脫落抑制評估

【0327】 方法

【0328】 表7：抗體構建體

構建體	**標靶特異性**	**標靶結構域**	**效應特異性**	**效應結構域**
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
IgAb_338	CD123	CD123-2	IgG1	Fc 強化型
scFv-IgAb_148	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2

【0329】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 µg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0330】 NK細胞上CD16A表現之流式細胞術檢測

NK細胞以10-15x10^6個細胞/mL之密度懸浮於1 mL體積之預冷的RPMI 1640完全培養基中。將抗體構建體添加至濃度為100、10及1 µg/mL，並在冰上培養45分鐘。之後，細胞以RPMI 1640完全培養基洗滌並移至96孔圓底盤。NK細胞在37℃下以有或無50 ng/mL PMA及0.5 µM離子黴素培養4小時。在刺激後，細胞以FACS緩衝液(含有2%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10270-106)及0.1%疊氮化鈉(Roth，Karlsruhe，Germany，目錄編號：A1430.0100)之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169))洗滌。為了檢測CD16含量，細胞以100 µg/mL scFv-IgAb_268、scFv-IgAb_148或IgAb_338重新染色，接著以15 µg/mL FITC偶聯之山

羊抗小鼠IgG (Dianova，目錄編號115-095-062)培養，並以Fixable Viability Stain eFluor™ 780 (Fisher Scientific，目錄編號：65-0865-14)染色以排除死細胞。在最後一次洗滌步驟後，將細胞重新懸浮於0.2 mL之FACS緩衝液中，並使用流式細胞儀測量細胞之螢光，並計算細胞樣本之中值螢光強度。在減去以二級試劑單獨染色之細胞的螢光強度值後，使用GraphPad Prism軟體(v8.0/9.06.0/7.0；GraphPad Software；La Jolla California USA)繪製MFI值。圖形係使用FlowJo Software (v10.6/10.8，FlowJo Software，BD Ashland USA)產生。

【0331】 統計分析

以配對Student's t檢定用於比較定量變量。以GraphPad Prism軟體(v9.0)評估統計顯著性。p值<0.05被視為具有顯著性。

【0332】 結果

原代人類NK細胞預加載了抗CD123構建體，該抗體構建體含有不同的CD16A效應結構域，並以PMA/離子黴素進行刺激。以流式細胞術評估CD16之表現含量。如所述，相較於未經刺激之細胞，以PMA/離子黴素刺激之NK細胞顯示不表現CD16 (**圖5**、**圖6**)。此現像在文獻中被描述為響應NK細胞刺激而CD16脫落(Romee R.等人，2013)。NK細胞以不同濃度的Fc強化型抗CD123 IgG1抗體(IgAb_338)培養，接著以PMA/離子黴素刺激，顯示類似的效果(**圖5C**、**圖6C**)。有趣的是，相較於未經刺激之NK細胞，高濃度之含有CD16a1抗CD16A效應結構域的CD123/CD16A scFv-IgAb_268 (100 μg/mL)在刺激後呈現出顯著更高的CD16表現含量(**圖5A**、**圖6A**)。此外，發明人可觀察到藉由scFv-IgAb_268的濃度依賴性脫落抑制，以及含有CD16a2抗CD16A效應域之scFv-IgAb_148 (CD123/CD16A)的較低延伸(**圖5A-B**、**圖6A-B**)。然而，相較於由scFv-IgAb_148

誘導的脫落抑制，由scFv-IgAb_268誘導的在經刺激之NK細胞上的CD16脫落抑制效果較強。

【0333】 實施例6：藉由抗CD123抗體之NK細胞的標靶細胞依賴性活化

【0334】 方法

【0335】 表8：抗體構建體

構建體	標靶特異性	標靶結構域	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_267	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_265	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2
scFv-IgAb_264	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a2

【0336】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0337】 培養及流式細胞術分析

【0338】 在96孔微量滴定盤之RPMI完全培養基中，膚色血球層衍生之NK細胞(5x10^4個)在滴定之抗體(濃度始於40 μg/mL，接著進行五次10倍系列稀釋)存在下或不含抗體之下培養過夜。之後，在以稀釋於50 μL FACS緩衝液中之螢光偶聯之小鼠抗人類抗體進行胞外染色後，藉由流式細胞術評估CD56+ CD45+ CD3- CD19- NK細胞上之NK細胞活化標記CD137的上調。顯示出CD137陽性NK細胞之百分比。

【0339】 結果

在四種抗CD123抗體中，構成抗CD16ACD16a1結構域之CD123xCD16A scFv-IgAb構建體顯示在不存在CD123+靶細胞之情況下NK細胞上活化標記CD137的上調活性最低。在最高測試濃度40 μg/mL之下，scFv-IgAb_268似乎具有最低之活化NK細胞的非特異性活性，其次為scFv-IgAb_267、scFv-IgAb_265及scFv-IgAb_264 (**圖7**)。

【0340】 實施例7：藉由抗CD123抗體之NK細胞的標靶細胞依賴性活化

【0341】 方法

【0342】 表9：抗體構建體

構建體	**標靶特異性**	**標靶結構域**	**效應特異性**	**效應結構域**
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_267	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_265	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2
scFv-IgAb_264	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a2
scFv-IgAb_239	RSV	NIST RM8671	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_238	RSV	NIST RM8671	CD16A	CD16a2

【0343】 腫瘤細胞株之培養

【0344】 EOL-1細胞株(DSMZ，目錄編號：ACC-386)在供應商推薦之標準條件下，在37℃及5% CO_2之潮濕環境下培養於RPMI完全培養基(補充有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉、100 μg/mL硫酸鏈黴素之RPMI 1640培養基)中。

【0345】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0346】 共同培養及流式細胞術分析

在96孔微量滴定盤之RPMI完全培養基中，CMFDA標記之EOL-1細胞($5x10^4$個)與膚色血球層衍生之同種異體NK細胞($5x10^4$個)以1:1之細胞比率在滴定之抗體或對照分子存在下共同培養24小時，濃度始於50 μg/mL，接著進行6次

10倍系列稀釋。之後，在以稀釋於50 μL FACS緩衝液中之螢光偶聯之小鼠抗人類抗體進行胞外染色後，藉由流式細胞術評估CD56+ CD45+ CD3- CD19- NK細胞上之NK細胞活化標記CD137的上調。顯示出CD137陽性NK細胞之百分比。

【0347】 結果

所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體特異性地誘導NK細胞上之活化標記CD137的上調，以響應CD123+ EOL-1細胞(**圖8**)。值得注意的是，構成抗CD16ACD16a1結構域之抗體構建體在0.05 μg/mL時達到CD137+ NK細胞百分比的峰值，隨後在更高濃度下降低CD137+ NK細胞的百分比。反之，構成抗CD16ACD16a2結構域之抗體構建體造成CD137+ NK細胞百分比不斷增加，最高測試濃度為50 μg/mL。非靶向CD123之RSVxCD16A對照抗體構建體(以非結合RSV結構域替代CD123)無法誘導NK細胞活化，以響應EOL-1細胞。

【0348】 實施例8：CD123xCD16A構建體與CD123+及CD123-腫瘤細胞株之結合

【0349】 方法

【0350】 表10：抗體構建體

構建體	標靶特異性	標靶結構域	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_267	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_265	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a2
scFv-IgAb_264	CD123	CD123-2	CD16A	CD16a2

【0351】 腫瘤細胞株之培養

【0352】 EOL-1細胞株(DSMZ，目錄編號：ACC-386)及Karpas-299 (DSMZ，目錄編號：ACC-31)細胞株在供應商推薦之標準條件下，在37℃及5% CO_2之潮濕環境下培養於RPMI完全培養基(補充有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉、100 μg/mL硫酸鏈黴素之RPMI 1640培養基)中。黏附性A-431細胞藉由處理阿庫酶(accutase)而脫附，並維持在如供應商(DSMZ，目錄編號：ACC-91)推薦之標準條件，亦即37℃及5% CO_2之潮濕環境的DMEM完全培養基(含有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉、100 μg/mL硫酸鏈黴素之Dulbecco′s改良Eagle′s培養基)中。

【0353】 流式細胞術分析

為了藉由流式細胞術分析CD123xCD16A抗體構建體與CD123+ EOL-1細胞、CD123-A-431 細胞及CD123-Karpas-299細胞之結合，將1x10^5個細胞重新懸浮於圓底96孔微量滴定盤之100 μL FACS緩衝液中。在FACS緩衝液中洗滌後，細胞在100 μL FACS緩衝液中培養，其中不含抗體或含有滴定之抗體，起始濃度為100 μg/mL，接著在避光之冰上進行八次10倍系列稀釋45分鐘。在洗滌兩次後，細胞與APC偶聯之山羊抗人類IgG (H+L)-APC (1/200稀釋)在避光之冰上培養30分鐘。在洗滌後，藉由流式細胞術測量結合，計算細胞樣本之平均螢光強度(MFI)，並使用僅以二次抗體染色之對照細胞校正背景染色。

【0354】 結果：

所有四種CD123xCD16A scFv-IgAb構建體皆顯示與CD123+ EOL-1細胞有可比擬的結合(**圖9A**)。反之，針對CD123-A431細胞，由CD123-1結構域及CD16a1結合結構域構成的scFv-IgAb_268顯示非特異性結合的能力最低。整體而言，在整個測試的不同抗體構建體批次中，scFv-IgAb_268顯示與CD123-A-431細胞的

非特異性結合最少，其次為scFv-IgAb_265，其次為scFv-IgAb_267，其次為scFv-IgAb_264 (**圖9B**)。

【0355】 實施例9：由抗CD123抗體介導之NK細胞依賴性消除原發性白血病母細胞

【0356】 方法

【0357】 表11：抗體構建體

構建體	標靶特異性	標靶結構域	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_268	CD123	CD123-1	CD16A	CD16a1
scFv-IgAb_239	RSV	NIST RM8671	CD16A	CD16a1
IgAb_338	CD123	CD123-2 (塔拉考單抗)	IgG1	Fc 強化型

【0358】 表12：來自AML患者之原始樣本

患者代碼	患者 ID	AML 亞型	材料	PB 中之母細胞含量	% $CD123^+$ 母細胞	藉由流式細胞術鑑別白血病母細胞	供應商
AML 1	AML860L	M1	PB	86%	69%	$CD45^+$ $CD34^+$	Tissue Solutions
AML 2	202-2018-206-31141/18	M4	PB + BM	69%	92%	$CD45^{low}$ $CD34^+$ $CD33^-$	Cureline
AML 3	202-2018 206-2755/19	M2	PB + BM	60%	99%	$CD34^+$ $CD33^+$	Cureline
AML 4	333-2019 206-6258/19	M2	PB + BM	49%	99%	$CD45^{med}$ $CD34^+$ $CD33^+$	Cureline

【0359】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由使用SepMate-50試管進行密度梯度離心，從健康供體 (German Red Cross，Mannheim，Germany)之膚色血球層中分離PBMC。膚色血球層樣本以二

至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在環境溫度下以775xg離心20分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC，並以PBS洗滌三次。PBMC維持在37℃及5% CO_2之潮濕環境中之補充有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素之RPMI 1640培養基(稱為RPMI完全培養基，所有組分皆購自Invitrogen)中直至使用。

為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。將NK細胞重新懸浮於RPMI完全培養基中，並立即使用。

【0360】 原發性AML患者之材料的解凍

冷凍保存之AML患者周邊血液單核細胞(PBMC)及骨髓單核細胞(BMMC)係購自商業生物庫(Cureline，USA；Tissue Solutions，UK)，並根據製造商之說明進行解凍，簡單概述如下。Cureline：冷凍管中之細胞在37℃下解凍1至2分鐘，接著迅速移至預熱(37℃)之RPMI完全培養基中，洗滌，並立即進行功能性試驗。Tissue Solutions：冷凍管中之細胞在37℃下解凍1至2分鐘，接著迅速移至冷藏(4℃)之RPMI完全培養基中，洗滌，並立即進行功能性試驗。藉由台盼藍排除法測定活細胞數量。

【0361】 鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗

在96孔微量滴定盤之RPMI完全培養基中，AML患者衍生之 PB (PBMC)或BM (BMMC)(含有49至86%之白血病母細胞(各0.5x10^5個))與膚色血球層衍生之

同種異體NK細胞($0.5x10^5$)以1:1之細胞比率在滴定之AFM28 (CD123xCD16A scFv-IgAb_268)、對照分子或不存在抗體構建體下共同培養24小時。為了支持源自患者之AML樣本的白血病母細胞存活率，共培養物中補充有20 ng/mL GM-CSF (PeproTech，目錄編號：300-03)。在一項使用AML 1樣本之實驗中，同種異體NK細胞在試驗前以CMFDA進行螢光標記，以引導腫瘤細胞與NK細胞之間的分化。之後，細胞懸浮液以NK細胞表面標記以及支持AML患者衍生之PBMC及BMMC內之AML母細胞測定的標記進行胞外染色，隨後進行膜聯蛋白V (Annexin V)染色，以區分活腫瘤細胞與凋亡前(膜聯蛋白V+死細胞標記-)之活腫瘤細胞及死細胞(膜聯蛋白V+死細胞標記+)。藉由流式細胞術評估NK細胞依賴性AFM28介導之腫瘤細胞消除的百分比，並與在沒有AFM28之下NK細胞的腫瘤細胞消除進行比較。

【0362】 流式細胞術分析

NK細胞及腫瘤細胞表面標記之胞外染色係以50 μL FACS緩衝液稀釋之指定螢光標記抗體在避光冰上之圓底96孔微量滴定盤中進行30分鐘。之後，細胞在FACS緩衝液中洗滌一至兩次，接著在CytoFlex S流式細胞儀(Beckman Coulter)上測量，並藉由CytExpert軟體(v2.4，Beckman Coulter)進行分析。使用上述原發性AML樣本表中指出之CD45 (Biolegend，目錄編號：304048)、CD33 (Biolegend，目錄編號：366612)、CD34 (Biolegend，目錄編號：343534)的標記組合鑑別AML PB及BM樣本內的白血病母細胞。為了描述CD123 (BD Bioscience，目錄編號：563599)陽性之白血病母細胞的百分比，從AML PB及BM內之淋巴細胞亞群($CD45^{high}$ CD33- CD34- SSC^{low} CD3+ (Biolegend，目錄編號：300448) CD19+ (Biolegend，目錄編號：302242)細胞)推斷出CD123陰性的截止值。

【0363】**結果**

CD123在許多血液惡性腫瘤中過度表現，並被視為AML患者之原發性白血病母細胞及白血病幹細胞表面上過度表現之獨特標記之一，而在健康組織中CD123表現相當侷限於例如嗜鹼性球等造血細胞類型(Testa，2019，Cancers，https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769702/)。於此，研究了AFM28(CD123xCD16A scFv-IgAb_268)是否可誘導NK細胞介導之由AML患者匹配之周邊血液及骨髓之的原發性白血病母細胞消除。

在基於24小時流式細胞術之腫瘤細胞消除試驗中，在滴定濃度漸增之AFM28及對照分子存在下，將膚色血球層衍生之NK細胞與同種異體AML患者衍生之PBMC或BMMC一起培養。在與同種異體NK細胞共同培養後，在存在AFM28之下，原發性白血病母細胞之消除有顯著劑量依賴性增加。值得注意的是，Fc強化型抗CD123 IgG塔拉考單抗(IgAb_338)顯示出低於AFM28之效力含量，需要更高的濃度以達到與原發性白血病母細胞可比擬的抗腫瘤活性(**圖12**)。總之，AFM28可誘導NK細胞對來自AML患者之周邊血液及骨髓之CD123陽性原發性白血病母細胞的細胞毒性反應。

【0364】**實施例10：scFv-IgAb_268消除骨髓樣本中之$CD123^+$原發性AML母細胞及MDS細胞，其中保留$CD34^+/CD123^-$區室**

【0365】**共同培養及流式細胞術分析**

在96孔微量滴定盤之RPMI完全培養基中，新鮮解凍之骨髓樣本細胞($5x10^4$個)與膚色血球層衍生之同種異體NK細胞($5x10^4$個)以1:1之細胞比率在滴定之抗體存在下三重複共同培養24小時，濃度始於1000 pM，接著五次稀釋(500 pM、100 pM、50 pM、10 pM、5 pM)。之後，以50 μL FACS緩衝液稀釋之螢光偶聯之

小鼠抗人類抗體進行胞外染色後，藉由流式細胞術評估$CD45^+$單核細胞分液中之$CD123^+$標靶細胞的消除。絕對細胞數量(活的，對CD45閘控)如圖所示。

【0366】**結果**

CD123xCD16A scFv-IgAb_268構建體特異性地誘導$CD123^+$ BMMC的消除(**圖13**)。值得注意的是，在複雜樣本中，未觀察到CD123neg旁觀細胞的溶解，包括正常造血幹細胞($CD34^+/CD123^{neg}$ HSC)。在不存在抗體之下，單獨的NK細胞不會誘導骨髓細胞溶解。

經由CD16A結合至效應細胞及經由CD123結合至標靶細胞之高特異性及親和力促進了腫瘤微環境中之腫瘤細胞及潛在標靶陽性免疫抑制性細胞(例如，$CD34^{neg}/CD33^+/CD123^+$ BM-MDSC)的有效消除，結果限制了其他旁觀細胞及正常造血幹細胞($CD34^+/CD123^{neg}$ HSC)的非特定溶解(**圖13**)。

【0367】**實施例11：如周邊血液嗜鹼性球之消除所證實，石蟹獼猴之臨床前毒理學模型顯示scFv-IgAb_268具有良好的耐受性及藥理學活性**

【0368】**方法**

【0369】十隻幼稚毛里求斯(Mauritian)石蟹獼猴藉由每週兩小時輸注之方式投劑4週(q7d x 28d)，包括2週的恢復期。將動物分成4組，如表13之摘錄。

【0370】**表13：**

群組編號	群組說明	劑量含量 (mg/kg/天)	輸注體積 (mL/kg)	各組動物	屍檢	
					4 週後	6 週後
1	載體	0	10	1 M + 1 F	1 M + 1 F	
2	低	4	10	1 M + 1 F	1 M + 1 F	
3	中	20	10	1 M + 1 F	1 M + 1 F	
4	高	100	10	2 M + 2 F	1 M + 1 F	1 M + 1 F

【0371】根據臨床觀察、體重、體溫、臨床及解剖病理學評估毒性。作為附加終點，亦包括了IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α、GM-CSF及INF-γ血清細胞介素含量之測定以及淋巴球亞群(CD45、CD3、 CD4、CD8、CD20、CD16、CD159a)之流式細胞術評估。此外，周邊血液中之嗜鹼性球及漿細胞樣樹突狀細胞(pDC)的定量被整合為藥效動力學終點(Busfield等人，2014)。採集血液以進行scFv-IgAb_268之毒物動力學評估，並使用基於MSD®平台的電化學發光免疫分析法測定抗藥抗體。對所有動物進行全面屍檢，測定器官重量，接著針對所有組織進行肉眼及顯微鏡檢查。

【0372】**結果**

在此靜脈內重複劑量範圍觀察研究中，scFv-IgAb_268未誘導全身或局部毒性。所有動物在臨床上皆良好，且在高達100 mg/kg之最大測試劑量含量下未觀察到對體重、體溫或臨床病理學的影響。

值得注意的是，發現在開始輸注後2-4小時IL-6含量的短暫非劑量依賴性升高。IL-6含量在24小時後恢復正常(**圖14**)。scFv-IgAb_268在任何劑量下對IL-2、IL-8、IFN-γ、GM-CSF及TNF-α含量不具影響。此外，在100 mg/kg時，scFv-IgAb_268在第一劑後導致絕對NK細胞計數(CD3-CD20-CD159+陽性)的短暫減少，並在第22天及第29天導致嗜中性球計數減少。

在八隻以scFv-IgAb_268處理之動物中有四隻顯示出邊緣或明顯的脾腫大。測試項目在20或100 mg/kg下誘導兩隻雌性動物之胸骨及股骨骨髓中造血細胞數量增加(輕微或顯著)以及脾臟中之髓外造血作用增加。

在第一次投予後24小時，周邊血液在所有劑量含量下觀察到絕對嗜鹼性球及pDC計數($CD123^+$)的消除，證實scFv-IgAb_268之預期藥效動力學效應(**圖15**)。

以scFv-IgAb_268處理之所有動物皆全身性地暴露。在第一劑後測定TK參數，且血清$t_{1/2}$範圍為27至78小時。半衰期可能被低估，係因在投劑間隔結束之前未完全達到β-消除期。如藉由曲線下面積(AUC)所確定的，針對類IgG分子之預期，觀察到超過劑量成比例之PK。在八隻治療之動物中有五隻被檢測出ADA陽性，其中4/5顯示出對暴露的影響。

【0373】 實施例12：標靶特異性 x CD16A抗體構建體與表現人類CD16A及石蟹獼猴CD16之細胞株的結合

【0374】 方法

【0375】 **表14：抗體構建體**

構建體	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_381	CD16A	CD16a4
scFv-IgAb_387	CD16A	CD16a3
scFv-IgAb_162	RSV	NIST RM8671

【0376】 **Flp-In CHO宿主細胞培養**

Flp-In CHO細胞(Life Technologies，R75807)，一種CHO-K1中國倉鼠卵巢細胞之衍生株，用於在補充有L-麩醯胺酸(Invitrogen，目錄編號25030-024)、HT補充劑(Thermo Fisher Scientific，目錄編號41065012)、青黴素/鏈黴素(Invitrogen，目錄編號1540-122)及100 μg/mL吉歐黴素(Thermo Fisher Scientific，目錄編號R250-01)之懸浮HyClone CDM4CHO培養基(Cytiva，目錄編號SH30557.02)中生長。藉由在標準培養基與補充有InstiGRO CHO補充劑(Solentim，目錄編號RS-1105)之Ham's F-12 (Thermo Fisher Scientific，目錄編號11500586)之培養基混合物中的有限稀釋選殖而獲得單一細胞衍生之殖株、擴展，並在具有10% DMSO

(Sigma，目錄編號D2650)之培養基中冷凍保存。培養物在2或3天後進行常規傳代培養，並在新鮮培養基中稀釋為3E+5個活細胞/mL以進行後續2天的傳代或2E+5個活細胞/mL以進行3天的傳代，在37℃、5% CO_2及120-200rpm下之搖晃瓶或試管中培養，視容器類型而定。

【0377】 穩定轉染之抗原表現細胞(cAg)的生成

在轉染前一天，將懸浮液適應之Flp-In CHO宿主細胞傳代培養於不含吉歐黴素之標準培養基中。重組CHO細胞係藉由在2mL CHO-S-SFMII培養基(Thermo Fisher Scientific，目錄編號12052-114)中轉染2E+6個細胞而生成，其中表現質體編碼重組細胞錨定抗原序列(cAgs)，其為經修飾之pcDNA5/FRT載體版本，其介導嘌黴素抗性或潮黴素抗性及Flp重組酶(pOG44，Thermo Fisher，V600520)，其係使用總共2.5μg之DNA及Transporter 5轉染試劑(DNA:PEI之比率為1:2.5(μg/μg))。將DNA及轉染試劑混合在100μL NaCl溶液(Sigma，目錄編號S8776)中(0,9%)，並在添加至細胞前培養20分鐘。作為陰性對照(假性)，以不介導抗性之對照質體轉染細胞。在4小時後，轉染之細胞以8mL之標準培養基與Ham's F-12的1:1培養基混合物稀釋。在次日開始篩選穩定轉染的細胞，其係藉由添加3.2μg/mL之嘌黴素二鹽酸鹽(Thermo Fisher Scientific，目錄編號A1113803)作為選擇抗生素並在第2天增至6.3μg/mL，或添加500μg/mL之潮黴素B (Thermo Fisher Scientific，目錄編號10687010)。每週測量兩次活細胞密度，將細胞離心並重新懸浮於含有篩選抗生素之新鮮選擇培養基中，最大密度為2-4E+5個活細胞/mL。在轉染後第10天，將嘌黴素二鹽酸鹽之濃度增至7.0μg/mL。穩定轉染的細胞池在大約2-3週後恢復生長及活力，在標準培養基中擴展並冷凍保存在含有7.5% DMSO的冷凍培養基中。為了分析抗原表現，培養物在搖晃瓶或試管中繁殖，並在2或

3天後傳代培養，且在新鮮培養基中稀釋至6E+5個活細胞/mL以進行後續2天的傳代或3E+5個活細胞/mL以進行3天的傳代，在37℃、5% CO_2及120-200rpm下培養，視容器類型而定。

【0378】 流式細胞術分析

藉由流式細胞術，分析不同抗體構建體相對於CD16表現而與轉染人類CD16A (158F)(cAg_34)、人類CD16A (158V)(cAg_35)及石蟹獼猴CD16 (cAg_36)之CHO細胞的結合，其係藉由在圓底96孔微量滴定盤中，將1-5x10^5個細胞重新懸浮於100 µL FACS緩衝液(PBS (BioWest，目錄編號：L0615-500)中，其含有2%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10500-064)及0.1%疊氮化鈉(Sigma，目錄編號：S8032_100G))。在FACS緩衝液中洗滌後，將細胞培養在不具有抗體或具有滴定之抗體(起始濃度為1000 nM)的50 µL FACS緩衝液中，接著在避光之冰上進行40-50分鐘的十一次3倍系列稀釋。在洗滌兩次後，細胞在避光之冰上以FITC偶聯之山羊抗人類IgG (H+L) (Jackson Immunologies，目錄編號：109-096-088)培養40-50分鐘。作為對照，細胞僅以抗人類CD16-FITC (殖株3G8，Biolegend，目錄編號302006)培養。在洗滌後，藉由流式細胞術測量結合，計算細胞樣本之平均螢光強度(MFI)，並使用僅以二次抗體染色之對照細胞校正背景染色。

【0379】 統計分析

藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism for Windows (v9；GraphPad Software；La Jolla California USA)將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(K_D)、平均值及標準差(SD)。

【0380】 結果

測定scFv-IgAb_381及scFv-IgAb_387與人類(hu)CD16A轉染之CHO細胞(158F及158V同種異型)以及石蟹獼猴(cy)CD16轉染之CHO細胞之表觀親和力。將表現重組huCD16A (158F) (cAg_34)、huCD16A (158V)(cAg_35)及cyCD16 (cAg_36)之CHO細胞與濃度漸增之scFv-IgAb_381及scFv-IgAb_387一起培養，並藉由流式細胞術評估相對於對照分子(scFv-IgAb_162)之結合。使用抗人類CD16A-FITC抗體殖株302006 (Biolegend)確認人類CD16A及石蟹獼猴CD16表現表現在經轉染之CHO細胞上(**圖16A**、**16B**及**16C**)。抗體構建體scFv-IgAb_387呈現出與huCD16A(158F)、huCD16A(158V)及cyCD16的濃度依賴性結合高於scFv-IgAb_381 (**圖16A**、**16B**、**16C**及**表15**)。陰性對照分子(標靶特異性 x RSV、scFv-IgAb_162)未檢測到結合，該分子包含相同抗體主鏈及標靶結構域(稱為scFv-IgAb_381及scFv-IgAb_387)，並以不相關之抗RSV結構域替代CD16A。因此，彼等結果證實，相較於scFv-IgAb_381 (含有CD16a4抗CD16A效應結構域)，scFv-IgAb_387 (含有CD16a3抗CD16A效應結構域)與人類CD16A及石蟹獼猴CD16的結合特異性更高。

【0381】 表15：scFv-IgAb_381、scFv-IgAb_387及對照抗體與CHO細胞上表現之人類CD16A (158F及158V同種異型)及石蟹獼猴CD16的平均表觀親和力(K_D)。藉由流式細胞術，測量抗體構建體與huCD16A (158F及158V)-以及cyCD16轉染之CHO細胞的結合。藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(KD)。SD，標準差；n.a.，不適用。

		$K_{D\ [nM]}$				
	ID	實驗 1	實驗 2	實驗 3	平均值	SD
cAg_34, huCD16 A (158F)	scFv-IgAb_381	22.06	29.34	27.15	26.2	3.05
	scFv-IgAb_387	16.02	28.48	19.95	21.5	5.20
	scFv-IgAb_162	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
cAg_35, huCD16 A (158V)	scFv-IgAb_381	22.02	43.3	63.72	43.0	17.03
	scFv-IgAb_387	15.83	29.09	47.5	30.8	12.99
	scFv-IgAb_162	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
cAg_36, cyCD16	scFv-IgAb_381	38.56	31.7	28.22	32.8	4.30
	scFv-IgAb_387	26.59	26.25	22.77	25.2	1.73
	scFv-IgAb_162	n.a	n.a	n.a	n.a.	n.a.

【0382】 實施例13：標靶特異性 x CD16A抗體構建體針對A2780細胞的ADCC。

【0383】 方法

【0384】 表16：抗體構建體

構建體	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb_273	CD16A	CD16a4
scFv-IgAb_274	CD16A	CD16a4
scFv-IgAb_275	CD16A	CD16a3

【0385】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補

充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0386】 A2780腫瘤細胞株之培養

A2780細胞株在供應商推薦之標準條件下，在37℃及5% CO_2之潮濕環境下培養於RPMI完全培養基(補充有10% h.i. FCS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素G鈉、100 μg/mL硫酸鏈黴素之RPMI 1640培養基)中。

【0387】 鈣黃綠素釋放細胞毒性試驗

藉由量化鈣黃綠素從鈣黃綠素標記之標靶細胞釋放至細胞培養物上清液中而評估體外由NK細胞之抗體介導的標靶細胞裂解。為此，標靶細胞在37℃下之不含FCS的RPMI 1640培養基中以10 μM鈣黃綠素AM標記30分鐘。在輕柔洗滌後，將鈣黃綠素標記細胞以1x10^5/mL之密度重新懸浮於RPMI完全培養基中。隨後，將1x10^4個標靶細胞接種於圓底96孔微量滴定盤之各孔中，且若無另外說明，則以1.25:1之效應細胞與標靶細胞(E:T)比率與富集之人類NK細胞混合。NK細胞與標靶細胞之培養在無抗體添加或在增加之抗體濃度存在下以二重複方式進行。在以200xg離心2分鐘後，微量滴定盤在37℃及5% CO_2之潮濕環境中培養4小時。在不存在抗體之情況下，在各盤上以四重複方式測定自發性鈣黃綠素釋放、最大釋放及藉由效應細胞之標靶殺傷力。藉由在不存在效應細胞及不存在抗體之情況下培養標靶細胞而測定自發性釋放。藉由在不存在效應細胞及不存在抗

體之情況下添加Triton X-100至最終濃度為1%而達到最大釋放。在培養後，在以500xg離心5分鐘後，從各孔中收穫100 µL無細胞細胞培養物上清液，並移至黑色平底96孔微量滴定盤。使用多模式盤讀儀在520 nm下測量釋放之鈣黃綠素的螢光計數。根據以下公式計算特異性細胞溶解率：[螢光(樣本) – 螢光(自發性)] / [螢光(最大) – 螢光(自發性)] x 100%，其中「螢光(自發性)」及「螢光(最大)」分別定義為不存在效應細胞及抗體之情況下的螢光以及藉由添加Triton X-100而引發的螢光。

【0388】 結果

所有三種標靶特異性 x CD16A scFv-IgAb抗體構建體以相似的最大功效針對A2780細胞誘導NK細胞依賴性溶解(**圖17**)。

【0389】 實施例14：藉由標靶特異性 x CD16A抗體構建體之NK細胞的標靶細胞依賴性活化。

【0390】 方法

【0391】 表17：抗體構建體

構建體	**效應特異性**	**效應結構域**
scFv-IgAb_273	CD16A	CD16a4
scFv-IgAb_274	CD16A	CD16a4
scFv-IgAb_275	CD16A	CD16a3

【0392】 膚色血球層中之PBMC分離及人類NK細胞之富集

藉由密度梯度離心從膚色血球層(German Red Cross，Mannheim，Germany)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169)稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Stem Cell Technologies，目錄編

號：07861)上，並在室溫下以800 x g離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後其等在RPMI 1640完全培養基(RPMI 1640培養基補充了10%熱失活FCS、2 mM L-麩醯胺酸及100 IU/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(所有組分皆購自Invitrogen))中培養過夜而不進行刺激。為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離未接觸之人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0393】 培養及流式細胞術分析

在96孔圓底微量滴定盤之RPMI 1640完全培養基中，膚色血球層衍生之NK細胞($5x10^4$個)在滴定之抗體(濃度始於660 nM，接著七次10倍系列稀釋)存在下或不含抗體之下培養24小時。之後，藉由胞外染色評估NK細胞活化標記CD137及CD69的上調，其係使用稀釋於50 μL FACS緩衝液(含有2%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10270-106)及0.1%疊氮化鈉(Roth，Karlsruhe，Germany，目錄編號：A1430.0100)之PBS (Invitrogen，目錄編號：14190-169))之抗CD16-FITC (Biolegend，目錄編號：302006)、抗CD69 PE (Biolegend，目錄編號：310906)、抗CD45 PerCP-Cy5.5 (Biolegend，目錄編號：304028)、抗CD56 PE-Cy7 (Biolegend，目錄編號：318318)、抗CD137 APC (Biolegend，目錄編號：309810)及存活力染料 (Thermo Fisher，目錄編號：65-0865-18)，隨後進行流式細胞術分析。閘控NK細胞之存活、CD56+及CD45+。表明了CD137-及CD69在NK細胞上之平均螢光強度(MFI)。藉由非線性回歸分析MFI值，其係使用GraphPad Prism for Windows (v9；GraphPad Software；La Jolla California USA)。

【0394】 **結果**

構成抗CD16ACD16a3結構域的三種標靶特異性 x CD16A scFv-IgAb構建體顯示在不存在標靶細胞時上調NK細胞之活化標記CD69及CD137的傾向最低。在最高測試濃度660 nM時，scFv-IgAb_275似乎誘導最低的標靶非依賴性NK細胞活化，其次依序為scFv-IgAb_274及scFv-IgAb_273 (**圖18**)。

【0395】 **實施例15：CD123xCD16A ICE與FcRn、CD64、CD16-2及CD32之結合**

【0396】 **方法**

【0397】 **重組抗原之生物素化**

根據製造商之說明，使用BirA生物素連接酶(生物素-蛋白連接酶套組，GeneCopoeia)對融合至AviTag之重組抗原進行定點生物素化反應。反應在BioRad熱循環儀T100中之20℃下進行1小時，接著使用A-Lyzer迷你透析單元在4℃下針對10 mM磷酸鈉緩衝液(pH 7.4，不含 K+)進行緩衝液交換。在4℃下進行三次透析，分別為1.5小時、2.5小時及過夜。針對生物素化蛋白之定量，根據製造商手冊中之說明，使用Pierce生物素定量套組。

【0398】 **抗體結合至FcRn及Fcγ受體之交互作用分析**

使用配備有感測晶片CAP (Biotin CAPture Kit，GE Healthcare)之Biacore T200儀器(GE Healthcare)，藉由在37℃下測量穩態結合含量而確定scFv-IgAb_268及對照IgAb_332與人類、石蟹獼猴及鼠科新生仔Fc受體(FcRn)、人類FcγRI (CD64)、FcγRIIA (CD32A)、FcγRIIB (CD32B)、FcγRIIC (CD32C)、石蟹獼猴FcγRI (CD64)、FcγRIIA (CD32A)及FcγRIIB/C (CD32B/C)，以及鼠科FcγRI (CD64)、FcγRIIB (CD32)及FcγRIV (CD16-2)的結合親和力。根據製造商之說明，感測晶片

在第一次測量前以HBS-P+運行緩衝液預先平衡12小時，並使用BIAnormalization溶液(70% w/w甘油)將感測器歸一化。

在pH 6.0之PBS/0.05% Tween 20中進行FcRn結合的交互作用分析；分析物及配體在相同的緩衝液中稀釋。在增加注射用稀釋抗體之濃度(24.7 nM至6000 nM)前，生物素化FcRn係經捕獲至密度為大約10至20 RU (FC2及FC4)，其係使用多循環動力學模式(FC1-FC4)，以40 μL/min之流速進行180秒，隨後解離200秒。以FC1及FC3中之無配體表面用作反應訊號(FC2-1、FC4-3)的參考。CD64、CD32及鼠科CD16-2結合之交互作用分析係於HBS-P+緩衝液中進行，且分析物及配體在相同緩衝液中稀釋。在增加注射用抗體之濃度(24.7 nM至6000 nM)前，生物素化Fcγ受體係經捕獲至密度為大約15至30 RU (FC2、FC3及FC4)，其係使用單循環動力學模式(FC1-FC4)，以40 μL/min之流速進行100秒，隨後解離90秒。以FC1之零濃度循環及無配體表面作為反應訊號(FC2-1、FC3-1及FC4-1)的參考。感測晶片表面在每次測量前後分別使用生物素捕獲試劑(Biotin CAPture Kit，GE Healthcare)及6 M鹽酸胍、0.25 M NaOH進行製備及再生。

藉由使用Biacore T200評估軟體(v3.1)之穩態親和力模式擬合數據，以確定結合親和力。

【0399】結果

藉由SPR交互作用分析，在生理學相關條件(pH 6.0，37℃)下分析scFv-IgAb_268與重組人類、石蟹獼猴及鼠科新生仔Fc受體(FcRn)的交互作用。由於Fc與FcRn交互作用的親和力通常較低，因此結合親和力源自穩態親和力分析。scFv-IgAb_268呈現出與人類及石蟹獼猴FcRn的結合，其中平衡解離常數(K_D)分別為

364 nM及238 nM。scFv-IgAb_268與鼠科FcRn所計算出的結合親和力發現高出3至5倍(K_D 72nM)(**圖19**)。

【0400】 抗體結合至CD62、CD16-2及CD32之交互作用分析

【0401】 結果

藉由SPR交互作用分析，在37℃下分析scFv-IgAb_268與重組人類Fcγ受體CD64、CD32A、CD32B及CD32C以及其等之石蟹獼猴及鼠科同源物的交互作用。藉由使用抗CD19人類IgG1 Fc強化型抗體，顯示出所有受體的功能性。由穩態親和力分析計算出平衡解離常數(K_D)。

未檢測到scFv-IgAb_268與人類、石蟹獼猴及小鼠CD64以及小鼠CD16-2的交互作用(**圖20**)。類似地，未觀察到scFv-IgAb_268與人類CD32A、CD32B及CD32C、石蟹獼猴CD32A及CD32B/C或鼠科CD32B的結合(**圖21**)。反之，觀察到對照抗體MOR208 (抗CD19人類IgG1 Fc強化型)與人類及鼠科CD64、CD32變體，以及鼠科CD16-2的強結合。對照抗體與CD32變體之表觀親和力為介於223 nM (人類CD32A)與1.75 μM (小鼠CD32B)之間。然而，不可能評估CD64與鼠科CD16-2結合的K_D，係因交互作用非常強且Fc強化型抗體的解離率低(超出儀器規格)。彼等數據顯示scFv-IgAb_268中Fc受體交互作用的失活。

【0402】 實施例16：藉由scFv-IgAb_268誘導CD123表現含量非依賴性溶解

【0403】 方法

【0404】 腫瘤標靶細胞在37℃之RPMI培養基中以10 mM鈣黃綠素AM (Life Technologies，C3100MP)標記30分鐘，洗滌，並在增加之抗體濃度(始於5至15 μg/ml之間)存在下，將總體積200 μL之1×10^4個標靶細胞與效應細胞(以2:1之效應細胞:標靶細胞(E:T)比率)一起接種於96孔微量滴定盤之各孔中。若無另外說

明，則在37℃之加濕5% CO_2氣氛中培養4小時後，藉由盤讀儀(Victor 3或EnSight，Perkin Elmer，Turku，Finland)在520 nm下測量釋放置上清液中之鈣黃綠素的螢光(F)。

細胞溶解計算如下：

[F(樣本)−F(自發性)]/[F(最大)−F(自發性)] × 100%。使用GraphPad Prism (v6及v7；GraphPad Software，La Jolla California USA)繪製特異性標靶細胞溶解(%)之平均值及標準差(SD)。

在螢光活化之細胞分選(FACS)緩衝液(PBS，含有2%熱失活FCS及0.1%疊氮化鈉)中，將0.2-1 × 10^6個細胞之等分試樣與100 µl之抗體構建體一起培養。使用以下抗體：抗CD64 PE-Cy7單株抗體(mAb)殖株10.1；抗CD32 FITC mAb殖株FUN-2及可修復存活力染料eFluor 780 (ThermoFisher，65-0865-14)。使用BD FACSCelesta細胞分析儀(Becton Dickinson，Franklin Lakes，NJ，USA)進行分析。使用FlowJo軟體(FlowJo LLC，Ashland，OR，USA)分析數據。

【0405】 結果

在4小時鈣黃綠素釋放試驗中，scFv-IgAb_268在同種異體NK細胞存在下誘導CD123+標靶細胞之濃度依賴性溶解(**圖22A**)。細胞溶解具有特異性，係因非標靶性RSV/CD16A接合劑(scFv-IgAb_239)不會誘導標靶細胞ADCC。相較於Fc強化型抗CD123 IgG對照抗體(IgAb_338)，expression of CD64 (FCGR1；高親和力IgG受體)在OCI-AML3及SKM-1細胞上的表現並未消除scFv-IgAb_268的ADCC功能性(**圖22A、B**)。

【0406】 實施例17：scFv-IgAb_268介導之白血病幹細胞的ADCC

【0407】 方法

【0408】針對白血病幹細胞(LSC)溶解之分析，進行ADCC試驗，作為大規模ADCC試驗(1.5 x 10^6個標靶細胞/條件)，以1:1之E:T比率進行單一樣本試驗，包括條件對照、0 pM及100 pM scFv-IgAb_268。在24小時後，細胞以人類FcR阻斷試劑(Miltenyi Biotec)進行阻斷，並以商業上可得的抗體[抗人類CD45；抗人類CD34；抗人類CD38；抗人類CD117；抗人類CD123]進行染色。使用SYTOX Blue (Thermo Fisher Scientific)排除死細胞。藉由對CD45+/CD34+/CD38-/CD117+進行閘控並包括以CD123作為標靶細胞消除的對照而鑑別LSC。使用BD FACSCelesta細胞分析儀(Becton Dickinson，Franklin Lakes，NJ，USA)進行分析。使用FlowJo軟體(FlowJo LLC，Ashland，OR，USA)分析數據。

針對來自AML樣本之離體處理之CD34+造血細胞的集落形成試驗，以1:1之E:T比率混合的同種異體NK及原代CD34+細胞以及未經處理之不含NK細胞的CD34+細胞以不同濃度(0/10/100/1000 pM)的scFv-IgAb_268處理並培養24小時。在24小時後，將細胞與半固體「MethoCult H4435強化型」培養基(STEMCELL Technologies)混合，並多重複分盤。在培養7-14天後，人工計數菌落。

【0409】**結果**

以scFv-IgAb_268 + 同種異體NK細胞離體處理來自AML患者之人類原發性骨髓(BM)樣本導致在24小時ADCC試驗中CD123+ LSC的有效溶解(**圖23A**)。由於scFv-IgAb_268誘導及NK細胞介導之AML及MDS患者樣本中骨髓衍生之母細胞及LSC的消除，惡性細胞集落的生長顯著減少(**圖23B**)。

【0410】**實施例18：標靶特異性 x CD16A構建體與原代人類NK細胞在存在或不存在10 mg/mL多株人類IgG下的結合**

本研究之目的在於評估標靶特異性scFv-IgAb構建體在存在及不存在生理濃度之多株人類IgG之下與原代人類NK細胞上內源性地表現之CD16A的結合。scFv-IgAb構建體1證實與原代人類NK細胞的濃度依賴性結合，其中表觀K_D值為4.3 nM。重要的是，在生理條件下(在10 mg/mL多株人類IgG存在下)，scFv-IgAb構建體1保留了與CD16A的高親和力交互作用，僅呈現出親和力的稍微下降(K_D損失5.3倍)。

【0411】 方法

【0412】 表18：抗體構建體

構建體	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb構建體1	CD16A	CD16a3
scFv-IgAb構建體2	CD16A	CD16a3
scFv-IgAb構建體3	RSV	NIST RM8671
標靶特異性IgAb	IgG1	Fc

【0413】 抗體之生物素化

使用EZ-Link™ NHS-PEG4-生物素套組(Thermo Scientific，目錄編號：A39259)在1x PBS緩衝液(pH 7.4)(BioWest，目錄編號：L0615-500)中將抗體化學生物素化。在生物素化前後，使用Zeba™旋轉脫鹽管柱(Thermo Scientific，目錄編號：89892)將抗體重新緩衝。使用紫外光譜法量化生物素化抗體的濃度。藉由還原性SDS-PAGE (Bio-Rad，目錄編號：4561086)及還原性WB (hFc檢測)分析生物素化蛋白，並藉由ELISA評估有及無預先處理鏈親合素微珠(Fisher Scientific，目錄編號：11206D)之生物素化的完成度。

【0414】 膚色血球層中之人類PBMC的分離

藉由密度梯度離心從膚色血球層(Transfusion department，University Hospital Pilsen，Czech Republic)中分離PBMC。膚色血球層樣本以二至三倍體積之PBS稀釋，鋪在Lymphoprep墊(Scintila，目錄編號：07811)上，並在室溫下以800xg離心25分鐘而不停止。收集位於界面的PBMC並以PBS洗滌3次，之後在37℃及5% CO_2之潮濕環境中，其等在補充有10%熱失活FCS (Invitrogen，目錄編號：10500-064)、2 mM L-麩醯胺酸(Invitrogen，目錄編號：25030-024)、100 U/mL青黴素G鈉及100 μg/mL硫酸鏈黴素(BioWest，目錄編號：L0022-100)的RPMI 1640培養基(Life Technologies，目錄編號：21875-034)中培養過夜而不進行刺激。

【0415】 PBMC中之人類NK細胞的富集

為了富集NK細胞，從過夜培養物中收穫PBMC，並根據製造商之說明，使用EasySep™人類NK細胞富集套組(Stem Cell Technologies，目錄編號：17055)以免疫磁性分離人類NK細胞及Big Easy EasySep™ Magnet (Stem Cell Technologies，目錄編號：18001)，以進行一輪陰性篩選。

【0416】 分離之NK細胞的冷凍

分離的NK細胞在4℃下以400xg離心5分鐘。細胞沉澱物以1x10^7個細胞/mL之密度重新懸浮於冷凍培養基(90% FCS加上10% DMSO (Sigma，目錄編號：D2650))中。細胞在-80℃下冷凍過夜，接著移至液態氮中長期儲存。

【0417】 流式細胞術

將冷凍的NK細胞解凍，並以台盼藍(Sigma-Aldrich，目錄編號：T8154)測定存活力。細胞在4℃下以400xg離心5分鐘。細胞沉澱物以2x10^6個細胞/mL重新懸浮於FACS緩衝液(含有2% h.i. FCS (Invitrogen，目錄編號：10500-064)及0.1%疊氮化鈉(Sigma，目錄編號：S8032)之PBS (Invitrogen，目錄編號：392-0434))中。

將100 μL/孔之細胞懸浮液移至U形96孔盤中，細胞在4℃下以400xg離心5分鐘，並重新懸浮於50 μL/孔之稀釋抗體構建體中。針對人類多株IgG之試驗，添加50 μL/孔之稀釋Cutaquig (Octapharma，目錄編號：K939D8143)或FACS緩衝液。在37℃下培養40-50分鐘後，細胞以冰冷FACS緩衝液洗滌3次。將細胞沉澱物重新懸浮於25 μL之25倍稀釋FITC偶聯之二次抗體(Jackson Immuno Research，目錄編號：109-096-088)或100倍稀釋鏈親合素-FITC (Fisher Scientific，目錄編號：11-4317-87)以及25 μL 500倍稀釋存活力染料(Thermo Fisher，目錄編號：65-0865-14)中，並在避光之冰上培養40-50分鐘。在最終培養步驟後，細胞以冰冷FACS緩衝液洗滌2次，並將細胞沉澱物重新懸浮於50 μL FACS緩衝液中。藉由流式細胞術分析>1x10^{4}個活細胞的螢光強度，並測定每一樣本的中值螢光強度(MFI)。

【0418】 統計分析

藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism for Windows (v9；GraphPad Software；La Jolla California USA)將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(K_D)、平均值及標準差(SD)。

【0419】 結果

藉由流式細胞術研究ScFv-IgAb構建體1與原代人類NK細胞的結合。為了研究生理學上CD16A配體對抗體結合的影響，在存在或不存在10 mg/mL多株人類IgG之下於人類NK細胞上滴定生物素化抗體(**圖24**)。在四個獨立實驗中之抗體結合分析證實scFv-IgAb構建體1與NK細胞的高親和力結合，其中平均表觀K_D值分別為4.3 nM (含有IgG)(範圍：3.7 nM - 5.4 nM)及23.1 nM (含有IgG)(範圍：14.3 nM - 36.4 nM)，導致在添加多株IgG時親和力平均損失5.3倍(**表19**)。3G8，一種鼠科IgG抗人類CD16，顯示在不存在多株IgG之下NK細胞結合的平均表觀親和

力(K_D)為0.3 nM，其在IgG存在下實質降低185倍。包含野生型Fc之IgG1抗體(標靶特異性IgAb)在不存在多株IgG之下亦檢測到與NK細胞的弱結合。在此情況下，在抗體培養期間的10 mg/mL競爭性IgG完全消除抗體結合。

【0420】 表19：scFv-IgAb構建體1及對照抗體在存在或不存在多株人類IgG之下對NK細胞的平均表觀親和力(K_D)。藉由流式細胞術測量在存在或不存在10 mg/mL多株人類IgG之下抗體構建體與富集之人類NK細胞的結合。藉由繪製MFI值並使用GraphPad Prism將單點結合之非線性回歸模型擬合至雙曲線劑量反應曲線而計算抗體結合之平衡解離常數(K_D)。SD，標準差；n，實驗編號；n.a.，不適用；n.b.，不結合。

抗體構建體	不含 IgG			含有 10 mg/ml 多株人類 IgG			IgG 誘導的 K_D 倍數損失
	K_D [nM]			K_D [nM]			
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	
scFv-IgAb 構建體 1	4.3	0.7	4	23.1	8.2	4	5.3
scFv-IgAb 構建體 2	3.8	0.9	4	19.9	9.5	4	5.0
scFv-IgAb 構建體 3	n.b.	n.b.	4	n.b.	n.b.	4	n.a.
標靶特異性 IgAb	n.a.	n.a.	4	n.b.	n.b.	4	n.a.
抗 CD16 (3G8)	0.3	0.07	4	54.6	46.3	4	185

【0421】 實施例19：標靶特異性 x CD16A scFv-IgAb_構建體1與重組CD16A之高親和力交互作用

在ELISA中評估標靶特異性 x CD16A scFv-IgAb構建體1與重組人類CD16A之結合。

【0422】 方法

【0423】 表20：抗體構建體

構建體	效應特異性	效應結構域
scFv-IgAb 構建體 1	CD16A	CD16a3

scFv-IgAb 構建體 2	CD16A	CD16a3
scFv-IgAb 構建體 3	RSV	NIST RM8671
標靶特異性 IgAb	IgG1	Fc

【0424】 ELISA試驗

96孔ELISA培養盤(F96 Maxisorp Immuno Plate, Nunc，目錄編號：442404)在4℃下以溶於DPBS (Gibco，14190)之50 µL/孔之10 µg/mL人類CD16A-mFc (158V)或人類CD16A-mFc (158F)(K. Ellwanger等人(2019) mAbs，11:5, 899-918)塗佈過夜。在培養過夜後，培養盤以1xPBS/0.1%Tween20 (Sigma，P9416-100ML)洗滌三次，並在室溫之輕度攪動下以Candor阻斷(Candor，目錄編號：110125)溶液阻斷2小時。培養盤再次以PBST洗滌三次，隨後培養於溶於LowCross緩衝液(Candor，目錄編號：100125)之系列稀釋之scFv-IgAb構建體1 (標靶特異性 x CD16A)或對照抗體(scFv-IgAb構建體2 (RSV(NIST) x CD16A、scFv-IgAb構建體3 (標靶特異性 x RSV(NIST)、標靶特異性IgAb (標靶特異性 x Farletuzumab)及對照小鼠IgG1抗人類CD16 (殖株3G8，Biolegend，目錄編號：302050))。在室溫之輕度攪動下培養1小時後，培養盤以PBST洗滌五次。培養盤在室溫之輕度攪動下以個別的二次抗體培養1小時。抗人類Fab-HRP (Jackson Immuno，目錄編號：109-035-097)及抗小鼠HRP (Jackson Immuno，目錄編號：115-035-071)以溶於LowCross緩衝液之適當濃度施加。在以二次抗體培養後，培養盤以PBST洗滌五次及PBS洗滌一次。添加顯色受質(TMB:TMBB之1:1混合物，SeraCare目錄編號：5120-0048及5120-0037)，在充分顯色後，藉由添加等體積之0.5 M H_2SO_4而終止反應。在ELISA培養盤讀儀(Sunrise Absorbance Reader 901000833，Schoeller

Instruments)中測量450 nm處之吸光度。藉由減去個別二次抗體之背景值而校正吸光值，並使用GraphPad Prism (版本9.3.1. GraphPad Software，La Jolla California USA)擬合單點結合函數(雙曲線)。K_D為需要達到半最大結合之配體濃度。

【0425】結果

ScFv-IgAb構建體1 (標靶特異性/CD16A)及scFv-IgAb構建體2 (RSV(NIST)xCD16A)具有相同的CD16A結合結構域(CD16a3)，並顯示與人類CD16A (158F及158V同種異型)有相同的濃度依賴性結合。scFv-IgAb構建體1之表觀K_D分別為0.09 nM (CD16A 158V)及0.04 nM (CD16A 158F)。相較於scFv-IgAb構建體1 (表觀K_D為3.53 nM)，標靶特異性IgAb顯示與人類CD16A 158V的結合較弱，且幾乎檢測不到與人類CD16A 158F的結合。scFv-IgAb構建體3在較高濃度下顯示與CD16A (同種異型)有非特異性結合(**圖25A及25B以及表21及22**)。

【0426】表21：如ELISA測定之scFv-IgAb_構建體1及對照抗體對重組人類CD16A 158V之平均表觀親和力(K_D)

抗原	CD16A 158V (sAg_149)		
構建體	K_D (nM)		
	平均值	SD	n
scFv-IgAb構建體1	0.09	0.04	3
scFv-IgAb構建體2	0.12	0.06	3
scFv-IgAb構建體3	n.a.	n.a.	3
標靶特異性IgAb	3.53	1.40	3
抗CD16 (3G8)	0.11	0.09	3

n.a.，不適用

【0427】表22：如ELISA測定之scFv-IgAb_構建體1及對照抗體對重組人類CD16A 158F之平均表觀親和力(K_D)

抗原	CD16A 158F (sAg_107)		
構建體	K_D (nM)		
	平均值	SD	n

scFv-IgAb構建體1	0.04	0.02	3
scFv-IgAb構建體2	0.06	0.06	3
scFv-IgAb構建體3	n.a.	n.a.	3
標靶特異性IgAb	n.a.	n.a.	3
抗CD16 (3G8)	0.02	0.01	3

n.a.，不適用

【符號說明】無

【生物材料寄存】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="20230424-SWK0025TW-中文序列表AFF17602PCT-2.xml" softwareName="WIPO
Sequence" softwareVersion="2.1.1" productionDate="2023-04-24">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111142085</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-11-03</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>SWK0025 (AFF17602PCT-2)</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>EP21206329.1</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-11-03</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">安富美德有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Affimed GmbH</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">雙特異性CD16A結合劑</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>179</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <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="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYYMQ</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <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="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IINPSGGVTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSAYYYDFADY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <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="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGNNIGSKSVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <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="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QDKKRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <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="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>QVWDDYIVL</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="q13">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH 結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL 結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體 scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPG
ASVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY
CARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>482</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q19">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q20">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
NYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYW
GQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKK
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV
SCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGS
AYYYDFADYWGQGTLVTVSS</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="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AIEPRYGSTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSAYYYDFADY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGHNIGSKNVH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QDNKRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QVWDNYNVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <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="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體 VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPG
ASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY
CARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>482</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYW
GQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNK
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV
SCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGS
AYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <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="q41">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMK</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="q43">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DIIPSNGATFYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <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="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q46">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SHLLRASWFAY</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="q47">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q48">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNTGNQKNYLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <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="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QNDYSYPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <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="q53">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="29">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>251</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q57">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q58">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDFVM
TQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSL
QAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="30">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>499</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q59">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q60">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGGSGGSDFVMTQSPDSLAVSLG
ERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQN
DYSYPYTFGGGTKLEIKGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHG
KSLEWMGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGG
SGGSDFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <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="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
```

```
 <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="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIIPSNGATFYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <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="q65">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SHLLRASWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q67">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSGNQKNYLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="35">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <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="q71">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QNDYSYPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <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="q73">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="38">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>251</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDFVM
TQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL
QAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>499</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q79">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGGSGGSDFVMTQSPDSLAVSLG
ERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQN
DYSYPYTFGQGTKLEIKGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPG
QGLEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSGG
SGGSDFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <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="q85">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSGGSGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q88">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGSGGSGGSGGSGGSGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGSGGSGGSGGSGGSGGSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <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="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <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="q93">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q97">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>254</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..254</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q344">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MWQLLLPTALLLLVSAGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFH
NESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYL
QNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLFGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVD
TGLYFSVKTNIRSSTRDWKDHKFKWRKDPQDK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="51">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>254</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..254</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q345">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>石蟹獮猴</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MWQLLLPTALLLLVSAGMRAEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDRVTLKCQGAYSPEDNSTRWFH
NESLISSQTSSYFIAAARVNNSGEYRCQTSLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEESIHLRCHSWKNTLLHKVTYL
QNGKGRKYFHQNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLIGSKNVSSETVNITITQDLAVSSISSFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVD
TGLYFSMKKSIPSSTRDWEDHKFKWSKDPQDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q346">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MWQLLLPTALLLLVSAGMRTEDLPKAVVFLEPQWYSVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFH
NESLISSQASSYFIDAATVNDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYL
QNGKDRKYFHHNSDFHIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFSPPGYQVSFCLVMVLLFAVD
TGLYFSVKTNI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <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="q347">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q348">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <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="q349">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <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="q350">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ERKCCVECPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <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="q351">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELKTPLDTTHTCPRCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <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="q352">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELKTPLGDTTHTCPRCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <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="q353">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPSCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q354">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q355">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q356">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q357">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q358">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q359">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <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="q360">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q361">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q362">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q363">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q364">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q365">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q366">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q367">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q368">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q369">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q370">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q371">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q372">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q373">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q374">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q375">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q376">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q377">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q378">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q379">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q380">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q381">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q382">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q383">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q384">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q385">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q386">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q387">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q388">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLYCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q389">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q390">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q391">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q392">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial heavy chain constant
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工重鏈恆定結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q393">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q394">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
```

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q395">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q396">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q397">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q398">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q399">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q400">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="86">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q401">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q402">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q403">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q404">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q405">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q406">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q407">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q408">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="90">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q409">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q410">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWARQMPGKGLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYYCARSHLLRASWFAYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q411">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q412">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKPLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q413">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q414">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQ
KFKGKATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPSSVSVAPGQTATISCGGHNIGSKNVHWYQQRPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFSG
```

SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQVWDNYSVLFGGGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGE
SLKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIEPMYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q415">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q416">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <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="q417">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q418">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

```
  <INSDSeq_sequence>SYVMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <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="q419">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q420">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YINPYNDGTKYNEKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="96">
<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="q421">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q422">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTYYYGTRVFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
<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="q423">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q424">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSKSLQNVNGNTYLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <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="q425">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q426">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RMSNLNS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <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="q427">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q428">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MQHLEYPIT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q429">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q430">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1 結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNE
KFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="101">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q431">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q432">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSG
VPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>251</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q433">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q434">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNE
KFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDIV
MTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSL
EPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>499</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q435">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..499</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q436">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNE
KFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGSGGSDIVMTQSPATLSLSP
GERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQ
HLEYPITFGAGTKLEIKGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPG
KGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSG
GSGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTE
FTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <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="q437">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q438">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYNMH</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="q439">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q440">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AIYPGNGDTSYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <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="q441">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q442">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STYYGGDWYFNV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <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="q443">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q444">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASSSVSYIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <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="q445">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q446">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ATSNLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q447">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q448">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWTSNPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q449">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q450">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q451">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q452">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFS
GSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>245</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..245</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q453">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..245</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q454">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGGSGGSGGSGGSGGSQIV
LSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAA
```

TYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>487</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..487</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q455">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..487</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q456">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGGSQIVLSQSPAILSASP
GEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPP
TFGGGTKLEIKGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI

GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAGGSGGSQ
IVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAED
AATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<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="q457">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q458">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TYTIH</INSDSeq_sequence>

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <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="q459">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q460">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YINPSSGYSDYNQNFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q461">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q462">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RADYGNYEYTWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <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="q463">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q464">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQNVGTNVA</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="q465">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q466">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRYS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <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="q467">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q468">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYHTYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q469">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q470">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQRPGHDLEWIGYINPSSGYSDYNQ
NFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <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="q471">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q472">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPKFMSTSVGDRVTVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYHTYPLTFGGGTKLEIN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="122">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>248</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..248</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q473">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..248</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q474">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQRPGHDLEWIGYINPSSGYSDYNQ
NFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSD
IVMTQSPKFMSTSVGDRVTVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSE
DLAEYFCQQYHTYPLTFGGGTKLEIN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="123">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>493</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..493</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q475">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..493</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q476">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQRPGHDLEWIGYINPSSGYSDYNQ
NFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSSGGSGGSDIVMTQSPKFMST
SVGDRVTVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYHT
YPLTFGGGTKLEINGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQRPGHDL
EWIGYINPSSGYSDYNQNFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSSGG
SGGSDIVMTQSPKFMSTSVGDRVTVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS
NVQSEDLAEYFCQQYHTYPLTFGGGTKLEIN</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="q477">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q478">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSYYWS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <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="q479">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q480">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIYYSGSTNYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
 <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="q481">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q482">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NPISIPAFDI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <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="q483">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q484">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1 序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGNNIGSKSVH</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="q485">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q486">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YDSDRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <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="q487">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q488">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QVWDTSSDHVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <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="q489">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q490">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPISIPAFDIWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <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="q491">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q492">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTSSDHVLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q493">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q494">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPISIPAFDIWGQGTMVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQPVL
TQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAD
YYCQVWDTSSDHVLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>489</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..489</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q495">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..489</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q496">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPISIPAFDIWGQGTMVTVSSGGSGGSQPVLTQPPSVSVAPGK
TARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTSSDH
VLFGGGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGL
EWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPISIPAFDIWGQGTMVTVSSGGSGGSQ
```

PVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD
EADYYCQVWDTSSDHVLFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q497">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q498">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSSG</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q499">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q500">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>248</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..248</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>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..248</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q502">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPG
ASVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY
CARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="137">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>483</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..483</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q503">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..483</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q504">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
NYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYW
GQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKK
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV
SCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGS
AYYYDFADYWGQGTLVTVSSG</INSDSeq_sequence>

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <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="q505">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q506">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYYMQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
```

```
 <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="q507">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q508">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPSGGVTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <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="q509">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q510">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSAYYYDFADY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <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="q511">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q512">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGNNIGSKSVH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="142">
   <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="q513">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q514">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QDKKRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <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="q515">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q516">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QVWDDYIVL</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="q517">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q518">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="145">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q519">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q520">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q521">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q522">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPG
ASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY
CARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>481</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q523">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q524">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYDFADYW
GQGTLVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNK
RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV
SCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGS
AYYYDFADYWGQGTLVTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <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="q525">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q526">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <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="q527">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q528">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AIEPRYGSTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <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="q529">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q530">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSAYYYDFADY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="151">
   <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="q531">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q532">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGHNIGSKNVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <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="q533">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q534">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QDNKRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <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="q535">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q536">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 santibody CDR-L3
sequenceequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3 序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QVWDNYNVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>725</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q537">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q538">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q539">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q540">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="156">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>725</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q541">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q542">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q543">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q544">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="158">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>725</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q545">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..725</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q546">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q547">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q548">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="160">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>724</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..724</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q549">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..724</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q550">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS
VKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPTYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGSAYYYDFADYWGQGTLVTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q551">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q552">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="162">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q553">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q554">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy
chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFSGS
NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS
```

VKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q555">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q556">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF

YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>702</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..702</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q557">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..702</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q558">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>artificial antibody construct heavy chain</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSQVTL
RESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYNPSLKDRLTISKDTSKNQVVLKV
TNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSAS
SRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q559">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q560">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>artificial antibody construct light
chain</INSDQualifier_value>

```
      <NonEnglishQualifier_value>人工抗體構建體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
 <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="q561">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q562">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H1 sequence</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H1 序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TAGMSVG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <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="q563">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q564">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-H2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DIWWDDKKHYNPSLKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <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="q565">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q566">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>antibody CDR-H3 sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-H3序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DMIFNFYFDV</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
 <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="q567">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q568">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L1 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L1序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSRVGYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
```

```
 <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="q569">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q570">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L2 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L2序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DTSKLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
 <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="q571">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q572">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>antibody CDR-L3 sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>抗體CDR-L3序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FQGSGYPFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
 <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="q573">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q574">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VH domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VH結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYN
PSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="173">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q575">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q576">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody VL domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體VL結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="174">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>244</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..244</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q577">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..244</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q578">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scFv</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scFv</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYN
PSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDIQM
TQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT
YYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="175">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>485</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..485</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q579">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..485</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q580">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>antibody scDb</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體scDb</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYN
PSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSGGSGGSDIQMTQSPSTLSASVG
DRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFT
FGGGTKVEIKGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSQVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEW
LADIWWDDKKHYNPSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSGGSGGSDIQ
MTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA
TYYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q581">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q582">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>scFv-IgAb_238_HC</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYN
PSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGHNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYQDNKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDNYNVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSEVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGAIEPRYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="177">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q583">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q584">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>scFv-IgAb_238_LC</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="178">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q585">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q586">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>scFv-IgAb_239_HC</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYN
PSLKDRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYQDKKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDDYIVLFGCGTKLTVLGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSEVQLVQSGAEVKKPGA
SVKVSCKASGYTFTNYYMQWVRQAPGQCLEWMGIINPSGGVTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
ARGSAYYYDFADYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q587">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>scFv-IgAb_239_LC</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q588">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種雙特異性抗體構建體，其包含(a)第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A’)，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，其中該第一結合結構域包含：(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3；以及(ii)如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區；以及(b)第二結合結構域(B)，其能特異性地結合至第二標靶(B’)，該標靶為標靶細胞表面上之抗原。

【請求項2】 如請求項1之抗體構建體，其中該第一結合結構域(A)包含如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO:135所示之VL區以及如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區。

【請求項3】 如請求項1或2之抗體構建體，其中該第一結合結構域(A)為可變結構域(Fv)、單鏈Fv (scFv)、Fab、單鏈雙抗體(scDb)、雙抗體(Db)或雙Fab，較佳為scFv。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之抗體構建體，其中該第二標靶(B’)係選自於由CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD52、CD70、CD74、CD79b、CD123、CLL1、BCMA、FCRH5、EGFR、EGFRvIII、HER2及GD2組成之群組。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之抗體構建體，其中該第二標靶(B’)係選自於由CD19、CD20、CD30、CD33及CD123組成之群組。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項之抗體構建體，其中該第二標靶(B’)為CD123。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之抗體構建體，其中該第二結合結構域(B)包含抗體之VH及VL結構域。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項之抗體構建體，其中該第二結合結構域(B)為可變結構域(Fv)、單鏈Fv (scFv)、Fab、單鏈雙抗體(scDb)、雙抗體(Db)或雙Fab，較佳為雙Fab。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項之抗體構建體，其中該抗體構建體同時結合至標靶細胞及免疫效應細胞。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項之抗體構建體，其中該第一結合結構域結合至CD16A上之表位，CD16A為生理Fcγ受體結合結構域之C端，該表位較佳為包含SEQ ID NO: 50之Y158。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之抗體構建體，其更包含第三結構域(C)，其包含半衰期延長結構域。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項之抗體構建體，其中該半衰期延長結構域包含CH2結構域，其中該Fcγ受體結合結構域係靜默。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項之抗體構建體，其中該半衰期延長結構域包含CH3結構域。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之抗體構建體，其中該抗體構建體包含至少一個鉸鏈結構域及以胺基至羧基順序融合至CH2結構域的CH3結構域，其順序為鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之抗體構建體，其中該抗體構建體包含至少兩個鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之抗體構建體，其中該第一結合結構域(A)融合至CH3結構域之C端且該第二結合結構域(B)融合至鉸鏈區之N端。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之抗體構建體，其中該抗體構建體之第一結合結構域(A)為單價且第二結合結構域(B)為單價。

【請求項18】 如請求項1至16中任一項之抗體構建體，其中該抗體構建體之該第一結合結構域(A)為二價且該第二結合結構域(B)為二價。

【請求項19】 如請求項1至16或18中任一項之抗體構建體，其中(a) 該第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，包含(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 4所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6所示之CDR-L3，以及(ii) 如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 該第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞表面上之抗原CD123，包含(i) VL區，其包含如SEQ ID NO: 24所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 25所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 26所示之CDR-L3，以及(ii) VH區，其包含如SEQ ID NO: 21所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 22所示之CDR-H2及如SEQ ID NO: 23所示之CDR-H3，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 該第三結合結構域包含兩個鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中該第一結合結構域(A)融合至該第三結構域之CH3結構域的C端且該第二結合結構域(B)融合至該第三結構域之鉸鏈區的N端。

【請求項20】 如請求項1至16或18中任一項之抗體構建體，其中(a) 該第一結合結構域(A)，其能特異性地結合至第一標靶(A')，該標靶為免疫效應細胞表面上之CD16A，包含(i) 如SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 135所示之VL區，以及(ii) 如SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 134所示之VH區，其中該第一結合結構域為scFv；(b) 該第二結合結構域，其能特異性地結合至第二標靶(B')，該標靶為標靶細胞

表面上之CD123，包含：(i) 如SEQ ID NO: 28所示之VL區，以及(ii)如SEQ ID NO: 27所示之VH區，其中該第二結合結構域為Fab；以及(c) 該第三結合結構域包含該鉸鏈結構域 – CH2結構域 – CH3結構域元件之二者，較佳為如SEQ ID NO: 53及67所示；其中該第一結合結構域(A)係融合至該第三結構域之CH3結構域的C端且該第二結合結構域(B)係融合至該第三結構域之鉸鏈區的N端。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項之抗體構建體，其具有選自於由SEQ ID NO: 86至87及88至89所組成群組之胺基酸序列，其中較佳為SEQ ID NO: 88至89。

【請求項22】 如請求項1至21中任一項之抗體構建體，其中相較於具有選自於由SEQ ID NO: 92至93、82至83及84至85所組成群組之胺基酸序列的對照構建體，該抗體構建體誘導較少的CD16A脫落。

【請求項23】 一種核酸分子，其包含編碼如請求項1至22中任一項之抗體構建體的序列。

【請求項24】 一種載體，其包含如請求項23之核酸分子。

【請求項25】 一種宿主細胞，其包含如請求項23之核酸分子或如請求項24之載體。

【請求項26】 一種產生如請求項1至22中任一項之抗體構建體的方法，該方法包含在允許表現如請求項1至22中任一項之抗體構建體之條件下培養如請求項25之宿主細胞並從培養物中回收產生的抗體構建體。

【請求項27】 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體。

【請求項28】 如請求項1至22中任一項之抗體構建體，其係用於治療。

【請求項29】 如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體，其係用於預防、治療或改善選自於增生性疾病、腫瘤性疾病、病毒性疾病或免疫性病症的疾病。

【請求項30】 如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體，其係用於預防、治療或改善血液疾病或病症，較佳為血液腫瘤疾病。

【請求項31】 如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體，其係用於預防、治療或改善急性骨髓性白血病(AML)或骨髓發育不良症候群(MDS)。

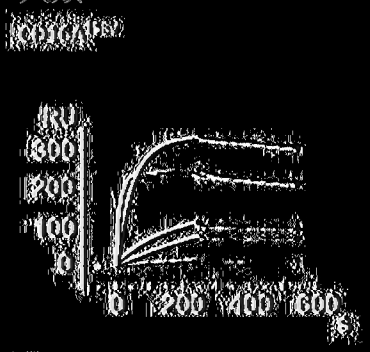
【請求項32】 如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體，其係用於預防、治療或改善實體腫瘤。

【請求項33】 一種治療或改善增生性疾病、腫瘤性疾病、病毒性疾病或免疫性病症之方法，其包含投予有需求之個體如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體的步驟。

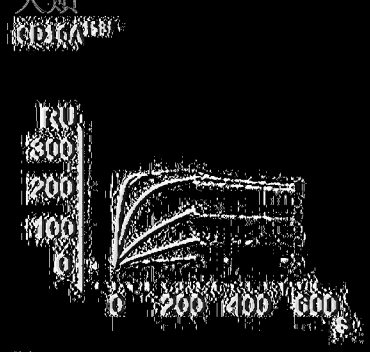
【請求項34】 一種套組，其包含如請求項1至22中任一項或藉由如請求項26之方法產生的抗體構建體、如請求項23之核酸、如請求項24之載體及/或如請求項25之宿主細胞。

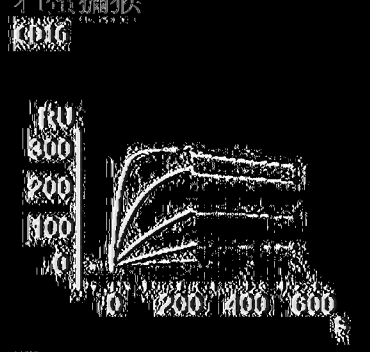
【發明圖式】

人類

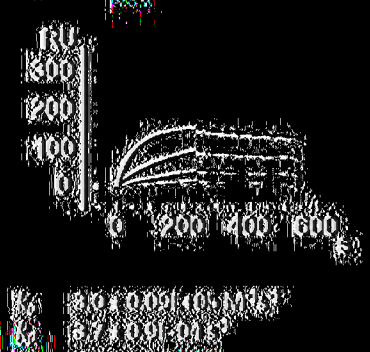


人類



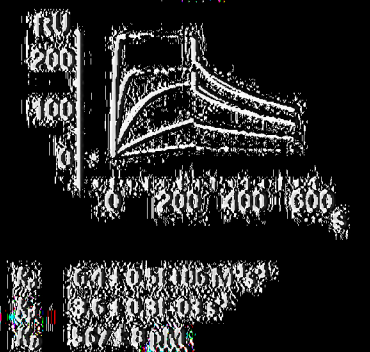






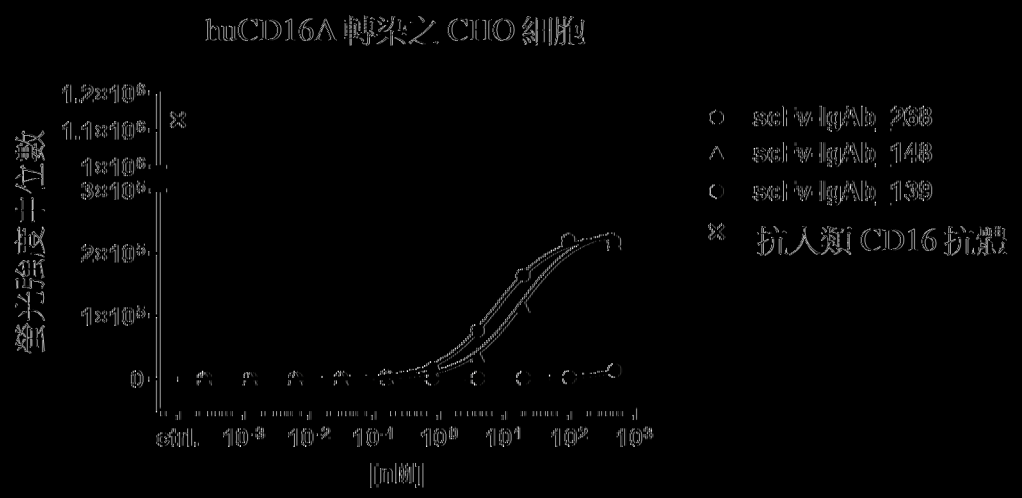




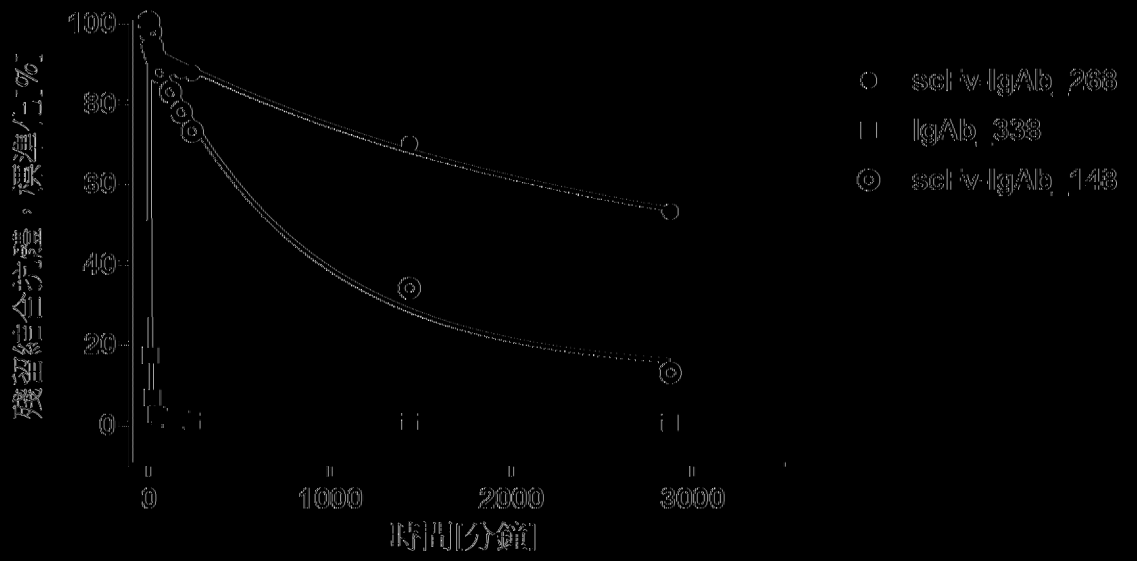




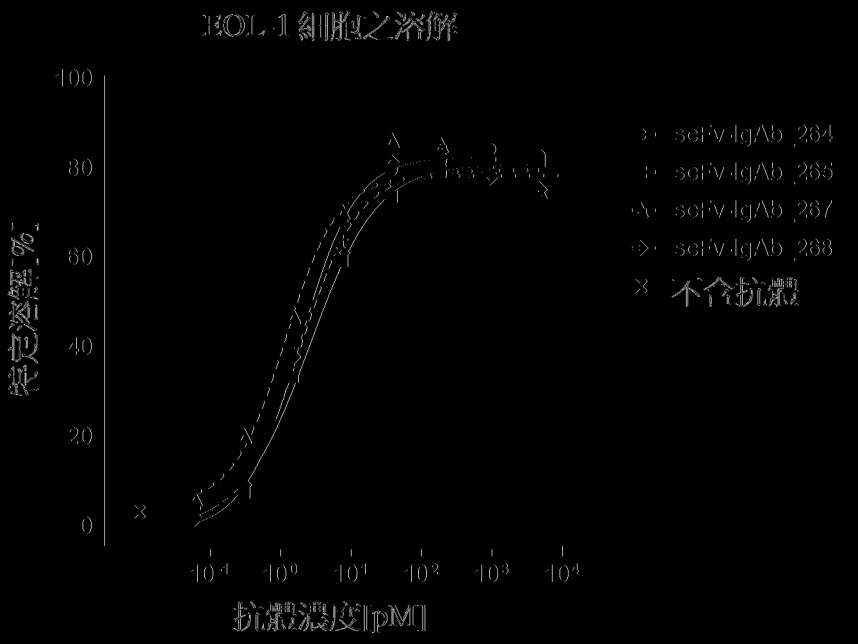
【圖1】


huCD16A 轉染之 CHO 細胞
螢光強度中位數
1.2×10⁶
1.1×10⁶
1×10⁶
3×10⁵
2×10⁵
1×10⁵
0
ctrl.
10⁻³
10⁻²
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
[nM]
sci-v-IgAb_268
sci-v-IgAb_148
sci-v-IgAb_139
抗人類 CD16 抗體

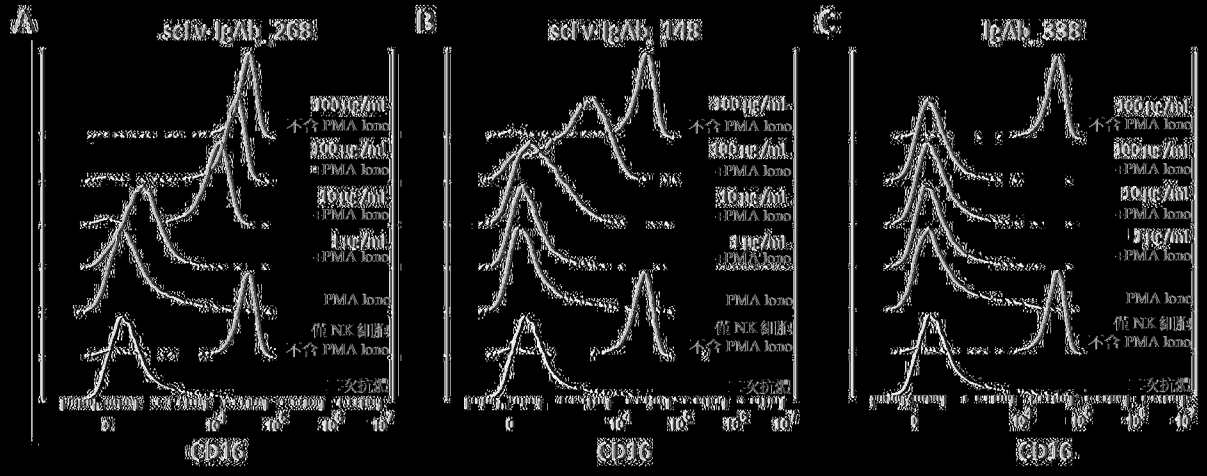
[圖2]


殘留細胞毒性，標準化 [%]
100
80
60
40
20
0
0
1000
2000
3000
[時間][分鐘]
sci-v-IgAb_268
IgAb_338
sci-v-IgAb_148

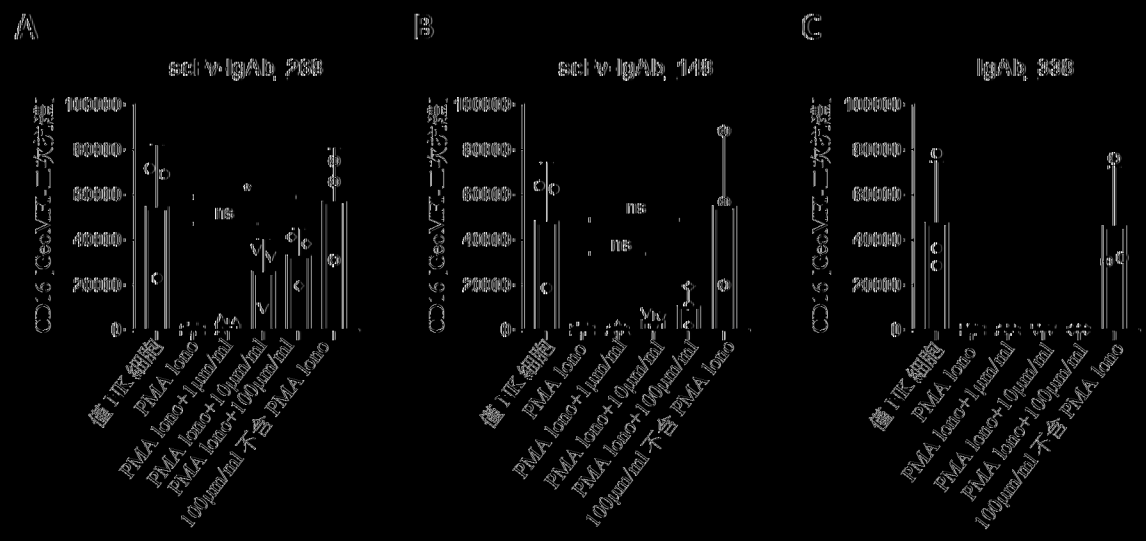
[圖3]

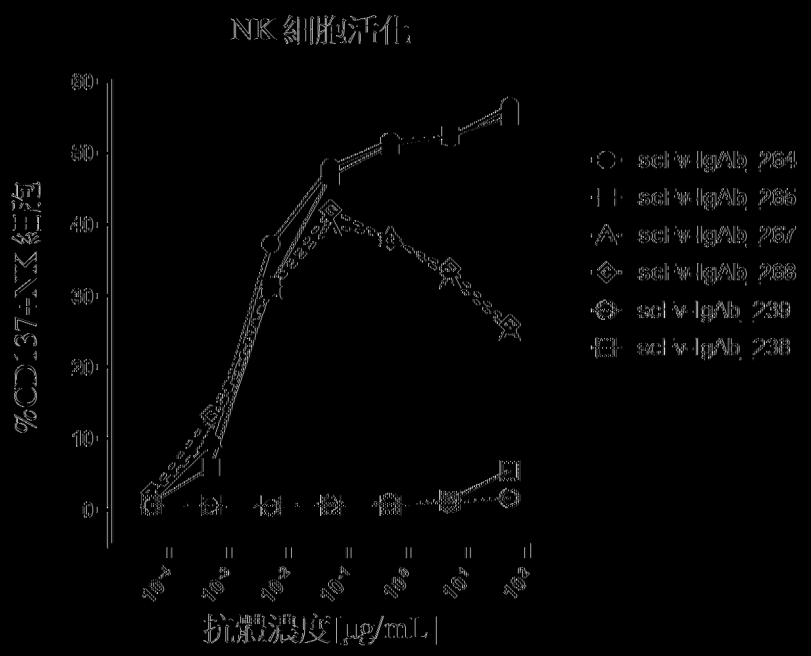

EOL-1細胞之溶解
100
80
60
40
20
0
特異性裂解[%]
scFv-IgAb_264
scFv-IgAb_265
scFv-IgAb_267
scFv-IgAb_268
不含抗體
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
抗體濃度[pM]

[圖4]

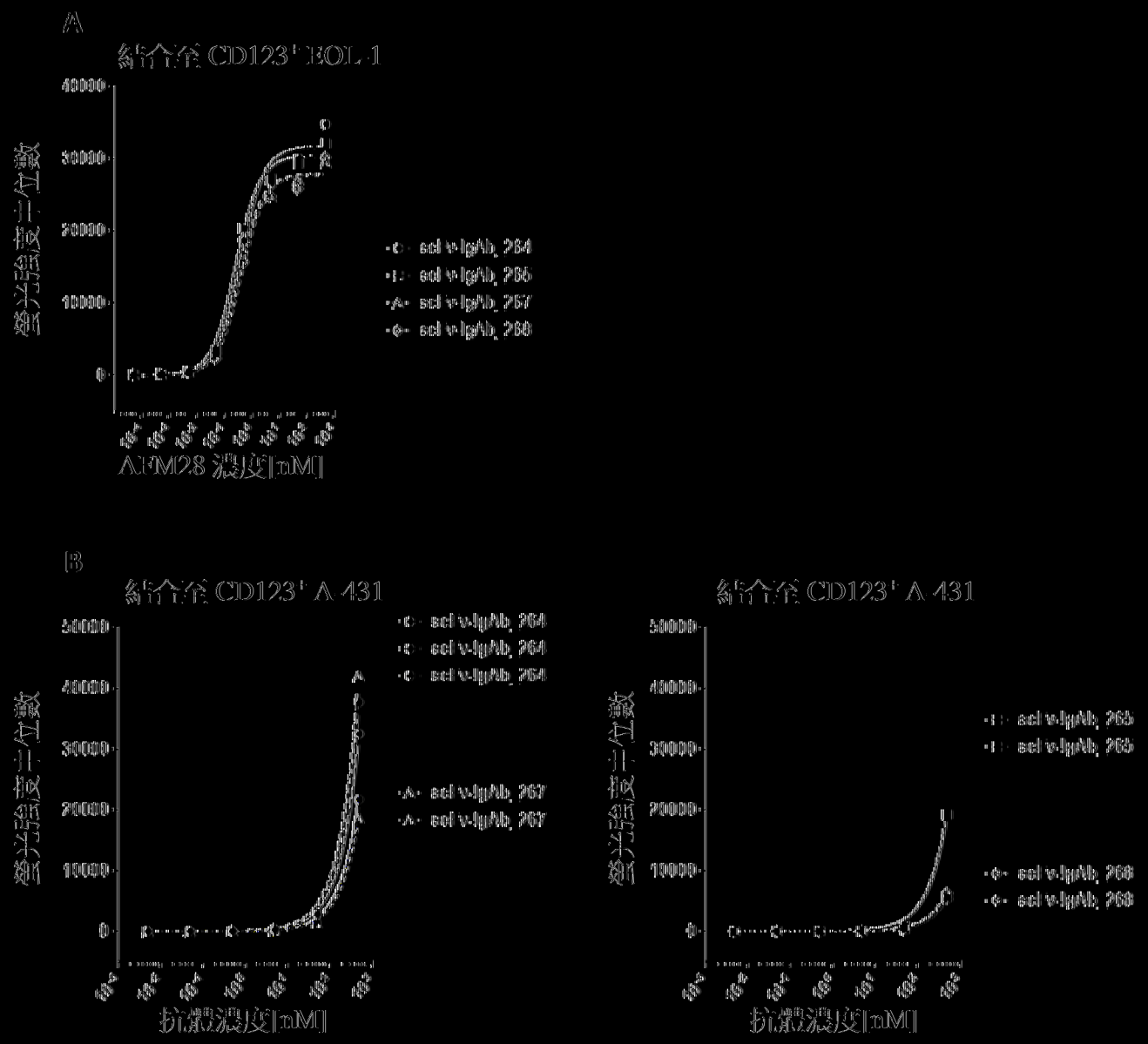

A
scFv-IgAb_268
B
scFv-IgAb_265
C
IgAb_388
200ng/mL
不含 PMA Iono
100ng/mL
+PMA Iono
50ng/mL
+PMA Iono
25ng/mL
+PMA Iono
12.5ng/mL
+PMA Iono
PMA Iono
僅 NK 細胞
不含 PMA Iono
二次抗體
CD16

[圖5]

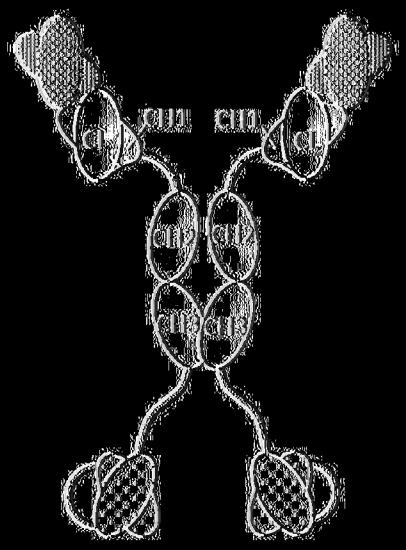

A
scFv-IgAb_264
B
scFv-IgAb_148
C
IgAb_336
CD16 (CecVET_二次方程
100000
80000
60000
40000
20000
0
ns
a
b
c
d
e
f
g
h
i
j
k
l
m
n
o
p
q
r
s
t
u
v
w
x
y
z
aa
ab
ac
ad
ae
af
ag
ah
ai
aj
ak
al
am
an
ao
ap
aq
ar
as
at
au
av
aw
ax
ay
az
ba
bb
bc
bd
be
bf
bg
bh
bi
bj
bk
bl
bm
bn
bo
bp
bq
br
bs
bt
bu
bv
bw
bx
by
bz
ca
cb
cc
cd
ce
cf
cg
ch
ci
cj
ck
cl
cm
cn
co
cp
cq
cr
cs
ct
cu
cv
cw
cx
cy
cz
da
db
dc
dd
de
df
dg
dh
di
dj
dk
dl
dm
dn
do
dp
dq
dr
ds
dt
du
dv
dw
dx
dy
dz
ea
eb
ec
ed
ee
ef
eg
eh
ei
ej
ek
el
em
en
eo
ep
eq
er
es
et
eu
ev
ew
ex
ey
ez
fa
fb
fc
fd
fe
ff
fg
fh
fi
fj
fk
fl
fm
fn
fo
fp
fq
fr
fs
ft
fu
fv
fw
fx
fy
fz
ga
gb
gc
gd
ge
gf
gg
gh
gi
gj
gk
gl
gm
gn
go
gp
gq
gr
gs
gt
gu
gv
gw
gx
gy
gz
ha
hb
hc
hd
he
hf
hg
hh
hi
hj
hk
hl
hm
hn
ho
hp
hq
hr
hs
ht
hu
hv
hw
hx
hy
hz
ia
ib
ic
id
ie
if
ig
ih
ii
ij
ik
il
im
in
io
ip
iq
ir
is
it
iu
iv
iw
ix
iy
iz
ja
jb
jc
jd
je
jf
jg
jh
ji
jj
jk
jl
jm
jn
jo
jp
jq
jr
js
jt
ju
jv
jw
jx
jy
jz
ka
kb
kc
kd
ke
kf
kg
kh
ki
kj
kk
kl
km
kn
ko
kp
kq
kr
ks
kt
ku
kv
kw
kx
ky
kz
la
lb
lc
ld
le
lf
lg
lh
li
lj
lk
ll
lm
ln
lo
lp
lq
lr
ls
lt
lu
lv
lw
lx
ly
lz
ma
mb
mc
md
me
mf
mg
mh
mi
mj
mk
ml
mm
mn
mo
mp
mq
mr
ms
mt
mu
mv
mw
mx
my
mz
na
nb
nc
nd
ne
nf
ng
nh
ni
nj
nk
nl
nm
nn
no
np
nq
nr
ns
nt
nu
nv
nw
nx
ny
nz
oa
ob
oc
od
oe
of
og
oh
oi
oj
ok
ol
om
on
oo
op
oq
or
os
ot
ou
ov
ow
ox
oy
oz
pa
pb
pc
pd
pe
pf
pg
ph
pi
pj
pk
pl
pm
pn
po
pp
pq
pr
ps
pt
pu
pv
pw
px
py
pz
qa
qb
qc
qd
qe
qf
qg
qh
qi
qj
qk
ql
qm
qn
qo
qp
qq
qr
qs
qt
qu
qv
qw
qx
qy
qz
ra
rb
rc
rd
re
rf
rg
rh
ri
rj
rk
rl
rm
rn
ro
rp
rq
rr
rs
rt
ru
rv
rw
rx
ry
rz
sa
sb
sc
sd
se
sf
sg
sh
si
sj
sk
sl
sm
sn
so
sp
sq
sr
ss
st
su
sv
sw
sx
sy
sz
ta
tb
tc
td
te
tf
tg
th
ti
tj
tk
tl
tm
tn
to
tp
tq
tr
ts
tt
tu
tv
tw
tx
ty
tz
ua
ub
uc
ud
ue
uf
ug
uh
ui
uj
uk
ul
um
un
uo
up
uq
ur
us
ut
uu
uv
uw
ux
uy
uz
va
vb
vc
vd
ve
vf
vg
vh
vi
vj
vk
vl
vm
vn
vo
vp
vq
vr
vs
vt
vu
vv
vw
vx
vy
vz
wa
wb
wc
wd
we
wf
wg
wh
wi
wj
wk
wl
wm
wn
wo
wp
wq
wr
ws
wt
wu
wv
ww
wx
wy
wz
xa
xb
xc
xd
xe
xf
xg
xh
xi
xj
xk
xl
xm
xn
xo
xp
xq
xr
xs
xt
xu
xv
xw
xx
xy
xz
ya
yb
yc
yd
ye
yf
yg
yh
yi
yj
yk
yl
ym
yn
yo
yp
yq
yr
ys
yt
yu
yv
yw
yx
yy
yz
za
zb
zc
zd
ze
zf
zg
zh
zi
zj
zk
zl
zm
zn
zo
zp
zq
zr
zs
zt
zu
zv
zw
zx
zy
zz
aaa
aab
aac
aad
aae
aaf
aag
aah
aai
aaj
aak
aal
aam
aan
aao
aap
aaq
aar
aas
aat
aau
aav
aaw
aax
aay
aaz
aba
abb
abc
abd
abe
abf
abg
abh
abi
abj
abk
abl
abm
abn
abo
abp
abq
abr
abs
abt
abu
abv
abw
abx
aby
abz
aca
acb
acc
acd
ace
acf
acg
ach
aci
acj
ack
acl
acm
acn
aco
acp
acq
acr
acs
act
acu
acv
acw
acx
acy
acz
ada
adb
adc
add
ade
adf
adg
adh
adi
adj
adk
adl
adm
adn
ado
adp
adq
adr
ads
adt
adu
adv
adw
adx
ady
adz
aea
aeb
aec
aed
aee
aef
aeg
aeh
aei
aej
aek
ael
aem
aen
aeo
aep
aeq
aer
aes
aet
aeu
aev
aew
aex
aey
aez
afa
afb
afc
afd
afe
aff
afg
afh
afi
afj
afk
afl
afm
afn
afo
afp
afq
afr
afs
aft
afu
afv
afw
afx
afy
afz
aga
agb
agc
agd
age
agf
agg
agh
agi
agj
agk
agl
agm
agn
ago
agp
agq
agr
ags
agt
agu
agv
agw
agx
agy
agz
aha
ahb
ahc
ahd
ahe
ahf
ahg
ahh
ahi
ahj
ahk
ahl
ahm
ahn
aho
ahp
ahq
ahr
ahs
aht
ahu
ahv
ahw
ahx
ahy
ahz
aia
aib
aic
aid
aie
aif
aig
aih
aii
aij
aik
ail
aim
ain
aio
aip
aiq
air
ais
ait
aiu
aiv
aiw
aix
aiy
aiz
aja
ajb
ajc
ajd
aje
ajf
ajg
ajh
aji
ajj
ajk
ajl
ajm
ajn
ajo
ajp
ajq
ajr
ajs
ajt
aju
ajv
ajw
ajx
ajy
ajz
aka
akb
akc
akd
ake
akf
akg
akh
aki
akj
akk
akl
akm
akn
ako
akp
akq
akr
aks
akt
aku
akv
akw
akx
aky
akz
ala
alb
alc
ald
ale
alf
alg
alh
ali
alj
alk
all
alm
aln
alo
alp
alq
alr
als
alt
alu
alv
alw
alx
aly
alz
ama
amb
amc
amd
ame
amf
amg
amh
ami
amj
amk
aml
amm
amn
amo
amp
amq
amr
ams
amt
amu
amv
amw
amx
amy
amz
ana
anb
anc
and
ane
anf
ang
anh
ani
anj
ank
anl
anm
ann
ano
anp
anq
anr
ans
ant
anu
anv
anw
anx
any
anz
aoa
aob
aoc
aod
aoe
aof
aog
aoh
aoi
aoj
aok
aol
aom
aon
aoo
aop
aoq
aor
aos
aot
aou
aov
aow
aox
aoy
aoz
apa
apb
apc
apd
ape
apf
apg
aph
api
apj
apk
apl
apm
apn
apo
app
apq
apr
aps
apt
apu
apv
apw
apx
apy
apz
aqa
aqb
aqc
aqd
aqe
aqf
aqg
aqh
aqi
aqj
aqk
aql
aqm
aqn
aqo
aqp
aqq
aqr
aqs
aqt
aqu
aqv
aqw
aqx
aqy
aqz
ara
arb
arc
ard
are
arf
arg
arh
ari
arj
ark
arl
arm
arn
aro
arp
arq
arr
ars
art
aru
arv
arw
arx
ary
arz
asa
asb
asc
asd
ase
asf
asg
ash
asi
asj
ask
asl
asm
asn
aso
asp
asq
asr
ass
ast
asu
asv
asw
asx
asy
asz
ata
atb
atc
atd
ate
atf
atg
ath
ati
atj
atk
atl
atm
atn
ato
atp
atq
atr
ats
att
atu
atv
atw
atx
aty
atz
aua
aub
auc
aud
aue
auf
aug
auh
aui
auj
auk
aul
aum
aun
auo
aup
auq
aur
aus
aut
auu
auv
auw
aux
auy
auz
ava
avb
avc
avd
ave
avf
avg
avh
avi
avj
avk
avl
avm
avn
avo
avp
avq
avr
avs
avt
avu
avv
avw
avx
avy
avz
awa
awb
awc
awd
awe
awf
awg
awh
awi
awj
awk
awl
awm
awn
awo
awp
awq
awr
aws
awt
awu
awv
aww
awx
awy
awz
axa
axb
axc
axd
axe
axf
axg
axh
axi
axj
axk
axl
axm
axn
axo
axp
axq
axr
axs
axt
axu
axv
axw
axx
axy
axz
aya
ayb
ayc
ayd
aye
ayf
ayg
ayh
ayi
ayj
ayk
ayl
aym
ayn
ayo
ayp
ayq
ayr
ays
ayt
ayu
ayv
ayw
ayx
ayy
ayz
aza
azb
azc
azd
aze
azf
azg
azh
azi
azj
azk
azl
azm
azn
azo
azp
azq
azr
azs
azt
azu
azv
azw
azx
azy
azz
baa
bab
bac
bad
bae
baf
bag
bah
bai
baj
bak
bal
bam
ban
bao
bap
baq
bar
bas
bat
bau
bav
baw
bax
bay
baz
bba
bbb
bbc
bbd
bbe
bbf
bbg
bbh
bbi
bbj
bbk
bbl
bbm
bbn
bbo
bbp
bbq
bbr
bbs
bbt
bbu
bbv
bbw
bbx
bby
bbz
bca
bcb
bcc
bcd
bce
bcf
bcg
bch
bci
bcj
bck
bcl
bcm
bcn
bco
bcp
bcq
bcr
bcs
bct
bcu
bcv
bcw
bcx
bcy
bcz
bda
bdb
bdc
bdd
bde
bdf
bdg
bdh
bdi
bdj
bdk
bdl
bdm
bdn
bdo
bdp
bdq
bdr
bds
bdt
bdu
bdv
bdw
bdx
bdy
bdz
bea
beb
bec
bed
bee
bef
beg
beh
bei
bej
bek
bel
bem
ben
beo
bep
beq
ber
bes
bet
beu
bev
bew
bex
bey
bez
bfa
bfb
bfc
bfd
bfe
bff
bfg
bfh
bfi
bfj
bfk
bfl
bfm
bfn
bfo
bfp
bfq
bfr
bfs
bft
bfu
bfv
bfw
bfx
bfy
bfz
bga
bgb
bgc
bgd
bge
bgf
bgg
bgh
bgi
bgj
bgk
bgl
bgm
bgn
bgo
bgp
bgq
bgr
bgs
bgt
bgu
bgv
bgw
bgx
bgy
bgz
bha
bhb
bhc
bhd
bhe
bhf
bhg
bhh
bhi
bhj
bhk
bhl
bhm
bhn
bho
bhp
bhq
bhr
bhs
bht
bhu
bhv
bhw
bhx
bhy
bhz
bia
bib
bic
bid
bie
bif
big
bih
bii
bij
bik
bil
bim
bin
bio
bip
biq
bir
bis
bit
biu
biv
biw
bix
biy
biz
bja
bjb
bjc
bjd
bje
bjf
bjg
bjh
bji
bjj
bjk
bjl
bjm
bjn
bjo
bjp
bjq
bjr
bjs
bjt
bju
bjv
bjw
bjx
bjy
bjz
bka
bkb
bkc
bkd
bke
bkf
bkg
bkh
bki
bkj
bkk
bkl
bkm
bkn
bko
bkp
bkq
bkr
bks
bkt
bku
bkv
bkw
bkx
bky
bkz
bla
blb
blc
bld
ble
blf
blg
blh
bli
blj
blk
bll
blm
bln
blo
blp
blq
blr
bls
blt
blu
blv
blw
blx
bly
blz
bma
bmb
bmc
bmd
bme
bmf
bmg
bmh
bmi
bmj
bmk
bml
bmm
bmn
bmo
bmp
bmq
bmr
bms
bmt
bmu
bmv
bmw
bmx
bmy
bmz
bna
bnb
bnc
bnd
bne
bnf
bng
bnh
bni
bnj
bnk
bnl
bnm
bnn
bno
bnp
bnq
bnr
bns
bnt
bnu
bnv
bnw
bnx
bny
bnz
boa
bob
boc
bod
boe
bof
bog
boh
boi
boj
bok
bol
bom
bon
boo
bop
boq
bor
bos
bot
bou
bov
bow
box
boy
boz
bpa
bpb
bpc
bpd
bpe
bpf
bpg
bph
bpi
bpj
bpk
bpl
bpm
bpn
bpo
bpp
bpq
bpr
bps
bpt
bpu
bpv
bpw
bpx
bpy
bpz
bqa
bqb
bqc
bqd
bqe
bqf
bqg
bqh
bqi
bqj
bqk
bql
bqm
bqn
bqo
bqp
bqq
bqr
bqs
bqt
bqu
bqv
bqw
bqx
bqy
bqz
bra
brb
brc
brd
bre
brf
brg
brh
bri
brj
brk
brl
brm
brn
bro
brp
brq
brr
brs
brt
bru
brv
brw
brx
bry
brz
bsa
bsb
bsc
bsd
bse
bsf
bsg
bsh
bsi
bsj
bsk
bsl
bsm
bsn
bso
bsp
bsq
bsr
bss
bst
bsu
bsv
bsw
bsx
bsy
bsz
bta
btb
btc
btd
bte
btf
btg
bth
bti
btj
btk
btl
btm
btn
bto
btp
btq
btr
bts
btt
btu
btv
btw
btx
bty
btz
bua
bub
buc
bud
bue
buf
bug
buh
bui
buj
buk
bul
bum
bun
buo
bup
buq
bur
bus
but
buu
buv
buw
bux
buy
buz
bva
bvb
bvc
bvd
bve
bvf
bvg
bvh
bvi
bvj
bvk
bvl
bvm
bvn
bvo
bvp
bvq
bvr
bvs
bvt
bvu
bvv
bvw
bvx
bvy
bvz
bwa
bwb
bwc
bwd
bwe
bwf
bwg
bwh
bwi
bwj
bwk
bwl
bwm
bwn
bwo
bwp
bwq
bwr
bws
bwt
bwu
bwv
bww
bwx
bwy
bwz
bxa
bxb
bxc
bxd
bxe
bxf
bxg
bxh
bxi
bxj
bxk
bxl
bxm
bxn
bxo
bxp
bxq
bxr
bxs
bxt
bxu
bxv
bxw
bxx
bxy
bxz
bya
byb
byc
byd
bye
byf
byg
byh
byi
byj
byk
byl
bym
byn
byo
byp
byq
byr
bys
byt
byu
byv
byw
byx
byy
byz
bza
bzb
bzc
bzd
bze
bzf
bzg
bzh
bzi
bzj
bzk
bzl
bzm
bzn
bzo
bzp
bzq
bzr
bzs
bzt
bzu
bzv
bzw
bzx
bzy
bzz
caa
cab
cac
cad
cae
caf
cag
cah
cai
caj
cak
cal
cam
can
cao
cap
caq
car
cas
cat
cau
cav
caw
cax
cay
caz
cba
cbb
cbc
cbd
cbe
cbf
cbg
cbh
cbi
cbj
cbk
cbl
cbm
cbn
cbo
cbp
cbq
cbr
cbs
cbt
cbu
cbv
cbw
cbx
cby
cbz
cca
ccb
ccc
ccd
cce
ccf
ccg
cch
cci
ccj
cck
ccl
ccm
ccn
cco
ccp
ccq
ccr
ccs
cct
ccu
ccv
ccw
ccx
ccy
ccz
cda
cdb
cdc
cdd
cde
cdf
cdg
cdh
cdi
cdj
cdk
cdl
cdm
cdn
cdo
cdp
cdq
cdr
cds
cdt
cdu
cdv
cdw
cdx
cdy
cdz
cea
ceb
cec
ced
cee
cef
ceg
ceh
cei
cej
cek
cel
cem
cen
ceo
cep
ceq
cer
ces
cet
ceu
cev
cew
cex
cey
cez
cfa
cfb
cfc
cfd
cfe
cff
cfg
cfh
cfi
cfj
cfk
cfl
cfm
cfn
cfo
cfp
cfq
cfr
cfs
cft
cfu
cfv
cfw
cfx
cfy
cfz
cga
cgb
cgc
cgd
cge
cgf
cgg
cgh
cgi
cgj
cgk
cgl
cgm
cgn
cgo
cgp
cgq
cgr
cgs
cgt
cgu
cgv
cgw
cgx
cgy
cgz
cha
chb
chc
chd
che
chf
chg
chh
chi
chj
chk
chl
chm
chn
cho
chp
chq
chr
chs
cht
chu
chv
chw
chx
chy
chz
cia
cib
cic
cid
cie
cif
cig
cih
cii
cij
cik
cil
cim
cin
cio
cip
ciq
cir
cis
cit
ciu
civ
ciw
cix
ciy
ciz
cja
cjb
cjc
cjd
cje
cjf
cjg
cjh
cji
cjj
cjk
cjl
cjm
cjn
cjo
cjp
cjq
cjr
cjs
cjt
cju
cjv
cjw
cjx
cjy
cjz
cka
ckb
ckc
ckd
cke
ckf
ckg
ckh
cki
ckj
ckk
ckl
ckm
ckn
cko
ckp
ckq
ckr
cks
ckt
cku
ckv
ckw
ckx
cky
ckz
cla
clb
clc
cld
cle
clf
clg
clh
cli
clj
clk
cll
clm
cln
clo
clp
clq
clr
cls
clt
clu
clv
clw
clx
cly
clz
cma
cmb
cmc
cmd
cme
cmf
cmg
cmh
cmi
cmj
cmk
cml
cmm
cmn
cmo
cmp
cmq
cmr
cms
cmt
cmu
cmv
cmw
cmx
cmy
cmz
cna
cnb
cnc
cnd
cne
cnf
cng
cnh
cni
cnj
cnk
cnl
cnm
cnn
cno
cnp
cnq
cnr
cns
cnt
cnu
cnv
cnw
cnx
cny
cnz
coa
cob
coc
cod
coe
cof
cog
coh
coi
coj
cok
col
com
con
coo
cop
coq
cor
cos
cot
cou
cov
cow
cox
coy
coz
cpa
cpb
cpc
cpd
cpe
cpf
cpg
cph
cpi
cpj
cpk
cpl
cpm
cpn
cpo
cpp
cpq
cpr
cps
cpt
cpu
cpv
cpw
cpx
cpy
cpz
cqa
cqb
cqc
cqd
cqe
cqf
cqg
cqh
cqi
cqj
cqk
cql
cqm
cqn
cqo
cqp
cqq
cqr
cqs
cqt
cqu
cqv
cqw
cqx
cqy
cqz
cra
crb
crc
crd
cre
crf
crg
crh
cri
crj
crk
crl
crm
crn
cro
crp
crq
crr
crs
crt
cru
crv
crw
crx
cry
crz
csa
csb
csc
csd
cse
csf
csg
csh
csi
csj
csk
csl
csm
csn
cso
csp
csq
csr
css
cst
csu
csv
csw
csx
csy
csz
cta
ctb
ctc
ctd
cte
ctf
ctg
cth
cti
ctj
ctk
ctl
ctm
ctn
cto
ctp
ctq
ctr
cts
ctt
ctu
ctv
ctw
ctx
cty
ctz
cua
cub
cuc
cud
cue
cuf
cug
cuh
cui
cuj
cuk
cul
cum
cun
cuo
cup
cuq
cur
cus
cut
cuu
cuv
cuw
cux
cuy
cuz
cva
cvb
cvc
cvd
cve
cvf
cvg
cvh
cvi
cvj
cvk
cvl
cvm
cvn
cvo
cvp
cvq
cvr
cvs
cvt
cvu
cvv
cvw
cvx
cvy
cvz
cwa
cwb
cwc
cwd
cwe
cwf
cwg
cwh
cwi
cwj
cwk
cwl
cwm
cwn
cwo
cwp
cwq
cwr
cws
cwt
cwu
cwv
cww
cwx
cwy
cwz
cxa
cxb
cxc
cxd
cxe
cxf
cxg
cxh
cxi
cxj
cxk
cxl
cxm
cxn
cxo
cxp
cxq
cxr
cxs
cxt
cxu
cxv
cxw
cxx
cxy
cxz
cya
cyb
cyc
cyd
cye
cyf
cyg
cyh
cyi
cyj
cyk
cyl
cym
cyn
cyo
cyp
cyq
cyr
cys
cyt
cyu
cyv
cyw
cyx
cyy
cyz
cza
czb
czc
czd
cze
czf
czg
czh
czi
czj
czk
czl
czm
czn
czo
czp
czq
czr
czs
czt
czu
czv
czw
czx
czy
czz
daa
dab
dac
dad
dae
daf
dag
dah
dai
daj
dak
dal
dam
dan
dao
dap
daq
dar
das
dat
dau
dav
daw
dax
day
daz
dba
dbb
dbc
dbd
dbe
dbf
dbg
dbh
dbi
dbj
dbk
dbl
dbm
dbn
dbo
dbp
dbq
dbr
dbs
dbt
dbu
dbv
dbw
dbx
dby
dbz
dca
dcb
dcc
dcd
dce
dcf
dcg
dch
dci
dcj
dck
dcl
dcm
dcn
dco
dcp
dcq
dcr
dcs
dct
dcu
dcv
dcw
dcx
dcy
dcz
dda
ddb
ddc
ddd
dde
ddf
ddg
ddh
ddi
ddj
ddk
ddl
ddm
ddn
ddo
ddp
ddq
ddr
dds
ddt
ddu
ddv
ddw
ddx
ddy
ddz
dea
deb
dec
ded
dee
def
deg
deh
dei
dej
dek
del
dem
den
deo
dep
deq
der
des
det
deu
dev
dew
dex
dey
dez
dfa
dfb
dfc
dfd
dfe
dff
dfg
dfh
dfi
dfj
dfk
dfl
dfm
dfn
dfo
dfp
dfq
dfr
dfs
dft
dfu
dfv
dfw
dfx
dfy
dfz
dga
dgb
dgc
dgd
dge
dgf
dgg
dgh
dgi
dgj
dgk
dgl
dgm
dgn
dgo
dgp
dgq
dgr
dgs
dgt
dgu
dgv
dgw
dgx
dgy
dgz
dha
dhb
dhc
dhd
dhe
dhf
dhg
dhh
dhi
dhj
dhk
dhl
dhm
dhn
dho
dhp
dhq
dhr
dhs
dht
dhu
dhv
dhw
dhx
dhy
dhz
dia
dib
dic
did
die
dif
dig
dih
dii
dij
dik
dil
dim
din
dio
dip
diq
dir
dis
dit
diu
div
diw
dix
diy
diz
dja
djb
djc
djd
dje
djf
djg
djh
dji
djj
djk
djl
djm
djn
djo
djp
djq
djr
djs
djt
dju
djv
djw
djx
djy
djz
dka
dkb
dkc
dkd
dke
dkf
dkg
dkh
dki
dkj
dkk
dkl
dkm
dkn
dko
dkp
dkq
dkr
dks
dkt
dku
dkv
dkw
dkx
dky
dkz
dla
dlb
dlc
dld
dle
dlf
dlg
dlh
dli
dlj
dlk
dll
dlm
dln
dlo
dlp
dlq
dlr
dls
dlt
dlu
dlv
dlw
dlx
dly
dlz
dma
dmb
dmc
dmd
dme
dmf
dmg
dmh
dmi
dmj
dmk
dml
dmm
dmn
dmo
dmp
dmq
dmr
dms
dmt
dmu
dmv
dmw
dmx
dmy
dmz
dna
dnb
dnc
dnd
dne
dnf
dng
dnh
dni
dnj
dnk
dnl
dnm
dnn
dno
dnp
dnq
dnr
dns
dnt
dnu
dnv
dnw
dnx
dny
dnz
doa
dob
doc
dod
doe
dof
dog
doh
doi
doj
dok
dol
dom
don
doo
dop
doq
dor
dos
dot
dou
dov
dow
dox
doy
doz
dpa
dpb
dpc
dpd
dpe
dpf
dpg
dph
dpi
dpj
dpk
dpl
dpm
dpn
dpo
dpp
dpq
dpr
dps
dpt
dpu
dpv
dpw
dpx
dpy
dpz
dqa
dqb
dqc
dqd
dqe
dqf
dqg
dqh
dqi
dqj
dqk
dql
dqm
dqn
dqo
dqp
dqq
dqr
dqs
dqt
dqu
dqv
dqw
dqx
dqy
dqz
dra
drb
drc
drd
dre
drf
drg
drh
dri
drj
drk
drl
drm
drn
dro
drp
drq
drr
drs
drt
dru
drv
drw
drx
dry
drz
dsa
dsb
dsc
dsd
dse
dsf
dsg
dsh
dsi
dsj
dsk
dsl
dsm
dsn
dso
dsp
dsq
dsr
dss
dst
dsu
dsv
dsw
dsx
dsy
dsz
dta
dtb
dtc
dtd
dte
dtf
dtg
dth
dti
dtj
dtk
dtl
dtm
dtn
dto
dtp
dtq
dtr
dts
dtt
dtu
dtv
dtw
dtx
dty
dtz
dua
dub
duc
dud
due
duf
dug
duh
dui
duj
duk
dul
dum
dun
duo
dup
duq
dur
dus
dut
duu
duv
duw
dux
duy
duz
dva
dvb
dvc
dvd
dve
dvf
dvg
dvh
dvi
dvj
dvk
dvl
dvm
dvn
dvo
dvp
dvq
dvr
dvs
dvt
dvu
dvv
dvw
dvx
dvy
dvz
dwa
dwb
dwc
dwd
dwe
dwf
dwg
dwh
dwi
dwj
dwk
dwl
dwm
dwn
dwo
dwp
dwq
dwr
dws
dwt
dwu
dwv
dww
dwx
dwy
dwz
dxa
dxb
dxc
dxd
dxe
dxf
dxg
dxh
dxi
dxj
dxk
dxl
dxm
dxn
dxo
dxp
dxq
dxr
dxs
dxt
dxu
dxv
dxw
dxx
dxy
dxz
dya
dyb
dyc
dyd
dye
dyf
dyg
dyh
dyi
dyj
dyk
dyl
dym
dyn
dyo
dyp
dyq
dyr
dys
dyt
dyu
dyv
dyw
dyx
dyy
dyz
dza
dzb
dzc
dzd
dze
dzf
dzg
dzh
dzi
dzj
dzk
dzl
dzm
dzn
dzo
dzp
dzq
dzr
dzs
dzt
dzu
dzv
dzw
dzx
dzy
dzz
eaa
eab
eac
ead
eae
eaf
eag
eah
eai
eaj
eak
eal
eam
ean
eao
eap
eaq
ear
eas
eat
eau
eav
eaw
eax
eay
eaz
eba
ebb
ebc
ebd
ebe
ebf
ebg
ebh
ebi
ebj
ebk
ebl
ebm
ebn
ebo
ebp
ebq
ebr
ebs
ebt
ebu
ebv
ebw
ebx
eby
ebz
eca
ecb
ecc
ecd
ece
ecf
ecg
ech
eci
ecj
eck
ecl
ecm
ecn
eco
ecp
ecq
ecr
ecs
ect
ecu
ecv
ecw
ecx
ecy
ecz
eda
edb
edc
edd
ede
edf
edg
edh
edi
edj
edk
edl
edm
edn
edo
edp
edq
edr
eds
edt
edu
edv
edw
edx
edy
edz
eea
eeb
eec
eed
eee
eef
eeg
eeh
eei
eej
eek
eel
eem
een
eeo
eep
eeq
eer
ees
eet
eeu
eev
eew
eex
eey
eez
efa
efb
efc
efd
efe
eff
efg
efh
efi
efj
efk
efl
efm
efn
efo
efp
efq
efr
efs
eft
efu
efv
efw
efx
efy
efz
ega
egb
egc
egd
ege
egf
egg
egh
egi
egj
egk
egl
egm
egn
ego
egp
egq
egr
egs
egt
egu
egv
egw
egx
egy
egz
eha
ehb
ehc
ehd
ehe
ehf
ehg
ehh
ehi
ehj
ehk
ehl
ehm
ehn
eho
ehp
ehq
ehr
ehs
eht
ehu
ehv
ehw
ehx
ehy
ehz
eia
eib
eic
eid
eie
eif
eig
eih
eii
eij
eik
eil
eim
ein
eio
eip
eiq
eir
eis
eit
eiu
eiv
eiw
eix
eiy
eiz
eja
ejb
ejc
ejd
eje
ejf
ejg
ejh
eji
ejj
ejk
ejl
ejm
ejn
ejo
ejp
ejq
ejr
ejs
ejt
eju
ejv
ejw
ejx
ejy
ejz
eka
ekb
ekc
ekd
eke
ekf
ekg
ekh
eki
ekj
ekk
ekl
ekm
ekn
eko
ekp
ekq
ekr
eks
ekt
eku
ekv
ekw
ekx
eky
ekz
ela
elb
elc
eld
ele
elf
elg
elh
eli
elj
elk
ell
elm
eln
elo
elp
elq
elr
els
elt
elu
elv
elw
elx
ely
elz
ema
emb
emc
emd
eme
emf
emg
emh
emi
emj
emk
eml
emm
emn
emo
emp
emq
emr
ems
emt
emu
emv
emw
emx
emy
emz
ena
enb
enc
end
ene
enf
eng
enh
eni
enj
enk
enl
enm
enn
eno
enp
enq
enr
ens
ent
enu
env
enw
enx
eny
enz
eoa
eob
eoc
eod
eoe
eof
eog
eoh
eoi
eoj
eok
eol
eom
eon
eoo
eop
eoq
eor
eos
eot
eou
eov
eow
eox
eoy
eoz
epa
epb
epc
epd
epe
epf
epg
eph
epi
epj
epk
epl
epm
epn
epo
epp
epq
epr
eps
ept
epu
epv
epw
epx
epy
epz
eqa
eqb
eqc
eqd
eqe
eqf
eqg
eqh
eqi
eqj
eqk
eql
eqm
eqn
eqo
eqp
eqq
eqr
eqs
eqt
equ
eqv
eqw
eqx
eqy
eqz
era
erb
erc
erd
ere
erf
erg
erh
eri
erj
erk
erl
erm
ern
ero
erp
erq
err
ers
ert
eru
erv
erw
erx
ery
erz
esa
esb
esc
esd
ese
esf
esg
esh
esi
esj
esk
esl
esm
esn
eso
esp
esq
esr
ess
est
esu
esv
esw
esx
esy
esz
eta
etb
etc
etd
ete
etf
etg
eth
eti
etj
etk
etl
etm
etn
eto
etp
etq
etr
ets
ett
etu
etv
etw
etx
ety
etz
eua
eub
euc
eud
eue
euf
eug
euh
eui
euj
euk
eul
eum
eun
euo
eup
euq
eur
eus
eut
euu
euv
euw
eux
euy
euz
eva
evb
evc
evd
eve
evf
evg
evh
evi
evj
evk
evl
evm
evn
evo
evp
evq
evr
evs
evt
evu
evv
evw
evx
evy
evz
ewa
ewb
ewc
ewd
ewe
ewf
ewg
ewh
ewi
ewj
ewk
ewl
ewm
ewn
ewo
ewp
ewq
ewr
ews
ewt
ewu
ewv
eww
ewx
ewy
ewz
exa
exb
exc
exd
exe
exf
exg
exh
exi
exj
exk
exl
exm
exn
exo
exp
exq
exr
exs
ext
exu
exv
exw
exx
exy
exz
eya
eyb
eyc
eyd
eye
eyf
eyg
eyh
eyi
eyj
eyk
eyl
eym
eyn
eyo
eyp
eyq
eyr
eys
eyt
eyu
eyv
eyw
eyx
eyy
eyz
eza
ezb
ezc
ezd
eze
ezf
ezg
ezh
ezi
ezj
ezk
ezl
ezm
ezn
ezo
ezp
ezq
ezr
ezs
ezt
ezu
ezv
ezw
ezx
ezy
ezz
faa
fab
fac
fad
fae
faf
fag
fah
fai
faj
fak
fal
fam
fan
fao
fap
faq
far
fas
fat
fau
fav
faw
fax
fay
faz
fba
fbb
fbc
fbd
fbe
fbf
fbg
fbh
fbi
fbj
fbk
fbl
fbm
fbn
fbo
fbp
fbq
fbr
fbs
fbt
fbu
fbv
fbw
fbx
fby
fbz
fca
fcb
fcc
fcd
fce
fcf
fcg
fch
fci
fcj
fck
fcl
fcm
fcn
fco
fcp
fcq
fcr
fcs
fct
fcu
fcv
fcw
fcx
fcy
fcz
fda
fdb
fdc
fdd
fde
fdf
fdg
fdh
fdi
fdj
fdk
fdl
fdm
fdn
fdo
fdp
fdq
fdr
fds
fdt
fdu
fdv
fdw
fdx
fdy
fdz
fea
feb
fec
fed
fee
fef
feg
feh
fei
fej
fek
fel
fem
fen
feo
fep
feq
fer
fes
fet
feu
fev
few
fex
fey
fez
ffa
ffb
ffc
ffd
ffe
fff
ffg
ffh
ffi
ffj
ffk
ffl
ffm
ffn
ffo
ffp
ffq
ffr
ffs
fft
ffu
ffv
ffw
ffx
ffy
ffz
fga
fgb
fgc
fgd
fge
fgf
fgg
fgh
fgi
fgj
fgk
fgl
fgm
fgn
fgo
fgp
fgq
fgr
fgs
fgt
fgu
fgv
fgw
fgx
fgy
fgz
fha
fhb
fhc
fhd
fhe
fhf
fhg
fhh
fhi
fhj
fhk
fhl
fhm
fhn
fho
fhp
fhq
fhr
fhs
fht
fhu
fhv
fhw
fhx
fhy
fhz
fia
fib
fic
fid
fie
fif
fig
fih
fii
fij
fik
fil
fim
fin
fio
fip
fiq
fir
fis
fit
fiu
fiv
fiw
fix
fiy
fiz
fja
fjb
fjc
fjd
fje
fjf
fjg
fjh
fji
fjj
fjk
fjl
fjm
fjn
fjo
fjp
fjq
fjr
fjs
fjt
fju
fjv
fjw
fjx
fjy
fjz
fka
fkb
fkc
fkd
fke
fkf
fkg
fkh
fki
fkj
fkk
fkl
fkm
fkn
fko
fkp
fkq
fkr
fks
fkt
fku
fkv
fkw
fkx
fky
fkz
fla
flb
flc
fld
fle
flf
flg
flh
fli
flj
flk
fll
flm
fln
flo
flp
flq
flr
fls
flt
flu
flv
flw
flx
fly
flz
fma
fmb
fmc
fmd
fme
fmf
fmg
fmh
fmi
fmj
fmk
fml
fmm
fmn
fmo
fmp
fmq
fmr
fms
fmt
fmu
fmv
fmw
fmx
fmy
fmz
fna
fnb
fnc
fnd
fne
fnf
fng
fnh
fni
fnj
fnk
fnl
fnm
fnn
fno
fnp
fnq
fnr
fns
fnt
fnu
fnv
fnw
fnx
fny
fnz
foa
fob
foc
fod
foe
fof
fog
foh
foi
foj
fok
fol
fom
fon
foo
fop
foq
for
fos
fot
fou
fov
fow
fox
foy
foz
fpa
fpb
fpc
fpd
fpe
fpf
fpg
fph
fpi
fpj
fpk
fpl
fpm
fpn
fpo
fpp
fpq
fpr
fps
fpt
fpu
fpv
fpw
fpx
fpy
fpz
fqa
fqb
fqc
fqd
fqe
fqf
fqg
fqh
fqi
fqj
fqk
fql
fqm
fqn
fqo
fqp
fqq
fqr
fqs
fqt
fqu
fqv
fqw
fqx
fqy
fqz
fra
frb
frc
frd
fre
frf
frg
frh
fri
frj
frk
frl
frm
frn
fro
frp
frq
frr
frs
frt
fru
frv
frw
frx
fry
frz
fsa
fsb
fsc
fsd
fse
fsf
fsg
fsh
fsi
fsj
fsk
fsl
fsm
fsn
fso
fsp
fsq
fsr
fss
fst
fsu
fsv
fsw
fsx
fsy
fsz
fta
ftb
ftc
ftd
fte
ftf
ftg
fth
fti
ftj
ftk
ftl
ftm
ftn
fto
ftp
ftq
ftr
fts
ftt
ftu
ftv
ftw
ftx
fty
ftz
fua
fub
fuc
fud
fue
fuf
fug
fuh
fui
fuj
fuk
ful
fum
fun
fuo
fup
fuq
fur
fus
fut
fuu
fuv
fuw
fux
fuy
fuz
fva
fvb
fvc
fvd
fve
fvf
fvg
fvh
fvi
fvj
fvk
fvl
fvm
fvn
fvo
fvp
fvq
fvr
fvs
fvt
fvu
fvv
fvw
fvx
fvy
fvz
fwa
fwb
fwc
fwd
fwe
fwf
fwg
fwh
fwi
fwj
fwk
fwl
fwm
fwn
fwo
fwp
fwq
fwr
fws
fwt
fwu
fwv
fww
fwx
fwy
fwz
fxa
fxb
fxc
fxd
fxe
fxf
fxg
fxh
fxi
f


NK細胞活性
%CD137+NK活性
60
50
40
30
20
10
0
scFv-IgG/Ab_264
scFv-IgG/Ab_266
scFv-IgG/Ab_267
scFv-IgG/Ab_268
scFv-IgM/Ab_230
scFv-IgM/Ab_236
抗體濃度[μg/mL]

[圖8]


A
結合至 CD123+ EOL-1
螢光強度
40000
30000
20000
10000
0
scFv-IgNb_264
scFv-IgNb_265
scFv-IgNb_267
scFv-IgNb_268
AFM28 濃度[nM]
B
結合至 CD123+ A431
螢光強度
50000
40000
30000
20000
10000
0
scFv-IgNb_264
scFv-IgNb_264
scFv-IgNb_264
scFv-IgNb_267
scFv-IgNb_267
抗體濃度[nM]
結合至 CD123+ A431
螢光強度
50000
40000
30000
20000
10000
0
scFv-IgNb_265
scFv-IgNb_265
scFv-IgNb_268
scFv-IgNb_268
抗體濃度[nM]

|(圖9)|



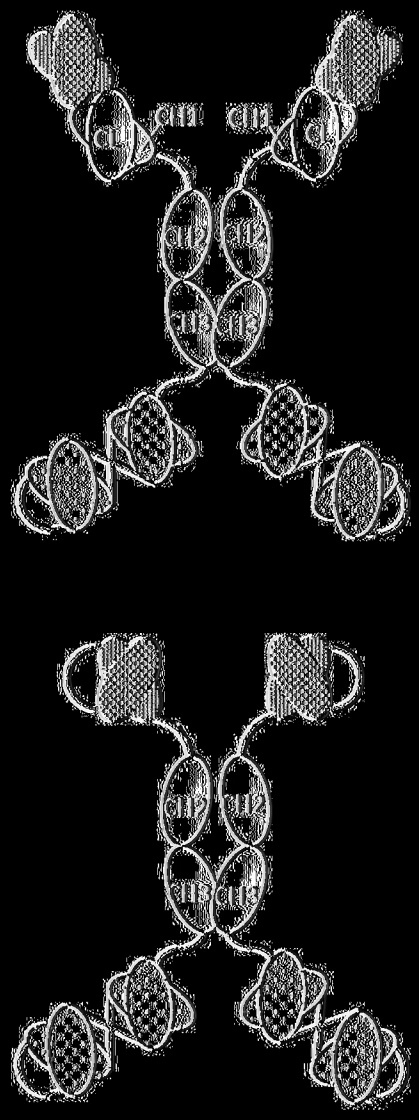
第一結合結構域(A)之可變重鏈

第一結合結構域(A)之可變輕鏈

第二結合結構域(B)之可變重鏈

第二結合結構域(B)之可變輕鏈

[圖10]



第一結合結構域(A)之可變重鏈

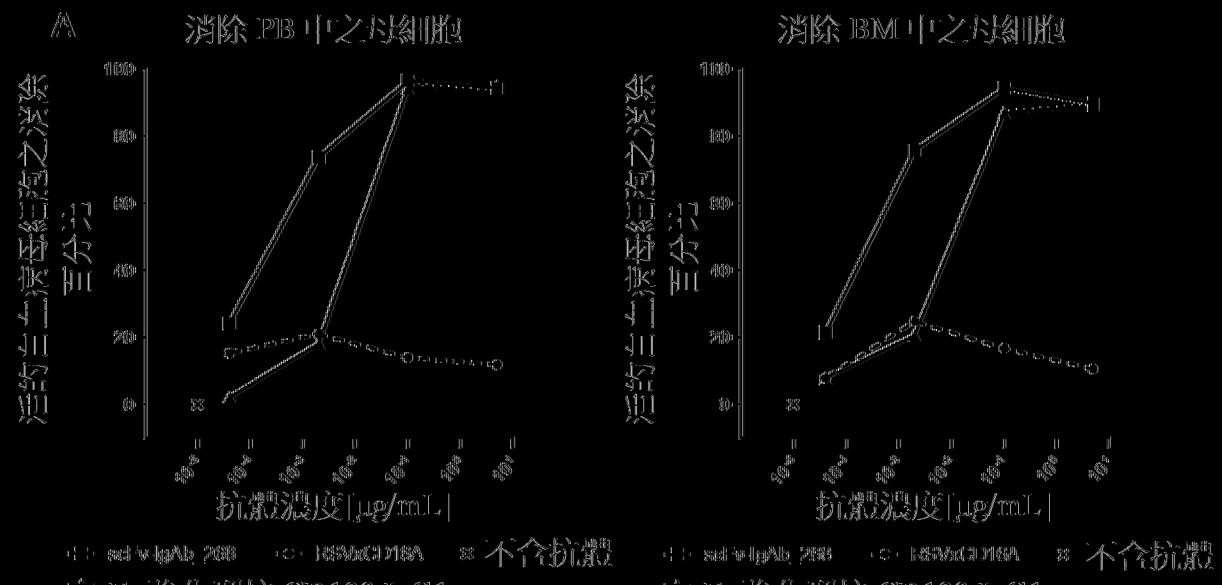
第一結合結構域(A)之可變輕鏈

第二結合結構域(B)之可變重鏈

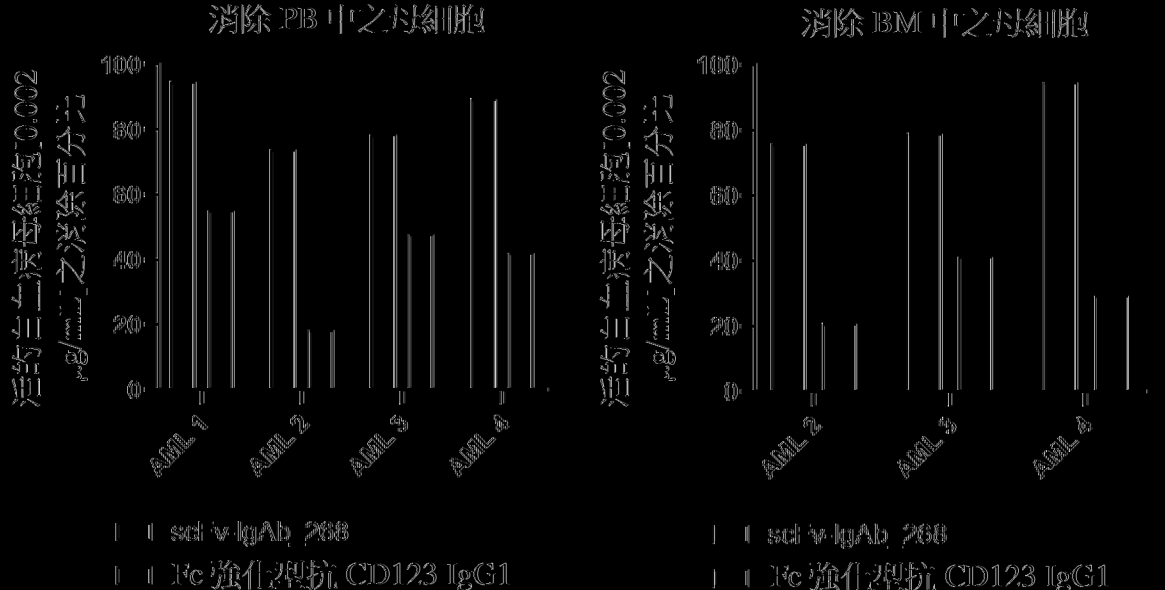
第二結合結構域(B)之可變輕鏈

|(圖11)|

A

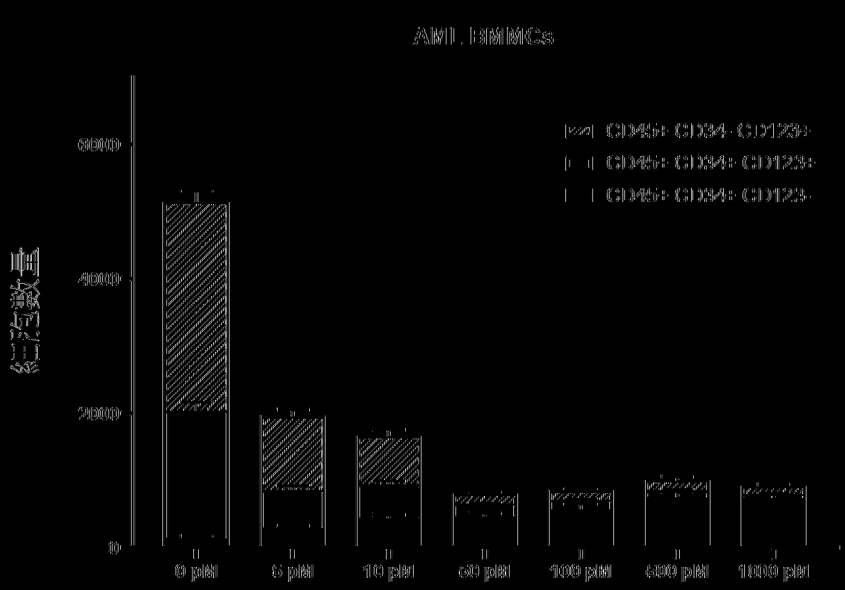

消除 PB 中之母細胞
消除 BM 中之母細胞
殺死白血病母細胞之淡水魚百分比
抗體濃度[μg/mL]
scFv-IgAb_288
hSMxCD16A
不含抗體
Fc 強化-裸抗 CD123 IgG1

B

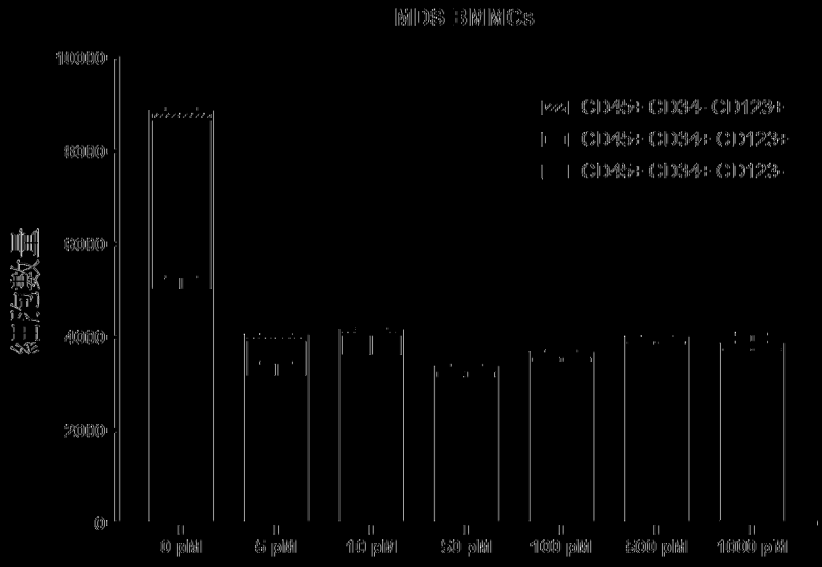

消除 PB 中之母細胞
消除 BM 中之母細胞
殺死白血病母細胞之淡水魚百分比
p value 之淡水魚百分比
AML_1
AML_2
AML_3
AML_4
scFv-IgAb_288
Fc 強化-裸抗 CD123 IgG1

[圖12]

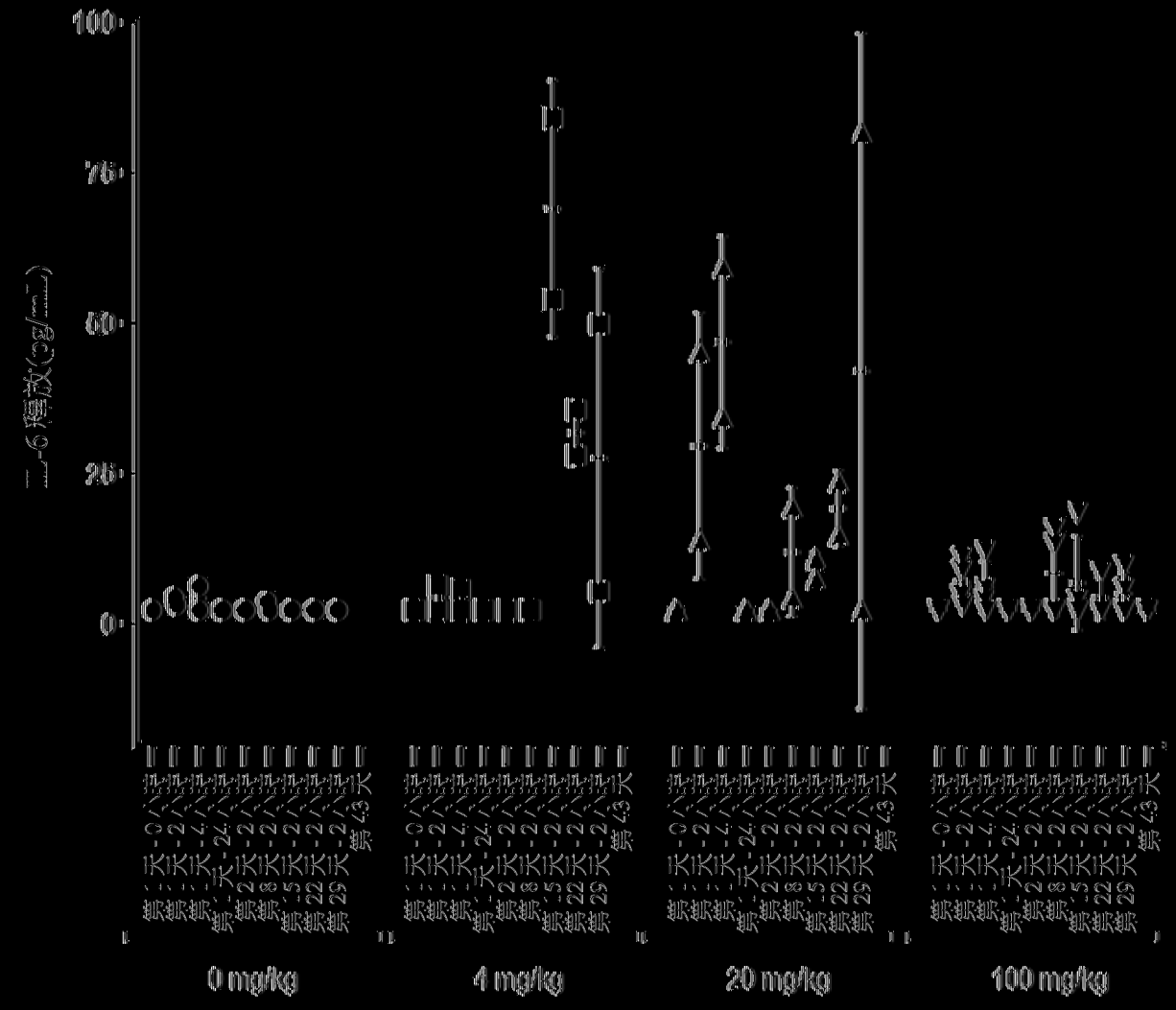
A


AML-BMMCs
CD45+ CD34- CD123-
CD45+ CD34+ CD123+
CD45+ CD34+ CD123+
細胞數目
60000
40000
20000
10
0 pM
5 pM
10 pM
50 pM
100 pM
500 pM
1000 pM

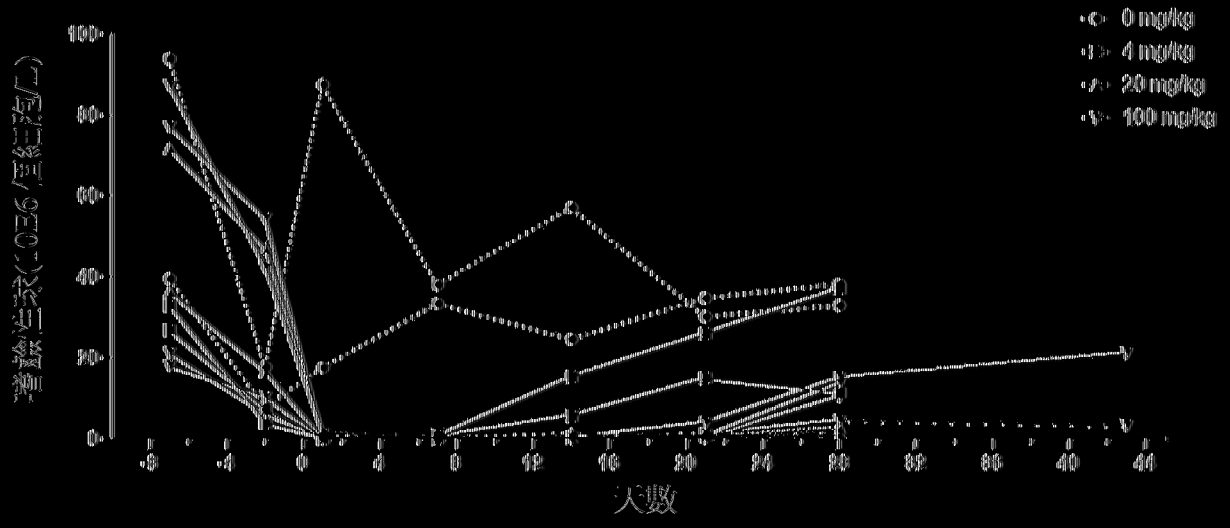
B


MDS-BMMCs
CD45+ CD34- CD123-
CD45+ CD34+ CD123+
CD45+ CD34+ CD123+
細胞數目
100000
80000
60000
40000
20000
0
0 pM
5 pM
10 pM
50 pM
100 pM
500 pM
1000 pM

|(圖13)|

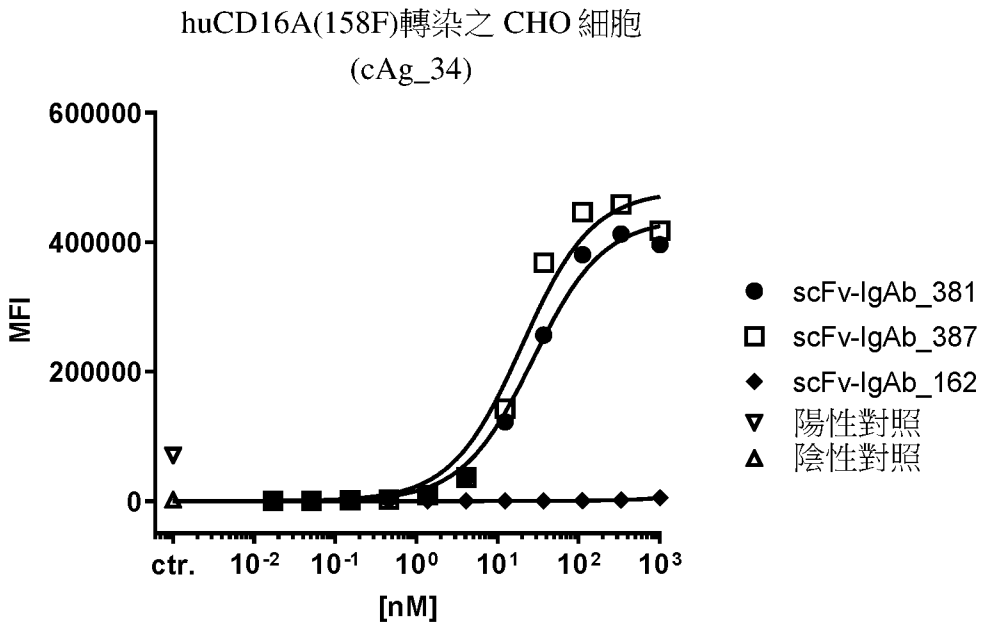

100
75
50
25
0
0 mg/kg
4 mg/kg
20 mg/kg
100 mg/kg

[圖14]


0 mg/kg
4 mg/kg
20 mg/kg
100 mg/kg
100
80
60
40
20
0
-5
-4
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
天數

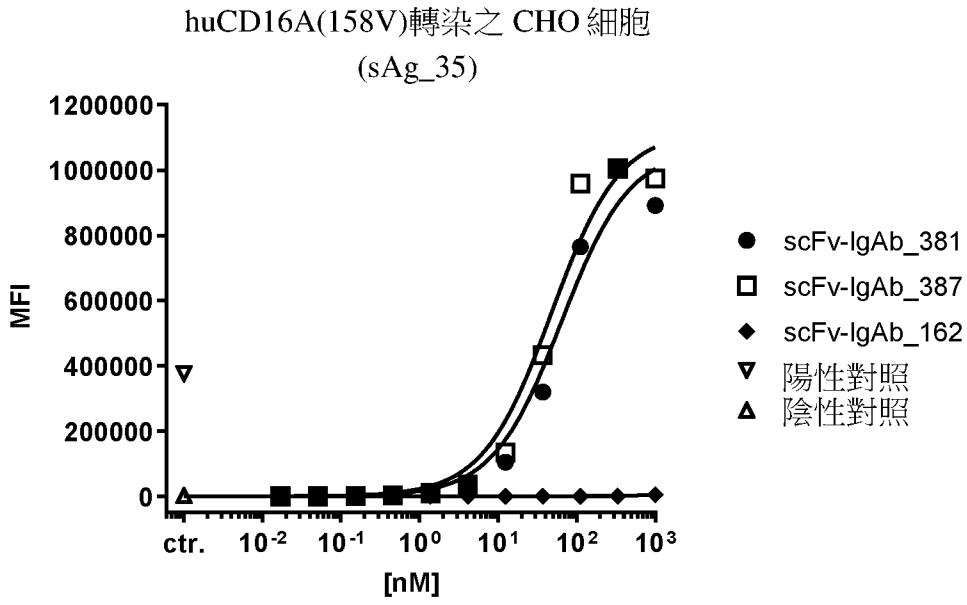
[圖15]

圖16A：結合至huCD16A(158F)轉染之CHO細胞



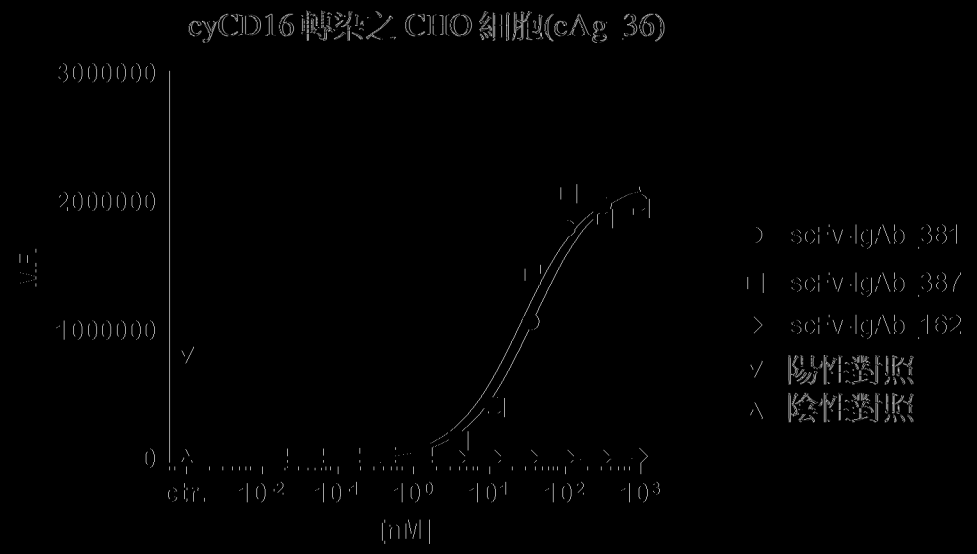
【圖16A】

圖 16B：結合至 huCD16A(158V)轉染之 CHO 細胞

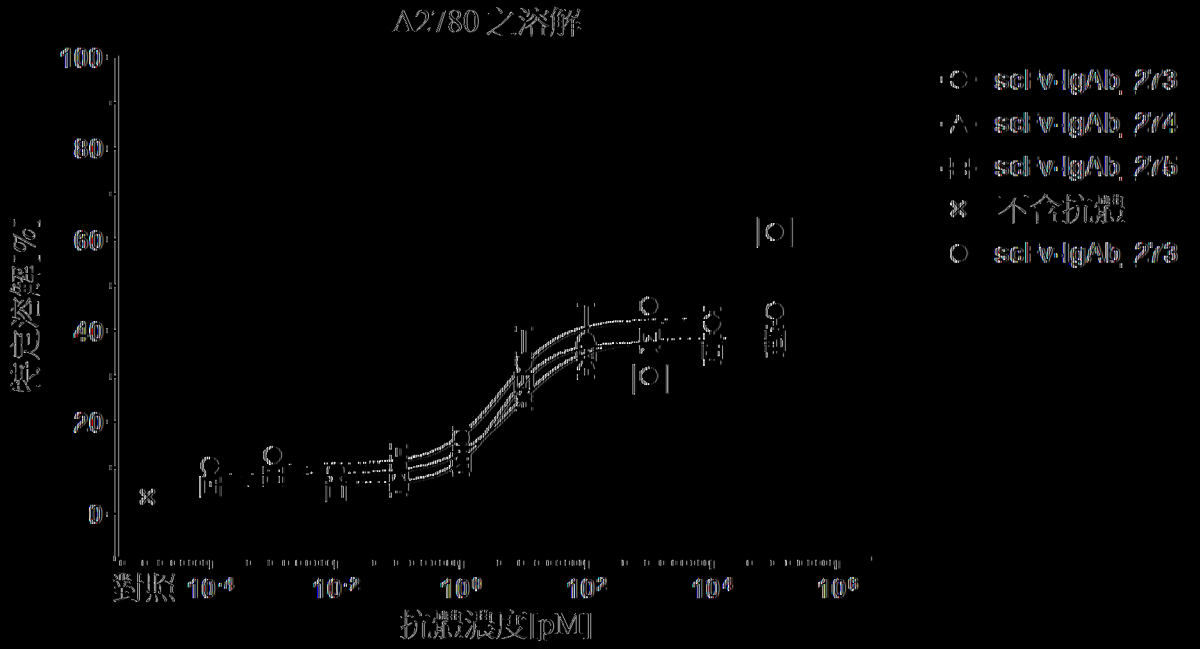


【圖16B】

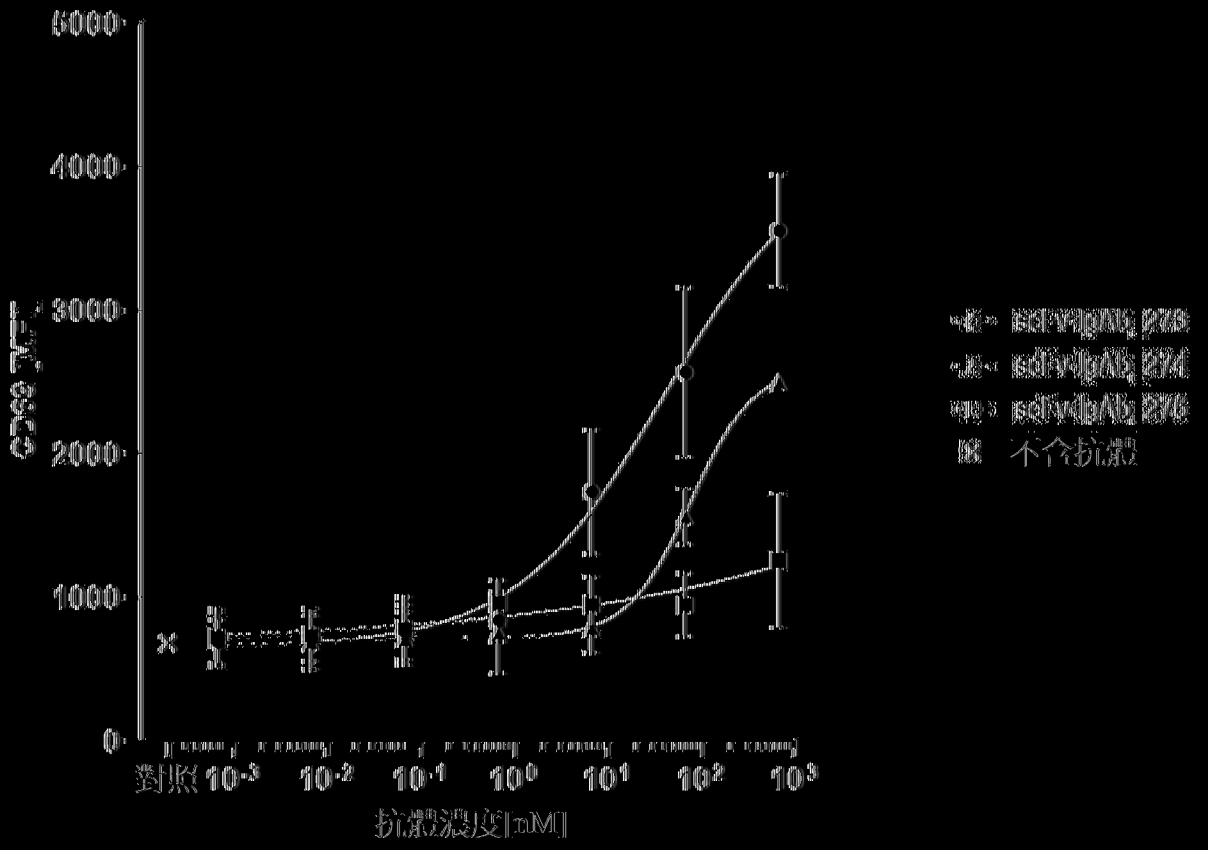
圖16C：結合至cyCD16轉染之CHO細胞



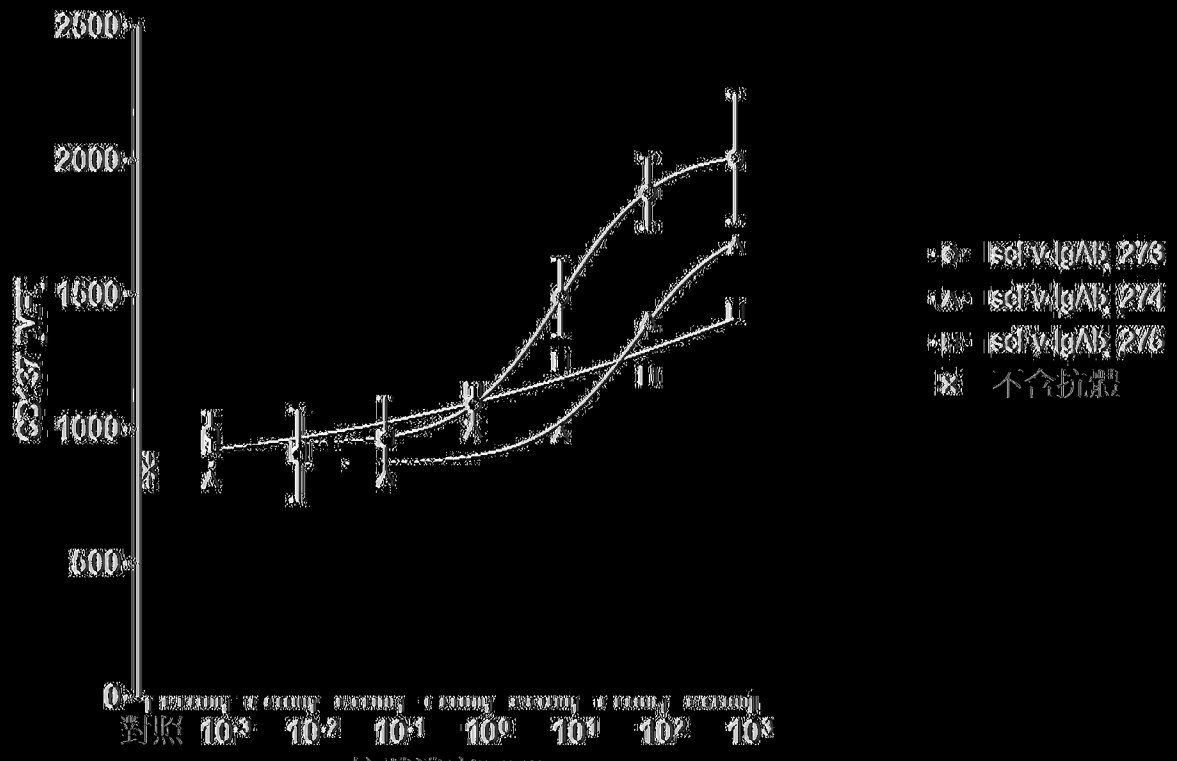
|(圖16C)|



|(圖17)|


6000
4000
3000
2000
1000
0
MFI 532-6
對照
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
抗體濃度[nM]
sdFv-IgAb 2/6
sdFv-IgAb 2/4
sdFv-IgAb 2/6
不含抗體

[圖18A]


2500
2000
1500
1000
600
0
MFI 532-6
對照
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
抗體濃度[nM]
sdFv-IgAb 2/6
sdFv-IgAb 2/4
sdFv-IgAb 2/6
不含抗體

[圖18B]

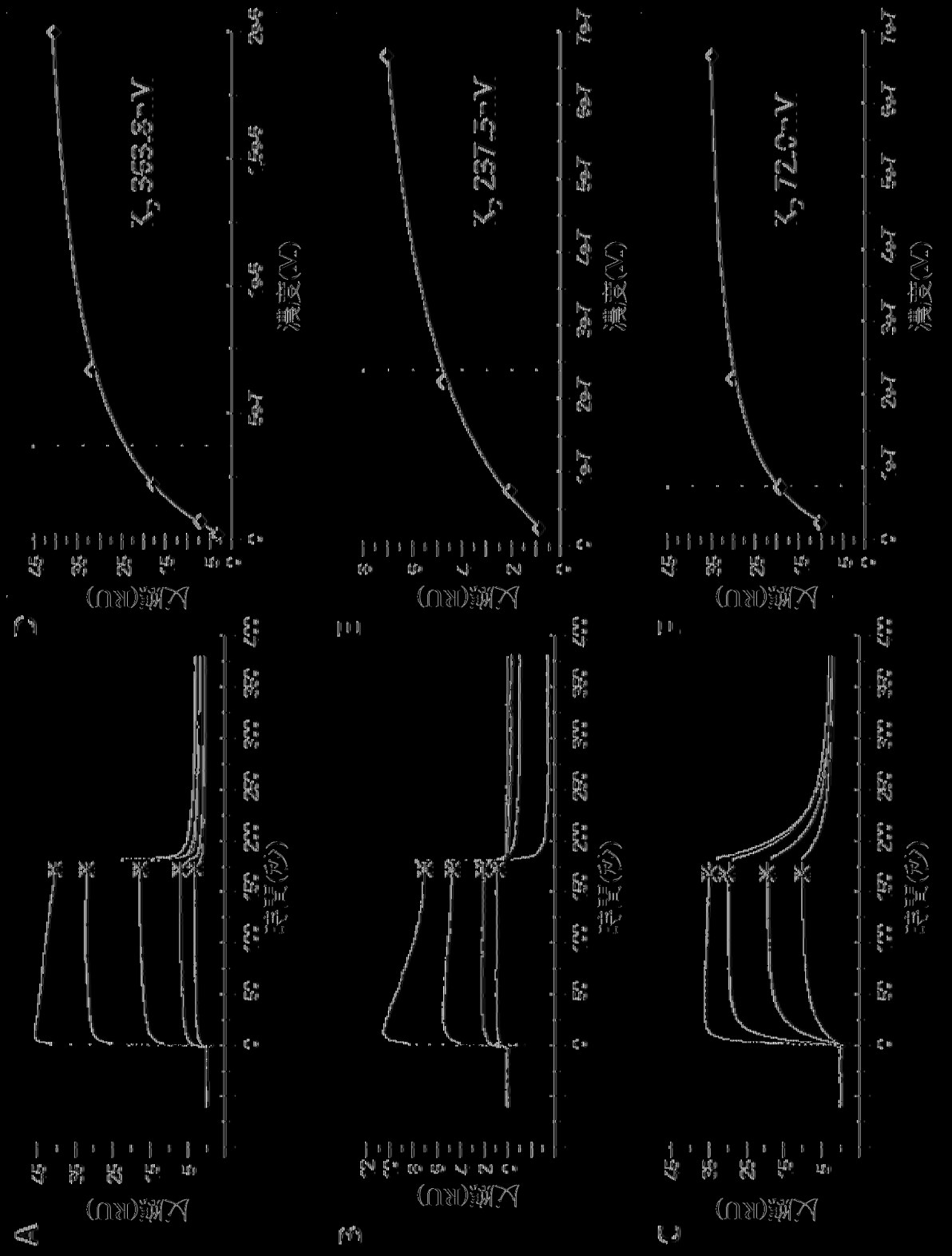

(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
強度(RU)
強度(RU)
強度(RU)
強度(RU)
強度(RU)
強度(RU)
散射角(2θ)
散射角(2θ)
散射角(2θ)
Li3SiS6N
Li2ZrCl6
Li3TaO4

圖19

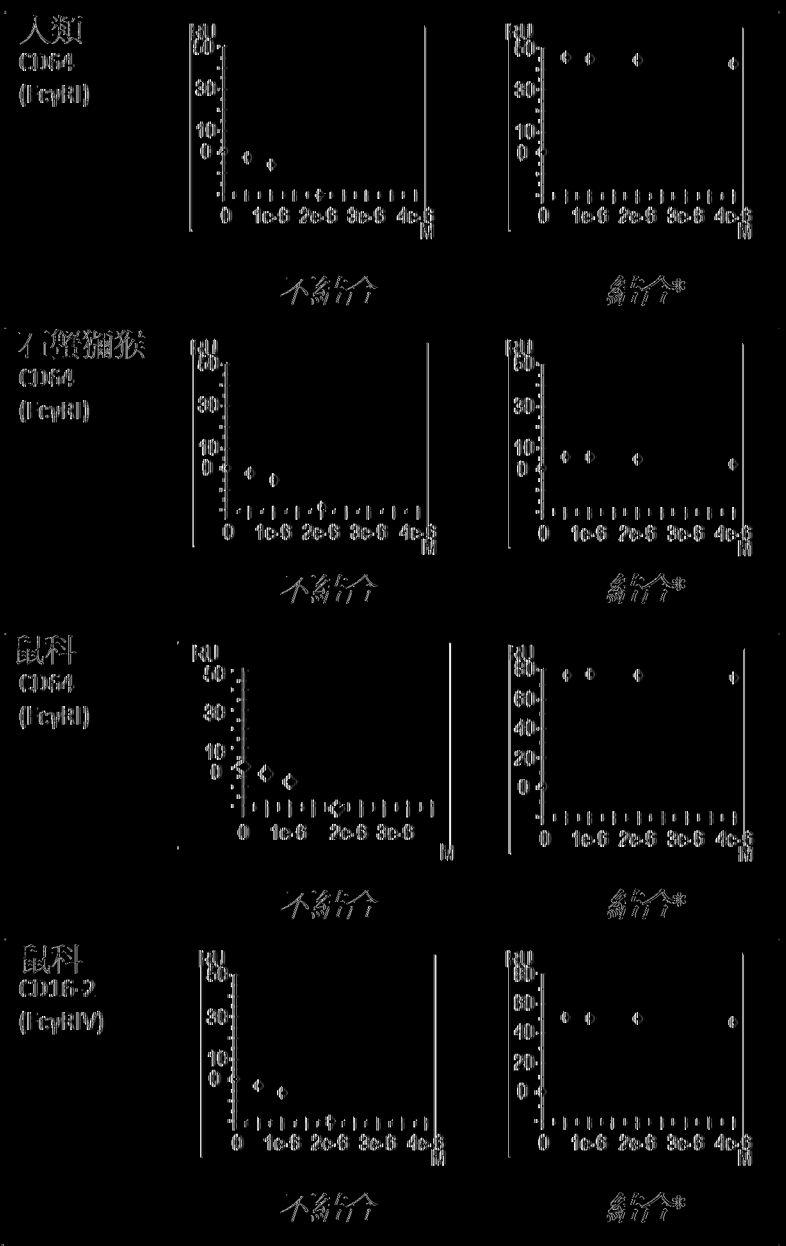
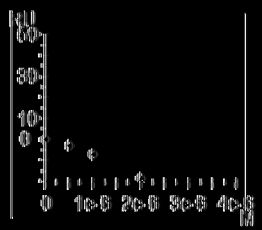
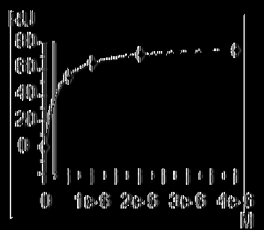

人類
CD64
(FcγRI)
RU
150
30
10
0
0 1e-6 2e-6 3e-6 4e-6
M
不含化合物
含化合物
食蟹猴
CD64
(FcγRI)
RU
150
30
10
0
0 1e-6 2e-6 3e-6 4e-6
M
不含化合物
含化合物
鼠科
CD64
(FcγRI)
RU
40
30
10
0
0 1e-6 2e-6 3e-6
M
RU
80
60
40
20
0
0 1e-6 2e-6 3e-6 4e-6
M
不含化合物
含化合物
鼠科
CD16-2
(FcγRIV)
RU
150
30
10
0
0 1e-6 2e-6 3e-6 4e-6
M
RU
80
60
40
20
0
0 1e-6 2e-6 3e-6 4e-6
M
不含化合物
含化合物

圖20

人類I
CD32A
(FcγRIIIA)

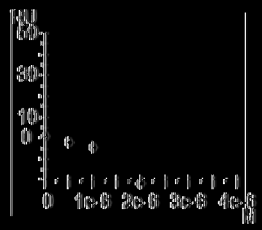


不為什么

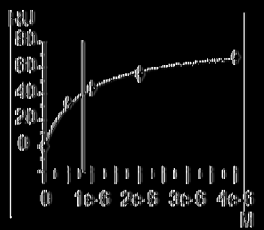


Kd 223nM

人類I
CD32B
(FcγRIIIB)

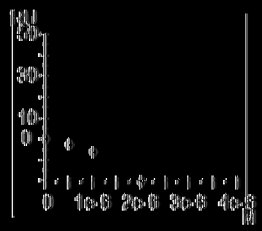


不為什么

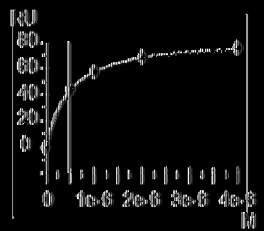


Kd 821nM

人類I
CD32C
(FcγRIIIC)

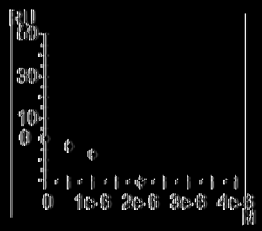


不為什么

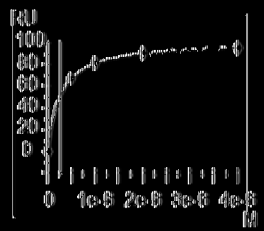


Kd 474nM

食蟹獼猴
CD32A
(FcγRIIIA)

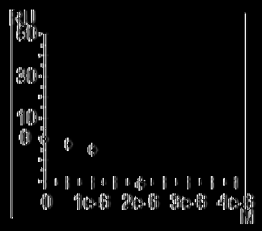


不為什么

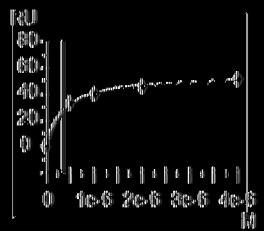


Kd 263nM

食蟹獼猴
CD32B/C
(FcγRIIIB/C)



不為什么



Kd 35.7nM

[(時21)]

大會於第一次
大會於第二次
大會於第三次
大會於第四次
CAV-C
CAV-T
CAV-S
CAV-A
CAV-D
CAV-E
CAV-B
CAV-F
CAV-G
CAV-H
CAV-I
CAV-J
CAV-K
CAV-L
CAV-M
CAV-N
CAV-O
CAV-P
CAV-Q
CAV-R
CAV-S
CAV-T
CAV-U
CAV-V
CAV-W
CAV-X
CAV-Y
CAV-Z
CAV-AA
CAV-AB
CAV-AC
CAV-AD
CAV-AE
CAV-AF
CAV-AG
CAV-AH
CAV-AI
CAV-AJ
CAV-AK
CAV-AL
CAV-AM
CAV-AN
CAV-AO
CAV-AP
CAV-AQ
CAV-AR
CAV-AS
CAV-AT
CAV-AU
CAV-AV
CAV-AW
CAV-AX
CAV-AY
CAV-AZ
CAV-BA
CAV-BB
CAV-BC
CAV-BD
CAV-BE
CAV-BF
CAV-BG
CAV-BH
CAV-BI
CAV-BJ
CAV-BK
CAV-BL
CAV-BM
CAV-BN
CAV-BO
CAV-BP
CAV-BQ
CAV-BR
CAV-BS
CAV-BT
CAV-BU
CAV-BV
CAV-BW
CAV-BX
CAV-BY
CAV-BZ
CAV-CA
CAV-CB
CAV-CC
CAV-CD
CAV-CE
CAV-CF
CAV-CG
CAV-CH
CAV-CI
CAV-CJ
CAV-CK
CAV-CL
CAV-CM
CAV-CN
CAV-CO
CAV-CP
CAV-CQ
CAV-CR
CAV-CS
CAV-CT
CAV-CU
CAV-CV
CAV-CW
CAV-CX
CAV-CY
CAV-CZ
CAV-DA
CAV-DB
CAV-DC
CAV-DD
CAV-DE
CAV-DF
CAV-DG
CAV-DH
CAV-DI
CAV-DJ
CAV-DK
CAV-DL
CAV-DM
CAV-DN
CAV-DO
CAV-DP
CAV-DQ
CAV-DR
CAV-DS
CAV-DT
CAV-DU
CAV-DV
CAV-DW
CAV-DX
CAV-DY
CAV-DZ
CAV-EA
CAV-EB
CAV-EC
CAV-ED
CAV-EE
CAV-EF
CAV-EG
CAV-EH
CAV-EI
CAV-EJ
CAV-EK
CAV-EL
CAV-EM
CAV-EN
CAV-EO
CAV-EP
CAV-EQ
CAV-ER
CAV-ES
CAV-ET
CAV-EU
CAV-EV
CAV-EW
CAV-EX
CAV-EY
CAV-EZ
CAV-FA
CAV-FB
CAV-FC
CAV-FD
CAV-FE
CAV-FF
CAV-FG
CAV-FH
CAV-FI
CAV-FJ
CAV-FK
CAV-FL
CAV-FM
CAV-FN
CAV-FO
CAV-FP
CAV-FQ
CAV-FR
CAV-FS
CAV-FT
CAV-FU
CAV-FV
CAV-FW
CAV-FX
CAV-FY
CAV-FZ
CAV-GA
CAV-GB
CAV-GC
CAV-GD
CAV-GE
CAV-GF
CAV-GG
CAV-GH
CAV-GI
CAV-GJ
CAV-GK
CAV-GL
CAV-GM
CAV-GN
CAV-GO
CAV-GP
CAV-GQ
CAV-GR
CAV-GS
CAV-GT
CAV-GU
CAV-GV
CAV-GW
CAV-GX
CAV-GY
CAV-GZ
CAV-HA
CAV-HB
CAV-HC
CAV-HD
CAV-HE
CAV-HF
CAV-HG
CAV-HH
CAV-HI
CAV-HJ
CAV-HK
CAV-HL
CAV-HM
CAV-HN
CAV-HO
CAV-HP
CAV-HQ
CAV-HR
CAV-HS
CAV-HT
CAV-HU
CAV-HV
CAV-HW
CAV-HX
CAV-HY
CAV-HZ
CAV-IA
CAV-IB
CAV-IC
CAV-ID
CAV-IE
CAV-IF
CAV-IG
CAV-IH
CAV-II
CAV-IJ
CAV-IK
CAV-IL
CAV-IM
CAV-IN
CAV-IO
CAV-IP
CAV-IQ
CAV-IR
CAV-IS
CAV-IT
CAV-IU
CAV-IV
CAV-IW
CAV-IX
CAV-IY
CAV-IZ
CAV-JA
CAV-JB
CAV-JC
CAV-JD
CAV-JE
CAV-JF
CAV-JG
CAV-JH
CAV-JI
CAV-JJ
CAV-JK
CAV-JL
CAV-JM
CAV-JN
CAV-JO
CAV-JP
CAV-JQ
CAV-JR
CAV-JS
CAV-JT
CAV-JU
CAV-JV
CAV-JW
CAV-JX
CAV-JY
CAV-JZ
CAV-KA
CAV-KB
CAV-KC
CAV-KD
CAV-KE
CAV-KF
CAV-KG
CAV-KH
CAV-KI
CAV-KJ
CAV-KK
CAV-KL
CAV-KM
CAV-KN
CAV-KO
CAV-KP
CAV-KQ
CAV-KR
CAV-KS
CAV-KT
CAV-KU
CAV-KV
CAV-KW
CAV-KX
CAV-KY
CAV-KZ
CAV-LA
CAV-LB
CAV-LC
CAV-LD
CAV-LE
CAV-LF
CAV-LG
CAV-LH
CAV-LI
CAV-LJ
CAV-LK
CAV-LL
CAV-LM
CAV-LN
CAV-LO
CAV-LP
CAV-LQ
CAV-LR
CAV-LS
CAV-LT
CAV-LU
CAV-LV
CAV-LW
CAV-LX
CAV-LY
CAV-LZ
CAV-MA
CAV-MB
CAV-MC
CAV-MD
CAV-ME
CAV-MF
CAV-MG
CAV-MH
CAV-MI
CAV-MJ
CAV-MK
CAV-ML
CAV-MM
CAV-MN
CAV-MO
CAV-MP
CAV-MQ
CAV-MR
CAV-MS
CAV-MT
CAV-MU
CAV-MV
CAV-MW
CAV-MX
CAV-MY
CAV-MZ
CAV-NA
CAV-NB
CAV-NC
CAV-ND
CAV-NE
CAV-NF
CAV-NG
CAV-NH
CAV-NI
CAV-NJ
CAV-NK
CAV-NL
CAV-NM
CAV-NN
CAV-NO
CAV-NP
CAV-NQ
CAV-NR
CAV-NS
CAV-NT
CAV-NU
CAV-NV
CAV-NW
CAV-NX
CAV-NY
CAV-NZ
CAV-OA
CAV-OB
CAV-OC
CAV-OD
CAV-OE
CAV-OF
CAV-OG
CAV-OH
CAV-OI
CAV-OJ
CAV-OK
CAV-OL
CAV-OM
CAV-ON
CAV-OO
CAV-OP
CAV-OQ
CAV-OR
CAV-OS
CAV-OT
CAV-OU
CAV-OV
CAV-OW
CAV-OX
CAV-OY
CAV-OZ
CAV-PA
CAV-PB
CAV-PC
CAV-PD
CAV-PE
CAV-PF
CAV-PG
CAV-PH
CAV-PI
CAV-PJ
CAV-PK
CAV-PL
CAV-PM
CAV-PN
CAV-PO
CAV-PP
CAV-PQ
CAV-PR
CAV-PS
CAV-PT
CAV-PU
CAV-PV
CAV-PW
CAV-PX
CAV-PY
CAV-PZ
CAV-QA
CAV-QB
CAV-QC
CAV-QD
CAV-QE
CAV-QF
CAV-QG
CAV-QH
CAV-QI
CAV-QJ
CAV-QK
CAV-QL
CAV-QM
CAV-QN
CAV-QO
CAV-QP
CAV-QQ
CAV-QR
CAV-QS
CAV-QT
CAV-QU
CAV-QV
CAV-QW
CAV-QX
CAV-QY
CAV-QZ
CAV-RA
CAV-RB
CAV-RC
CAV-RD
CAV-RE
CAV-RF
CAV-RG
CAV-RH
CAV-RI
CAV-RJ
CAV-RK
CAV-RL
CAV-RM
CAV-RN
CAV-RO
CAV-RP
CAV-RQ
CAV-RR
CAV-RS
CAV-RT
CAV-RU
CAV-RV
CAV-RW
CAV-RX
CAV-RY
CAV-RZ
CAV-SA
CAV-SB
CAV-SC
CAV-SD
CAV-SE
CAV-SF
CAV-SG
CAV-SH
CAV-SI
CAV-SJ
CAV-SK
CAV-SL
CAV-SM
CAV-SN
CAV-SO
CAV-SP
CAV-SQ
CAV-SR
CAV-SS
CAV-ST
CAV-SU
CAV-SV
CAV-SW
CAV-SX
CAV-SY
CAV-SZ
CAV-TA
CAV-TB
CAV-TC
CAV-TD
CAV-TE
CAV-TF
CAV-TG
CAV-TH
CAV-TI
CAV-TJ
CAV-TK
CAV-TL
CAV-TM
CAV-TN
CAV-TO
CAV-TP
CAV-TQ
CAV-TR
CAV-TS
CAV-TT
CAV-TU
CAV-TV
CAV-TW
CAV-TX
CAV-TY
CAV-TZ
CAV-UA
CAV-UB
CAV-UC
CAV-UD
CAV-UE
CAV-UF
CAV-UG
CAV-UH
CAV-UI
CAV-UJ
CAV-UK
CAV-UL
CAV-UM
CAV-UN
CAV-UO
CAV-UP
CAV-UQ
CAV-UR
CAV-US
CAV-UT
CAV-UU
CAV-UV
CAV-UW
CAV-UX
CAV-UY
CAV-UZ
CAV-VA
CAV-VB
CAV-VC
CAV-VD
CAV-VE
CAV-VF
CAV-VG
CAV-VH
CAV-VI
CAV-VJ
CAV-VK
CAV-VL
CAV-VM
CAV-VN
CAV-VO
CAV-VP
CAV-VQ
CAV-VR
CAV-VS
CAV-VT
CAV-VU
CAV-VV
CAV-VW
CAV-VX
CAV-VY
CAV-VZ
CAV-WA
CAV-WB
CAV-WC
CAV-WD
CAV-WE
CAV-WF
CAV-WG
CAV-WH
CAV-WI
CAV-WJ
CAV-WK
CAV-WL
CAV-WM
CAV-WN
CAV-WO
CAV-WP
CAV-WQ
CAV-WR
CAV-WS
CAV-WT
CAV-WU
CAV-WV
CAV-WW
CAV-WX
CAV-WY
CAV-WZ
CAV-XA
CAV-XB
CAV-XC
CAV-XD
CAV-XE
CAV-XF
CAV-XG
CAV-XH
CAV-XI
CAV-XJ
CAV-XK
CAV-XL
CAV-XM
CAV-XN
CAV-XO
CAV-XP
CAV-XQ
CAV-XR
CAV-XS
CAV-XT
CAV-XU
CAV-XV
CAV-XW
CAV-XX
CAV-XY
CAV-XZ
CAV-YA
CAV-YB
CAV-YC
CAV-YD
CAV-YE
CAV-YF
CAV-YG
CAV-YH
CAV-YI
CAV-YJ
CAV-YK
CAV-YL
CAV-YM
CAV-YN
CAV-YO
CAV-YP
CAV-YQ
CAV-YR
CAV-YS
CAV-YT
CAV-YU
CAV-YV
CAV-YW
CAV-YX
CAV-YY
CAV-YZ
CAV-ZA
CAV-ZB
CAV-ZC
CAV-ZD
CAV-ZE
CAV-ZF
CAV-ZG
CAV-ZH
CAV-ZI
CAV-ZJ
CAV-ZK
CAV-ZL
CAV-ZM
CAV-ZN
CAV-ZO
CAV-ZP
CAV-ZQ
CAV-ZR
CAV-ZS
CAV-ZT
CAV-ZU
CAV-ZV
CAV-ZW
CAV-ZX
CAV-ZY
CAV-ZZ

圖22A

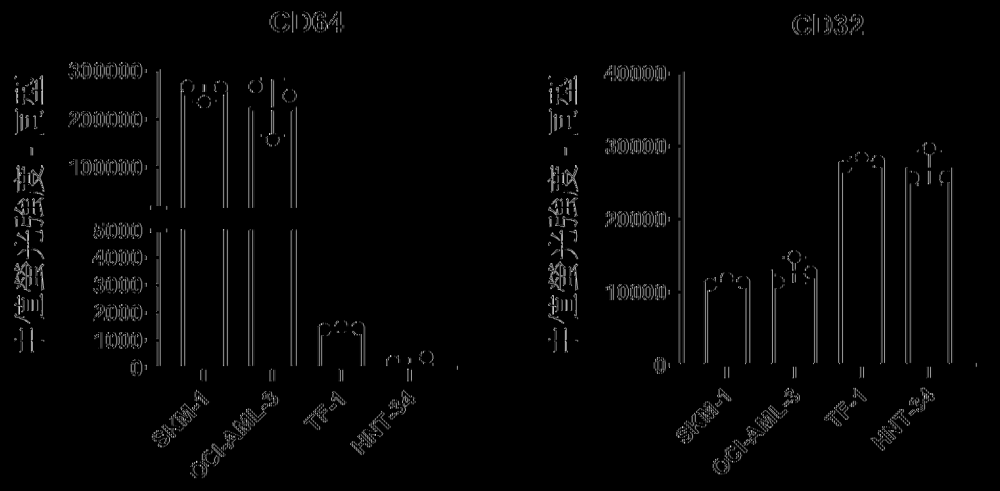

CD64
CD32
平均螢光強度 - 同型對照
3000000
2000000
1000000
5000
4000
3000
2000
1000
0
40000
30000
20000
10000
SKM-1
OCI-AML-3
TF-1
MUT-34

圖22B

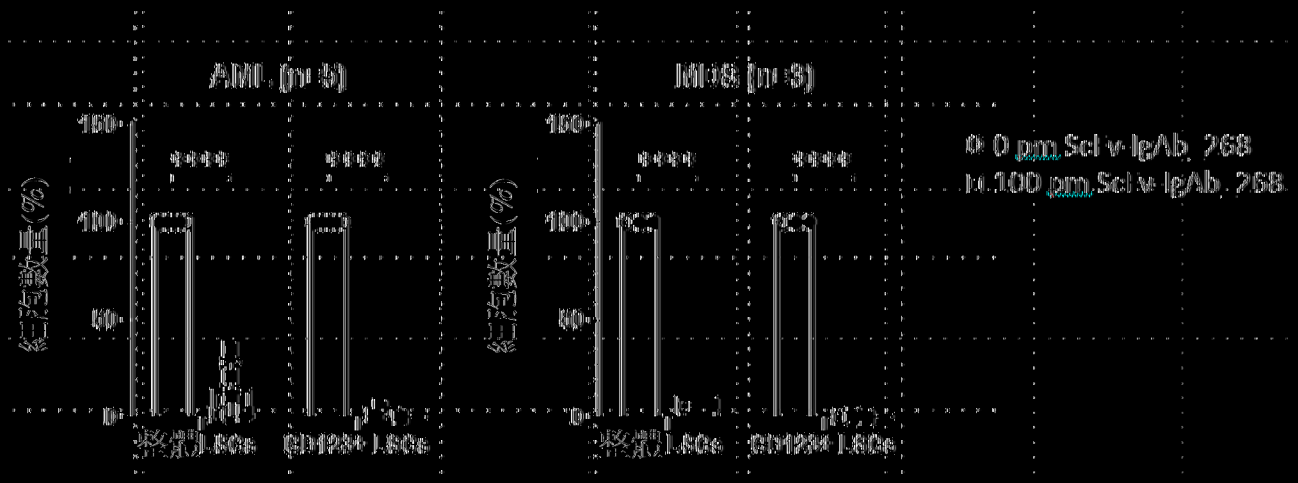
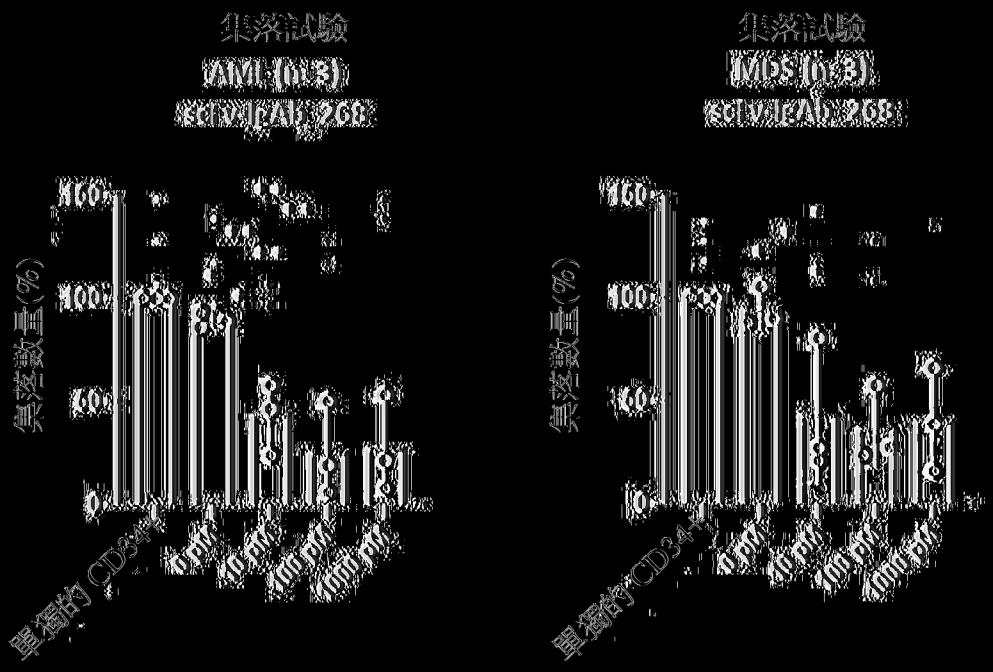
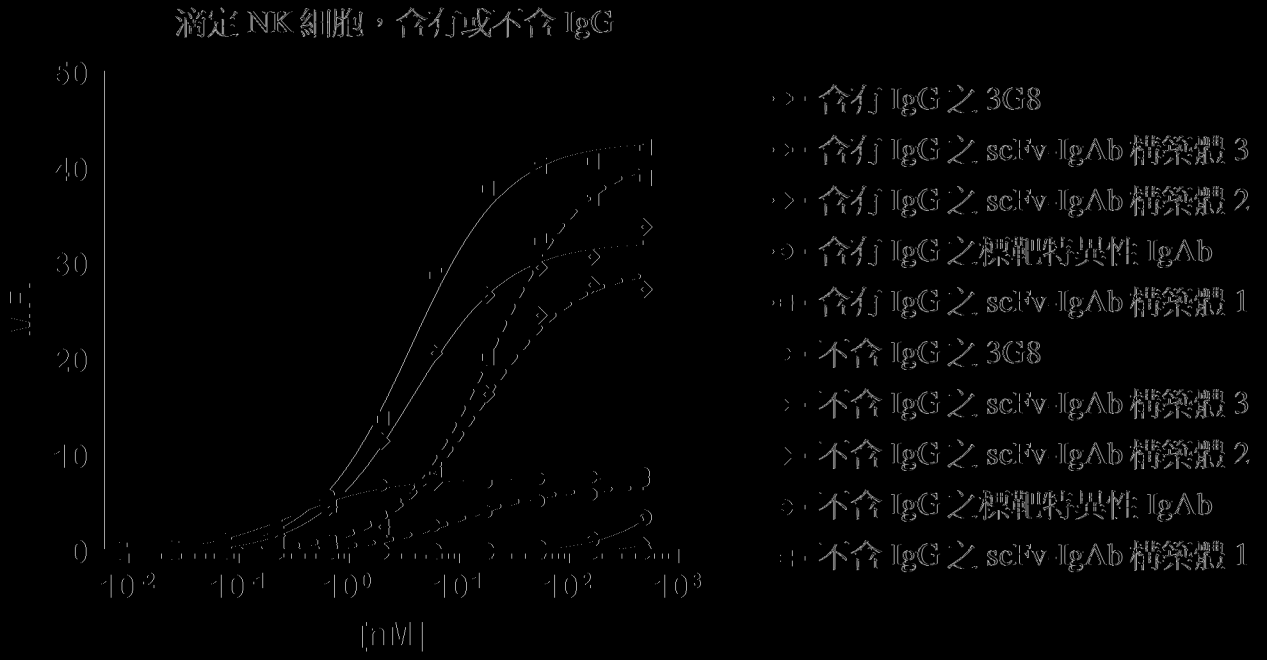

AML (n=5)
M06 (n=3)
0 0 pm Sclv-IgAb_768
100 pm Sclv-IgAb_768
細胞毒性 (%)
150
100
50
0
****
CD123+ LSCs
CD123- LSCs

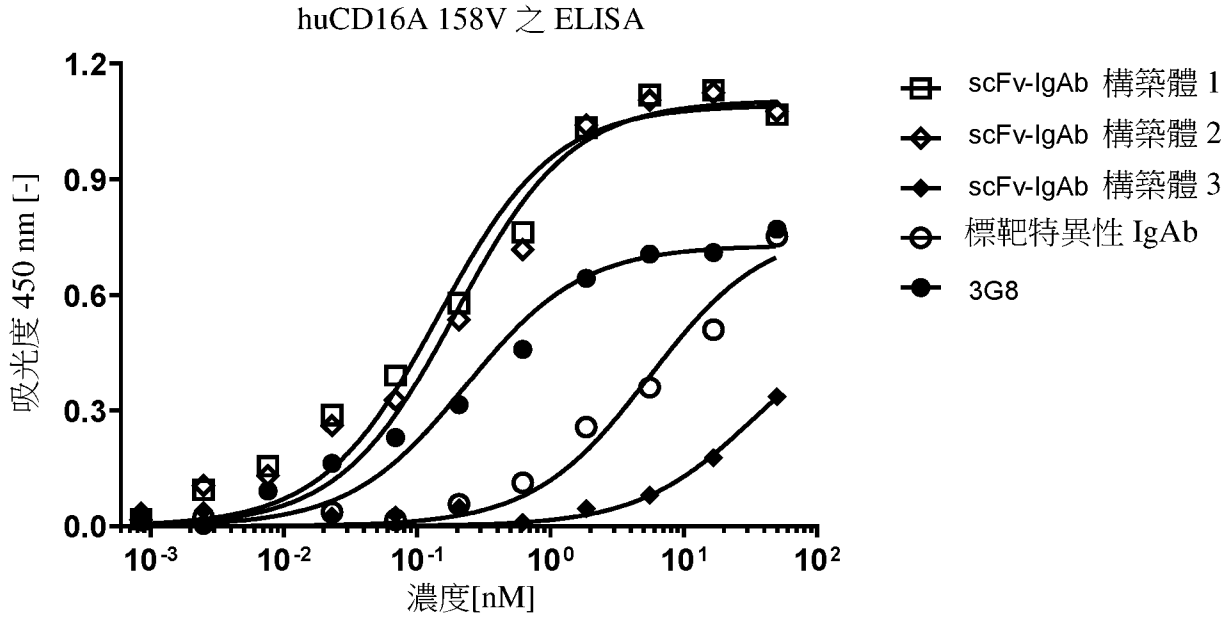
圖23A


集落試驗
AML-(0:3)
scFv-IgAb 268
集落試驗
MDS-(0:3)
scFv-IgAb 268
集落數目 (%)
160
100
80
60
40
20
0
單獨的 CD34+
0 nM
10 nM
100 nM
1000 nM

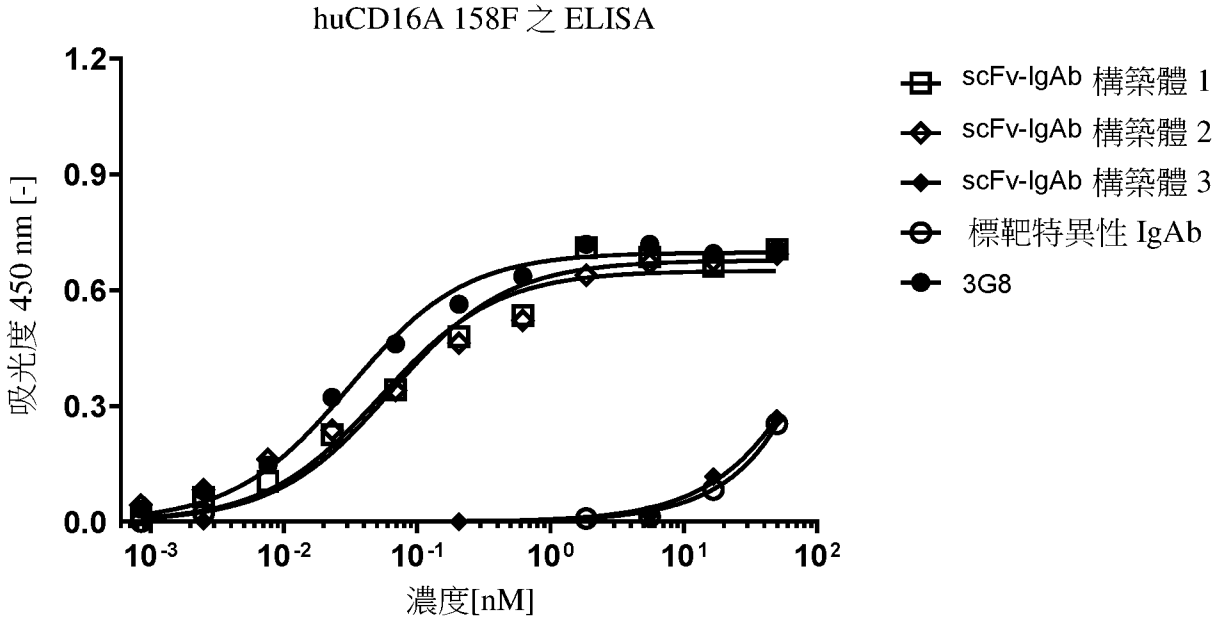
[圖23B]


滴定 NK 細胞，含有或不含 IgG
50
40
30
20
10
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
[nM]
含有 IgG 之 3G8
含有 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 3
含有 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 2
含有 IgG 之標靶特異性 IgAb
含有 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 1
不含 IgG 之 3G8
不含 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 3
不含 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 2
不含 IgG 之標靶特異性 IgAb
不含 IgG 之 scFv-IgAb 構築體 1

[圖24]


huCD16A 158V 之 ELISA
吸光度 450 nm [-]
1.2
0.9
0.6
0.3
0.0
10-3
10-2
10-1
100
101
102
濃度[nM]
scFv-IgAb 構築體 1
scFv-IgAb 構築體 2
scFv-IgAb 構築體 3
標靶特異性 IgAb
3G8

【圖25A】


huCD16A 158F 之 ELISA
吸光度 450 nm [-]
1.2
0.9
0.6
0.3
0.0
10-3
10-2
10-1
100
101
102
濃度[nM]
scFv-IgAb 構築體 1
scFv-IgAb 構築體 2
scFv-IgAb 構築體 3
標靶特異性 IgAb
3G8

【圖25B】