202325733

(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 202325733 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：111133348 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C07K14/725 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61K47/55 (2017.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C12N5/0783 (2010.01)*

(30)優先權：2021/09/03 美國 63/240,773

(71)申請人：美商ＧＯ治療公司 (美國) GO THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：萬德爾 翰斯 WANDALL, HANS (DK) ；施納貝爾 茱莉婭 SCHNABEL, JULIA (US) ；譚 愛德溫 TAN, EDWIN (US) ；格林 亞倫 GROEN, AARON (US) ；莫爾斯 理查德 MORSE, RICHARD JOHNSON, JR. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：9 共 371 頁

(54)名稱

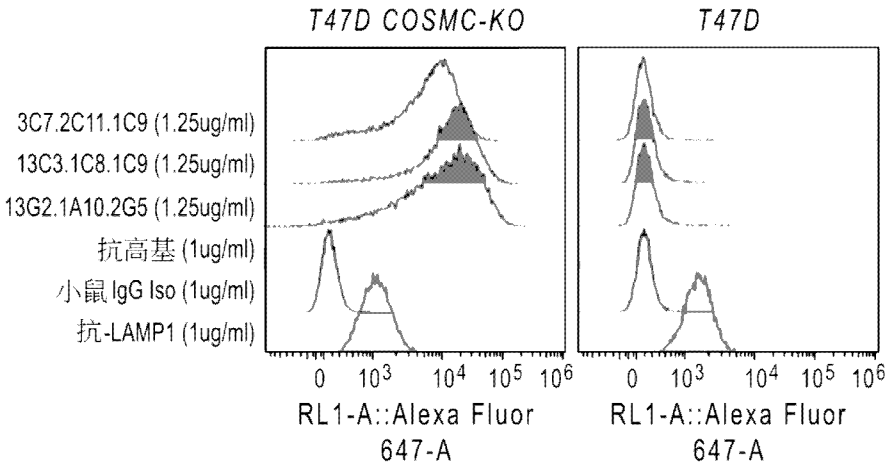
抗醣化-LAMP1 抗體及其用途

(57)摘要

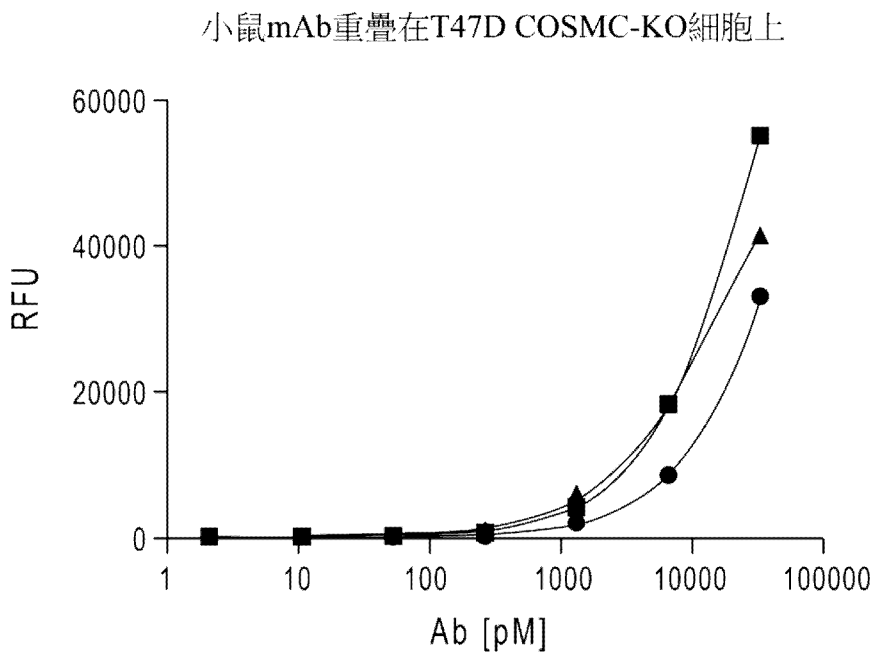
本揭露是有關特異地結合至 LAMP1 的癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1 抗體及其抗原結合片段和相關的融合蛋白與抗體-藥物接合物，以及編碼此類生物分子的核酸。本揭露進一步是有關抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的用途。

The present disclosure relates to anti-glyco-LAMP1 antibodies and antigen binding fragments thereof that specifically bind to a cancer-specific glycosylation variant of LAMP1 and related fusion proteins and antibody-drug conjugates, as well as nucleic acids encoding such biomolecules. The present disclosure further relates to use of the antibodies, antigen-binding fragments, fusion proteins, antibody-drug conjugates and nucleic acids for cancer therapy.

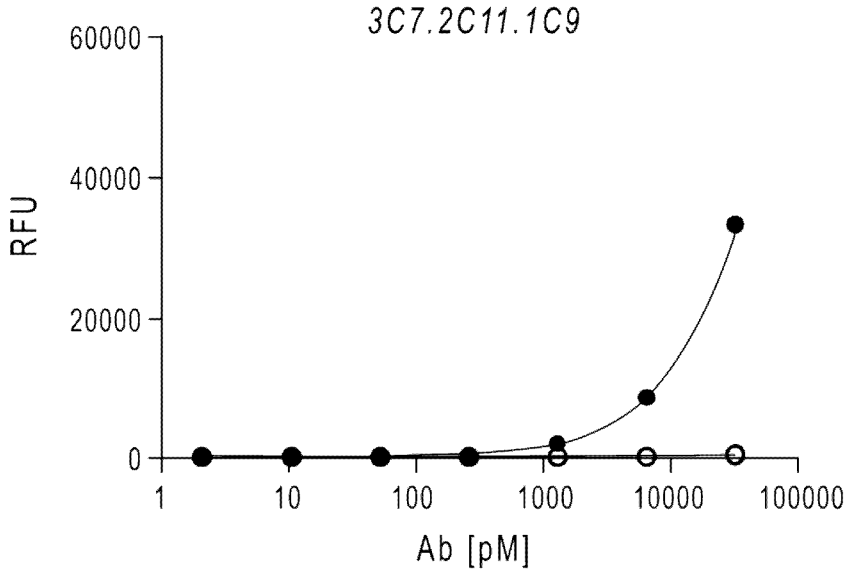
指定代表圖：



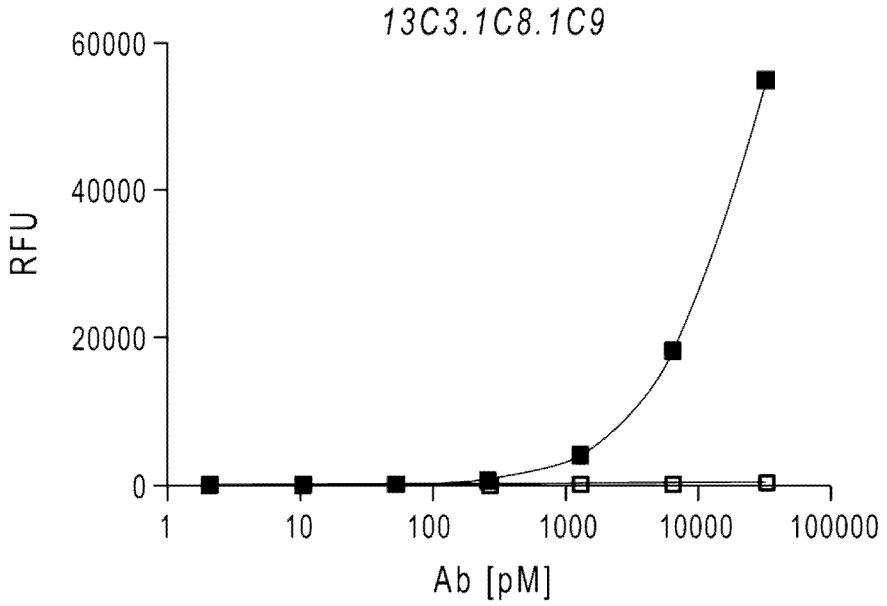
【圖 1A】


小鼠mAb重疊在T47D COSMC-KO細胞上
60000
40000
20000
0
RFU
1
10
100
1000
10000
100000
Ab [pM]

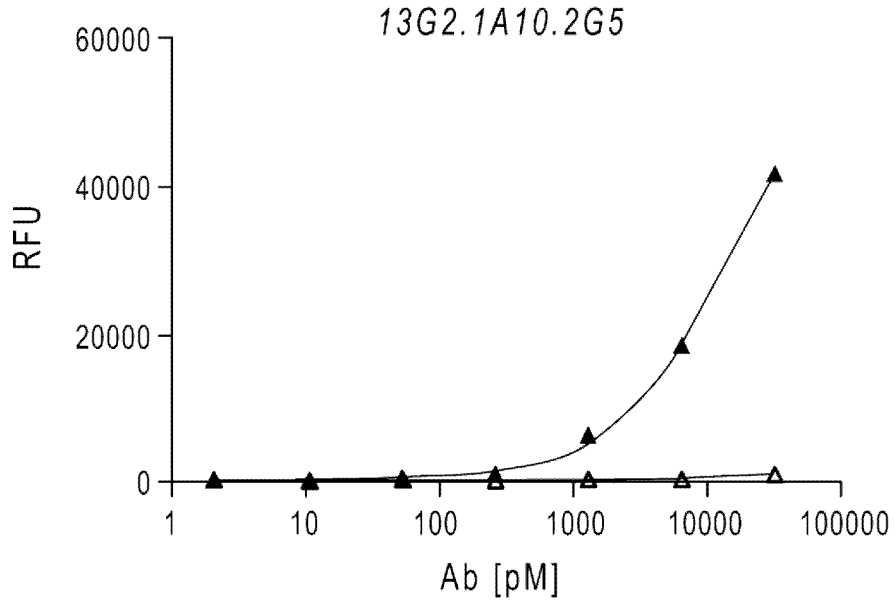
【圖 1B-1】


3C7.2C11.1C9
60000
40000
20000
0
RFU
1
10
100
1000
10000
100000
Ab [pM]

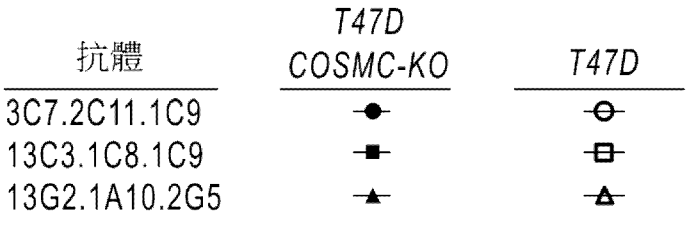
【圖 1B-2】



【圖 1B-3】



【圖 1B-4】



【圖 1B-5】

20232[illegible]
202329795
專利案號：111133348

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗醣化-LAMP1抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-GLYCO-LAMP1 ANTIBODIES AND THEIR USES

【中文】

本揭露是有關特異地結合至LAMP1的癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段和相關的融合蛋白與抗體-藥物接合物，以及編碼此類生物分子的核酸。本揭露進一步是有關抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的用途。

【英文】

The present disclosure relates to anti-glyco-LAMP1 antibodies and antigen binding fragments thereof that specifically bind to a cancer-specific glycosylation variant of LAMP1 and related fusion proteins and antibody-drug conjugates, as well as nucleic acids encoding such biomolecules. The present disclosure further relates to use of the antibodies, antigen-binding fragments, fusion proteins, antibody-drug conjugates and nucleic acids for cancer therapy.

【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】抗醣化-LAMP1抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-GLYCO-LAMP1 ANTIBODIES AND THEIR USES

【技術領域】

【0001】 本揭露是有關特異地結合至LAMP1的癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段和相關的融合蛋白與抗體-藥物接合物，以及編碼此類生物分子的核酸。本揭露進一步是有關抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的用途。

【0002】 1. 相關申請案的交叉引用

【0003】 本件申請案請求於2021年9月3日提申之美國臨時申請案第63/240,773號的優先權權益，其內容以全文引用的方式併入本文。

【先前技術】

【0004】 2. 背景

【0005】 使用嵌合抗原受體(CAR)重新定向T細胞反應的療法已經在癌症免疫療法中成為一種有效工具，並已被證明在血液癌症中非常有效，其在B細胞惡性腫瘤中靶向與非必需組織共享的抗原(諸如CD19) (Brentjens *et al.*, 2013, Sci Transl Med. 5(177):177ra38-177ra38；Grupp *et al.*, 2013, N Engl J Med. 368(16):1509–1518；Kalos *et al.*, 2011, Sci Transl Med. 3(95):95ra73-95ra73；Kochenderfer *et al.*, 2010, Blood. 116(20):4099–4102；Porter *et al.*, 2011, N Engl J Med. 365(8):725–733)。然而，對實體腫瘤採用CAR療法一直很有挑戰性，因為大多數CAR目標在實體腫癌中是過度表現的正常自身抗原。因此，在用CAR T

細胞靶向實體腫瘤的研究中經常回報有因為與基本健康組織交叉反應而產生的不良反應(Bin Hou *et al.*, 2019, Dis Markers, Article ID 3425291)。為了克服對實體腫瘤採用CAR療法的難題，需要允許能選擇性靶向的新穎癌症特異性抗原。

【0006】 許多癌症表現與健康組織有別的異常醣化蛋白質。此類異常醣化的蛋白質含有可能適於實體腫瘤免疫治療的醣肽表位，但已被鑑定出的此類醣肽表位卻很少。

【0007】 溶酶體相關膜蛋白-1(LAMP1)是一種高度醣化的溶酶體膜蛋白，其參與保護溶酶體膜免於遭受細胞內蛋白水解(Kundra and Kornfeld, 1999, J Biol Chem. 274:31039-31046；Saftig and Klumperman, 2009, Nat Rev Mol Cell Bio. 10:623-635)。雖然LAMP1主要在細胞的胞內體-溶酶體膜中表現，但它也在細胞膜中表現(Parkinson-Lawrence *et al.*, 2005, Cell Immunol. 236:161-166；Kannan *et al.*, 1996, Cell Immunol. 171:10-19)。也已經在轉移性腫瘤細胞中偵測到細胞表面處的LAMP1表現升高(Kannan *et al.*,上文；Adrejewski *et al.*, 1999, J Biol Chem. 274:12692-12701；Sarafian *et al.*, 1998, Int J Cancer. 75:105-111)，與正常黏膜相比，在結腸直腸腫瘤中具有高LAMP1表現(Furuta *et al.*, 2001, Am J Pathol. 159:449-455)。在其他人類癌症中也觀察到了LAMP1的表面表現，包括人類纖維肉瘤、結腸腺癌、黑色素瘤、胰臟腺癌和星狀細胞瘤(Sarafin *et al.*，上文；Jensen *et al.*, 2013, Int J Clin Exp Pathol. 6(7):1294-1305；Kunzli *et al.*, 2002, Cancer. 94(1):228-239)。幾種單株抗體在帶有表面高LAMP1含量的腫瘤中顯示出結果可期(參見，例如Baudat *et al.*, 2016, Cancer Res. 76(14 Supplement):1198)，但其中大多數並不適於採用細胞毒性策略的免疫治療靶向，這是因為LAMP1在健康組織中顯著表現所導致。因此，需要在癌細胞中鑑定過度表現的醣化-LAMP1表位以及靶向此類醣化-LAMP1表位的新穎治療方式(諸如抗體和CAR)。

【發明內容】

【0008】 3. 概要

【0009】 基於對醣化-LAMP1的癌症特異性表位具有選擇性的抗體和抗原結合片段，藉由提供治療劑和診斷劑，本揭露取得了醣肽變體的腫瘤特異性。該等抗體和抗原結合片段有利地結合至LAMP1主鏈及其癌症特異性O-連接聚醣，但不結合至健康組織上的LAMP1。

【0010】 因此，本揭露提供了結合至LAMP1之癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段。本揭露進一步提供了包含抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的融合蛋白和抗體-藥物接合物，以及編碼抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段和融合蛋白的核酸。

【0011】 本揭露進一步提供了使用抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的方法。

【0012】 在某些態樣中，本揭露提供了結合至LAMP1之癌症特異性醣化變體和第二表位及其片段和變體的雙特異性和其他多特異性抗醣化-LAMP1抗體及抗原結合片段。第二表位可以在LAMP1本身上、在與LAMP1於癌細胞上共表現的另一個蛋白質上，或在被呈遞於不同細胞(諸如經活化T細胞)上的另一個蛋白質上。此外，還揭示了編碼此類抗體的核酸，包括在特定宿主細胞中表現之包含經密碼子優化的編碼區的核酸和包含未經密碼子優化的編碼區的核酸。

【0013】 抗醣化-LAMP1抗體和結合片段可以呈含有融合配偶體的融合蛋白形式。融合配偶體可用於提供第二功能，諸如T細胞訊息蛋白的訊息結構域的訊息功能、T細胞活化的肽調節子(modulator)或標記系統的酶組分。例示性T細胞訊息蛋白包括4-1BB、CD28、CD2與融合肽(例如CD28-CD3-ζ、4-1BB-

CD3-ζ、CD2-CD3-ζ、CD28-CD2-CD3-ζ和4-1BB-CD2-CD3-ζ)。4-1BB，又稱為CD137，是T細胞的共刺激受體；CD2是T細胞和NK細胞的共刺激受體；CD3-ζ是T細胞抗原受體的訊息傳導組分。提供第二功能的部分可以是T細胞活化的調節子(諸如IL-15、IL-15Rα或IL-15/IL-15Rα融合物)、可以是第I型MHC鏈相關(MIC)蛋白結構域，其可用於製備MicAbody，或者它可以編碼用於監控活體內或活體外結合程度及/或位置的標記系統的標記或酶組分。編碼這些防治性和治療活性生物分子(位於諸如自體T細胞之T細胞環境中)的構築體為招募授受性轉移T細胞以預防或治療多種癌症提供了一個強大的平台。

【0014】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1抗體3C7.2C11.1C9 (本文有時稱為「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (本文有時稱為「13C3」)或13G2.1A10.2G5 (本文有時稱為「13G2」)的重鏈及/或輕鏈CDR序列(如依據Kabat、Chothia、IMGT或其合併重疊區所定義)，或其人源化對應物。在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含其人源化對應物之抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3或13G2的重鏈及/或輕鏈可變序列(或由核苷酸序列編碼)。抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3和13G2的CDR及可變序列(以及其編碼序列)分別列於表1A至1C中。為清楚起見，除非上下文另有說明，否則當此份文件中使用術語「抗醣化-LAMP1抗體」時，意欲包括單特異性和多特異性(包括雙特異性)抗醣化-LAMP1抗體、單特異性和多特異性抗體的抗原結合片段，以及含有該等抗體及其抗原結合片段的融合蛋白和接合物。同樣，除非上下文另有說明，否則當使用術語「抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段」時，還意欲包括單特異性和多特異性(包括雙特異性)抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段，連同含有此等抗體和抗原結合片段的融合蛋白與接合物。

【0015】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-3D中列出的重鏈及/或輕鏈CDR序列(或由核苷酸序列編碼)。表1A-1C中列出的CDR序列包括根據用於定義CDR邊界之IMGT (Lefranc *et al.*, 2003, Dev Comparat Immunol 27:55-77)、Kabat (Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md)和Chothia (Al-Lazikani *et al.*, 1997, J. Mol. Biol 273:927-948)方案所定義的CDR序列。表1D-1F中列出的CDR序列是分別根據IMGT、Kabat和Chothia定義衍生自表1A至1C中列出之CDR序列的共有序列。表2A至2C中列出的CDR序列分別是表1A至1C中列出的CDR序列的合併重疊區，其中IMGT、Kabat和Chothia序列顯示為加底線粗體文字。表2D中列出的CDR序列是表2A-2C中列出的共有CDR序列的合併重疊區。表3A-3C中列出的CDR序列分別是表1A-1C中所示CDR序列的共同重疊區。表3D中列出的CDR序列是表3A-3D中列出的CDR序列的共同重疊區。此類抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的框架序列可以是表1A-1C中列出的VH和VL序列的天然鼠類框架序列或者可以是非天然的(例如人源化或人類)框架序列。

【0016】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表4A至4G中列出的人源化抗醣化-LAMP1抗體13C3的重鏈及/或輕鏈可變序列。

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
VH 胺基酸序列 (預測成熟的)	EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMD WVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRF TISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGF AYWGQGTLVTVSA	1
VL 胺基酸序列 (預測成熟的)	DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTY LHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSG	2

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
	TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK	
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	3
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	MRSKAFNHAI	4
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	TPNWDEGFAY	5
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHSNGNTY	6
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	7
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	8
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	9
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	EMRSKAFNHAIYYAESVKG	10
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	11
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	12
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSNRFF	13
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	14
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	15

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKAFNHA	16
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	17
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	18
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSNRFF	19
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	20
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGAGGATCCATGAAAGTCTCTTGTGGT GCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGA CTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAG TGGGTTGCTGAGATGAGAAGCAAAGCTTTTAATC ATGCAATATATTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAG ATTCACCATTTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGA GTCTACCTGCAAATGAACTTGTTAAGACCTGAAGA CACTGGCATTTATTACTGTACCCCCAACTGGGACG AGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCA	21
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTATGCTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCC TGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCA GATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAA CACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCC AGTCTCCAAAGCTCCTGATCAACAAAGTTTCCAAT CGATTTTTTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTG CTCTCAAAGCACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTG GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	22

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
VH 胺基酸序列(預測成熟的)	EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMD WVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRF	23

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
	TISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA	
VL 胺基酸序列(預測成熟的)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK	24
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	25
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	LRSKAFNHAT	26
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	TPNWDEGFAY	27
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHSNGNTY	28
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	29
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	30
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	31
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	ELRSKAFNHATYYAESVKG	32
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	33
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	34
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSNRFS	35
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	36

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	37
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKAFNHA	38
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	39
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	40
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSNRFS	41
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	42
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAAGCTTGAGGACTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCT GCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGA CTGGGTCCGCCATTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGT GGGTTGCTGAACTTAGAAGCAAAGCTTTTAATCAT GCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGT TCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTACAGTC TATCTGCAAATGAACAGTTTAAGAGCTGAAGACA CTGGCATTTATTACTGTACTCCCAACTGGGACGAG GGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC TGTCTCTGCA	43
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCC TGTCAGTCTTGGAGATCAGGCCTCCATCTCTTGCA GATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAA CACCTATTTACACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCC AGTCTCCAAAGCTCCTGATCAACAAAGTTTCCAAC CGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGT AGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTG CTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTG GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	44

表 1C 13G2.1A10.2G5 序列

說明	序列	SEQ ID NO:
VH 胺基酸序列(預期成熟的)	EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMD WVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRF TISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGF AYWGQGTLVTVSA	45
VL 胺基酸序列(預期成熟的)	DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNT YLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIK	46
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	47
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	LRSKTFNHAT	48
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SPNWDEGFAY	49
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHNNGNTY	50
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	51
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	52
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	53
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	ELRSKTFNHATYYAESVRG	54
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	55
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHNNGNTYLH	56
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSKRFT	57
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	58

表 1C 13G2.1A10.2G5 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	59
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKTFNHA	60
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	61
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHNNGNTYLH	62
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSKRFT	63
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	64
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAGGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGTTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAGGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGAACTTAGAAGCAAAACTTTTAATCATGCGACATACTATGCTGAGTCTGTGAGAGGGAGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTACTGTCTACCTGCAAATGAACAGTTTGAGAGCTGAAGACACTGGCATTTATTACTGTTCCCCCAACTGGGACGAGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	65
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTGTGATGACCCAAATTCCACTCTCCCTGTGTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAATAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCACCAAAGCTCCTGATCAACAAGGTTTCCAAGCGATTTACTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	66

表 1D CDR 共有序列 – IMGT 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	67
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	X_1RSKX$_2$FNHAX$_3$	68
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	X$_5$PNWDEGFAY	69
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHX$_6$NGNTY	70
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	71
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	72
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_5 = T 或 S；X_6 = S 或 N		

表 1E

CDR 共有序列 – Kabat 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	73
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	EX$_1$RSKX$_2$FNHAX$_3$YYAESVX$_4$G	74
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	75
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH	76
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSX$_7$RFX$_8$	77
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	78
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_4 = K 或 R；X_6 = S 或 N；X_7 = N 或 K；X_8 = S、F 或 T		

表 1F

CDR 共有序列 – Chothia 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	79
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKX$_2$FNHA	80
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	81
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH	82
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSX$_7$RFX$_8$	83
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	84
X$_2$ = A 或 T；X$_6$ = S 或 N；X$_7$ = N 或 K；X$_8$ = S、F 或 T		

表 2A

3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	85
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**MRSKAFNHAI**YYAESVKG (IMGT) **EMRSKAFNHAIYYAESVKG** (Kabat) EM**RSKAFNHA**IYYAESVKG (Chothia)	86
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**TPNWDEGFAY** (IMGT) TP**NWDEGFAY** (Kabat) TP**NWDEGFAY** (Chothia)	87
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHSNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Chothia)	88
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**NRFF (IMGT) **KVSNRFF** (Kabat) **KVSNRFF** (Chothia)	89

表 2A 3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	90

表 2B 13C3.1C8.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	91
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**LRSKAFNHAT**YYAESVKG (IMGT) **ELRSKAFNHATYYAESVKG** (Kabat) EL**RSKAFNHA**TYYAESVKG (Chothia)	92
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**TPNWDEGFAY** (IMGT) TP**NWDEGFAY** (Kabat) TP**NWDEGFAY** (Chothia)	93
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHSNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Chothia)	94
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**NRFS (IMGT) **KVSNRFS** (Kabat) **KVSNRFS** (Chothia)	95
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	96

表 2C 13G2.1A10.2G5 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	97
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**LRSKTFNHAT**YYAESVRG (IMGT) **ELRSKTFNHATYYAESVRG** (Kabat) EL**RSKTFNHA**TYYAESVRG (Chothia)	98
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**SPNWDEGFAY** (IMGT) SP**NWDEGFAY** (Kabat) SP**NWDEGFAY** (Chothia)	99
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHNNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHNNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHNNGNTYLH** (Chothia)	100
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**KRFT (IMGT) **KVSKRFT** (Kabat) **KVSKRFT** (Chothia)	101
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	102

表 2D CDR 共有– IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	GFTFSDAWMD	103
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	$EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G$	104
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	X_5PNWDEGFAY	105
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSSQSLVHX_6NGNTYLH	106
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	KVSX_7RFX_8	107
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	SQSTHVPRT	108
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_4 = K 或 R；X_5 = T 或 S；X_6 = S 或 N；X_7 =		

表 2D CDR 共有– IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
N 或 K；X_8 = S、F 或 T		

表 3A 3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	109
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKAFNHA	110
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	111
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHSNGNTY	112
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	113
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	114

表 3B 13C3.1C8.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	115
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKAFNHA	116
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	117
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHSNGNTY	118
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	119
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	120

表 3C 13G2.1A10.2G5 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	121
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKTFNHA	122
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	123
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHNNGNTY	124
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	125
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	126

表 3D 共有 CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	127
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	SKX_2FNHA	128
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	129
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHX_6NGNTY	130
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	131
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	132
X_2 = A 或 T；X_6 = S 或 N		

表 4A 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-23		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-23-A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	133
13C3-HV3-23-B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	134
13C3-HV3-23-C	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	135

表 4B 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-15		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-15-A	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	136
13C3-HV3-15-B	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	137
13C3-HV3-15-C	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWD EGFAYWGQGTLVTVSS	138

表 4C 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-72		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-72-A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	139
13C3-HV3-72-B	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	140
13C3-HV3-72-C	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	141

表 4D 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 7		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV7-A	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWM DWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	142
13C3-HV7-B	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWM DWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVK GRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	143
13C3-HV7-C	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWM NWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVK GRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	144

表 4E 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 2		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV2-A	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGT KVEIK	145
13C3-KV2-B	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGT	146

表 4E 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 2		
說明	序列	SEQ ID NO:
	KVEIK	
13C3-KV2-C	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANV YLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGT KVEIK	147

表 4F 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 4		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV4-A	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	148
13C3-KV4-B	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	149
13C3-KV4-C	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNAN VYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	150

表 4G 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 7		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV7-A	DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGS GSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	151
13C3-KV7-B	DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNT YLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	152
13C3-KV7-C	DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANV YIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	153

【0017】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含CDR，該等CDR包含表1A-3D中列出的任一CDR組合的胺基酸序列。在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO：127的CDR-H1、包含胺基酸序列SEQ ID NO：128的CDR-H2、包含胺基酸序列SEQ ID NO：129的CDR-H3、包含胺基酸序列SEQ ID NO：130的CDR-L1、包含胺基酸序列SEQ ID NO：131的CDR-L2，以及包含胺基酸序列SEQ ID NO：132的CDR-L3。在一些具體例中，CDR-H1包含SEQ ID NO：127的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-H2包含SEQ ID NO：128的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-H3包含SEQ ID NO：129的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L1包含SEQ ID NO：130的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L2包含SEQ ID NO：131的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L3包含SEQ ID NO：132的胺基酸序列。

【0018】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：3-5的重鏈CDR以及SEQ ID NO：6-8的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：9-11的重鏈CDR以及SEQ ID NO：12-14的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：15-17的重鏈CDR以及SEQ ID NO：18-20的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：85-87的重鏈CDR以及SEQ ID NO：88-90的輕鏈CDR。

【0019】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：25-27的重鏈CDR以及SEQ ID NO：28-30的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：31-33的重鏈CDR以及SEQ ID NO：32-34的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-

LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：35-37的重鏈CDR以及SEQ ID NO：38-40的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：91-93的重鏈CDR以及SEQ ID NO：94-96的輕鏈CDR。

【0020】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：47-49的重鏈CDR以及SEQ ID NO：50-52的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：53-55的重鏈CDR以及SEQ ID NO：56-58的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：59-61的重鏈CDR以及SEQ ID NO：62-64的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：97-99的重鏈CDR以及SEQ ID NO：100-102的輕鏈CDR。

【0021】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：67-69的重鏈CDR以及SEQ ID NO：70-72的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：73-75的重鏈CDR以及SEQ ID NO：76-78的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：79-81的重鏈CDR以及SEQ ID NO：82-84的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：103-105的重鏈CDR以及SEQ ID NO：106-108的輕鏈CDR。

【0022】 在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含CDR-H1，其包含SEQ ID NO：67、73、79、85、91、97、103、109、115、121或127的胺基酸序列；CDR-H2，其包含SEQ ID NO：68、74、80、86、92、98、104、110、116、122或128的胺基酸序列；CDR-H3，其包含SEQ

ID NO：69、75、81、87、93、99、105、111、117、123或129的胺基酸序列；CDR-L1，其包含SEQ ID NO：70、76、82、88、94、100、106、112、118、124或130的胺基酸序列；CDR-L2，其包含SEQ ID NO：71、77、83、89、95、101、107、113、119、125或131的胺基酸序列；以及CDR-L3，其包含SEQ ID NO：72、78、84、90、96、102、108、114、120、126或132的胺基酸序列。

【0023】 本揭露抗體和抗原結合片段可以是鼠類、嵌合、人源化或人類的。

【0024】 在更多態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段分別與包含SEQ ID NO：1和2的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：1和2具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0025】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：23和24的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：23和24具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0026】 在更多態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：45和46的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：45和46具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0027】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：133至144中任一者的重鏈可變區和SEQ ID NO：145至

153中任一者的輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該重鏈可變區與SEQ ID NO：133-144中任一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性而該輕鏈可變區與SEQ ID NO：145-153中任一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0028】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段是單鏈可變片段(scFv)。例示性scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。在一些具體例中，scFv重鏈可變片段和輕鏈可變片段共價結合至具有4-15個胺基酸的連接子序列。scFv可以呈雙特異性T細胞接合劑的形式或在嵌合抗原受體(CAR)內。

【0029】 抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段可以呈單鏈可變片段的多聚體、雙特異性單鏈可變片段和雙特異性單鏈可變片段多聚體的形式。在一些具體例中，單鏈可變片段的多聚體是選自二價單鏈可變片段、三功能抗體或四功能抗體。在這些具體例的一些具體例中，雙特異性單鏈可變片段的多聚體是雙特異性T細胞接合劑。

【0030】 本揭露的其他態樣是有關編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段的核酸。在一些具體例中，編碼抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的核酸部分是針對在人類細胞中表現而經密碼子優化的。在某些態樣中，本揭露提供了抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其具有由與SEQ ID NO：21、43或65具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性的重鏈核苷酸序列編碼的重鏈可變區以及由與SEQ ID NO：22、44或66具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性的輕鏈核苷酸序列編碼的輕鏈可變區。包含該等核酸的載體(例如病毒載體，諸如慢病毒載體)和宿主細胞也在本揭露的範圍內。重鏈和輕鏈編碼序列可以存在於單一載體或不同載體上。

【0031】 在本揭露的又另一個態樣中是一種醫藥組成物，其包含根據本揭露的抗醣化-LAMPl抗體、抗原結合片段、核酸(或核酸對)、載體(或載體對)或宿主細胞，以及生理上合適的緩衝劑、佐劑或稀釋劑。

【0032】 本揭露的又另一個態樣是一種製造嵌合抗原受體的方法，其包含在適於表現編碼區的條件下培育包含本揭露核酸或載體的細胞，以及收集嵌合抗原受體。

【0033】 本揭露的另一個態樣是一種偵測癌症的方法，其包含使生物樣品(例如，細胞、組織樣品或細胞外囊泡)與本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測該抗體是否結合至生物樣品(例如細胞、組織樣品或細胞外囊泡)。

【0034】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其用於偵測癌症。

【0035】 本揭露的又另一個態樣是一種治療癌症的方法，其包含將防治或治療有效量的本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物投與給有需要的個體。

【0036】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物，其用於治療癌症。

【0037】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物在製造用於治療癌症之藥劑的用途。

【0038】 本文還提供了醣化-LAMP1肽。肽長度可以是13-30個胺基酸並且包含SEQ ID NO：200 (CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)、SEQ ID NO：216 (CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc

的醣化以粗體加底線文字顯示)、SEQ ID NO：217 (CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)，或SEQ ID NO：154 (CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19、1-20、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19、2-20、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19、5-20、6-11、6-12、6-13、6-14、6-15、6-16、6-17、6-18、6-19，或6-20。醣化-LAMP1肽描述於第5.10節和編號具體例739至765中。肽可被納入組成物中，如第5.10.1節和編號具體例766和767中所述。醣化-LAMP1肽可用於在動物體內生產抗體及/或在動物體內引發免疫反應的方法中。有關使用醣化-LAMP1肽的方法描述於第5.10.2節和編號具體例768至771中。

【圖式簡單說明】

【0039】 4. 圖式的簡單說明

【0040】 圖1A-1B-5：LAMP1小鼠抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞的流式細胞術分析。圖1A：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5、抗高基、小鼠IgG同功型對照，與抗LAMP1抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞染色的代表性直方圖。圖1B1-1B4：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5對T47D COSMC-KO和T47D細胞上發現的細胞表面抗原的滴定。圖1B-5：圖1B1至1B4的說明。

【0041】 圖2：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9、13G2.1A10.2G5、抗LAMP1和抗Tn抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞的免疫螢光染色。

【0042】 圖3：LAMP1小鼠抗體的免疫組織化學，3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5抗體對前列腺癌組織和正常組織的染色。

【0043】 圖4A-1-4B-2：LAMP1小鼠抗體的免疫組織化學。圖4A-1：13C3.1C8.1C9 抗體對FDA正常組織微陣列(FDA999x)的染色。統計數據如圖4A-2和4A-3所示。圖4B-1：13C3.1C8.1C9抗體對乳癌(TMA-BC08013d)和肺癌(TMA-LC121b)組織的染色。陽性樣本中約70%的癌細胞具有強烈的細胞表面染色。大約10-20%的經分析癌症組織具有約70%癌細胞的特異性細胞表面染色。統計數據如圖4B-2所示。

【0044】 圖5A-1-5B：LAMP1 ADC的細胞殺傷分析。圖5A-1-5A-3：LAMP1 ADC (分別為3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5)對T47D COSMC-KO細胞的細胞毒性。藥物接合物共價連接DX8951 (利用馬來醯亞胺)。圖5B：人源化LAMP1-ADC (13C3.1C8.1C9)對T47D COSMC-KO細胞的細胞毒性。藥物接合物利用馬來醯亞胺共價連接可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)。GO-13C3-Human-v1是HV-72A/KV2A，而GO-13C3-Human-v2是HV23B/KV2A。

【0045】 圖6：LAMP1 CART的細胞殺傷分析，在T細胞與目標細胞的比率(10:1)下，LAMP1 CART (3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5)對HaCAT COSMC-KO和HaCAT目標細胞的殺傷。

【0046】 圖7：小鼠LAMP-ADC在實體腫瘤CDx小鼠模型中的活體內活性。藉由側腹注射(CDx)建立的T47D COSMC-KO實體腫瘤模型。ADC注射時的腫瘤體積為100 mm3，而小鼠藉由IP注射利用可切割的13C3-vc-PAB-MMAE進行治療(每3天5劑，第0天第1劑)。藉由卡尺測量腫瘤體積。

【0047】 圖8A-8C：例示性LAMP1 CART構築體3C7-CART (圖8A)、13C3-CART (圖8B)和13G2-CART (圖8C)。構築體的測試描述於實例5中。

【0048】 圖 9A-9B ：野生型 mAb237 、 3C7.2C11.1C9 (3C7) 、 13C3.1C8.1C9 (13C3)和13G2.1A10.2G5 (13G2)的抗體重鏈(圖9A)與輕鏈(圖9B)的胺基酸比對。所述CDR遵循IMGT定義。

【實施方式】

【0049】 5.1 抗體

【0050】 本揭露提供了定向存在於腫瘤細胞上之LAMP1的一種醣型的新型抗體。這些以抗體3C7.2C11.1C9 (以下稱為「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (以下稱為「13C3」)和13G2.1A10.2G5 (以下稱為「13G2」)為例。在篩選結合至LAMP1中存在的醣化肽的抗體時鑑定出3C7、13C3和13G2，該醣化肽為CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示，以模擬存在於腫瘤細胞上的LAMP1的醣化模式。

【0051】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體(以抗體3C7、13C3和13G2為例)可用作為癌症診斷和治療的工具。

【0052】 因此，在某些態樣中，本揭露提供結合至存在於腫瘤細胞上的LAMP1的一種醣型(本文稱為「醣化-LAMP1」)的抗體和抗原結合片段，且較佳結合至肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0053】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的抗體和抗原結合片段，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0054】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的抗體和抗原結合片段，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0055】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的抗體和抗原結合片段，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0056】 在某些態樣中，本揭露提供特異地競爭結合至本文所述醣化-LAMP1肽(例如，SEQ ID NO：154、200、216和217之一者)的抗體和抗原結合片段。

【0057】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體可能是多株的、單株的、經遺傳改造的及/或經其他方式修飾的，包括但不限於嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、靈長類抗體、單鏈抗體、雙特異性抗體、雙重可變結構域抗體等。在各種具體例中，抗體包含抗體恆定區的全部或一部分。在一些具體例中，恆定區是選自以下的同功型：IgA (例如，IgA_1或IgA_2)、IgD、IgE、IgG (例如，IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4)和IgM。在特定具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體包含IgG_1恆定區同功型。

【0058】 如本文所用，術語「單株抗體」不限於透過融合瘤技術產生的抗體。單株抗體藉由技藝中可用或已知的任何方式衍生自單一純系，包括任何真核、原核或噬菌體純系。可使用技藝中已知的多種技術製備可用於本揭露的單株抗體，包括使用融合瘤、重組和噬菌體展示技術或其組合。在本揭露的許多用途中，包括在人類活體內使用抗醣化-LAMP1抗體，可以適當地使用嵌合、靈長類化、人源化或人類抗體。

【0059】 如本文所用，術語「嵌合」抗體是指具有衍生自非人類免疫球蛋白(諸如大鼠或小鼠抗體)的可變序列以及通常選自人類免疫球蛋白模板的人

類免疫球蛋白恆定區的抗體。產生嵌合抗體的方法是技藝中已知的。參見，例如Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7；Oi *et al.*, 1986, BioTechniques 4:214-221；Gillies *et al.*, 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202；美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；以及第4,816397號，其以全文引用的方式併入本文。

【0060】 「人源化」形式的非人類(例如鼠類)抗體是嵌合免疫球蛋白，其含有衍生自非人類免疫球蛋白的最少序列。一般來說，人源化抗體將包含基本上所有的至少一個，通常是兩個可變結構域，其中所有或基本上所有的CDR區對應於非人類免疫球蛋白的CDR區且所有或基本上所有框架區(FR)是人類免疫球蛋白序列的框架區。人源化抗體還可以包含免疫球蛋白恆定區(Fc)的至少一部分，通常是人類免疫球蛋白共有序列的一部分。抗體人源化的方法是技藝中已知的。參見，例如Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-7；美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,761號；第5,693,762號；以及第6,180,370號至Queen *et al.*；EP239400；PCT公開案WO 91/09967；美國專利第5,225,539號；EP592106；EP519596；Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498；Studnicka *et al.*, 1994, Prot. Eng. 7:805-814；Roguska *et al.*, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973；與美國專利第5,565,332號，其全部以全文引用的方式併入本文。

【0061】 例示性人源化序列描述於編號具體例16至123中。本揭露的例示性人源化抗體及其抗原結合片段的可變區序列列於表4A-4G中。

【0062】 「人類抗體」包括具有人類免疫球蛋白胺基酸序列的抗體，並且包括從人類免疫球蛋白庫或從對一或多個人類免疫球蛋白轉基因且不表現內源性免疫球蛋白的動物分離而來的抗體。人類抗體可以藉由技藝中已知的多種方法製造，包括使用衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體庫的噬菌體展示方法。參見美國專利第4,444,887號和第4,716,111號；和PCT公開案WO 98/46645；WO

98/50433；WO 98/24893；WO 98/16654；WO 96/34096；WO 96/33735；以及WO 91/10741，其各自以全文引用的方式併入本文。也可以使用不能表現功能性內源性免疫球蛋白但可以表現人類免疫球蛋白基因的轉基因小鼠來產生人類抗體。參見例如PCT公開案WO 98/24893；WO 92/01047；WO 96/34096；WO 96/33735；美國專利第5,413,923號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,569,825號；第5,661,016號；第5,545,806號；第5,814,318號；第5,885,793號；第5,916,771號；和第5,939,598號，其以全文引用的方式併入本文。可以使用稱為「引導挑選(guided selection)」的技術生成辨識選定表位的完全人類抗體。在這個方法中，挑選出的非人類單株抗體(例如小鼠抗體)被用來引導挑出辨識相同表位的完全人類抗體(參見Jespers *et al.*, 1988, Biotechnology 12:899-903)。

【0063】 「靈長類抗體」包含猴可變區和人類恆定區。產生靈長類化抗體的方法是技藝中已知的。參見，例如美國專利第5,658,570號；第5,681,722號；和第5,693,780號，其以全文引用的方式併入本文。

【0064】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體包括全長(完整)抗體分子，以及能夠結合醣化-LAMP1的抗原結合片段。抗原結合片段的實例包括例如但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、單鏈Fv片段和單結構域片段。

【0065】 Fab片段含有輕鏈的恆定結構域(CL)和重鏈的第一恆定結構域(CH1)。Fab'片段與Fab片段的不同之處在於在重鏈CH1結構域的羧基端處添加了幾個殘基，包括來自抗體鉸鏈區的一或多個半胱胺酸。F(ab')片段是藉由在$F(ab')_2$胃蛋白酶消化產物的鉸鏈半胱胺酸處裂解二硫鍵所產生的。那些習於技藝者熟知抗體片段的其他化學偶聯。Fab和$F(ab')_1$片段缺乏完整抗體的Fc片段，更快從動物循環中清除，並且可能比完整抗體具有更少的非特異性組織結合(參見，例如Wahl *et al.*, 1983, J. Nucl. Med. 24:316)。

【0066】 「Fv」片段是含有完整目標辨識位點和結合位點的抗體的最小片段。這個區域由一個重鏈可變結構域和一個輕鏈可變結構域的二聚體組成，形成緊密的非共價締合(V_H-V_L二聚體)。正是在這樣的構形中，各個可變結構域的三個CDR交互作用而在V_H-V_L二聚體的表面上定義出一個目標結合位點。通常，六個CDR賦予抗體目標結合特異性。然而在一些情況下，即使單個可變結構域(或僅包含三個對目標具特異性的CDR的Fv半體)也可以具有辨識和結合目標的能力，儘管親和力低於整個結合位點。

【0067】 「單鏈Fv」或「scFv」抗原結合片段包含抗體的V_H結構域和V_L結構域，其中這些結構域存在於單一條多肽鏈中。大體上，Fv多肽在V_H和V_L結構域之間進一步包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成目標結合所需的結構。

【0068】 「單結構域抗體」由單個V_H結構域或V_L結構域組成，它們對醣化LAMP1展現出充分的親和力。在一個特定具體例中，單結構域抗體是駱駝化抗體(參見例如Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38)。

【0069】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體也可以是雙特異性抗體和其他多特異性抗體。雙特異性抗體是單株抗體，通常是對相同或不同抗原上的兩個不同表位具有結合特異性的人類或人源化抗體。在本揭露中，結合特異性中的一者可以針對醣化-LAMP1，而另一者可以針對任何其他抗原，例如針對細胞表面蛋白、受體、受體次單位、組織特異性抗原、病毒衍生的蛋白、病毒編碼的外膜蛋白、細菌衍生的蛋白，或細菌表面蛋白等。在某些具體例中，雙特異性和其他多特異性抗醣化-LAMP1抗體與抗原結合片段特異地結合至第二個LAMP1表位，其為一個在癌細胞上與LAMP1共表現的另一蛋白質的表位，或在不同細胞(諸經活化T細胞)上被呈遞的另一個蛋白質上的表位。本揭露的雙特異性抗體包括IgG形式的雙特異性抗體和基於單鏈的雙特異性抗體。

【0070】 本揭露的IgG形式雙特異性抗體可以是技藝中已知的各種類型的IgG形式雙特異性抗體中的任何一者，諸如四融合瘤(quadroma)雙特異性抗體、「突起凹陷(knobs-in-holes)」雙特異性抗體、CrossMab雙特異性抗體(即雙特異性結構域交換抗體)、電荷配對雙特異性抗體、共同輕鏈雙特異性抗體、單臂單鏈Fab-免疫球蛋白γ雙特異性抗體、二硫鍵穩定的Fv雙特異性抗體、DuetMab、受控Fab臂交換雙特異性抗體、股交換工程改造結構域體雙特異性抗體、雙臂白胺酸拉鏈異二聚體單株雙特異性抗體、κλ-體雙特異性抗體、雙可變結構域雙特異性抗體和交叉雙結構域雙特異性抗體。參見，例如Köhler and Milstein, 1975, Nature 256:495-497；Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40；Ridgway *et al.*, 1996, Protein Eng. 9:617-621；Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92；Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285:19637-46；Fischer *et al.*, 2015 Nature Commun 6:6113；Schanzer *et al.*, 2014, J Biol Chem 289:18693–706；Metz *et al.*, 2012 Protein Eng Des Sel 25:571–80；Mazor *et al.*, 2015 mAbs 7:377–89；Labrijn *et al.*, 2013 Proc Natl Acad Sci USA 110:5145–50；Davis *et al.*, 2010 Protein Eng Des Sel 23:195–202；Wranik *et al.*, 2012, J Biol Chem 287:43331–9；Gu et al., 2015, PLoS One 10(5):e0124135；Steinmetz et al., 2016, MAbs 8(5):867-78；Klein *et al.*, 2016, MAbs, 8(6):1010-1020；Liu *et al.*, 2017, Front. Immunol. 8:38；以及Yang *et al.*, 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48，其以全文引用的方式併入本文。

【0071】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是在科學和專利文獻中被稱為CrossMab的結構域交換抗體。參見，例如Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92。CrossMab技術詳細描述於WO 2009/080251、WO 2009/080252、WO 2009/080253、WO 2009/080254、WO 2013/026833、WO 2016/020309，以及Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-

92，其以全文引用的方式併入本文。簡言之，CrossMab技術是基於雙特異性IgG的一個Fab臂內重鏈和輕鏈之間的結構域交叉，從而促進正確的鏈締合。本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{FAB}$」抗體，其中雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈被交換。在其他具體例中，本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{VH-VL}$」抗體，其中僅只雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈的可變結構域被交換。在又其他具體例中，本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{CH1-CL}$」抗體，其中僅只雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈的恆定結構域被交換。與$CrossMab^{FAB}$和$CrossMab^{VH-VL}$不同，$CrossMab^{CH1-CL}$抗體並不具有預測的副產物，並因此在一些具體例中較偏好$CrossMab^{CH1-CL}$雙特異性抗體。參見Klein *et al.*, 2016, mAbs, 8(6):1010-1020。

【0072】 在一些具體例中，本揭露雙特異性抗體是受控Fab臂交換雙特異性抗體。製造Fab臂交換雙特異性抗體的方法描述於PCT公開案第WO2011/131746號和Labrijn *et al.*, 2014 Nat Protoc. 9(10):2450-63，其以全文引用的方式併入本文。簡言之，受控Fab臂交換雙特異性抗體可以藉由分別在CH3結構域中表現含有單匹配點突變的兩個親本IgG1、在活體外氧化還原條件下混合親本IgG1以實現半分子的重組，並去除還原劑以允許鏈間二硫鍵再氧化，從而形成雙特異性抗體。

【0073】 在一些具體例中，本揭露雙特異性抗體是「開瓶器(bottle opener)」、「mAb-Fv」、「mAb-scFv」、「中央-scFv」、「中央-Fv」、「單臂中央-scFv」或「雙scFv」形式的雙特異性抗體。這些形式的雙特異性抗體描述於PCT公開案第WO 2016/182751號中，其內容以全文引用的方式併入本文。這些形式中的每一者均仰賴抗體重鏈Fc結構域的自組裝性質，由此兩個含有「單體」的Fc次單位組裝成一個含有「二聚體」的Fc結構域。

【0074】 在開瓶器形式中，第一個單體包含共價連接至Fc次單位的N端的scFv，視情況是經由一個連接子，而第二個單體包含重鏈(包含VH、CHl和第二Fc次單位)。開瓶器形式的雙特異性抗體進一步包含能夠與第二個單體配對以形成Fab的輕鏈。

【0075】 mAb-Fv雙特異性抗體形式仰賴一個附接到一個重鏈單體C端的「額外」VH結構域和附接到另一個重鏈單體的「額外」VL結構域，形成第三個抗原結合結構域。在一些具體例中，mAb-Fv雙特異性抗體包含第一單體，該第一單體包含第一VH結構域、CH1結構域和第一Fc次單位，其中VL結構域共價附接至C端。第二單體包含VH結構域、CH1結構域、第二Fc次單位以及共價附接至第二單體C端的VH。兩個C端連接的可變結構域構成一個Fv。mAb-Fv還包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0076】 mAb-scFv雙特異性形式依賴於使用scFv以C端締合至mAb單體之一，從而形成第三個抗原結合結構域。因此，第一單體包含第一重鏈(包含VH、CH1和第一Fc次單位)，其中C端共價附接scFv。mAb-scFv雙特異性抗體進一步包含第二單體(包含VH、CH1和第一Fc次單位)和兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0077】 中央-scFv雙特異性形式仰賴於在mAb中使用插入的scFv結構域，從而形成第三個抗原結合結構域。scFv結構域被插入到Fc次單位和單體之一的CH1結構域之間，從而提供了第三個抗原結合結構域。因此，第一單體可以包含VH結構域、CHl結構域(和視情況選用的鉸鏈)以及第一Fc次單位，其中scFv使用視情況選用的結構域連接子共價附接在CHl結構域的C端和第一Fc次單位的N端之間。其他單體可以是標準的Fab側單體。中央-scFv雙特異性抗體還包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0078】 中央-Fv雙特異性形式仰賴於使用插入的Fv結構域，從而形成第三個抗原結合結構域。每個單體可含有Fv的一個組分(例如，一個單體包含可變重結構域而另一個包含可變輕結構域)。因此，一個單體可以包含VH結構域、CH1結構域、第一次單位，以及視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端和第一Fc次單位N端之間的VL結構域。其它單體可包含VH結構域、CH1結構域、第二Fc次單位，以及視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端與第二Fc結構域N端之間的額外VH結構域。中央-Fv雙特異性抗體進一步包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0079】 單臂中央-scFv雙特異性形式包含一個單體，該單體僅包含一個Fc次單位，而另一個單體包含一個插入的scFv結構域，從而形成第二個抗原結合結構域。因此，一個單體可包含VH結構域、CH1結構域和第一Fc次單位，其中scFv視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端和第一Fc次單位N端之間。第二單體可以包含Fc結構域。這個具體例進一步採用包含可變輕結構域和恆定輕結構域的輕鏈，其與第一單體締合以形成Fab。

【0080】 雙scFv雙特異性形式包含有包含視情況經由連接子共價附接至第一Fc次單位N端的scFv的第一單體，以及包含視情況經由連接子共價附接至第二Fc次單位N端的scFv的第二單體。

【0081】 本揭露的雙特異性抗體可包含由第一次單位和第二次單位組成的Fc結構域。在一個具體例中，Fc結構域是IgG Fc結構域。在一個特定具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域。在另一個具體例中，Fc結構域是IgG_4 Fc結構域。在一個更特定的具體例中，Fc結構域是在位置S228 (Kabat EU索引編號)處包含一個胺基酸取代，特別是胺基酸取代S228P的IgG_4 Fc結構域。除非本文另有說明，否則Fc結構域或恆定區中的胺基酸殘基編號是根據EU編號系統，也稱為EU索引，如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest,

5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD中所述。這種胺基酸取代減少了IgG_4抗體的活體內Fab臂交換(參見Stubenrauch *et al.*, 2010, Drug Metabolism and Disposition 38:84-91)。在進一步的特定具體例中，Fc結構域是人類Fc結構域。在更進一步的特定具體例中，Fc結構域是人類IgG_1 Fc結構域。人類IgG_1 Fc區的例示性序列是：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ (SEQ ID NO：156)。

【0082】 在一個特定具體例中，Fc結構域包含一個促進Fc結構域的第一次單位與第二次單位締合的修飾。人類IgG Fc結構域的兩個次單位之間最廣泛的蛋白質-蛋白質交互作用位點在CH3結構域中。因此，在一個具體例中，該修飾在Fc結構域的CH3結構域中。

【0083】 在一個特定具體例中，促進Fc結構域的第一次單位與第二次單位締合的該修飾是所謂的「突起凹陷」修飾，其在Fc結構域兩個次單位的一者中包含「突起」修飾，並在Fc結構域兩個次單位的另一者中包含「凹陷」修飾。突起凹陷技術描述於例如美國專利第5,731,168號；US 7,695,936；Ridgway *et al.*, 1996, Prot Eng 9:617-621，以及Carter, 2001, Immunol Meth 248:7-15中。通常，該方法涉及在第一多肽的介面處引入隆突(「突起」)，並在第二多肽的介面中引入相應的腔(「凹陷」)，使得隆突可以定位於腔中而促進異二聚體形成並阻礙同二聚體形成。透過用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換第一多肽的介面的小胺基酸側鏈來構築隆突。透過用較小的胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換較大的胺基酸側鏈，在第二多肽的介面中創造出與隆突大小相同或相似的互補腔。

【0084】 因此，在一些具體例中，於Fc結構域的第一次單位的CH3結構域中，胺基酸殘基被具有較大側鏈體積的胺基酸殘基所置換，從而在其第一次單位的CH3結構域內生成隆突，該隆突可定位在第二次單位的CH3結構域內的腔中，而於Fc結構域的第二次單位的CH3結構域中，胺基酸殘基被具有較小側鏈體積的胺基酸殘基所置換，從而在第二次單位的CH3結構域內生成腔，其內可定位第一次單位的CH3結構域內的隆突。較佳地，具有較大側鏈體積的該胺基酸殘基選自由精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)，酪胺酸(Y)和色胺酸(W)組成之群。較佳地，具有較小側鏈體積的該胺基酸殘基選自由丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)，和纈胺酸(V)組成之群。隆突和腔可以藉由改變編碼多肽的核酸來做出，例如藉由定點誘變或藉由肽合成。

【0085】 在特定的此類具體例中，於Fc結構域的第一次單位中，位置366處的蘇胺酸殘基被色胺酸殘基所置換(T366W)，而於Fc結構域的第二次單位中，位置407處的酪胺酸殘基被纈胺酸殘基所置換(Y407V)，且視情況位置366處的蘇胺酸殘基被絲胺酸殘基所置換(T366S)，而位置368處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基所置換(L368A) (根據Kabat EU索引來編號)。在又一個具體例中，另外於Fc結構域的第一次單位中，位置354處的絲胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(S354C)，或位置356處的麩胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(E356C) (特別是在位置354處的絲胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換)，且另外於Fc結構域的第二次單位中，位置349處的酪胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(Y349C) (根據Kabat EU索引來編號)。在一個特定的具體例中，Fc結構域的第一次單位包含胺基酸置換S354C和T366W，而Fc結構域的第二次單位包含胺基酸置換Y349C、T366S，L368A和Y407V (根據Kabat EU索引來編號)。

【0086】 在一些具體例中，靜電操控(例如如在Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285(25): 19637-46中所述)可用於促進Fc結構域的第一次單位和第二次單位締合。

【0087】 在一些具體例中，Fc結構域包含一或多個減少結合至Fc受體及/或效應子功能的胺基酸取代。

【0088】 在一個特定具體例中，Fc受體是Fcγ受體。在一個具體例中，Fc受體是人類Fc受體。在一個具體例中，Fc受體是活化型Fc受體。在一個特定具體例中，Fc受體是活化型人類Fcγ受體，更具體是人類FcγRIIIA，FCγRI或FcγRIIa，最具體是人類FcγRIIIa。在一個具體例中，效應子功能選自由補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)和細胞介素分泌組成之群的一或多者。在一個特定具體例中，效應子功能是ADCC。

【0089】 通常，相同的一或多個胺基酸取代存在於Fc結構域的兩個次單位的各者中。在一個具體例中，一或多個胺基酸取代降低了Fc結構域對Fc受體的結合親和力。在一個具體例中，一或多個胺基酸取代將Fc結構域對Fc受體的結合親和力降低至少2倍、至少5倍或至少10倍。

【0090】 在一個具體例中，Fc結構域在選自由E233、L234、L235、N297，P331和P329 (根據Kabat EU索引來編號)組成之群的位置處包含胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，Fc結構域在選自由L234，L235和P329 (根據Kabat EU索引來編號)組成之群的位置處包含胺基酸取代。在一些具體例中，Fc結構域包含胺基酸取代L234A和L235A (根據Kabat EU索引來編號)。在一個這樣的具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域，特別是人類IgG_1 Fc結構域。在一個具體例中，Fc結構域在位置P329處包含胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，胺基酸取代是P329A或P329G，特別是P329G (根據Kabat EU索引來編號)。

在一個具體例中，Fc結構域在位置P329處包含胺基酸取代，並且在選自E233、L234、L235，N297和P331 (根據Kabat EU索引來編號)的位置處包含又一個胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，又一個胺基酸取代是E233P、L234A、L235A、L235E、N297A，N297D或P331S。在特定具體例中，Fc結構域在位置P329，L234和L235 (根據Kabat EU索引來編號)處包含胺基酸取代。在更特定的具體例中，Fc結構域包含胺基酸突變L234A、L235A和P329G (可以使用簡寫術語「P329G LALA」，「PGLALA」或「LALAPG」來指代)。具體而言，在特定具體例中，Fc結構域的每個次單位包含胺基酸取代L234A、L235A和P329G (Kabat EU索引來編號)，即在Fc結構域的第一個和第二個次單位的各者中，位置234處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基置換(L234A)，位置235處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基置換(L235A)且位置329處的脯胺酸殘基被甘胺酸殘基置換(P329G) (根據Kabat EU索引來編號)。在一個這樣的具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域，特別是人類IgG_1 Fc結構域。

【0091】 本揭露的基於單鏈的雙特異性抗體可以是技藝中已知的各種類型的基於單鏈的雙特異性抗體中的任何一者，諸如雙特異性T細胞接合劑(BiTE)、雙功能抗體、串聯雙功能抗體(tandab)、雙親和力重新定向分子(DART)和雙特異性殺手細胞接合劑。參見，例如Löffler *et al.*, 2000, Blood 95:2098–103；Holliger *et al.*, 1993, Proc Natl Acad Sci USA, 90:6444–8；Kipriyanov *et al.*, 1999, Mol Biol 293:41–56；Johnson *et al.*, 2010, Mol Biol 399:436–49；Wiernik et al., 2013, Clin Cancer Res 19:3844–55；Liu *et al.*, 2017, Front. Immunol. 8:38；以及Yang *et al.*, 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48，其以全文引用的方式併入本文。

【0092】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是雙特異性T細胞接合劑(BiTE)。BiTE是具有兩個抗原結合結構域的單條多肽鏈分子，其中一條結

合至T細胞抗原，而第二條結合至目標表面上存在的抗原(參見PCT公開案WO 05/061547；Baeuerle *et al.*, 2008, Drugs of the Future 33: 137-147；Bargou, *et al.*, 2008, Science 321:974-977，其以全文引用的方式併入本文)。因此，本揭露的BiTE具有結合至T細胞抗原的抗原結合結構域和定向醣化-LAMP1的第二抗原結合結構域。

【0093】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是雙親和力重新定向分子(DART)。DART包含至少兩條多肽鏈，它們締合(尤其是透過共價交互作用)以形成至少兩個表位結合位點，這些位點可以辨識相同或不同的表位。DART的每條多肽鏈包含一個免疫球蛋白輕鏈可變區和一個免疫球蛋白重鏈可變區，但這些區域並不會交互作用形成表位結合位點。反之，DART多肽鏈的一者(例如第一)的免疫球蛋白重鏈可變區與不同的(例如第二) DART™多肽鏈的免疫球蛋白輕鏈可變區交互作用而形成表位結合位點。同樣地，DART多肽鏈的一者(例如第一)的免疫球蛋白輕鏈可變區與不同(例如第二) DART多肽鏈的免疫球蛋白重鏈可變區交互作用而形成表位結合位點。DART可以是單特異性、雙特異性、三特異性等，因此能夠同時結合一個、兩個、三個或更多個不同的表位(可以是相同或不同抗原的)。DART還可以是單價、二價、三價、四價、五價、六價等，因此能夠同時結合一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個分子。DART的這兩個屬性(即，特異性程度和價數可以組合，例如以產生四價(即，能夠結合四組表位)的雙特異性抗體(即，能夠結合兩個表位)等。DART分子揭示於PCT公開案WO 2006/113665、WO 2008/157379和WO 2010/080538中，其以全文引用的方式併入本文。

【0094】 在本揭露雙特異性抗體的一些具體例中，結合特異性中的一者是定向醣化-LAMP1，而另一者定向在免疫效應細胞上表現的抗原。如本文所用，術語「免疫效應細胞」或「效應細胞」是指哺乳動物免疫系統中天然細胞

庫中的細胞，其可被活化以影響目標細胞的活力。免疫效應細胞包括淋巴譜系的細胞，諸如自然殺手(NK)細胞、T細胞(包括細胞毒性T細胞)或B細胞，但骨髓譜系的細胞也可以被視為免疫效應細胞，諸如單核球或巨噬細胞，樹突狀細胞和嗜中性顆粒球。因此，該效應細胞較佳為NK細胞、T細胞、B細胞、單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞或嗜中性顆粒球。將效應細胞招募到異常細胞意味著免疫效應細胞被帶到異常目標細胞附近，使得效應細胞可以直接殺死或間接啟動殺死它們被招募至其的異常細胞。為了避免非特異性交互作用，本揭露的雙特異性抗體偏好特異地辨識免疫效應細胞上的抗原，與身體中的其他細胞相比，這些免疫效應細胞至少過度表現該等抗原。存在於免疫效應細胞上的目標抗原可能包括CD3、CD8、CD16、CD25、CD28、CD64、CD89、NKG2D和NKp46。較佳地，免疫效應細胞上的抗原是在T細胞上表現的CD3。

【0095】 如本文所用，「CD3」是指來自任何脊椎動物來源的任何天然CD3，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)、非人類靈長類動物(例如食蟹猴)和嚙齒動物(例如小鼠和大鼠)，除非另有說明。該術語含括「全長」、未經加工的CD3以及在細胞中加工產生的任何CD3形式。該術語還含括天然存在的CD3變體，例如剪接變體或對偶基因變體。免疫效應細胞上最偏好的抗原是CD3ε鏈。這個抗原已被證明在將T細胞招募到異常細胞方面非常有效。因此，本揭露的雙特異性抗體偏好特異地辨識CD3ε。人類CD3ε的胺基酸序列顯示在UniProt (uniprot.org)登記號P07766(版本144)或NCBI (ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1。食蟹猴[食蟹獼猴] CD3ε的胺基酸序列顯示在NCBI GenBank no. BAB71849.1。關於人類治療用途，使用其中CD3結合結構域特異地結合至人類CD3 (例如人類CD3ε鏈)的雙特異性抗體。關於非人類動物和細胞株的臨床前測試，可以使用雙特異性抗體，其中CD3結合結構域特異地結合至用於臨床前測試的物種中的CD3(例如，用於靈長類動物測試的食蟹猴CD3)。

【0096】 如本文所用，「特異地結合至」或「特異地辨識」特定物種的目標抗原的結合結構域並未排除結合至或識別其他物種的抗原，因此含括其中一或多個結合結構域具有物種間交叉反應性的抗體。例如，「特異地結合至」或「特異地辨識」人類CD3的CD3結合結構域也可以結合至或辨識食蟹猴CD3，反之亦然。

【0097】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體H2C (描述於PCT公開案第WO2008/119567號中)競爭結合CD3的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體V9 (描述於Rodrigues *et al.*, 1992, Int J Cancer Suppl 7:45-50以及美國專利第6,054,297號中)競爭結合CD3的表位。在又其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體FN18 (描述於Nooij *et al.*, 1986, Eur J Immunol 19:981-984中)競爭結合CD3的表位。在又一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體SP34 (描述於Pessano *et al.*, 1985, EMBO J 4:337-340中)競爭結合CD3的表位。

【0098】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體mAb1 (描述於美國專利第10,730,944號)競爭結合CD8的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體YTS169 (描述於US2015/0191543)競爭結合CD8的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體4C9 5F4 (描述於WO1987/005912)競爭結合CD8的表位。

【0099】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體3G8_(描述於WO2006/064136中)競爭結合CD16的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體VEP13 (描述於Ziegler-Heitbrock *et al.*, 1984, Clin.Exp. Immunol. 58:470-477中)競爭結合CD16的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體B73.1 (描述於Perussia *et al.*, 1983, J. Immunol.130(5):2142-2148中)競爭結合CD16的表位。

【0100】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體達珠單抗(daclizumab)及其變體(描述於WO2014/145000中)競爭結合CD25的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體AB1、AB7、AB11或AB12 (描述於WO2004/045512中)競爭結合CD25的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體ALD25H1、ALD25H2或ALD25H4 (描述於WO2020/234399中)競爭結合CD25的表位。

【0101】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體FR104 (描述於WO2017/103003中)競爭結合CD28的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體hCD28.3 (描述於WO2011/101791中)競爭結合CD28的表位。

【0102】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體MS或21 F2 (描述於WO2009/077483中)競爭結合NKG2D的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體5C5、320、230、013、296或395 (描述於WO2021/009146中)競爭結合NKG2D的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體KYK-2.0 (描述於WO2010/017103中)競爭結合NKG2D的表位。

【0103】 本揭露的抗醣化-LAMP1抗體包括衍生抗體。例如，但不限於衍生抗體通常藉由醣化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基團的衍生、蛋白水解切割、鏈聯至細胞配體或其他蛋白質進行修飾。多種化學修飾中的任一者可以藉由已知技術來進行，包括但不限於特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、衣黴素的代謝合成等。另外，衍生物可含有一或多個非天然胺基酸，例如使用ambrx技術(參見，例如Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10):1011-2)。

【0104】 抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可以是其序列已經過修飾以改變至少一種恆定區媒介的生物效應功能的抗體或片段。例如，在一些具體例中，可以修飾抗醣化-LAMP1抗體以相對於未經修飾的抗體降低至少一種恆定區媒介的生物效應功能，例如對Fc受體(FcγR)的結合降低。可以透過在FcγR交互作用所必需的特定區域處使抗體的免疫球蛋白恆定區區段突變來降低FcγR結合(參見，例如Canfield and Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173:1483-1491；以及Lund *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:2657-2662)。抗體的FcγR結合能力降低還可以降低仰賴FcγR交互作用的其他效應子功能，諸如調理作用、吞噬作用和抗原依賴性細胞毒性(「ADCC」)。

【0105】 本文所述的抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括已經過修飾以相對於未經修飾抗體獲得或改善至少一種恆定區媒介的生物效應子功能的抗體及/或結合片段，例如以增強FcγR交互作用(參見，例如US 2006/0134709)。例如，本揭露的抗醣化-LAMP1抗體可以具有比對應野生型恆定區更高的親和力結合FcγRIIA、FcγRIIB及/或FcγRIIIA的恆定區。

【0106】 因此，本揭露的抗體可能具有導致調理作用、吞噬作用或ADCC增加或減少的生物活性改變。這種改變在技藝中是已知的。例如，降低ADCC活性的抗體修飾描述於美國專利第5,834,597號。例示性ADCC降低型變體對應於「突變體3」(顯示在美國專利第5,834,597號的圖4中)，其中殘基236被刪除且殘基234、235和237 (使用EU編號)被丙胺酸取代。另一種例示性ADCC降低型變體包含胺基酸突變L234A、L235A和P329G (可以使用簡寫術語「P329G LALA」來指代)。「P329G LALA」胺基酸取代組合幾乎完全消除了人類IgG_1 Fc結構域的Fcγ受體(以及補體)結合，如PCT公開案第WO 2012/130831號中所述，以全文引用的方式併入本文。WO 2012/130831還描述了製備此類突變Fc結構域的方法和確定其特性(諸如Fc受體結合或效應子功能)的方法。

【0107】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體具有低量岩藻醣或缺乏岩藻醣。缺乏岩藻醣的抗體與ADCC活性增強有關連，尤其是在低劑量抗體的情況下。參見Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Shinkawa *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:3466-73。製備少岩藻醣抗體的方法包括在大鼠骨髓瘤YB2/0細胞(ATCC CRL 1662)中生長。YB2/0細胞表現低量FUT8 mRNA，其編碼α-1,6-岩藻醣基轉移酶，這是多肽岩藻醣化所必需的酶。

【0108】 在一些具體例中，抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括二等分的寡醣，例如其中附接到Fc結構域的雙觸角寡醣被GlcNAc二等分。如上所述，此類變體可能具有減少的岩藻醣化及/或改善的ADCC功能。此類抗體變體的實例描述於例如Umana *et al.*, 1999, Nat Biotechnol 17:176-180；Ferrara *et al.*, 2006, Biotechn Bioeng 93: 851-861；WO 99/54342；WO 2004/065540；以及WO 2003/011878中。

【0109】 在又另一個態樣中，抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括增加或減少它們對胎兒Fc受體(FcRn)的結合親和力的修飾，例如藉由使參與FcRn交互作用的特定區域處的免疫球蛋白恆定區區段突變(參見例如WO 2005/123780)。在特定具體例中，IgG類的抗醣化-LAMP1抗體被突變，使得重鏈恆定區的胺基酸殘基250、314和428中的至少一者被單獨取代，或以其任何組合被取代，諸如在位置250和428，或在位置250和314，或在位置314和428，或在位置250、314和428，其中位置250和428是一個具體組合。就位置250來說，取代胺基酸殘基可以是蘇胺酸以外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。就位置314來說，取代胺基酸殘基可以是白胺酸之外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺

酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。就位置428來說，取代胺基酸殘基可以是甲硫胺酸之外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。合適的胺基酸取代的特定組合在美國專利第7,217,797號的表1中確定，其引用的方式併入本文。此類突變增加了與FcRn的結合，保護抗體免於降解並延長其半衰期。

【0110】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段具有一或多個被插入其一或多個高變區的胺基酸，例如如Jung and Pluckthun, 1997, Protein Engineering 10:9, 959-966；Yazaki *et al.*, 2004, Protein Eng. Des Sel. 17(5):481-9. Epub 2004 Aug. 17；以及美國專利申請案第2007/0280931號中所述。

【0111】 在又其他態樣中，特別適用於診斷應用，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段附接至可偵測部分。可偵測部分包括放射性部分、比色分子、螢光部分、化學發光部分、抗原、酶、可偵測珠粒(諸如磁性或電子緻密(例如，金)珠粒)，或結合至另一分子的分子(例如，生物素或鏈黴親和素)。

【0112】 放射性同位素或放射性核種可包括^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I。

【0113】 螢光標記可包括羅丹明、鑭系元素磷光體、螢光素及其衍生物、螢光染料、GFP (GFP 表示「綠色螢光蛋白」)、丹磺醯、繖形酮、藻紅蛋白、藻藍蛋白、別藻藍蛋白、鄰苯二甲醛和螢光胺。

【0114】 酶標記可包括辣根過氧化物酶、β半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸去氫酶(「G6PDH」)、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖澱粉酶、碳酸酐酶、乙醯膽鹼酯酶、溶菌酶、蘋果酸去氫酶和過氧化物酶。

【0115】 化學發光標記或化學發光劑，諸如異魯米諾、魯米諾和二氧雜環丁烷。

【0116】 其他可偵測部分包括分子，諸如生物素、地高辛或5-溴去氧尿苷。

【0117】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段可用於在偵測系統中偵測樣品(諸如例如衍生自患者的生物樣品)中的生物標記。生物標記可以是蛋白質生物標記(例如，LAMP-1的腫瘤相關醣型，例如包含胺基酸序列CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)且在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示的LAMP-1醣型)存在於例如癌細胞(例如來自組織生檢或循環腫瘤細胞)或癌症衍生的細胞外囊泡)的表面或內部。

【0118】 細胞外囊泡(EV)是從幾乎所有細胞類型中釋放的脂質膜囊泡。EV攜帶複雜的分子貨物，諸如蛋白質、RNA（例如mRNA和非編碼RNA(microRNA、轉移RNA、環狀RNA和長鏈非編碼RNA))以及DNA片段。EV的分子內容物很大一部分反映了來源細胞，因此顯示出細胞類型特異性。特別是，癌症衍生的EV含有並存在於其表面上由親代癌細胞表現的癌症特異性分子(參見，例如Yáñez-Mó *et al.*, 2015, J Extracell Vesicles. 4:27066；以及Li *et al.*, 2015, Cell Res. 25:981-984)。

【0119】 在一個具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段被用於在包含EV的樣品(例如，液體生檢)中偵測生物標記的方法中。在此類具體例中，生物標記被本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段所辨識。生物

標記可能存在於EV的表面。偵測生物標記的例示性方法包括但不限於免疫分析，諸如免疫沉澱；西方墨點法；ELISA；免疫組織化學；免疫細胞化學；流式細胞術；和免疫PCR。在一些具體例中，免疫分析可以是化學發光免疫分析。在一些具體例中，免疫分析可以是高通量及/或自動化免疫分析平台。

【0120】 在一些具體例中，在樣品中偵測生物標記的方法包含使樣品與本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸。在一些具體例中，此類方法進一步包含使樣品與一或多種偵測標記接觸。在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段經一或多種偵測標記進行標記。

【0121】 在一些具體例中，執行捕獲分析以從樣品(諸如液體生檢樣品)中選擇性地捕獲EV，用於EV的捕獲分析的例示性分析描述於US2021/0214806中，其以全文引用的方式併入本文。在一些具體例中，進行捕獲分析以選擇性地捕獲某個大小範圍及/或某(些)特徵的EV，例如與癌症相關的EV (例如，LAMP-1的腫瘤相關醣型，例如LAMP-1的醣型，包含胺基酸序列CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，且在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)。在一些這樣的具體例中，在進行捕獲分析之前，可以預處理樣品以去除非EV，包括但不限於例如可溶性蛋白質和干擾實體(諸如細胞碎片)。在一些具體例中，使用尺寸排阻層析從樣品中純化EV。

【0122】 在一些具體例中，用於偵測生物標記的方法包含分析單個EV (例如，單一EV分析)。例如，這樣的分析可能涉及(i)捕獲分析(諸如抗體捕獲分析)，和(ii)針對至少一或多種額外生物標記的一或多種偵測分析，其中捕獲分析在偵測分析之前進行。參見例如US2021/0214806。

【0123】 在一些具體例中，捕獲分析包含使樣品與至少一種捕獲劑接觸的步驟，該捕獲劑包含本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段。捕獲劑可

以被固定在固體基材上。可以按照適合捕獲EV並且不干擾下游處理、加工及/或偵測的形式來提供固體基材。例如，在一些具體例中，固體基材可能是或包含珠粒(例如，磁性珠粒)。在一些具體例中，固體基材可能是或包含表面。例如，在一些具體例中，這樣的表面可以是分析腔(例如，管、孔、微孔、盤、過濾器、膜、基質等)的捕獲表面。在一些具體例中，捕獲劑是或包含磁性珠粒，該磁性珠粒包含與其結合的捕獲部分(例如，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段)。參見例如US2021/0214806。

【0124】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與3C7或包含3C7的重鏈和輕鏈可變區(分別為SEQ ID NO：1和2)的抗體或抗原結合片段競爭。

【0125】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與13C3或包含鼠類或人源化13C3的重鏈可變區(例如SEQ ID NO：23 (鼠類)和SEQ ID NO：133-147 (例示性人源化序列))以及鼠類或人源化13C3的輕鏈可變區(例如SEQ ID NO：24 (鼠類)和SEQ ID NO：148-153 (例示性人源化序列))的抗體或抗原結合片段競爭。

【0126】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與13G2或包含13G2的重鏈和輕鏈可變區(分別為SEQ ID NO：45和46)的抗體或抗原結合片段競爭。

【0127】 可以在表現被3C7、13C3或13G2結合的醣化LAMP1表位或在含有被3C7、13C3或13G2結合的表位的醣化LAMP1肽的細胞上分析競爭，例如，(i)肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(ii)肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iii)肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺

酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；以及(iv)肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。不表現表位或未醣化肽(例如，CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP；SEQ ID NO：155)的細胞可用作為對照。

【0128】 可在其上進行競爭分析的細胞包括但不限於前列腺、乳房、皮膚細胞株(例如，乳癌細胞株T47D)和經工程改造以表現醣化-LAMP1表位的重組細胞。在一個非限制性具體例中，表現LAMP1但固有為Tn陰性的T47D細胞是藉由基因剔除COSMC伴護蛋白而被工程改造成表現LAMP1 Tn抗原。表現未醣化形式的LAMP1的野生型細胞可用作為陰性對照。

【0129】 競爭分析包括但不限於放射性物質標記免疫分析(RIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、夾心ELISA、螢光活化細胞分選(FACS)分析、表面電漿共振(例如Biacore)分析和生物層干涉術(BLI)分析。在一些具體例中，可以使用BLI (例如使用Octet-HTX系統(Molecular Devices))進行抗體競爭分析。可以使用BLI對抗體競爭或單株抗體的表位鑑定(epitope binning)針對其特定抗原進行串聯評估。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器上，並在連續步驟中被呈遞給兩個競爭性抗體。如果用第一個抗體飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則會發生與非重疊表位的結合。在一些具體例中，可以使用表面電漿共振(例如使用Biacore系統(Cytiva))進行抗體競爭分析。在表面電漿共振分析中，可以將一或多個抗體固定在生物感測器上並呈遞給分析物(例如，SEQ ID NO：154、200、216或217的醣化-LAMP1肽，或陰性對照分析物，諸如SEQ ID NO：155的未醣化LAMP1肽)。在一些具體例中，抗體與飽和濃度的分析物接觸，例如濃度為至少約0.5 μM。在一些具體例中，飽和濃度為約1 μM、約1.5 μM或約2 μM。當比較兩種抗體的結合親和力時，兩種抗體的親和力較佳地是使用相同濃度的兩種抗體進行測量，例如使用1 μM濃度的各個抗體進行測量。

【0130】 在進行參考抗體和測試抗體(不考慮物種或同功型)之間的抗體競爭分析時，首先用可偵測標記(諸如螢光團、生物素或酶(甚至放射性)標記)標記參考物，以使後續辨識。在這種情況下，表現醣化-LAMP1的細胞與未標記的測試抗體一起培育，加入標記的參考抗體，並測量結合標記的強度。如果測試抗體透過結合至重疊表位與經標記的參考抗體競爭，則相對於沒有測試抗體進行的對照反應，強度將降低。

【0131】 在這個分析的一個特定具體例中，首先確定在分析條件(例如，指定的細胞密度)下產生80%最大結合(「$conc_{80\%}$」)的經標記參考抗體濃度，並用10 x $conc_{80\%}$的未標記測試抗體和$conc_{80\%}$的經標記參考抗體進行競爭分析。

【0132】 抑制可以表示為抑制常數或K_i，其是根據下式計算：

$K_i=IC_{50}/(1+[參考Ab濃度]/K_d)$，

其中IC_{50}是使參考抗體的結合減少50%的測試抗體濃度，而K_d是參考抗體的解離常數，它是對醣化-LAMP1親和力的一種量度。與本文揭示的抗醣化-LAMP1抗體競爭的抗體在本文所述之分析條件下可具有10 pM至10 nM的K_i。

【0133】 在各種具體例中，在所用特定分析條件下、80%最大結合的參考抗體濃度下且比參考抗體濃度高10倍的測試抗體濃度下，如果測試抗體將參考抗體的結合降低至少約20%或更多，例如至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或甚至更多或任何上述值之間的百分率，則認為測試抗體與參考抗體競爭。

【0134】 在競爭分析的一個實例中，藉由使盤與肽溶液接觸，將SEQ ID NO：154、200、216或217之一者的醣化LAMP1肽貼附到固體表面(例如微孔盤上) (例如，以1 μg/mL的濃度在PBS中4°C過夜)。洗滌盤(例如，具有0.1% Tween 20的PBS)並阻斷(例如，在Superblock, Thermo Scientific, Rockford, IL中)。次飽和量的生物素化3C7、13C3或13G2 (例如，以80 ng/mL的濃度)和未經標記的

3C7、13C3或13G2 (「參考」抗體)或競爭性抗醣化LAMP1抗體(「測試」抗體)抗體的混合物在ELISA緩衝液(例如含1% BSA和0.1% Tween 20的PBS)中以連續稀釋液(例如以2.8 μg/mL、8.3 μg/mL或25 μg/mL的濃度)加入孔中，輕輕搖動培育盤1小時。洗滌盤，將稀釋在ELISA緩衝液中的1 μg/mL HRP-接合的鏈黴親和素添加到每個孔中，並將盤培育1小時。洗滌盤並透過添加受質(例如，TMB, Biofx Laboratories Inc., Owings Mills, MD)偵測結合的抗體。藉由添加終止緩衝液(例如，Bio FX Stop Reagents, Biofx Laboratories Inc., Owings Mills, MD)終止反應，並使用微量讀盤儀(例如VERSAmax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)在650 nm下測量吸光度。

【0135】 這種競爭分析的變化也可用於測試3C7、13C3或13G2與另一種抗醣化LAMP1抗體之間的競爭。例如，在某些態樣中，抗醣化-LAMP1抗體用作為參考抗體而3C7、13C3或13G2用作為測試抗體。此外，代替SEQ ID NO：154、200、216或217之一者的醣化LAMP1肽，在培養時可以使用在細胞表面(例如在上述細胞類型之一的表面上)表現的膜結合醣化-LAMP1。通常，使用約10^4至10^6個轉染體，例如約10^5個轉染體。競爭分析的其他形式是技藝中已知的並且可以被採用。

【0136】 在各種具體例中，當抗醣化LAMP1抗體以0.08 μg/mL、0.4 μg/mL、2 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL的濃度或在任何前述值之間範圍的濃度(例如，以範圍為2 μg/mL至10 μg/mL的濃度)使用時，本揭露抗醣化-LAMP1抗體將經標記的3C7、13C3或13G2的結合降低至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或任何上述值之間範圍的百分率(例如，本揭露抗醣化-LAMP1抗體將經標記的3C7、13C3或13G2的結合降低50%至70%)。

【0137】 在其他具體例中，當3C7、13C3或13G2以0.4 μg/mL、2 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL、250 μg/mL的濃度或在任何前述值之間範圍的濃度(例如，以範圍為2 μg/mL至10 μg/mL的濃度)使用時，3C7、13C3或13G2將本揭露的經標記抗醣化-LAMP1抗體的結合降低至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或在任何前述值之間範圍的百分率(例如，3C7、13C3或13G2將本揭露的經標記抗醣化-LAMP1抗體的結合降低50%至70%)。

【0138】 在前述分析中，3C7、13C3或13G2抗體可以被包含3C7、13C3或13G2的CDR或重鏈和輕鏈可變區的任何抗體或抗原結合片段替換，3C7、13C3或13G2為諸如3C7、13C3或13G2的人源化或嵌合對應物。13C3的例示性人源化重鏈和輕鏈可變區提供於表4A-4G中。

【0139】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段具有與3C7、13C3或13G2的表位相同或相似的表位。本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的表位可以藉由進行例如丙胺酸掃描予以特徵鑑定。醣肽庫，每個醣肽與LAMP1醣肽(SEQ ID NO：154)的不同之處在於SEQ ID NO：154的一個胺基酸位置處的丙胺酸點突變(或者，當LAMP1肽具有丙胺酸時，藉由甘胺酸點突變)。透過ELISA測量抗體或抗原結合片段與各個肽的結合，可以繪製抗體或抗原結合片段的表位。

【0140】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-1C (鼠類)和4A-4G (人源化)中列出的重鏈及/或輕鏈可變序列(或由核苷酸序列編碼)。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-3D中列出的重鏈及/或輕鏈CDR序列(或由核苷酸序列編碼)。此類抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的框架序列可以是表1A-1C中列出的VH和VL序列

的天然鼠類框架序列或可以是非天然的(例如，人源化的或人類的)框架序列。13C3的VH和VL序列的人源化框架序列列於表4A-4G中。

【0141】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：1和2具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0142】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：23和24具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0143】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：45和46具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0144】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區以及輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該重鏈可變區與SEQ ID NO：133-147中之一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性，而該輕鏈可變區與SEQ ID NO：148-153中之一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0145】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段是單鏈可變片段(scFv)。例示性scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。另一個例示性scFv包含在重鏈可變片段N端的輕鏈可變片段。在一些具體例中，scFv重鏈可變片段和輕鏈可變片段共價結合至具有4-15個胺基酸的連接子序列。scFv可以是呈雙特異性T細胞接合劑的形式或在嵌合抗原受體(CAR)內。

5.1.1. 抗體特異性

【0146】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0147】 在其他具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0148】 在又其他具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0149】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0150】 在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至上述LAMP1醣蛋白，並且不特異地結合至以下一或多者：未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)（「未醣化LAMP1肽」）；MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2和GalNAc-T4在活體外醣化(「第一MUC1醣肽」)；MUCl肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)；平足蛋白(podoplanin)肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)；CD44v6肽GYRQ**T**PKEDSH**S**TTGTAAA (SEQ ID NO：212)，已在蘇胺酸和絲胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)；MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)；以及cMET

肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

【0151】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0152】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0153】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0154】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對PDPN醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0155】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對CD44v6醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0156】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對MUC4醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0157】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對cMET醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0158】 用於測定親和力(包括相對親和力)的分析包括但不限於放射性物質標記免疫分析(RIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、夾心ELISA、螢光活化細胞分選(FACS)分析、表面電漿共振(例如Biacore)分析和生物層干涉術(BLI)分析。在一些具體例中，親和力是藉由表面電漿共振(例如Biacore)來測量。在其他具體例中，親和力

【0159】 例示性抗醣化-LAMP1抗體及其片段描述於編號具體例1至526中。

5.2 抗體藥物接合物

【0160】 本揭露的另一態樣涉及抗體藥物接合物(ADC)，其包括本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段。ADC通常包含如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段，其具有藉由一或多個連接子與其連接的一或多個細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。在特定具體例中，ADC是根據結構式(I)的化合物：

$$[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$$

或其鹽，其中每個「D」獨立地表示細胞毒性劑及/或細胞抑制劑(「藥物」)；每個「L」獨立地表示一個連接子；「Ab」表示抗醣化-LAMP1抗原結合結構域，諸如本文之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段；每個「XY」表示連接子上的官能基R^x和抗體上的「互補」官能基R^y之間形成的鍵聯，而n表示ADC與之相連的藥物數量，或藥物與抗體的比率(DAR)。

【0161】 可包含ADC的各種抗體(Ab)的特定具體例包括上述抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段的各種具體例。

【0162】 在結構式(I)的ADC及/或鹽的一些特定具體例中，每個D是相同的及/或每個L是相同的。

【0163】 下面更詳細描述了可以包含本揭露抗醣化-LAMP1 ADC的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑(D)和連接子(L)的特定具體例，以及與ADC連接的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的數量。

5.2.1. 細胞毒性劑及/或細胞抑制劑

【0164】 細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以是已知抑制細胞，特別是癌症及/或腫瘤細胞的生長及/或複製及/或殺死細胞的任何藥劑。許多具有細胞毒性及/或細胞抑制性質的藥劑在文獻中是已知的。細胞毒性劑及/或細胞抑制劑類別的非限制性實例包括，例如但不限於放射性核種、烷化劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、DNA嵌入劑(例如，溝結合劑，諸如小溝結合劑)、RNA/DNA抗代謝物、細胞週期調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、組蛋白去乙醯化酶抑制劑、粒線體抑制劑和抗有絲分裂劑。

【0165】 下面提供了這些不同類別中某些類別的藥劑的具體非限制性例示。

【0166】 烷化劑：asaley ((L-白胺酸、N-[N-乙醯基-4-[雙-(2-氯乙基)胺基]-DL-苯丙胺醯基]-，乙酯；NSC 167780；CAS登記號3577897))；AZQ ((1,4-環己二烯-1,4-二胺基甲酸、2,5-雙(1-氮丙啶基)-3,6-二側氧基，二乙酯；NSC 182986；CAS登記號57998682))；BCNU ((N,N'-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲；NSC 409962；CAS登記號154938))；白消安(1,4-丁二醇二甲磺酸鹽；NSC 750；CAS登記號55981)；(羧基鄰苯二甲酸)鉑(NSC 27164；CAS登記號65296813)；CBDCA ((順-(1,1-環丁二羧基)二胺鉑(II))；NSC 241240；CAS登記號41575944))；CCNU ((N-(2-氯乙基)-N'-環己基-N-亞硝基脲；NSC 79037；CAS登記號13010474))；CHIP (異丙鉑；NSC 256927)；苯丁酸氮芥(NSC 3088；CAS登記號305033)；氯唑菌素((2-[[[(2-氯乙基)亞硝基胺基]羰基]胺基]-2-去氧-D-吡喃葡萄糖；NSC 178248；CAS登記號54749905))；順鉑(cis-platinum) (順鉑

(cisplatin)；NSC 119875；CAS登記號15663271)；氯米松(NSC 338947；CAS登記號88343720)；氰基嗎啉多柔比星(NCS 357704；CAS登記號88254073)；環代松(cyclodisone) (NSC 348948；CAS登記號99591738)；雙脫水半乳糖醇(5,6-二環氧甜醇；NSC 132313；CAS登記號23261203)；氟多潘(fluorodopan) ((5-[(2-氯乙基)-(2-氟乙基)胺基]-6-甲基-尿嘧啶；NSC 73754；CAS登記號834913)；和普蘇姆(hepsulfam) (NSC 329680；CAS登記號96892578)；海恩酮(hycanthone) (NSC 142982；CAS登記號23255938)；美法崙(NSC 8806；CAS登記號3223072)；甲基CCNU((1-(2-氯乙基)-3-(反-4-甲基環己烷)-1-亞硝基脲；NSC 95441；13909096)；絲裂黴素C (NSC 26980；CAS登記號50077)；米托唑胺(mitozolamide) (NSC 353451；CAS登記號85622953)；氮芥((雙(2-氯乙基)甲胺鹽酸鹽；NSC 762；CAS登記號55867))；PCNU ((1-(2-氯乙基)-3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-亞硝基脲；NSC 95466；CAS登記號13909029))；哌嗪烷化劑((1-(2-氯乙基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪二鹽酸鹽；NSC 344007))；哌嗪二酮(NSC 135758；CAS登記號41109802)；哌泊溴烷(pipobroman) ((N,N-雙(3-溴丙醯基)哌嗪；NSC 25154；CAS登記號54911))；卟啉黴素(N-甲基絲裂黴素C；NSC 56410；CAS登記號801525)；螺乙內醯脲芥末(NSC 172112；CAS登記號56605164)；替羅昔隆(teroxirone) (三聚氰酸三縮水甘油酯；NSC 296934；CAS登記號2451629)；四鉑(tetraplatin) (NSC 363812；CAS登記號62816982)；噻替哌(thiotepa) (N,N',N''-參-1,2-乙二硫代磷醯胺；NSC 6396；CAS登記號52244)；曲他胺(triethylenemelamine) (NSC 9706；CAS登記號51183)；尿嘧啶氮芥(去甲基多潘；NSC 34462；CAS登記號66751)；Yoshi-864((雙(3-甲磺醯基丙基)胺鹽酸鹽；NSC 102627；CAS登記號3458228)。

【0167】 拓樸異構酶I抑制劑：喜樹鹼(NSC 94600；CAS登記號7689-03-4)；各種喜樹鹼衍生物及類似物(例如NSC 100880、NSC 603071、NSC

107124、NSC 643833、NSC 629971、NSC 295500、NSC 249910、NSC 606985、NSC 74028、NSC 176323、NSC 295501、NSC 606172、NSC 606173、NSC 610458、NSC 618939、NSC 610457、NSC 610459、NSC 606499、NSC 610456、NSC 364830和NSC 606497)；嗎啉異柔比星(NSC 354646；CAS登記號89196043)；SN-38 (NSC 673596；CAS登記號86639-52-3)。

【0168】 拓樸異構酶II抑制劑：多柔比星(NSC 123127；CAS登記號25316409)；胺萘非特(amonafide) (苯并異喹啉二酮；NSC 308847；CAS登記號69408817)；m-AMSA ((4'-(9-吖啶基胺基)-3'-甲氧基甲磺醯苯胺；NSC 249992；CAS登記號51264143))；蒽吡唑衍生物((NSC 355644)；依托泊苷(VP-16；NSC 141540；CAS登記號33419420)；吡唑并吖啶((吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-2(6H)-丙胺，9-甲氧基-N, N-二甲基-5-硝基-，單甲磺酸鹽；NSC 366140；CAS登記號99009219)；鹽酸比生群(NSC 337766；CAS登記號71439684)；柔紅黴素(NSC 821151；CAS登記號23541506)；去氧多柔比星(NSC 267469；CAS登記號63950061)；米托蒽醌(mitoxantrone) (NSC 301739；CAS登記號70476823)；美諾立爾(menogaril) (NSC 269148；CAS登記號71628961)；N,N-二苄基柔紅黴素(NSC 268242；CAS登記號7087851)；噁烷噻唑(oxanthrazole) (NSC 349174；CAS登記號105118125)；魯比達酮(rubidazone) (NSC 164011；CAS登記號36508711)；替尼泊苷(teniposide) (VM-26；NSC 122819；CAS登記號29767202)。

【0169】 DNA嵌入劑：蒽黴素(CAS登記號4803274)；奇卡黴素A (chicamycin A) (CAS登記號89675376)；托梅黴素(tomaymycin) (CAS登記號35050556)；DC-81 (CAS登記號81307246)；西比羅黴素(sibiromycin) (CAS登記號12684332)；吡咯并苯二氮呯衍生物(CAS登記號945490095)；SGD-1882 ((S)-

2-(4-安基苯基)-7-甲氧基-8-(3-4(S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-5,11a -二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-8-基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮)；SG2000 (SJG-136；(11aS,11a'S)-8,8'-(丙烷-1,3-二基雙(氧基))雙(7-甲氧基-2-亞甲基-2,3-二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮)；NSC 694501；CAS登記號232931576)。

【0170】 RNA/DNA抗代謝物：L-丙胺菌素(NSC 153353；CAS登記號59163416)；5-氮雜胞苷(NSC 102816；CAS登記號320672)；5-氟尿嘧啶(NSC 19893；CAS登記號51218)；阿西維辛(acivicin) (NSC 163501；CAS登記號42228922)；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-5-[[(2,4-二胺基-5-甲基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基-]L-天冬胺酸(NSC 132483)；胺基喋呤衍生物N-[4-[[(2,4-二胺基-5-乙基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸(NSC 184692)；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-4-[[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸一水合物(NSC 134033)；安替福(an antifo) ((N$^{\alpha}$-(4-胺基-4-去氧喋醯基)-N^{7}-半鄰苯二甲醯基-L-鳥胺酸；NSC 623017))；貝克氏可溶性抗安替福(NSC 139105；CAS登記號41191042)；二氯烯丙基指甲花醌((2-(3,3-二氯烯丙基)-3-羥基-1,4-萘醌；NSC 126771；CAS登記號36417160)；布喹那(brequinar) (NSC 368390；CAS登記號96201886)；喃氟啶尿嘧啶(ftorafur) ((前藥；5-氟-1-(四氫-2-呋喃基)-尿嘧啶；NSC 148958；CAS登記號37076689)；5,6-二氫-5-阿扎胞苷(NSC 264880；CAS登記號62402317)；甲胺喋呤(NSC 740；CAS登記號59052)；甲胺喋呤衍生物(N-[[4-[[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]-1-萘基]羰基]L-麩胺酸；NSC 174121)；PALA ((N-(膦醯基乙醯基)-L-天冬胺酸；NSC 224131；CAS登記號603425565)；吡唑并呋喃(NSC 143095；CAS登記號30868305)；三甲曲沙(NSC 352122；CAS登記號82952645)。

【0171】 DNA抗代謝物：3-HP (NSC 95678；CAS登記號3814797)；2'-去氧-5-氟尿苷(NSC 27640；CAS登記號50919)；5-HP (NSC 107392；CAS登記號19494894)；α-TGDR (α-2'-去氧-6-硫鳥嘌呤；NSC 71851 CAS登記號2133815)；甘胺酸阿非迪黴素(NSC 303812；CAS登記號92802822)；ara C(阿糖胞苷；NSC 63878；CAS登記號69749)；5-aza-2'-去氧胞苷(NSC 127716；CAS登記號2353335)；β-TGDR (β-2'-去氧-6-硫鳥嘌呤；NSC 71261；CAS登記號789617)；環胞苷(NSC 145668；CAS登記號10212256)；胍唑(NSC 1895；CAS登記號1455772)；羥基脲(NSC 32065；CAS登記號127071)；肌苷糖二醛(NSC 118994；CAS登記號23590990)；麥貝辛II (NSC 330500；CAS登記號73341738)；吡唑并咪唑(NSC 51143；CAS登記號6714290)；硫鳥嘌呤(NSC 752；CAS登記號154427)；硫嘌呤(NSC 755；CAS登記號50442)。

【0172】 細胞週期調節劑：水飛薊素(silibinin) (CAS登記號22888-70-6)；表沒食子兒茶素沒食子酸酯(EGCG；CAS登記號989515)；原花青素衍生物(例如，原花青素A1 [CAS登記號103883030]、原花青素B1 [CAS登記號20315257]、原花青素B4 [CAS登記號29106512]、檳榔素(arecatannin) B1 [CAS登記號79763283])；異黃酮(例如，金雀異黃酮[4%5,7-三羥基異黃酮；CAS登記號446720]，大豆黃酮(daidzein) [4',7-二羥基異黃酮，CAS登記號486668]；吲哚-3-甲醇(CAS登記號700061)；槲皮素(NSC 9219；CAS登記號117395)；雌莫司汀(NSC 89201；CAS登記號2998574)；諾考達唑(nocodazole) (CAS登記號31430189)；鬼臼毒素(podophyllotoxin) (CAS登記號518285)；酒石酸長春瑞濱(NSC 608210；CAS登記號125317397)；念球藻素(NSC 667642；CAS登記號124689652)。

【0173】 激酶抑制劑：阿法替尼(afatinib) (CAS登記號850140726)；阿西替尼(axitinib) (CAS登記號319460850)；ARRY-438162 (比米替尼(binimetinib))

(CAS登記號606143899)；波舒替尼(bosutinib) (CAS登記號380843754)；卡博替尼(cabozantinib) (CAS登記號1140909483)；色瑞替尼(ceritinib) (CAS登記號1032900256)；克唑替尼(crizotinib) (CAS登記號877399525)；達拉非尼(dabrafenib) (CAS登記號1195765457)；達沙替尼(dasatinib) (NSC 732517；CAS登記號302962498)；厄洛替尼(erlotinib) (NSC 718781；CAS登記號183319699)；依維莫司(everolimus) (NSC 733504；CAS登記號159351696)；福坦替尼(fostamatinib) (NSC 745942；CAS登記號901119355)；吉非替尼(gefitinib) (NSC 715055；CAS登記號184475352)；依魯替尼(ibrutinib) (CAS登記號936563961)；伊馬替尼(imatinib) (NSC 716051；CAS登記號220127571)；拉帕替尼(lapatinib) (CAS登記號388082788)；樂伐替尼(lenvatinib) (CAS登記號857890392)；穆布替尼(mubritinib) (CAS 366017096)；尼羅替尼(nilotinib) (CAS登記號923288953)；尼達尼布(nintedanib) (CAS登記號656247175)；帕博西尼(palbociclib) (CAS登記號571190302)；帕唑帕尼(pazopanib) (NSC 737754；CAS登記號635702646)；培加他尼(pegaptinib) (CAS登記號222716861)；普納替尼(ponatinib) (CAS登記號1114544318)；雷帕黴素(rapamycin) (NSC 226080；CAS登記號53123889)；瑞戈非尼(regorafenib) (CAS登記號755037037)；AP 23573(立羅莫司(ridaforolimus)) (CAS登記號572924540)；INCB018424 (魯索利替尼(ruxolitinib)) (CAS登記號1092939177)；ARRY-142886 (司美替尼(selumetinib)) (NSC 741078；CAS登記號606143-52-6)；西羅莫司(sirolimus) (NSC 226080；CAS登記號53123889)；索拉非尼(sorafenib) (NSC 724772；CAS登記號475207591)；舒尼替尼(sunitinib) (NSC 736511；CAS登記號341031547)；託法替尼(tofacitinib) (CAS登記號477600752)；替西羅莫司(temsirolims) (NSC 683864；CAS登記號163635043)；曲美替尼(trametinib) (CAS登記號871700173)；凡德她尼(vandetanib) (CAS登記號443913733)；維羅非尼

(vemurafenib) (CAS登記號918504651)；SU6656 (CAS登記號330161870)；CEP-701 (來沙替尼(lesaurtinib)) (CAS登記號111358884)；XL019 (CAS登記號945755566)；PD-325901 (CAS登記號391210109)；PD-98059 (CAS登記號167869218)；ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103 (CAS登記號371935749)、PP242 (CAS登記號1092351671)、PP30 (CAS登記號1092788094)、Torin 1 (CAS登記號1222998368)、LY294002 (登記號 154447366)、XL-147 (CAS登記號934526893)、CAL-120 (CAS登記號870281348)、ETP-45658 (CAS登記號1198357797)、PX 866 (CAS登記號502632668)、GDC-0941 (CAS登記號957054307)、BGT226 (CAS登記號1245537681)、BEZ235 (CAS登記號915019657)、XL-765(CAS登記號934493762)。

【0174】蛋白質合成抑制劑：吖啶黃(acriflavine) (CAS登記號65589700)；阿米卡星(amikacin) (NSC 177001；CAS登記號39831555)；阿貝卡星(arbekacin) (CAS登記號51025855)；阿司黴素(astromicin) (CAS登記號55779061)；阿奇黴素(azithromycin) (NSC 643732；CAS登記號83905015)；貝卡那黴素(bekanamycin) (CAS登記號4696768)；金黴素(chlortetracycline) (NSC 13252；CAS登記號64722)；克拉黴素(clarithromycin) (NSC 643733；CAS登記號81103119)；克林達黴素(clindamycin) (CAS登記號18323449)；氯莫環素(clomocycline) (CAS登記號1181540)；放線菌酮(cycloheximide) (CAS登記號66819)；放線菌素D (NSC 3053；CAS登記號50760)；達福普汀(dalfopristin) (CAS登記號112362502)；地美環素(demeclocycline) (CAS登記號127333)；地貝卡星(dibekacin) (CAS登記號34493986)；雙氫鏈黴素(CAS登記號128461)；地紅黴素(dirithromycin) (CAS登記號62013041)；強力黴素(doxycycline) (CAS登記號17086281)；依米汀(emetine) (NSC 33669；CAS登記號483181)；紅黴素(erythromycin) (NSC 55929；CAS登記號114078)；氟紅黴素(flurithromycin)

(CAS登記號83664208)；硫酸新黴素(framycetin)(新黴素B；CAS登記號119040)；慶大黴素(NSC 82261；CAS登記號1403663)；甘胺醯環素，例如替加環素(tigecycline) (CAS登記號220620097)；潮黴素B (CAS登記號31282049)；異帕黴素(isepamicin) (CAS登記號67814760)；交沙黴素(josamycin) (NSC 122223；CAS登記號16846245)；卡那黴素(kanamycin) (CAS登記號8063078)；酮內酯，例如泰利黴素(telithromycin) (CAS登記號191114484)、喹紅黴素(cethromycin) (CAS登記號205110481)和索利黴素(solithromycin) (CAS登記號760981837)；林可黴素(linocomycin) (CAS登記號154212)；萊美環素(lymecycline) (CAS登記號992212)；甲氯環素(meclocycline) (NSC 78502；CAS登記號2013583)；美他黴素(metacycline) 甲烯土黴素((rondomycin)；NSC 356463；CAS登記號914001)；麥迪黴素(midecamycin) (CAS登記號35457808)；米諾四環素(minocycline) (NSC 141993；CAS登記號10118908)；米歐卡黴素(miocamycin) (CAS登記號55881077)；新黴素(CAS登記號119040)；奈替米星(netilmicin) (CAS登記號56391561)；竹桃黴素(oleandomycin) (CAS登記號3922905)；噁唑烷酮類，諸如艾培唑胺(eperezolid) (CAS登記號165800044)、利奈唑胺(linezolid) (CAS登記號165800033)、波斯唑來(posizolid) (CAS登記號252260029)、拉地唑胺(radezolid) (CAS登記號869884786)、蘭貝唑胺(ranbezolid) (CAS登記號392659380)、索替唑胺(sutezolid) (CAS登記號168828588)、泰地唑胺(tedizolid) (CAS登記號856867555)；土黴素(oxytetracycline) (NSC 9169；CAS登記號2058460)；巴龍黴素(paromomycin) (CAS登記號7542372)；青哌黴素(penimepicycline) (CAS登記號4599604)；肽基轉移酶抑制劑，例如氯黴素(NSC 3069；CAS登記號56757)和衍生物，諸如阿齊達芬尼考(azidamfenicol) (CAS登記號13838089)、氟苯尼考(florfenicol) (CAS登記號73231342)和甲碸黴素(thiamphenicol) (CAS登記號15318453)，和截短側耳素(pleuromutilins)，諸如瑞他莫林(retapamulin) (CAS登

記號224452668)、泰妙菌素(tiamulin) (CAS登記號55297955)、伐奈木林(valnemulin) (CAS登記號101312929)；吡利黴素(pirlimycin) (CAS登記號79548735)；嘌呤黴素(NSC 3055；CAS登記號53792)；奎奴普丁(quinupristin) (CAS登記號120138503)；核糖黴素(ribostamycin) (CAS登記號53797356)；羅他黴素(rokitamycin) (CAS登記號74014510)；樂力四環素(rolitetracycline) (CAS登記號751973)；羅紅黴素(roxithromycin) (CAS登記號80214831)；西索米星(spiramycin) (CAS登記號32385118)；奇黴素(spectinomycin) (CAS登記號1695778)；螺旋黴素(spiramycin) (CAS登記號8025818)；鏈黴素(streptogramins)，諸如普納黴素(pristinamycin) (CAS登記號270076603)、奎奴普丁/達福普汀(dalfopristin) (CAS登記號126602899)和維吉尼亞黴素(virginiamycin) (CAS登記號11006761)；鏈黴素(CAS登記號57921)；四環素(NSC 108579；CAS登記號60548)；妥布黴素(tobramycin) (CAS登記號32986564)；醋竹桃黴素(troleandomycin) (CAS登記號2751099)；泰樂菌素(tylosin) (CAS登記號1401690)；維達黴素(verdamicin) (CAS登記號49863481)。

【0175】 組蛋白去乙醯酶抑制劑：艾貝司他(abexinostat) (CAS登記號783355602)；貝利司他(belinostat) (NSC 726630；CAS登記號414864009)；西達本胺(chidamide)(CAS登記號743420022)；恩替司他(entinostat) (CAS登記號209783802)；吉韋司他(givinostat) (CAS登記號732302997)；莫塞諾他(mocetinostat) (CAS登記號726169739)；帕比司他(panobinostat) (CAS登記號404950807)；奎西司他(quisinostat) (CAS登記號875320299)；雷米司他(resminostat) (CAS登記號864814880)；羅米地辛(romidepsin) (CAS登記號128517077)；蘿蔔硫素(sulforaphane) (CAS登記號4478937)；硫脲基丁腈(Kevetrin™；CAS登記號6659890)；丙戊酸(NSC 93819；CAS登記號99661)；伏立諾他(vorinostat) (NSC 701852；CAS登記號149647789)；ACY-1215 (羅昔落司

他 (rocilinostat) ； CAS 登 記 號 1316214524) ； CUDC-101 (CAS 登 記 號 1012054599)；CHR-2845(特菲諾司他(tefinostat)；CAS登記號914382608)；CHR-3996 (CAS登記號1235859138)；4SC-202 (CAS登記號910462430)；CG200745 (CAS登記號936221339)；SB939 (普拉司他(pracinostat)；CAS登記號929016966)。

【0176】 粒線體抑制劑：水鬼蕉鹼(pancratistatin) (NSC 349156；CAS登記號96281311)；羅丹明-123 (CAS登記號63669709)；依地福辛(edelfosine) (NSC 324368；CAS登記號70641519)；d-α-生育酚琥珀酸酯(NSC 173849；CAS登記號4345033)；化合物11β (CAS登記號865070377)；阿司匹靈(NSC 406186；CAS登記號50782)；玫瑰樹鹼(CAS登記號519233)；黃連素(berberine) (CAS登記號633658) ； 淺 藍 菌 素 (cerulenin) (CAS 登 記 號 17397896) ； GX015-070 (Obatoclax®；1H-吲哚，2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-；NSC 729280；CAS登記號803712676)；櫻藍素(celastrol) (雷公藤紅素(tripterine)；CAS登記號34157830)；美福明(NSC 91485；CAS登記號1115704)；Brilliant green (NSC 5011；CAS登記號633034)；ME-344 (CAS登記號1374524556)。

【0177】 抗有絲分裂劑：別水仙鹼(allocolchicine) (NSC 406042)；奧瑞他汀，諸如MMAE (單甲基奧瑞他汀E；CAS登記號474645-27-7)和MMAF (單甲基奧瑞他汀F；CAS登記號745017-94-1；軟海綿素B (NSC 609395)；秋水仙鹼(NSC 757；CAS登記號 64868)；膽鹼衍生物(N-苯甲醯基-去乙醯基苯甲醯胺；NSC 33410；CAS登記號63989753)；尾海兔素10 (NSC 376128；CAS登記號110417-88-4)；美登素(NSC 153858；CAS登記號35846-53-8)；樂作星(rhozoxin) (NSC 332598 ； CAS登記號90996546) ； 紫杉醇(NSC 125973 ； CAS登記號33069624)；紫杉醇衍生物((2'-N-[3-(二甲基胺基)丙基]戊二酸紫杉醇；NSC

608832)；硫代秋水仙鹼(3-去甲基硫代秋水仙鹼；NSC 361792)；三苯甲基半胱胺酸(NSC 49842；CAS登記號2799077)；硫酸長春鹼(NSC 49842；CAS登記號143679)；硫酸長春新鹼(NSC 67574；CAS登記號2068782)。

【0178】 包括或可以被修飾以包括附接至抗體的位點的任何這些藥劑都可以納入本文揭示的ADC中。

【0179】 在一個特定具體例中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是抗有絲分裂劑。

【0180】 在另一個特定具體例中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是奧瑞他汀，例如單甲基奧瑞他汀E (「MMAE」)或單甲基奧瑞他汀F (「MMAF」)。

5.2.2. 連接子

【0181】 在本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是藉由連接子被連接至抗體。將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至ADC的抗體的連接子可能是短的、長的、疏水的、親水的、撓性的或剛性的，或者可能由各自獨立地具有一或多種上述性質的區段組成，使得連接子可包括具有不同性質的區段。連接子可能是多價的，使它們將超過一種藥劑共價連接至抗體上的單個位點，或者是單價的，使它們將單個試劑共價連接至抗體上的單個位點。

【0182】 如習於技藝者所將能理解的，透過在某個位置與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑形成共價鍵聯並在另一位置處共價鍵聯至抗體，連接子將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至抗體。共價鍵聯是透過連接子上的官能基與藥劑和抗體上的官能基之間反應所形成。如本文所用，用語「連接子」意欲包括(i)連接子的未結合形式，其包括能夠將連接子共價連接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的官能基和能夠將連接子共價連接至抗體的官能基；(ii)連接子的部分結合形式，其包括能夠將連接子共價連接至抗體的官能基並且共價連接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑，或反之亦然；以及(iii)連接子的完全結合形式，其共價連接

至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑和抗體。在本揭露的連接子和抗醣化-LAMP1 ADC以及用於將連接子-藥劑結合至抗體的合成組元(synthon)的一些特定具體例中，說明了包含連接子上的官能基和在連接子和抗體之間形成的共價鍵聯的部分分別為R_x和XY。

【0183】 連接子較佳但不必然是對細胞外的條件為化學穩定的，並且可以被設計成在細胞內切割、分解及/或以其他方式特異地降解。或者，可以使用未被設計成在細胞內特異性切割或降解的連接子。穩定與不穩定連接子的挑選可能取決於細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的毒性。就對正常細胞具有毒性的藥劑來說，偏好穩定的連接子。可採用具選擇性或靶向且對正常細胞具有較低毒性的藥劑，連接子對細胞外環境的化學穩定性並不那麼重要。在ADC的情況下，可用於將藥物連接至抗體的多種不同連接子是技藝中熟知的。這些連接子中的任何一者以及其他連接子可用於將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC的抗體。

【0184】 可用於將許多細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至單個抗體分子的例示性多價連接子描述於例如WO 2009/073445；WO 2010/068795；WO 2010/138719；WO 2011/120053；WO 2011/171020；WO 2013/096901；WO 2014/008375；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640，其內容以全文引用的方式併入本文。例如，由Mersana等人開發的Fleximer連接子技術有可能實現具有良好物理化學性質的高DAR ADC。如下所示，Mersana技術是基於經由將一系列酯鍵將藥物分子併入增溶性聚縮醛骨架中。該方法可呈現高負載ADC (DAR至多20)，同時維持良好的物理化學性質。

【0185】 樹突型連接子的額外實例可見於US 2006/116422；US 2005/271615；de Groot *et al.* (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494；Amir *et al.* (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499；Shamis *et al.*(2004) J. Am. Chem.

Soc. 126:1726-1731；Sun *et al.*(2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215；Sun *et al.*(2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768；King *et al.*(2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990，其各自以引用的方式併入本文。

【0186】 可以使用的例示性單價連接子描述於例如Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100；Kitson *et al.*, 2013, CROs/CMOs--Chemica Oggi--Chemistry Today 31(4):30-38；Ducry *et al.*, 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13；Zhao *et al.*, 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623；美國專利第7,223,837號；美國專利第8,568,728號；美國專利第8,535,678號；以及WO2004010957，其各自以引用的方式併入本文。

【0187】 作為例示而非限制，可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的一些可切割和不可切割連接子描述於下文。

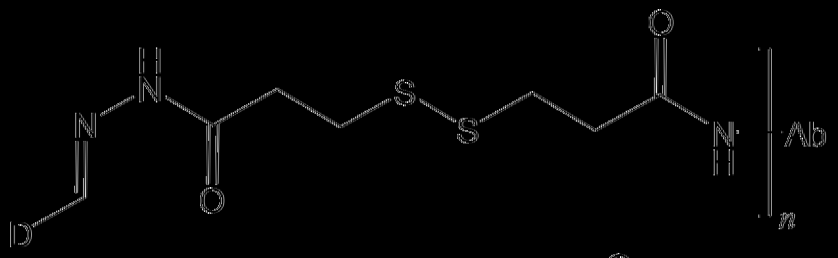
5.2.3. 可切割連接子

【0188】 在某些具體例中，挑選出的連接子在活體內是可切割的。可切割的連接子可包括在化學上或酶不穩定或可降解的鍵聯。可切割的連接子通常仰賴細胞內過程來釋放藥物，細胞內過程為諸如細胞質減少、暴露在溶酶體中的酸性條件，或因為細胞內特定蛋白酶或其他酶的切割。可切割的連接子通常併有一或多個化學或酶可切割的化學鍵，而連接子的其餘部分是不可切割的。在某些具體例中，連接子包含化學不穩定基團，諸如腙及/或二硫基。包含化學不穩定基團的連接子利用血漿和一些細胞質隔室之間的差異性質。促進含腙連接子釋放藥物的細胞內條件是胞內體和溶酶體的酸性環境，而含二硫的連接子在含有高硫醇(例如麩胺硫)濃度的細胞質中被還原。在某些具體例中，可以藉由使用化學不穩定基團附近的取代基引入空間位阻來增加包含化學不穩定基團的連接子的血漿穩定性。

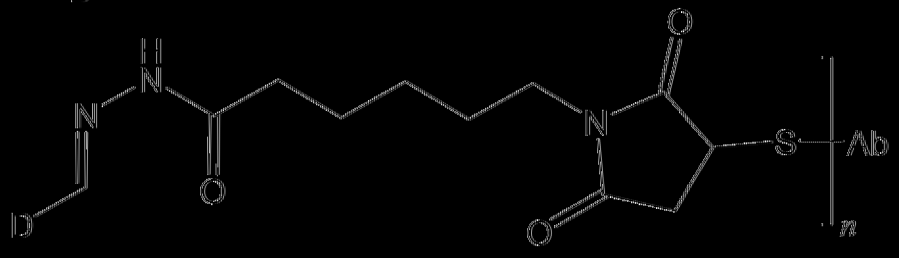
[0189] 酸不穩定基團(諸如腙)在血液中性pH環境(pH 7.3-7.5)的全身循環期間維持完整，一旦ADC被內化至全細胞的弱酸性胞內體(pH 5.0-6.5)和溶酶體(pH 4.5-5.0)隔室中，就會發生水解並釋放藥物。這種pH依賴性釋放機制與藥物的非特異性釋放有關。為了增加連接子的腙基團的穩定性，連接子可透過化學修飾(例如取代)而受到改變，允許調節以在溶酶體中實現更有效的釋放，同時使循環時的損失降到最小。

[0190] 含腙連接子可能含有額外的切割位點，諸如額外的酸不穩定切割位點及/或酶不穩定切割位點。包括例示性含腙連接子的ADC包括以下結構：

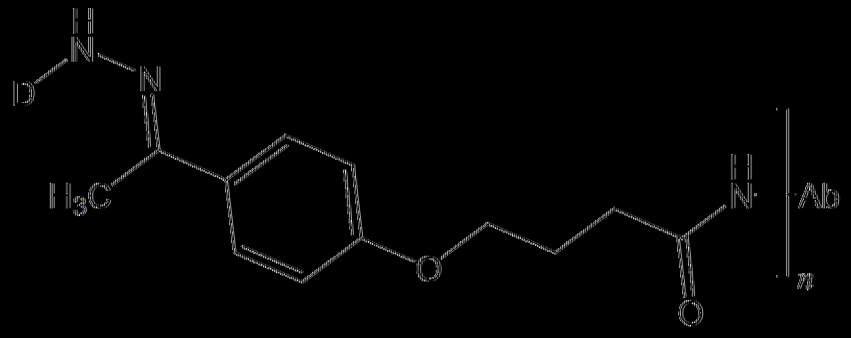
(Ig)



(Ih)



(Ii)



其中D和Ab分別表示細胞活性劑及/或細胞抑制劑(藥物)和Ab，而n表示連接至抗體的藥物-連接子數量。在某些連接子(諸如連接子(Ig))中，連接子包含兩個可切割基團(一個二硫和一個腙部分)。就這樣的連接子來說，要有效釋放未經

修飾的游離藥物需要酸性pH或二硫還原和酸性pH。在單一腙切割位點的情況下，諸如(Ih)和(Ii)的連接子已被證明有效。

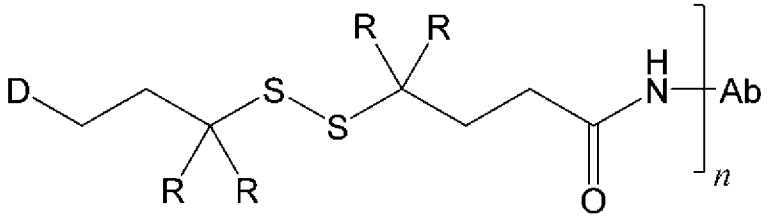
【0191】 在全身性循環期間保持完整且在ADC被內化到酸性細胞隔室中時發生水解並釋放藥物的其他連接子包括碳酸酯。在細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以透過氧共價附接的情況下，此類連接子可以是有用的。

【0192】 可納入連接子中的其他酸不穩定基團包括含順式烏頭基的連接子(cis-aconityl-containing linker)。順式烏頭基化學使用與醯胺鍵並列的羧酸來加速酸性條件下的醯胺水解。

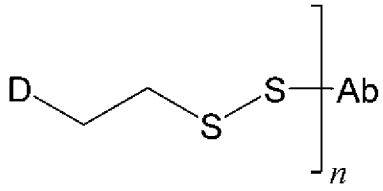
【0193】 可切割連接子還可能包括二硫基團。二硫在生理pH值下是熱力學穩定的，並且被設計成在內化後於細胞內部釋放藥物，其中與細胞外環境相比，細胞質提供了顯著更為還原的環境。二硫鍵的斷裂通常需要細胞質硫醇輔因子的存在，諸如(還原的)麩胺硫(GSH)，使得含二硫的連接子在循環中相當穩定，選擇性地在細胞質中釋放藥物。細胞內酶蛋白二硫異構酶或能夠裂解二硫鍵的類似酶也可能有助於優先裂解細胞內的二硫鍵。據報導，GSH存在於細胞中，濃度範圍為0.5-10 mM，而GSH或半胱胺酸(最為豐富的低分子量硫醇)的濃度顯著較低，在大約5個腫瘤細胞進行循環時，於此血流不規律導致缺氧狀態，使得還原酶活性增強，因此麩胺硫濃度更高。在某些具體例中，含二硫的連接子的活體內穩定性可藉由連化學修飾接子而被增強，例如使用與二硫鍵相鄰的空間位阻。

【0194】 包括例示性含二硫連接子的ADC包括以下結構：

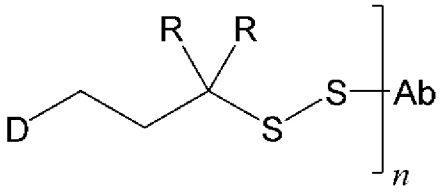
(Ij)



(Ik)



(Il)



其中D和Ab分別表示藥物和抗體，n表示與連接至抗體的藥物-連接子數量，且R在每次出現時獨立地選自例如氫或烷基。在某些具體例中，增加與二硫鍵相鄰的空間位阻會增加連接子的穩定性。當一或多個R基團是選自諸如甲基的低碳數烷基時，諸如(Ij)和(II)的結構顯示出活體內穩定性增加。

【0195】 可以使用的另一型可切割連接子是被酶特異地切割的連接子。此類連接子通常是基於肽的或包括充當酶受質的肽區域。基於肽的連接子在血漿和細胞外環境中往往比化學不穩定的連接子更為穩定。肽鍵通常具有良好的血清穩定性，因為溶酶體蛋白水解酶在血液中的活性非常低，這是由於內源性抑制劑和與溶酶體相比血液的不利高pH值。由於溶酶體蛋白酶(例如組織蛋白酶和胞漿素)的作用，從抗體中特異地釋放出藥物。這些蛋白酶可能以高含量存在於某些腫瘤細胞中。

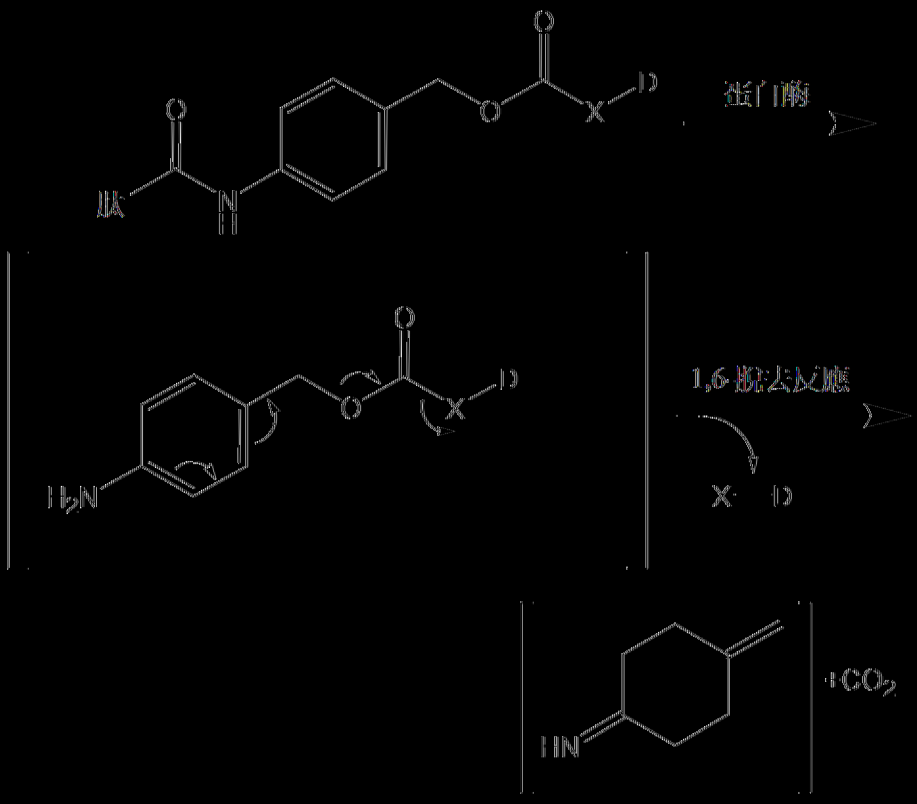
【0196】 在例示性具體例中，可切割肽選自四肽，諸如Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO：157)、Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO：158)；或二肽，諸如Val-

Cit、Val-Ala、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Val-(D)Asp、Phe-Lys、Ile-Val、Asp-Val、His-Val、NorVal-(D)Asp、Ala-(D)Asp 5、Met-Lys、Asn-Lys、Ile-Pro、Me3Lys-Pro、苯基Gly-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Pro-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AM Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AW Met-(D)Lys，以及Asn-(D)Lys。在某些具體例中，由於較長肽的疏水性，二肽優於較長多肽。

【0197】 已經描述過多種可用於將藥物(諸如多柔比星(doxorubicin)、絲裂黴素(mitomycin)、喜樹鹼(camptothecin)、吡咯并苯二氮呯(pyrrolobenzodiazepine)、塔利黴素(tallysomycin)和奧瑞他汀/奧瑞他汀家族成員)連接至抗體的基於二肽的可切割連接子(參見Dubowchik *et al.*, 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872；Dubowchik *et al.*, 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346；Walker *et al.*, 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219；Walker *et al.*, 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327；Sutherland *et al.*, 2013, Blood 122: 1455-1463；以及Francisco *et al.*, 2003, Blood 102:1458-1465，其各自以引用的方式併入本文)。所有這些二肽連接子或這些二肽連接子的修飾形式可用於本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC。可以使用的其他二肽連接子包括在ADC中發現的彼等，諸如Seattle Genetics的維本妥昔單抗(Brentuximab Vendotin) SGN-35 (Adcetris™)、Seattle Genetics SGN-75 (抗-CD-70，Val-Cit-單甲基奧瑞他汀F (MMAF))、Seattle Genetics SGN-CD33A (抗-CD-33，Val-Ala-(SGD-1882))、Celldex Therapeutics格來莫單抗(glembatumumab) (CDX-011) (抗-NMB，Val-Cit-單甲基奧瑞他汀E (MMAE))，以及Cytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (抗-PSMA，Val-Cit-MMAE)。

【0198】 酶可切割連接子可包括自分解間隔子，以在空間上將藥物與酶切割位點分隔開。藥物與肽連接子的直接附接可導致藥物的胺基酸加合物被蛋

[0199] 一種自分解間隔子是雙功能對胺基苯甲醇基團，它透過胺基連接到肽上，形成醯胺鍵，而含胺藥物可透過胺基甲酸酯官能性附接到連接子的苯甲基溴基(PABC)。所產生的前藥在蛋白酶媒介的切割後被活化，導致1,6-脫去反應，釋放出未經修飾的藥物、二氧化碳和連接子基團的殘餘物。以下方案描述了對胺基苯甲基醚的降解與藥物的釋放：

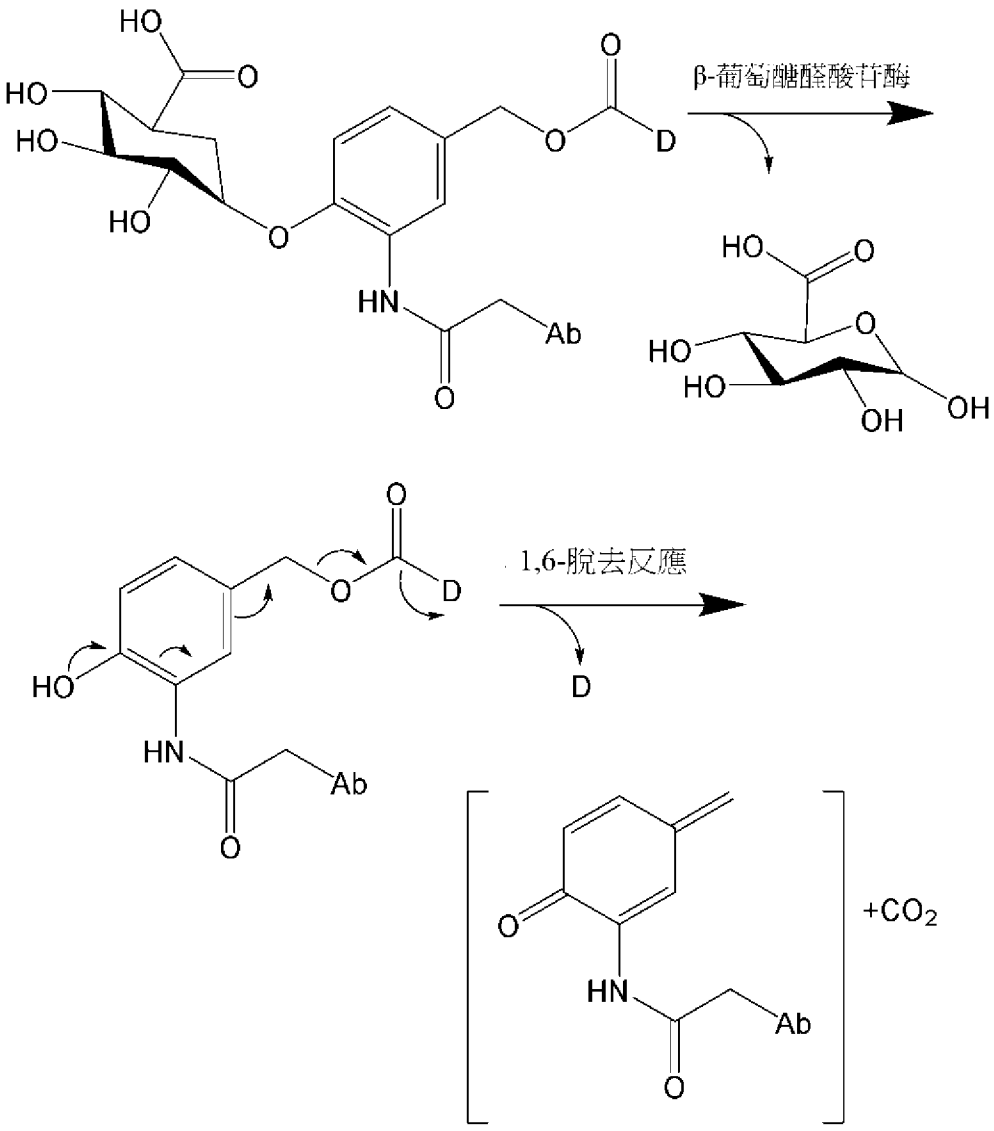


其中X-D表示未經修飾的藥物。

[0200] 也已描述這個自分解基團的雜環變體。例如，參見美國專利第7,989,434號，其以引用的方式併入本文。

[0201] 在一些具體例中，酶可切割連接子是基於β-葡萄糖醛酸的連接子。藉由溶酶體酶β-葡萄糖醛酸苷酶透過裂解β-葡萄糖醛酸苷糖苷鍵，可實現藥物的快速釋放。這種酶大量存在於溶酶體內，並在某些腫瘤類型中過度表現，而細胞外的酶活性低。基於β-葡萄糖醛酸的連接子可用於避免ADC因為β-

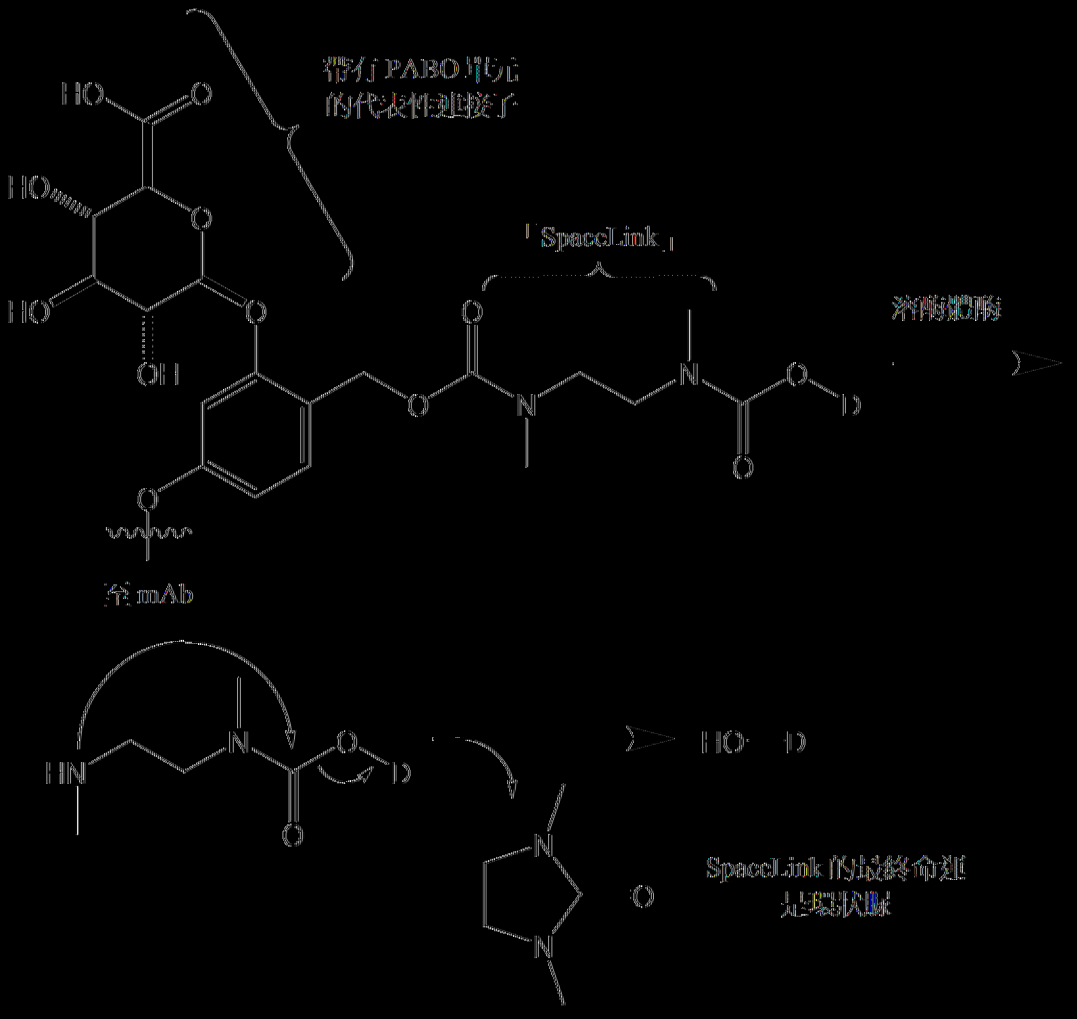
葡萄糖醛酸苷的親水性而發生聚集的傾向。在一些具體例中，偏好基於β-葡萄糖醛酸的連接子作為ADC與疏水性藥物連接的連接子。以下方案描述了藥物從含有基於β-葡萄糖醛酸的連接子的ADC釋放：



【0202】 已經描述過多種可切割的基於β葡萄醣醛酸的連接子，這些連接子可用於將藥物(諸如奧瑞他汀、喜樹鹼和多柔比星類似物、CBI小溝結合劑和普森柏林(psymberin))連接至抗體(參見Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013；Jeffrey *et al.*, 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840；Jeffrey *et*

al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280；以及Jiang *et al.*, 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255，其各自以引用的方式併入本文)。所有連接至於β-葡萄糖醛酸的連接子都可以用於本揭露的抗體-LAMP1 ADC。

[0203] 此外，含有酚基的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以透過酚氧共價鍵結合連接子。WO 2007/089149中描述的一種這樣的連接子依賴於一種方法，其中二胺基乙烷「SpaceLink」與傳統基於「PABO」的自分解基團組合使用以遞送酚。下文示意描述了連接子的裂解，其中D表示具有酚基團的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。

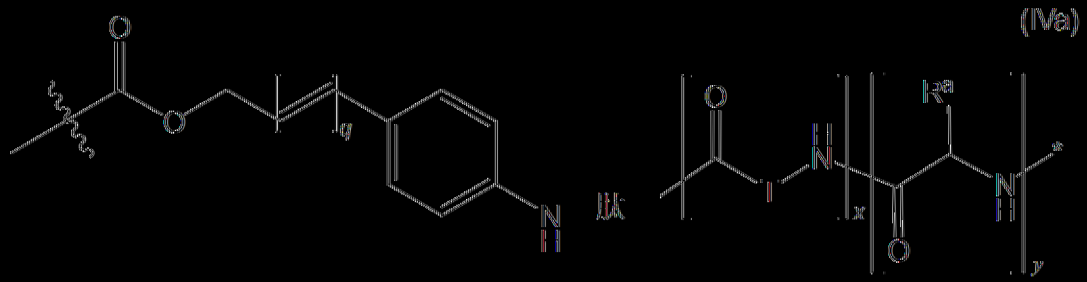


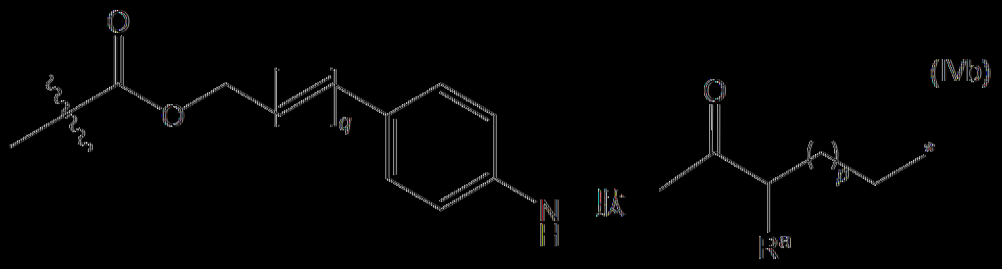
[0204] 可切割連接子可能包括不可切割的部分或區段，及/或可切割的區段或部分可能納入其他不可切割的連接子中以使其可切割。作舉例來說，基

乙二醇(PEG)和相關聚合物可以在聚合物主鏈中包括可切割基團。例如，聚乙二醇或聚合物連接子可包括一或多個可切割基團，諸如二硫、脒或二肽。

[0205] 可納入連接子中的其他可降解鍵聯包括透過PEG羧酸或經活化PEG羧酸與生物活性劑上的醇基團反應所形成的酯鍵聯，其中此類酯基通常在生理條件下水解以釋放出生物活性劑。可水解降解的鍵聯包括但不限於碳酸酯鍵聯；亞胺和醛反應產生的亞胺鍵聯；透過醇與磷酸根反應形成的磷酸酯鍵聯；作為醛和醇的反應產物的縮醛鍵聯；作為甲酸和醇的反應產物的原酸酯鍵聯；以及亞磷醯胺基(包括但不限於在聚合物末端)和寡核苷酸的5'羥基形成的寡核苷酸鍵聯。

[0206] 在某些具體例中，連接子包含酶可切割肽部分，例如包含結構式(IVa)或(IVb)的連接子：



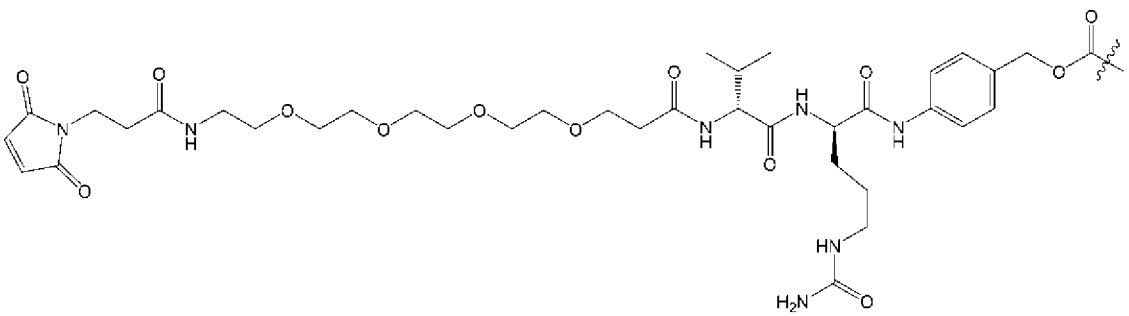


或其鹽，其中：肽表示可被溶酶體酶切割的肽(例示為C末端→N末端表示羧基和胺基末端)；T表示包含一或多個乙二醇單元或伸烷基鏈或其組合的聚合物；R^a獨立為氫、烷基、磺酸酯和磺酸基酯；p為0至5的整數；q為0或1；x為0或1；y為0或1；*表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點；而*表示連接子其餘部分的附接點。

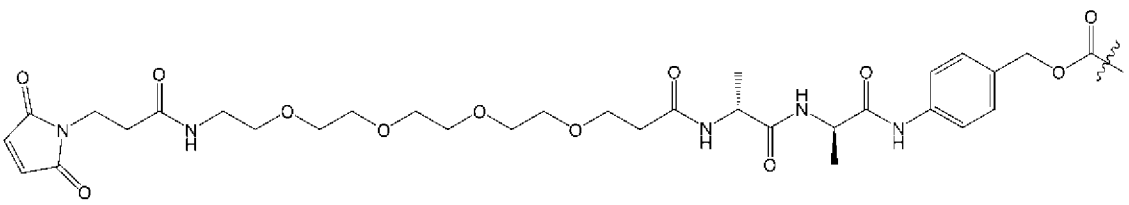
【0207】 在某些具體例中，肽選自三肽或二肽。在特定具體例中，二肽選自：Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；Val-Ala；Phe-Lys；Val-Lys；Ala-Lys；Phe-Cit；Leu-Cit；Ile-Cit；Phe-Arg；以及Trp-Cit。在某些具體例中，二肽選自：Cit-Val；以及Ala-Val。

【0208】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVa)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

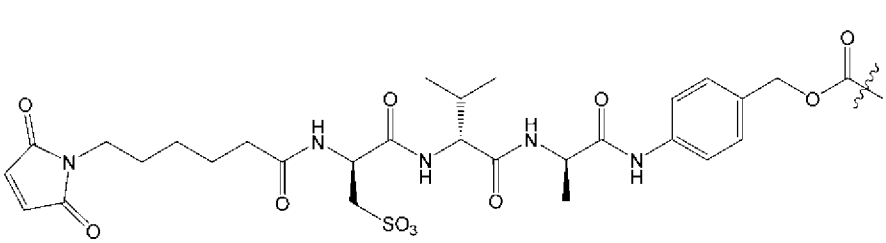
(IVa.1)



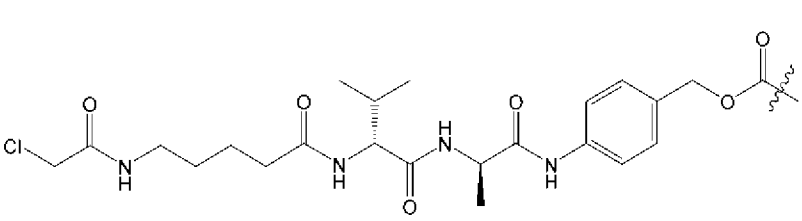
(IVa.2)



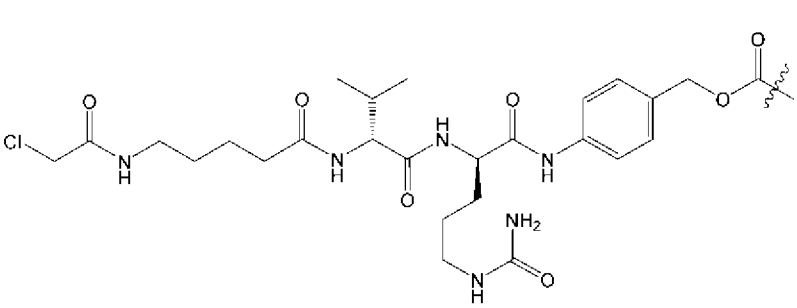
(IVa.3)



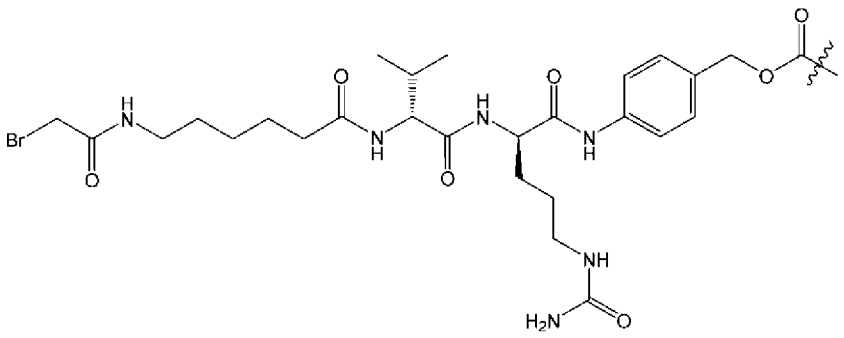
(IVa.4)



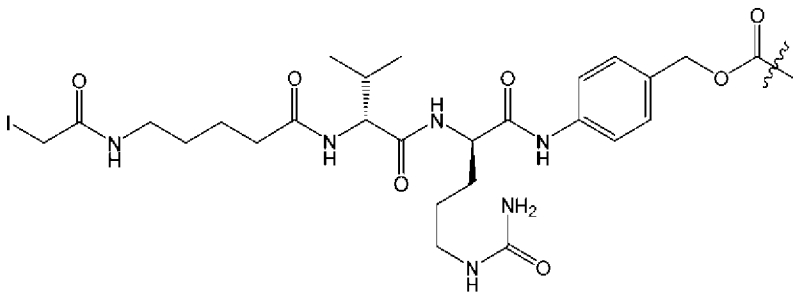
(IVa.5)



(IVa.6)

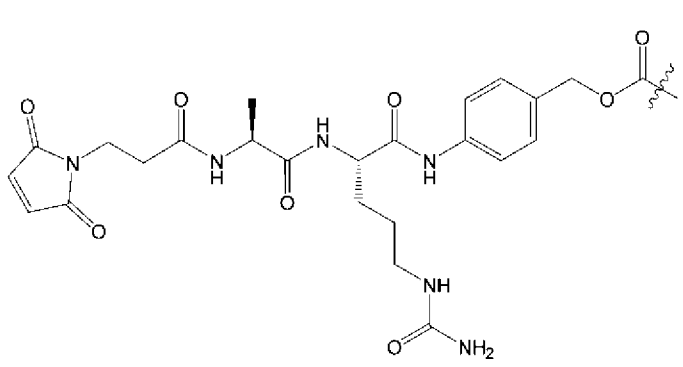


(IVa.7)

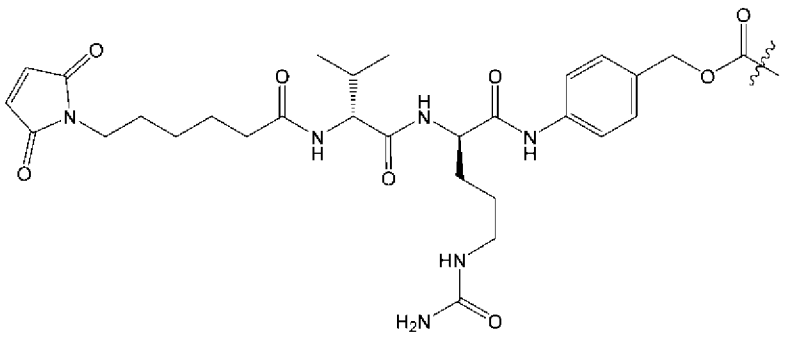


【0209】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVb)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

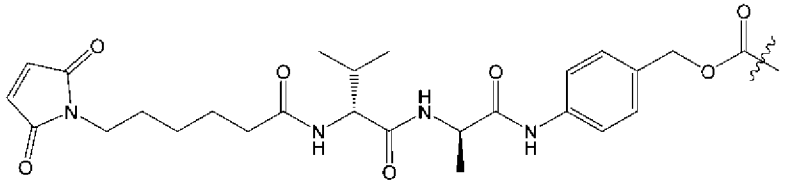
(IVb.1)



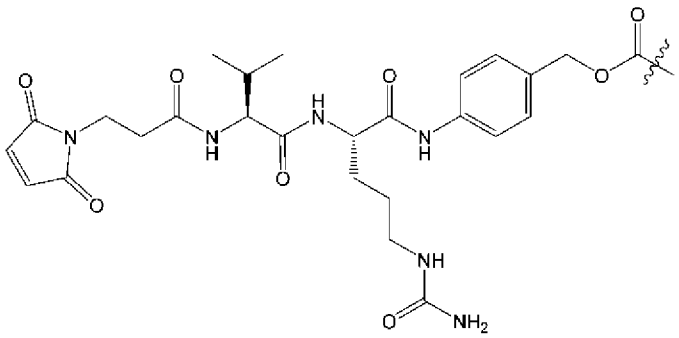
(IVb.2)



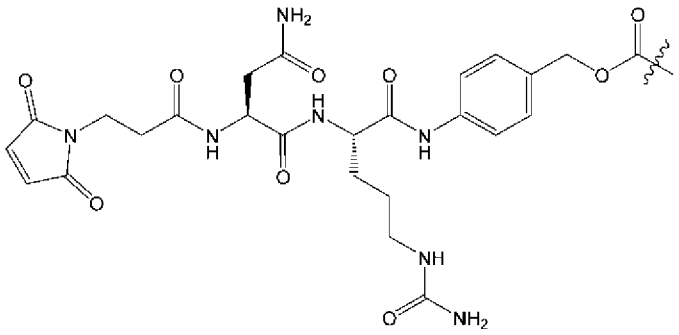
(IVb.3)



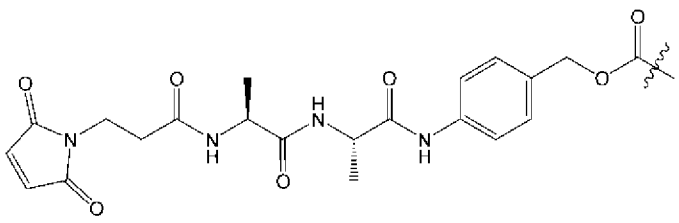
(IVb.4)

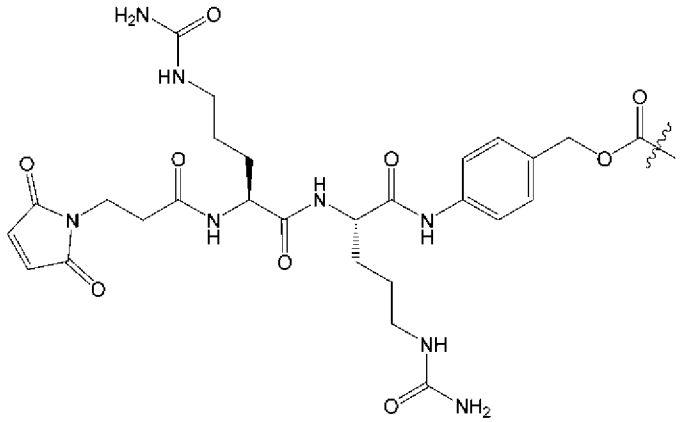


(IVb.5)

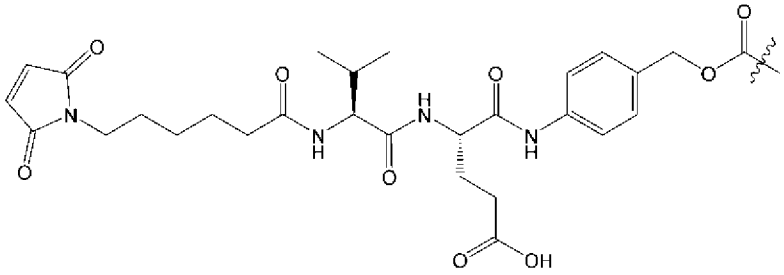


(IVb.6)

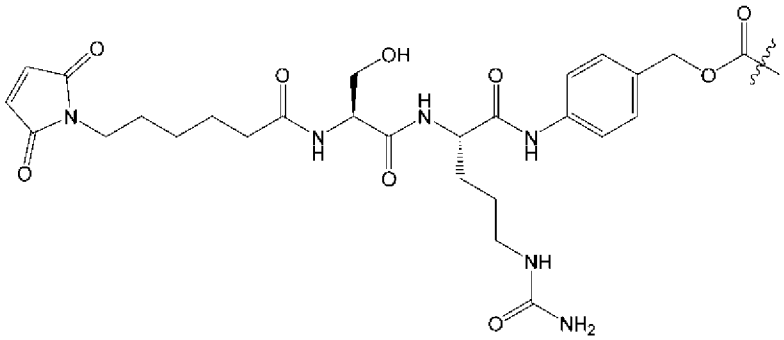




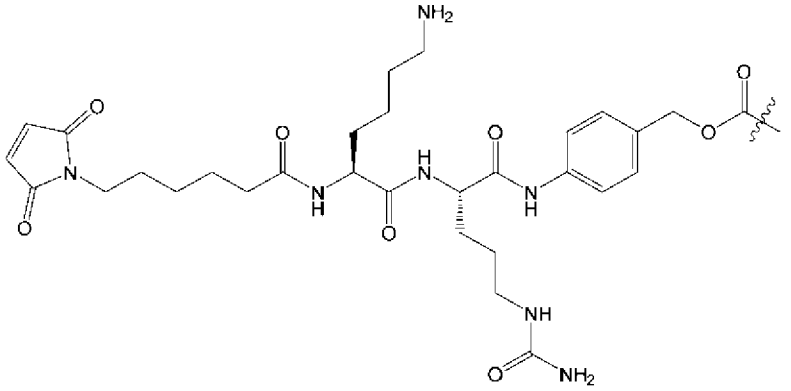
(IVb.7)



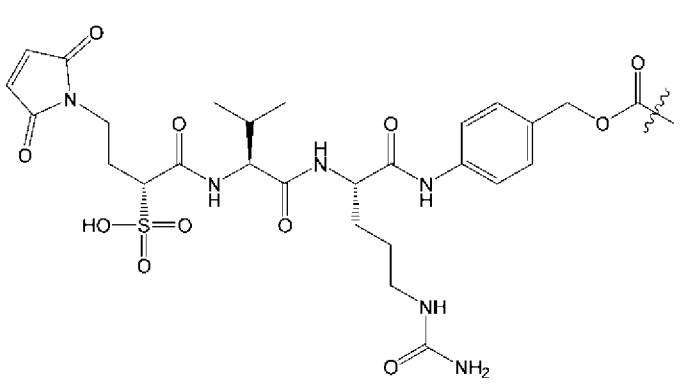
(IVb.8)



(IVb.9)

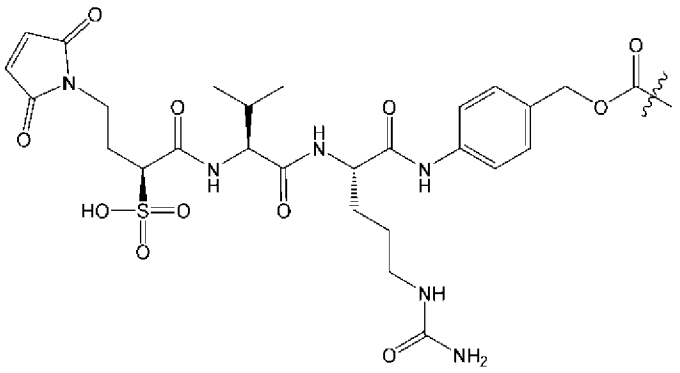


(IVb.10)

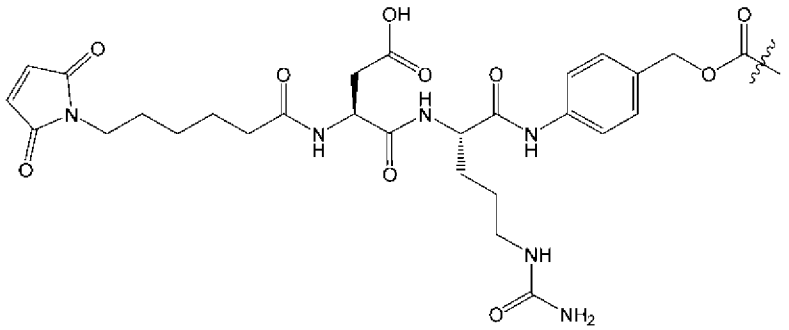


(IVb.11)

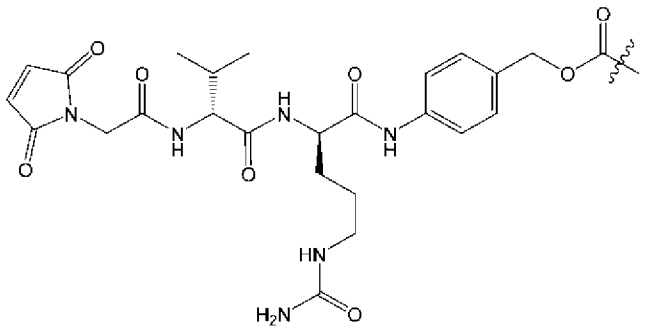
(IVb.12)



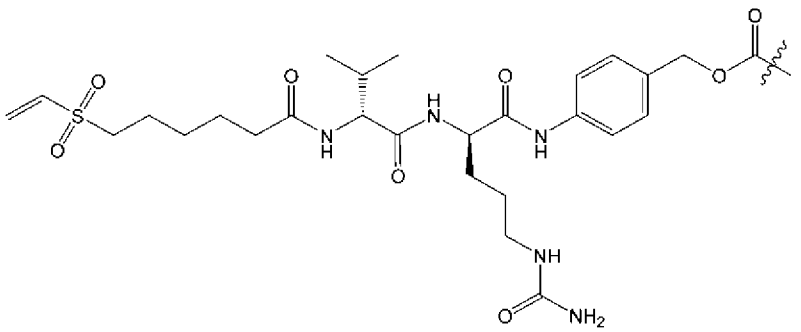
(IVb.13)



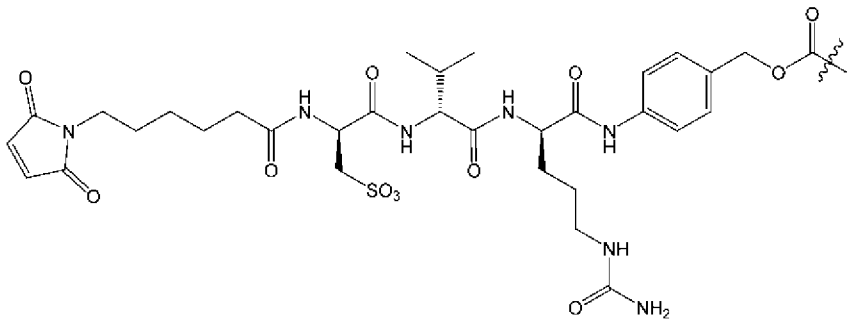
(IVb.14)



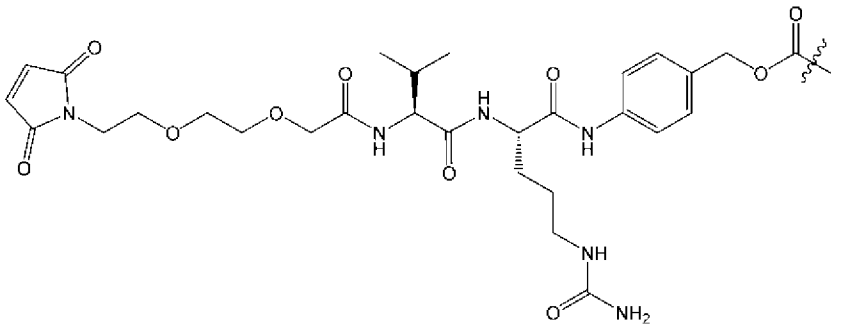
(IVb.15)



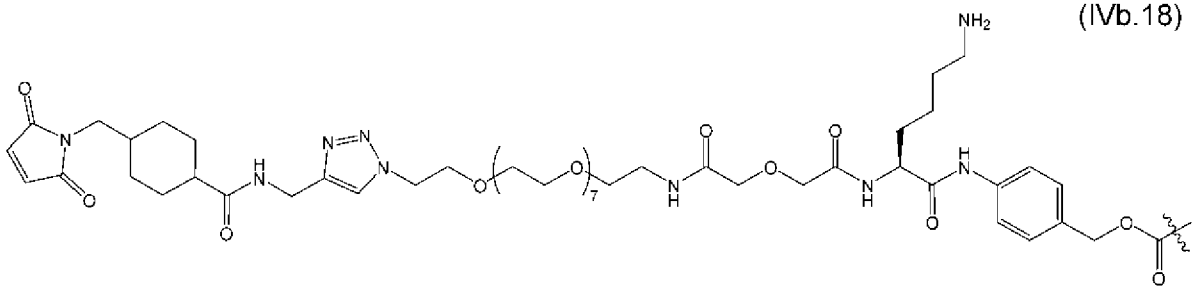
(IVb.16)



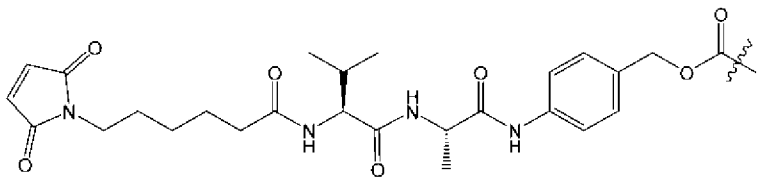
(IVb.17)



(IVb.18)

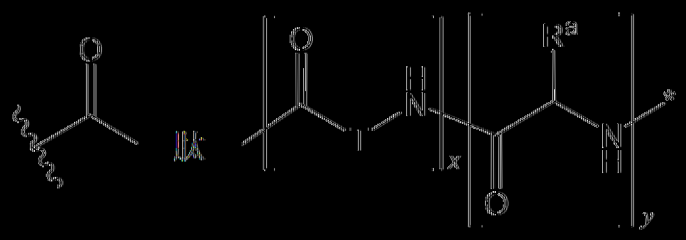


(IVb.19)

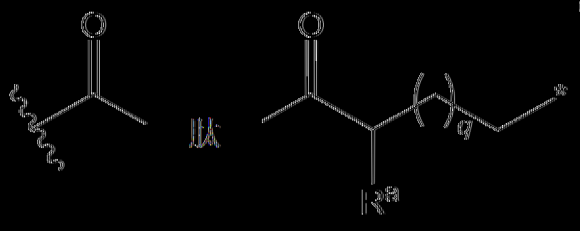


【0210】 在某些具體例中，連接子包含酶可切割肽部分，例如包含結構式(IVc)或(IVd)的連接子：

(IVc)



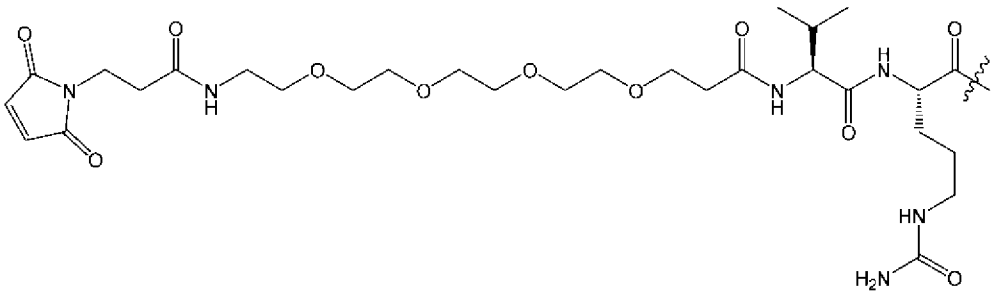
(IVd)



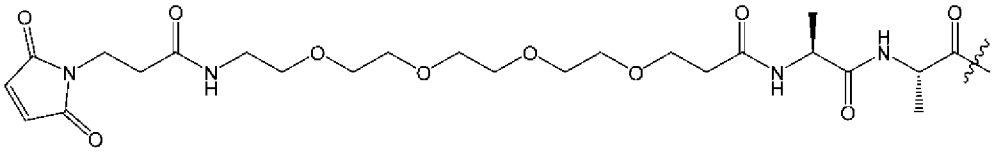
或其鹽，其中：肽表示可被溶酶體酶切割的肽(同不為C　›N-末端不羧基和/或其「末端」)；T表示包含一或多個乙二醇單元或伸烷基鏈或其組合的聚合物；R^a選自氫、烷基、磺酸酯和磺酸甲酯；p為0至5的整數；q為0或1；x為0或1；y為0或1；x'表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點；而*表示連接子其餘部分的附接點。

[0211] 可納入本揭露抗體-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVc)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如同所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

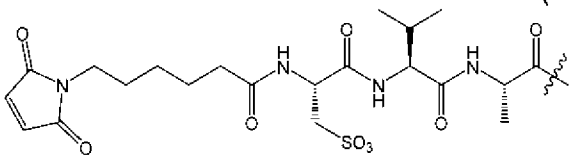
(IVc.1)



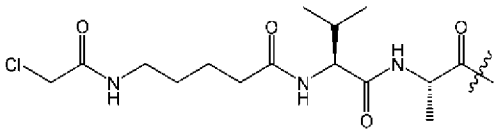
(IVc.2)



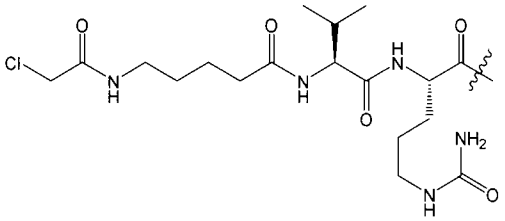
(IVc.3)



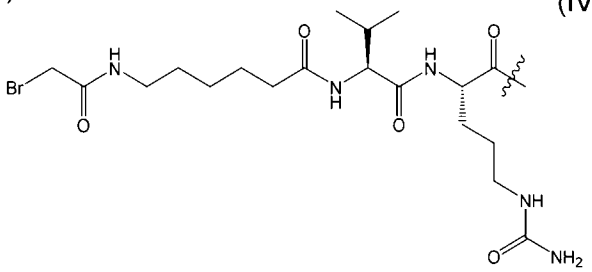
(IVc.4)



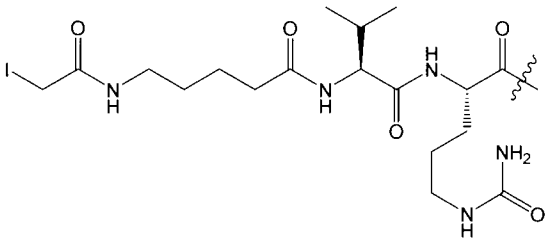
(IVc.5)



(IVc.6)

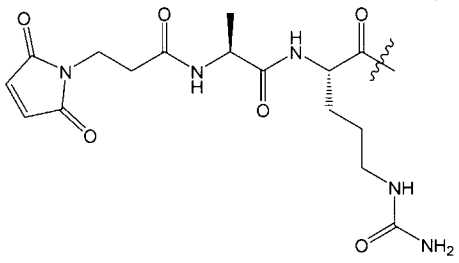


(IVc.7)

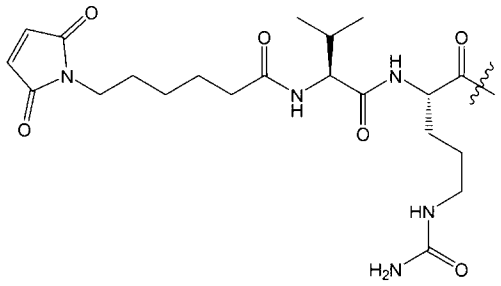


【0212】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVd)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

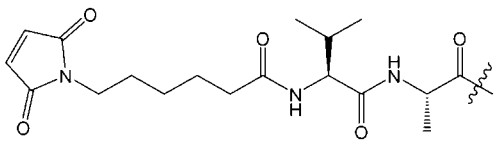
(IVd.1)



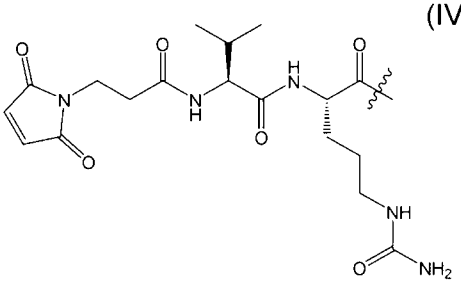
(IVd.2)



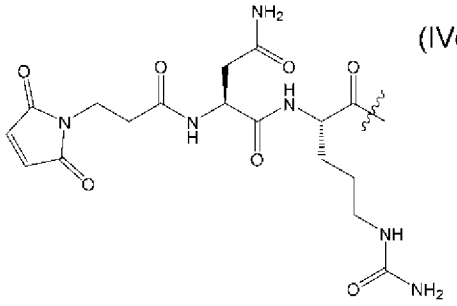
(IVd.3)



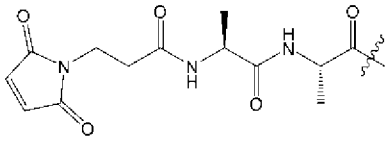
(IVd.4)



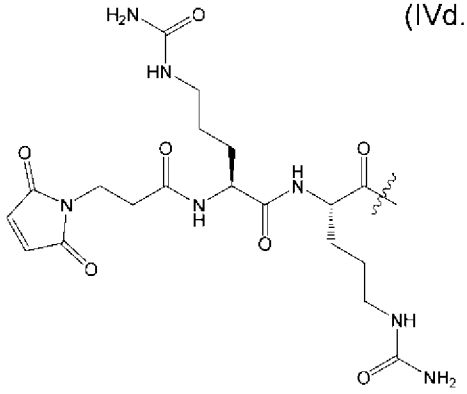
(IVd.5)



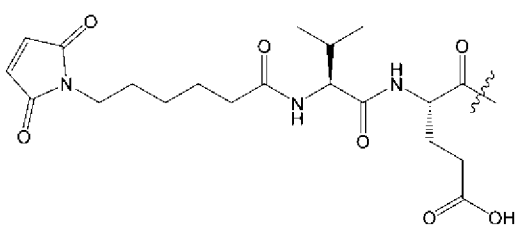
(IVd.6)



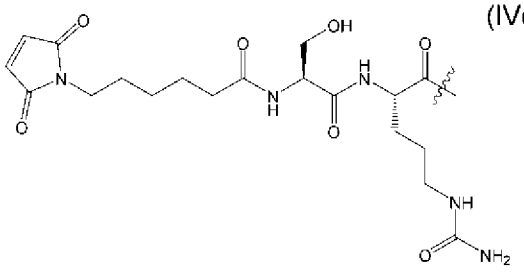
(IVd.7)



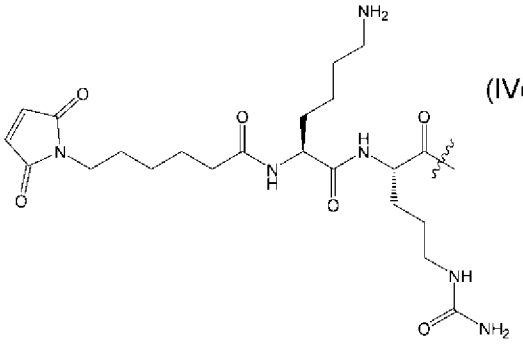
(IVd.8)



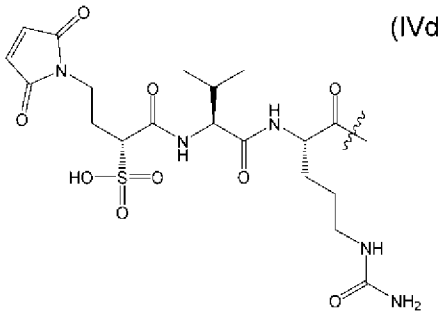
(IVd.9)



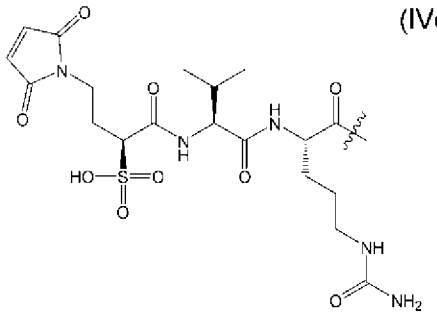
(IVd.10)

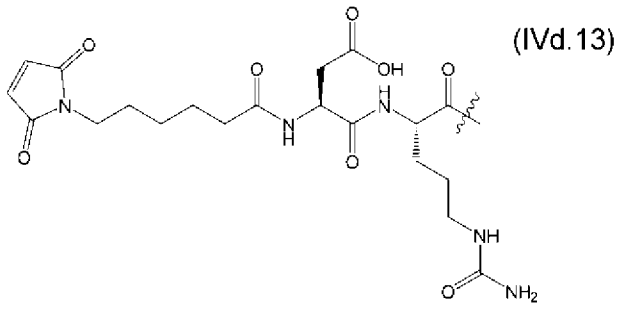


(IVd.11)

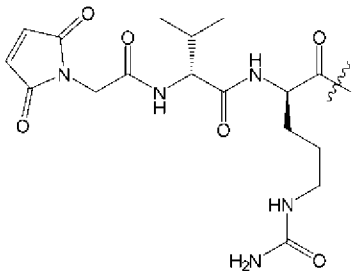


(IVd.12)

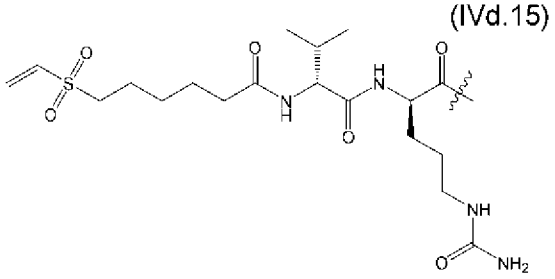




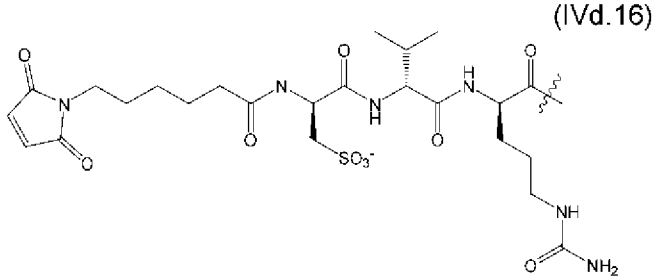
(IVd.13)



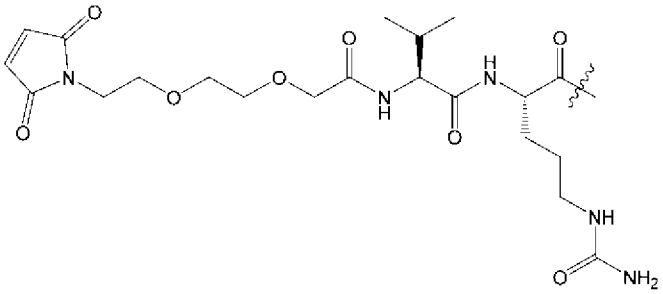
(IVd.14)



(IVd.15)



(IVd.16)



(IVd.17)

【0213】 在某些具體例中，包含結構式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)的連接子進一步包含可透過暴露於酸性介質而切割的碳酸酯部分。在特定具體例中，連接子透過氧附接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。

5.2.4. 不可切割的連接子

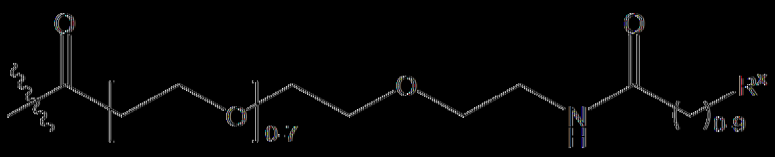
【0214】 儘管可切割連接子可提供某些優點，但包含本揭露抗醣化-LAMP1 ADC的連接子不必然是可切割的。就不可切割的連接子來說，藥物的釋放並非取決於血漿和一些細胞質隔室之間的差異性質。假定藥物的釋放發生在ADC經由抗原媒介的內吞作用內化並遞送至溶酶體隔室之後，其中抗體透過細胞內蛋白水解降解而被降解至胺基酸層次。這個過程釋放出藥物衍生物，該衍生物由藥物、連接子和連接子共價附接的胺基酸殘基形成。來自具有不可切割連接子的接合物的胺基酸藥物代謝物更為親水且通常膜滲透性更低，與具有

可切割連接子的接合物相比，這導致更少的旁觀者效應和更少的非特異性毒性。一般來說，帶有不可切割連接子的ADC在循環時比帶有可切割連接子的ADC有更高的穩定性。不可切割的連接子可能是伸烷基鏈，或者本質上可能是聚合的，諸如例如基於聚伸烷基二醇聚合物、醯胺聚合物，或者可能包括伸烷基鏈、聚伸烷基二醇及/或醯胺聚合物的區段。

[0215] 已經描述過多種用於將藥物連接至抗體的不可切割連接子。參見Jeffrey *et al.*, 2006, Bioconjug. Chem. 17; 831-840；Jeffrey *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280；以及Jiang *et al.*, 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255，其各自以引用的方式併入本文。所有這些連接子可被納入本揭露的抗體-LAMP1 ADC中。

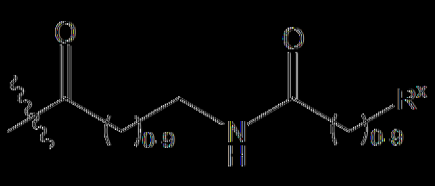
[0216] 在某些具體例中，連接子在活體內是不可切割的，例如根據結構式(VIa)、(VIb)、(VIc)或(VId)的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

(VIa)

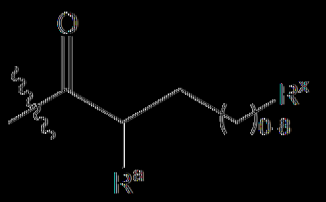


(VIb)

(VIc)



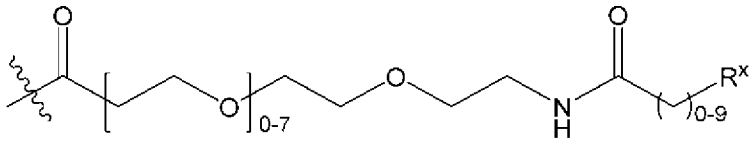
(VId)



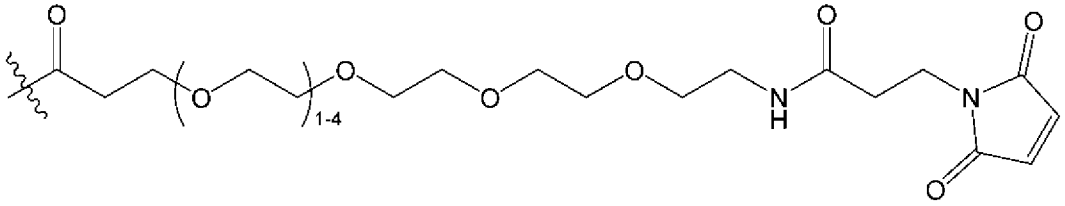
或其鹽，其中：R^a選自氫、烷基、磺酸酯和磺酸甲酯；R^x是包括能夠將連接子共價連接至抗體的官能基的部分；而 ⸗ 表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點。

【0217】 可納入本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(VIa)-(VId)的連接子的特定例示性具體例包括以下所說明的連接子(如所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團，且 ⸗ 表示與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點)：

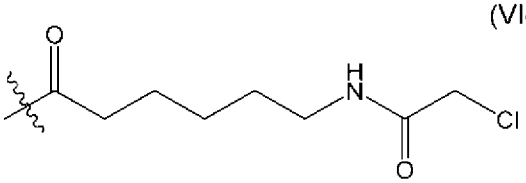
(VIa)



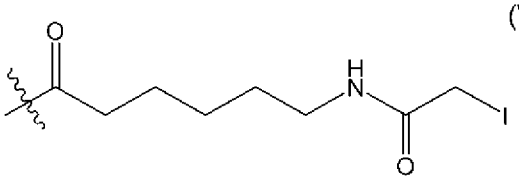
(VIa.1)



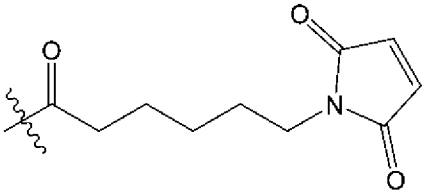
(VIc.1)



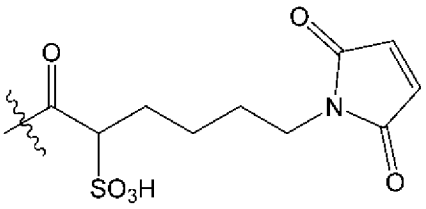
(VIc.2)



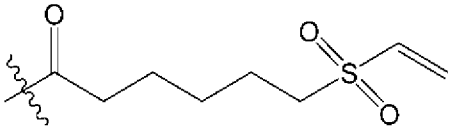
(VId.1)



(VId.2)



(VId.3)



。

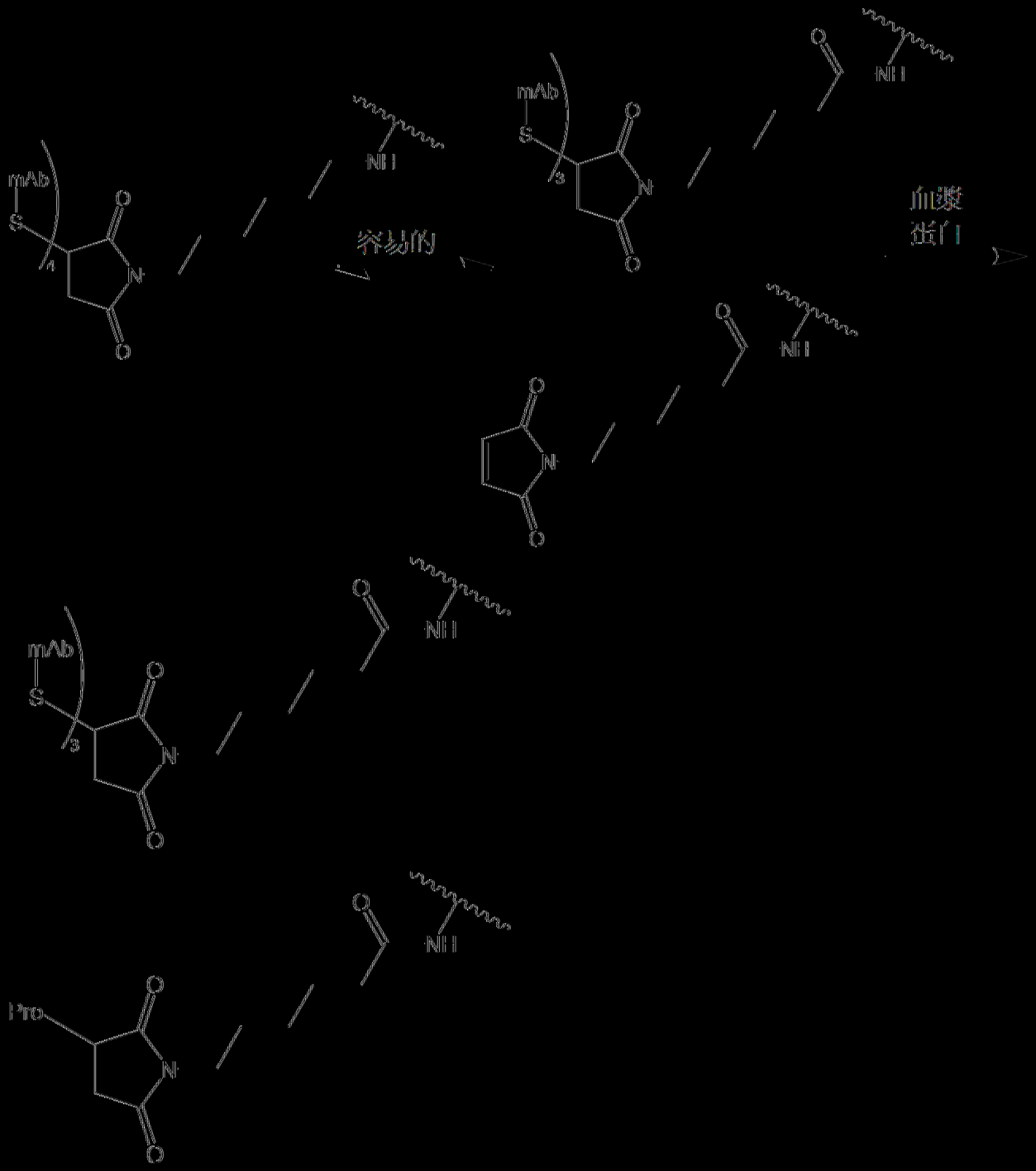
5.2.5. 用於使連接子附接至抗體的基團

【0218】 多種基團可用於將連接子-藥物合成組元附接至抗體以產生ADC。附接基團本質上可以是親電子的並且包括：馬來醯亞胺基團、經活化的

二硫、活性酯(諸如NHS酯和HOBt酯)、鹵代甲酸酯、酸鹵化物、烷基和苯甲基鹵化物(諸如鹵代乙醯胺)。如下文所討論的，還有一些與「自穩定」馬來醯亞胺和「橋聯二硫」相關的新興技術可以根據本揭露來使用。所使用的特定基團一部分將取決於抗體的附接位點。

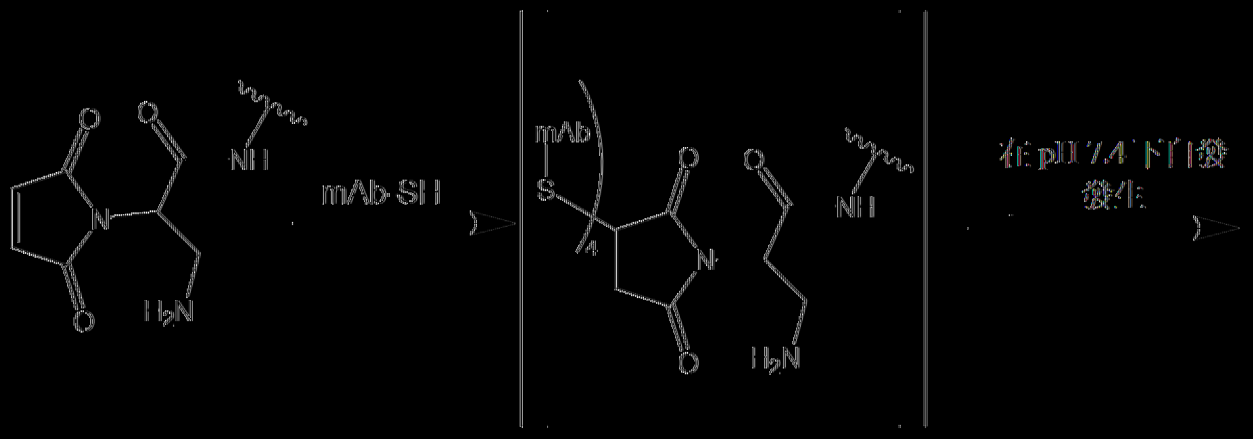
【0219】 以下方案中說明「自穩定」馬來醯亞胺基團的一個實例在抗體結合條件下自發水解以產生具有穩定性獲得增進的ADC物質。參見US20130309256 A1；還有Lyon *et al.*, Nature Biotech published online, doi:10.1038/nbt.2968。

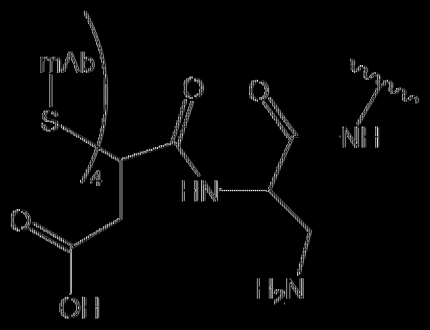
正常系統：



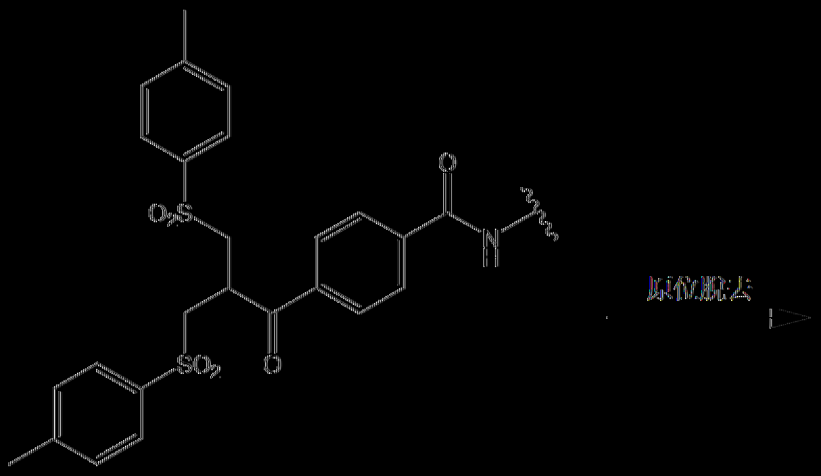
隨著時間導致「DAR 丟失」

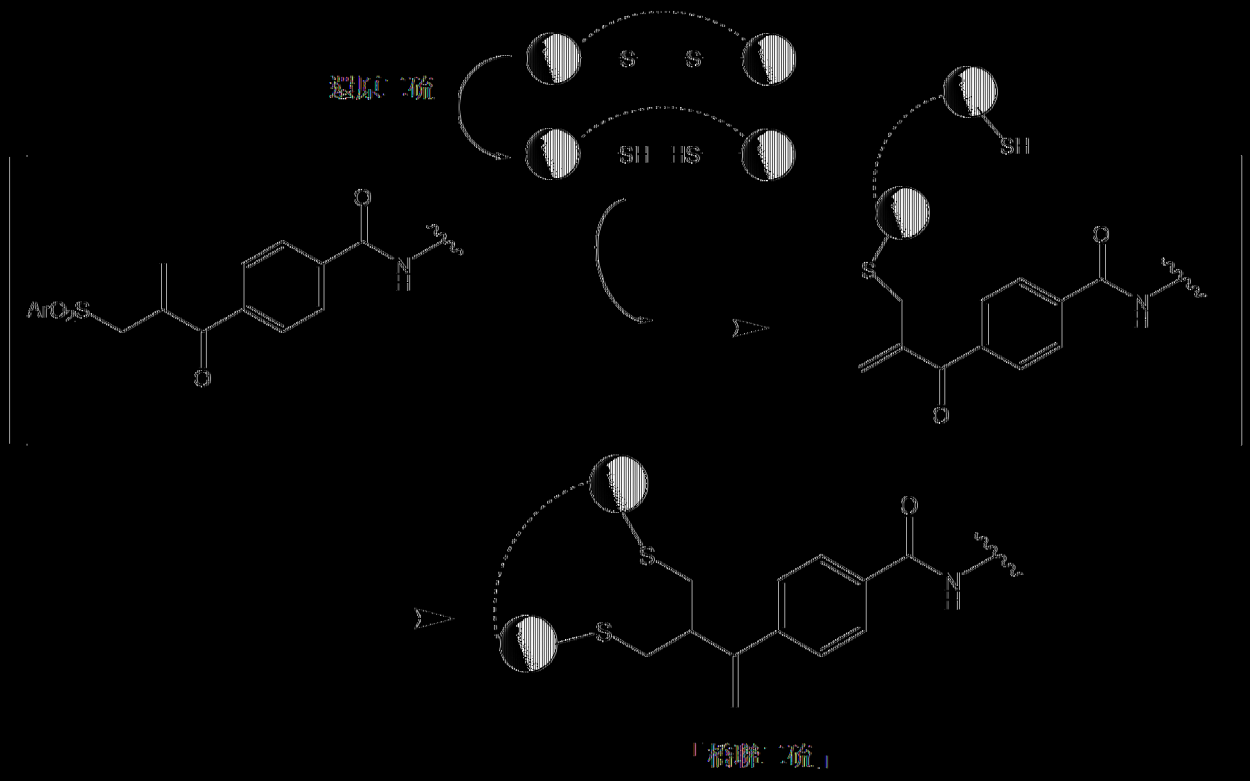
SGN MaDDPR (馬來醯胺基二丙基胺基)系統：



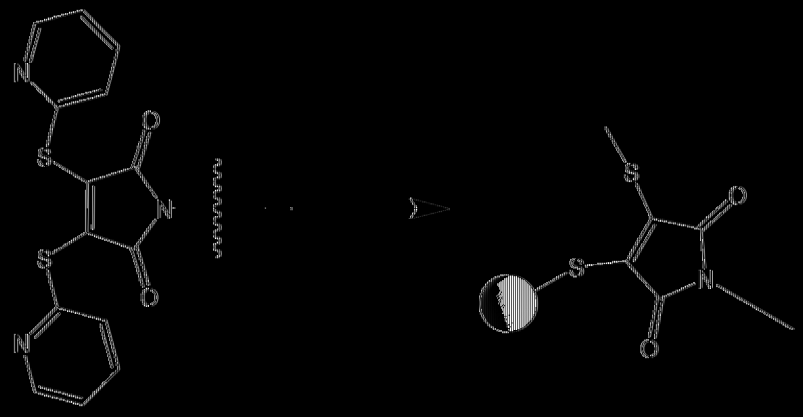


[0220] Polythericsl已經揭示了一種將一對衍生自天然鉸鏈二硫鍵還原的硫基橋接的方法。參見Badescu *et al.*, 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136。反應如下概示。這個方法的一個優點是能夠透過完全還原IgG (產生4對硫基)然後與4個當量的烷化劑反應來合成富含DAR4的ADC。還將稱含有「橋接二硫」的ADC具有更高的穩定性。





[0221] 類似地，如下所述，已經開發出能夠將一對硫基橋接的馬來醯亞胺衍生物(1，如下)。參見WO2013/085925。



5.2.6. 連接子挑選考慮因素

[0222] 如對於技藝者所知，針對特定ADC所挑選的連接子可能受多種因素影響，包括但不限於附接至抗體的位點(例如，lys、cys或其他胺基酸殘基)、藥物藥效基團的結構限制和藥物親脂性。針對ADC挑選的特定連接子應設法在特定抗體/藥物組合的這些不同因素之間找到平衡。有關在ADC中受到連接子挑選所影響的因素的綜述，參見Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular

Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013。

【0223】 例如，已觀察到ADC可以殺死存在於抗原陽性腫瘤細胞附近的旁觀者抗原陰性細胞。ADC殺死旁觀者細胞的機制指出，ADC在細胞內加工期間所形成的代謝產物可能發揮作用。ADC在抗原陽性細胞中代謝所生成的中性細胞毒性代謝物似乎在殺死旁觀細胞時發揮作用，而帶電代謝物可能會被阻止擴散穿過膜進入培養基，因此不能影響殺死旁觀者。在某些具體例中，挑選連接子來減弱由ADC的細胞代謝物引起的旁觀者殺死效應。在某些具體例中，挑選連接子以增加旁觀者殺死作用。

【0224】 連接子的性質也可能影響到ADC在使用及/或儲存條件下的聚集。通常，文獻中記述的ADC每個抗體分子含有不超過3至4個藥物分子(參見例如Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107)。由於ADC聚集，試著要獲得更高藥物與抗體比率(「DAR」)通常會失敗，特別是如果藥物和連接子都是疏水性的話 (King *et al.*, 2002, J Med Chem 45:4336-4343；Hollander *et al.*, 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361；Burke *et al.*, 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250)。在許多情況下，DAR高於3至4可能有利於作為提高效力的方法。在細胞毒性劑及/或細胞抑制劑本質上是疏水性的情況下，可能需要挑選相對親水的連接子作為減少ADC聚集的方法，尤其是希望DAR大於3至4的情況下。因此，在某些具體例中，連接子併有減少ADC在儲存及/或使用期間聚集的化學部分。連接子可能併有極性或親水性基團，諸如帶電基團或在生理pH下變為帶電的帶電基團以減少ADC聚集。例如，連接子可能併有帶電基團，諸如鹽或在生理pH下去質子化的基團(例如羧酸根)或質子化(例如胺)的基團。

【0225】 在以下中描述了已被記述產生DAR至多20的可用於將許多細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至抗體的例示性多價連接子：WO 2009/073445；

WO 2010/068795；WO 2010/138719；WO 2011/120053；WO 2011/171020；WO 2013/096901；WO 2014/008375；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640，其內容以全文引用的方式併入本文。

【0226】 在特定具體例中，ADC於儲存或使用期間的聚集小於約10%，如藉由尺寸排阻層析(SEC)所測定的。在特定具體例中，ADC於儲存或使用期間的聚集小於10%，諸如小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%、小於約0.1%或甚至更低，如藉由尺寸排阻層析(SEC)所測定的。

5.2.7. 製造抗醣化-LAMP1 ADC的方法

【0227】 本揭露抗醣化-LAMP1 ADC可以使用已知的化學來進行合成。所挑選的化學尤其取決於細胞毒性劑及/或細胞抑制劑、連接子和用於將連接子附接至抗體的基團的特性。通常，根據式(I)的ADC可以根據以下方案製備：

$$D\text{-}L\text{-}R^x + Ab\text{-}R^y \rightarrow [D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab \quad (I)$$

【0228】 其中D、L、Ab、XY和n如前所定義，且R^x和R^y表示能夠彼此形成共價鍵聯的互補基團，如上所述。

【0229】 基團R^x和R^y的特性將取決於用於將合成組元$DL\text{-}R^x$連接到抗體的化學。大體上，所使用的化學不應改變抗體的完整性，例如其結合其目標的能力。較佳地，結合抗體的結合性質將與未結合抗體的結合性質非常相似。用於將分子與生物分子(諸如抗體)結合的多種化學和交叉技術在本技藝中是已知的，特別是與抗體結合的技術是周知的。參見，例如Amon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985；Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery," in: Controlled Drug Delivery, Robinson *et al.* Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987；Thorpe, "Antibody

Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.*, Eds., 1985；"Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.*, Eds., Academic Press, 1985；Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58；PCT公開案WO 89/12624。這些化學中的任何一者都可用於將合成組元連接至抗體。

【0230】 用於將合成組元連接至可接近離胺酸殘基的許多官能基R^x和化學是已知的，且包括例如但不限於NHS-酯和異硫氰酸酯。

【0231】 可用於將合成組元連接至半胱胺酸殘基的可接近游離巰基的許多官能基R^x和化學是已知的，且包括例如但不限於鹵代乙醯基和馬來醯亞胺。

【0232】 然而，結合化學並不限於可用的側鏈基團。透過將適當的小分子連接到胺上，可以將諸如胺的側鏈轉化為其他可用的基團(諸如羥基)。藉由將多功能小分子結合至抗體的可接近胺基酸殘基的側鏈，這個策略可用來增加抗體上可用連接位點的數量。適合於將合成組元共價連接至這些「經轉化」官能基的官能基R^x則納入合成組元中。

【0233】 還可以對抗體進行工程改造以納入用於結合的胺基酸殘基。Axup *et al.*, 2012, Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16106描述了一種工程改造抗體以納入非遺傳編碼的胺基酸殘基的方法，該胺基酸殘基可用於在ADC的情況下結合藥物，作為可用於將合成組元連接至非編碼胺基酸的化學和官能基。

【0234】 通常，合成組元被連接到抗體胺基酸殘基的側鏈，包括例如可接近的離胺酸殘基的一級胺基或可接近的半胱胺酸殘基的巰基。可以藉由還原鏈間二硫鍵獲得游離巰基。

【0235】 關於其中R^y是巰基的鍵聯(例如，當R^x是馬來醯亞胺時)，抗體通常首先完全或部分還原以破壞半胱胺酸殘基之間的鏈間二硫橋。

【0236】 不參與二硫橋的半胱胺酸殘基可以透過使一或多個密碼子突變而被工程改造到抗體內。還原這些未配對的半胱胺酸會產生適於結合的巰基。用於併入經工程改造之半胱胺酸的偏好位置包括但不限於人類IgG_1重鏈上的位置S112C、S113C、A114C、S115C、A176C、5180C、S252C、V286C、V292C、S357C、A359C、S398C、S428C (Kabat編號)以及人類Igκ輕鏈上的位置V110C、S114C、S121C、S127C、S168C、V205C (Kabat編號) (參見，例如美國專利第7,521,541號、美國專利第7,855,275號與美國專利第8,455,622號)。

【0237】 如習於技藝者將能理解的，被連接至抗體分子的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的數量可能有所不同，使得ADC集合(collection)在本質上可能是異質的，其中一些抗體含有一個連接藥劑，一些含有兩個，一些含有三個等(而有些則無)。異質性程度尤其取決於用於連接細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的化學。例如，當抗體被還原以產生用於附接的巰基時，通常產生每分子具有零、2、4、6或8個連接藥劑的抗體的異質混合物。此外，因為限制附接化合物的莫耳比，通常產生每分子具有零、1、2、3、4、5、6、7或8個連接藥劑的抗體。因此，應當理解，根據上下文，所述DAR可能是抗體集合的平均值。例如，「DAR4」可以指沒有經過純化以分離特定DAR峰的ADC製劑，並且可以包含ADC分子的異質混合物，每個抗體具有不同數量的細胞抑制劑及/或細胞毒性劑(例如，0、2、4、6、8個藥劑/抗體)附接，但平均藥物與抗體的比率為4。類似地，在一些具體例中，「DAR2」是指異質ADC製劑，其中平均藥物與抗體比率為2。

【0238】 當需要富集的製劑時，具有明確數量的連接細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的抗體可以經由純化異質混合物來獲得，例如經由管柱層析(例如疏水性交互作用層析)。

【0239】 如技藝中已知的，可以藉由多種方法來評估純度。作為一個特定實例，可以經由HPLC或其他層析來分析ADC製劑，並藉由分析所得峰曲線下的面積來評估純度。

5.3 嵌合抗原受體

【0240】 本揭露提供了包含本文所述抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的嵌合抗原受體(CAR)。在一些具體例中，CAR包含一或多個如本文所述之scFv (例如，一個或兩個)。例如，CAR可包含兩個藉由連接子序列(例如，具有4-15個胺基酸)共價連接的scFv。例示性連接子包括GGGGS (SEQ ID NO：159)和$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO：160)。

【0241】 本揭露的CAR通常包含被可操作地連接至跨膜結構域的細胞外結構域，該跨膜結構域復又可操作地連接至用於訊息的細胞內結構域。CAR還可在細胞外結構域的N端處包含訊息肽(例如，人類CD8訊息肽)。在一些具體例中，本揭露的CAR包含人類CD8訊息肽，該人類CD8訊息肽包含胺基酸序列MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO：161)。

【0242】 本揭露CAR的細胞外結構域包含抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的序列(例如，如第5.1節或編號具體例558至591中所述)。

【0243】 例示性跨膜結構域序列和細胞內結構域序列分別描述於第5.3.1和5.3.2節中。

【0244】 本文所述之數種融合蛋白(例如編號具體例558至591)是CAR，而CAR相關的揭示內容適用於此類融合蛋白。本文所述之其他融合蛋白(例如，

編號具體例602至695中)是嵌合T細胞受體(TCR)，而嵌合TCR相關的揭示內容適用於此類融合蛋白。

5.3.1. 跨膜結構域

【0245】 關於跨膜結構域，CAR可被設計成包含可操作地連接(例如，融合)至CAR的細胞外結構域的跨膜結構域。

【0246】 跨膜結構域可能是衍生自天然來源或合成來源。在來源是天然的情況下，該結構域可能是衍生自任何膜結合型或跨膜蛋白。在本揭露中特別使用的跨膜區可能是衍生自(即，至少包含跨膜區) T細胞受體的α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。在一些情況下，也可以採用各種人類鉸鏈，包括人類Ig (免疫球蛋白)鉸鏈。

【0247】 在一個具體例中，跨膜結構域是合成的(即，非天然存在的)。合成跨膜結構域的實例是主要包含疏水性殘基(諸如白胺酸和纈胺酸)的肽。較佳地，苯丙胺酸、色胺酸和纈胺酸的三聯體(triplet)將出現在合成跨膜結構域的每一端處。視情況，長度較佳為2至10個胺基酸之間的短寡或多肽連接子可在CAR的跨膜結構域和細胞質訊息結構域之間形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙聯體提供了特別合適的連接子。

【0248】 在一個具體例中，本揭露CAR中的跨膜結構域是CD8跨膜結構域。在一個具體例中，CD8跨膜結構域包含胺基酸序列YLHLGALGRDLWGPSPVTGYHPLL (SEQ ID NO：162)。

【0249】 在一個具體例中，本揭露CAR中的跨膜結構域是CD28跨膜結構域。在一個具體例中，CD28跨膜結構域包含胺基酸序列FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO：163)。

【0250】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由CD8a鉸鏈結構域連接至細胞外結構域。在一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (SEQ ID NO：164)。在另一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：165)。在另一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：220)。

【0251】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由人類IgG4-短鉸鏈連接至細胞外結構域。在一個具體例中，人類IgG4-短鉸鏈包含胺基酸序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO：166)。

【0252】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由人類IgG4-長鉸鏈連接至細胞外結構域。在一些具體例中，人類IgG4-長鉸鏈包含胺基酸序列ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO：167)。

5.3.2. 細胞內結構域

【0253】 本揭露CAR的細胞內訊息結構域負責活化CAR在其中表現的免疫細胞的正常效應子功能中的至少一種。術語「效應子功能」是指細胞的特化功能。例如，T細胞的效應子功能可能是細胞溶解活性或輔助活性，包括細胞介素的分泌。因此，術語「細胞內訊息結構域」是指轉導效應子功能訊息並指導細胞執行特化功能的蛋白質部分。雖然通常可以採用整個細胞內訊息結構

域，但在許多情況下不需要使用整條鏈。就使用細胞內訊息結構域的截短部分而言，這樣的截短部分可用於代替完整鏈，只要它會轉導效應子功能訊息即可。因此，術語細胞內訊息結構域意味著包括足以轉導效應子功能訊息的細胞內訊息結構域的任何截短部分。

【0254】 用於本揭露CAR的細胞內訊息結構域的較佳實例包括T細胞受體(TCR)和協同作用以在抗原受體接合後啟動訊息的共受體的細胞質序列，以及這些序列和任何具有相同功能能力的合成序列的任何衍生物或變體。

【0255】 僅透過TCR產生的訊息可能不足以完全活化T細胞，還需要二級或共刺激訊息。因此，可以說T細胞活化受到兩類不同的細胞質訊息序列所媒介：那些透過TCR (一級細胞質訊息序列)啟動抗原依賴性一級活化者，以及那些以抗原非依賴性方式發揮作用而提供二級或共刺激訊息(二級細胞質訊息序列)者。

【0256】 一級細胞質訊息序列以刺激方式或抑制方式調節TCR複合物的一級活化。以刺激方式發揮作用的一級細胞質訊息序列可能含有訊息模體，稱為基於免疫受體酪胺酸的活化模體或ITAM。

【0257】 在本揭露CAR中特別使用的含有一級細胞質訊息序列的ITAM的實例包括那些衍生自TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d者。尤其偏好本揭露CAR中的細胞質訊息分子包含來自CD3-ζ的細胞質訊息序列。

【0258】 在一個較佳具體例中，CAR的細胞質結構域被設計成包括一個ITAM，含有它本身或與任何其他用於本揭露CAR所需的細胞質結構域組合的一級細胞質訊息序列結構域(例如CD3-ζ的結構域)。例如，CAR的細胞質結構域可以包括CD3ζ鏈部分和共刺激訊息區。

【0259】 共刺激訊息區是指包含共刺激分子的細胞內結構域的一部分CAR。共刺激分子是淋巴細胞對抗原有效反應所需抗原受體或其配體以外的細胞表面分子。此類分子的實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3，以及與CD83、DAP10、GITR和類似者特異地結合的配體。

【0260】 本揭露CAR的細胞質訊息部分內的細胞質訊息序列可能按隨機或指定的順序彼此連接。視情況，長度較佳為2至10個胺基酸之間的短寡肽或多肽連接子可能形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙聯體提供了特別合適的連接子。

【0261】 在一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和CD28的訊息結構域。在一些具體例中，CD3-ζ的訊息結構域包含胺基酸序列RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO：168)。在一些具體例中，CD28的訊息結構域包含胺基酸序列RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO：169)。

【0262】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和4-1BB的訊息結構域。

【0263】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和CD2的訊息結構域。在一些具體例中，CD2的訊息結構域包含胺基酸序列TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN (SEQ ID NO：170)。

【0264】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域、CD28的訊息結構域和CD2的訊息結構域。

【0265】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域、4-1BB的訊息結構域和CD2的訊息結構域。

【0266】 在細胞質結構域中納入CD2訊息結構域允許調節CAR T細胞細胞介素產生(參見美國專利第9,783,591號，其內容以全文引用的方式併入本文)。如美國專利第9,783,591號中所揭示，在CAR細胞質結構域中納入CD2訊息結構域可在正向與負向上明顯改變CAR T細胞細胞介素產生，其效果取決於細胞質結構域的共刺激訊息區中其他共刺激分子的存在和特性。例如，在一些具體例中，在細胞質結構域的共刺激訊息區中納入CD2訊息結構域和CD28訊息結構域會導致相對於表現具有CD28而不是CD2的CAR的T細胞釋放明顯更少的IL2。釋放較少IL2的CAR T細胞可導致免疫抑制性Treg細胞增生減少。在一些具體例中，在細胞質結構域的共刺激訊息區中納入CD2訊息結構域明顯降低了CAR T細胞中的鈣流入。這已被證明可以減少活化誘導的CAR T細胞死亡。

5.4 嵌合T細胞受體

【0267】 本揭露提供了包含本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的嵌合T細胞受體(TCR)。嵌合TCR提供一種特異地結合至抗醣化-LAMP1，並且能夠招募至少一種TCR相關訊息分子(例如，CD3γε、CD3δε和ζζ)的抗醣化-LAMP1特異性抗體和TCR嵌合體。在一些具體例中，嵌合TCR包含一或多個能夠結合醣化-LAMP1的抗原結合片段。抗原結合片段的實例包括例如但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、單鏈Fv片段(scFV)和單結構域片段。在一些具體例中，嵌合T細胞受體的抗原結合片段包含如本文所述之至少一個抗醣化-LAMP1可變重鏈和至少一個抗醣化-LAMP1可變輕鏈。

【0268】 TCR以αβ異二聚體或γδ異二聚體的形式出現，其中T細胞在細胞表面表現形成TCR的αβ形式或γδ形式。這四條鏈(α、β、γ、δ)各自具有特徵性的細胞外結構，由高度多態的「免疫球蛋白可變區」樣N端結構域和「免疫球蛋白恆定區」樣第二結構域組成。這些結構域中的每一者都具有特徵性的結構域內二硫橋。恆定區靠近細胞膜，其後是連接肽、跨膜區和短細胞質尾。異二聚體TCR的2條鏈之間的共價鍵聯是由位於橋連細胞外恆定結構域和跨膜區的短連接肽序列內的半胱胺酸形成，其與對應位置處的成對TCR鏈半胱胺酸殘基形成二硫鍵(Lefranc and Lefranc, “The T Cell Receptor FactsBook,” Academic Press, 2001)。

【0269】 嵌合TCR的幾個實例是技藝中已知的。參見，例如Kuwana *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 149(3):960-968；Gross *et al.*, 1989, Proc Natl Acad Sci USA. 86:10024-10028；Gross & Eshhar, 1992, FASEB J. 6(15):3370-3378；Liu *et al.*, 2021, Sci Transl Med, 13:eabb5191、WO 2016/187349、WO 2017/070608、WO 2020/029774以及美國專利第7,741,465號，其各自的內容以全文引用的方式併入本文。

【0270】 嵌合TCR通常包含有包含第一TCR結構域的第一多肽鏈、包含第二TCR結構域的第二多肽鏈，以及如本文所述之抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在一些具體例中，嵌合TCR包含單個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在其他具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在某些具體例中，嵌合TCR包含兩個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。

【0271】 在一些具體例中，抗醣化-LAMP1抗原結合片段是本文所述之scFv。在嵌合TCR包括單個抗醣化-LAMP1抗原結合片段的具體例中，單個抗醣化-LAMP1 scFv可被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈中。在嵌合TCR包括例如兩個抗醣化-LAMP1抗原結合片段的具體例中，兩個抗醣化-

LAMP1 scFV可被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈中，或者第一scFv可被納入第一多肽鏈中，而第二scFv可被納入第二多肽鏈中。在兩個scFv被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈之一者中的具體例中，兩個scFv可以經由肽連接子連接。在一些具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個具有相同胺基酸序列的抗醣化-LAMP1 scFv。在其他具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個具有不同胺基酸序列的抗醣化-LAMP1 scFv。

【0272】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1抗原結合片段是Fv片段。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)被納入締合形成嵌合TCR的兩條多肽鏈之一者中。本文所述之抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)可被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH的多肽鏈中。當第一和第二多肽鏈二聚化時，抗醣化-LAMP1 VH和VL聚集在一起形成抗醣化-LAMP1 Fv片段。在一些具體例中，VH被納入第一多肽鏈中而VL被納入第二多肽鏈中。在其他具體例中，VH被納入第二多肽鏈中而VL被納入第一多肽鏈中。

【0273】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1抗原片段是Fab-結構域，其包含VH、VL、CH1和CL結構域。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和CH1結構域被納入第一或第二多肽鏈中。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)和CL結構域被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH和CH1的第一或第二多肽鏈中。在其他具體例中，抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和CL結構域被納入第一或第二多肽鏈中。在一些具體例中，抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)和CH1結構域被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH和CL的多肽鏈中。當第一和第二條多肽鏈二聚化時，抗醣化LAMP1 VH和VL以及CH1和CL聚集在一起形成抗醣化LAMP1 Fab結構域。在一些具體例中，VH和CH1或CL被納入第一多肽鏈中，而VL和CL或CH1被納入第二多肽鏈中。在其他具

體例中，VH和CH1或CL被納入第二多肽鏈中，而VL和CH1或CL被納入第一多肽鏈中。

【0274】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1 VH和CH1或CL被納入第二多肽鏈的第一多肽鏈中，且嵌合TCR進一步包含有包含VL和CL結構域或CH1結構域的第三多肽。第三多肽能夠與第一或第二多肽鏈的VH和CH1或CL締合，從而形成Fab結構域。在一些具體例中，第一和第二多肽鏈都包括VH和CH1結構域或CL結構域。在第一和第二多肽鏈均包括VH和CH1或CL的情況下，包含VL和CL或CH1的第三多肽與第一多肽鏈締合形成第一Fab結構域，而包含VL和CL或CH1的第四多肽與第二多肽鏈締合形成第二Fab結構域。

【0275】 第一和第二TCR結構域分別被納入第一和第二多肽鏈中，其中第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域，而第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。在一些具體例中，第一TCR次單位是TCR α鏈而第二TCR次單位是TCR β鏈。在其他具體例中，第一TCR次單位是TCR β鏈而第二TCR次單位是TCR α鏈。在一些具體例中，第一TCR次單位是TCR γ鏈而第二TCR次單位是TCR δ鏈。在其他具體例中，第一TCR次單位是TCR δ鏈而第二TCR次單位是TCR γ鏈。來自TCR次單位的TCR跨膜結構域可以是天然TCR跨膜結構域、其天然或經工程改造的變體、或天然或變體TCR跨膜結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR跨膜結構域各自包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的TCR跨膜結構域的胺基酸序列，該份文獻以全文引用的方式併入。在其他具體例中，第一及/或第二TCR跨膜結構域各自包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：1-4的胺基酸序列。

【0276】 在一些具體例中，除了第一和第二TCR跨膜結構域以外，第一和第二TCR結構域還分別包括第一和第二連接肽。第一和第二連接肽分別位於

第一和第二TCR跨膜結構域的N端。在一些具體例中，第一連接肽包含第一TCR次單位的連接肽的全部或一部分及/或第二連接肽包含第二TCR次單位的連接肽的全部或一部分。在一些具體例中，第一跨膜結構域和第一連接肽衍生自不同的TCR次單位及/或第二跨膜結構域和第二連接肽衍生自不同的TCR次單位。來自TCR次單位的連接肽可以是天然TCR連接肽、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR連接肽的片段。在一些具體例中，第一及/或第二連接肽各自包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的連接肽的胺基酸序列。在其他具體例中，第一及/或第二連接肽分別包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：5-12的胺基酸序列。

【0277】 在一些具體例中，第一和第二TCR結構域分別包含第一和第二TCR恆定結構域。第一和第二TCR恆定結構域分別位於第一和第二TCR跨膜結構域的C端。如果第一及/或第二TCR結構域包括TCR連接肽，則TCR恆定結構域可以位於TCR連接肽的C端。在一些具體例中，第一TCR恆定結構域包含第一TCR次單位的恆定結構域的全部或一部分，及/或第二TCR恆定結構域包含第二TCR次單位的恆定結構域的全部或一部分。例如，在一些具體例中，第一及/或第二TCR恆定結構域衍生自TCR a和β次單位恆定結構域，或TCR γ和δ次單位恆定結構域。來自TCR次單位的TCR恆定結構域可以是天然TCR細胞內恆定結構域、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR恆定結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR恆定結構域分別包含SEQ ID NO：172、174、176、178、180或182的胺基酸序列，或其野生型等效物。

【0278】 在一些具體例中，第一和第二TCR結構域分別包含第一和第二TCR細胞內結構域。第一和第二TCR細胞內結構域分別位於第一和第二TCR跨膜結構域的C端。在一些具體例中，第一TCR細胞內結構域包含第一TCR次單位的細胞內結構域的全部或一部分及/或第二TCR細胞內結構域包含第二TCR次

單位的細胞內結構域的全部或一部分。來自TCR次單位的TCR細胞內結構域可以是天然TCR細胞內結構域、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR細胞內結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR細胞內結構域分別包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的TCR細胞內結構域的胺基酸序列。在其他具體例中，第一及/或第二TCR細胞內結構域分別包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：13-14的胺基酸序列。

【0279】 在一些具體例中，嵌合TCR的第一多肽鏈還在第一TCR跨膜結構域的C端包含第一附加細胞內結構域及/或嵌合TCR的第二多肽鏈進一步在第二跨膜結構域的C端包含第二附加細胞內結構域。在一些具體例中，第一及/或第二附加細胞內結構域包含TCR共刺激結構域。在一些具體例中，TCR共刺激結構域包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：70或71的全部或部分胺基酸序列。

【0280】 在一些具體例中，第一TCR結構域是第一TCR次單位的片段及/或第二TCR次單位是第二TCR次單位的片段。

【0281】 形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈是相連的。在一些具體例中，形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈藉由二硫鍵連接。在一些具體例中，形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈藉由第一連接肽中的殘基和第二連接肽中的殘基之間的二硫鍵連接。

【0282】 在一些具體例中，第一和第二多肽鏈是連接的或以其他方式締合。在一些具體例中，締合的第一和第二多肽鏈能夠招募至少一個TCR相關訊息模組(諸如例如CD3δε、CD3γε和ζζ)。在某些具體例中，締合的第一和第二多肽鏈能夠招募CD3δε、CD3γε和ζζ中的各者，形成TCR-CD3複合物。

【0283】 在一些具體例中，第一多肽鏈在被納入第一多肽鏈中的第一TCR結構域與scFv、Fv或Fab片段的抗醣化-LAMP1 VH或VL之間包含第一連接子。在一些具體例中，第二多肽鏈在被納入第二多肽鏈中的第二TCR結構域與

scFv、Fv或Fab片段的抗醣化-LAMP1 VH或VL之間包含第二連接子。在一些具體例中，第一肽連接子及/或第二肽連接子包含約5至約70個之間的胺基酸。在一些具體例中，第一及/或第二連接子包含免疫球蛋白的恆定結構域或其片段或T細胞受體次單位。在一些具體例中，第一及/或第二連接子包含免疫球蛋白恆定結構域或其片段。例如，在上述包含CH1或CL結構域的那些具體例中，CH1或CL結構域作為TCR結構域和抗醣化-LAMP1結合片段或其子部分(例如，VH或VL)之間的連接子來發揮作用。除了CH1或CL之外，免疫球蛋白恆定結構域還可以是CH2、CH3或CH4結構域或其片段。免疫球蛋白恆定結構域可衍生自IgG (例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA (例如，IgA1或IgA2)、IgD、IgM或IgE重鏈。在一些具體例中，恆定結構域可衍生自人類(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA (例如，IgA1或IgA2)、IgD、IgM或IgE重鏈。在其他具體例中，上述TCR恆定結構域或其片段用作TCR結構域和抗醣化-LAMP1結合片段或其子部分(例如，VH或VL)之間的連接子來發揮作用。在一些具體例中，第一和第二連接子能夠彼此結合。

【0284】 在一些具體例中，第一和第二多肽鏈至少暫時地藉由可切割的肽連接子連接。在一些具體例中，可切割肽連接子是弗林蛋白酶-p2A可切割肽。可切割的肽連接子可以促進兩條多肽鏈的表現。可切割肽連接子可以被配置為在蛋白質轉譯期間及/或之後不久將第一多肽鏈與第二多肽鏈暫時締合。

【0285】 在一些具體例中，嵌合TCR是合成的T細胞受體和抗原受體(STAR)，如Liu et al., 2021, Sci Transl Med和WO 2020/029774中所述，其各自的內容以其全文引用的方式併入本文。

【0286】 在一些態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRα鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；

以及包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRβ恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 1)。

【0287】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRβ鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRα恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 2)。

【0288】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRα鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRβ恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 3)。

【0289】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRβ鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRα恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 4)。

【0290】 在某些具體例中，構形STAR 1至STAR 4中任一者的TCRα鏈恆定區結構域和TCRβ鏈恆定區結構域可以分別被TCRγ和TCRδ恆定區結構域置換。

【0291】 本揭露嵌合TCR可以與T細胞中內源性表現的TCR相關訊息分子(例如CD3γε、CD3δε和ζζ)形成複合物。這些複合物提供受到其目標結合抗醣化-LAMP1重鏈和輕鏈可變鏈所控制的TCR訊息。

【0292】 本揭露嵌合TCR進一步描述於編號具體例602至695中。

5.4.1. TCR恆定結構域

【0293】 關於TCR恆定結構域，嵌合TCR可被設計成包含衍生自例如人類周邊血液T細胞的恆定區。表5中提供了用於根據本揭露嵌合TCR中的TCR恆定區的核苷酸與對應胺基酸序列。

表 5
TCR 恆定區的核苷酸及胺基酸序列

說明	序列	SEQ ID NO:
TCRα 恆定區-核酸(人類)	gatatccagaaccctgaccctgctgtctatcaactccgggactctaaatccagtgacaagtctgtctgcctattcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtcacaaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaatgtgtgctagacatgaggtctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctgactttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttccccagcccagaaagttcctgtgatgtcaagctggtcgagaaaagctttgaaacagatacgaacctaaactttcaaaacctgtcagtgattgggttccgaatcctcctcctgaaagtggccgggtttaatctgctcatgacgctgcggctgtggtccagc	171
TCRα 恆定區-胺基酸(人類)	XIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS X=Asp、Asn、His、Tyr	172
TCRα 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	Aatatccagaacccagaacctgctgtgtaccagttaaaagatcctcggtctcaggacagcaccctctgcctgttcaccgactttgactcccaaatcaatgtgccgaaaaccatggaatctggaacgttcatcactgacaaaactgtgctggacatgaaagctatggattccaagagcaatggggccattgcctggagcaaccagacaagcttcacctgccaagatatcttcaaagagaccaacgccacctaccccagttcagacgttccctgtgatgccacgttgactgagaaaagctttgaaacagatatgaacctaaactttcaaaacctgtcagttatgggactccgaatcctcctgctgaaagtagccggatttaacctgctcatgacgctgaggctgtggtccagttga	173
TCRα 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	XIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS X 在 1，x=Asp、Asn、His、Tyr	174
TCRβ 恆定區-核酸(人類)	gaggacctgaaaaacgtgttcccacccgaagtggccgtcttcgaaccatcagaagcagagatctcccacacccaaaaggccacactggtgtgcctggccacaggcttcttccccgaccacgtggagctgagctggtgggtgaatgggaaggaggtgcacagtggggtctgcacagacccgcagccccctcaaggagcagcccgccctcaatgactccagatactgcctgagcagccgcctgagggtctcggccaccttctggcagaacccccgcaaccacttccgctgtcaagtccagttctacgggctctcggagaatgacgagtggacccaggatagggccaaacccgtcacccagatcgtcagcgccgaggcctggggtagagcagactgtggctttacctcggtgtcctaccagcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaggccaccctgtatgctgtgctggtcagcgcccttgtgttgatggccatggtcaagagaaaggatttc	175
TCRβ 恆定區-胺基酸(人類)	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKD	176
TCRβ 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	gaggatctgagaaatgtgactccacccaaggtctccttgtttgagccatcaaaagcagagattgcaaacaaacaaaaggctaccctcgtgtgcttggccaggggcttcttccctgaccacgtggagctgagctggtgggtgaatggcaaggaggtccacagtggggtcagcacggaccctcaggcctacaaggagagcaattatagctactgcctgagcagccgcctgagggtctctgctaccttctggcacaatcctcgcaaccacttccgctgccaagtgcagttccatgggctttcagaggaggacaagtggccagagggctcacccaaacctgtcacacagaacatcagtgcagaggcctggggccgagcagactgtgggattacctcagcatcctatca	177

表 5 TCR 恆定區的核苷酸及胺基酸序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
	acaaggggtcttgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaagccaccctgt atgctgtgcttgtcagtacactggtggtgatggctatggtcaaaagaaagaattca	
TCRβ 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSS RLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPK PVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	178
TCRγ 恆定區-胺基酸(人類)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFP DVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLT VPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITM DPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS	179
TCRγ 恆定區-胺基酸(鼠類)	XKRLDADISPKPTIFLPSVAETNLHKTGTYLCLLEKFFP DVIRVYWKEKDGNTILDSQEGDTLKTNDTYMKFSWL TVPERAMGKEHRCIVKHENNKGGADQEIFFPSIKKVA VSTKPTTCWQDKNDVLQLQFTITSAYYTYLLLLLKSVI YLAIISFSLLRRTSVCGNEKKS X = 任何天然胺基酸	180
TCRδ 恆定區-胺基酸(人類)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSK KITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHD NKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKP KAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAK LFFL	181
TCRδ 恆定區-胺基酸(鼠類)	XSQPPAKPSVFIMKNGTNVACLVKDFYPKEVTISLRSS KKIVEFDPAIVISPSGKYSAVKLGQYGDSNSVTCSVQH NSETVHSTDFEPYANSFNNEKLPEPENDTQISEPCYGPR VTVHTEKVNMMSLTVLGLRLLFAKTIAINFLLTVKLFF X =任何天然胺基酸	182

【0294】 在某些具體例中，可以修飾嵌合TCR的TCR恆定結構域以在嵌合TCR的兩個TCR恆定結構域之間提供額外的鍵。在一些具體例中，對應於野生型人類TCRα恆定結構域的位置48的殘基被突變成半胱胺酸，而對應於野生型人類TCRβ恆定結構域的位置57的殘基被突變成半胱胺酸，如表5中所示。這使得在TCRα和TCRβ恆定結構域之間形成二硫鍵聯，導致嵌合TCR的第一和第二多肽鏈之間形成二硫鍵。在一些具體例中，對應於野生型人類TCRα恆定結構域的位置85的殘基被突變成丙胺酸，而對應於野生型人類TCRβ恆定結構域的位置88的殘基被突變成甘胺酸，如表5中所示。這同樣導致在TCRα和TCRβ恆定區之間形成二硫鍵聯。

5.4.2. 可切割連接子

【0295】 在一些具體例中，本揭露嵌合TCR的兩條多肽鏈經由可切割肽連接子連接。在一些具體例中，嵌合TCR的兩條多肽鏈經由弗林蛋白酶-P2A肽連接子連接，其在兩條多肽鏈之間提供蛋白酶切割位點。兩條多肽鏈因此可以被轉錄和轉譯成融合蛋白，隨後被蛋白酶切割成不同的蛋白質次單位。在一些具體例中，所得到的兩個蛋白質次單位是透過二硫鍵共價結合，隨後與T細胞的內源性CD3次單位形成複合物。

【0296】 在一些具體例中，弗林蛋白酶-P2A肽連接子包含序列RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：183)。

【0297】 在一些具體例中，弗林蛋白酶-P2A肽連接子包含序列ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：184)。

5.5 神經胺糖酸苷酶

【0298】 在細胞表面醣蛋白或醣脂上，唾液酸是聚醣的末端糖，已顯示在腫瘤轉形和惡性腫瘤進展期間異常表現。由於唾液酸轉移酶/唾液酸酶的異常表現，在腫瘤組織中經常發生高唾液酸化。這可能導致癌症進展加速。唾液酸化促進免疫逃逸、增強腫瘤增生和轉移、幫助腫瘤血管生成，並有助於抵抗細胞凋亡和癌症治療。

【0299】 表現本揭露CAR的宿主細胞(例如T細胞、NK細胞)可以被工程改造成與CAR一起共表現細胞表面或分泌型神經胺糖酸苷酶(唾液酸酶)。經由異源跨膜而被錨定在細胞表面的細胞表面神經胺糖酸苷酶賦予宿主細胞醣編輯活性(glycoediting activity)。這增強了CAR-T細胞和免疫細胞(諸如先天NK細胞和單核球)的細胞毒性作用與抗腫瘤功效。共表現CAR和經工程改造之神經胺糖酸苷酶的宿主細胞描述於PCT公開案第WO2020/236964號中，其以全文引用的方式併入本文。

【0300】 神經胺糖酸苷酶可以與本文所述之CAR一起在宿主細胞中共表現。在特定具體例中描述了共表現神經胺糖酸苷酶和CAR的例示性宿主細胞。

【0301】 神經胺糖酸苷酶可以作為本文所述之融合蛋白的一個結構域而被納入。

【0302】 在某些具體例中，神經胺糖酸苷酶是EC 3.2.1.18或EC 3.2.1.129。

【0303】 在一些具體例中，神經胺糖酸苷酶是衍生自綠色小單孢菌(*Micromonospora viridifaciens*)。

【0304】 在一些態樣中，神經胺糖酸苷酶包含與以下序列具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的胺基酸序列：

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)。

【0305】 神經胺糖酸苷酶可以保留在經工程改造以表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞表面，或者可以由經工程改造以表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞分泌。被工程改造成表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞可以包括例如編碼神經胺糖酸苷酶的載體。

5.6 MicAbody

【0306】 本揭露提供了包含本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的MicAbody。MicAbody是包含抗體或抗原結合片段和經工程改造MHC第I類鏈相關(MIC)蛋白結構域的融合蛋白。MIC蛋白是NK細胞表面表現的人類NKG2D受體的天然配體，而MIC蛋白的α1-α2結構域為NKG2D受體提供了結合位點。透過將經工程改造的MIC蛋白結構域(例如經工程改造的α1-α2結構域)融合至靶向癌症的抗體或抗原結合片段，表現能夠結合經工程改造之MIC蛋白結構域的經工程改造NKG2D受體的T細胞被靶向到癌細胞。可以納入本揭露MicAbody中的經工程改造MIC蛋白結構域，以及能夠結合經工程改造MIC蛋白結構域的NKG2D受體、CAR和CAR T細胞(包含NKG2D受體)描述於美國公開案第2011/0183893號、第US2011/0311561號、第US 2015/0165065號和第US 2016/0304578號以及PCT公開案第WO 2016/090278號、第WO 2017/024131號、第WO 2017/222556號和第WO 2019/191243號，其內容以全文引用的方式併入本文。

【0307】 在一些具體例中，本揭露MicAbody包含與NKG2D配體的α1-α2結構域(例如，MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6或OMCP)至少80%相同或同源的α1-α2結構域。MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6和OMCP的例示性胺基酸序列分別如WO 2019/191243的SEQ ID NO：1-9所示，其序列以引用的方式併入本文。在其他具體例中，α1-α2結構域與NKG2D配體的天然(native)或天然(natural) α1-α2結構域為85%相同。在又其他具體例中，α1-α2結構域與天然NKG2D配體蛋白的天然或天然α1-α2結構域為90%相同並結合非天然NKG2D。

【0308】 在一些具體例中，本揭露的MicAbody包含與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-α2結構域至少80%相同或同源並結合NKG2D的α1-α2結構域。在一些具體例中，α1-α2結構域與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-

α2結構域為85%相同並結合NKG2D。在其他具體例中，α1-α2結構域與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-α2平台結構域為90%、95%、96%、97%、98%或99%相同並結合NKG2D。

【0309】 在一些具體例中，可以在NKG2D配體的α1-α2結構域中做出特定突變而創造出結合非天然NKG2D受體的非天然α1-α2結構域，其本身被工程改造成對天然NKG2D配體具有降低的親和力。例如，這可以透過例如遺傳工程來完成。經這樣修飾的非天然NKG2D受體可用於在免疫系統的NK細胞或T細胞表面上創造基於NKG2D的CAR，其可偏好結合至非天然α1-α2結構域組成的分子並受其活化。與傳統的CAR-T細胞和CAR-NK細胞相比，這些非天然NKG2D受體及其同源的非天然NKG2D配體的配對可以為治療癌症和病毒感染提供重要的安全性、有效性和製造優勢。具有基於NKG2D的CAR的CAR-T細胞和CAR-NK細胞的活化可以透過投與MicAbody來加以控制。如果發生不良事件，可以修改MicAbody的投藥方案，而不必部署誘導自殺機制來破壞輸注的CAR細胞。

【0310】 可以藉由將抗體或抗原結合片段經由連接子(例如APTSSSGGGGS (SEQ ID NO：185)、GGGS (SEQ ID NO：186)，或GGGGS (SEQ ID NO：159))附接至經工程改造的α1-α2結構域來生成MicAbody。例如，α1-α2結構域可以融合到IgG重鏈或輕鏈的C端，例如如WO 2019/191243中所述。

【0311】 在一些具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVLGNKTWDRETRDLTGWGTTLLMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDN

STRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMET DIGYRLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (SEQ ID NO：187) (MICA25.17)。

【0312】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAE DVLGNKTWDRETRDLTGWGTFLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDN STRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMET DRSGLLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (SEQ ID NO：215) (MICA25.18)。

【0313】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TTLYTWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO：188) (ULBP2.S1)。

【0314】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TLMRIWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO：189) (ULBP2.S2)。

【0315】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列

AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TKLYLWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO : 190) (ULBP2.S3)。

【0316】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHL EEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCE SEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGL TTDLIRRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (SEQ ID NO : 191) (ULBP3.S1)。

【0317】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHL EEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCE SEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGL TTYFYLRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (SEQ ID NO : 192) (ULBP3.S2)。

【0318】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA

EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATIL
WQTSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：193) (ULBP2.C)。

【0319】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列
EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK
LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA
EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATL
LWGWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：194) (ULBP2.R)。

【0320】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列
EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK
LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA
EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATM
FWSWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：195) (ULBP2.AA)。

【0321】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列
EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK
LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA
EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATL
MWQWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：196) (ULBP2.AB)。

【0322】 一個例示性經工程改造的NKG2D受體包含胺基酸序列
NSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQN
ASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIE

MQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO：197)，其中位置73處的酪胺酸被另一個胺基酸(例如丙胺酸)置換。

【0323】 一個例示性經工程改造的NKG2D受體包含胺基酸序列FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO：198)，其中位置75與122處的酪胺酸被另一個胺基酸(例如位置75處為丙胺酸而位置122處為苯丙胺酸)置換。

5.7 核酸，重組載體以及宿主細胞

【0324】 本揭露含括編碼抗醣化-LAMP1抗體的免疫球蛋白輕鏈和重鏈基因的核酸分子、包含此類核酸的載體，以及能夠產生本揭露抗醣化-LAMP1抗體的宿主細胞。在某些態樣中，核酸分子編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段，而宿主細胞能夠表現本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段(例如，如第5.1節和編號具體例1至526中所述)，以及含有其的融合蛋白(例如，如編號具體例533至557中所述)和嵌合抗原受體(例如，如第5.3節和編號具體例558至591中所述)與嵌合T細胞受體(例如，如第5.4節和編號具體例602至695中所述)。本揭露的例示性載體描述於編號具體例698至700中，而例示性宿主細胞描述於編號具體例701至707中。

【0325】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體可以藉由在宿主細胞中重組表現免疫球蛋白輕鏈和重鏈基因來製備。為了重組表現抗體，宿主細胞經一或多個攜帶編碼抗體的免疫球蛋白輕鏈和重鏈的DNA片段的重組表現載體轉染，使得輕鏈和重鏈在宿主細胞中表現，並且視情況分泌到培養宿主細胞的培養基中，可以從那個培養基中回收抗體。使用標準重組DNA方法獲得抗體重鏈和輕鏈基因，將這些基因併入重組表現載體中，並將載體引入宿主細胞，諸如描述於

Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Greene Publishing Associates, 1989)以及美國專利第4,816,397號中的那些。

【0326】 為了產生編碼這種抗醣化-LAMP1抗體的核酸，首先獲得編碼輕鏈和重鏈可變區的DNA片段。這些DNA可以藉由例如使用聚合酶鏈反應(PCR)來擴增並修飾編碼輕鏈和重鏈可變序列的生殖系DNA或cDNA來獲得。人類重鏈和輕鏈可變區基因的生殖系DNA序列是技藝中已知的(參見，例如「VBASE」人類生殖系序列資料庫；也參見Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242；Tomlinson *et al.*, 1992, J. Mol. Biol. 22T:116-198；以及Cox *et al.*, 1994, Eur. J. Immunol. 24:827-836；其各者的內容以引用的方式併入本文)。

【0327】 一旦獲得編碼抗醣化-LAMP1抗體相關V_H和V_L區段的DNA片段，這些DNA片段可以藉由標準重組DNA技術進一步操作而例如將可變區基因轉化成全長抗體鏈基因、轉化成Fab片段基因或scFv基因。在這些操作中，編碼V_H或V_L的DNA片段可操作地連接到另一個編碼另一種蛋白質的DNA片段，諸如抗體恆定區或撓性連接子。如本文所用，術語「可操作地連接」意欲表示兩個DNA片段連接在一起而使得由兩個DNA片段編碼的胺基酸序列保持在讀框內。

【0328】 藉由將編碼V_H的經分離DNA可操作地連接至另一個編碼重鏈恆定區(CH_1、CH_2、CH_3和視情況選用的CH_4)的DNA分子，可將編碼V_H區的經分離DNA轉換成一個全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因的序列是技藝中已知的(參見，例如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest,

Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)，且含括這些區域的DNA片段可以透過標準PCR擴增獲得。重鏈恆定區可以是IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但在某些具體例中是IgG_1或IgG_4恆定區。關於Fab片段重鏈基因，編碼V_H的DNA可以可操作地連接至僅編碼重鏈CH1恆定區的另一個DNA分子。

【0329】 藉由將V_L的經分離DNA可操作地連接至另一個編碼輕鏈恆定區CL的DNA分子上，可以將編碼V_L區的經分離DNA轉換成一個全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因的序列是技藝中已知的(參見，例如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)，且含括這些區域的DNA片段可以藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可以是κ或λ恆定區，但在某些具體例中是κ恆定區。

【0330】 為了創造出scFv基因，可以將編碼V_H和V_L的DNA片段可操作地連接到另一個編碼撓性連接子的片段(例如編碼胺基酸序列$(Gly_4\text{~}Ser)_3$)，使得V_H和V_L序列可以表現為連續的單鏈蛋白，其中V_H和V_L區由撓性連接子連接(參見，例如Bird *et al.*, 1988, Science 242:423-426；Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；McCafferty *et al.*, 1990, Nature 348:552-554)。

【0331】 為了表現本揭露抗醣化-LAMP1抗體，將如上所述獲得的編碼部分或全長輕鏈和重鏈的DNA插入表現載體中，使得基因可操作地連接至轉錄和轉譯控制序列。在本文中，術語「可操作地連接」意指抗體基因連接到載體中，使得載體內的轉錄和轉譯控制序列發揮其調節抗體基因轉錄和轉譯的預期功能。挑選能與所使用的表現宿主細胞相容的表現載體和表現控制序列。可以將抗體輕鏈基因和抗體重鏈基因插入不同的載體中，或者更典型地，將兩種基因插入相同的表現載體中。

【0332】 藉由標準方法將抗體基因插入表現載體中(例如，連接抗體基因片段和載體上的互補限制位點，或者如果不存在限制位點，則進行鈍端連接)。在插入抗醣化-LAMP1抗體相關輕鏈或重鏈序列之前，表現載體已經可以攜帶抗體恆定區序列。例如，將抗醣化-LAMP1單株抗體相關的V_H和V_L序列轉換成全長抗體基因的一種方法是將它們分別插入已經編碼重鏈恆定區和輕鏈恆定區的表現載體中，使得V_H區段可操作地連接至載體內的CH區段，而V_L區段可操作地連接至載體內的CL區段。另外或或者，重組表現載體可以編碼促進抗體鏈從宿主細胞分泌的訊息肽。可以將抗體鏈基因選殖到載體中，以使訊息肽與抗體鏈基因的胺基端框內連接。訊息肽可以是免疫球蛋白訊息肽或異源訊息肽(即，來自非免疫球蛋白的訊息肽)。

【0333】 除了抗體鏈基因之外，本揭露重組表現載體攜帶調節序列，其控制抗體鏈基因在宿主細胞中的表現。術語「調節序列」旨在納入控制抗體鏈基因的轉錄或轉譯的啟動子、增強子和其他表現控制元件(例如，多腺苷酸化訊息)。此類調節序列描述於，例如Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif., 1990中。那些習於技藝者將理解表現載體的設計，包括挑選調節序列可能取決於諸如要轉形的宿主細胞的選擇、所需蛋白質的表現程度等因素。用於哺乳動物宿主細胞表現的合適調節序列包括在哺乳動物細胞中指導高量蛋白質表現的病毒元件，諸如衍生自巨細胞病毒(CMV)的啟動子及/或增強子(諸如CMV啟動子/增強子)、猿猴病毒40(SV40) (諸如SV40啟動子/增強子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))和多瘤。有關病毒調節元件及其序列的進一步描述，參見例如Stinski的美國專利第5,168,062號、Bell等人的美國專利第4,510,245號，以及Schaffner等人的美國專利第4,968,615號。

【0334】 除了抗體鏈基因和調節序列之外，本揭露的重組表現載體可以攜帶額外的序列，諸如調節載體在宿主細胞中複製的序列(例如，複製源點)和可篩選標記基因。可篩選標記基因有助於挑出已引入載體的宿主細胞(參見，例如Axel等人的全部美國專利第4,399,216號、第4,634,665號以及第5,179,017號)。例如，通常可篩選標記基因賦予已引入載體的宿主細胞對藥物(諸如G418、潮黴素或甲胺喋呤)的抗性。合適的可篩選標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於具有甲胺喋呤篩選/擴增的DHFR$^-$宿主細胞)和neo基因(用於G418篩選)。有關於輕鏈和重鏈的表現，藉由標準技術將編碼重鏈和輕鏈的表現載體轉染到宿主細胞中。術語「轉染」的各種形式旨在含括多種通常用於將外源DNA引入原核或真核宿主細胞的技術，例如電穿孔、脂轉染、磷酸鈣沉澱、DEAE-葡聚醣轉染與類似技術。

【0335】 可以在原核或真核宿主細胞中表現本揭露的抗體。在某些具體例中，抗體的表現是在真核細胞中進行的，例如哺乳動物宿主細胞，其具有適當折疊和免疫活性抗體的最佳分泌。用於表現本揭露重組抗體的例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞) (包括DHFR$^-$ CHO細胞，描述於Urlaub and Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220，與DHFR可篩選標記一起使用，例如如Kaufman and Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601-621中所述)、NSO骨髓瘤細胞、COS細胞和SP2細胞。當將編碼抗體基因的重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞時，藉由將宿主細胞培養一段足夠長的時間以允許抗體在宿主細胞中表現或抗體分泌到宿主細胞生長之培養基中來產生抗體。可以使用標準蛋白質純化方法從培養基中回收抗體。宿主細胞也可用於生產完整抗體的一部分，諸如Fab片段或scFv分子。可以理解，上述程序的變化也在本揭露的範圍內。例如，可能需要用編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體的輕鏈或重鏈(但不是兩者)的DNA轉染宿主細胞。

【0336】 有關於本揭露CAR的表現，例如如第5.3節和編號具體例558至591中所述，偏好宿主細胞是T細胞，較佳為人類T細胞。在一些具體例中，當宿主細胞與腫瘤細胞上的LAMP1交聯時，宿主細胞展現出抗腫瘤免疫。用於產生本揭露T細胞的詳細方法描述於第5.7.1節中。

【0337】 有關於本揭露嵌合TCR的表現，例如如第5.4節和編號具體例602至695中所述，偏好宿主細胞是T細胞，較佳為人類T細胞。在一些具體例中，當宿主細胞與腫瘤細胞上的醣化-LAMP1交聯時，宿主細胞展現出抗腫瘤免疫。用於產生本揭露T細胞的詳細方法描述於第5.7.1節中。

【0338】 重組DNA技術也可用來移除部分或所有編碼輕鏈和重鏈中一者或兩者的DNA，其對於結合至醣化LAMP1並非必需的。從這種截短的DNA分子表現的分子也含括在本揭露抗體中。

【0339】 有關於本揭露抗醣化-LAMP1抗體的重組表現，宿主細胞可以用本揭露的兩種表現載體共轉染，第一載體編碼重鏈衍生的多肽，而第二載體編碼輕鏈衍生的多肽。這兩個載體可含有相同的可篩選標記，或者它們可以各自包含一個不同的可篩選標記。或者，可以使用編碼重鏈和輕鏈多肽的單一載體。

【0340】 一旦核酸編碼抗醣化-LAMP1抗體的一或多個部分，可以將更多改變或突變引入編碼序列中，例如以產生編碼具有不同CDR序列的抗體、對Fc受體親和力降低的抗體或不同亞類的抗體的核酸。

【0341】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體也可以藉由化學合成(例如藉由Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, III.中所述方法)產生。變體抗體也可以使用無細胞平台來生成(參見，例如Chu *et al.*, Biochemia No. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)與Murray *et al.*, 2013, Current Opinion in Chemical Biology, 17:420-426)。

【0342】 一旦藉由重組表現產生了本揭露抗醣化-LAMP1抗體，其可以藉由技藝中已知用於純化免疫球蛋白分子的任何方法進行純化，例如藉由層析(例如離子交換、親和力和分級管柱層析)、離心、差異溶解度或任何其他用於純化蛋白質的標準技術。此外，本揭露抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段可以融合至本文所述或技藝中已知會促進純化的異源多肽序列。

【0343】 一旦分離，如果需要的話，可以進一步純化抗醣化-LAMP1抗體，例如藉由高效液相層析(參見例如Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Work and Burdon, eds., Elsevier, 1980)，或藉由在Superdex™ 75管柱(Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden)上的凝膠過濾層析。

5.7.1. CAR以及嵌合TCR在T細胞中的重組生產

【0344】 在一些具體例中，使用逆轉錄病毒或慢病毒載體將編碼本揭露抗醣化-LAMP1 CAR或嵌合TCR的核酸遞送到細胞中。表現CAR或嵌合TCR的逆轉錄病毒和慢病毒載體可以被遞送到不同類型的真核細胞以及組織和整個生物體中，使用經轉導細胞作為載體或無細胞局部或全身性遞送被囊封的、結合的或裸露的載體。所使用的方法可以用於需要或足以穩定表現的任何目的。

【0345】 在其他具體例中，CAR或嵌合TCR序列使用活體外轉錄的mRNA被遞送到細胞中。活體外轉錄的mRNA CAR或嵌合TCR可被遞送到不同類型的真核細胞以及組織和整個生物體中，使用經轉導細胞作為載體或無細胞局部或全身性遞送被囊封的、結合的或裸露的mRNA。所使用的方法可以用於需要或足以暫時表現的任何目的。

【0346】 在另一個具體例中，所需的CAR或嵌合TCR可以透過轉位子在細胞中表現。

【0347】 本揭露RNA轉染方法的一個優點是RNA轉染基本上是暫時的並且無載體：可以將RNA轉基因遞送至淋巴細胞並在短暫的活體外細胞活化後於其中表現，作為最小表現匣而不需要任何額外的病毒序列。在這些條件下，不太可能將轉基因併入到宿主細胞基因體中。由於RNA的轉染效率及其均勻修飾整個淋巴細胞群的能力，因此不需要選殖細胞。

【0348】 利用活體外轉錄的RNA (IVT-RNA)對T細胞進行遺傳修飾採用了兩種不同的策略，這兩種策略都已在不同動物模型中相繼進行過測試。藉由脂轉染或電穿孔用活體外轉錄的RNA來轉染細胞。較佳地，希望使用各種修飾來穩定IVT-RNA，以實現延長表現被轉移的IVT-RNA。

【0349】 一些IVT載體在文獻中是已知的，它們以標準化的方式用作活體外轉錄的模板，並且已經按照產生穩定的RNA轉錄本的方式進行了遺傳修飾。目前技藝中使用的方案是基於具有以下結構的質體載體：能夠進行RNA轉錄的5' RNA聚合酶啟動子，然後是感興趣的基因(其3'及/或5'側接未轉譯區(UTR))，以及一個含有50-70 A核苷酸的3'多腺苷酸匣。在活體外轉錄之前，環狀質體透過第II型限制酶在多腺苷酸匣下游被線性化(辨識序列對應於切割位點)。因此，多腺苷酸匣對應於轉錄本中較後面的聚(A)序列。作為這個過程的結果，一些核苷酸在線性化後保留為酶切割位點的一部分，並在3'端延伸或掩蔽聚(A)序列。目前尚不清楚這種非生理性突臂(overhang)是否會影響這種構築體在細胞內產生的蛋白質數量。

【0350】 與更為傳統的質體或病毒方法相比，RNA有幾個優點。RNA來源的基因表現並不需要轉錄，並且在轉染後會迅速產生蛋白質產物。此外，由於RNA只能進入細胞質而不是細胞核，因此典型的轉染方法會導致極高的轉染率。此外，基於質體的方法需要驅動感興趣基因表現的啟動子在進行研究的細胞中具有活性。

【0351】 在另一個態樣中，可以藉由電穿孔將RNA構築體遞送到細胞中。如US 2004/0014645、US 2005/0052630A1、US 2005/0070841A1、US 2004/0059285A1、US 2004/0092907A1中教示，參見例如將核酸構築體電穿孔進入哺乳動物細胞的製劑和方法。包括對任何已知細胞類型進行電穿孔所需的電場強度在內的各種參數在相關研究文獻以及該領域的眾多專利和申請案中通常是已知的。參見例如美國專利第6,678,556號、美國專利第7,171,264號，以及美國專利第7,173,116號。用於電穿孔治療應用的設備是可商購的，例如MedPulser™ DNA Electroporation Therapy System (Inovio/Genetronics, San Diego, Calif.)，並且描述於諸如美國專利第6,567,694號；美國專利第6,516,223號；美國專利第5,993,434號；美國專利第6,181,964號；美國專利第6,241,701號，以及美國專利第6,233,482號的專利中；電穿孔也可用於活體外轉染細胞，如例如US20070128708A1中所述。電穿孔也可用於在活體外將核酸遞送到細胞中。因此，採用那些習於技藝者已知的許多可用裝置和電穿孔系統中的任何一者，將包括表現構築體的核酸經電穿孔媒介投與到細胞中為將感興趣的RNA遞送至目標細胞提供了一種令人興奮的新方法。

5.7.1.1 T細胞的來源

【0352】 在擴增和遺傳修飾之前，從個體獲得T細胞來源。術語「個體」意欲包括其中可以引發免疫反應的活生物體(例如，哺乳動物)。個體的實例包括人類、狗、貓、小鼠、大鼠及其轉基因物種。較佳地，個體是人類。

【0353】 T細胞可以從多種來源獲得，包括周邊血液單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、感染部位的組織、腹水、胸腔積液、脾臟組織和腫瘤。在本揭露的某些具體例中，可以使用本技藝中可用的任何數量的T細胞株。在本揭露的某些具體例中，T細胞可以使用那些習於技藝者已知的任何數量的技術(諸如Ficoll™)分離，從個體收集而來的單位血液中獲得。在一個

較佳具體例中，來自個體循環血液的細胞是藉由血球分離術獲得。血球分離術產物通常含有淋巴細胞，包括T細胞、單核球、顆粒球、B細胞、其他有核白血球、紅血球和血小板。在一個具體例中，可洗滌藉由血球分離術收集而來的細胞以去除血漿部分並將細胞置於適當的緩衝液或培養基中以用於後續處理步驟。在本揭露的一個具體例中，細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。在一個替代具體例中，洗滌溶液缺乏鈣並且可能缺乏鎂或可能缺乏許多(如果不是全部的話)二價陽離子。同樣，令人驚訝的是，在沒有鈣的情況下，初始活化步驟會導致活化放大。正如那些習於技藝者員將容易理解的，洗滌步驟可以透過那些習於技藝者已知的方法來完成，諸如根據製造商的說明書藉由使用半自動「流通」離心(例如，Cobe 2991細胞處理器，Baxter CytoMate或Haemonetics Cell Saver 5)。洗滌後，可將細胞重新懸浮於多種生物相容性緩衝液中，諸如例如不含Ca、不含Mg的PBS、PlasmaLyte A或其他有或沒有緩衝劑的鹽水溶液。或者，可以去除血球分離術樣品中不需要的成分，並將細胞直接重新懸浮於培養基中。

【0354】 在另一個具體例中，藉由溶解紅血球並消耗單核球(例如藉由透過PERCOLL™梯度離心或藉由逆流離心淘析)，從周邊血液淋巴細胞中分離T細胞。可以藉由正或負篩選技術進一步分離特定的T細胞亞群，例如$CD3^+$、CD28'、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和$CD45RO^+$ T細胞。例如，在一個具體例中，藉由與抗CD3/抗CD28 (即3 x 28)結合的珠粒(諸如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T)一起培育一段足夠進行正篩選所需T細胞的時間來分離T細胞。在一個具體例中，該段時間為約30分鐘。在又一個具體例中，該段時間範圍為30分鐘到36小時或更長，以及其間的所有整數值。在又一個具體例中，該段時間是至少1、2、3、4、5或6小時。在又另一個較佳具體例中，該段時間為10至24小時。在一個較佳具體例中，該段培育時間為24小時。為了從白血病患者中分

離T細胞，使用更長的培育時間(諸如24小時)可以提高細胞產量。在與其他細胞類型相比T細胞較少的任何情況下，可以使用更長的培育時間來分離T細胞，諸如從腫瘤組織或免疫功能低下的個體中分離腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。此外，使用更長的培育時間可以提高捕獲CD8+ T細胞的效率。因此，單單透過縮短或延長允許T細胞與CD3/CD28珠粒結合的時間及/或透過增加或降低珠粒與T細胞的比率(如本文進一步描述)，T細胞亞群可以優先在培養開始或過程期間的其他時間點進行篩選或反向篩選。此外，藉由增加或減少珠粒或其他表面上的抗CD3及/或抗CD28抗體的比率，可以在培養開始時或在其他所需時間點優先篩選或反向篩選T細胞亞群。習於技藝者將認知到，在本揭露的上下文中也可以使用多輪篩選。在某些具體例中，可能需要執行篩選程序並在活化和擴增過程中使用「未篩選」的細胞。「未篩選」的細胞也可以進行更多輪篩選。

【0355】 透過負篩選來富集T細胞群可以用針對負篩選細胞特有的表面標記的抗體組合來完成。一種方法是經由負磁性免疫黏附或流式細胞術進行細胞分選及/或篩選，其使用針對存在於經負篩選細胞上的細胞表面標記的單株抗體混合物。例如，為了透過負篩選來富集$CD4^+$細胞，單株抗體混合物通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗體。在某些具體例中，可能需要富集或正篩選通常表現$CD4^+$、$CD25^+$、$CD62L^{hi}$、$GITR^+$和$FoxP3^+$的調節T細胞。或者，在某些具體例中，T調節細胞經抗C25結合的珠粒或其他類似的篩選方法耗盡。

【0356】 為了藉由正或負篩選來分離所需的細胞群，可以改變細胞和表面(例如顆粒，諸如珠粒)的濃度。在某些具體例中，可能需要顯著減小珠粒和細胞混合在一起的體積(即，增加細胞濃度)，以確保細胞和珠粒有最大接觸。例如，在一個具體例中，使用20億個細胞/ml的濃度。在一個具體例中，使用10億個細胞/ml的濃度。在進一步的具體例中，使用大於100百萬個細胞/ml。在進

一步的具體例中，使用10、15、20、25、30、35、40、45或50百萬個細胞/ml的細胞濃度。在又其他的具體例中，使用75、80、85、90、95或100百萬個細胞/ml的細胞濃度。在進一步的具體例中，可以使用125或150百萬個細胞/ml的濃度。使用高濃度可提高細胞產量、細胞活化和細胞擴增。此外，使用高濃度細胞可以更有效地捕獲可能微弱地表現感興趣目標抗原的細胞(諸如CD28陰性T細胞)，或來自存在許多腫瘤細胞的樣品(即白血病血液、腫瘤組織等)。這樣的細胞群可能具有治療價值並且將是希望要獲得的。例如，使用高濃度細胞可以更有效地篩選通常具有較弱CD28表現的$CD8^+$ T細胞。

【0357】 在一個相關具體例中，可能希望使用較低的細胞濃度。藉由顯著稀釋T細胞和表面(例如顆粒，諸如珠粒)的混合物，可以最大限度地減少顆粒和細胞之間的交互作用。這個篩選了表現大量所需抗原的細胞以結合到顆粒上。例如，$CD4^+$ T細胞表現更高量的CD28，並且以稀釋濃度比$CD8^+$ T細胞更為有效地捕獲。在一個具體例中，所使用的細胞濃度為5×10^6/ml。在其他具體例中，所使用的濃度可以是約1×10^5/ml到1×10^6/ml，以及介於其間的任何整數值。

【0358】 在其他具體例中，細胞可以在旋轉器上以不同的速度在2-10℃或在室溫下培育不同的時間長度。

【0359】 用於刺激的T細胞也可以在洗滌步驟後冷凍。不希望受理論囿限的情況下，冷凍和隨後的解凍步驟藉由去除細胞群中的顆粒球和在一定程度上去除單核球而提供更均勻的產品。在去除血漿和血小板的洗滌步驟之後，可以將細胞懸浮在冷凍溶液中。雖然許多冷凍溶液和參數在技藝中是已知的並且在這種情況下有用，但一種方法涉及使用含有20% DMSO和8%人類血清白蛋白的PBS，或含有10%葡聚糖40和5%右旋糖、20%人類血清白蛋白和7.5% DMSO，或31.25% Plasmalyte-A、31.25%葡萄糖5%、0.45% NaCl、10%葡聚糖

40和5%葡萄糖、20%人類血清白蛋白和7.5% DMSO的培養基或其他合適的細胞冷凍培養基(含有例如Hespan和PlasmaLyte A)，然後將細胞以每分鐘1℃的速率冷凍至-80℃並儲存在液氮儲存罐的氣相中。可以使用受控冷凍的其他方法以及立即在-20℃或在液氮中的不受控冷凍。

【0360】 在某些具體例中，如本文所述將冷凍保存的細胞解凍和洗滌，並在使用本揭露的方法活化之前在室溫下靜置一小時。

【0361】 在本揭露上下文中還考慮了在可能需要如本文所述擴增細胞之前的一段時間來自個體的血液樣品或血球分離術產品的集合。因此，可以在任何必要的時間點收集要擴增的細胞來源，並分離和冷凍所需的細胞(諸如T細胞)供之後用於T細胞治療，用於任何數量之將會受益於T細胞治療的疾病或病症(諸如本文所述的那些)。在一個具體例中，血液樣品或血球分離術取自大體上健康的個體。在某些具體例中，血液樣品或血球分離術取自有患病風險但尚未患病的大體上健康的個體，並且感興趣的細胞被分離和冷凍以備後用。在某些具體例中，T細胞可以擴增、冷凍並在稍後使用。在某些具體例中，在如本文之特定疾病診斷後不久但在任何治療之前從患者收集樣品。在進一步的具體例中，在任何數量的相關治療方式之前從個體的血液樣品或血球分離術分離細胞，包括但不限於用諸如那他珠單抗(natalizumab)、依法珠單抗(efalizumab)、抗病毒劑、化學療法、放射線、免疫抑制劑(諸如環孢菌素、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴酚酸酯和FK506)，抗體或其他免疫清除劑(諸如CAMPATH、抗CD3抗體、環磷醯胺、氟達拉濱、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228和輻射)的藥劑治療。這些藥物抑制鈣依賴性磷酸酶鈣調磷酸酶(環孢菌素和FK506)或抑制對生長因子誘導的訊息至為重要的p70S6激酶(雷帕黴素)。(Liu *et al.*, Cell 66:807-815, 1991；Henderson *et al.*, Immun. 73:316-321, 1991；Bierer *et al.*, Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993)。在又一個具體例中，為患者分

離細胞並冷凍以供隨後與骨髓或幹細胞移植或使用諸如氟達拉濱、外部-束放射治療(XRT)、環磷醯胺之化學治療的T細胞消融療法(例如之前、同時或之後)組合使用。

【0362】 在本揭露的又一個具體例中，T細胞是在治療後直接從患者獲得的。在這方面，已經觀察到在某些癌症治療後，特別是使用損害免疫系統的藥物治療後，通常在患者因為治療而恢復期間的治療後不久，獲得的T細胞的品質可能是最佳的或其離體擴展的能力獲得改善。同樣，在使用本文所述之方法進行離體操作後，這些細胞可能處於增強植入和活體內擴增的較佳狀態。因此，在本揭露的上下文中預期在這個恢復階段期間收集血液細胞，包括T細胞、樹突狀細胞或造血譜系的其他細胞。此外，在某些具體例中，動員(例如，用GM-CSF動員)和調理方案可用於在個體體內產生有利於特定細胞類型的再增殖、再循環、再生及/或擴增的條件，尤其是在治療後的一段明確時間窗口期間。例示性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突狀細胞和免疫系統的其他細胞。

5.7.1.2 T細胞的活化和擴增

【0363】 通常使用如例如美國專利第6,352,694號；第6,534,055號；第6,905,680號；第6,692,964號；第5,858,358號；第6,887,466號；第6,905,681號；第7,144,575號；第7,067,318號；第7,172,869號；第7,232,566號；第7,175,843號；第5,883,223號；第6,905,874號；第6,797,514號；第6,867,041號；以及美國專利申請公開案第20060121005號中所述方法來活化並擴增T細胞。

【0364】 一般來說，本揭露的T細胞是藉由與附接有刺激CD3/TCR複合物相關訊息的藥劑和刺激T細胞表面上的共刺激分子的配體的表面接觸而被擴增。具體而言，可以如本文所述刺激T細胞群，諸如藉由與抗CD3抗體或其抗原結合片段，或固定在表面上的抗CD2抗體接觸，或藉由與結合有鈣離子載體的蛋白激酶C活化劑(例如苔蘚蟲素)接觸。為了在T細胞表面上共刺激輔助分

子，使用結合輔助分子的配體。例如，可以在適合刺激T細胞增生的條件下使T細胞群與抗CD3抗體和抗CD28抗體接觸。為了刺激$CD4^+$ T細胞或$CD8^+$ T細胞的增生，抗CD3抗體和抗CD28抗體。抗CD28抗體的實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besancon, France)，可如同技藝中普遍熟知的其他方法來使用(Berg *et al.*, Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998；Haanen *et al.*, J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999；Garland *et al.*, J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

【0365】 在某些具體例中，T細胞的一級刺激訊息和共刺激訊息可以由不同的程序提供。例如，提供每個訊息的藥劑可能呈溶液或偶聯至表面。當偶聯至表面時，藥劑可偶聯至相同表面(即呈「順式」形式)或偶聯至不同的表面(即呈「反式」形式)。或者，一個藥劑可以偶聯至表面，而另一個藥劑呈溶液。在一個具體例中，提供共刺激訊息的藥劑結合至細胞表面，而提供一級活化訊息的藥劑呈溶液或偶聯至表面。在某些具體例中，兩種藥劑都可以呈溶液。在另一個具體例中，藥劑可能呈可溶形式，然後交聯至表面(諸如表現Fc受體或抗體或將結合至藥劑的其他結合劑的細胞)。在這個方面，參見例如美國專利申請公開案第20040101519號和第20060034810號，其中人工抗原呈遞細胞(APC)經考慮用於在本揭露中活化和擴增T細胞。

【0366】 在一個具體例中，將兩種藥劑固定在珠粒上，不論是固定在同一珠粒上(即「順式」)，或者固定在不同珠粒上(即「反式」)。例如，提供一級活化訊息的藥劑是抗CD3抗體或其抗原結合片段，而提供共刺激訊息的藥劑是抗CD28抗體或其抗原結合片段；而且兩種藥劑以相同的分子數量共同固定在相同的珠粒上。在一個具體例中，各抗體用1：1比率結合至珠粒用於$CD4^+$ T細胞擴增和T細胞生長。在本揭露的某些態樣中，抗CD3：CD28抗體用某個比率結合至珠粒，使得與用1：1比率觀察到的擴增相比，觀察到T細胞擴增增加。在一個特定具體例中，與使用1：1比率觀察到的擴增相比，觀察到增加約1倍至

約3倍。在一個具體例中，CD3：CD28抗體結合至珠粒的比率範圍為100：1至1：100以及其間的所有整數值。在本揭露的一個態樣中，與抗CD3抗體相比，更多抗CD28抗體結合至顆粒，即CD3：CD28比率小於一。在本揭露的某些具體例中，抗CD28抗體與抗CD3抗體結合至珠粒的比率大於2：1。在一個特定具體例中，抗體CD3：CD28用1：100比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：75比率結合至珠粒。在進一步的具體例中，抗體CD3：CD28用1：50比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：30比率結合至珠粒。在一個較佳具體例中，抗體CD3：CD28用1：10比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：3比率結合至珠粒。在另又一個具體例中，抗體CD3：CD28用3：1比率結合至珠粒。

【0367】 顆粒與細胞的比率1：500至500：1及其間的任何整數值都可用於刺激T細胞或其他目標細胞。正如那些在技藝中具有通常技藝者可以容易地理解到的，顆粒與細胞的比率可能取決於相對於目標細胞的顆粒大小。例如，小尺寸珠粒只能結合少數細胞，而較大的珠粒可以結合很多細胞。在某些具體例中，細胞與顆粒的比率範圍為1：100至100：1以及其間的任何整數值，並且在更多具體例中，比率包含1：9至9：1以及其間的任何整數值，可用來刺激T細胞。導致T細胞刺激的抗CD3和抗CD28偶聯顆粒與T細胞的比率可以如上所述改變，但是某些較佳值包括1：100、1：50、1：40、1：30、1：20、1：10、1：9、1：8、1：7、1：6、1：5、1：4、1：3、1：2、1：1、2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1和15：1，其中一個較佳比率是每個T細胞至少1：1的顆粒。在一個具體例中，使用1：1或更小的顆粒與細胞的比率。在一個特定具體例中，較佳的顆粒：細胞比率為1：5。在進一步的具體例中，顆粒與細胞的比例可以根據刺激的天數而改變。例如，在一個具體例中，首日顆粒與細胞的比率為1：1至10：1，之後每天或每隔一天將額外

的顆粒添加到細胞中持續至多10天，最終比例為1：1至1：10 (基於添加當天的細胞計數)。在一個特定具體例中，在刺激的第一天顆粒與細胞的比率為1：1，在刺激的第三天和第五天調整至1：5。在另一個具體例中，每天或每隔一天添加顆粒，在刺激的第一天最終比率為1：1，而在刺激的第三天和第五天為1：5。在另一個具體例中，在刺激的第一天顆粒與細胞的比率為2：1，而在刺激的第三天和第五天調整成1：10。在另一個具體例中，在刺激的第一天每天或每隔一天添加顆粒至最終比率為1：1，並且在刺激的第三天和第五天為1：10。習於技藝者將理解，各種其他比率可適用於本揭露。特別是，比率將根據顆粒大小和細胞大小與類型而改變。

【0368】 在本揭露的更多具體例中，將細胞(諸如T細胞)與包覆藥劑的珠粒合併，隨後將珠粒和細胞分離，然後培養細胞。在另一個具體例中，於培養之前，不分離經藥劑包覆的珠粒和細胞，而是一起培養。在又一個具體例中，首先藉由施加諸如磁力的力來濃縮珠粒和細胞，導致細胞表面標記的接合增加，從而誘導細胞刺激。

【0369】 例如，細胞表面蛋白可以藉由使附接有抗CD3和抗CD28的順磁性珠粒(3×28珠粒)接觸T細胞來進行接合。在一個具體例中，將細胞(例如，10^4至10^9個T細胞)和珠粒(例如，比率為1：1的DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T順磁性珠粒)於緩衝液中合併，較佳在PBS (不含二價陽離子，諸如鈣和鎂)中。同樣，那些在技藝中具有通常技術者可以容易地理解到可以使用任何細胞濃度。例如，目標細胞在樣品中可能非常少，並且僅佔樣品的0.01%，或者整個樣品(即100%)可能包含感興趣的目標細胞。因此，任何細胞數量都在本揭露的範圍內。在某些具體例中，可能需要顯著減小顆粒和細胞混合在一起的體積(即增加細胞濃度)，以確保細胞和顆粒的最大接觸。例如，在一個具體例中，使用約20億個細胞/ml的濃度。在另一個具體例中，使用大於100百萬個細胞/ml。在

又一個具體例中，使用10、15、20、25、30、35、40、45或50百萬個細胞/ml的細胞濃度。在又另一個具體例中，使用75、80、85、90、95或100百萬個細胞/ml的細胞濃度。在更多具體例中，可以使用125或150百萬個細胞/ml的濃度。使用高濃度可提高細胞產量、細胞活化和細胞擴增。此外，使用高濃度細胞可以更有效地捕獲可能微弱地表現感興趣目標抗原的細胞(諸如CD28陰性T細胞)。這樣的細胞群可能具有治療價值並且在某些具體例中將是希望要獲得的。例如，使用高濃度細胞可以更有效地篩選通常具有較弱CD28表現的CD8+ T細胞。

【0370】 在本揭露的一個具體例中，混合物可以培養數小時(約3小時)至約14天或其間的任何小時整數值。在另一個具體例中，混合物可以培養21天。在本揭露的一個具體例中，珠粒和T細胞一起培養約八天。在另一個具體例中，珠粒和T細胞一起培養2-3天。也可能需要幾個刺激週期，使得T細胞的培養時間可以是60天或更長。適合T細胞培養的條件包括可能含有增生和活力所必需的因子(包括血清(例如胎牛或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGFβ和TNF-α或習於技藝者熟知用於細胞生長的任何其他添加物)的培養基(例如最低必須培養基或RPMI培養基1640，或X-vivo 15 (Lonza))。其他用於細胞生長的添加物包括但不限於表面活性劑、血漿酸鹽和還原劑(諸如N-乙醯半胱胺酸和2-巰基乙醇)。培養基可包括RPMI 1640、AIM-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo 15和X-Vivo 20、優化劑，加上添加胺基酸、丙酮酸鈉和維生素，不論是無血清或補充適量血清(或血漿)或一組確定的激素，及/或足以使T細胞生長和擴增的細胞介素。抗生素(例如青黴素和鏈黴素)僅被納入實驗培養物中，而不是要被輸注到個體體內的細胞培養物中。將目標細胞維持在支持生長所必需的條件下，例如適當的溫度(例如，37°C)和氛圍(例如，空氣加5% CO_2)。

【0371】 已經暴露於不同刺激時間的T細胞可能展現出不同的特徵。例如，典型的血液或經去除血球的周邊血液單核細胞產物具有比細胞毒性或抑制T細胞群(T_C，$CD8^+$)更多的輔助T細胞群(T_H，$CD4^+$)。藉由刺激CD3和CD28受體進行的T細胞離體擴增產生了T細胞群，該群在約第8-9天之前主要由T_H細胞組成，而在約第8-9天之後，T細胞群包含越來越多的T_C細胞群。因此，根據治療目的，對個體輸注主要包含T_H細胞的T細胞群可能是有利的。同樣地，如果已分離出T_C細胞的抗原特異性亞群，則在更大程度上擴展該亞群可能是有益的。

【0372】 此外，除了CD4和CD8標記外，其他表型標記也有顯著差異，但在很大程度上，在細胞擴增過程期間可重現。因此，這種可再現性能夠為特定目的訂製經活化的T細胞產品。

5.8 組成物

【0373】 本揭露的抗醣化-LAMP1抗體、融合蛋白及/或抗醣化-LAMP1 ADC可能呈包含抗醣化-LAMP1抗體、融合蛋白及/或ADC和一或多種載劑，賦形劑及/或稀釋劑的組成物形式。可以將組成物調配成用於特定用途，諸如用於獸醫用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如乾燥粉末，液體調配物等)與所使用的賦形劑，稀釋劑及/或載劑將取決於抗體、融合蛋白及/或ADC的預期用途，和治療用途、投藥模式。

【0374】 關於治療用途，組成物可能作為包括醫藥上可接受載劑的無菌醫藥組成物的一部分來提供。這個組成物可以呈任何合適的形式(取決於將其投與給患者的期望方法)。醫藥組成物可以透過各種途徑(諸如經口、穿皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、鞘內，局部或局部性)被投與給患者。在任何給定情況下，最合適的投藥途徑將取決於特定抗體及/或ADC、個體，和疾

病的性質與嚴重程度以及個體的身體狀況。通常，醫藥組成物將靜脈內或皮下投與。

【0375】 醫藥組成物可以方便地以單位劑型存在，每劑含有預定量的本揭露抗醣化-LAMP1抗體及/或抗醣化-LAMP1抗體ADC。單位劑量中所包括抗體及/或ADC的數量將取決於所治療的疾病以及技藝中周知的其他因素。這樣的單位劑量可能呈含有某量適於單次投藥的抗體及/或ADC的凍乾乾燥粉末形式，或者是呈液體形式。乾燥粉末單位劑型可與注射器，適量稀釋劑及/或其他用於投藥的組分一起被包裝在套組中。呈液體形式的單位劑量可以方便地呈預填充有某量適於單次投藥之抗體及/或ADC的注射器形式提供。

【0376】 醫藥組成物也可能以含有ADC數量適於多次投藥的散裝(bulk)來提供。

【0377】 可藉由將具有所需純度的抗體、融合蛋白及/或ADC與技藝中通常採用的視情況選用的醫藥上可接受的載劑，賦形劑或穩定劑(在本文中全被稱為「載劑」) (即緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、非離子型去污劑，抗氧化劑和其他各種添加劑)混合來製備醫藥組成物，以作為凍乾調配物或水溶液形式儲存。參見Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。這樣的添加劑在所採用的劑量和濃度下對接受者應是無毒的。

【0378】 緩衝劑有助於將pH維持在近似生理條件的範圍內。它們可能以多種濃度存在，但通常以約2 mM至約50 mM的濃度存在。和本揭露一起使用的合適緩衝劑包括有機酸和無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸一鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸一鈉混合物等)、琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、富馬酸鹽緩衝劑(例

如富馬酸-富馬酸一鈉混合物、富馬酸-富馬酸二鈉混合物、富馬酸一鈉-富馬酸二鈉混合物等)、葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)和乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可以使用磷酸鹽緩衝劑，組胺酸緩衝劑和三甲胺鹽(諸如Tris)。

【0379】 可以添加防腐劑以阻止微生物生長，並且可以約0.2%-1% (w/v)範圍之量添加。用於本揭露的合適防腐劑包括苯酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、苯扎鹵銨(例如氯化物，溴化物和碘化物)、氯化六甲銨和對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚，環己醇和3-戊醇。可以添加有時被稱為「穩定劑」的等滲劑以確保本揭露液體組成物的等滲性，並且包括多元糖醇，例如三元或更高級的糖醇，諸如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇，山梨糖醇和甘露糖醇。穩定劑是指廣泛種類的賦形劑，其範圍在功能上可以從增積劑到可增加治療劑溶解或有助於防止變性或黏附於容器壁的添加劑。典型的穩定劑可以是多元糖醇(上面列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇，甘油與類似物，包括環醣醇(諸如肌醇)；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如脲、麩胺硫、硫辛酸、硫代乙醇酸鈉、硫代甘油、α-單硫代甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如10個殘基或更少的肽)；蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白，明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮

單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣，諸如乳糖、麥芽糖，蔗糖和海藻糖；以及三醣苷，諸如棉子糖；與多醣，諸如聚葡萄糖。穩定劑可以每wt ADC 0.5至10 wt%範圍之量存在。

【0380】 可以添加非離子型表面活性劑或去污劑(也稱為「潤濕劑」)以幫助醣蛋白溶解並保護醣蛋白免於攪動引起的聚集，允許調配物暴露於剪力表面加壓而不會引起蛋白質變性。合適的非離子型表面活性劑包括聚山梨糖醇酯(20、80等)、帕洛沙姆(polyoxamer) (184、188等)和普朗克多元醇。非離子型表面活性劑可以約0.05 mg/mL至約1.0 mg/mL的範圍存在，例如約0.07 mg/mL至約0.2 mg/mL。

【0381】 額外各種賦形劑包括增積劑(例如澱粉)、螯合劑(例如EDTA)，抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E)和共溶劑。

5.9 使用方法

【0382】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可用於各種診斷和治療方法。在一些具體例中，可使用本文所述之任何方法(例如，如第5.9.1節中所述)來診斷患有癌症的患者，隨後使用如本文所述之任何方法(例如，如第5.9.2節中所述)進行治療。本文所述之診斷方法(例如，如第5.9.1節中所述)可用於在癌症治療(包括但不限於如第5.9.2節中所述之癌症治療)期間或之後監控患者的癌症狀態。

5.9.1. 診斷方法

【0383】 抗醣化-LAMP1抗體或結合片段(包括免疫接合物和經標記抗體與結合片段)可用於診斷分析。例如，抗體和結合片段可用於免疫分析，諸如競爭性結合分析、直接和間接夾心分析，以及免疫沉澱分析，包括免疫組織化學、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、螢光活化細胞分選(FACS)和西方墨點法。

【0384】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可用於偵測分析及/或診斷分析以偵測樣品(諸如例如源自患者的生物樣品)中的生物標記。生物標記可以是蛋白質生物標記(例如，LAMP-1的腫瘤相關醣型，例如包含胺基酸序列CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)並在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示的LAMP-1醣型)存在於例如癌細胞或癌症衍生的細胞外囊泡的表面上或內部。

【0385】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段可用於在包含一或多個EV的樣品(例如，液體生檢)中偵測生物標記的方法。在這樣的具體例中，EV表面生物標記被本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段所辯識。偵測生物標記的例示性方法包括但不限於捕獲分析、免疫分析(諸如免疫沉澱)；西方墨點法；ELISA；免疫組織化學；免疫細胞化學；流式細胞術；和免疫PCR。在一些具體例中，免疫分析可以是化學發光免疫分析。在一些具體例中，免疫分析可以是高通量及/或自動化免疫分析平台。

【0386】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段也可用於放射照相活體內成像，其中將經可偵測部分(諸如不透射線劑或放射性同位素)標記的抗體投與給個體(較佳投與到血流中)，並且分析宿主中經標記抗體的存在和位置。這種成像技術可用於惡性腫瘤的分期和治療。

5.9.2. 治療方法

【0387】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段、融合蛋白、ADC和CAR以及嵌合TCR可用於治療表現醣化-LAMP1的癌症，包括結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰腺癌、乳腺癌和非小細胞肺癌。

【0388】 因此，本揭露提供了用作為藥劑的如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體、結合片段、融合蛋白、ADC、CAR和嵌合TCR，例如用於治療癌症，例如上一段中確定的任何癌症；用於診斷分析，以及用於放射照相活體內

成像。本揭露進一步提供如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體、結合片段、融合蛋白、ADC、CAR和嵌合TCR在製備藥劑中的用途，例如用於治療癌症(例如上一段中確定的任何癌症)。

【0389】 當使用本揭露CAR或嵌合TCR進行治療時，本揭露的治療方法包含向帶有表現醣化-LAMP1的腫瘤的個體投與有效量的經工程改造以本揭露表現CAR或嵌合TCR的經遺傳修飾細胞，例如如第5.3節或編號具體例558至591中所述的CAR，如第5.4節或編號具體例602至695中所述的嵌合TCR，或如第5.6節和編號具體例539至542中所述的MicAbody。用於修飾細胞(特別是T細胞)以表現CAR或嵌合TCR的方法描述於第5.7.1節中。

【0390】 當使用本揭露的MicAbody進行治療時，本揭露的治療方法包含向帶有表現醣化-LAMP1的腫瘤的個體投與治療有效量的本揭露MicAbody (例如第5.6節中所述的MicAbody)，以及經遺傳修飾的T細胞(被改造成表現CAR，該CAR包含能夠特異地結合MicAbody的NKG2D受體)。

5.10 LAMP1肽

【0391】 還提供了經分離的LAMP1醣肽或醣化-LAMP1肽，其包含胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)，或其片段。在一些具體例中，LAMP1醣肽在以下位置利用O連接的GalNac進行醣化：(i) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置9處的蘇胺酸殘基、(ii) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸殘基、(iii) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置7處的絲胺酸殘基和胺基酸9處的蘇胺酸殘基，或(iv) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置7處的絲胺酸殘基以及胺基酸位置9和10處的蘇胺酸殘基。

【0392】 在一些具體例中，LAMP1醣肽包含(i)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(ii)胺基CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iii)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iv)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示，或(v) (i)-(iv)中任一者的片段。例示性經分離的LAMP1醣肽及其用途描述於編號具體例739至771中。

【0393】 本揭露含括經分離LAMP1醣蛋白的合成性合成和用於生產經分離LAMP1醣蛋白的重組方法。

【0394】 在某些具體例中，經分離的LAMP1肽是使用固相肽合成(SPPS)策略進行合成的。SPPS方法是技藝中熟知的。SPPS透過胺基酸衍生物在固體支撐物上的連續反應而提供多肽的快速組裝。透過交替的N-端去保護和偶聯反應的重複循環，將連續的胺基酸衍生物添加到多肽中。在其他具體例中，使用溶液相肽合成策略來合成經分離的LAMP1肽。溶液相肽合成方法是技藝中熟知的。

【0395】 為了確保在例如EQ ID NO：154的胺基酸位置7處的絲胺酸和SEQ ID NO：154的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸上利用GaINAc進行適當的O-連接醣化，預合成的醣化胺基酸可以用於延伸反應。

【0396】 提供了編碼經分離的LAMP1醣肽的核酸分子、包含此類核酸的載體以及能夠產生本揭露經分離的LAMP1醣肽的宿主細胞。在某些態樣中，核酸分子編碼、而宿主細胞能夠表現LAMP1醣肽以及包括LAMP1醣蛋白的融合蛋白。

【0397】 本揭露經分離的LAMP1醣肽可以藉由在宿主細胞中重組表現來製備。為了重組表現LAMP1醣肽，宿主細胞用攜帶編碼醣肽的DNA的重組表現載體轉染，使得醣肽在宿主細胞中表現，並且視情況被分泌到培養宿主細胞的培養基中，從該培養基中可以回收(即分離)醣蛋白。標準重組DNA方法用於獲得LAMP1醣蛋白基因、將該基因併入重組表現載體中，並將載體引入宿主細胞，諸如那些在Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), 122 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Greene Publishing Associates, 1989)以及美國專利第4,816,397號中描述者。

【0398】 可以在原核或真核宿主細胞中表現本揭露的LAMP1醣蛋白。在某些具體例中，LAMP1醣蛋白的表現在真核細胞(例如哺乳動物宿主細胞)中進行。為了產生本揭露的經分離LAMP1醣蛋白，基於宿主細胞的醣化能力來挑選宿主細胞，例如在SEQ ID NO：154的胺基酸位置7處的絲胺酸和在SEQ ID NO：154的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸。例示性宿主細胞是COSMC HEK293細胞。

5.10.1. LAMP1肽組成物

【0399】 本揭露的LAMP1醣肽可能呈包含LAMP1醣肽和一或多種載劑，賦形劑及/或佐劑的組成物形式。可以將組成物調配成用於特定用途，諸如用於獸醫用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如乾燥粉末，液體調配物等)與所使用的賦形劑，稀釋劑及/或載劑將取決於LAMP1醣肽的預期用途，和治療用途、投藥模式。

【0400】 關於治療用途，組成物可作為包括醫藥上可接受之載劑及/或醫藥上可接受之佐劑的無菌醫藥組成物的一部分來提供。這個組成物可以呈任何合適的形式(取決於將其投與給患者的期望方法)。醫藥組成物可以透過各種途

徑(諸如經口、穿皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、鞘內，局部或局部性)被投與給患者。在任何給定情況下，最合適的投藥途徑將取決於要投與的特定LAMP1醣肽、個體，與疾病的性質和嚴重程度以及個體的身體狀況。通常，醫藥組成物將靜脈內或皮下投與。

【0401】 醫藥組成物可以方便地以單位劑型存在，每劑含有預定量的本揭露LAMP1醣肽。單位劑量中所包括LAMP1醣肽的數量將取決於所治療的疾病以及技藝中周知的其他因素。這樣的單位劑量可能呈含有某量適於單次投藥的LAMP1醣肽的凍乾乾燥粉末形式，或者是呈液體形式。乾燥粉末單位劑型可與注射器，適量稀釋劑及/或其他用於投藥的組分一起被包裝在套組中。呈液體形式的單位劑量可以方便地呈預填充有某量適於單次投藥之LAMP1醣肽的注射器形式提供。

【0402】 醫藥組成物也可能以含有LAMP1醣肽數量適於多次投藥的散裝(bulk)來提供。

【0403】 可藉由將具有所需純度的LAMP1醣肽與技藝中通常採用的視情況選用的醫藥上可接受的載劑，賦形劑、佐劑或穩定劑(在本文中全被稱為「載劑」) (即緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、非離子型去污劑，抗氧化劑和其他各種添加劑)混合來製備醫藥組成物，以作為凍乾配製物或液體組合物儲存。參見Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。這樣的添加劑在所採用的劑量和濃度下對接受者應是無毒的。

【0404】 在一些具體例中，組成物包括一或多種醫藥上可接受的佐劑。佐劑包括例如鋁鹽(例如，無定形羥基磷酸鋁硫酸鹽(AAHS)、氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁鉀(Alum))、dsRNA類似物、脂質A類似物、鞭毛蛋白、咪唑并喹啉、CpG ODN、皂素(例如QS21)、C型凝集素配體(例如TDB)、CD1d配體(a-半乳糖神經醯胺)、M F59、AS01、AS02、AS03、ASO4、AS15、AF03、GLA-

SE、IC31、CAF01和病毒體。技藝中已知的其他佐劑(包括化學佐劑、遺傳佐劑、蛋白質佐劑和脂質佐劑)也可以納入組成物中。

【0405】 緩衝劑有助於將pH維持在近似生理條件的範圍內。它們可能以多種濃度存在，但通常以約2 mM至約50 mM的濃度存在。和本揭露一起使用的合適緩衝劑包括有機酸和無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸一鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸一鈉混合物等)、琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、富馬酸鹽緩衝劑(例如富馬酸-富馬酸一鈉混合物、富馬酸-富馬酸二鈉混合物、富馬酸一鈉-富馬酸二鈉混合物等)、葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)和乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可以使用磷酸鹽緩衝劑，組胺酸緩衝劑和三甲胺鹽(諸如Tris)。

【0406】 可以添加防腐劑以阻止微生物生長，並且可以約0.2%-1% (w/v)範圍之量添加。用於本揭露的合適防腐劑包括苯酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、苯扎鹵銨(例如氯化物，溴化物和碘化物)、氯化六甲銨和對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚，環己醇和3-戊醇。可以添加有時被稱為「穩定劑」的等滲劑以確保本揭露液體組成物的等滲性，並且包括多元糖醇，例如三元或更高級的糖醇，諸如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇，山梨糖醇和甘露糖醇。穩定劑是指廣泛種類的賦形劑，其範圍在功能

上可以從增積劑到可增加治療劑溶解或有助於防止變性或黏附於容器壁的添加劑。典型的穩定劑可以是多元糖醇(上面列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇，甘油與類似物，包括環醣醇(諸如肌醇)；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如脲、麩胺硫、硫辛酸、硫代乙醇酸鈉、硫代甘油、α-單硫代甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如10個殘基或更少的肽)；蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白，明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣，諸如乳糖、麥芽糖，蔗糖和海藻糖；以及三醣苷，諸如棉子糖；與多醣，諸如聚葡萄糖。穩定劑可以每wt LAMP1肽0.5至10 wt%範圍之量存在。

【0407】 可以添加非離子型表面活性劑或去污劑(也稱為「潤濕劑」)以幫助醣蛋白溶解並保護醣蛋白免於攪動引起的聚集，允許調配物暴露於剪力表面加壓而不會引起蛋白質變性。合適的非離子型表面活性劑包括聚山梨糖醇酯(20、80等)、帕洛沙姆(polyoxamer) (184、188等)和普朗克多元醇。非離子型表面活性劑可以約0.05 mg/mL至約1.0 mg/mL的範圍存在，例如約0.07 mg/mL至約0.2 mg/mL。

【0408】 額外各種賦形劑包括增積劑(例如澱粉)、螯合劑(例如EDTA)，抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E)和共溶劑。

【0409】 本揭露的例示性LAMP1肽組成物描述於編號具體例766和767中。

5.10.2. 使用LAMP1肽的方法

【0410】 本文所述之LAMP1肽可用於生產針對LAMP1之腫瘤相關形式的抗體。LAMP1肽可被投與給動物。所投與的肽數量可以有效地使動物產生針對該肽的抗體。如本文所用，「動物」是指來自生物動物界的多細胞真核生物體。在一些具體例中，動物是哺乳動物。在一些具體例中，動物是小鼠或兔。然後可以從動物身上收集生成的抗體。LAMP1肽可以作為純化肽或作為本文提供的組成物的一部分來投藥。

【0411】 本文所述之LAMP1肽可用於引發針對LAMP1之腫瘤相關形式的免疫反應。LAMP1肽可以按照有效使動物產生針對該肽的免疫反應(例如，產生抗體)的量被投與給動物。

【0412】 使用本揭露LAMP1肽的例示性方法描述於編號具體例768至771中。

6. 實例

6.1 實例1：抗醣化-LAMP1抗體的鑑定和特徵鑑定

6.1.1. 概述

【0413】 聚醣是必不可少的膜組分，且人類細胞的腫瘤轉形幾乎總是與蛋白質和脂質的異常醣化有關。有多種類型的蛋白質醣化，包括N-醣化和許多類型的O-醣化，但最為多樣化的類型之一是黏蛋白型GalNAc型O-醣化(以下稱為O-醣化)。癌症相關的O-聚醣變化特別令人感到興趣，最常觀察到的異常醣化表型是最不成熟的截短O-聚醣結構的表現，稱為Tn (GalNAcα1-O-Ser/Thr)、STn (NeuAcα2-6GalNAcα1-O-Ser/Thr)和T (Galβ1-3GalNAcα1-O-Ser/Thr)抗原。在幾乎所有上皮癌細胞上都觀察到截短的O-聚醣，並且與預後不良密切相關。此外，越來越清楚聚醣在癌症發展中也具有關鍵作用，其中截短的O-聚醣影響分化、細胞-細胞和細胞-基質交互作用，直接誘導易感細胞中的致癌特徵。

【0414】 發明人已經在人類癌細胞中鑑定出LAMP1醣肽表位，並使用明確的醣肽來開發癌症特異性抗醣化LAMP1單株抗體。

6.1.2. 材料與方法

6.1.2.1 Tn LAMP1醣肽的合成

【0415】 LAMP1醣肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154) (在絲胺酸和蘇胺酸殘基帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字顯示)是使用標準FMOC肽合成策略來進行合成。使用固相或溶液相肽化學以逐步方式將預合成的醣化胺基酸在特定位置偶聯至延伸中的肽。完成整個序列並去除所有保護基後，將所得醣肽藉由高效液相色譜(HPLC)純化並藉由質譜(正離子模式電噴霧電離)進行特徵鑑定。

6.1.2.1 重組Tn-醣化LAMP1的合成

【0416】 使用30 μg編碼經his-標籤人類LAMP1的質體和60 μL 293fectin™ Transfection Reagent (Gibco)轉染30 mL Opti-MEM中的1x10^{6}個COSMC KO HEK293細胞。培養48小時後，將細胞旋轉離心，並使用50% Ni-NTA瓊脂糖漿液管柱(Invitrogen)從上清液中純化經his標籤的重組LAMP1蛋白，用250mM咪唑溶析。為了增加純度，重複這個純化步驟。使用Amicon Ultra離心過濾器將重組SC-LAMP1蛋白濃縮在PBS中。

6.1.2.2 免疫程序

【0417】 雌性Balb/c小鼠經透過馬來醯亞胺連接子接合至KLH (匙孔血藍蛋白)的Tn-醣化LAMP1醣肽進行皮下免疫。在第0、14和35天分別用50 μg、45 μg和45 μg KLH-醣肽對小鼠進行免疫。第一次免疫使用弗氏完全佐劑。所有後續免疫均使用弗氏不完全佐劑。在第45天，評估尾部血液的多株反應。在第56天或之後，於融合瘤融合前3至5天，用弗氏不完全佐劑中的15 ug KLH-醣肽追加免疫待融合小鼠。使用BTX Harvard Apparatus的Electro Cell Manipulator

(ECM2001)將小鼠的脾細胞與SP2/0-Ag14 (ATCC, cat# CRL-1581)骨髓瘤細胞融合。將融合瘤接種在96孔盤中、培養、按比例放大，並使用ELISA、流式細胞術和免疫螢光評估針對LAMP1-Tn的特異性並進行挑選，以獲得對LAMP1-Tn具有特異性的單株抗體。

6.1.2.3 ELISA

【0418】 96孔Corning高結合微孔盤(Fisher)在4°C下用0.2 M碳酸氫鹽-碳酸鹽緩衝液(pH 9.4)中的各種濃度蛋白質、肽或醣肽塗覆過夜。然後將盤在室溫下用含有2.5% BSA的磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (pH 7.4)阻斷1小時。丟棄盤中的內含物，以不同濃度加入經純化抗體或融合瘤上清液或用於多株反應的血清，並在室溫下培育兩小時。用帶有0.05% Tween-20的經tris緩衝鹽水洗滌盤，然後在室溫下用接合HRP的山羊抗小鼠IgG Fcγ (Sigma)的1：3000稀釋液培育1小時。再次洗滌盤並用TMB色原受質顯色。適當顯色後(約2-3分鐘)，用0.2 N H_2SO_4終止反應並在450 nm下讀取吸光度。在GraphPad Prism軟體中分析數據。

6.1.2.4 流式細胞術

【0419】 用TrypLE select (Gibco)解離貼壁細胞並用細胞培養基(RPMI w/L-麩醯胺酸、1% PenStrep和10% FBS)從燒瓶表面洗下。藉由在4°C下以300 x g離心5分鐘來洗滌細胞數次，然後重新懸浮於具有1% BSA的PBS (PBS/1% BSA)中。將細胞重新懸浮在$5x10^5$個細胞/ml至$2x10^6$個細胞/ml之間，然後分配到96孔U底盤中。將經稀釋的商業抗體(0.25-2 ug/ml)或融合瘤上清液或用於多株反應的血清加入細胞中並在冰上培育1小時。用PBS/1% BSA洗滌幾次後，將細胞在冰上用接合AlexaFluor647的$F(ab)_2$山羊抗小鼠IgG Fcγ (JacksonImmunoResearch)的1：1600稀釋液培育30分鐘。用PBS/1% BSA再次洗滌細胞，然後在含有1%甲醛之PBS/1% BSA中進行固定。在2或4雷射Attune NXT流式細胞儀上分析細胞。在FlowJo軟體中處理數據。

6.1.2.5 免疫螢光

【0420】 將細胞接種到玻璃室玻片(Nunc)中達50%匯合度，並在37℃、5% CO_2下培育12-18小時。生長隔夜後，移除玻片的培養基，並在室溫下用含有4%甲醛的PBS (pH 7.4)將細胞固定10分鐘。在PBS中洗滌玻片。經稀釋的商業抗體(1-4 ug/ml)，或融合瘤上清液，或用於多株反應的血清被添加到玻片，並將玻片在4℃下培育過夜。將玻片在PBS中洗滌並用接合AlexaFluor488的$F(ab)_2$兔抗小鼠IgG (H+L) (Invitrogen)的1：800稀釋液在室溫下染色45分鐘。將玻片在PBS中洗滌並使用帶有DAPI的Prolong Gold Antifade Mountant (Thermofisher)進行封片，且使用Olympus FV3000共焦顯微鏡進行檢查。

6.2 實例2：藉由Octet和Biacore對3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5抗體的功能特徵鑑定

6.2.1. 概述

【0421】 藉由Biacore對33C7.2C11.1C9 (以下稱「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (以下稱「13C3」)以及13G2.1A10.2G5 (以下稱「13G2」)進行特徵鑑定，以測試抗LAMP1 mAb對經滴定LAMP1肽的反應性。還藉由Octet對3C7、13C3和13G2進行特徵鑑定，以測試抗LAMP1 mAb對帶有不同醣化位點的肽(包括未醣化肽)的反應性，如表6中所示。

表 6

肽	**序列(粗體及底線= GalNAc 位點)**
LAMP1-Tn	生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO:154)
LAMP1-Tn (S)	生物素-CEQDRP**S**PTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:199)
LAMP1-Tn (T1)	生物素-CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:200)
LAMP1-Tn (T2)	生物素-CEQDRPSPT**T**APPAPPSPSP (SEQ ID NO:201)
LAMP1	生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:155)

6.2.2. 材料與方法

6.2.2.1 表面電漿共振

【0422】 可以使用表面電漿共振(例如，使用Biacore系統(Cytiva))進行抗體親和力分析。在表面電漿共振分析中，可以將一或多個抗體固定在生物感測器上並呈遞有分析物(例如，LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (其胺基酸部分是SEQ ID NO：154；粗體和加底線殘基表示GalNAc醣化位點)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (其胺基酸部分為 SEQ ID NO：155))。抗體與不同濃度的分析物(例如2.5 nM、7.4 nM、22 nM、66 nM和200 nM的濃度)接觸。針對每個分析物濃度，在1分鐘締合和5分鐘解離的情況下，以三重複使用多循環動力學來測量親和力。比較兩個抗體的結合親和力時，使用相同濃度的兩種抗體(例如，使用1 μM濃度的各抗體進行測量)。藉由將結合曲線擬合到特定模型(動力學擬合(1：1模型)或如果適用的話擬合到異源配體結合模型)來確定親和力。

6.2.2.2 生物層干涉術(Octet)

【0423】 可以使用BLI針對特定抗原來評估單株抗體的抗體親和力和表位鑑定。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (其胺基酸部分是SEQ ID NO：154)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (其胺基酸部分為 SEQ ID NO：155))，並呈遞給一個抗體(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.2.2.3 流式細胞術

【0424】 用TrypLE select (Gibco)解離貼壁細胞並用細胞培養基(RPMI w/L-麩醯胺酸、1% PenStrep和10% FBS)從燒瓶表面洗下。藉由在4°C下以300 x g離心5分鐘來洗滌細胞數次，然後重新懸浮於具有1% BSA的PBS (PBS/1% BSA)中。將細胞重新懸浮在5x10^5個細胞/ml至2x10^6個細胞/ml之間，然後分配到96孔U底盤中。將經稀釋的商業抗體(0.25-2 ug/ml)或融合瘤上清液或用於多株反應的血清加入細胞中並在冰上培育1小時。用PBS/1% BSA洗滌幾次後，將細胞在冰上用接合AlexaFluor647的F(ab)$_2$山羊抗小鼠IgG Fcγ (JacksonImmunoResearch)的1：1600稀釋液培育30分鐘。用PBS/1% BSA再次洗滌細胞，然後在含有1%甲醛之PBS/1% BSA中進行固定。在2或4雷射Attune NXT流式細胞儀上分析細胞。在FlowJo軟體中處理數據。

6.2.2.4 免疫螢光

【0425】 將細胞接種到玻璃室玻片(Nunc)中達50%匯合度，並在37°C、5% CO_2下培育12-18小時。生長隔夜後，移除玻片的培養基，並在室溫下用含有4%甲醛的PBS (pH 7.4)將細胞固定10分鐘。在PBS中洗滌玻片。經稀釋的商業抗體(1-4 ug/ml)，或融合瘤上清液，或用於多株反應的血清被添加到玻片，並將玻片在4°C下培育過夜。將玻片在PBS中洗滌並用接合AlexaFluor488的F(ab)$_2$兔抗小鼠IgG (H+L) (Invitrogen)的1：800稀釋液在室溫下染色45分鐘。將玻片在PBS中洗滌並使用帶有DAPI的Prolong Gold Antifade Mountant (Thermofisher)進行封片，且使用Olympus FV3000共焦顯微鏡進行檢查。

6.2.3 結果

6.2.3.1 針對Tn-LAMP1的醣肽特異性抗體

【0426】 使用Tn-醣化LAMP1醣肽生成醣肽反應性抗體。使用LAMP1醣肽所生成的抗體(包括3C7、13C3和13G2)證明在選擇性方面具有優勢。

6.2.3.2 mAb 3C7、13C3和13G2的結合特異性

【0427】 為了針對3C7、13C3和13G2對未醣化和Tn醣化LAMP1的結合特異性進行特徵鑑定，對T47D COSMC-KO細胞上的LAMP1小鼠抗體進行流式細胞術分析。發現到3C7、13C3和13G2僅與Tn-醣化LAMP1（例如，T47D COSMC-KO細胞)反應，而不與其未醣化對應物(例如，T47D細胞)反應(圖1A和1B-1至1B-5)。3C7、13C3和13G2對LAMP1醣肽的親和力是藉由Biacore和Octet來測定。表7歸納了3C7、13C3和13G2對LAMP1肽的不同醣型以及未醣化LAMP1和MUC1-Tn的解離常數(K_d)。

表 7：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9 以及 13G2.1A10.2G5 對 LAMP1 肽的不同醣型以及未醣化 LAMP1 的解離常數(K_d)

	親和力(Biacore)			*表觀親和力(Octet)*					
抗體	***LAMP1-Tn***	***LAMP1***	***MUC1-Tn***	***LAMP1-Tn***	***LAMP1-Tn (S)***	***LAMP1-Tn (T1)***	***LAMP1-Tn (T2)***	***LAMP1***	***MUC1-Tn***
3C7	28.7 nM	>400 nM	>400 nM	18.2 nM	>10 μM	0.81 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM
13C3	8.00 nM	>400 nM	>400 nM	3.46 nM	>10 μM	0.23 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM
13G2	76.1 nM	>400 nM	>400 nM	17.5 nM	>10 μM	0.57 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM

【0428】 在更為自然的構形環境中進一步評估3C7、13C3和13G2的特異性，使用3C7、13C3和13G2對T47D細胞進行染色供用於流式細胞術和免疫螢光。T47D細胞株本身是Tn陰性的，但可以受到COSMC伴護蛋白的KO誘導而表現Tn抗原。當使用3C7、13C3和13G2進行染色供用於流式細胞術時，發現每一者均選擇地染上COSMC KO T47D細胞，但並未染上它們的野生型對應物，儘管兩種細胞都對LAMP1染色呈陽性(圖2)。免疫螢光顯示只有$LAMP1^+$ Tn^+ T47D COSMC KO細胞被3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5染色，而LAMP1+ Tn^- T47D WT細胞卻沒有(圖2)。

6.3 實例3：3C7、13C3和13G2抗體相對於mAb237的特異性比較

6.3.1 概述

【0429】 發現到抗體3C7、13C3和13G2在序列上與抗體mAb237相似(參見圖9A-9B)。mAb237是對Tn抗原ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211；在蘇胺酸殘基上帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字顯示)具有特異性的重組小鼠抗體(Creative Biolabs; Brooks *et al.*, 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(22):10056-10061)，其是衍生自平足蛋白，與未醣化平足蛋白肽沒有交叉反應性(Brooks *et al.*, 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(22):10056-10061；Zhou *et al.*, 2018, Molecules. 23(6):1326)。由於mAb237與LAMP1抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間的序列相似性，發明人嘗試要確定mAb237與本揭露抗醣化-LAMP1抗體之間是否存在有任何交叉反應性。

6.3.2. 材料與方法

6.3.2.1 生物層干涉儀(Octet)

【0430】 可以使用BLI針對特定抗原來評估單株抗體的抗體親和力和表位鑑定。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (其胺基酸部分是SEQ ID NO：154；在絲胺酸與蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (其胺基酸部分為SEQ ID NO：155)，或平足蛋白醣肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)(在蘇胺酸殘基上帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字))，並呈遞有給一個抗體(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.3.3. 結果

6.3.3.1 mAb237與抗醣化LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間沒有交叉反應性

【0431】 為了對mAb237與抗醣化LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間的交叉反應性進行特徵鑑定，藉由Octet測定了mAb237、3C7、13C3和13G2對醣化LAMP1肽、未醣化LAMP1肽和平足蛋白醣肽的親和力。表8歸納了mAb237、3C7、13C3和13G2對醣化LAMP1肽、未醣化LAMP1肽和平足蛋白醣肽的解離常數(K_d)。儘管在mAb237與3C7、13C3和13G2之間觀察到序列相似性，但未觀察到交叉反應性。

表8：mAb237、3C7、13C3和13G2對醣化LAMP1肽、未醣化LAMP1肽和平足蛋白醣肽的解離常數(K_d)

	表觀親和力(Octet)		
抗體	***LAMP1-Tn***	***LAMP1***	***平足蛋白醣肽***
3C7	13.9 nM	>10 μM	>10 μM
13C3	1.46 nM	>10 μM	>10 uM
13G2	15.2 nM	>10 μM	>10 μM
mAb237	>10 μM	>10 μM	1.53 nM

6.4 實例4：受到3C7、13C3和13G2辨識的Tn-醣化LAMP1表位的組織表現

6.4.1. 概述

【0432】 3C7、13C3和13G2是藉由對各種正常組織和癌組織的免疫組織化學來進行特徵鑑定。

6.4.2. 材料與方法

【0433】 用二甲苯和乙醇對經石蠟包埋的組織微陣列(TMA)或組織切片進行去石蠟處理，然後用檸檬酸鹽緩衝液(pH 6.0)進行抗原修復，並在微波中加熱18分鐘。自USBIOMAX獲得TMA並用Ultra Vison Quanto Detection System HRP DAB染色。簡言之，TMA在TBS中洗滌，與mAb上清液一起培育2小時。在TBS中洗滌2次後，將TMA與Primary Antibody Amplifier Quanto一起培育10分

鐘。在TBS中洗滌後，將TMA與HRP聚合物quanto (10分鐘)，然後是DAB色原一起培育。玻片用蘇木精複染，脫水並封片。

6.4.3. 結果

【0434】 當對經福馬林固定、經石蠟包埋的組織切片進行染色用於免疫組織化學時，觀察到陽性染色，其中在2/10前列腺中3C7、13C3和13G2有強烈染色(圖3和表9)，而就13C3來說，在11/110乳房(圖4B-1和4B-2)、9/120肺臟(圖4B-1和4B-2)觀察到強烈細胞表面染色。這種染色模式與正常LAMP1表現的染色相關，證明這些癌症中的LAMP1表現預期對3C7、13C3和13G2的反應性。重要的是，當使用3C7、13C3和13G2對健康的鄰近組織進行染色時，沒有觀察到反應性(圖3和圖4A-1至4B-2)。總之，發現到3C7、13C3和13G2與幾種癌症組織切片的反應呈陽性，但與它們的健康對應物則無。

表 9：經正染與負染前列腺癌(TMA T195e)組織的統計學

抗體	病例	正	負
3C7.2C11.1C9	9	6 (67%)	3 (33%)
13C3.1C8.1C9	9	6 (67%)	3 (33%)
13G2.1A10.2G5	9	6 (67%)	3 (33%)
抗-LAMP1	9	6 (67%)	3 (33%)

【0435】 TMA中各個組織的特性列於表10-14中。

表 10

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM	等級
A1	1	65	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A2	2	75	M	前列腺	腺癌	T4N1M1	惡性
A3	3	57	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A4	4	66	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
A5	5	65	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A6	6	75	M	前列腺	腺癌	T4N1M1	惡性
A7	7	57	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A8	8	66	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
B1	9	80	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
B2	10	70	M	前列腺	腺癌	T3N0M0	惡性
B3	11	73	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B4	12	76	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B5	13	80	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性

表 10							
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM	等級
B6	14	70	M	前列腺	腺癌	T3N0M0	惡性
B7	15	73	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B8	16	76	M	前列腺	腺癌(稀疏)	T2BN0M0	惡性
C1	17	66	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
C2	18	72	M	前列腺	平滑肌肉瘤	T2N0M0	惡性
C3	19	35	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C4	20	22	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C5	21	66	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
C6	22	72	M	前列腺	平滑肌肉瘤	T2N0M0	惡性
C7	23	35	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C8	24	22	M	前列腺	前列腺組織	-	正常

表 11						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	2	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A2	2	50	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A3	3	14	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A4	4	35	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A5	5	24	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
A6	6	21	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A7	7	胎兒	F	肝臟	正常胎兒肝臟組織	正常
A8	8	35	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B1	9	35	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B2	10	40	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B3	11	40	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B4	12	38	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B5	13	34	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B6	14	27	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B7	15	25	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
B8	16	42	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C1	17	35	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C2	18	1 個月	M	胰臟	正常胰臟組織	正常
C3	19	35	M	胰臟	正常胰臟組織	正常
C4	20	38	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C5	21	56	M	胃	正常胃組織	正常
C6	22	35	F	胃	正常胃組織	正常
C7	23	35	M	胃	正常胃組織	正常
C8	24	22	M	胃	正常胃黏膜組織	正常
D1	25	40	M	胃	正常胃組織	正常
D2	26	38	F	胃	正常胃組織	正常
D3	27	35	M	胃	正常胃組織	正常
D4	28	48	M	胃	正常胃組織	正常
D5	29	52	F	胃	正常胃組織	正常
D6	30	24	M	食道	正常食道組織	正常
D7	31	21	F	食道	正常食道組織(纖維與結締組織)	正常
D8	32	26	M	食道	正常食道組織	正常
E1	33	22	M	食道	正常食道組織	正常
E2	34	48	M	食道	正常食道組織	正常

表 11						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
E3	35	59	M	食道	正常食道組織	正常
E4	36	50	F	結腸	正常結腸組織	正常
E5	37	49	M	結腸	正常結腸組織	正常
E6	38	21	F	結腸	正常結腸組織(纖維與胃肌肉組織)	正常
E7	39	35	M	結腸	正常結腸組織	正常
E8	40	49	M	腸	正常小腸組織(稀疏)	正常
F1	41	35	F	腸	正常小腸組織	正常
F2	42	40	M	腸	正常小腸組織	正常
F3	43	38	F	腸	正常小腸組織	正常
F4	44	42	F	腸	正常小腸組織，帶有壞死	正常
F5	45	57	F	腸	正常小腸組織	正常
F6	46	37	M	腸	正常小腸組織	正常
F7	47	61	F	腸	正常小腸組織	正常
F8	48	27	M	腸	正常小腸組織	正常

表 12 (FDA999x；正常組織陣列)						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	42	M	大腦	大腦組織	正常
A2	2	53	M	大腦	大腦組織	正常
A3	3	37	M	大腦	大腦組織	正常
A4	4	26	M	小腦	小腦組織	正常
A5	5	45	M	小腦	小腦組織	正常
A6	6	35	M	小腦	小腦組織	正常
A7	7	43	M	腎上腺	腎上腺組織	正常
A8	8	18	F	腎上腺	腎上腺組織	正常
A9	9	23	M	腎上腺	腎上腺組織	正常
A10	10	25	F	卵巢	卵巢組織	正常
A11	11	19	F	卵巢	卵巢組織	正常
A12	12	40	F	卵巢	卵巢組織	正常
B1	13	23	M	胰臟	胰臟組織(自溶)	正常
B2	14	21	F	胰臟	胰臟組織	正常
B3	15	29	M	胰臟	胰臟組織	正常
B4	16	30	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B5	17	27	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B6	18	30	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B7	19	32	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B8	20	40	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B9	21	28	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B10	22	28	M	睪丸	睪丸組織	正常
B11	23	35	M	睪丸	睪丸組織	正常
B12	24	34	M	睪丸	睪丸組織	正常
C1	25	40	F	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C2	26	27	M	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C3	27	45	M	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C4	28	50	F	乳房	乳房組織	正常
C5	29	58	F	乳房	乳房組織	正常
C6	30	42	F	乳房	乳房組織	正常
C7	31	23	M	脾臟	脾臟組織	正常

C8	32	45	M	脾臟	脾臟組織	正常
C9	33	21	F	脾臟	脾臟組織	正常
C10	34	10	M	扁桃腺	扁桃腺組織(黏液腺)	正常
C11	35	7	F	扁桃腺	扁桃腺組織	正常
C12	36	34	M	扁桃腺	扁桃腺組織(纖維組織)	正常
D1	37	21	F	胸腺	胸腺組織	正常
D2	38	15	F	胸腺	胸腺組織	正常
D3	39	23	M	胸腺	胸腺組織	正常
D4	40	21	F	骨髓	骨髓組織	正常
D5	41	22	M	骨髓	骨髓組織	正常
D6	42	21	F	骨髓	骨髓組織	正常
D7	43	47	M	肺臟	肺臟組織	正常
D8	44	19	M	肺臟	肺臟組織	正常
D9	45	21	F	肺臟	肺臟組織	正常
D10	46	35	M	心臟	心肌組織	正常
D11	47	40	M	心臟	心肌組織	正常
D12	48	21	F	心臟	心肌組織	正常
E1	49	19	M	食道	食道組織	正常
E2	50	47	M	食道	食道組織(平滑肌)	正常
E3	51	35	M	食道	食道組織	正常
E4	52	45	M	胃	胃組織	正常
E5	53	24	M	胃	胃組織	正常
E6	54	37	M	胃	胃組織	正常
E7	55	45	M	小腸	小腸組織	正常
E8	56	30	M	小腸	小腸組織	正常
E9	57	32	M	小腸	小腸組織	正常
E10	58	32	M	結腸	結腸組織	正常
E11	59	21	F	結腸	結腸組織	正常
E12	60	35	M	結腸	結腸組織	正常
F1	61	38	M	肝臟	肝臟組織	正常
F2	62	45	M	肝臟	肝臟組織	正常
F3	63	23	M	肝臟	肝臟組織	正常
F4	64	30	M	唾液腺	唾液腺組織	正常
F5	65	21	F	唾液腺	唾液腺組織	正常
F6	66	21	F	唾液腺	唾液腺組織	正常
F7	67	27	M	腎臟	腎臟組織	正常
F8	68	2	F	腎臟	腎臟組織	正常
F9	69	47	M	腎臟	腎臟組織	正常
F10	70	30	M	前列腺	前列腺組織	正常
F11	71	38	M	前列腺	前列腺組織	正常
F12	72	36	M	前列腺	前列腺組織	正常
G1	73	54	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G2	74	40	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G3	75	42	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G4	76	46	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G5	77	54	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G6	78	37	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G7	79	32	M	膀胱	膀胱組織	正常
G8	80	35	M	膀胱	膀胱組織	正常
G9	81	34	M	膀胱	膀胱組織	正常
G10	82	21	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常
G11	83	25	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常

G12	84	40	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常
H1	85	21	M	皮膚	皮膚組織(稀疏)	正常
H2	86	27	F	皮膚	皮膚組織	正常
H3	87	25	M	皮膚	皮膚組織	正常
H4	88	30	M	神經	周邊神經組織	正常
H5	89	33	M	神經	周邊神經組織	正常
H6	90	35	M	神經	周邊神經組織	正常
H7	91	30	M	動脈	間皮組織	正常
H8	92	23	M	心包膜	間皮組織	正常
H9	93	45	M	心包膜	間皮組織	正常
H10	94	62	F	眼	眼球的癌相鄰壁(脈絡膜)	AT
H11	95	42	M	眼	眼球的癌相鄰壁(脈絡膜)	AT
H12	96	54	F	眼	眼球的癌相鄰壁	AT
I1	97	10	M	喉	喉部組織	正常
I2	98	28	F	喉	喉部組織	正常
I3	99	18	F	喉	喉部組織	正常

表 13 (LC121b；肺癌陣列)

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	63	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
A2	2	68	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A3	3	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A4	4	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
A5	5	63	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A6	6	65	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A7	7	60	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
A8	8	68	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A9	9	71	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A10	10	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A11	11	56	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N2M0
A12	12	70	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N2M0
B1	13	77	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N1M0
B2	14	56	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B3	15	53	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B4	16	64	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N2M0
B5	17	46	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N0M0
B6	18	64	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B7	19	42	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
B8	20	60	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
B9	21	54	F	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
B10	22	69	F	肺臟	大細胞癌	T3N0M0
B11	23	46	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
B12	24	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C1	25	44	M	肺臟	大細胞癌	T1N0M0
C2	26	61	M	肺臟	大細胞癌	T4N0M0
C3	27	64	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C4	28	65	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C5	29	68	M	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T4N0M0
C6	30	31	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0

C7	31	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
C8	32	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C9	33	60	M	肺臟	大細胞癌	T3N2M0
C10	34	40	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C11	35	60	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
C12	36	49	M	肺臟	大細胞癌	T3N0M0
D1	37	65	F	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T2N1M0
D2	38	60	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D3	39	45	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D4	40	45	M	肺臟	大細胞癌	T1N0M0
D5	41	69	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D6	42	64	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D7	43	57	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D8	44	62	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D9	45	54	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D10	46	39	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D11	47	40	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D12	48	70	M	肺臟	大細胞癌	T3N1M0
E1	49	56	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E2	50	54	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E3	51	51	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
E4	52	65	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
E5	53	30	F	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E6	54	47	F	肺臟	大細胞癌	T2N2M0
E7	55	73	M	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T3N1M0
E8	56	51	M	肺臟	大細胞癌	T4N0M0
E9	57	60	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
E10	58	49	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
E11	59	52	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
E12	60	46	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
F1	61	62	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
F2	62	56	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F3	63	54	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
F4	64	61	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F5	65	62	M	肺臟	腺癌	T3N0M0
F6	66	36	F	肺臟	腺癌	T2N2M0
F7	67	41	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
F8	68	66	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F9	69	64	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
F10	70	68	F	肺臟	腺癌	T2N2M0
F11	71	60	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
F12	72	42	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
G1	73	35	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
G2	74	62	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
G3	75	65	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
G4	76	54	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
G5	77	46	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
G6	78	72	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
G7	79	56	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
G8	80	30	F	肺臟	腺癌	T4N1M1
G9	81	48	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
G10	82	47	F	肺臟	腺癌	T2N0M0

G11	83	69	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
G12	84	65	M	肺臟	腺癌	T3N0M0
H1	85	60	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H2	86	22	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H3	87	55	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H4	88	43	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H5	89	50	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H6	90	49	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H7	91	47	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H8	92	50	M	肺臟	腺癌	T2N1M0
H9	93	82	M	肺臟	腺癌	T4N1M0
H10	94	54	F	肺臟	腺癌	T4N1M0
H11	95	38	M	肺臟	腺癌	T4N1M0
H12	96	57	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I1	97	42	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
I2	98	65	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
I3	99	59	M	肺臟	腺癌	T4N3M0
I4	100	62	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I5	101	49	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
I6	102	39	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I7	103	42	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
I8	104	60	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
I9	105	42	F	肺臟	腺癌	T4N1M0
I10	106	54	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
I11	107	50	M	肺臟	乳突腺癌	T3N1M0
I12	108	51	M	肺臟	乳突腺癌	T2N0M0
J1	109	47	F	肺臟	乳突腺癌	T3N1M0
J2	110	53	F	肺臟	乳突腺癌	T2N0M0
J3	111	56	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J4	112	57	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J5	113	51	F	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J6	114	68	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J7	115	53	F	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J8	116	45	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J9	117	27	M	肺臟	肺臟組織	-
J10	118	15	F	肺臟	肺臟組織	-
J11	119	48	M	肺臟	肺臟組織	-
J12	120	16	F	肺臟	肺臟組織	-

表 14 (BC08013d；乳癌陣列)

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	35	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
A2	2	54	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
A3	3	74	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A4	4	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
A5	5	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
A6	6	44	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A7	7	37	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
A8	8	42	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A9	9	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B1	10	55	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N1M0

B2	11	79	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
B3	12	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
B4	13	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
B5	14	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B6	15	44	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B7	16	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B8	17	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
B9	18	49	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N1M0
C1	19	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
C2	20	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
C3	21	61	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
C4	22	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
C5	23	68	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
C6	24	53	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
C7	25	42	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
C8	26	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
C9	27	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
D1	28	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D2	29	35	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D3	30	32	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N1M0
D4	31	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
D5	32	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
D6	33	31	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D7	34	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D8	35	54	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
D9	36	63	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E1	37	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E2	38	58	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E3	39	48	F	乳房	侵襲性乳管癌(乳房組織)	T1N0M0
E4	40	40	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
E5	41	40	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N2M0
E6	42	57	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
E7	43	28	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N1M0
E8	44	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
E9	45	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F1	46	59	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N2M0
F2	47	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
F3	48	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F4	49	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F5	50	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
F6	51	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
F7	52	37	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
F8	53	76	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F9	54	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G1	55	55	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G2	56	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
G3	57	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G4	58	62	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
G5	59	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G6	60	51	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N1M0
G7	61	59	F	乳房	髓質癌	T3N0M0
G8	62	56	F	乳房	髓質癌	T2N0M0

G9	63	52	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H1	64	40	F	乳房	髓質癌	T1N0M0
H2	65	46	F	乳房	髓質癌	T3N0M0
H3	66	41	F	乳房	髓質癌	T2N1M0
H4	67	35	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H5	68	55	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H6	69	39	F	乳房	髓質癌	T2N1M0
H7	70	49	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-
H8	71	38	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-
H9	72	43	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-

6.5 實例5：基於Tn-LAMP1的CAR

6.5.1. 概述

【0436】 設計出具有3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5的VH結構域和VL結構域的嵌合抗原受體(CAR)。然後在目標特異性細胞毒性分析中評估CAR。

6.5.2. 材料與方法

6.5.2.1 載體設計

【0437】 設計出包含具有3C7、13C3和13G2的VH結構域及VL結構域的scFv的各種CAR構築體(圖8A-8C)。在構築體中，VH和VL利用一個長連接子$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO：160)一起附接至CD8a鉸鏈，然後是第二代CAR-T (CD28細胞內訊息結構域和CD3-ζ細胞內鏈)。scFv的N端附接至CD8a訊息序列。LAMP1 CAR-T被次選殖到Virapower慢病毒載體pLENTI6.3-V5-DEST (Invitrogen)中。編碼CAR的核苷酸序列顯示於表15中。CAR的胺基酸序列顯示於表16中。

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列

構建體	核苷酸序列	核酸說明	SEQ ID No.
3C7-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCTAGACCC GACGTGATGCTGACACAGACACCTCTGAGCC	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 3C7 LC	202

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	TGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTGCAC AGCAACGGCAACACATACCTGCACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTGC TGATCAACAAGGTGTCCAACCGGTTCTTCGG CGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAG TGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTG TAGCCAGTCTACCCACGTGCCACGGACATTT GGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGGC GGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGC GGAGGCGGATCTGAAGTGAAGCTGGAAGAA TCAGGCGGAGGCCTGGTTCAGCCTGGCGGCT CTATGAAGGTTTCCTGTGGCGCCAGCGGCTT CACCTTTTCCGATGCCTGGATGGACTGGGTC CGACAGTCTCCTGAGAAAGGCCTGGAATGG GTCGCCGAGATGAGAAGCAAGGCCTTCAAC CACGCCATCTACTACGCCGAGAGCGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCA AGAGCAGAGTGTACCTGCAGATGAACCTGCT GAGGCCCGAGGACACCGGCATCTACTATTGC ACCCCTAACTGGGACGAGGGCTTCGCCTATT GGGGACAGGGAACACTGGTCACCGTGTCCG CCACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTAC ACCAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTG TCTCTGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTG CTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGG ATTTCGCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTT GTTGGCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGC TGGTCACAGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTC CGAAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGC GACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCG GACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGC TCCTCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCC AGAGTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCC CTGCCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTA CAACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGA GTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAG AGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACG GAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGA GCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTA CAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAG AAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCA GGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTAT GATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAA GAAGAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGA GGCTCTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAG AGAACCCCGGACCAATGGTGTCCAAGGGCG AAGAGGACAACATGGCCATCATCAAAGAAT TCATGCGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAG CGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATTGAAGG CGAAGGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAAC ACAGACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGG CGGACCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTG TCTCCTCAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCT ACGTGAAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTA CCTGAAGCTGAGCTTCCCTGAGGGCTTCAAG TGGGAGAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGC GGCGTCGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTC TGCAGGACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAA ACTGCGGGGCACCAACTTTCCCAGCGACGGC	400-444 =連接子 445-801 = 3C7 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ 細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	CCTGTGATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGG GAAGCCAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAA GATGGCGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAG CGGCTGAAACTGAAGGATGGCGGCCACTAC GACGCCGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCC AAGAAACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACA ACGTGAACATCAAGCTGGACATCACCAGCCA CAACGAGGACTACACCATCGTGGAACAGTA CGAGAGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGG CGGAATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
13C3-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACCT GACGTGGTCATGACACAGACACCTCTGAGCC TGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTGCAC AGCAACGGCAACACATACCTGCACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTGC TGATCAACAAGGTGTCCAACCGGTTCAGCGG CGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAG TGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTG TAGCCAGTCTACCCACGTGCCACGGACATTT GGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGGC GGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGC GGAGGCGGATCTGAAGTGAAGCTGGAAGAT TCAGGCGGAGGCCTGGTTCAGCCTGGCGGAT CTATGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTT CACCTTTTCTGACGCCTGGATGGACTGGGTC CGACACTCTCCTGAGAAAGGCCTGGAATGGG TCGCCGAGCTGAGAAGCAAGGCCTTCAATCA CGCCACCTACTACGCCGAGAGCGTGAAGGG CAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAA GAGCACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGATACCGGCATCTACTACTGCA CCCCTAACTGGGATGAGGGCTTCGCCTATTG GGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTGTCCGCC ACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTACAC CAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTGTCT CTGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTG GCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTT CGCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTTGTT GGCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGCTGG TCACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGA AGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGAC TACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGAC CTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCC TCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCCAGA GTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCCCTG CCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAG ATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGA AGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCT GCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAG CGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAAG AGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGG CCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGAT GCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAA GAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGAGGCT CTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAA CCCCGGACCAATGGTGTCCAAGGGCGAAGA	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 13C3 LC 400-444 =連接子 445-801 = 13C3 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	203

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	GGACAACATGGCCATCATCAAAGAATTCATG CGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTG AACGGCCACGAGTTCGAGATAGAAGGCGAA GGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAACACAG ACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGA CCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTGTCTCC TCAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTG AAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTACCTGA AACTGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGA GAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGT CGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAG GACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAAACTGC GGGGCACCAACTTTCCCAGCGACGGCCCTGT GATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGGGAAGC CAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAAGATGG CGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAGCGGCT GAAGCTGAAGGATGGCGGCCACTACGACGC CGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCCAAGAA ACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACAACGTG AACATCAAGCTGGACATCACCAGCCACAAC GAGGACTACACCATCGTGGAACAGTACGAG AGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGGA ATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
13G2-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACCT GACGTGGTCATGACACAGATCCCTCTGAGCC TGTGTGTGTCCCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGCA CAACAACGGCAACACCTACCTGCACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTG CTGATCAACAAGGTGTCCAAGCGGTTCACCG GCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTC TGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGA GTGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCT GTAGCCAGAGCACCCACGTGCCAAGAACCTT TGGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGG CGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGG CGGAGGCGGATCTGAAGTTCGGCTGGAAGA ATCAGGTGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGC TCTATGAAGCTGAGCTGTGTGGCCAGCGGCT TCACCTTTTCCGACGCCTGGATGGACTGGGT CCGACAGTCTCCTGAACGCGGCCTTGAATGG GTTGCCGAGCTGAGAAGCAAGACCTTCAACC ACGCCACCTACTACGCCGAGTCTGTGCGGGG CAGATTCACCATCTCCAGAGATGACAGCAAG AGCACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGATACCGGCATCTACTACTGCAG CCCCAACTGGGATGAGGGCTTTGCCTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTGCCA CAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTACACC AGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTGTCTC TGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGG CGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTC GCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTTGTTG GCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGCTGGT CACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGA AGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGAC TACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGAC CTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCC TCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCCAGA GTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCCCTG	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 13G2 LC 400-444 =連接子 445-801 = 13G2 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	204

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	CCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAG ATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGA AGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCT GCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAG CGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAAG AGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGG CCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGAT GCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAA GAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGAGGCT CTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAA CCCCGGACCAATGGTGTCTAAGGGCGAAGA GGACAACATGGCCATCATCAAAGAATTCATG CGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTG AACGGCCACGAGTTCGAGATTGAAGGCGAA GGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAACACAG ACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGA CCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTGTCTCC TCAGTTTATGTACGGCAGCAAGGCCTACGTG AAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTACCTGA AACTGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGA GAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGT CGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAG GACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAAGCTGC GGGGCACCAACTTTCCCTCTGATGGCCCCGT GATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGGGAAGC CAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAAGATGG CGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAGCGGCT GAAGCTGAAGGATGGCGGCCACTACGACGC CGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCCAAGAA ACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACAACGTG AACATCAAGCTGGACATCACCAGCCACAAC GAGGACTACACCATCGTGGAACAGTACGAG AGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGGA ATGGACGAGCTGTATAAGTAG		

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
構建體	**胺基酸序列**	**胺基酸說明**	**SEQ ID No.**
3C7-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMLTQTPLSL PVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQ KPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSEVKLEESGGGLVQP GGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGL EWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDS KSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAY WGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCG DVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTK GGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDY	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 3C7 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 3C7 HC 268 -312 = CD8a 鉸鏈 313-3 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	205

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
	LKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQ DGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEA SSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAE VKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDY TIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*		
13C3-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMT QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSN GNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIKGG GGSGGGGSGGGGSEVKLEDSGGGLVQ PGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVR HSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAE SVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAE DTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTV SATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGR GSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMA IIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEG EGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDI LSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSF PEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSL QDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRL KLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLP GAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERA EGRHSTGGMDELYK*	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 13C3 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 13C3 HC 269 -312 = CD8a 鉸鏈 313-339 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	206
13G2-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQIPLSL CVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQ KPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSEVRLEESGGGLVQP GGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGL EWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDS KSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAY WGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCG DVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTK GGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDY LKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQ DGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEA	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 13G2 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 13G2 HC 268 -312 = CD8a 鉸鏈 313-339 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	207

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
	SSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAE VKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDY TIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK		

6.5.3. 結果

【0438】 CAR構築體在人類T細胞中表現。使用Alexa488-ProteinL，藉由流式細胞術來確認CART構築體的表面表現。在T細胞與HaCaT的比率為10比1的情況下，13C3-CART和13G2-CART特異地殺死Tn+ COSMC-KO HaCaT，但不會殺死Tn- HaCaT (圖6)。參見表17，就13C3-CART來說殺死50% COSMC-KO HaCaT的時間為7.3小時，而13G2-CART為8.75小時。數據表明13C3-CART和13G2-CART選擇性地靶向LAMP1-Tn。

表 17：殺死 50%細胞的時間(KT50)					
目標細胞	T 細胞比率	3C7 (KT50)	13C3 (KT50)	13G2 (KT50)	T 細胞(KT50)
HaCAT COSMC-KO	10:1	N/A	7.3 小時	8.75 小時	N/A

N/A=50%的細胞未被殺死。

6.6 實例6：抗醣化-LAMP1抗體的序列分析

【0439】 進行cDNA末端快速擴增(RACE)以確定3C7、13C3和13G2的重鏈和輕鏈核苷酸序列。編碼3C7的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列在SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22中。由SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列在SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：2中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：3-5中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：6-8中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：9-11中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：12-14中。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：15-17中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：18-20中。

【0440】 編碼13C3的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列於SEQ ID NO：43和SEQ ID NO：44中。由SEQ ID NO：43和SEQ ID NO：44編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列於SEQ ID NO：23和SEQ ID NO：24中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：25-27中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：28-30中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：31-33中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：34-36中。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：37-39中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：40-42中。

【0441】 編碼13G2的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列於SEQ ID NO：65和SEQ ID NO：66中。由SEQ ID NO：65和SEQ ID NO：66編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列於SEQ ID NO：45和SEQ ID NO：46中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：47-49中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：50-52中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：53-55中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：56-58。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：59-61中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：62-64中。

6.7 實例7：基於Tn-LAMP1的ADC

6.7.1. 概述

【0442】 生產了共價附接至3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5的抗體藥物接合物(ADC)。然後在目標特異性細胞毒性分析中評估LAMP1-ADC。

6.7.2. 材料與方法

6.7.2.1 ADC生產

【0443】 ADC是藉由將MC-GGFG-DX8951共價附接至3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5而被創造。藉由質譜法計算藥物抗體比率(DAR)。13c3的DAR為3.1，而13G2的DAR為5.6。無法計算3C7-ADC的DAR(表15)。

6.7.3. 結果

【0444】 3C7-ADC (GGFG-DX8951)、13C3-ADC (GGFG-DX8951)和13G2-ADC (GGFG-DX8951)特異地殺死Tn+ COSMC-KO T47D，但不殺死Tn-T47D或Tn- HaCaT (圖5A-1至5A-3)。參照表18，3C7-ADC的細胞死亡IC50為4.5 nM，13C3-ADC為5.6 nM，而13G2-ADC為5.6 nM。

表 18：抗體藥物接合物(ADC)的 IC50

ADC	DAR	T47D COSMC-KO 細胞 (EC50)	T47D 細胞 (EC50)
GO-3C7	?	4.5 nM	504 nM
GO-13C3	~3.1	5.6 nM	205 nM
GO13G2	~5.6	5.6 nM	4.40 nM

6.8 實例8：人源化抗體

6.8.1. 概述

【0445】 使用標準CDR移植技術將鼠類抗體13C3人源化。就重鏈來說，採用四個模板(IGHV3-72*01、IGHV3-23*05、IGHV7-4-1*02和IGHV3)來生成含有連續積極人源化程度的CDR移植版本，即與人類受體生殖系的同一性。同樣地，就輕鏈來說，採用三個模板(IGKV2-30*02、IGKV4-1*01和IGKV7-3*01)來生成含有連續積極人源化程度的CDR移植版本。

【0446】 表現構築體被設計成在Expi-293細胞中表現。IL2分泌訊息被添加到重鏈和輕鏈構築體。使用常規方法用ProteinA珠粒來純化抗體。使用ELISA評估人源化候選物結合至未醣化和Tn-醣化LAMP1肽的能力。還藉由尺寸排阻層析將人源化候選物與親本抗體進行比較，並藉由Octet確定對肽抗原的結合親和力。

6.8.2. 材料與方法

6.8.2.1 載體設計

【0447】 針對每個生殖系，創造了三個人源化版本：保守的「A」序列、不太保守的「B」序列和「積極的」「C」序列(參見表4A-4G)。還創造各個生殖系的所有三個A序列、B序列和C序列的共有序列，其反映每個位置處最為常見的胺基酸殘基。

【0448】 這些人源化模板以兩個階段進行組裝並分析最佳生物物理和功能性質。在第一階段中，構築了多達12對保守的「A」設計並分析了與LAMP1醣肽的結合。在根據「A」設計挑出最佳組合後，保守的「A」設計被迭代地替換為較不保守的「B」設計，最終被最不保守的「C」設計替換。

6.8.2.2 ELISA

【0449】 96孔Corning高結合ELISA微孔盤在4°C下經0.2 M碳酸氫鹽緩衝液pH 9.4中滴定的LAMP1肽(濃度範圍為0.08 μg/ml至10 μg/ml)塗覆過夜。BSA用作為背景的對照/量度。然後將盤在室溫下用SuperBlock™ (Thermo Fisher)阻斷1小時。洗滌盤後，將13C3的人源化變體在ELISA盤上培育1小時。使用常規方法表現並純化所有測試的變體。簡言之，用重鏈和輕鏈構築體暫時轉染Expi-293細胞，抗體被分泌到上清液中並使用蛋白質A瓊脂糖珠粒予以純化。然後洗滌盤，接著與二級抗體(1/3000山羊抗-小鼠IgG (H+L) HRP (Abcam 62-6520))一起培育1小時。然後洗滌盤並用1-Step™ Ultra TMB (Thermo Fisher)顯色2分鐘。繼而用2 N硫酸終止顯色。接著在450 nm下測量吸光度。

6.8.2.3 生物層干涉儀(Octet)

【0450】 使用BLI針對特定抗原來評估13C3之人源化候選物的抗體親和力。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (其胺基酸部分是SEQ ID NO：154)或陰性對照分

析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (其胺基酸部分為 SEQ ID NO：155))，並呈遞有一個抗體候選物(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.8.2.4 尺寸排阻層析

【0451】 使用尺寸排阻層析(SEC)測試了13C3的人源化候選物是否存在可溶性蛋白質聚集體。簡言之，將經純化抗體加載到HPLC二氧化矽TSK-GEL G3000SW管柱(TOSOH Biosciences, Montgomeryville, PA)與相連的UV偵測器(166 Detector)上。流動相組成為PBS，流速為1.0 mL/min。藉由監測管柱析出物在280 nm下的吸光度以確定蛋白質物質的濃度。

6.8.3. 結果

【0452】 生產出共價附接至人源化13C3的抗體藥物接合物(ADC)。藥物接合物利用馬來醯亞胺共價連接至可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)。ADC是利用馬來醯亞胺透過將可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)共價附接至13C3而創造。藉由質譜法計算藥物抗體比率(DAR)。藉由Octet和ELISA測量對合成抗原(LAMP1-GP)的親和力。藉由尺寸排阻層析(SEC)對經純化抗體的聚集物進行定量。

【0453】 人源化ADC的特徵歸納在表19中。

表 19：人源化 LAMP1 候選物的特徵歸納

S.NO	分子	人源化		Octet		SEC		ELISA	
		同一性%		LAMP1-GP		峰面積%		LAMP1-GP (EC5 ng/ml)	
		HC	LC	等級	親和力	等級	主峰	等級	親和力
1	13C3-HV-23-A/13C3 KV2-A	80%	90%	3	3.3	1	100	2	17.734

2	13C3-HV-72-A/13C3 KV2-A	84%	90%	2	3.1	4	98.01	5	26.16
3	13C3-HV-23-B/13C3 KV2-A	83%	90%	1	0.85	2	99.56	3	19.07
4	13C3-HV-72-B/13C3 KV2-A	87%	90%	4	8.2	3	99.42	4	25.75
5	13C3-HV-23-C/13C3 KV2-A	85%	90%	5	23.5	5	98.86	1	15.47
6	13C3 嵌合體				3.2 nM		98.62	-	18.4

【0454】 人源化ADC中有兩者在目標特異性細胞毒性分析中進一步進行特徵鑑定：人源化GO-13C3-Human-v1 (HV-72A/KV2A)和GO-13C3-Human-v2 (HV23B/KV2A)。參考圖5B和表20，13C3 Human-v1的細胞死亡IC50為5.03 nM，13C3 Human-v2為5.4 nM。

表 20：抗體藥物接合物(ADC)的 IC50

ADC	DAR	T47D COSMC-KO 細胞 (EC50)	T47D 細胞 (EC50)
GO-13C3 mouse	~4	4.5 nM	>100 uM
GO-13C3 Human-v1	~4	5.03 nM	>100 uM
GO-13C3 Human-v2	~4	5.4 nM	>100 uM

6.9 實例9：LAMP-ADC在CDx實體腫瘤小鼠模型中的活體內活性

【0455】 藉由側腹注射建立CDx T47D (COSMC-KO)實體腫瘤模型。CART注射時的腫瘤體積為100 mm3。藉由IP注射(5劑2.5mg/Kg或5mg/Kg)用可切割13C3-vc-PAB-MMAE (DAR =~ 4)治療小鼠。透過卡尺測量腫瘤體積，治療導致約58%的腫瘤生長抑制(圖7)。在受治療的小鼠中並沒有觀察到表明不良事件的臨床徵象。

7. 特定具體例，參考文獻的引用

【0456】 儘管已經說明和描述了各種特定具體例，但是應當理解，可以在不背離本揭露的精神和範圍的情況下進行各種改變。本揭露藉由以下列出的編號具體例來舉例說明。

1. 一種抗醣化LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至下列或特異地競爭結合至下列：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)。

2. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第一LAMP1醣肽。

3. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第二LAMP1醣肽。

4. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第三LAMP1醣肽。

5. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第四LAMP1醣肽。

6. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

7. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

8. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

9. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

10. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

11. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154。

12. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽分別由SEQ ID NO：200、216、217或154組成。

13. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列

EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE
MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW
DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列
DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI
NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO：2)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

14. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列
EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE
LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW
DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI
NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO：24)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

15. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列
EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE
LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW
DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列
DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI
NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG

TKLEIK (SEQ ID NO：46)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

16. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

17. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

18. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN

WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

19. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

20. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

21. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

22. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

23. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

24. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

25. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

26. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

27. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

28. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

29. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

30. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

31. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

32. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

33. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

34. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

35. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

36. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

37. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

38. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

39. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

40. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

41. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

42. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

43. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

44. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

45. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

46. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

47. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

48. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

49. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

50. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

51. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

52. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

53. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

54. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

55. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL

LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

56. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

57. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

58. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

59. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

60. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

61. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

62. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

63. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

64. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

65. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

66. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

67. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

68. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

69. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

70. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

71. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

72. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

73. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

74. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

75. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

76. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

77. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

78. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

79. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

80. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

81. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

82. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

83. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

84. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

85. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

86. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

87. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI

NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

88. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

89. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

90. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

91. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

92. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

93. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

94. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

95. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

96. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

97. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

98. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

99. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

100. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

101. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

102. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

103. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

104. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

105. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

106. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

107. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

108. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

109. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

110. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

111. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

112. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

113. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

114. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

115. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

116. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

117. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

118. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

119. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

120. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

121. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

122. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG

EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

123. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

124. 如具體例1至123中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

125. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG

TKLEIK (SEQ ID NO：2)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

126. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

127. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

128. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN

WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

129. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

130. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

131. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

132. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

133. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

134. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

135. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

136. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

137. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與以下重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

138. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

139. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

140. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

141. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

142. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

143. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

144. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

145. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

146. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

147. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

148. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

149. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL

LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

150. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

151. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

152. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

153. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

154. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

155. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

156. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

157. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

158. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

159. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

160. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

161. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

162. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

163. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

164. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

165. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

166. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

167. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

168. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

169. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

170. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

171. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

172. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

173. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

174. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

175. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

176. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

177. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

178. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

179. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

180. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

181. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI

NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

182. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

183. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

184. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

185. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

186. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

187. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

188. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

189. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

190. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

191. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

192. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

193. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

194. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

195. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

196. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

197. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

198. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

199. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

200. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

201. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

202. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

203. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

204. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

205. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

206. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

207. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

208. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

209. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

210. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

211. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

212. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

213. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

214. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

215. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

216. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

217. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

218. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

219. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

220. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

221. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL

LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

222. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

223. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

224. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

225. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

226. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

227. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

228. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

229. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

230. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

231. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

232. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG

EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

233. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

234. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

235. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

236. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況為根據具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H1的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：73、SEQ ID NO：79、SEQ ID NO：103或SEQ ID NO：127)；

(b) CDR-H2，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H2的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104或SEQ ID NO：128)；

(c) CDR-H3，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H3的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：69、SEQ ID NO：75、SEQ ID NO：81、SEQ ID NO：105或SEQ ID NO：129)；

(d) CDR-L1，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L1的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106或SEQ ID NO：130)；

(e) CDR-L2，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L2的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：71、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：107或SEQ ID NO：131)；及

(f) CDR-L3，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L3的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：78、SEQ ID NO：84、SEQ ID NO：108或SEQ ID NO：132)。

237. 如具體例236之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_1的胺基酸是L。

238. 如具體例236之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_1的胺基酸是M。

239. 如具體例236至238中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如EQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104及/或SEQ ID NO：128)中指定為X_2的胺基酸是A。

240. 如具體例236至238中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如EQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104及/或SEQ ID NO：128)中指定為X_2的胺基酸是M。

241. 如具體例236至240中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_3的胺基酸是T。

242. 如具體例236至240中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_3的胺基酸是I。

243. 如具體例236至242中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_4的胺基酸是K。

244. 如具體例236至242中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_4的胺基酸是R。

245. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：69及/或SEQ ID NO：105)中指定為X_5的胺基酸是T。

246. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：69及/或SEQ ID NO：105)中指定為X_5的胺基酸是S。

247. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106及/或SEQ ID NO：130)中指定為X_6的胺基酸是S。

248. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106及/或SEQ ID NO：130)中指定為X_6的胺基酸是N。

249. 如具體例236至248中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_7的胺基酸是N。

250. 如具體例236至248中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_7的胺基酸是K。

251. 如具體例236至250中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_8的胺基酸是S。

252. 如具體例236至250中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_8的胺基酸是F。

253. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDAW (SEQ ID NO：67)。

254. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列DAWMD (SEQ ID NO：73)。

255. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDA (SEQ ID NO：79)。

256. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：103)。

257. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列DA (SEQ ID NO：127)。

258. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列X_1RSKX_2FNHAX_3 (SEQ ID NO：68)。

259. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列$EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G$ (SEQ ID NO：74)。

260. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列$RSKX_2FNHA$ (SEQ ID NO：80)。

261. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列$EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G$ (SEQ ID NO：104)。

262. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列SKX_2FNHA (SEQ ID NO：128)。

263. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列$X_5PNWDEGFAY$ (SEQ ID NO：69)。

264. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：75)。

265. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：81)。

266. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列$X_5PNWDEGFAY$ (SEQ ID NO：105)。

267. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：129)。

268. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列$QSLVHX_6NGNTY$ (SEQ ID NO：70)。

269. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列$RSSQSLVHX_6NGNTYLH$ (SEQ ID NO：76)。

270. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：82)。

271. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：106)。

272. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列QSLVHX$_6$NGNTY (SEQ ID NO：130)。

273. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVS (SEQ ID NO：71)。

274. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：77)。

275. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：83)。

276. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：107)。

277. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVS (SEQ ID NO：131)。

278. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：72)。

279. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：78)。

280. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：84)。

281. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：108)。

282. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列HQYLSSYT (SEQ ID NO：132)。

283. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：3-5)的VH以及包含如IMGT定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：6-8)的VL。

284. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：9-11)的VH以及包含如Kabat定義的3C7的CDR(例如SEQ ID NO：12-14)的VL。

285. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：15-17)的VH以及包含如Chothia定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：18-20)的VL。

286. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：25-27)的VH以及包含如IMGT定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：28-30)的VL。

287. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：31-33)的VH以及包含如Kabat定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：34-36)的VL。

288. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：37-39)的VH以及包含如Chothia定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：40-42)的VL。

289. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：47-49)的VH以及包含如IMGT定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：50-52)的VL。

290. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：53-55)的VH以及包含如Kabat定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：56-58)的VL。

291. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：59-61)的VH以及包含如Chothia定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：62-64)的VL。

292. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：85)、EMRSKAFNHAIYYAESVKG (SEQ ID NO：86)和TPNWDEGFAY (SEQ ID NO：87)之CDR的VH；以及包含RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO：88)、KVSNRFF (SEQ ID NO：89)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：90)之CDR的VL。

293. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含

GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：91)、ELRSKAFNHATYYAESVKG (SEQ ID NO：92)和TPNWDEGFAY (SEQ ID NO：93)之CDR的VH；以及包含RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO：94)、KVSNRFS (SEQ ID NO：95)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：96)之CDR的VL。

294. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：97)、ELRSKTFNHATYYAESVRG (SEQ ID NO：98)和SPNWDEGFAY (SEQ ID NO：99)之CDR的VH；以及包含RSSQSLVHNNGNTYLH (SEQ ID NO：100)、KVSKRFT (SEQ ID NO：101)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：102)之CDR的VL。

295. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA (SEQ ID NO：109)、RSKAFNHA (SEQ ID NO：110)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：111)之CDR的VH；以及包含QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO：112)、KVS (SEQ ID NO：113)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：114)之CDR的VL。

296. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA (SEQ ID NO：115)、RSKAFNHA (SEQ ID NO：116)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：117)之CDR的VH；以及包含QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO：118)、KVS (SEQ ID NO：119)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：120)之CDR的VL。

297. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA (SEQ ID NO：121)、RSKTFNHA (SEQ ID NO：122)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：

123)之CDR的VH；以及包含QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO：124)、KVS (SEQ ID NO：125)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：126)之CDR的VL。

298. 如具體例1至297中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為嵌合或人源化抗體或嵌合或人源化抗體的抗原結合片段。

299. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

300. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至299中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

301. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至300中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與

EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

302. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至301中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)的胺基酸序列的VH；以及包含 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的胺基酸序列的VL。

303. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

304. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或303中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

305. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298、303或304中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

306. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或303至305中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含

EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW

DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的胺基酸序列的VH；以及包含NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的胺基酸序列的VL。

307. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

308. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或307中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

309. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298、307或308中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包

含 與 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

310. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或307至309中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)的胺基酸序列的VH；以及包含 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的胺基酸序列的VL。

311. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與SEQ ID NO：133-144中任一者(「VH參考序列」)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與SEQ ID NO：145-153中任一者(「VL參考序列」)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

312. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

313. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

314. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有100%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有100%序列同一性的胺基酸序列的VL。

315. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：133。

316. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：134。

317. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：135。

318. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：136。

319. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：137。

320. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：138。

321. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：139。

322. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：140。

323. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：141。

324. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：142。

325. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：143。

326. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：144。

327. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：145。

328. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：146。

329. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：147。

330. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：148。

331. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：149。

332. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：150。

333. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：151。

334. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：152。

335. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：153。

336. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如具體例1至335中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)；

(b) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)；

(c) 重鏈可變(VH)序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)；或

(d) 13C3的人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3的人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)，

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文

字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含：

(i) 在VH序列內帶有第一、第二及第三CDR手段的VH序列；及

(ii) 在VL序列內帶有第四、第五及第六CDR手段的VL序列，

其中第一、第二、第三、第四、第五及第六CDR手段一起運作以使得抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段結合至第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽。

337. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)；

(b) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKP

GQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYY CHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)；

(c) 重鏈可變(VH)序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGL EWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAE DTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPG QSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCS QSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)；或

(d) 13C3的人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3的人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)，

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d)包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，

該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含用於結合LAMP1醣肽的手段。

338. 如具體例337之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1醣肽的手段包含重鏈可變(VH)結構域和輕鏈可變(VL)結構域。

339. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第一LAMP1醣肽。

340. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第二LAMP1醣肽。

341. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第三LAMP1醣肽。

342. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第四LAMP1醣肽。

343. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

344. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

345. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1

醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

346. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

347. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

348. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及VL序列DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

349. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及VL序列EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

350. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及VL序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

351. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含13C3之人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3之人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

352. 如具體例1至351中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其偏好結合至與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的醣化-LAMP1表位。

353. 如具體例1至352中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合第一LAMP1醣肽。

354. 如具體例1至353中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第二LAMP1醣肽。

355. 如具體例1至354中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第三LAMP1醣肽。

356. 如具體例1至355中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第四LAMP1醣肽。

357. 如具體例1至352中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第一LAMP1醣肽。

358. 如具體例1至352或357中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第二LAMP1醣肽。

359. 如具體例1至352、357或358中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第三LAMP1醣肽。

360. 如具體例1至352或357至359中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第四LAMP1醣肽。

361. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

362. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

363. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

364. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

365. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

366. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

367. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

368. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

369. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

370. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

371. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

372. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

373. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

374. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

375. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

376. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

377. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

378. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

379. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

380 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

381. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

382. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

383. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

384. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

385. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

386. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

387. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

388. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

389. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

390. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

391. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

392. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

393. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

394. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

395. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

396. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

397. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

398. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

399. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

400. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

401. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

402. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

403. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

404. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

405. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

406. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

407. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

408. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

409. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

410. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

411. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

412. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

413. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

414. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

415. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

416. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

417. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

418. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

419. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

420. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

421. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

422. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

423. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

424. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

425. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

426. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

427. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

428. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

429. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

430. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

431. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

432. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

433. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

434. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

435. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

436. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

437. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

438. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

439. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

440. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

441. 如具體例1至440中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中如藉由表面電漿共振測量對第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的結合親和力。

442. 如具體例1至440中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中如藉由生物層干涉術測量對第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的結合親和力。

443. 如具體例1至442中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155) (「未醣化LAMP1肽」)。

444. 如具體例1至443中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共

振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

445. 如具體例1至444中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

446. 如具體例1至445中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

447. 如具體例1至446中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

448. 如具體例1至447中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

449. 如具體例1至448中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化

LAMP1肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

450. 如具體例1至449中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，該串聯重複序列在活體外已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2以及GalNAc-T4進行醣化(「第一MUC1醣肽」)。

451. 如具體例1至450中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

452. 如具體例1至451中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

453. 如具體例1至452中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

454. 如具體例1至453中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一

MUC1醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

455. 如具體例1至454中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

456. 如具體例1至455中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

457. 如具體例1至456中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，該MUC1肽在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)。

458. 如具體例1至457中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

459. 如具體例1至458中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二

MUC1醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

460. 如具體例1至459中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

461. 如具體例1至460中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

462. 如具體例1至461中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

463. 如具體例1至462中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

464. 如具體例1至463中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至平足蛋白肽ERGTKPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，該平足蛋白肽已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)。

465. 如具體例1至464中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

466. 如具體例1至465中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

467. 如具體例1至466中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

468. 如具體例1至467中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

469. 如具體例1至468中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

470. 如具體例1至469中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

471. 如具體例1至470中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至CD44v6肽GYRQTPKEDSHSTTGTAAA (SEQ ID NO：212)，該CD44v6肽已在蘇胺酸和絲胺酸殘上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)。

472. 如具體例1至471中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

473. 如具體例1至472中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

474. 如具體例1至473中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

475. 如具體例1至474中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

476. 如具體例1至475中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

477. 如具體例1至476中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

478. 如具體例1至477中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，該MUC4肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)。

479. 如具體例1至478中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

480. 如具體例1至479中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

481. 如具體例1至480中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

482. 如具體例1至481中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

483. 如具體例1至482中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測

量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

484. 如具體例1至483中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

485. 如具體例1至484中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至cMET肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，該cMET肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

486. 如具體例1至485中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

487. 如具體例1至486中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

488. 如具體例1至487中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測

量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

489. 如具體例1至488中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

490. 如具體例1至489中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

491. 如具體例1至490中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

492. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段。

493. 如具體例492之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

494. 如具體例1至493中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為多價的。

495. 如具體例1至494中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為抗原結合片段。

496. 如具體例495之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗原結合片段呈單鏈可變片段(scFv)的形式。

497. 如具體例496之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。

498. 如具體例496之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv包含在輕鏈可變片段C端的重鏈可變片段。

499. 如具體例496至498中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv重鏈可變片段與scFv輕鏈可變片段共價結合至一個連接子序列，該連接子序列視情況為4至15個胺基酸。

500. 具體例1至494中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其呈多特異性抗體的形式。

501. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段。

502. 如具體例501之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域及輕鏈可變(VL)結構域。

503. 如具體例500至502中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中多特異性抗體是結合至不同於第一表位之第二表位的雙特異性抗體。

504. 如具體例503之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器、mAb-Fv、mAb-scFv、中央-scFv、單臂中央-scFv或雙scFv形式雙特異性抗體。

505. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器形式雙特異性抗體。

506. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是mAb-Fv形式雙特異性抗體。

507. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是mAb-scFv形式雙特異性抗體。

508. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是中央-scFv形式雙特異性抗體。

509. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是單臂中央-scFv形式雙特異性抗體。

510. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙scFv形式雙特異性抗體。

511. 如具體例503之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)、Fab臂交換抗體、雙特異性T細胞接合劑(BiTE)，或雙親和力重新定向分子(DART)。

512. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)。

513. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是包含在重鏈和輕鏈之間具有結構域交叉的Fab-臂(例如CrossMabFAB)的雙特異性IgG。

514. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性IgG，其包含在可變重鏈和可變輕鏈之間具有結構域交叉(例如CrossMabVH-VL)的Fab-臂。

515. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是包含Fab臂的雙特異性IgG，該Fab臂在恆定重鏈和恆定輕鏈之間具有結構域交叉(例如CrossMabCH1-CL)。

516. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是Fab臂交換抗體。

517. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙親和力重新定向分子(DART)。

518. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性T細胞接合劑(BiTE)。

519. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是LAMP1表位。

520. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位。

521. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是T細胞表位。

522. 如具體例521之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

523. 如具體例522之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位，其是視情況存在於人類CD3中的表位。

524. 如具體例523之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CD3表位包含CD3γ表位、CD3δ表位、CD3ε表位或CD3ζ表位。

525. 如具體例1至524中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其接合至可偵測部分。

526. 如具體例525之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中可偵測部分是酶、放射性同位素或螢光標記。

527. 一種雙特異性抗體，其包含(a)用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段，以及(b)用於結合T細胞表位的手段，視情況其中雙特異性抗體具有具體例503至526中任一項所述之特徵。

528. 如具體例527之雙特異性抗體，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

529. 如具體例527或具體例528之雙特異性抗體，其中用於結合T細胞表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

530. 如具體例527至529中任一項之雙特異性抗體，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

531. 如具體例530之雙特異性抗體，其中T細胞表位包含CD3表位，其是視情況存在於人類CD3中的表位。

532. 如具體例531之雙特異性抗體，其中CD3表位包含CD3γ表位、CD3δ表位、CD3ε表位或CD3ζ表位。

533. 一種融合蛋白，其包含具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或具體例527至532中任一項之雙特異性抗體的胺基酸序列，該胺基酸序列可操作地連接到至少第二胺基酸序列。

534. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是4-1BB、CD2、CD3-ζ或其片段的序列。

535. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是融合肽的序列。

536. 如具體例535之融合蛋白，其中融合肽是CD28-CD3-ζ、4-1BB (CD137)-CD3-ζ融合肽、CD2-CD3-ζ融合肽、CD28-CD2-CD3-ζ融合肽，或4-1BB (CD137)-CD2-CD3-ζ融合肽。

537. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是T細胞活化調節因子或其片段的序列。

538. 如具體例537之融合蛋白，其中T細胞活化調節因子是IL-15或IL-15Rα。

539. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是MIC蛋白結構域的序列。

540. 如具體例539之融合蛋白，其中MIC蛋白結構域是α1-α2結構域。

541. 如具體例540之融合蛋白，其中α1-α2結構域是MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6或OMCP α1-α2結構域。

542. 如具體例539至541中任一項之融合蛋白，其中MIC蛋白結構域是經工程改造的MIC蛋白結構域。

543. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是神經胺糖酸苷酶(EC 3.2.1.18或EC 3.2.1.129)的序列。

544. 如具體例543之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶胺基酸序列是衍生自綠色小單孢菌。

545. 如具體例543或544之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG(SEQ ID NO：210)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列。

546. 如具體例543至545中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列。

547. 如具體例543至546中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少98%序列同一性的胺基酸序列。

548. 如具體例543至547中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW

RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列。

549. 如具體例543至548中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含胺基酸序列
GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)。

550. 如具體例543至549中任一項之融合蛋白，其包含訊息序列。

551. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是顆粒溶解素訊息序列。

552. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是顆粒溶解素K訊息序列。

553. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是NPY訊息序列。

554. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是IFN訊息序列。

555. 如具體例543至554中任一項之融合蛋白，其包含自切割肽序列。

556. 如具體例555之融合蛋白，其中自切割肽序列是2A肽。

557. 如具體例556之融合蛋白，其中2A肽是T2A。

558. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含一或多個如具體例495至499中任一項之抗原結合片段。

559. 如具體例558之CAR，其包含一或多個如具體例496至499中任一項之scFv。

560. 如具體例559之CAR，其包含一個如具體例496至499中任一項之scFv。

561. 如具體例560之CAR，其包含兩個如具體例496至499中任一項之scFv。

562. 如具體例561之CAR，其中該兩個scFv具有相同的胺基酸序列。

563. 如具體例561或562之CAR，其中該兩個scFv藉由連接子序列共價結合，該連接子序列視情況為4-15個胺基酸。

564. 如具體例543至563中任一項之CAR，其按胺基端至羧基端的順序包含：(i)一或多個抗原結合片段、(ii)跨膜結構域，以及(iii)細胞內訊息結構域。

565. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其按胺基端至羧基端的順序包含：(i)一或多個用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段、(ii)跨膜結構域，以及(iii)細胞內訊息結構域。

566. 如具體例565之CAR，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

567. 如具體例564至566中任一項之CAR，其中跨膜結構域包含CD28跨膜結構域。

568. 如具體例567之CAR，其中CD28跨膜結構域包含胺基酸序列FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO：163)。

569. 如具體例564至568中任一項之CAR，其中細胞內訊息結構域包含共刺激訊息區。

570. 如具體例569之CAR，其中共刺激訊息區包含CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-

1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10、GITR或其組合的細胞質結構域的訊息部分或整個細胞質結構域。

571. 如具體例570之CAR，其中CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10或GITR是人類CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10或GITR。

572. 如具體例570或具體例571之CAR，其中共刺激訊息結構域的訊息部分或整個共刺激訊息結構域包含CD2的細胞質結構域。

573. 如具體例572之CAR，其中CD2的細胞質結構域包含胺基酸序列TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN (SEQ ID NO：170)。

574. 如具體例570至573中任一項之CAR，其中共刺激訊息結構域包含CD28的細胞質結構域的訊息部分或整個細胞質結構域。

575. 如具體例574之CAR，其中CD28的細胞質結構域包含胺基酸序列RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO：169)。

576. 如具體例563至575中任一項之CAR，其中細胞內訊息結構域包含T細胞訊息結構域。

577. 如具體例576之CAR，其中T細胞訊息結構域在共刺激訊息區的C端。

578. 如具體例576或具體例577之CAR，其中T細胞訊息結構域包含CD3-ζ訊息結構域。

579. 如具體例578之CAR，其中CD3-ζ訊息結構域包含胺基酸序列RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO：168)。

580. 如具體例564至579中任一項之CAR，其進一步包含在一或多個抗體片段N端的訊息肽、一或多個scFv，或一或多個用於結合LAMP1表位的手段。

581. 如具體例579之CAR，其中訊息肽是人類CD8訊息肽。

582. 如具體例581之CAR，其中人類CD8訊息肽包含胺基酸序列MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO：161)。

583. 如具體例564至582中任一項之CAR，其進一步在一或多個抗原結合片段與跨膜結構域之間包含鉸鏈。

584. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包括人類CD8a鉸鏈。

585. 如具體例584之CAR，其中人類CD8a鉸鏈包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (SEQ ID NO：165)。

586. 如具體例584之CAR，其中人類CD8a鉸鏈包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：220)。

587. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包含人類IgG4-短鉸鏈，其包含胺基酸序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO：166)。

588. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包含人類IgG4-長鉸鏈，其包含胺基酸序列

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO：167)。

589. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的3C7-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：205)。

590. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的13C3-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：206)。

591. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的13G2-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：207)。

592. 一種抗體-藥物接合物，其包含接合至細胞毒性劑的具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或具體例527至557中任一項之融合蛋白。

593. 具體例592之抗體-藥物接合物，其中細胞毒性劑是奧瑞他汀、DNA小溝結合劑、烷化劑、烯二炔、來西托品、多卡黴素、紫杉烷、尾海兔素、類美登素或長春花生物鹼。

594. 如具體例593之抗體-藥物接合物，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或雙特異性抗體經由連接子接合至細胞毒性劑。

595. 如具體例594之抗體-藥物接合物，其中連接子在細胞內條件下是可切割的。

596. 具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子可被細胞內蛋白酶切割。

597. 如具體例596之抗體-藥物接合物，其中連接子包含二肽。

598. 如具體例597之抗體-藥物接合物，其中二肽是val-cit或phe-lys。

599. 如具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子在小於5.5的pH下是可水解的。

600. 如具體例599之抗體-藥物接合物，其中可水解連接子是腙連接子。

601. 如具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子是二硫連接子。

602. 一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含

(a) 如具體例495至499中任一項之抗原結合片段

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

603. 如具體例602之嵌合TCR，其包含一或多個如具體例496至499中任一項之scFv。

604. 如具體例602或563之嵌合TCR，其包含一個如具體例496至499中任一項之scFv。

605. 一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含

(a) 一種用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段；

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

606. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段包含scFv。

607. 如具體例604或606之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含scFv，並視情況進一步在第一TCR結構域和scFv之間包含連接子。

608. 如具體例604或606之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含scFv，並視情況進一步在第二TCR結構域和scFv之間包含連接子。

609. 如具體例602或603之嵌合TCR，其包含兩個如具體例496至499中任一項之scFv。

610. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段包含兩個scFv。

611. 如具體例609或610之嵌合TCR，其中兩個scFv具有相同的胺基酸序列。

612. 如具體例609或610之嵌合TCR，其中兩個scFv具有不同的胺基酸序列。

613. 如具體例609至612中任一項之嵌合TCR，其中兩個scFv藉由連接子序列共價結合，該連接子序列的長度視情況為4-15個胺基酸。

614. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含兩個scFv，並視情況進一步在第一TCR結構域和兩個scFv的第一scFv之間包含連接子。

615. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含兩個scFv，並視情況進一步在第二TCR結構域與兩個scFv的第一scFv之間包含連接子。

616. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含兩個scFv中的第一scFv，而第二多肽鏈包含兩個scFv中的第二scFv，且視情況其中

(i)第一多肽鏈在第一TCR結構域和第一scFv之間包含第一連接子，而(ii)第二多肽鏈在第二TCR結構域和第二scFv之間包含第二連接子。

617. 如具體例602之嵌合TCR，其中抗原結合片段是抗醣化-LAMP1 Fv片段。

618. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段是抗醣化-LAMP1 Fv片段。

619. 如具體例617或618之嵌合TCR，其中Fv片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)，視情況其中VH和VL是如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMPl抗體或結合片段的VH和VL。

620. 如具體例619之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VH且第二多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VL，視情況其中(i)第一多肽鏈進一步在第一TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VH之間包含連接子，以及(ii)第二多肽鏈進一步在第二TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VL之間包含連接子。

621. 如具體例619之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VL且第二多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VH，視情況其中(i)第一多肽鏈進一步在第一TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VL之間包含連接子，以及(ii)第二多肽鏈進一步在第二TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VH之間包含連接子。

622. 如具體例602和617至621中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含共同重鏈1 (CH1)結構域。

623. 如具體例602和617至622中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含共同輕鏈(CL)結構域。

624. 如具體例602之嵌合TCR，其中抗原結合片段是抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

625. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段是抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

626. 如具體例624或625之嵌合TCR，其包含一個抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

627. 如具體例624或625之嵌合TCR，其包含兩個抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

628. 如具體例627之嵌合TCR，其中兩個Fab結構域具有相同的胺基酸序列。

629. 如具體例627之嵌合TCR，其中兩個Fab結構域具有不同的胺基酸序列。

630. 如具體例624至629中任一項之嵌合TCR，其中Fab結構域或各Fab結構域包含抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)，視情況其中VH和VL是如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段的VH和VL。

631. 如具體例630之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VH和CH1結構域或CL結構域，視情況其中第一多肽鏈在第一TCR結構域和CH1結構域或CL結構域之間包含連接子。

632. 如具體例631之嵌合TCR，其中第二多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域，視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和CL結構域或CH1結構域之間包含連接子。

633. 如具體例631之嵌合TCR，包含第三多肽鏈，該第三多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域，第三多肽鏈能夠與第一多肽鏈的抗醣化-LAMP1 VH和CH1結構域，或CL結構域締合。

634. 如具體例630之嵌合TCR，其中第二多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VH和CHl結構域或CL結構域，視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和CHl結構域或CL結構域之間包含連接子。

635. 如具體例634之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL或CH1結構域，視情況其中第一多肽鏈在第二TCR結構域與CL結構域或CH1之間包含連接子。

636. 如具體例634之嵌合TCR，包含有包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域的第三多肽鏈，該第三多肽鏈能夠與第二多肽鏈的抗醣化-LAMP1 VH和CH1結構域，或CL結構域締合。

637. 如具體例630之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含第一抗醣化-LAMP1 VH和第一鏈CH1結構域或第一鏈CL結構域，且第二多肽鏈包含第二抗醣化-LAMP1 VH和第二鏈CHl結構域或第二鏈CL結構域，視情況其中第一多肽鏈在第一TCR結構域和第一鏈CHl結構域或第一鏈CL結構域之間包含連接子，並且視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和第二鏈CH1結構域或第二鏈CL結構域之間包含連接子。

638. 如具體例637之嵌合TCR，包含：

(a) 第三多肽鏈，其包含第一抗醣化-LAMP1 VL和第三鏈CL結構域或第三鏈CH1結構域，能夠與第一抗醣化-LAMP1 VH和第一多肽的第一鏈CH1結構域或第一鏈CL結構域締合；以及

(b) 第四多肽鏈，其包含第二抗醣化-LAMP1 VL和第四鏈CL結構域或第四鏈CH1結構域，能夠與第二抗醣化-LAMP1 VH和第二多肽的第二鏈CH1結構域或第二鏈CL結構域締合。

639. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含

EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)的胺基酸序列。

640. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的胺基酸序列。

641. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)的胺基酸序列。

642. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)的胺基酸序列。

643. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)的胺基酸序列。

644. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)的胺基酸序列。

645. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)的胺基酸序列。

646. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)的胺基酸序列。

647. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)的胺基酸序列。

648. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)的胺基酸序列。

649. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)的胺基酸序列。

650. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)的胺基酸序列。

651. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)的胺基酸序列。

652. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)的胺基酸序列。

653. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)的胺基酸序列。

654. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，其包含GFTFSDAW (SEQ ID NO：67)、DAWMD (SEQ ID NO：73)、GFTFSDA (SEQ ID NO：79)、GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：103)，或DA (SEQ ID NO：127)的胺基酸序列；

(b) CDR-H2，其包含X_1RSKX_2FNHAX_3 (SEQ ID NO：68)、EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G (SEQ ID NO：74)、RSKX_2FNHA (SEQ ID NO：80)，或SKX_2FNHA (SEQ ID NO：128)的胺基酸序列；以及

(c) CDR-H3，其包含X_5PNWDEGFAY (SEQ ID NO：69)，或NWDEGFAY (SEQ ID NO：75)的胺基酸序列。

655. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的胺基酸序列。

656. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK

LLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的胺基酸序列。

657. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的胺基酸序列。

658. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的胺基酸序列。

659. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的胺基酸序列。

660. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的胺基酸序列。

661. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含

DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL
LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG
GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的胺基酸序列。

662. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL
INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG
GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的胺基酸序列。

663. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL
LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG
GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的胺基酸序列。

664. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL
INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG
GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的胺基酸序列。

665. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI
NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG
GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的胺基酸序列。

666. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的胺基酸序列。

667. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含：

(a) CDR-Ll，其包含QSLVHX$_6$NGNTY (SEQ ID NO：70)，或RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：76)的胺基酸序列，

(b) CDR-L2，其包含KVS (SEQ ID NO：71)，或KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：77)的胺基酸序列；以及

(c) CDR-L3，其包含SQSTHVPRT (SEQ ID NO：72)的胺基酸序列。

668. 如具體例607、608、614至616、620及621中任一項之嵌合TCR，當包含第一及/或第二連接子時，第一及/或第二連接子個別地包含免疫球蛋白或T細胞受體次單位的恆定結構域或其片段。

669. 如具體例668之嵌合TCR，其中第一及/或第二連接子個別地包含CH1、CH2、CH3、CH4或CL抗體結構域或其任一者的片段。

670. 如具體例668之嵌合TCR，其中第一及/或第二連接子個別地包含Cα、Cβ、Cγ或Cδ TCR結構域或其任一者的片段。

671. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cα TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cβ TCR結構域或其片段。

672. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cβ TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cα TCR結構域或其片段。

673. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cγ TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cδ TCR結構域或其片段。

674. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cδ TCR結構域或其片段，而第二條多肽鏈包含Cγ TCR結構域或其片段。

675. 如具體例670至674中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR恆定區結構域和第二TCR恆定區結構域各自相對於野生型TCR恆定區結構域包含至少一個突變。

676. 如具體例675之嵌合TCR，其中Cα TCR結構域在對應於野生型人類Cα TCR的胺基酸位置48的胺基酸處包含取代，而Cβ TCR結構域在對應於野生型人類Cβ TCR的胺基酸位置57的胺基酸處包含取代。

677. 如具體例675或676的嵌合TCR，其中Cα TCR結構域在對應於野生型人類Cα TCR的胺基酸位置85的胺基酸處包含取代，而Cβ TCR結構域在對應於野生型人類Cβ TCR的胺基酸位置88的胺基酸處包含取代。

678. 如具體例602至677中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域進一步包含TCR次單位的第一連接肽或其片段，其位於第一TCR跨膜結構域的N端。

679. 如具體例602至678中任一項之嵌合TCR，其中第二TCR結構域進一步包含TCR次單位的第二連接肽或其片段，其位於第二TCR跨膜結構域的N端。

680. 如具體例679之嵌合TCR，其在第一連接肽的殘基和第二連接肽的殘基之間包含二硫鍵。

681. 如具體例602至680中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域進一步包含第一TCR細胞內結構域，該第一TCR細胞內結構域在第一跨膜結構域的C端包含TCR細胞內序列。

682. 如具體例602至681中任一項之嵌合TCR，其中第二TCR結構域進一步包含第二TCR細胞內結構域，該第二TCR細胞內結構域在第二跨膜結構域的C端包含TCR細胞內序列。

683. 如具體例602至682中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含第一輔助細胞內結構域，該第一輔助細胞內結構域在第一跨膜結構域的C端包含共刺激細胞內訊息序列。

684. 如具體例602至683中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含第二輔助細胞內結構域，該第二輔助細胞內結構域在第二跨膜結構域的C端包含共刺激細胞內訊息序列。

685. 如具體例602至684中任一項之嵌合TCR，其進一步包含可切割的肽連接子，其被配置成在蛋白質轉譯期間及/或之後不久將第一多肽鏈與第二多肽鏈暫時締合。

686. 如具體例685之嵌合TCR，其中可切割肽連接子是蛋白酶可切割肽連接子。

687. 如具體例685或686之嵌合TCR，其中肽連接子包含序列ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：184)。

688. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR α鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR β鏈或其片段。

689. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR β鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR α鏈或其片段。

690. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR δ鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR γ鏈或其片段。

691. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR γ鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR δ鏈或其片段。

692. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端到C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)、(ii)第一TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變輕鏈(VL)，以及(v)第二TCR結構域。

693. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)、(ii)第二TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1共同輕鏈(CL)，以及(v)第一第二TCR結構域。

694. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)、(ii)第一TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變重鏈(VH)，以及(v)第二TCR結構域。

695. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)、(ii)第二TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變重鏈(VH)，以及(v)第一TCR結構域。

696. 一種核酸，其包含具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR，或具體例602至695中任一項之嵌合TCR的編碼區。

697. 如具體例696之核酸，其中編碼區經密碼子優化以在人類細胞中表現。

698. 一種包含如具體例696或具體例697之核酸的載體。

699. 如具體例698之載體，其為病毒載體。

700. 如具體例699之載體，其中病毒載體是慢病毒載體。

701. 一種經工程改造以表現具體例696或具體例697之核酸的宿主細胞。

702. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例558至591中任一項之CAR的人類T細胞。

703. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例558至591中任一項之CAR的人類NK細胞。

704. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例602至695中任一項之嵌合TCR的人類T細胞。

705. 一種包含具體例698至700中任一項之載體的宿主細胞。

706. 如具體例705之宿主細胞，其為T細胞且其中該載體編碼具體例559至592中任一項之CAR。

707. 如具體例705之宿主細胞，其為T細胞且其中該載體編碼具體例602至695中任一項之嵌合TCR。

708. 一種醫藥組成物，其包含(a)具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR、具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、具體例602至695中任一項之嵌合TCR、具體例696或具體例697之核酸、具體例698至700中任一項之載體，或具體例701至707中任一項之宿主細胞，以及(b)生理上合適的緩衝劑、佐劑、稀釋劑或其組合。

709. 一種治療癌症的方法，其包含向有需要的個體投與有效量的具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR、具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、具體例602至695中任一項之嵌合TCR、具體例696或具體例697之核酸、具體例698至700中任一項之載體、具體例701至707中任一項之宿主細胞，或具體例708之醫藥組成物。

710. 如具體例709之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

711. 如具體例710之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤。

712. 如具體例710之方法，其中個體患有結腸腺癌。

713. 如具體例710之方法，其中個體患有胰臟腺癌。

714. 如具體例710之方法，其中個體患有乳腺癌。

715. 如具體例710之方法，其中個體患有非小細胞肺癌。

716. 一種在生物樣品中偵測癌症的方法，其包含使樣品(例如，包含或懷疑包含癌細胞及/或癌症衍生的細胞外囊泡的樣品)與具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

717. 如具體例716之方法，其進一步包含定量抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

718. 如具體例716或具體例717之方法，其中將結合與作為陰性/基線對照的正常組織對照及/或與作為陽性對照的癌組織對照進行比較。

719. 如具體例716至718中任一項之方法，其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

720. 如具體例719之方法，其中癌症是結腸直腸腫瘤。

721. 如具體例719之方法，其中癌症是結腸腺癌。

722. 如具體例719之方法，其中癌症是胰臟腺癌。

723. 如具體例719之方法，其中癌症是乳腺癌。

724. 如具體例719之方法，其中癌症是非小細胞肺癌。

725. 如具體例709至724中任一項之方法，依附於具體例539至542中任一項時，其進一步包含向個體投與經工程改造以表現CAR的經遺傳修飾的T細胞，該CAR包含能夠特異地結合MIC蛋白結構域的NKG2D受體。

726. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用作為藥劑。

727. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療癌症，視情況其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

728. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療結腸直腸腫瘤。

729. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融

合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療結腸腺癌。

730. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療胰臟腺癌。

731. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療乳腺癌。

732. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療非小細胞肺癌。

733. 一種如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項

之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物的用途，其用以製造用於治療癌症的藥劑，視情況其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌，或非小細胞肺癌。

734. 如具體例733之用途，其中癌症是結腸直腸腫瘤。

735. 如具體例733之用途，其中癌症是結腸腺癌。

736. 如具體例733之用途，其中癌症是胰臟腺癌。

737. 如具體例733之用途，其中癌症是乳腺癌。

738. 如具體例733之用途，其中癌症是非小細胞肺癌。

739. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含有包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之LAMP1肽，或其包含對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之胺基酸7-10的胺基酸的片段。

740. 如具體例739之肽，其長度為15至25個胺基酸。

741. 如具體例739之肽，其長度為18至25個胺基酸。

742. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

743. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

744. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

745. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

746. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

747. 如具體例739至741中任一項之肽，其包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)。

748. 如具體例739至741中任一項之肽，其由CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)組成。

749. 如具體例739至748中任一項之肽，其在以下處被O-醣化：

(a) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸；

(b) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸以及對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置10的蘇胺酸；

(c) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸以及對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置7的絲胺酸；或

(d) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置7的絲胺酸、對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID

NO：155)的位置9的蘇胺酸以及對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置10的蘇胺酸。

750. 如具體例749之肽，其中O-醣化包含GalNAc或由GalNAc組成。

751. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

752. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

753. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

754. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

755. 如具體例751至754中任一項之肽，其長度為15至25個胺基酸。

756. 如具體例751至755中任一項之肽，其長度為18至25個胺基酸。

757. 如具體例751之肽，其包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)。

758. 如具體例751之肽，其由CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)組成。

759. 如具體例752之肽，其包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)。

760. 如具體例752之肽，其由CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)組成。

761. 如具體例753之肽，其包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)。

762. 如具體例753之肽，其由CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)組成。

763. 如具體例754之肽，其包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)。

764. 如具體例754之肽，其由CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)組成。

765. 如具體例751至764中任一項之肽，其中O-醣化包含GalNAc或由GalNAc組成。

766. 一種組成物，其包含如具體例739至765中任一項之肽及佐劑。

767. 如具體例766之組成物，其中佐劑包含弗氏佐劑及/或鋁鹽(例如氫氧化鋁)。

768. 一種生成針對LAMP1的腫瘤相關形式的抗體的方法，其包含向動物投與：

(a) 如具體例749至765中任一項之肽；或

(b) 如具體例766或767之組成物，其中組成物包含如具體例749至765中任一項之肽。

769. 如具體例768之方法，其進一步包含在投與步驟之後從動物收集抗體。

770. 一種引發針對LAMP1的腫瘤相關形式的免疫反應的方法，其包含向個體投與：

(a) 如具體例749至765中任一項之肽；或

(b) 如具體例766或767之組成物，其中組成物包含如具體例749至765中任一項之肽。

771. 如具體例768至770中任一項之方法，其中動物是小鼠或兔。

772. 如前述具體例中任一項所述之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、雙特異性抗體、融合蛋白、CAR、抗體-藥物接合物、嵌合TCR、醫藥組成物、方法或用途，其中競爭的測定是使用抗體競爭分析來製備，視情況其中分析是第5.1節中所述的分析。

773. 如具體例772之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、雙特異性抗體、融合蛋白、CAR、抗體-藥物接合物、嵌合TCR、醫藥組成物、方法或用途，其中在所使用的特定分析條件下參考抗體濃度為最大結合80%下進行測試且測試抗體濃度高出參考抗體濃度10倍時，如果抗醣化-LAMP1抗體或抗醣化-LAMP1抗體片段減少參考抗體的結合至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%，則存在有競爭。

【0457】 本件申請案中引用的所有出版物、專利、專利申請案和其他文件均以全文引用的方式併入本文以用於所有目的，就像是每件單獨出版物、專利、專利申請案或其他文件被單獨指出以引用的方式併入一樣用於所有目的。如果在本文併入的一或多份參考文獻的教示內容與本揭露內容之間存在不一致的情況，則本份說明書的教示內容是想要傳達的。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗醣化LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至下列或特異地競爭結合至下列：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)。

【請求項2】 如請求項1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列以及輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭：

(a) 分別為SEQ ID NO：1以及SEQ ID NO：2；

(b) 分別為SEQ ID NO：23以及SEQ ID NO：24；或

(c) 分別為SEQ ID NO：45以及SEQ ID NO：46。

【請求項3】 如請求項1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含SEQ ID NO：133-144中任一者的重鏈可變

(VH)序列以及SEQ ID NO：145-153中任一者輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至任一LAMP1醣肽。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

【請求項5】如請求項4之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列以及輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞：

(a) 分別為SEQ ID NO：1以及SEQ ID NO：2；

(b) 分別為SEQ ID NO：23以及SEQ ID NO：24；或

(c) 分別為SEQ ID NO：45以及SEQ ID NO：46。

【請求項6】如請求項4之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含SEQ ID NO：133-144中任一者的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：145-153中任一者輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

【請求項7】一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，包含SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：73、SEQ ID NO：79、SEQ ID NO：103或SEQ ID NO：127的胺基酸序列；

(b) CDR-H2，包含SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104或SEQ ID NO：128的胺基酸序列；

(c) CDR-H3，包含SEQ ID NO：69、SEQ ID NO：75、SEQ ID NO：81、SEQ ID NO：105或SEQ ID NO：129的胺基酸序列；

(d) CDR-L1，包含SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106或SEQ ID NO：130的胺基酸序列；

(e) CDR-L2，包含SEQ ID NO：71、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：107或SEQ ID NO：131的胺基酸序列；以及

(f) CDR-L3，包含SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：78、SEQ ID NO：84、SEQ ID NO：108或SEQ ID NO：132的胺基酸序列。

【請求項8】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：3-5的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：6-8的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：9-11的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：12-14的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：15-17的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：18-20的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項9】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：25-27的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：28-30的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：31-33的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：34-36的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：37-39的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：40-42的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項10】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：47-49的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：50-52的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：53-55的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：56-58的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：59-61的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：62-64的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為嵌合或人源化抗體，或嵌合或人源化抗體的抗原結合片段。

【請求項12】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至11中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 包含與SEQ ID NO：1具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：2具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL；

(b) 包含與SEQ ID NO：23具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：24具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL；或

(c) 包含與SEQ ID NO：45具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：46具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

【請求項13】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) SEQ ID NO：1的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：2的輕鏈可變(VL)序列；

(b) SEQ ID NO：23的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：24的輕鏈可變(VL)序列；

(c) SEQ ID NO：45的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：46的輕鏈可變(VL)序列；或

(d) SEQ ID NO：133至144中任一項之人源化重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：145至153中任一項之人源化輕鏈可變(VL)序列；

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含：

(i) 在VH序列內帶有第一、第二及第三CDR構件(means)的VH序列；及

(ii) 在VL序列內帶有第四、第五及第六CDR構件的VL序列，

其中第一、第二、第三、第四、第五及第六CDR構件一起運作以使得抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段結合至第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其偏好結合至與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的醣化-LAMP1表位。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一、第二、第三或第四LAMP1醣肽。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155) (「未醣化LAMP1肽」)。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，該串聯重複序列在活體外已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2以及GalNAc-T4進行醣化(「第一MUC1醣肽」)。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，該MUC1肽在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)。

【請求項19】 如請求項1至18中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至平足蛋白肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，

該平足蛋白肽已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至CD44v6肽GYRQ**T**PKEDSH**S**TTGTAAA (SEQ ID NO：212)，該CD44v6肽已在蘇胺酸和絲胺酸殘上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，該MUC4肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)。

【請求項22】 如請求項1至21中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至cMET肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，該cMET肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為多價的。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為抗原結合片段。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗原結合片段呈單鏈可變片段(scFv)的形式。

【請求項26】 如請求項1至23中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其呈多特異性抗體的形式。

【請求項27】 如請求項26之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中多特異性抗體是結合至不同於第一表位之第二表位的雙特異性抗體。

【請求項28】 如請求項27之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器、mAb-Fv、mAb-scFv、中央-scFv、單臂中央-scFv或雙scFv形式雙特異性抗體。

【請求項29】 如請求項27之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)、Fab臂交換抗體、雙特異性T細胞接合劑(BiTE)，或雙親和力重新定向分子(DART)。

【請求項30】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是LAMP1表位。

【請求項31】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位。

【請求項32】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是T細胞表位。

【請求項33】 如請求項33之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

【請求項34】 一種包含如請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段之胺基酸序列的融合蛋白，其可操作地連接到至少第二胺基酸序列。

【請求項35】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含一或多個如請求項24或請求項25之抗原結合片段。

【請求項36】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含SEQ ID NO：205、SEQ ID NO：206或SEQ ID NO：207的胺基酸序列。

【請求項37】 一種抗體-藥物接合物，其包含接合至細胞毒性劑的如請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或如請求項34之融合蛋白。

【請求項38】 一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含：

(a) 如請求項24或請求項25之抗原結合片段；

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

【請求項39】 一種核酸，其包含請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR，或請求項38之嵌合TCR的編碼區。

【請求項40】 一種包含如請求項39之核酸的載體。

【請求項41】 一種經工程改造以表現請求項39之核酸或包含請求項40之載體的宿主細胞。

【請求項42】 一種醫藥組成物，其包含(a)請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR、請求項37之抗體-藥物接合物、請求項38之嵌合TCR、請求項39之核酸、請求項40之載體，或請求項41之宿主細胞，以及(b)生理上合適的緩衝劑、佐劑、稀釋劑、或其組合。

【請求項43】 一種治療癌症的方法，其包含向有需要的個體投與有效量的請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR、請求項37之抗體-藥物接合物、請求項38之

嵌合TCR、請求項39之核酸、請求項40之載體、請求項41之宿主細胞，或請求項42之醫藥組成物。

【請求項44】 如請求項43之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

【請求項45】 一種在生物樣品中偵測癌症的方法，其包含使樣品(例如，包含或懷疑包含癌細胞及/或癌症衍生的細胞外囊泡的樣品)與請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

【請求項46】 如請求項45之方法，其中癌症為結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

【請求項47】 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含有包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之LAMP1肽，或其包含對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之胺基酸7-10的胺基酸的片段。

【請求項48】 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項49】 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項50】 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項51】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項52】一種組成物，其包含如請求項47至51中任一項之肽及佐劑。

【請求項53】一種生成針對LAMP1的腫瘤相關形式的抗體的方法，其包含向動物投與：

(a) 如請求項48至51中任一項之肽；或

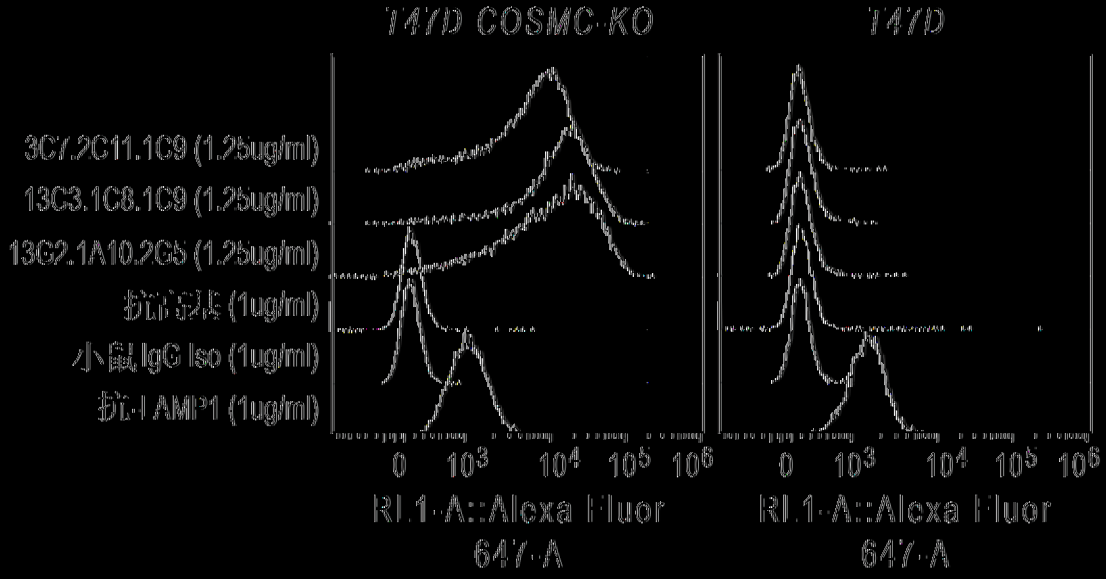
(b) 如請求項52之組成物，其中組成物包含如48至51中任一項之肽。

【請求項54】一種引發針對LAMP1的腫瘤相關形式的免疫反應的方法，其包含向個體投與：

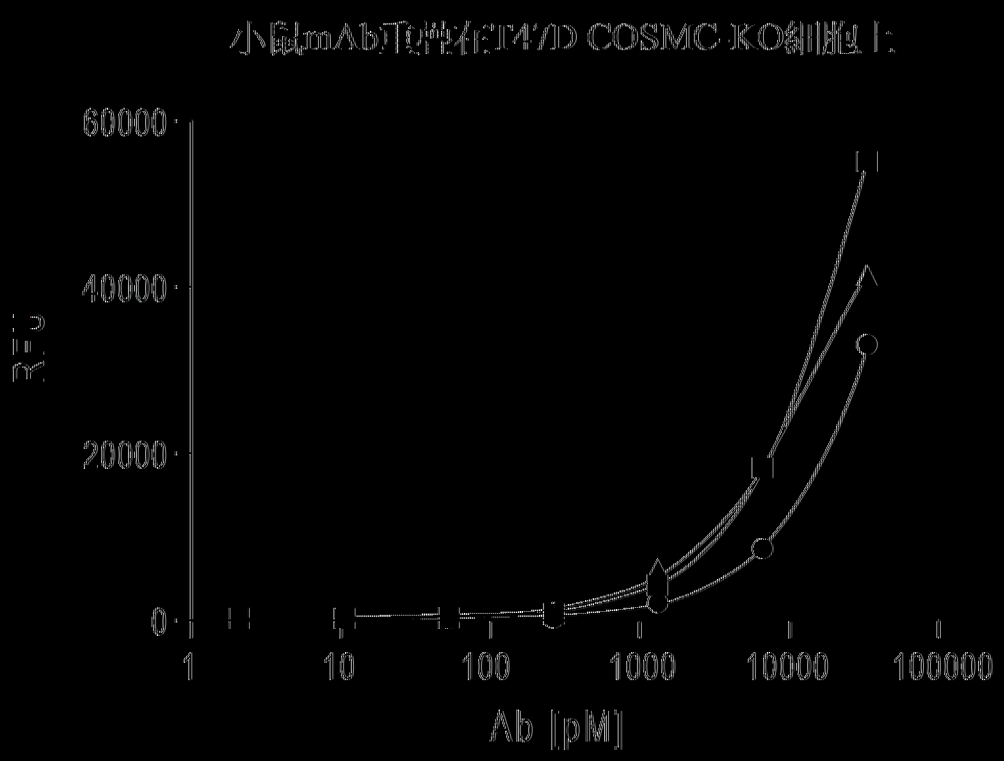
(a) 如請求項48至51中任一項之肽；或

(b) 如請求項52之組成物，其中組成物包含如48至51中任一項之肽。

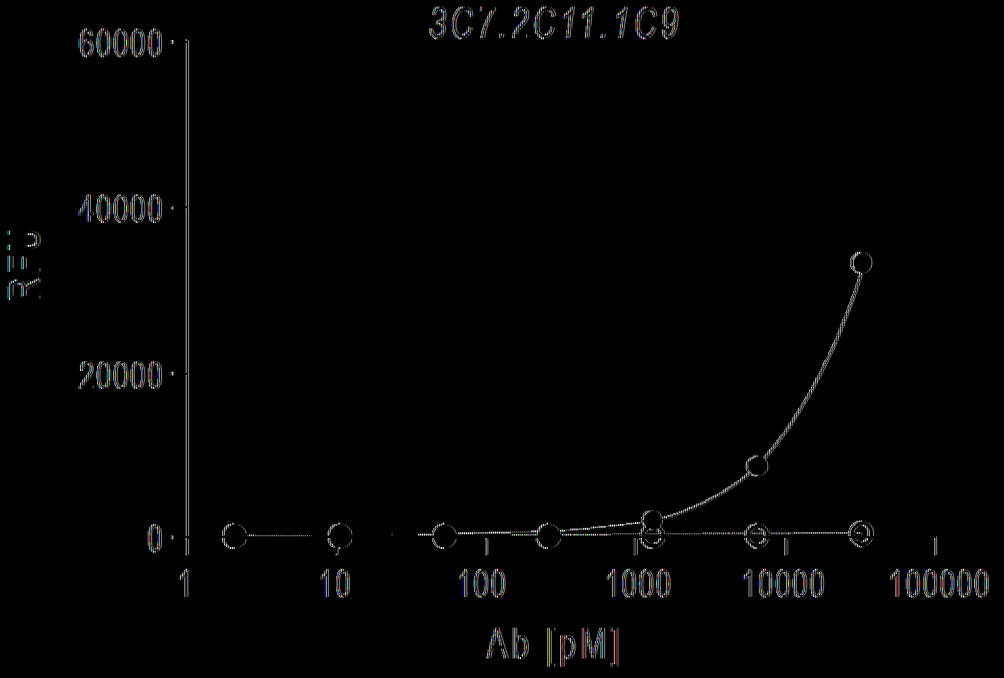
[(發明圖式)]


T47D COSMC-KO
T47D
3C7.2C11.1C9 (1.25ug/ml)
13C3.1C8.1C9 (1.25ug/ml)
13C2.1A10.2C5 (1.25ug/ml)
抗β-actin (1ug/ml)
小鼠 IgG Iso (1ug/ml)
抗-HAMP1 (1ug/ml)
0
10^3
10^4
10^5
10^6
R1.1-A::Alexa Fluor 647-A
R1.1-A::Alexa Fluor 647-A

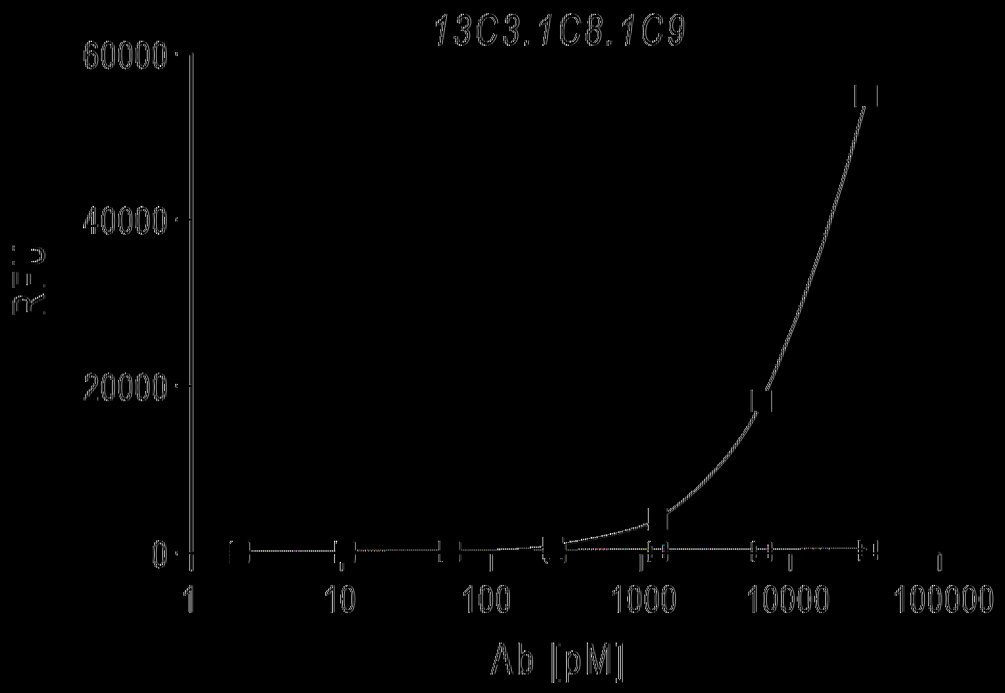
[(圖 1A)]


小鼠mAb可特異性地與4T1/D COSMC KO細胞上
60000
40000
20000
0
1
10
100
1000
10000
100000
Ab [pM]

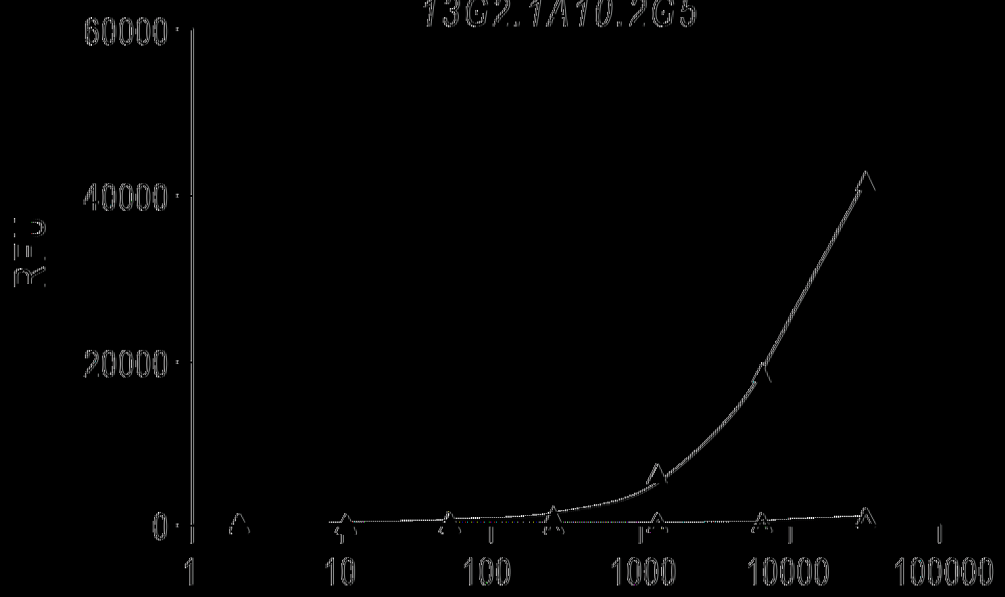
[(圖 1B-1)]


3C7.2C11.1C9
60000
40000
20000
0
1
10
100
1000
10000
100000
Ab [pM]

[(圖 1B-2)]



[圖 1B-3]



[圖 1B-4]

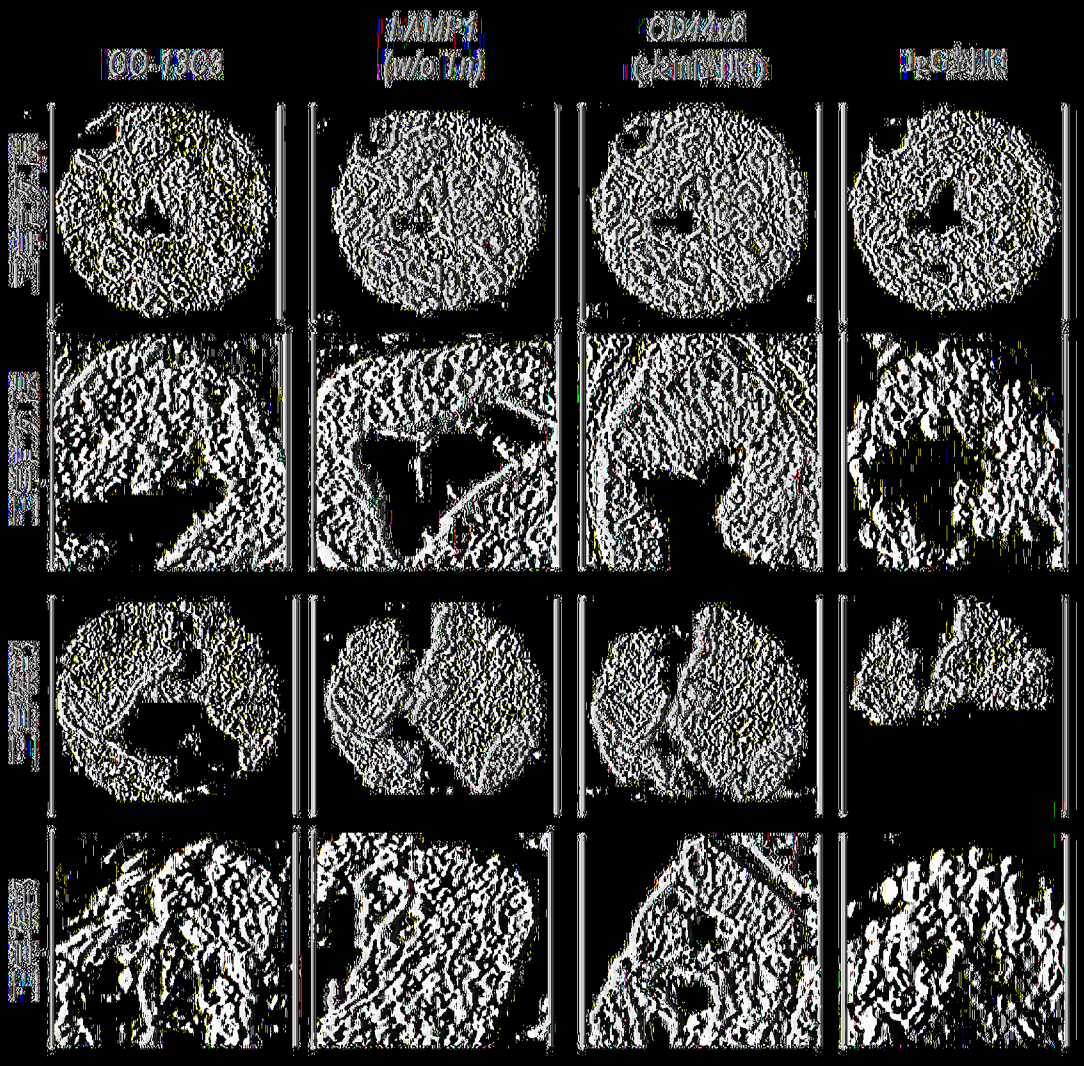
抗體	14/D COSMC-KO	14/D
3C7.2C11.1C9	-○-	-●-
13C3.1C8.1C9	-□-	-■-
13G2.1A10.2G5	-△-	-▲-

[圖 1B-5]

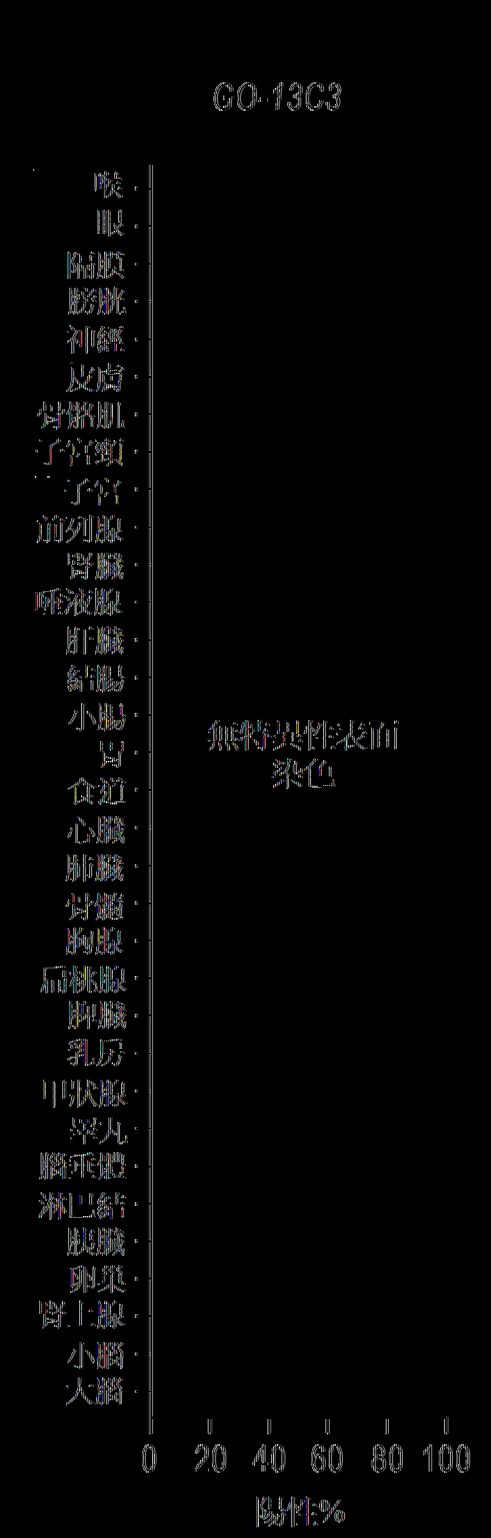
第二圖

(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)

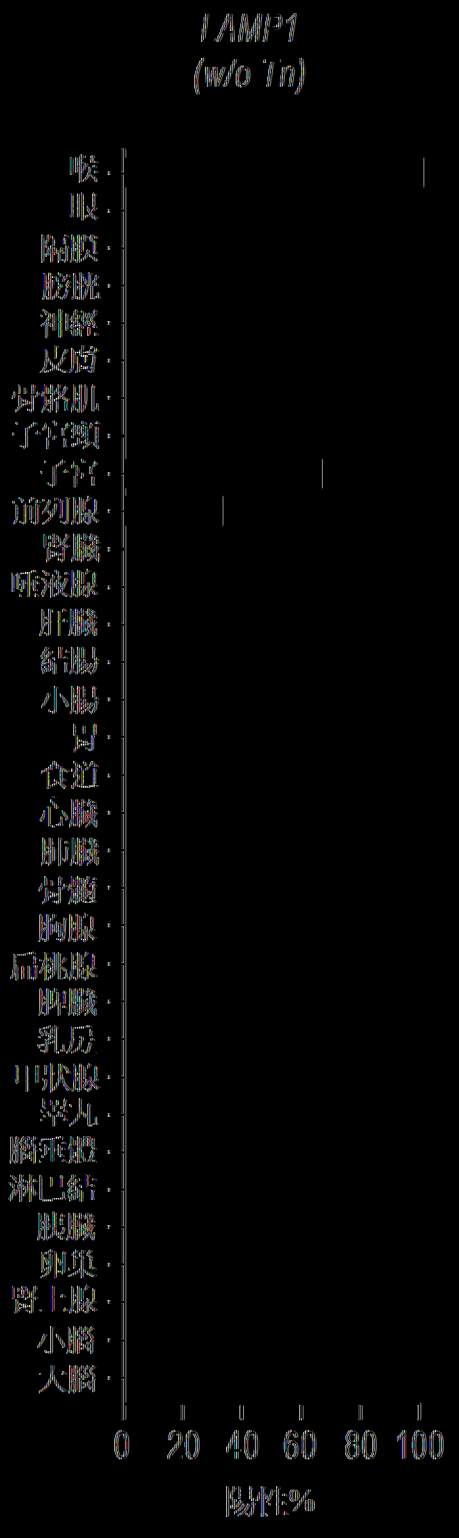
人類白血球抗原(HLA)-A*24:02 x 人類白血球抗原(HLA)-DPA1*02:01



[(時 4A-1)]

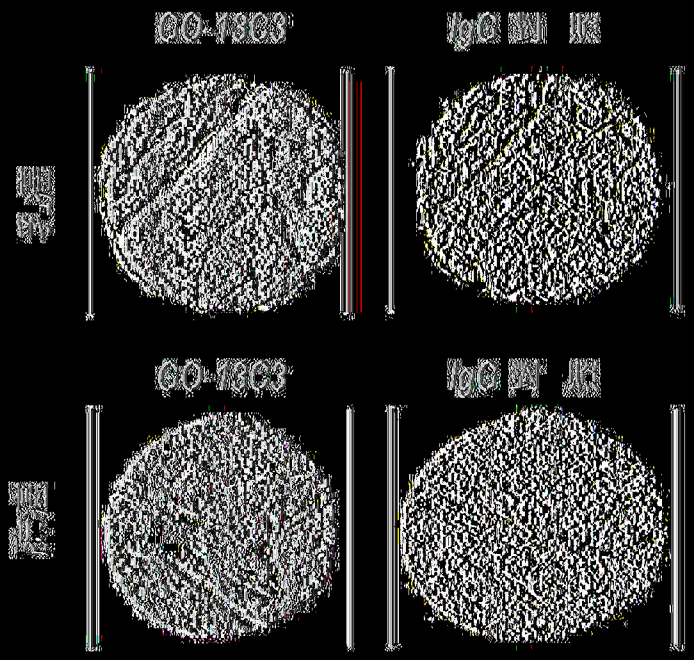

GC-13C3
喉
眼
隔膜
膀胱
神經
皮膚
骨骼肌
子宮頸
子宮
前列腺
腎臟
唾液腺
肝臟
結腸
小腸
胃
食道
心臟
肺臟
骨髓
胸腺
扁桃腺
脾臟
乳房
甲狀腺
睾丸
腦垂體
淋巴結
膽囊
卵巢
腎上腺
小腦
大腦
無特異性表面
染色
0 20 40 60 80 100
陽性%

|(圖 4A-2)|

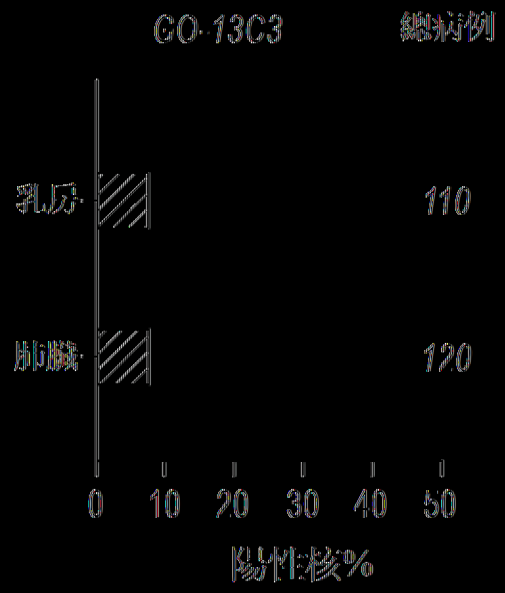

IAMP1
(w/o In)
喉
眼
隔膜
膀胱
神經
皮膚
骨骼肌
子宮頸
子宮
前列腺
腎臟
唾液腺
肝臟
結腸
小腸
胃
食道
心臟
肺臟
骨髓
胸腺
扁桃腺
脾臟
乳房
甲狀腺
睾丸
腦垂體
淋巴結
膽囊
卵巢
腎上腺
小腦
大腦
0 20 40 60 80 100
陽性%

|(圖 4A-3)|

人源化抗体

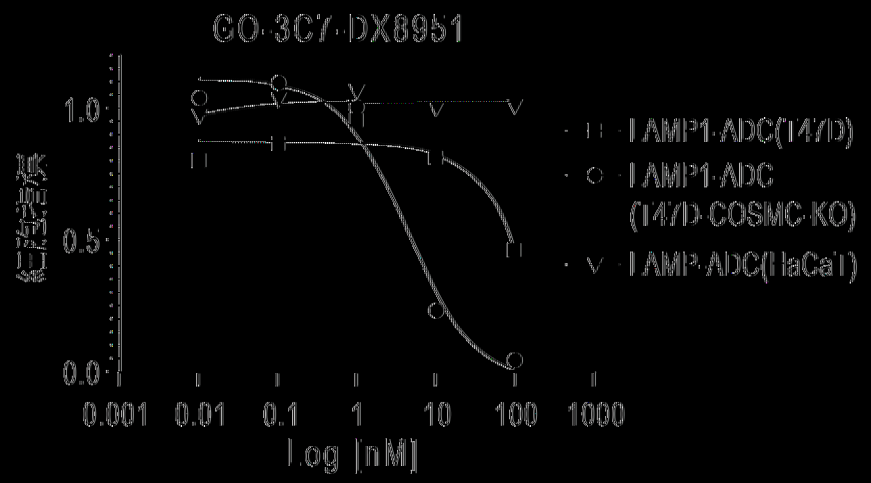


[図 4B-1]

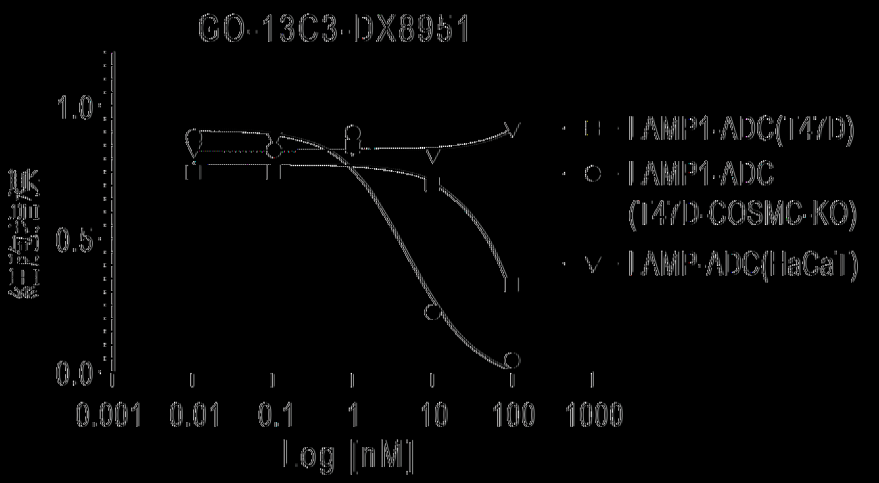


[図 4B-2]

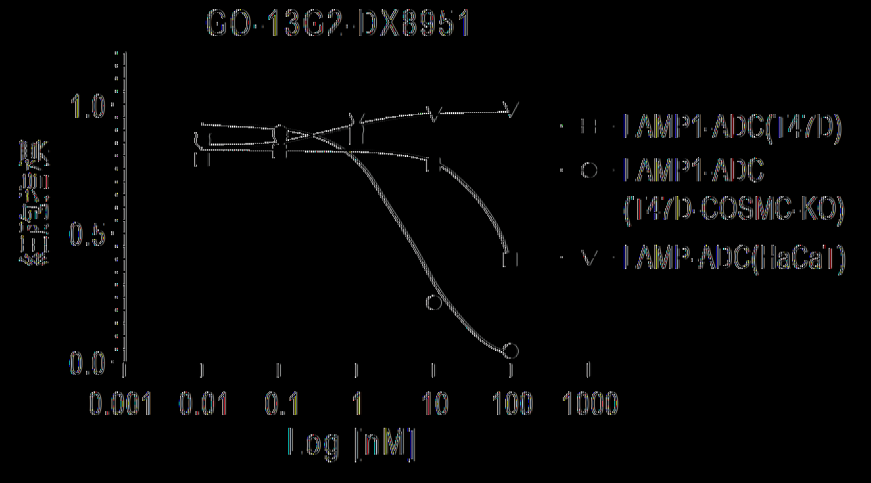
LAMP1-DX8951對T47D-COSMC-KO



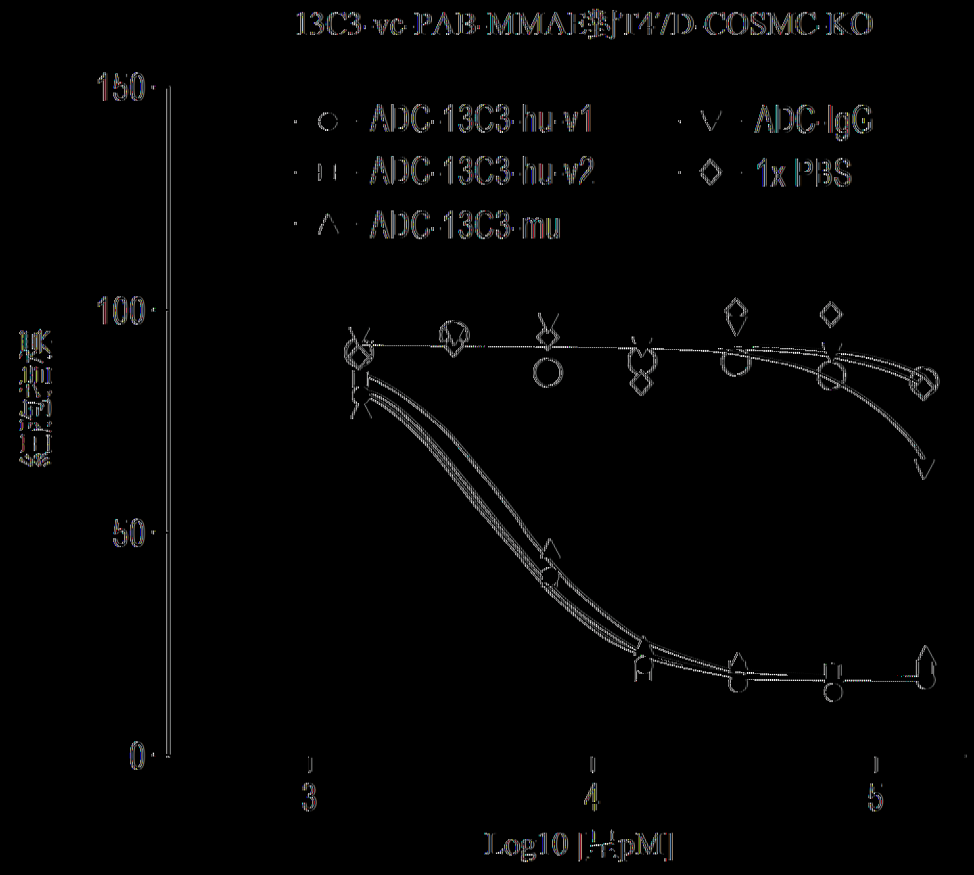
[圖 5A-1]



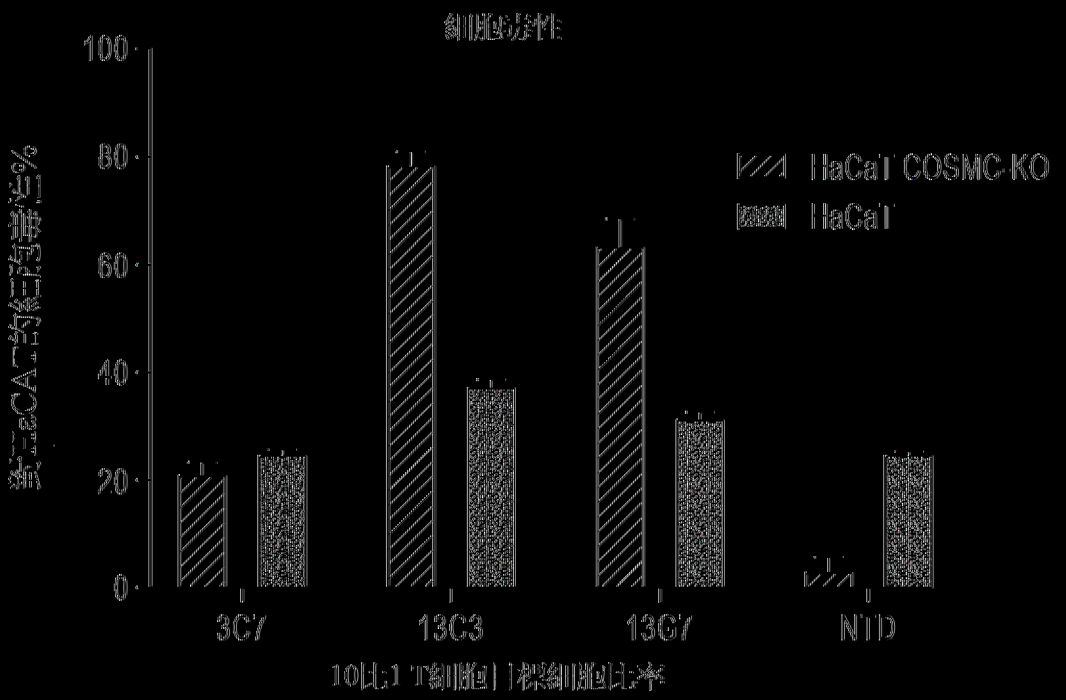
[圖 5A-2]



[圖 5A-3]

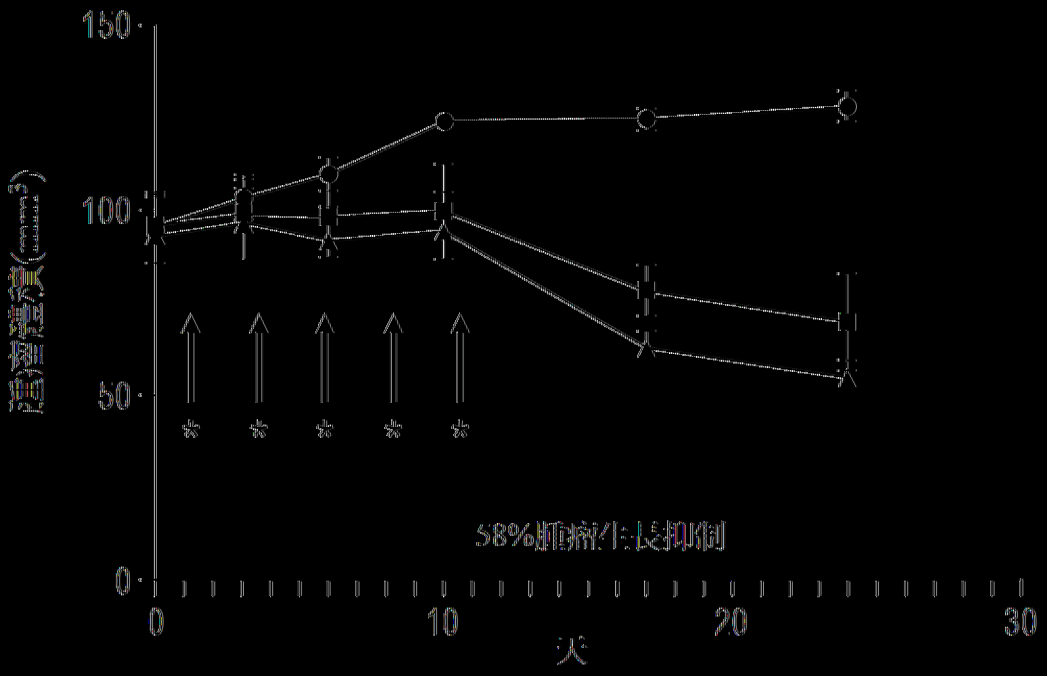

13C3-vc-PAB-MMAE對HT-1080-COSMC-KO
ADC-13C3-hu-v1
ADC-13C3-hu-v2
ADC-13C3-mu
ADC-IgG
1x PBS
細胞存活率%
150
100
50
0
3
4
5
Log10 [奈pM]

[圖 5B]


細胞毒性
HaCaT-COSMC-KO
HaCaT
細胞毒性%
100
80
60
40
20
0
3C7
13C3
13G7
NTD
10比1 T細胞 | 靶細胞比率

[圖 6]

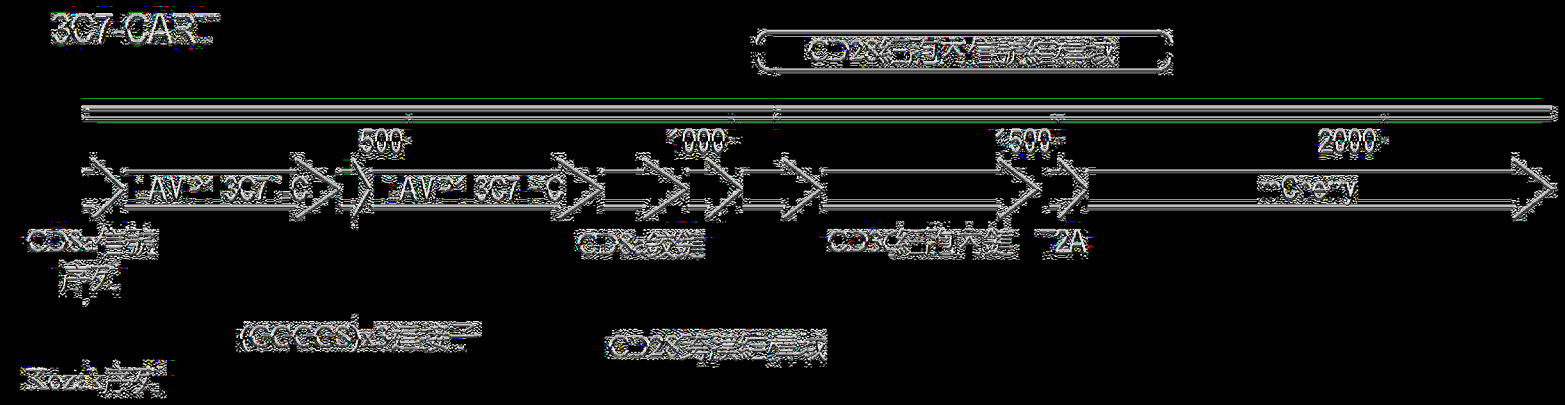
T47D CDx的腫瘤生長曲線



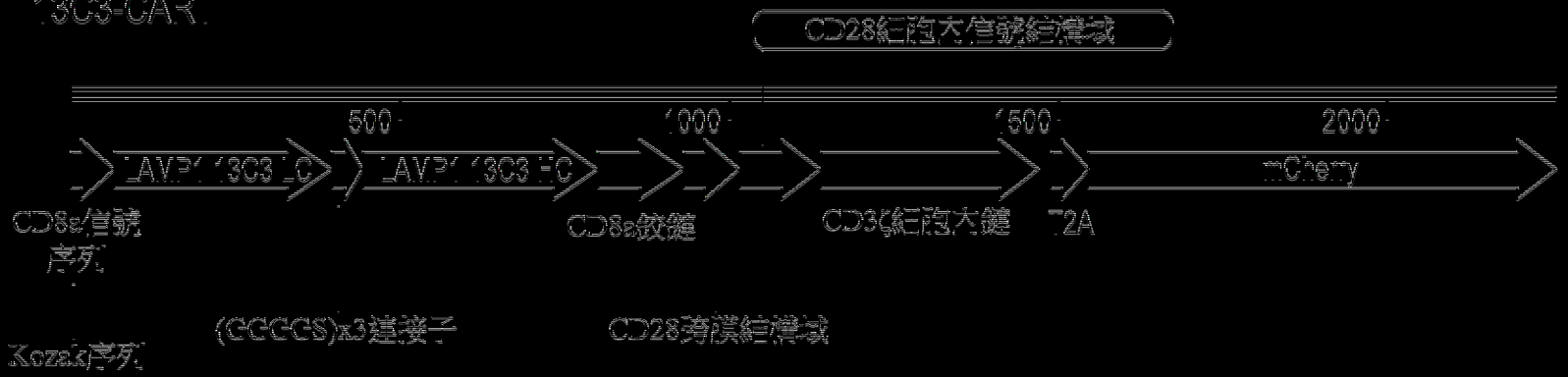
- ○：未經治療
- □：13C3-ADC (MMAE), 2.5mg/kg
- △：13C3-ADC (MMAE), 5mg/kg

*IP注射
誤差棒：SEM
N：5

|(同 7)|


3C7-CART
CD28跨膜结构域
500
1000
1500
2000
LAVP(3C7-L)
LAVP(3C7-H)
mCherry
CD8α信号序列
CD8铰链
CD3ζ胞内结构域
T2A
(GGGGS)x3连接子
CD28跨膜结构域
Kozak序列

【图 8A】


3C3-CART
CD28胞内结构域
500
1000
1500
2000
LAVP(3C3-L)
LAVP(3C3-H)
mCherry
CD8α信号序列
CD8α铰链
CD3ζ胞内结构域
T2A
(GGGGS)x3连接子
CD28跨膜结构域
Kozak序列

【图 8B】

CO2減量-污水污染物減量方法
2000
1500
CO2減量方法
1000
CO2減量
500
CO2排放
CO2排放量
(CCCS)x基準年
X02減少方

(圖)

（第9A圖）

CR-1
CR-2
CR-3
CR-4
CR-5
CR-6
CR-7
CR-8
CR-9
CR-10
CR-11
CR-12
CR-13
CR-14
CR-15
CR-16
CR-17
CR-18
CR-19
CR-20
CR-21
CR-22
CR-23
CR-24
CR-25
CR-26
CR-27
CR-28
CR-29
CR-30
CR-31
CR-32
CR-33
CR-34
CR-35
CR-36
CR-37
CR-38
CR-39
CR-40
CR-41
CR-42
CR-43
CR-44
CR-45
CR-46
CR-47
CR-48
CR-49
CR-50
CR-51
CR-52
CR-53
CR-54
CR-55
CR-56
CR-57
CR-58
CR-59
CR-60
CR-61
CR-62
CR-63
CR-64
CR-65
CR-66
CR-67
CR-68
CR-69
CR-70
CR-71
CR-72
CR-73
CR-74
CR-75
CR-76
CR-77
CR-78
CR-79
CR-80
CR-81
CR-82
CR-83
CR-84
CR-85
CR-86
CR-87
CR-88
CR-89
CR-90
CR-91
CR-92
CR-93
CR-94
CR-95
CR-96
CR-97
CR-98
CR-99
CR-100
CR-101
CR-102
CR-103
CR-104
CR-105
CR-106
CR-107
CR-108
CR-109
CR-110
CR-111
CR-112
CR-113
CR-114
CR-115
CR-116
CR-117
CR-118
CR-119
CR-120
CR-121
CR-122
CR-123
CR-124
CR-125
CR-126
CR-127
CR-128
CR-129
CR-130
CR-131
CR-132
CR-133
CR-134
CR-135
CR-136
CR-137
CR-138
CR-139
CR-140
CR-141
CR-142
CR-143
CR-144
CR-145
CR-146
CR-147
CR-148
CR-149
CR-150
CR-151
CR-152
CR-153
CR-154
CR-155
CR-156
CR-157
CR-158
CR-159
CR-160
CR-161
CR-162
CR-163
CR-164
CR-165
CR-166
CR-167
CR-168
CR-169
CR-170
CR-171
CR-172
CR-173
CR-174
CR-175
CR-176
CR-177
CR-178
CR-179
CR-180
CR-181
CR-182
CR-183
CR-184
CR-185
CR-186
CR-187
CR-188
CR-189
CR-190
CR-191
CR-192
CR-193
CR-194
CR-195
CR-196
CR-197
CR-198
CR-199
CR-200
CR-201
CR-202
CR-203
CR-204
CR-205
CR-206
CR-207
CR-208
CR-209
CR-210
CR-211
CR-212
CR-213
CR-214
CR-215
CR-216
CR-217
CR-218
CR-219
CR-220
CR-221
CR-222
CR-223
CR-224
CR-225
CR-226
CR-227
CR-228
CR-229
CR-230
CR-231
CR-232
CR-233
CR-234
CR-235
CR-236
CR-237
CR-238
CR-239
CR-240
CR-241
CR-242
CR-243
CR-244
CR-245
CR-246
CR-247
CR-248
CR-249
CR-250
CR-251
CR-252
CR-253
CR-254
CR-255
CR-256
CR-257
CR-258
CR-259
CR-260
CR-261
CR-262
CR-263
CR-264
CR-265
CR-266
CR-267
CR-268
CR-269
CR-270
CR-271
CR-272
CR-273
CR-274
CR-275
CR-276
CR-277
CR-278
CR-279
CR-280
CR-281
CR-282
CR-283
CR-284
CR-285
CR-286
CR-287
CR-288
CR-289
CR-290
CR-291
CR-292
CR-293
CR-294
CR-295
CR-296
CR-297
CR-298
CR-299
CR-300
CR-301
CR-302
CR-303
CR-304
CR-305
CR-306
CR-307
CR-308
CR-309
CR-310
CR-311
CR-312
CR-313
CR-314
CR-315
CR-316
CR-317
CR-318
CR-319
CR-320
CR-321
CR-322
CR-323
CR-324
CR-325
CR-326
CR-327
CR-328
CR-329
CR-330
CR-331
CR-332
CR-333
CR-334
CR-335
CR-336
CR-337
CR-338
CR-339
CR-340
CR-341
CR-342
CR-343
CR-344
CR-345
CR-346
CR-347
CR-348
CR-349
CR-350
CR-351
CR-352
CR-353
CR-354
CR-355
CR-356
CR-357
CR-358
CR-359
CR-360
CR-361
CR-362
CR-363
CR-364
CR-365
CR-366
CR-367
CR-368
CR-369
CR-370
CR-371
CR-372
CR-373
CR-374
CR-375
CR-376
CR-377
CR-378
CR-379
CR-380
CR-381
CR-382
CR-383
CR-384
CR-385
CR-386
CR-387
CR-388
CR-389
CR-390
CR-391
CR-392
CR-393
CR-394
CR-395
CR-396
CR-397
CR-398
CR-399
CR-400
CR-401
CR-402
CR-403
CR-404
CR-405
CR-406
CR-407
CR-408
CR-409
CR-410
CR-411
CR-412
CR-413
CR-414
CR-415
CR-416
CR-417
CR-418
CR-419
CR-420
CR-421
CR-422
CR-423
CR-424
CR-425
CR-426
CR-427
CR-428
CR-429
CR-430
CR-431
CR-432
CR-433
CR-434
CR-435
CR-436
CR-437
CR-438
CR-439
CR-440
CR-441
CR-442
CR-443
CR-444
CR-445
CR-446
CR-447
CR-448
CR-449
CR-450
CR-451
CR-452
CR-453
CR-454
CR-455
CR-456
CR-457
CR-458
CR-459
CR-460
CR-461
CR-462
CR-463
CR-464
CR-465
CR-466
CR-467
CR-468
CR-469
CR-470
CR-471
CR-472
CR-473
CR-474
CR-475
CR-476
CR-477
CR-478
CR-479
CR-480
CR-481
CR-482
CR-483
CR-484
CR-485
CR-486
CR-487
CR-488
CR-489
CR-490
CR-491
CR-492
CR-493
CR-494
CR-495
CR-496
CR-497
CR-498
CR-499
CR-500
CR-501
CR-502
CR-503
CR-504
CR-505
CR-506
CR-507
CR-508
CR-509
CR-510
CR-511
CR-512
CR-513
CR-514
CR-515
CR-516
CR-517
CR-518
CR-519
CR-520
CR-521
CR-522
CR-523
CR-524
CR-525
CR-526
CR-527
CR-528
CR-529
CR-530
CR-531
CR-532
CR-533
CR-534
CR-535
CR-536
CR-537
CR-538
CR-539
CR-540
CR-541
CR-542
CR-543
CR-544
CR-545
CR-546
CR-547
CR-548
CR-549
CR-550
CR-551
CR-552
CR-553
CR-554
CR-555
CR-556
CR-557
CR-558
CR-559
CR-560
CR-561
CR-562
CR-563
CR-564
CR-565
CR-566
CR-567
CR-568
CR-569
CR-570
CR-571
CR-572
CR-573
CR-574
CR-575
CR-576
CR-577
CR-578
CR-579
CR-580
CR-581
CR-582
CR-583
CR-584
CR-585
CR-586
CR-587
CR-588
CR-589
CR-590
CR-591
CR-592
CR-593
CR-594
CR-595
CR-596
CR-597
CR-598
CR-599
CR-600
CR-601
CR-602
CR-603
CR-604
CR-605
CR-606
CR-607
CR-608
CR-609
CR-610
CR-611
CR-612
CR-613
CR-614
CR-615
CR-616
CR-617
CR-618
CR-619
CR-620
CR-621
CR-622
CR-623
CR-624
CR-625
CR-626
CR-627
CR-628
CR-629
CR-630
CR-631
CR-632
CR-633
CR-634
CR-635
CR-636
CR-637
CR-638
CR-639
CR-640
CR-641
CR-642
CR-643
CR-644
CR-645
CR-646
CR-647
CR-648
CR-649
CR-650
CR-651
CR-652
CR-653
CR-654
CR-655
CR-656
CR-657
CR-658
CR-659
CR-660
CR-661
CR-662
CR-663
CR-664
CR-665
CR-666
CR-667
CR-668
CR-669
CR-670
CR-671
CR-672
CR-673
CR-674
CR-675
CR-676
CR-677
CR-678
CR-679
CR-680
CR-681
CR-682
CR-683
CR-684
CR-685
CR-686
CR-687
CR-688
CR-689
CR-690
CR-691
CR-692
CR-693
CR-694
CR-695
CR-696
CR-697
CR-698
CR-699
CR-700
CR-701
CR-702
CR-703
CR-704
CR-705
CR-706
CR-707
CR-708
CR-709
CR-710
CR-711
CR-712
CR-713
CR-714
CR-715
CR-716
CR-717
CR-718
CR-719
CR-720
CR-721
CR-722
CR-723
CR-724
CR-725
CR-726
CR-727
CR-728
CR-729
CR-730
CR-731
CR-732
CR-733
CR-734
CR-735
CR-736
CR-737
CR-738
CR-739
CR-740
CR-741
CR-742
CR-743
CR-744
CR-745
CR-746
CR-747
CR-748
CR-749
CR-750
CR-751
CR-752
CR-753
CR-754
CR-755
CR-756
CR-757
CR-758
CR-759
CR-760
CR-761
CR-762
CR-763
CR-764
CR-765
CR-766
CR-767
CR-768
CR-769
CR-770
CR-771
CR-772
CR-773
CR-774
CR-775
CR-776
CR-777
CR-778
CR-779
CR-780
CR-781
CR-782
CR-783
CR-784
CR-785
CR-786
CR-787
CR-788
CR-789
CR-790
CR-791
CR-792
CR-793
CR-794
CR-795
CR-796
CR-797
CR-798
CR-799
CR-800
CR-801
CR-802
CR-803
CR-804
CR-805
CR-806
CR-807
CR-808
CR-809
CR-810
CR-811
CR-812
CR-813
CR-814
CR-815
CR-816
CR-817
CR-818
CR-819
CR-820
CR-821
CR-822
CR-823
CR-824
CR-825
CR-826
CR-827
CR-828
CR-829
CR-830
CR-831
CR-832
CR-833
CR-834
CR-835
CR-836
CR-837
CR-838
CR-839
CR-840
CR-841
CR-842
CR-843
CR-844
CR-845
CR-846
CR-847
CR-848
CR-849
CR-850
CR-851
CR-852
CR-853
CR-854
CR-855
CR-856
CR-857
CR-858
CR-859
CR-860
CR-861
CR-862
CR-863
CR-864
CR-865
CR-866
CR-867
CR-868
CR-869
CR-870
CR-871
CR-872
CR-873
CR-874
CR-875
CR-876
CR-877
CR-878
CR-879
CR-880
CR-881
CR-882
CR-883
CR-884
CR-885
CR-886
CR-887
CR-888
CR-889
CR-890
CR-891
CR-892
CR-893
CR-894
CR-895
CR-896
CR-897
CR-898
CR-899
CR-900
CR-901
CR-902
CR-903
CR-904
CR-905
CR-906
CR-907
CR-908
CR-909
CR-910
CR-911
CR-912
CR-913
CR-914
CR-915
CR-916
CR-917
CR-918
CR-919
CR-920
CR-921
CR-922
CR-923
CR-924
CR-925
CR-926
CR-927
CR-928
CR-929
CR-930
CR-931
CR-932
CR-933
CR-934
CR-935
CR-936
CR-937
CR-938
CR-939
CR-940
CR-941
CR-942
CR-943
CR-944
CR-945
CR-946
CR-947
CR-948
CR-949
CR-950
CR-951
CR-952
CR-953
CR-954
CR-955
CR-956
CR-957
CR-958
CR-959
CR-960
CR-961
CR-962
CR-963
CR-964
CR-965
CR-966
CR-967
CR-968
CR-969
CR-970
CR-971
CR-972
CR-973
CR-974
CR-975
CR-976
CR-977
CR-978
CR-979
CR-980
CR-981
CR-982
CR-983
CR-984
CR-985
CR-986
CR-987
CR-988
CR-989
CR-990
CR-991
CR-992
CR-993
CR-994
CR-995
CR-996
CR-997
CR-998
CR-999
CR-1000

圖 1 (3 張)

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗醣化-LAMP1抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-GLYCO-LAMP1 ANTIBODIES AND THEIR USES

【技術領域】

【0001】 本揭露是有關特異地結合至LAMP1的癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段和相關的融合蛋白與抗體-藥物接合物，以及編碼此類生物分子的核酸。本揭露進一步是有關抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的用途。

【0002】 1. 相關申請案的交叉引用

【0003】 本件申請案請求於2021年9月3日提申之美國臨時申請案第63/240,773號的優先權權益，其內容以全文引用的方式併入本文。

【先前技術】

【0004】 2. 背景

【0005】 使用嵌合抗原受體(CAR)重新定向T細胞反應的療法已經在癌症免疫療法中成為一種有效工具，並已被證明在血液癌症中非常有效，其在B細胞惡性腫瘤中靶向與非必需組織共享的抗原(諸如CD19) (Brentjens *et al.*, 2013, Sci Transl Med. 5(177):177ra38-177ra38；Grupp *et al.*, 2013, N Engl J Med. 368(16):1509–1518；Kalos *et al.*, 2011, Sci Transl Med. 3(95):95ra73-95ra73；Kochenderfer *et al.*, 2010, Blood. 116(20):4099–4102；Porter *et al.*, 2011, N Engl J Med. 365(8):725–733)。然而，對實體腫瘤採用CAR療法一直很有挑戰性，因為大多數CAR目標在實體腫瘤中是過度表現的正常自身抗原。因此，在用CAR T

細胞靶向實體腫瘤的研究中經常回報有因為與基本健康組織交叉反應而產生的不良反應(Bin Hou *et al.*, 2019, Dis Markers, Article ID 3425291)。為了克服對實體腫瘤採用CAR療法的難題，需要允許能選擇性靶向的新穎癌症特異性抗原。

【0006】 許多癌症表現與健康組織有別的異常醣化蛋白質。此類異常醣化的蛋白質含有可能適於實體腫瘤免疫治療的醣肽表位，但已被鑑定出的此類醣肽表位卻很少。

【0007】 溶酶體相關膜蛋白-1(LAMP1)是一種高度醣化的溶酶體膜蛋白，其參與保護溶酶體膜免於遭受細胞內蛋白水解(Kundra and Kornfeld, 1999, J Biol Chem. 274:31039-31046；Saftig and Klumperman, 2009, Nat Rev Mol Cell Bio. 10:623-635)。雖然LAMP1主要在細胞的胞內體-溶酶體膜中表現，但它也在細胞膜中表現(Parkinson-Lawrence *et al.*, 2005, Cell Immunol. 236:161-166；Kannan *et al.*, 1996, Cell Immunol. 171:10-19)。也已經在轉移性腫瘤細胞中偵測到細胞表面處的LAMP1表現升高(Kannan *et al.*,上文；Adrejewski *et al.*, 1999, J Biol Chem. 274:12692-12701；Sarafian *et al.*, 1998, Int J Cancer. 75:105-111)，與正常黏膜相比，在結腸直腸腫瘤中具有高LAMP1表現(Furuta *et al.*, 2001, Am J Pathol. 159:449-455)。在其他人類癌症中也觀察到了LAMP1的表面表現，包括人類纖維肉瘤、結腸腺癌、黑色素瘤、胰臟腺癌和星狀細胞瘤(Sarafin *et al.*，上文；Jensen *et al.*, 2013, Int J Clin Exp Pathol. 6(7):1294-1305；Kunzli *et al.*, 2002, Cancer. 94(1):228-239)。幾種單株抗體在帶有表面高LAMP1含量的腫瘤中顯示出結果可期(參見，例如Baudat *et al.*, 2016, Cancer Res. 76(14 Supplement):1198)，但其中大多數並不適於採用細胞毒性策略的免疫治療靶向，這是因為LAMP1在健康組織中顯著表現所導致。因此，需要在癌細胞中鑑定過度表現的醣化-LAMP1表位以及靶向此類醣化-LAMP1表位的新穎治療方式(諸如抗體和CAR)。

【發明內容】

【0008】 3. 概要

【0009】 基於對醣化-LAMP1的癌症特異性表位具有選擇性的抗體和抗原結合片段，藉由提供治療劑和診斷劑，本揭露取得了醣肽變體的腫瘤特異性。該等抗體和抗原結合片段有利地結合至LAMP1主鏈及其癌症特異性O-連接聚醣，但不結合至健康組織上的LAMP1。

【0010】 因此，本揭露提供了結合至LAMP1之癌症特異性醣化變體的抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段。本揭露進一步提供了包含抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的融合蛋白和抗體-藥物接合物，以及編碼抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段和融合蛋白的核酸。

【0011】 本揭露進一步提供了使用抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、融合蛋白、抗體-藥物接合物和核酸用於癌症治療的方法。

【0012】 在某些態樣中，本揭露提供了結合至LAMP1之癌症特異性醣化變體和第二表位及其片段和變體的雙特異性和其他多特異性抗醣化-LAMP1抗體及抗原結合片段。第二表位可以在LAMP1本身上、在與LAMP1於癌細胞上共表現的另一個蛋白質上，或在被呈遞於不同細胞(諸如經活化T細胞)上的另一個蛋白質上。此外，還揭示了編碼此類抗體的核酸，包括在特定宿主細胞中表現之包含經密碼子優化的編碼區的核酸和包含未經密碼子優化的編碼區的核酸。

【0013】 抗醣化-LAMP1抗體和結合片段可以呈含有融合配偶體的融合蛋白形式。融合配偶體可用於提供第二功能，諸如T細胞訊息蛋白的訊息結構域的訊息功能、T細胞活化的肽調節子(modulator)或標記系統的酶組分。例示性T細胞訊息蛋白包括4-1BB、CD28、CD2與融合肽(例如CD28-CD3-ζ、4-1BB-

CD3-ζ、CD2-CD3-ζ、CD28-CD2-CD3-ζ和4-1BB-CD2-CD3-ζ)。4-1BB，又稱為CD137，是T細胞的共刺激受體；CD2是T細胞和NK細胞的共刺激受體；CD3-ζ是T細胞抗原受體的訊息傳導組分。提供第二功能的部分可以是T細胞活化的調節子(諸如IL-15、IL-15Rα或IL-15/IL-15Rα融合物)、可以是第I型MHC鏈相關(MIC)蛋白結構域，其可用於製備MicAbody，或者它可以編碼用於監控活體內或活體外結合程度及/或位置的標記系統的標記或酶組分。編碼這些防治性和治療活性生物分子(位於諸如自體T細胞之T細胞環境中)的構築體為招募授受性轉移T細胞以預防或治療多種癌症提供了一個強大的平台。

【0014】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1抗體3C7.2C11.1C9 (本文有時稱為「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (本文有時稱為「13C3」)或13G2.1A10.2G5 (本文有時稱為「13G2」)的重鏈及/或輕鏈CDR序列(如依據Kabat、Chothia、IMGT或其合併重疊區所定義)，或其人源化對應物。在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含其人源化對應物之抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3或13G2的重鏈及/或輕鏈可變序列(或由核苷酸序列編碼)。抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3和13G2的CDR及可變序列(以及其編碼序列)分別列於表1A至1C中。為清楚起見，除非上下文另有說明，否則當此份文件中使用術語「抗醣化-LAMP1抗體」時，意欲包括單特異性和多特異性(包括雙特異性)抗醣化-LAMP1抗體、單特異性和多特異性抗體的抗原結合片段，以及含有該等抗體及其抗原結合片段的融合蛋白和接合物。同樣，除非上下文另有說明，否則當使用術語「抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段」時，還意欲包括單特異性和多特異性(包括雙特異性)抗醣化-LAMP1抗體及其抗原結合片段，連同含有此等抗體和抗原結合片段的融合蛋白與接合物。

【0015】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-3D中列出的重鏈及/或輕鏈CDR序列(或由核苷酸序列編碼)。表1A-1C中列出的CDR序列包括根據用於定義CDR邊界之IMGT (Lefranc *et al*., 2003, Dev Comparat Immunol 27:55-77)、Kabat (Kabat *et al*., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md)和Chothia (Al-Lazikani *et al*., 1997, J. Mol. Biol 273:927-948)方案所定義的CDR序列。表1D-1F中列出的CDR序列是分別根據IMGT、Kabat和Chothia定義衍生自表1A至1C中列出之CDR序列的共有序列。表2A至2C中列出的CDR序列分別是表1A至1C中列出的CDR序列的合併重疊區，其中IMGT、Kabat和Chothia序列顯示為加底線粗體文字。表2D中列出的CDR序列是表2A-2C中列出的共有CDR序列的合併重疊區。表3A-3C中列出的CDR序列分別是表1A-1C中所示CDR序列的共同重疊區。表3D中列出的CDR序列是表3A-3D中列出的CDR序列的共同重疊區。此類抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的框架序列可以是表1A-1C中列出的VH和VL序列的天然鼠類框架序列或者可以是非天然的(例如人源化或人類)框架序列。

【0016】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表4A至4G中列出的人源化抗醣化-LAMP1抗體13C3的重鏈及/或輕鏈可變序列。

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
VH 胺基酸序列(預測成熟的)	EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMD WVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRF TISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGF AYWGQGTLVTVSA	1
VL 胺基酸序列(預測成熟的)	DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTY LHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSG	2

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
	TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK	
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	3
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	MRSKAFNHAI	4
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	TPNWDEGFAY	5
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHSNGNTY	6
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	8
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	9
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	EMRSKAFNHAIYYAESVKG	10
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	11
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	12
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSNRFF	13
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	14
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	15

表 1A 3C7.2C11.1C9 序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKAFNHA	16
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	17
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	18
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSNRFF	19
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	20
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGAGGATCCATGAAAGTCTCTTGTGGT GCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGA CTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAG TGGGTTGCTGAGATGAGAAGCAAAGCTTTTAATC ATGCAATATATTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAG ATTCACCATTTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGA GTCTACCTGCAAATGAACTTGTTAAGACCTGAAGA CACTGGCATTTATTACTGTACCCCCAACTGGGACG AGGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCA	21
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTATGCTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCC TGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCA GATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAA CACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCC AGTCTCCAAAGCTCCTGATCAACAAAGTTTCCAAT CGATTTTTTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTG CTCTCAAAGCACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTG GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	22

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
VH 胺基酸序列(預測成熟的)	EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMD WVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRF	23

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
	TISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA	
VL 胺基酸序列(預測成熟的)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK	24
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	25
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	LRSKAFNHAT	26
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	TPNWDEGFAY	27
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHSNGNTY	28
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	30
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	31
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	ELRSKAFNHATYYAESVKG	32
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	33
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	34
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSNRFS	35
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	36

表 1B 13C3.1C8.1C9 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	37
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKAFNHA	38
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	39
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHSNGNTYLH	40
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSNRFS	41
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	42
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAAGCTTGAGGACTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGCT GCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGA CTGGGTCCGCCATTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGT GGGTTGCTGAACTTAGAAGCAAAGCTTTTAATCAT GCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGT TCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTACAGTC TATCTGCAAATGAACAGTTTAAGAGCTGAAGACA CTGGCATTTATTACTGTACTCCCAACTGGGACGAG GGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC TGTCTCTGCA	43
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCC TGTCAGTCTTGGAGATCAGGCCTCCATCTCTTGCA GATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAA CACCTATTTACACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCC AGTCTCCAAAGCTCCTGATCAACAAAGTTTCCAAC CGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGT AGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTG CTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTG GAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	44

表 1C 13G2.1A10.2G5 序列

說明	序列	SEQ ID NO:
VH 胺基酸序列(預期成熟的)	EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMD WVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRF TISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGF AYWGQGTLVTVSA	45
VL 胺基酸序列(預期成熟的)	DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNT YLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIK	46
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	47
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	LRSKTFNHAT	48
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SPNWDEGFAY	49
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHNNGNTY	50
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	52
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	53
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	ELRSKTFNHATYYAESVRG	54
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	55
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHNNGNTYLH	56
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSKRFT	57
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	58

表 1C 13G2.1A10.2G5 序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	59
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKTFNHA	60
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	61
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHNNGNTYLH	62
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSKRFT	63
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	64
VH 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GAAGTGAGGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGG TGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGTT GCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGA CTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAGGGGGCTTGAG TGGGTTGCTGAACTTAGAAGCAAAACTTTTAATCA TGCGACATACTATGCTGAGTCTGTGAGAGGGAGG TTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTACTGT CTACCTGCAAATGAACAGTTTGAGAGCTGAAGAC ACTGGCATTTATTACTGTTCCCCCAACTGGGACGA GGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CTGTCTCTGCA	65
VL 核苷酸序列(不包括訊息序列)	GATGTTGTGATGACCCAAATTCCACTCTCCCTGTG TGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCA GATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAATAATGGAAA CACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCC AGTCACCAAAGCTCCTGATCAACAAGGTTTCCAA GCGATTTACTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGC AGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCA GCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTT CTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	66

表 1D CDR 共有序列 – IMGT 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(IMGT 定義)	GFTFSDAW	67
CDR-H2 胺基酸序列(IMGT 定義)	X_1RSKX_2FNHAX_3	68
CDR-H3 胺基酸序列(IMGT 定義)	X_5PNWDEGFAY	69
CDR-L1 胺基酸序列(IMGT 定義)	QSLVHX_6NGNTY	70
CDR-L2 胺基酸序列(IMGT 定義)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(IMGT 定義)	SQSTHVPRT	72
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_5 = T 或 S；X_6 = S 或 N		

表 1E

CDR 共有序列 – Kabat 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Kabat 定義)	DAWMD	73
CDR-H2 胺基酸序列(Kabat 定義)	EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G	74
CDR-H3 胺基酸序列(Kabat 定義)	NWDEGFAY	75
CDR-L1 胺基酸序列(Kabat 定義)	RSSQSLVHX_6NGNTYLH	76
CDR-L2 胺基酸序列(Kabat 定義)	KVSX_7RFX_8	77
CDR-L3 胺基酸序列(Kabat 定義)	SQSTHVPRT	78
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_4 = K 或 R；X_6 = S 或 N；X_7 = N 或 K；X_8 = S、F 或 T		

表 1F

CDR 共有序列 – Chothia 定義

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(Chothia 定義)	GFTFSDA	79
CDR-H2 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSKX$_2$FNHA	80
CDR-H3 胺基酸序列(Chothia 定義)	NWDEGFAY	81
CDR-L1 胺基酸序列(Chothia 定義)	RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH	82
CDR-L2 胺基酸序列(Chothia 定義)	KVSX$_7$RFX$_8$	83
CDR-L3 胺基酸序列(Chothia 定義)	SQSTHVPRT	84
X$_2$ = A 或 T；X$_6$ = S 或 N；X$_7$ = N 或 K；X$_8$ = S、F 或 T		

表 2A

3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列

說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	85
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**MRSKAFNHAI**YYAESVKG (IMGT) **EMRSKAFNHAIYYAESVKG** (Kabat) EM**RSKAFNHA**IYYAESVKG (Chothia)	86
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**TPNWDEGFAY** (IMGT) TP**NWDEGFAY** (Kabat) TP**NWDEGFAY** (Chothia)	87
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHSNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Chothia)	88
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**NRFF (IMGT) **KVSNRFF** (Kabat) **KVSNRFF** (Chothia)	89

表 2A 3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	90

表 2B 13C3.1C8.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	91
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**LRSKAFNHAT**YYAESVKG (IMGT) **ELRSKAFNHATYYAESVKG** (Kabat) EL**RSKAFNHA**TYYAESVKG (Chothia)	92
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**TPNWDEGFAY** (IMGT) TP**NWDEGFAY** (Kabat) TP**NWDEGFAY** (Chothia)	93
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHSNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHSNGNTYLH** (Chothia)	94
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**NRFS (IMGT) **KVSNRFS** (Kabat) **KVSNRFS** (Chothia)	95
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	96

表 2C 13G2.1A10.2G5 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	**GFTFSDAW**MD (IMGT) GFTFS**DAWMD** (Kabat) **GFTFSDA**WMD (Chothia)	97
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	E**LRSKTFNHAT**YYAESVRG (IMGT) **ELRSKTFNHATYYAESVRG** (Kabat) EL**RSKTFNHA**TYYAESVRG (Chothia)	98
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	**SPNWDEGFAY** (IMGT) SP**NWDEGFAY** (Kabat) SP**NWDEGFAY** (Chothia)	99
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	RSS**QSLVHNNGNTY**LH (IMGT) **RSSQSLVHNNGNTYLH** (Kabat) **RSSQSLVHNNGNTYLH** (Chothia)	100
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	**KVS**KRFT (IMGT) **KVSKRFT** (Kabat) **KVSKRFT** (Chothia)	101
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	**SQSTHVPRT** (IMGT) **SQSTHVPRT** (Kabat) **SQSTHVPRT** (Chothia)	102

表 2D CDR 共有– IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(合併重疊)	GFTFSDAWMD	103
CDR-H2 胺基酸序列(合併重疊)	$EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G$	104
CDR-H3 胺基酸序列(合併重疊)	X_5PNWDEGFAY	105
CDR-L1 胺基酸序列(合併重疊)	$RSSQSLVHX_6NGNTYLH$	106
CDR-L2 胺基酸序列(合併重疊)	$KVSX_7RFX_8$	107
CDR-L3 胺基酸序列(合併重疊)	SQSTHVPRT	108
X_1 = L 或 M；X_2 = A 或 T；X_3 = T 或 I；X_4 = K 或 R；X_5 = T 或 S；X_6 = S 或 N；X_7 =		

表 2D CDR 共有– IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 合併重疊序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
N 或 K；X_8 = S、F 或 T		

表 3A 3C7.2C11.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKAFNHA	110
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	111
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHSNGNTY	112
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	114

表 3B 13C3.1C8.1C9 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKAFNHA	116
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	117
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHSNGNTY	118
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	120

表 3C 13G2.1A10.2G5 IMGT、Kabat 及 Chothia CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	RSKTFNHA	122
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	123
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHNNGNTY	124
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	126

表 3D 共有 CDR 共同序列		
說明	序列	SEQ ID NO:
CDR-H1 胺基酸序列(共同序列)	DA	
CDR-H2 胺基酸序列(共同序列)	SKX_2FNHA	128
CDR-H3 胺基酸序列(共同序列)	NWDEGFAY	129
CDR-L1 胺基酸序列(共同序列)	QSLVHX_6NGNTY	130
CDR-L2 胺基酸序列(共同序列)	KVS	
CDR-L3 胺基酸序列(共同序列)	SQSTHVPRT	132
X_2 = A 或 T；X_6 = S 或 N		

表 4A 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-23		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-23-A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	133
13C3-HV3-23-B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	134
13C3-HV3-23-C	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	135

表 4B 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-15		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-15-A	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	136
13C3-HV3-15-B	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	137
13C3-HV3-15-C	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWD EGFAYWGQGTLVTVSS	138

表 4C 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 3-72		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV3-72-A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS	139
13C3-HV3-72-B	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	140
13C3-HV3-72-C	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWM DWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVK GRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	141

表 4D 人源化 13C3.1C8.1C9 重鏈序列 – 生殖系 7		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-HV7-A	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWM DWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVK GRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	142
13C3-HV7-B	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWM DWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVK GRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	143
13C3-HV7-C	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWM NWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYYAQGVK GRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS	144

表 4E 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 2		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV2-A	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGT KVEIK	145
13C3-KV2-B	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGT	146

表 4E 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 2		
說明	序列	SEQ ID NO:
	KVEIK	
13C3-KV2-C	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANV YLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGT KVEIK	147

表 4F 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 4		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV4-A	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	148
13C3-KV4-B	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	149
13C3-KV4-C	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNAN VYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	150

表 4G 人源化 13C3.1C8.1C9 輕鏈序列 – 生殖系 7		
說明	序列	SEQ ID NO:
13C3-KV7-A	DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGN TYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGS GSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	151
13C3-KV7-B	DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNT YLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	152
13C3-KV7-C	DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANV YIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK	153

【0017】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含CDR，該等CDR包含表1A-3D中列出的任一CDR組合的胺基酸序列。在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含有包含胺基酸序列DA的CDR-H1、包含胺基酸序列SEQ ID NO：128的CDR-H2、包含胺基酸序列SEQ ID NO：129的CDR-H3、包含胺基酸序列SEQ ID NO：130的CDR-L1、包含胺基酸序列KVS的CDR-L2，以及包含胺基酸序列SEQ ID NO：132的CDR-L3。在一些具體例中，CDR-H1包含DA的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-H2包含SEQ ID NO：128的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-H3包含SEQ ID NO：129的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L1包含SEQ ID NO：130的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L2包含KVS的胺基酸序列。在一些具體例中，CDR-L3包含SEQ ID NO：132的胺基酸序列。

【0018】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：3-5的重鏈CDR以及SEQ ID NO:6、KVS、和SEQ ID NO:8的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：9-11的重鏈CDR以及SEQ ID NO：12-14的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：15-17的重鏈CDR以及SEQ ID NO：18-20的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：85-87的重鏈CDR以及SEQ ID NO：88-90的輕鏈CDR。

【0019】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：25-27的重鏈CDR以及SEQ ID NO:28、KVS、和SEQ ID NO:30的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：31-33的重鏈CDR以及SEQ ID NO：32-34的輕鏈CDR。在其他態

樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：35-37的重鏈CDR以及SEQ ID NO：38-40的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：91-93的重鏈CDR以及SEQ ID NO：94-96的輕鏈CDR。

【0020】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：47-49的重鏈CDR以及SEQ ID NO:50、KVS、和SEQ ID NO:52的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：53-55的重鏈CDR以及SEQ ID NO：56-58的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：59-61的重鏈CDR以及SEQ ID NO：62-64的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：97-99的重鏈CDR以及SEQ ID NO：100-102的輕鏈CDR。

【0021】 在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：67-69的重鏈CDR以及SEQ ID NO:70、KVS、和SEQ ID NO:72的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：73-75的重鏈CDR以及SEQ ID NO：76-78的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：79-81的重鏈CDR以及SEQ ID NO：82-84的輕鏈CDR。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO：103-105的重鏈CDR以及SEQ ID NO：106-108的輕鏈CDR。

【0022】 在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含CDR-H1，其包含SEQ ID NO：67、73、79、85、91、97、或103、或DA的胺基酸序列；CDR-H2，其包含SEQ ID NO：68、74、80、86、92、98、104、110、116、122或128的胺基酸序列；CDR-H3，其包含SEQ ID NO：69、

75、81、87、93、99、105、111、117、123或129的胺基酸序列；CDR-L1，其包含SEQ ID NO：70、76、82、88、94、100、106、112、118、124或130的胺基酸序列；CDR-L2，其包含KVS、SEQ ID NO：77、83、89、95、101、或107的胺基酸序列；以及CDR-L3，其包含SEQ ID NO：72、78、84、90、96、102、108、114、120、126或132的胺基酸序列。

【0023】 本揭露抗體和抗原結合片段可以是鼠類、嵌合、人源化或人類的。

【0024】 在更多態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段分別與包含SEQ ID NO：1和2的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：1和2具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0025】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：23和24的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：23和24具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0026】 在更多態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：45和46的重鏈和輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等重鏈和輕鏈可變區分別與SEQ ID NO：45和46具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0027】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與分別包含SEQ ID NO：133至144中任一者的重鏈可變區和SEQ ID NO：145至

153中任一者的輕鏈可變區的抗體或抗原結合片段競爭。在又其他態樣中，本揭露提供具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該重鏈可變區與SEQ ID NO：133-144中任一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性而該輕鏈可變區與SEQ ID NO：145-153中任一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0028】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段是單鏈可變片段(scFv)。例示性scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。在一些具體例中，scFv重鏈可變片段和輕鏈可變片段共價結合至具有4-15個胺基酸的連接子序列。scFv可以呈雙特異性T細胞接合劑的形式或在嵌合抗原受體(CAR)內。

【0029】 抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段可以呈單鏈可變片段的多聚體、雙特異性單鏈可變片段和雙特異性單鏈可變片段多聚體的形式。在一些具體例中，單鏈可變片段的多聚體是選自二價單鏈可變片段、三功能抗體或四功能抗體。在這些具體例的一些具體例中，雙特異性單鏈可變片段的多聚體是雙特異性T細胞接合劑。

【0030】 本揭露的其他態樣是有關編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段的核酸。在一些具體例中，編碼抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的核酸部分是針對在人類細胞中表現而經密碼子優化的。在某些態樣中，本揭露提供了抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其具有由與SEQ ID NO：21、43或65具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性的重鏈核苷酸序列編碼的重鏈可變區以及由與SEQ ID NO：22、44或66具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性的輕鏈核苷酸序列編碼的輕鏈可變區。包含該等核酸的載體(例如病毒載體，諸如慢病毒載體)和宿主細胞也在本揭露的範圍內。重鏈和輕鏈編碼序列可以存在於單一載體或不同載體上。

【0031】 在本揭露的又另一個態樣中是一種醫藥組成物，其包含根據本揭露的抗醣化-LAMPl抗體、抗原結合片段、核酸(或核酸對)、載體(或載體對)或宿主細胞，以及生理上合適的緩衝劑、佐劑或稀釋劑。

【0032】 本揭露的又另一個態樣是一種製造嵌合抗原受體的方法，其包含在適於表現編碼區的條件下培育包含本揭露核酸或載體的細胞，以及收集嵌合抗原受體。

【0033】 本揭露的另一個態樣是一種偵測癌症的方法，其包含使生物樣品(例如，細胞、組織樣品或細胞外囊泡)與本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測該抗體是否結合至生物樣品(例如細胞、組織樣品或細胞外囊泡)。

【0034】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其用於偵測癌症。

【0035】 本揭露的又另一個態樣是一種治療癌症的方法，其包含將防治或治療有效量的本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物投與給有需要的個體。

【0036】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物，其用於治療癌症。

【0037】 本揭露的又另一個態樣是本揭露抗醣化-LAMP1抗體、抗原結合片段、核酸、載體、宿主細胞或醫藥組成物在製造用於治療癌症之藥劑的用途。

【0038】 本文還提供了醣化-LAMP1肽。肽長度可以是13-30個胺基酸並且包含SEQ ID NO：200 (CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc 的醣化以粗體加底線文字顯示)、SEQ ID NO：216 (CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc

的醣化以粗體加底線文字顯示)、SEQ ID NO：217 (CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)，或SEQ ID NO：154 (CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19、1-20、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19、2-20、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19、5-20、6-11、6-12、6-13、6-14、6-15、6-16、6-17、6-18、6-19，或6-20。醣化-LAMP1肽描述於第5.10節和編號具體例739至765中。肽可被納入組成物中，如第5.10.1節和編號具體例766和767中所述。醣化-LAMP1肽可用於在動物體內生產抗體及/或在動物體內引發免疫反應的方法中。有關使用醣化-LAMP1肽的方法描述於第5.10.2節和編號具體例768至771中。

【圖式簡單說明】

【0039】 4. 圖式的簡單說明

【0040】 圖1A-1B-5：LAMP1小鼠抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞的流式細胞術分析。圖1A：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5、抗高基、小鼠IgG同功型對照，與抗LAMP1抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞染色的代表性直方圖。圖1B1-1B4：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5對T47D COSMC-KO和T47D細胞上發現的細胞表面抗原的滴定。圖1B-5：圖1B1至1B4的說明。

【0041】 圖2：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9、13G2.1A10.2G5、抗LAMP1和抗Tn抗體對T47D COSMC-KO和T47D細胞的免疫螢光染色。

【0042】 圖3：LAMP1小鼠抗體的免疫組織化學，3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5抗體對前列腺癌組織和正常組織的染色。

【0043】 圖4A-1-4B-2：LAMP1小鼠抗體的免疫組織化學。圖4A-1：13C3.1C8.1C9 抗體對FDA正常組織微陣列(FDA999x)的染色。統計數據如圖4A-2和4A-3所示。圖4B-1：13C3.1C8.1C9抗體對乳癌(TMA-BC08013d)和肺癌(TMA-LC121b)組織的染色。陽性樣本中約70%的癌細胞具有強烈的細胞表面染色。大約10-20%的經分析癌症組織具有約70%癌細胞的特異性細胞表面染色。統計數據如圖4B-2所示。

【0044】 圖5A-1-5B：LAMP1 ADC的細胞殺傷分析。圖5A-1-5A-3：LAMP1 ADC (分別為3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5)對T47D COSMC-KO細胞的細胞毒性。藥物接合物共價連接DX8951 (利用馬來醯亞胺)。圖5B：人源化LAMP1-ADC (13C3.1C8.1C9)對T47D COSMC-KO細胞的細胞毒性。藥物接合物利用馬來醯亞胺共價連接可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)。GO-13C3-Human-v1 是 HV-72A/KV2A，而 GO-13C3-Human-v2 是 HV23B/KV2A。

【0045】 圖6：LAMP1 CART的細胞殺傷分析，在T細胞與目標細胞的比率(10:1)下，LAMP1 CART (3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5)對HaCAT COSMC-KO和HaCAT目標細胞的殺傷。

【0046】 圖7：小鼠LAMP-ADC在實體腫瘤CDx小鼠模型中的活體內活性。藉由側腹注射(CDx)建立的T47D COSMC-KO實體腫瘤模型。ADC注射時的腫瘤體積為100 mm3，而小鼠藉由IP注射利用可切割的13C3-vc-PAB-MMAE進行治療(每3天5劑，第0天第1劑)。藉由卡尺測量腫瘤體積。

【0047】 圖8A-8C：例示性LAMP1 CART構築體3C7-CART (圖8A)、13C3-CART (圖8B)和13G2-CART (圖8C)。構築體的測試描述於實例5中。

【0048】 圖 9A-9B ：野生型 mAb237 、 3C7.2C11.1C9 (3C7) 、 13C3.1C8.1C9 (13C3)和13G2.1A10.2G5 (13G2)的抗體重鏈(圖9A)與輕鏈(圖9B)的胺基酸比對。所述CDR遵循IMGT定義。

【實施方式】

【0049】 5.1 抗體

【0050】 本揭露提供了定向存在於腫瘤細胞上之LAMP1的一種醣型的新型抗體。這些以抗體3C7.2C11.1C9 (以下稱為「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (以下稱為「13C3」)和13G2.1A10.2G5 (以下稱為「13G2」)為例。在篩選結合至LAMP1中存在的醣化肽的抗體時鑑定出3C7、13C3和13G2，該醣化肽為CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示，以模擬存在於腫瘤細胞上的LAMP1的醣化模式。

【0051】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體(以抗體3C7、13C3和13G2為例)可用作為癌症診斷和治療的工具。

【0052】 因此，在某些態樣中，本揭露提供結合至存在於腫瘤細胞上的LAMP1的一種醣型(本文稱為「醣化-LAMP1」)的抗體和抗原結合片段，且較佳結合至肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0053】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的抗體和抗原結合片段，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0054】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的抗體和抗原結合片段，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0055】 在其他態樣中，本揭露提供結合至肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的抗體和抗原結合片段，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0056】 在某些態樣中，本揭露提供特異地競爭結合至本文所述醣化-LAMP1肽(例如，SEQ ID NO：154、200、216和217之一者)的抗體和抗原結合片段。

【0057】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體可能是多株的、單株的、經遺傳改造的及/或經其他方式修飾的，包括但不限於嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、靈長類抗體、單鏈抗體、雙特異性抗體、雙重可變結構域抗體等。在各種具體例中，抗體包含抗體恆定區的全部或一部分。在一些具體例中，恆定區是選自以下的同功型：IgA (例如，IgA_1或IgA_2)、IgD、IgE、IgG (例如，IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4)和IgM。在特定具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體包含IgG_1恆定區同功型。

【0058】 如本文所用，術語「單株抗體」不限於透過融合瘤技術產生的抗體。單株抗體藉由技藝中可用或已知的任何方式衍生自單一純系，包括任何真核、原核或噬菌體純系。可使用技藝中已知的多種技術製備可用於本揭露的單株抗體，包括使用融合瘤、重組和噬菌體展示技術或其組合。在本揭露的許多用途中，包括在人類活體內使用抗醣化-LAMP1抗體，可以適當地使用嵌合、靈長類化、人源化或人類抗體。

【0059】 如本文所用，術語「嵌合」抗體是指具有衍生自非人類免疫球蛋白(諸如大鼠或小鼠抗體)的可變序列以及通常選自人類免疫球蛋白模板的人

類免疫球蛋白恆定區的抗體。產生嵌合抗體的方法是技藝中已知的。參見，例如 Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7；Oi *et al.*, 1986, BioTechniques 4:214-221；Gillies *et al.*, 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202；美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；以及第4,816397號，其以全文引用的方式併入本文。

【0060】 「人源化」形式的非人類(例如鼠類)抗體是嵌合免疫球蛋白，其含有衍生自非人類免疫球蛋白的最少序列。一般來說，人源化抗體將包含基本上所有的至少一個，通常是兩個可變結構域，其中所有或基本上所有的CDR區對應於非人類免疫球蛋白的CDR區且所有或基本上所有框架區(FR)是人類免疫球蛋白序列的框架區。人源化抗體還可以包含免疫球蛋白恆定區(Fc)的至少一部分，通常是人類免疫球蛋白共有序列的一部分。抗體人源化的方法是技藝中已知的。參見，例如Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-7；美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,761號；第5,693,762號；以及第6,180,370號至Queen *et al.*；EP239400；PCT公開案WO 91/09967；美國專利第5,225,539號；EP592106；EP519596；Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498；Studnicka *et al.*, 1994, Prot. Eng. 7:805-814；Roguska *et al.*, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973；與美國專利第5,565,332號，其全部以全文引用的方式併入本文。

【0061】 例示性人源化序列描述於編號具體例16至123中。本揭露的例示性人源化抗體及其抗原結合片段的可變區序列列於表4A-4G中。

【0062】 「人類抗體」包括具有人類免疫球蛋白胺基酸序列的抗體，並且包括從人類免疫球蛋白庫或從對一或多個人類免疫球蛋白轉基因且不表現內源性免疫球蛋白的動物分離而來的抗體。人類抗體可以藉由技藝中已知的多種方法製造，包括使用衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體庫的噬菌體展示方法。參見美國專利第4,444,887號和第4,716,111號；和PCT公開案WO 98/46645；WO

98/50433；WO 98/24893；WO 98/16654；WO 96/34096；WO 96/33735；以及WO 91/10741，其各自以全文引用的方式併入本文。也可以使用不能表現功能性內源性免疫球蛋白但可以表現人類免疫球蛋白基因的轉基因小鼠來產生人類抗體。參見例如PCT公開案WO 98/24893；WO 92/01047；WO 96/34096；WO 96/33735；美國專利第5,413,923號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,569,825號；第5,661,016號；第5,545,806號；第5,814,318號；第5,885,793號；第5,916,771號；和第5,939,598號，其以全文引用的方式併入本文。可以使用稱為「引導挑選(guided selection)」的技術生成辨識選定表位的完全人類抗體。在這個方法中，挑選出的非人類單株抗體(例如小鼠抗體)被用來引導挑出辨識相同表位的完全人類抗體(參見Jespers *et al.*, 1988, Biotechnology 12:899-903)。

【0063】 「靈長類抗體」包含猴可變區和人類恆定區。產生靈長類化抗體的方法是技藝中已知的。參見，例如美國專利第5,658,570號；第5,681,722號；和第5,693,780號，其以全文引用的方式併入本文。

【0064】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體包括全長(完整)抗體分子，以及能夠結合醣化-LAMP1的抗原結合片段。抗原結合片段的實例包括例如但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、單鏈Fv片段和單結構域片段。

【0065】 Fab片段含有輕鏈的恆定結構域(CL)和重鏈的第一恆定結構域(CH1)。Fab'片段與Fab片段的不同之處在於在重鏈CH1結構域的羧基端處添加了幾個殘基，包括來自抗體鉸鏈區的一或多個半胱胺酸。F(ab')片段是藉由在$F(ab')_2$胃蛋白酶消化產物的鉸鏈半胱胺酸處裂解二硫鍵所產生的。那些習於技藝者熟知抗體片段的其他化學偶聯。Fab和$F(ab')_1$片段缺乏完整抗體的Fc片段，更快從動物循環中清除，並且可能比完整抗體具有更少的非特異性組織結合(參見，例如Wahl *et al.*, 1983, J. Nucl. Med. 24:316)。

【0066】 「Fv」片段是含有完整目標辨識位點和結合位點的抗體的最小片段。這個區域由一個重鏈可變結構域和一個輕鏈可變結構域的二聚體組成，形成緊密的非共價締合(V_H-V_L二聚體)。正是在這樣的構形中，各個可變結構域的三個CDR交互作用而在V_H-V_L二聚體的表面上定義出一個目標結合位點。通常，六個CDR賦予抗體目標結合特異性。然而在一些情況下，即使單個可變結構域(或僅包含三個對目標具特異性的CDR的Fv半體)也可以具有辨識和結合目標的能力，儘管親和力低於整個結合位點。

【0067】 「單鏈Fv」或「scFv」抗原結合片段包含抗體的V_H結構域和V_L結構域，其中這些結構域存在於單一條多肽鏈中。大體上，Fv多肽在V_H和V_L結構域之間進一步包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成目標結合所需的結構。

【0068】 「單結構域抗體」由單個V_H結構域或V_L結構域組成，它們對醣化LAMP1展現出充分的親和力。在一個特定具體例中，單結構域抗體是駱駝化抗體(參見例如Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38)。

【0069】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體也可以是雙特異性抗體和其他多特異性抗體。雙特異性抗體是單株抗體，通常是對相同或不同抗原上的兩個不同表位具有結合特異性的人類或人源化抗體。在本揭露中，結合特異性中的一者可以針對醣化-LAMP1，而另一者可以針對任何其他抗原，例如針對細胞表面蛋白、受體、受體次單位、組織特異性抗原、病毒衍生的蛋白、病毒編碼的外膜蛋白、細菌衍生的蛋白，或細菌表面蛋白等。在某些具體例中，雙特異性和其他多特異性抗醣化-LAMP1抗體與抗原結合片段特異地結合至第二個LAMP1表位，其為一個在癌細胞上與LAMP1共表現的另一蛋白質的表位，或在不同細胞(諸經活化T細胞)上被呈遞的另一個蛋白質上的表位。本揭露的雙特異性抗體包括IgG形式的雙特異性抗體和基於單鏈的雙特異性抗體。

【0070】 本揭露的IgG形式雙特異性抗體可以是技藝中已知的各種類型的IgG形式雙特異性抗體中的任何一者，諸如四融合瘤(quadroma)雙特異性抗體、「突起凹陷(knobs-in-holes)」雙特異性抗體、CrossMab雙特異性抗體(即雙特異性結構域交換抗體)、電荷配對雙特異性抗體、共同輕鏈雙特異性抗體、單臂單鏈Fab-免疫球蛋白γ雙特異性抗體、二硫鍵穩定的Fv雙特異性抗體、DuetMab、受控Fab臂交換雙特異性抗體、股交換工程改造結構域體雙特異性抗體、雙臂白胺酸拉鏈異二聚體單株雙特異性抗體、κλ-體雙特異性抗體、雙可變結構域雙特異性抗體和交叉雙結構域雙特異性抗體。參見，例如Köhler and Milstein, 1975, Nature 256:495-497；Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40；Ridgway *et al.*, 1996, Protein Eng. 9:617-621；Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92；Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285:19637-46；Fischer *et al.*, 2015 Nature Commun 6:6113；Schanzer *et al.*, 2014, J Biol Chem 289:18693–706；Metz *et al.*, 2012 Protein Eng Des Sel 25:571–80；Mazor *et al.*, 2015 mAbs 7:377–89；Labrijn *et al.*, 2013 Proc Natl Acad Sci USA 110:5145–50；Davis *et al.*, 2010 Protein Eng Des Sel 23:195–202；Wranik *et al.*, 2012, J Biol Chem 287:43331–9；Gu et al., 2015, PLoS One 10(5):e0124135；Steinmetz et al., 2016, MAbs 8(5):867-78；Klein *et al.*, 2016, MAbs, 8(6):1010-1020；Liu *et al.*, 2017, Front. Immunol. 8:38；以及Yang *et al.*, 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48，其以全文引用的方式併入本文。

【0071】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是在科學和專利文獻中被稱為CrossMab的結構域交換抗體。參見，例如Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-92。CrossMab技術詳細描述於WO 2009/080251、WO 2009/080252、WO 2009/080253、WO 2009/080254、WO 2013/026833、WO 2016/020309，以及Schaefer *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA 108:11187-

92，其以全文引用的方式併入本文。簡言之，CrossMab技術是基於雙特異性IgG的一個Fab臂內重鏈和輕鏈之間的結構域交叉，從而促進正確的鏈締合。本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{FAB}$」抗體，其中雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈被交換。在其他具體例中，本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{VH-VL}$」抗體，其中僅只雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈的可變結構域被交換。在又其他具體例中，本揭露CrossMab雙特異性抗體可以是「$CrossMab^{CH1-CL}$」抗體，其中僅只雙特異性IgG抗體的一個臂的Fab部分的重鏈和輕鏈的恆定結構域被交換。與$CrossMab^{FAB}$和$CrossMab^{VH-VL}$不同，$CrossMab^{CH1-CL}$抗體並不具有預測的副產物，並因此在一些具體例中較偏好$CrossMab^{CH1-CL}$雙特異性抗體。參見Klein *et al.*, 2016, mAbs, 8(6):1010-1020。

【0072】 在一些具體例中，本揭露雙特異性抗體是受控Fab臂交換雙特異性抗體。製造Fab臂交換雙特異性抗體的方法描述於PCT公開案第WO2011/131746號和Labrijn *et al.*, 2014 Nat Protoc. 9(10):2450-63，其以全文引用的方式併入本文。簡言之，受控Fab臂交換雙特異性抗體可以藉由分別在CH3結構域中表現含有單匹配點突變的兩個親本IgG1、在活體外氧化還原條件下混合親本IgG1以實現半分子的重組，並去除還原劑以允許鏈間二硫鍵再氧化，從而形成雙特異性抗體。

【0073】 在一些具體例中，本揭露雙特異性抗體是「開瓶器(bottle opener)」、「mAb-Fv」、「mAb-scFv」、「中央-scFv」、「中央-Fv」、「單臂中央-scFv」或「雙scFv」形式的雙特異性抗體。這些形式的雙特異性抗體描述於PCT公開案第WO 2016/182751號中，其內容以全文引用的方式併入本文。這些形式中的每一者均仰賴抗體重鏈Fc結構域的自組裝性質，由此兩個含有「單體」的Fc次單位組裝成一個含有「二聚體」的Fc結構域。

【0074】 在開瓶器形式中，第一個單體包含共價連接至Fc次單位的N端的scFv，視情況是經由一個連接子，而第二個單體包含重鏈(包含VH、CHl和第二Fc次單位)。開瓶器形式的雙特異性抗體進一步包含能夠與第二個單體配對以形成Fab的輕鏈。

【0075】 mAb-Fv雙特異性抗體形式仰賴一個附接到一個重鏈單體C端的「額外」VH結構域和附接到另一個重鏈單體的「額外」VL結構域，形成第三個抗原結合結構域。在一些具體例中，mAb-Fv雙特異性抗體包含第一單體，該第一單體包含第一VH結構域、CH1結構域和第一Fc次單位，其中VL結構域共價附接至C端。第二單體包含VH結構域、CH1結構域、第二Fc次單位以及共價附接至第二單體C端的VH。兩個C端連接的可變結構域構成一個Fv。mAb-Fv還包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0076】 mAb-scFv雙特異性形式依賴於使用scFv以C端締合至mAb單體之一，從而形成第三個抗原結合結構域。因此，第一單體包含第一重鏈(包含VH、CH1和第一Fc次單位)，其中C端共價附接scFv。mAb-scFv雙特異性抗體進一步包含第二單體(包含VH、CH1和第一Fc次單位)和兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0077】 中央-scFv雙特異性形式仰賴於在mAb中使用插入的scFv結構域，從而形成第三個抗原結合結構域。scFv結構域被插入到Fc次單位和單體之一的CH1結構域之間，從而提供了第三個抗原結合結構域。因此，第一單體可以包含VH結構域、CHl結構域(和視情況選用的鉸鏈)以及第一Fc次單位，其中scFv使用視情況選用的結構域連接子共價附接在CHl結構域的C端和第一Fc次單位的N端之間。其他單體可以是標準的Fab側單體。中央-scFv雙特異性抗體還包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0078】 中央-Fv雙特異性形式仰賴於使用插入的Fv結構域，從而形成第三個抗原結合結構域。每個單體可含有Fv的一個組分(例如，一個單體包含可變重結構域而另一個包含可變輕結構域)。因此，一個單體可以包含VH結構域、CH1結構域、第一次單位，以及視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端和第一Fc次單位N端之間的VL結構域。其它單體可包含VH結構域、CH1結構域、第二Fc次單位，以及視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端與第二Fc結構域N端之間的額外VH結構域。中央-Fv雙特異性抗體進一步包含兩條輕鏈，當與第一和第二單體締合時形成Fab。

【0079】 單臂中央-scFv雙特異性形式包含一個單體，該單體僅包含一個Fc次單位，而另一個單體包含一個插入的scFv結構域，從而形成第二個抗原結合結構域。因此，一個單體可包含VH結構域、CH1結構域和第一Fc次單位，其中scFv視情況使用結構域連接子共價附接在CH1結構域C端和第一Fc次單位N端之間。第二單體可以包含Fc結構域。這個具體例進一步採用包含可變輕結構域和恆定輕結構域的輕鏈，其與第一單體締合以形成Fab。

【0080】 雙scFv雙特異性形式包含有包含視情況經由連接子共價附接至第一Fc次單位N端的scFv的第一單體，以及包含視情況經由連接子共價附接至第二Fc次單位N端的scFv的第二單體。

【0081】 本揭露的雙特異性抗體可包含由第一次單位和第二次單位組成的Fc結構域。在一個具體例中，Fc結構域是IgG Fc結構域。在一個特定具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域。在另一個具體例中，Fc結構域是IgG_4 Fc結構域。在一個更特定的具體例中，Fc結構域是在位置S228 (Kabat EU索引編號)處包含一個胺基酸取代，特別是胺基酸取代S228P的IgG_4 Fc結構域。除非本文另有說明，否則Fc結構域或恆定區中的胺基酸殘基編號是根據EU編號系統，也稱為EU索引，如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest,

5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD中所述。這種胺基酸取代減少了IgG_4抗體的活體內Fab臂交換(參見Stubenrauch *et al.*, 2010, Drug Metabolism and Disposition 38:84-91)。在進一步的特定具體例中，Fc結構域是人類Fc結構域。在更進一步的特定具體例中，Fc結構域是人類IgG_1 Fc結構域。人類IgG_1 Fc區的例示性序列是：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ (SEQ ID NO：156)。

【0082】 在一個特定具體例中，Fc結構域包含一個促進Fc結構域的第一次單位與第二次單位締合的修飾。人類IgG Fc結構域的兩個次單位之間最廣泛的蛋白質-蛋白質交互作用位點在CH3結構域中。因此，在一個具體例中，該修飾在Fc結構域的CH3結構域中。

【0083】 在一個特定具體例中，促進Fc結構域的第一次單位與第二次單位締合的該修飾是所謂的「突起凹陷」修飾，其在Fc結構域兩個次單位的一者中包含「突起」修飾，並在Fc結構域兩個次單位的另一者中包含「凹陷」修飾。突起凹陷技術描述於例如美國專利第5,731,168號；US 7,695,936；Ridgway *et al.*, 1996, Prot Eng 9:617-621，以及Carter, 2001, Immunol Meth 248:7-15中。通常，該方法涉及在第一多肽的介面處引入隆突(「突起」)，並在第二多肽的介面中引入相應的腔(「凹陷」)，使得隆突可以定位於腔中而促進異二聚體形成並阻礙同二聚體形成。透過用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換第一多肽的介面的小胺基酸側鏈來構築隆突。透過用較小的胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換較大的胺基酸側鏈，在第二多肽的介面中創造出與隆突大小相同或相似的互補腔。

【0084】 因此，在一些具體例中，於Fc結構域的第一次單位的CH3結構域中，胺基酸殘基被具有較大側鏈體積的胺基酸殘基所置換，從而在其第一次單位的CH3結構域內生成隆突，該隆突可定位在第二次單位的CH3結構域內的腔中，而於Fc結構域的第二次單位的CH3結構域中，胺基酸殘基被具有較小側鏈體積的胺基酸殘基所置換，從而在第二次單位的CH3結構域內生成腔，其內可定位第一次單位的CH3結構域內的隆突。較佳地，具有較大側鏈體積的該胺基酸殘基選自由精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)，酪胺酸(Y)和色胺酸(W)組成之群。較佳地，具有較小側鏈體積的該胺基酸殘基選自由丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)，和纈胺酸(V)組成之群。隆突和腔可以藉由改變編碼多肽的核酸來做出，例如藉由定點誘變或藉由肽合成。

【0085】 在特定的此類具體例中，於Fc結構域的第一次單位中，位置366處的蘇胺酸殘基被色胺酸殘基所置換(T366W)，而於Fc結構域的第二次單位中，位置407處的酪胺酸殘基被纈胺酸殘基所置換(Y407V)，且視情況位置366處的蘇胺酸殘基被絲胺酸殘基所置換(T366S)，而位置368處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基所置換(L368A) (根據Kabat EU索引來編號)。在又一個具體例中，另外於Fc結構域的第一次單位中，位置354處的絲胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(S354C)，或位置356處的麩胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(E356C) (特別是在位置354處的絲胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換)，且另外於Fc結構域的第二次單位中，位置349處的酪胺酸殘基被半胱胺酸殘基所置換(Y349C) (根據Kabat EU索引來編號)。在一個特定的具體例中，Fc結構域的第一次單位包含胺基酸置換S354C和T366W，而Fc結構域的第二次單位包含胺基酸置換Y349C、T366S，L368A和Y407V (根據Kabat EU索引來編號)。

【0086】 在一些具體例中，靜電操控(例如如在Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285(25): 19637-46中所述)可用於促進Fc結構域的第一次單位和第二次單位締合。

【0087】 在一些具體例中，Fc結構域包含一或多個減少結合至Fc受體及/或效應子功能的胺基酸取代。

【0088】 在一個特定具體例中，Fc受體是Fcγ受體。在一個具體例中，Fc受體是人類Fc受體。在一個具體例中，Fc受體是活化型Fc受體。在一個特定具體例中，Fc受體是活化型人類Fcγ受體，更具體是人類FcγRIIIA，FCγRI或FcγRIIa，最具體是人類FcγRIIIa。在一個具體例中，效應子功能選自由補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)和細胞介素分泌組成之群的一或多者。在一個特定具體例中，效應子功能是ADCC。

【0089】 通常，相同的一或多個胺基酸取代存在於Fc結構域的兩個次單位的各者中。在一個具體例中，一或多個胺基酸取代降低了Fc結構域對Fc受體的結合親和力。在一個具體例中，一或多個胺基酸取代將Fc結構域對Fc受體的結合親和力降低至少2倍、至少5倍或至少10倍。

【0090】 在一個具體例中，Fc結構域在選自由E233、L234、L235、N297，P331和P329 (根據Kabat EU索引來編號)組成之群的位置處包含胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，Fc結構域在選自由L234，L235和P329 (根據Kabat EU索引來編號)組成之群的位置處包含胺基酸取代。在一些具體例中，Fc結構域包含胺基酸取代L234A和L235A (根據Kabat EU索引來編號)。在一個這樣的具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域，特別是人類IgG_1 Fc結構域。在一個具體例中，Fc結構域在位置P329處包含胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，胺基酸取代是P329A或P329G，特別是P329G (根據Kabat EU索引來編號)。

在一個具體例中，Fc結構域在位置P329處包含胺基酸取代，並且在選自E233、L234、L235，N297和P331 (根據Kabat EU索引來編號)的位置處包含又一個胺基酸取代。在一個更特定的具體例中，又一個胺基酸取代是E233P、L234A、L235A、L235E、N297A，N297D或P331S。在特定具體例中，Fc結構域在位置P329，L234和L235 (根據Kabat EU索引來編號)處包含胺基酸取代。在更特定的具體例中，Fc結構域包含胺基酸突變L234A、L235A和P329G (可以使用簡寫術語「P329G LALA」，「PGLALA」或「LALAPG」來指代)。具體而言，在特定具體例中，Fc結構域的每個次單位包含胺基酸取代L234A、L235A和P329G (Kabat EU索引來編號)，即在Fc結構域的第一個和第二個次單位的各者中，位置234處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基置換(L234A)，位置235處的白胺酸殘基被丙胺酸殘基置換(L235A)且位置329處的脯胺酸殘基被甘胺酸殘基置換(P329G) (根據Kabat EU索引來編號)。在一個這樣的具體例中，Fc結構域是IgG_1 Fc結構域，特別是人類IgG_1 Fc結構域。

【0091】 本揭露的基於單鏈的雙特異性抗體可以是技藝中已知的各種類型的基於單鏈的雙特異性抗體中的任何一者，諸如雙特異性T細胞接合劑(BiTE)、雙功能抗體、串聯雙功能抗體(tandab)、雙親和力重新定向分子(DART)和雙特異性殺手細胞接合劑。參見，例如Löffler *et al.*, 2000, Blood 95:2098–103；Holliger *et al.*, 1993, Proc Natl Acad Sci USA, 90:6444–8；Kipriyanov *et al.*, 1999, Mol Biol 293:41–56；Johnson *et al.*, 2010, Mol Biol 399:436–49；Wiernik et al., 2013, Clin Cancer Res 19:3844–55；Liu *et al.*, 2017, Front. Immunol. 8:38；以及Yang *et al.*, 2017, Int. J. Mol. Sci. 18:48，其以全文引用的方式併入本文。

【0092】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是雙特異性T細胞接合劑(BiTE)。BiTE是具有兩個抗原結合結構域的單條多肽鏈分子，其中一條結

合至T細胞抗原，而第二條結合至目標表面上存在的抗原(參見PCT公開案WO 05/061547；Baeuerle et *al*., 2008, Drugs of the Future 33: 137-147；Bargou, *et al*., 2008, Science 321:974-977，其以全文引用的方式併入本文)。因此，本揭露的BiTE具有結合至T細胞抗原的抗原結合結構域和定向醣化-LAMP1的第二抗原結合結構域。

【0093】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體是雙親和力重新定向分子(DART)。DART包含至少兩條多肽鏈，它們締合(尤其是透過共價交互作用)以形成至少兩個表位結合位點，這些位點可以辨識相同或不同的表位。DART的每條多肽鏈包含一個免疫球蛋白輕鏈可變區和一個免疫球蛋白重鏈可變區，但這些區域並不會交互作用形成表位結合位點。反之，DART多肽鏈的一者(例如第一)的免疫球蛋白重鏈可變區與不同的(例如第二) DART™多肽鏈的免疫球蛋白輕鏈可變區交互作用而形成表位結合位點。同樣地，DART多肽鏈的一者(例如第一)的免疫球蛋白輕鏈可變區與不同(例如第二) DART多肽鏈的免疫球蛋白重鏈可變區交互作用而形成表位結合位點。DART可以是單特異性、雙特異性、三特異性等，因此能夠同時結合一個、兩個、三個或更多個不同的表位(可以是相同或不同抗原的)。DART還可以是單價、二價、三價、四價、五價、六價等，因此能夠同時結合一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個分子。DART的這兩個屬性(即，特異性程度和價數可以組合，例如以產生四價(即，能夠結合四組表位)的雙特異性抗體(即，能夠結合兩個表位)等。DART分子揭示於PCT公開案WO 2006/113665、WO 2008/157379和WO 2010/080538中，其以全文引用的方式併入本文。

【0094】 在本揭露雙特異性抗體的一些具體例中，結合特異性中的一者是定向醣化-LAMP1，而另一者定向在免疫效應細胞上表現的抗原。如本文所用，術語「免疫效應細胞」或「效應細胞」是指哺乳動物免疫系統中天然細胞

庫中的細胞，其可被活化以影響目標細胞的活力。免疫效應細胞包括淋巴譜系的細胞，諸如自然殺手(NK)細胞、T細胞(包括細胞毒性T細胞)或B細胞，但骨髓譜系的細胞也可以被視為免疫效應細胞，諸如單核球或巨噬細胞，樹突狀細胞和嗜中性顆粒球。因此，該效應細胞較佳為NK細胞、T細胞、B細胞、單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞或嗜中性顆粒球。將效應細胞招募到異常細胞意味著免疫效應細胞被帶到異常目標細胞附近，使得效應細胞可以直接殺死或間接啟動殺死它們被招募至其的異常細胞。為了避免非特異性交互作用，本揭露的雙特異性抗體偏好特異地辨識免疫效應細胞上的抗原，與身體中的其他細胞相比，這些免疫效應細胞至少過度表現該等抗原。存在於免疫效應細胞上的目標抗原可能包括CD3、CD8、CD16、CD25、CD28、CD64、CD89、NKG2D和NKp46。較佳地，免疫效應細胞上的抗原是在T細胞上表現的CD3。

【0095】 如本文所用，「CD3」是指來自任何脊椎動物來源的任何天然CD3，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)、非人類靈長類動物(例如食蟹猴)和嚙齒動物(例如小鼠和大鼠)，除非另有說明。該術語含括「全長」、未經加工的CD3以及在細胞中加工產生的任何CD3形式。該術語還含括天然存在的CD3變體，例如剪接變體或對偶基因變體。免疫效應細胞上最偏好的抗原是CD3ε鏈。這個抗原已被證明在將T細胞招募到異常細胞方面非常有效。因此，本揭露的雙特異性抗體偏好特異地辨識CD3ε。人類CD3ε的胺基酸序列顯示在UniProt (uniprot.org)登記號P07766(版本144)或NCBI (ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1。食蟹猴[食蟹獼猴] CD3ε的胺基酸序列顯示在NCBI GenBank no. BAB71849.1。關於人類治療用途，使用其中CD3結合結構域特異地結合至人類CD3 (例如人類CD3ε鏈)的雙特異性抗體。關於非人類動物和細胞株的臨床前測試，可以使用雙特異性抗體，其中CD3結合結構域特異地結合至用於臨床前測試的物種中的CD3(例如，用於靈長類動物測試的食蟹猴CD3)。

【0096】 如本文所用，「特異地結合至」或「特異地辨識」特定物種的目標抗原的結合結構域並未排除結合至或識別其他物種的抗原，因此含括其中一或多個結合結構域具有物種間交叉反應性的抗體。例如，「特異地結合至」或「特異地辨識」人類CD3的CD3結合結構域也可以結合至或辨識食蟹猴CD3，反之亦然。

【0097】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體H2C (描述於PCT公開案第WO2008/119567號中)競爭結合CD3的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體V9 (描述於Rodrigues *et al.*, 1992, Int J Cancer Suppl 7:45-50以及美國專利第6,054,297號中)競爭結合CD3的表位。在又其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體FN18 (描述於Nooij *et al.*, 1986, Eur J Immunol 19:981-984中)競爭結合CD3的表位。在又一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體SP34 (描述於Pessano *et al.*, 1985, EMBO J 4:337-340中)競爭結合CD3的表位。

【0098】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體mAb1 (描述於美國專利第10,730,944號)競爭結合CD8的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體YTS169 (描述於US2015/0191543)競爭結合CD8的表位。在其他具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體4C9 5F4 (描述於WO1987/005912)競爭結合CD8的表位。

【0099】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體3G8_(描述於WO2006/064136中)競爭結合CD16的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體VEP13 (描述於Ziegler-Heitbrock *et al.*, 1984, Clin.Exp. Immunol. 58:470-477中)競爭結合CD16的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體B73.1 (描述於Perussia *et al.*, 1983, J. Immunol.130(5):2142-2148中)競爭結合CD16的表位。

【0100】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體達珠單抗(daclizumab)及其變體(描述於WO2014/145000中)競爭結合CD25的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體AB1、AB7、AB11或AB12 (描述於WO2004/045512中)競爭結合CD25的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體ALD25H1、ALD25H2或ALD25H4 (描述於WO2020/234399中)競爭結合CD25的表位。

【0101】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體FR104 (描述於WO2017/103003中)競爭結合CD28的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體hCD28.3 (描述於WO2011/101791中)競爭結合CD28的表位。

【0102】 在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體MS或21 F2 (描述於WO2009/077483中)競爭結合NKG2D的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體5C5、320、230、013、296或395 (描述於WO2021/009146中)競爭結合NKG2D的表位。在一些具體例中，本揭露的雙特異性抗體可以與單株抗體KYK-2.0 (描述於WO2010/017103中)競爭結合NKG2D的表位。

【0103】 本揭露的抗醣化-LAMP1抗體包括衍生抗體。例如，但不限於衍生抗體通常藉由醣化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基團的衍生、蛋白水解切割、鏈聯至細胞配體或其他蛋白質進行修飾。多種化學修飾中的任一者可以藉由已知技術來進行，包括但不限於特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、衣黴素的代謝合成等。另外，衍生物可含有一或多個非天然胺基酸，例如使用ambrx技術(參見，例如Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10):1011-2)。

【0104】 抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可以是其序列已經過修飾以改變至少一種恆定區媒介的生物效應功能的抗體或片段。例如，在一些具體例中，可以修飾抗醣化-LAMP1抗體以相對於未經修飾的抗體降低至少一種恆定區媒介的生物效應功能，例如對Fc受體(FcγR)的結合降低。可以透過在FcγR交互作用所必需的特定區域處使抗體的免疫球蛋白恆定區區段突變來降低FcγR結合(參見，例如Canfield and Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173:1483-1491；以及Lund *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:2657-2662)。抗體的FcγR結合能力降低還可以降低仰賴FcγR交互作用的其他效應子功能，諸如調理作用、吞噬作用和抗原依賴性細胞毒性(「ADCC」)。

【0105】 本文所述的抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括已經過修飾以相對於未經修飾抗體獲得或改善至少一種恆定區媒介的生物效應子功能的抗體及/或結合片段，例如以增強FcγR交互作用(參見，例如US 2006/0134709)。例如，本揭露的抗醣化-LAMP1抗體可以具有比對應野生型恆定區更高的親和力結合FcγRIIA、FcγRIIB及/或FcγRIIIA的恆定區。

【0106】 因此，本揭露的抗體可能具有導致調理作用、吞噬作用或ADCC增加或減少的生物活性改變。這種改變在技藝中是已知的。例如，降低ADCC活性的抗體修飾描述於美國專利第5,834,597號。例示性ADCC降低型變體對應於「突變體3」(顯示在美國專利第5,834,597號的圖4中)，其中殘基236被刪除且殘基234、235和237 (使用EU編號)被丙胺酸取代。另一種例示性ADCC降低型變體包含胺基酸突變L234A、L235A和P329G (可以使用簡寫術語「P329G LALA」來指代)。「P329G LALA」胺基酸取代組合幾乎完全消除了人類IgG_1 Fc結構域的Fcγ受體(以及補體)結合，如PCT公開案第WO 2012/130831號中所述，以全文引用的方式併入本文。WO 2012/130831還描述了製備此類突變Fc結構域的方法和確定其特性(諸如Fc受體結合或效應子功能)的方法。

【0107】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體具有低量岩藻醣或缺乏岩藻醣。缺乏岩藻醣的抗體與ADCC活性增強有關連，尤其是在低劑量抗體的情況下。參見Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Shinkawa *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:3466-73。製備少岩藻醣抗體的方法包括在大鼠骨髓瘤YB2/0細胞(ATCC CRL 1662)中生長。YB2/0細胞表現低量FUT8 mRNA，其編碼α-1,6-岩藻醣基轉移酶，這是多肽岩藻醣化所必需的酶。

【0108】 在一些具體例中，抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括二等分的寡醣，例如其中附接到Fc結構域的雙觸角寡醣被GlcNAc二等分。如上所述，此類變體可能具有減少的岩藻醣化及/或改善的ADCC功能。此類抗體變體的實例描述於例如Umana *et al.*, 1999, Nat Biotechnol 17:176-180；Ferrara *et al.*, 2006, Biotechn Bioeng 93: 851-861；WO 99/54342；WO 2004/065540；以及WO 2003/011878中。

【0109】 在又另一個態樣中，抗醣化-LAMP1抗體或結合片段包括增加或減少它們對胎兒Fc受體(FcRn)的結合親和力的修飾，例如藉由使參與FcRn交互作用的特定區域處的免疫球蛋白恆定區區段突變(參見例如WO 2005/123780)。在特定具體例中，IgG類的抗醣化-LAMP1抗體被突變，使得重鏈恆定區的胺基酸殘基250、314和428中的至少一者被單獨取代，或以其任何組合被取代，諸如在位置250和428，或在位置250和314，或在位置314和428，或在位置250、314和428，其中位置250和428是一個具體組合。就位置250來說，取代胺基酸殘基可以是蘇胺酸以外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。就位置314來說，取代胺基酸殘基可以是白胺酸之外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺

酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。就位置428來說，取代胺基酸殘基可以是甲硫胺酸之外的任何胺基酸殘基，包括但不限於丙胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸。合適的胺基酸取代的特定組合在美國專利第7,217,797號的表1中確定，其引用的方式併入本文。此類突變增加了與FcRn的結合，保護抗體免於降解並延長其半衰期。

【0110】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段具有一或多個被插入其一或多個高變區的胺基酸，例如如Jung and Pluckthun, 1997, Protein Engineering 10:9, 959-966；Yazaki *et al.*, 2004, Protein Eng. Des Sel. 17(5):481-9. Epub 2004 Aug. 17；以及美國專利申請案第2007/0280931號中所述。

【0111】 在又其他態樣中，特別適用於診斷應用，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段附接至可偵測部分。可偵測部分包括放射性部分、比色分子、螢光部分、化學發光部分、抗原、酶、可偵測珠粒(諸如磁性或電子緻密(例如，金)珠粒)，或結合至另一分子的分子(例如，生物素或鏈黴親和素)。

【0112】 放射性同位素或放射性核種可包括^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I。

【0113】 螢光標記可包括羅丹明、鑭系元素磷光體、螢光素及其衍生物、螢光染料、GFP (GFP 表示「綠色螢光蛋白」)、丹磺醯、繖形酮、藻紅蛋白、藻藍蛋白、別藻藍蛋白、鄰苯二甲醛和螢光胺。

【0114】 酶標記可包括辣根過氧化物酶、β半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸去氫酶(「G6PDH」)、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖澱粉酶、碳酸酐酶、乙醯膽鹼酯酶、溶菌酶、蘋果酸去氫酶和過氧化物酶。

【0115】 化學發光標記或化學發光劑，諸如異魯米諾、魯米諾和二氧雜環丁烷。

【0116】 其他可偵測部分包括分子，諸如生物素、地高辛或5-溴去氧尿苷。

【0117】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段可用於在偵測系統中偵測樣品(諸如例如衍生自患者的生物樣品)中的生物標記。生物標記可以是蛋白質生物標記(例如，LAMP-1的腫瘤相關醣型，例如包含胺基酸序列CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)且在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示的LAMP-1醣型)存在於例如癌細胞(例如來自組織生檢或循環腫瘤細胞)或癌症衍生的細胞外囊泡)的表面或內部。

【0118】 細胞外囊泡(EV)是從幾乎所有細胞類型中釋放的脂質膜囊泡。EV攜帶複雜的分子貨物，諸如蛋白質、RNA（例如mRNA和非編碼RNA(microRNA、轉移RNA、環狀RNA和長鏈非編碼RNA))以及DNA片段。EV的分子內容物很大一部分反映了來源細胞，因此顯示出細胞類型特異性。特別是，癌症衍生的EV含有並存在於其表面上由親代癌細胞表現的癌症特異性分子(參見，例如Yáñez-Mó *et al.*, 2015, J Extracell Vesicles. 4:27066；以及Li *et al.*, 2015, Cell Res. 25:981-984)。

【0119】 在一個具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段被用於在包含EV的樣品(例如，液體生檢)中偵測生物標記的方法中。在此類具體例中，生物標記被本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段所辨識。生物

標記可能存在於EV的表面。偵測生物標記的例示性方法包括但不限於免疫分析，諸如免疫沉澱；西方墨點法；ELISA；免疫組織化學；免疫細胞化學；流式細胞術；和免疫PCR。在一些具體例中，免疫分析可以是化學發光免疫分析。在一些具體例中，免疫分析可以是高通量及/或自動化免疫分析平台。

【0120】 在一些具體例中，在樣品中偵測生物標記的方法包含使樣品與本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸。在一些具體例中，此類方法進一步包含使樣品與一或多種偵測標記接觸。在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段經一或多種偵測標記進行標記。

【0121】 在一些具體例中，執行捕獲分析以從樣品(諸如液體生檢樣品)中選擇性地捕獲EV，用於EV的捕獲分析的例示性分析描述於US2021/0214806中，其以全文引用的方式併入本文。在一些具體例中，進行捕獲分析以選擇性地捕獲某個大小範圍及/或某(些)特徵的EV，例如與癌症相關的EV (例如，LAMP-1 的腫瘤相關醣型，例如 LAMP-1 的醣型，包含胺基酸序列 CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，且在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)。在一些這樣的具體例中，在進行捕獲分析之前，可以預處理樣品以去除非EV，包括但不限於例如可溶性蛋白質和干擾實體(諸如細胞碎片)。在一些具體例中，使用尺寸排阻層析從樣品中純化EV。

【0122】 在一些具體例中，用於偵測生物標記的方法包含分析單個EV (例如，單一EV分析)。例如，這樣的分析可能涉及(i)捕獲分析(諸如抗體捕獲分析)，和(ii)針對至少一或多種額外生物標記的一或多種偵測分析，其中捕獲分析在偵測分析之前進行。參見例如US2021/0214806。

【0123】 在一些具體例中，捕獲分析包含使樣品與至少一種捕獲劑接觸的步驟，該捕獲劑包含本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段。捕獲劑可

以被固定在固體基材上。可以按照適合捕獲EV並且不干擾下游處理、加工及/或偵測的形式來提供固體基材。例如，在一些具體例中，固體基材可能是或包含珠粒(例如，磁性珠粒)。在一些具體例中，固體基材可能是或包含表面。例如，在一些具體例中，這樣的表面可以是分析腔(例如，管、孔、微孔、盤、過濾器、膜、基質等)的捕獲表面。在一些具體例中，捕獲劑是或包含磁性珠粒，該磁性珠粒包含與其結合的捕獲部分(例如，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段)。參見例如US2021/0214806。

【0124】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與3C7或包含3C7的重鏈和輕鏈可變區(分別為SEQ ID NO：1和2)的抗體或抗原結合片段競爭。

【0125】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與13C3或包含鼠類或人源化13C3的重鏈可變區(例如SEQ ID NO：23 (鼠類)和SEQ ID NO：133-147 (例示性人源化序列))以及鼠類或人源化13C3的輕鏈可變區(例如SEQ ID NO：24 (鼠類)和SEQ ID NO：148-153 (例示性人源化序列))的抗體或抗原結合片段競爭。

【0126】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與13G2或包含13G2的重鏈和輕鏈可變區(分別為SEQ ID NO：45和46)的抗體或抗原結合片段競爭。

【0127】 可以在表現被3C7、13C3或13G2結合的醣化LAMP1表位或在含有被3C7、13C3或13G2結合的表位的醣化LAMP1肽的細胞上分析競爭，例如，(i)肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(ii)肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iii)肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺

酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；以及(iv)肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。不表現表位或未醣化肽(例如，CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP；SEQ ID NO：155)的細胞可用作為對照。

【0128】 可在其上進行競爭分析的細胞包括但不限於前列腺、乳房、皮膚細胞株(例如，乳癌細胞株T47D)和經工程改造以表現醣化-LAMP1表位的重組細胞。在一個非限制性具體例中，表現LAMP1但固有為Tn陰性的T47D細胞是藉由基因剔除COSMC伴護蛋白而被工程改造成表現LAMP1 Tn抗原。表現未醣化形式的LAMP1的野生型細胞可用作為陰性對照。

【0129】 競爭分析包括但不限於放射性物質標記免疫分析(RIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、夾心ELISA、螢光活化細胞分選(FACS)分析、表面電漿共振(例如Biacore)分析和生物層干涉術(BLI)分析。在一些具體例中，可以使用BLI (例如使用Octet-HTX系統(Molecular Devices))進行抗體競爭分析。可以使用BLI對抗體競爭或單株抗體的表位鑑定(epitope binning)針對其特定抗原進行串聯評估。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器上，並在連續步驟中被呈遞給兩個競爭性抗體。如果用第一個抗體飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則會發生與非重疊表位的結合。在一些具體例中，可以使用表面電漿共振(例如使用Biacore系統(Cytiva))進行抗體競爭分析。在表面電漿共振分析中，可以將一或多個抗體固定在生物感測器上並呈遞給分析物(例如，SEQ ID NO：154、200、216或217的醣化-LAMP1肽，或陰性對照分析物，諸如SEQ ID NO：155的未醣化LAMP1肽)。在一些具體例中，抗體與飽和濃度的分析物接觸，例如濃度為至少約0.5 μM。在一些具體例中，飽和濃度為約1 μM、約1.5 μM或約2 μM。當比較兩種抗體的結合親和力時，兩種抗體的親和力較佳地是使用相同濃度的兩種抗體進行測量，例如使用1 μM濃度的各個抗體進行測量。

【0130】 在進行參考抗體和測試抗體(不考慮物種或同功型)之間的抗體競爭分析時，首先用可偵測標記(諸如螢光團、生物素或酶(甚至放射性)標記)標記參考物，以使後續辨識。在這種情況下，表現醣化-LAMP1的細胞與未標記的測試抗體一起培育，加入標記的參考抗體，並測量結合標記的強度。如果測試抗體透過結合至重疊表位與經標記的參考抗體競爭，則相對於沒有測試抗體進行的對照反應，強度將降低。

【0131】 在這個分析的一個特定具體例中，首先確定在分析條件(例如，指定的細胞密度)下產生80%最大結合(「$conc_{80\%}$」)的經標記參考抗體濃度，並用10 x $conc_{80\%}$的未標記測試抗體和$conc_{80\%}$的經標記參考抗體進行競爭分析。

【0132】 抑制可以表示為抑制常數或K_i，其是根據下式計算：

$K_i=IC_{50}/(1+[參考Ab濃度]/K_d)$，

其中IC_{50}是使參考抗體的結合減少50%的測試抗體濃度，而K_d是參考抗體的解離常數，它是對醣化-LAMP1親和力的一種量度。與本文揭示的抗醣化-LAMP1抗體競爭的抗體在本文所述之分析條件下可具有10 pM至10 nM的K_i。

【0133】 在各種具體例中，在所用特定分析條件下、80%最大結合的參考抗體濃度下且比參考抗體濃度高10倍的測試抗體濃度下，如果測試抗體將參考抗體的結合降低至少約20%或更多，例如至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或甚至更多或任何上述值之間的百分率，則認為測試抗體與參考抗體競爭。

【0134】 在競爭分析的一個實例中，藉由使盤與肽溶液接觸，將SEQ ID NO：154、200、216或217之一者的醣化LAMP1肽貼附到固體表面(例如微孔盤上) (例如，以1 μg/mL的濃度在PBS中4℃過夜)。洗滌盤(例如，具有0.1% Tween 20的PBS)並阻斷(例如，在Superblock, Thermo Scientific, Rockford, IL中)。次飽和量的生物素化3C7、13C3或13G2 (例如，以80 ng/mL的濃度)和未經標記的

3C7、13C3或13G2 (「參考」抗體)或競爭性抗醣化LAMP1抗體(「測試」抗體)抗體的混合物在ELISA緩衝液(例如含1% BSA和0.1% Tween 20的PBS)中以連續稀釋液(例如以2.8 μg/mL、8.3 μg/mL或25 μg/mL的濃度)加入孔中，輕輕搖動培育盤1小時。洗滌盤，將稀釋在ELISA緩衝液中的1 μg/mL HRP-接合的鏈黴親和素添加到每個孔中，並將盤培育1小時。洗滌盤並透過添加受質(例如，TMB, Biofx Laboratories Inc., Owings Mills, MD)偵測結合的抗體。藉由添加終止緩衝液(例如，Bio FX Stop Reagents, Biofx Laboratories Inc., Owings Mills, MD)終止反應，並使用微量讀盤儀(例如VERSAmax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)在650 nm下測量吸光度。

【0135】 這種競爭分析的變化也可用於測試3C7、13C3或13G2與另一種抗醣化LAMP1抗體之間的競爭。例如，在某些態樣中，抗醣化-LAMP1抗體用作為參考抗體而3C7、13C3或13G2用作為測試抗體。此外，代替SEQ ID NO：154、200、216或217之一者的醣化LAMP1肽，在培養時可以使用在細胞表面(例如在上述細胞類型之一的表面上)表現的膜結合醣化-LAMP1。通常，使用約10^4至10^6個轉染體，例如約10^5個轉染體。競爭分析的其他形式是技藝中已知的並且可以被採用。

【0136】 在各種具體例中，當抗醣化LAMP1抗體以0.08 μg/mL、0.4 μg/mL、2 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL的濃度或在任何前述值之間範圍的濃度(例如，以範圍為2 μg/mL至10 μg/mL的濃度)使用時，本揭露抗醣化-LAMP1抗體將經標記的3C7、13C3或13G2的結合降低至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或任何上述值之間範圍的百分率(例如，本揭露抗醣化-LAMP1抗體將經標記的3C7、13C3或13G2的結合降低50%至70%)。

【0137】 在其他具體例中，當3C7、13C3或13G2以0.4 μg/mL、2 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL、250 μg/mL的濃度或在任何前述值之間範圍的濃度(例如，以範圍為2 μg/mL至10 μg/mL的濃度)使用時，3C7、13C3或13G2將本揭露的經標記抗醣化-LAMP1抗體的結合降低至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或在任何前述值之間範圍的百分率(例如，3C7、13C3或13G2將本揭露的經標記抗醣化-LAMP1抗體的結合降低50%至70%)。

【0138】 在前述分析中，3C7、13C3或13G2抗體可以被包含3C7、13C3或13G2的CDR或重鏈和輕鏈可變區的任何抗體或抗原結合片段替換，3C7、13C3或13G2為諸如3C7、13C3或13G2的人源化或嵌合對應物。13C3的例示性人源化重鏈和輕鏈可變區提供於表4A-4G中。

【0139】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段具有與3C7、13C3或13G2的表位相同或相似的表位。本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的表位可以藉由進行例如丙胺酸掃描予以特徵鑑定。醣肽庫，每個醣肽與LAMP1醣肽(SEQ ID NO：154)的不同之處在於SEQ ID NO：154的一個胺基酸位置處的丙胺酸點突變(或者，當LAMP1肽具有丙胺酸時，藉由甘胺酸點突變)。透過ELISA測量抗體或抗原結合片段與各個肽的結合，可以繪製抗體或抗原結合片段的表位。

【0140】 在某些態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-1C (鼠類)和4A-4G (人源化)中列出的重鏈及/或輕鏈可變序列(或由核苷酸序列編碼)。在其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含表1A-3D中列出的重鏈及/或輕鏈CDR序列(或由核苷酸序列編碼)。此類抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的框架序列可以是表1A-1C中列出的VH和VL序列

的天然鼠類框架序列或可以是非天然的(例如，人源化的或人類的)框架序列。13C3的VH和VL序列的人源化框架序列列於表4A-4G中。

【0141】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：1和2具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0142】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：23和24具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0143】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區和輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該等可變區分別與SEQ ID NO：45和46具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0144】 在又其他態樣中，本揭露提供了具有重鏈可變區以及輕鏈可變區的抗LAMP1抗體或抗原結合片段，該重鏈可變區與SEQ ID NO：133-147中之一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性，而該輕鏈可變區與SEQ ID NO：148-153中之一者具有至少95%、98%、99%或99.5%序列同一性。

【0145】 在又其他態樣中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段是單鏈可變片段(scFv)。例示性scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。另一個例示性scFv包含在重鏈可變片段N端的輕鏈可變片段。在一些具體例中，scFv重鏈可變片段和輕鏈可變片段共價結合至具有4-15個胺基酸的連接子序列。scFv可以是呈雙特異性T細胞接合劑的形式或在嵌合抗原受體(CAR)內。

5.1.1. 抗體特異性

【0146】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0147】 在其他具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0148】 在又其他具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0149】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至LAMP1醣蛋白CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示。

【0150】 在某些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體特異地結合至上述LAMP1醣蛋白，並且不特異地結合至以下一或多者：未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155) (「未醣化LAMP1肽」)；MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2和GalNAc-T4在活體外醣化(「第一MUC1醣肽」)；MUCl肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)；平足蛋白(podoplanin)肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)；CD44v6肽GYRQ**T**PKEDSH**S**TTGTAAA (SEQ ID NO：212)，已在蘇胺酸和絲胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)；MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)；以及cMET

肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

【0151】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0152】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0153】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0154】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對PDPN醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0155】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對CD44v6醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0156】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對MUC4醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0157】 在一些具體例中，本揭露抗醣化-LAMP1抗體對LAMP1醣肽的結合親和力為抗醣化-LAMP1抗體對cMET醣肽的結合親和力的至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍，或至少1000倍。

【0158】 用於測定親和力(包括相對親和力)的分析包括但不限於放射性物質標記免疫分析(RIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、夾心ELISA、螢光活化細胞分選(FACS)分析、表面電漿共振(例如Biacore)分析和生物層干涉術(BLI)分析。在一些具體例中，親和力是藉由表面電漿共振(例如Biacore)來測量。在其他具體例中，親和力

【0159】 例示性抗醣化-LAMP1抗體及其片段描述於編號具體例1至526中。

5.2 抗體藥物接合物

【0160】 本揭露的另一態樣涉及抗體藥物接合物(ADC)，其包括本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段。ADC通常包含如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段，其具有藉由一或多個連接子與其連接的一或多個細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。在特定具體例中，ADC是根據結構式(I)的化合物：

$$[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$$

或其鹽，其中每個「D」獨立地表示細胞毒性劑及/或細胞抑制劑(「藥物」)；每個「L」獨立地表示一個連接子；「Ab」表示抗醣化-LAMP1抗原結合結構域，諸如本文之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段；每個「XY」表示連接子上的官能基R^x和抗體上的「互補」官能基R^y之間形成的鍵聯，而n表示ADC與之相連的藥物數量，或藥物與抗體的比率(DAR)。

【0161】 可包含ADC的各種抗體(Ab)的特定具體例包括上述抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段的各種具體例。

【0162】 在結構式(I)的ADC及/或鹽的一些特定具體例中，每個D是相同的及/或每個L是相同的。

【0163】 下面更詳細描述了可以包含本揭露抗醣化-LAMP1 ADC的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑(D)和連接子(L)的特定具體例，以及與ADC連接的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的數量。

5.2.1. 細胞毒性劑及/或細胞抑制劑

【0164】 細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以是已知抑制細胞，特別是癌症及/或腫瘤細胞的生長及/或複製及/或殺死細胞的任何藥劑。許多具有細胞毒性及/或細胞抑制性質的藥劑在文獻中是已知的。細胞毒性劑及/或細胞抑制劑類別的非限制性實例包括，例如但不限於放射性核種、烷化劑、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、DNA嵌入劑(例如，溝結合劑，諸如小溝結合劑)、RNA/DNA抗代謝物、細胞週期調節劑、激酶抑制劑、蛋白質合成抑制劑、組蛋白去乙醯化酶抑制劑、粒線體抑制劑和抗有絲分裂劑。

【0165】 下面提供了這些不同類別中某些類別的藥劑的具體非限制性例示。

【0166】 烷化劑：asaley ((L-白胺酸、N-[N-乙醯基-4-[雙-(2-氯乙基)胺基]-DL-苯丙胺醯基]-，乙酯；NSC 167780；CAS登記號3577897))；AZQ ((1,4-環己二烯-1,4-二胺基甲酸、2,5-雙(1-氮丙啶基)-3,6-二側氧基，二乙酯；NSC 182986；CAS登記號57998682))；BCNU ((N,N'-雙(2-氯乙基)-N-亞硝基脲；NSC 409962；CAS登記號154938))；白消安(1,4-丁二醇二甲磺酸鹽；NSC 750；CAS登記號55981)；(羧基鄰苯二甲酸)鉑(NSC 27164；CAS登記號65296813)；CBDCA ((順-(1,1-環丁二羧基)二胺鉑(II))；NSC 241240；CAS登記號41575944))；CCNU ((N-(2-氯乙基)-N'-環己基-N-亞硝基脲；NSC 79037；CAS登記號13010474))；CHIP (異丙鉑；NSC 256927)；苯丁酸氮芥(NSC 3088；CAS登記號305033)；氯唑菌素((2-[[[(2-氯乙基)亞硝基胺基]羰基]胺基]-2-去氧-D-吡喃葡萄糖；NSC 178248；CAS登記號54749905))；順鉑(cis-platinum) (順鉑

(cisplatin)；NSC 119875；CAS登記號15663271)；氯米松(NSC 338947；CAS登記號88343720)；氰基嗎啉多柔比星(NCS 357704；CAS登記號88254073)；環代松(cyclodisone) (NSC 348948；CAS登記號99591738)；雙脫水半乳糖醇(5,6-二環氧甜醇；NSC 132313；CAS登記號23261203)；氟多潘(fluorodopan) ((5-[(2-氯乙基)-(2-氟乙基)胺基]-6-甲基-尿嘧啶；NSC 73754；CAS登記號834913)；和普蘇姆(hepsulfam) (NSC 329680；CAS登記號96892578)；海恩酮(hycanthone) (NSC 142982；CAS登記號23255938)；美法崙(NSC 8806；CAS登記號3223072)；甲基CCNU((1-(2-氯乙基)-3-(反-4-甲基環己烷)-1-亞硝基脲；NSC 95441；13909096)；絲裂黴素C (NSC 26980；CAS登記號50077)；米托唑胺(mitozolamide) (NSC 353451；CAS登記號85622953)；氮芥((雙(2-氯乙基)甲胺鹽酸鹽；NSC 762；CAS登記號55867))；PCNU ((1-(2-氯乙基)-3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-亞硝基脲；NSC 95466；CAS登記號13909029))；哌嗪烷化劑((1-(2-氯乙基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪二鹽酸鹽；NSC 344007))；哌嗪二酮(NSC 135758；CAS登記號41109802)；哌泊溴烷(pipobroman) ((N,N-雙(3-溴丙醯基)哌嗪；NSC 25154；CAS登記號54911))；卟啉黴素(N-甲基絲裂黴素C；NSC 56410；CAS登記號801525)；螺乙內醯脲芥末(NSC 172112；CAS登記號56605164)；替羅昔隆(teroxirone) (三聚氰酸三縮水甘油酯；NSC 296934；CAS登記號2451629)；四鉑(tetraplatin) (NSC 363812；CAS登記號62816982)；噻替哌(thiotepa) (N,N',N''-參-1,2-乙二硫代磷醯胺；NSC 6396；CAS登記號52244)；曲他胺(triethylenemelamine) (NSC 9706；CAS登記號51183)；尿嘧啶氮芥(去甲基多潘；NSC 34462；CAS登記號66751)；Yoshi-864((雙(3-甲磺醯基丙基)胺鹽酸鹽；NSC 102627；CAS登記號3458228)。

【0167】 拓樸異構酶I抑制劑：喜樹鹼(NSC 94600；CAS登記號7689-03-4)；各種喜樹鹼衍生物及類似物(例如NSC 100880、NSC 603071、NSC

107124、NSC 643833、NSC 629971、NSC 295500、NSC 249910、NSC 606985、NSC 74028、NSC 176323、NSC 295501、NSC 606172、NSC 606173、NSC 610458、NSC 618939、NSC 610457、NSC 610459、NSC 606499、NSC 610456、NSC 364830和NSC 606497)；嗎啉異柔比星(NSC 354646；CAS登記號89196043)；SN-38 (NSC 673596；CAS登記號86639-52-3)。

【0168】 拓樸異構酶II抑制劑：多柔比星(NSC 123127；CAS登記號25316409)；胺萘非特(amonafide) (苯并異喹啉二酮；NSC 308847；CAS登記號69408817)；m-AMSA ((4'-(9-吖啶基胺基)-3'-甲氧基甲磺醯苯胺；NSC 249992；CAS登記號51264143))；蒽吡唑衍生物((NSC 355644)；依托泊苷(VP-16；NSC 141540；CAS登記號33419420)；吡唑并吖啶((吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-2(6H)-丙胺，9-甲氧基-N, N-二甲基-5-硝基-，單甲磺酸鹽；NSC 366140；CAS登記號99009219)；鹽酸比生群(NSC 337766；CAS登記號71439684)；柔紅黴素(NSC 821151；CAS登記號23541506)；去氧多柔比星(NSC 267469；CAS登記號63950061)；米托蒽醌(mitoxantrone) (NSC 301739；CAS登記號70476823)；美諾立爾(menogaril) (NSC 269148；CAS登記號71628961)；N,N-二苄基柔紅黴素(NSC 268242；CAS登記號7087851)；噁烷噻唑(oxanthrazole) (NSC 349174；CAS登記號105118125)；魯比達酮(rubidazone) (NSC 164011；CAS登記號36508711)；替尼泊苷(teniposide) (VM-26；NSC 122819；CAS登記號29767202)。

【0169】 DNA嵌入劑：蒽黴素(CAS登記號4803274)；奇卡黴素A (chicamycin A) (CAS登記號89675376)；托梅黴素(tomaymycin) (CAS登記號35050556)；DC-81 (CAS登記號81307246)；西比羅黴素(sibiromycin) (CAS登記號12684332)；吡咯并苯二氮呯衍生物(CAS登記號945490095)；SGD-1882 ((S)-

2-(4-安基苯基)-7-甲氧基-8-(3-4(S)-7-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-5,11a -二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-8-基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮)；SG2000 (SJG-136；(11aS,11a'S)-8,8'-(丙烷-1,3-二基雙(氧基))雙(7-甲氧基-2-亞甲基-2,3-二氫-1H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呯-5(11aH)-酮)；NSC 694501；CAS登記號232931576)。

【0170】 RNA/DNA抗代謝物：L-丙胺菌素(NSC 153353；CAS登記號59163416)；5-氮雜胞苷(NSC 102816；CAS登記號320672)；5-氟尿嘧啶(NSC 19893；CAS登記號51218)；阿西維辛(acivicin) (NSC 163501；CAS登記號42228922)；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-5-[[(2,4-二胺基-5-甲基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基-]L-天冬胺酸(NSC 132483)；胺基喋呤衍生物N-[4-[[(2,4-二胺基-5-乙基-6-喹唑啉基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸(NSC 184692)；胺基喋呤衍生物N-[2-氯-4-[[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]胺基]苯甲醯基]L-天冬胺酸一水合物(NSC 134033)；安替福(an antifo) ((N$^{\alpha}$-(4-胺基-4-去氧喋醯基)-N^{7}-半鄰苯二甲醯基-L-鳥胺酸；NSC 623017))；貝克氏可溶性抗安替福(NSC 139105；CAS登記號41191042)；二氯烯丙基指甲花醌((2-(3,3-二氯烯丙基)-3-羥基-1,4-萘醌；NSC 126771；CAS登記號36417160)；布喹那(brequinar) (NSC 368390；CAS登記號96201886)；喃氟啶尿嘧啶(ftorafur) ((前藥；5-氟-1-(四氫-2-呋喃基)-尿嘧啶；NSC 148958；CAS登記號37076689)；5,6-二氫-5-阿扎胞苷(NSC 264880；CAS登記號62402317)；甲胺喋呤(NSC 740；CAS登記號59052)；甲胺喋呤衍生物(N-[[4-[[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]-1-萘基]羰基]L-麩胺酸；NSC 174121)；PALA ((N-(膦醯基乙醯基)-L-天冬胺酸；NSC 224131；CAS登記號603425565)；吡唑并呋喃(NSC 143095；CAS登記號30868305)；三甲曲沙(NSC 352122；CAS登記號82952645)。

【0171】 DNA抗代謝物：3-HP (NSC 95678；CAS登記號3814797)；2'-去氧-5-氟尿苷(NSC 27640；CAS登記號50919)；5-HP (NSC 107392；CAS登記號19494894)；α-TGDR (α-2'-去氧-6-硫鳥嘌呤；NSC 71851 CAS登記號2133815)；甘胺酸阿非迪黴素(NSC 303812；CAS登記號92802822)；ara C(阿糖胞苷；NSC 63878；CAS登記號69749)；5-aza-2'-去氧胞苷(NSC 127716；CAS登記號2353335)；β-TGDR (β-2'-去氧-6-硫鳥嘌呤；NSC 71261；CAS登記號789617)；環胞苷(NSC 145668；CAS登記號10212256)；胍唑(NSC 1895；CAS登記號1455772)；羥基脲(NSC 32065；CAS登記號127071)；肌苷糖二醛(NSC 118994；CAS登記號23590990)；麥貝辛II (NSC 330500；CAS登記號73341738)；吡唑并咪唑(NSC 51143；CAS登記號6714290)；硫鳥嘌呤(NSC 752；CAS登記號154427)；硫嘌呤(NSC 755；CAS登記號50442)。

【0172】 細胞週期調節劑：水飛薊素(silibinin) (CAS登記號22888-70-6)；表沒食子兒茶素沒食子酸酯(EGCG；CAS登記號989515)；原花青素衍生物(例如，原花青素A1 [CAS登記號103883030]、原花青素B1 [CAS登記號20315257]、原花青素B4 [CAS登記號29106512]、檳榔素(arecatannin) B1 [CAS登記號79763283])；異黃酮(例如，金雀異黃酮[4%5,7-三羥基異黃酮；CAS登記號446720]，大豆黃酮(daidzein) [4',7-二羥基異黃酮，CAS登記號486668]；吲哚-3-甲醇(CAS登記號700061)；槲皮素(NSC 9219；CAS登記號117395)；雌莫司汀(NSC 89201；CAS登記號2998574)；諾考達唑(nocodazole) (CAS登記號31430189)；鬼臼毒素(podophyllotoxin) (CAS登記號518285)；酒石酸長春瑞濱(NSC 608210；CAS登記號125317397)；念球藻素(NSC 667642；CAS登記號124689652)。

【0173】 激酶抑制劑：阿法替尼(afatinib) (CAS登記號850140726)；阿西替尼(axitinib) (CAS登記號319460850)；ARRY-438162 (比米替尼(binimetinib))

(CAS登記號606143899)；波舒替尼(bosutinib) (CAS登記號380843754)；卡博替尼(cabozantinib) (CAS登記號1140909483)；色瑞替尼(ceritinib) (CAS登記號1032900256)；克唑替尼(crizotinib) (CAS登記號877399525)；達拉非尼(dabrafenib) (CAS登記號1195765457)；達沙替尼(dasatinib) (NSC 732517；CAS登記號302962498)；厄洛替尼(erlotinib) (NSC 718781；CAS登記號183319699)；依維莫司(everolimus) (NSC 733504；CAS登記號159351696)；福坦替尼(fostamatinib) (NSC 745942；CAS登記號901119355)；吉非替尼(gefitinib) (NSC 715055；CAS登記號184475352)；依魯替尼(ibrutinib) (CAS登記號936563961)；伊馬替尼(imatinib) (NSC 716051；CAS登記號220127571)；拉帕替尼(lapatinib) (CAS登記號388082788)；樂伐替尼(lenvatinib) (CAS登記號857890392)；穆布替尼(mubritinib) (CAS 366017096)；尼羅替尼(nilotinib) (CAS登記號923288953)；尼達尼布(nintedanib) (CAS登記號656247175)；帕博西尼(palbociclib) (CAS登記號571190302)；帕唑帕尼(pazopanib) (NSC 737754；CAS登記號635702646)；培加他尼(pegaptinib) (CAS登記號222716861)；普納替尼(ponatinib) (CAS登記號1114544318)；雷帕黴素(rapamycin) (NSC 226080；CAS登記號53123889)；瑞戈非尼(regorafenib) (CAS登記號755037037)；AP 23573 (立羅莫司(ridaforolimus)) (CAS登記號572924540)；INCB018424 (魯索利替尼(ruxolitinib)) (CAS登記號1092939177)；ARRY-142886 (司美替尼(selumetinib)) (NSC 741078；CAS登記號606143-52-6)；西羅莫司(sirolimus) (NSC 226080；CAS登記號53123889)；索拉非尼(sorafenib) (NSC 724772；CAS登記號475207591)；舒尼替尼(sunitinib) (NSC 736511；CAS登記號341031547)；託法替尼(tofacitinib) (CAS登記號477600752)；替西羅莫司(temsirolims) (NSC 683864；CAS登記號163635043)；曲美替尼(trametinib) (CAS登記號871700173)；凡德她尼(vandetanib) (CAS登記號443913733)；維羅非尼

(vemurafenib) (CAS登記號918504651)；SU6656 (CAS登記號330161870)；CEP-701 (來沙替尼(lesaurtinib)) (CAS登記號111358884)；XL019 (CAS登記號945755566)；PD-325901 (CAS登記號391210109)；PD-98059 (CAS登記號167869218)；ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103 (CAS登記號371935749)、PP242 (CAS登記號1092351671)、PP30 (CAS登記號1092788094)、Torin 1 (CAS登記號1222998368)、LY294002 (登記號 154447366)、XL-147 (CAS登記號934526893)、CAL-120 (CAS登記號870281348)、ETP-45658 (CAS登記號1198357797)、PX 866 (CAS登記號502632668)、GDC-0941 (CAS登記號957054307)、BGT226 (CAS登記號1245537681)、BEZ235 (CAS登記號915019657)、XL-765(CAS登記號934493762)。

【0174】蛋白質合成抑制劑：吖啶黃(acriflavine) (CAS登記號65589700)；阿米卡星(amikacin) (NSC 177001；CAS登記號39831555)；阿貝卡星(arbekacin) (CAS登記號51025855)；阿司黴素(astromicin) (CAS登記號55779061)；阿奇黴素(azithromycin) (NSC 643732；CAS登記號83905015)；貝卡那黴素(bekanamycin) (CAS登記號4696768)；金黴素(chlortetracycline) (NSC 13252；CAS登記號64722)；克拉黴素(clarithromycin) (NSC 643733；CAS登記號81103119)；克林達黴素(clindamycin) (CAS登記號18323449)；氯莫環素(clomocycline) (CAS登記號1181540)；放線菌酮(cycloheximide) (CAS登記號66819)；放線菌素D (NSC 3053；CAS登記號50760)；達福普汀(dalfopristin) (CAS登記號112362502)；地美環素(demeclocycline) (CAS登記號127333)；地貝卡星(dibekacin) (CAS登記號34493986)；雙氫鏈黴素(CAS登記號128461)；地紅黴素(dirithromycin) (CAS登記號62013041)；強力黴素(doxycycline) (CAS登記號17086281)；依米汀(emetine) (NSC 33669；CAS登記號483181)；紅黴素(erythromycin) (NSC 55929；CAS登記號114078)；氟紅黴素(flurithromycin)

(CAS 登記號 83664208)；硫酸新黴素(framycetin)(新黴素 B；CAS 登記號 119040)；慶大黴素(NSC 82261；CAS登記號1403663)；甘胺醯環素，例如替加環素(tigecycline) (CAS登記號220620097)；潮黴素B (CAS登記號31282049)；異帕黴素(isepamicin) (CAS登記號67814760)；交沙黴素(josamycin) (NSC 122223；CAS登記號16846245)；卡那黴素(kanamycin) (CAS登記號8063078)；酮內酯，例如泰利黴素(telithromycin) (CAS登記號191114484)、喹紅黴素(cethromycin) (CAS登記號205110481)和索利黴素(solithromycin) (CAS登記號760981837)；林可黴素(linocomycin) (CAS登記號154212)；萊美環素(lymecycline) (CAS登記號992212)；甲氯環素(meclocycline) (NSC 78502；CAS登記號2013583)；美他黴素(metacycline) 甲烯土黴素((rondomycin)；NSC 356463；CAS登記號914001)；麥迪黴素(midecamycin) (CAS登記號35457808)；米諾四環素(minocycline) (NSC 141993；CAS 登記號 10118908)；米歐卡黴素(miocamycin) (CAS 登記號 55881077)；新黴素(CAS登記號119040)；奈替米星(netilmicin) (CAS登記號 56391561)；竹桃黴素(oleandomycin) (CAS登記號3922905)；噁唑烷酮類，諸如艾培唑胺(eperezolid) (CAS登記號165800044)、利奈唑胺(linezolid) (CAS登記號165800033)、波斯唑來(posizolid) (CAS登記號252260029)、拉地唑胺(radezolid) (CAS登記號869884786)、蘭貝唑胺(ranbezolid) (CAS登記號392659380)、索替唑胺(sutezolid) (CAS 登記號 168828588)、泰地唑胺(tedizolid) (CAS 登記號 856867555)；土黴素(oxytetracycline) (NSC 9169；CAS登記號2058460)；巴龍黴素(paromomycin) (CAS登記號7542372)；青哌黴素(penimepicycline) (CAS登記號4599604)；肽基轉移酶抑制劑，例如氯黴素(NSC 3069；CAS登記號56757)和衍生物，諸如阿齊達芬尼考(azidamfenicol) (CAS登記號13838089)、氟苯尼考(florfenicol) (CAS 登記號 73231342)和甲碸黴素(thiamphenicol) (CAS 登記號 15318453)，和截短側耳素(pleuromutilins)，諸如瑞他莫林(retapamulin) (CAS登

記號224452668)、泰妙菌素(tiamulin) (CAS登記號55297955)、伐奈木林(valnemulin) (CAS登記號101312929)；吡利黴素(pirlimycin) (CAS登記號79548735)；嘌呤黴素(NSC 3055；CAS登記號53792)；奎奴普丁(quinupristin) (CAS登記號120138503)；核糖黴素(ribostamycin) (CAS登記號53797356)；羅他黴素(rokitamycin) (CAS登記號74014510)；樂力四環素(rolitetracycline) (CAS登記號751973)；羅紅黴素(roxithromycin) (CAS登記號80214831)；西索米星(spiramycin) (CAS登記號32385118)；奇黴素(spectinomycin) (CAS登記號1695778)；螺旋黴素(spiramycin) (CAS登記號8025818)；鏈黴素(streptogramins)，諸如普納黴素(pristinamycin) (CAS登記號270076603)、奎奴普丁/達福普汀(dalfopristin) (CAS登記號126602899)和維吉尼亞黴素(virginiamycin) (CAS登記號11006761)；鏈黴素(CAS登記號57921)；四環素(NSC 108579；CAS登記號60548)；妥布黴素(tobramycin) (CAS登記號32986564)；醋竹桃黴素(troleandomycin) (CAS登記號2751099)；泰樂菌素(tylosin) (CAS登記號1401690)；維達黴素(verdamicin) (CAS登記號49863481)。

【0175】 組蛋白去乙醯酶抑制劑：艾貝司他(abexinostat) (CAS登記號783355602)；貝利司他(belinostat) (NSC 726630；CAS登記號414864009)；西達本胺(chidamide)(CAS登記號743420022)；恩替司他(entinostat) (CAS登記號209783802)；吉韋司他(givinostat) (CAS登記號732302997)；莫塞諾他(mocetinostat) (CAS登記號726169739)；帕比司他(panobinostat) (CAS登記號404950807)；奎西司他(quisinostat) (CAS登記號875320299)；雷米司他(resminostat) (CAS登記號864814880)；羅米地辛(romidepsin) (CAS登記號128517077)；蘿蔔硫素(sulforaphane) (CAS登記號4478937)；硫脲基丁腈(Kevetrin™；CAS登記號6659890)；丙戊酸(NSC 93819；CAS登記號99661)；伏立諾他(vorinostat) (NSC 701852；CAS登記號149647789)；ACY-1215 (羅昔落司

他 (rocilinostat) ； CAS 登記號 1316214524) ； CUDC-101 (CAS 登記號 1012054599) ； CHR-2845(特菲諾司他(tefinostat) ； CAS登記號914382608) ； CHR-3996 (CAS登記號1235859138) ； 4SC-202 (CAS登記號910462430) ； CG200745 (CAS登記號936221339)；SB939 (普拉司他(pracinostat)；CAS登記號929016966)。

【0176】 粒線體抑制劑：水鬼蕉鹼(pancratistatin) (NSC 349156；CAS登記號96281311)；羅丹明-123 (CAS登記號63669709)；依地福辛(edelfosine) (NSC 324368；CAS登記號70641519)；d-α-生育酚琥珀酸酯(NSC 173849；CAS登記號4345033)；化合物11β (CAS登記號865070377)；阿司匹靈(NSC 406186；CAS登記號50782)；玫瑰樹鹼(CAS登記號519233)；黃連素(berberine) (CAS登記號633658) ； 淺藍菌素 (cerulenin) (CAS登記號 17397896) ； GX015-070 (Obatoclax®；1H-吲哚，2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-；NSC 729280；CAS登記號803712676)；櫻藍素(celastrol) (雷公藤紅素(tripterine) ； CAS登記號34157830) ； 美福明(NSC 91485 ； CAS登記號1115704)；Brilliant green (NSC 5011；CAS登記號633034)；ME-344 (CAS登記號1374524556)。

【0177】 抗有絲分裂劑：別水仙鹼(allocolchicine) (NSC 406042)；奧瑞他汀，諸如MMAE (單甲基奧瑞他汀E；CAS登記號474645-27-7)和MMAF (單甲基奧瑞他汀F；CAS登記號745017-94-1；軟海綿素B (NSC 609395)；秋水仙鹼(NSC 757；CAS登記號 64868)；膽鹼衍生物(N-苯甲醯基-去乙醯基苯甲醯胺；NSC 33410；CAS登記號63989753)；尾海兔素10 (NSC 376128；CAS登記號110417-88-4)；美登素(NSC 153858；CAS登記號35846-53-8)；樂作星(rhozoxin) (NSC 332598 ； CAS登記號90996546) ； 紫杉醇(NSC 125973 ； CAS登記號33069624) ； 紫杉醇衍生物((2'-N-[3-(二甲基胺基)丙基]戊二酸紫杉醇 ； NSC

608832)；硫代秋水仙鹼(3-去甲基硫代秋水仙鹼；NSC 361792)；三苯甲基半胱胺酸(NSC 49842；CAS登記號2799077)；硫酸長春鹼(NSC 49842；CAS登記號143679)；硫酸長春新鹼(NSC 67574；CAS登記號2068782)。

【0178】 包括或可以被修飾以包括附接至抗體的位點的任何這些藥劑都可以納入本文揭示的ADC中。

【0179】 在一個特定具體例中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是抗有絲分裂劑。

【0180】 在另一個特定具體例中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是奧瑞他汀，例如單甲基奧瑞他汀E (「MMAE」)或單甲基奧瑞他汀F (「MMAF」)。

5.2.2. 連接子

【0181】 在本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中，細胞毒性劑及/或細胞抑制劑是藉由連接子被連接至抗體。將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至ADC的抗體的連接子可能是短的、長的、疏水的、親水的、撓性的或剛性的，或者可能由各自獨立地具有一或多種上述性質的區段組成，使得連接子可包括具有不同性質的區段。連接子可能是多價的，使它們將超過一種藥劑共價連接至抗體上的單個位點，或者是單價的，使它們將單個試劑共價連接至抗體上的單個位點。

【0182】 如習於技藝者所將能理解的，透過在某個位置與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑形成共價鍵聯並在另一位置處共價鍵聯至抗體，連接子將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至抗體。共價鍵聯是透過連接子上的官能基與藥劑和抗體上的官能基之間反應所形成。如本文所用，用語「連接子」意欲包括(i)連接子的未結合形式，其包括能夠將連接子共價連接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的官能基和能夠將連接子共價連接至抗體的官能基；(ii)連接子的部分結合形式，其包括能夠將連接子共價連接至抗體的官能基並且共價連接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑，或反之亦然；以及(iii)連接子的完全結合形式，其共價連接

至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑和抗體。在本揭露的連接子和抗醣化-LAMP1 ADC以及用於將連接子-藥劑結合至抗體的合成組元(synthon)的一些特定具體例中，說明了包含連接子上的官能基和在連接子和抗體之間形成的共價鍵聯的部分分別為R_x和XY。

【0183】 連接子較佳但不必然是對細胞外的條件為化學穩定的，並且可以被設計成在細胞內切割、分解及/或以其他方式特異地降解。或者，可以使用未被設計成在細胞內特異性切割或降解的連接子。穩定與不穩定連接子的挑選可能取決於細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的毒性。就對正常細胞具有毒性的藥劑來說，偏好穩定的連接子。可採用具選擇性或靶向且對正常細胞具有較低毒性的藥劑，連接子對細胞外環境的化學穩定性並不那麼重要。在ADC的情況下，可用於將藥物連接至抗體的多種不同連接子是技藝中熟知的。這些連接子中的任何一者以及其他連接子可用於將細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC的抗體。

【0184】 可用於將許多細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至單個抗體分子的例示性多價連接子描述於例如WO 2009/073445；WO 2010/068795；WO 2010/138719；WO 2011/120053；WO 2011/171020；WO 2013/096901；WO 2014/008375；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640，其內容以全文引用的方式併入本文。例如，由Mersana等人開發的Fleximer連接子技術有可能實現具有良好物理化學性質的高DAR ADC。如下所示，Mersana技術是基於經由將一系列酯鍵將藥物分子併入增溶性聚縮醛骨架中。該方法可呈現高負載ADC (DAR至多20)，同時維持良好的物理化學性質。

【0185】 樹突型連接子的額外實例可見於US 2006/116422；US 2005/271615；de Groot *et al.* (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494；Amir *et al.* (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499；Shamis *et al.*(2004) J. Am. Chem.

Soc. 126:1726-1731；Sun *et al.*(2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215；Sun *et al.*(2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768；King *et al.*(2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990，其各自以引用的方式併入本文。

【0186】 可以使用的例示性單價連接子描述於例如Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100；Kitson *et al.*, 2013, CROs/CMOs--Chemica Oggi--Chemistry Today 31(4):30-38；Ducry *et al.*, 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13；Zhao *et al.*, 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623；美國專利第7,223,837號；美國專利第8,568,728號；美國專利第8,535,678號；以及WO2004010957，其各自以引用的方式併入本文。

【0187】 作為例示而非限制，可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的一些可切割和不可切割連接子描述於下文。

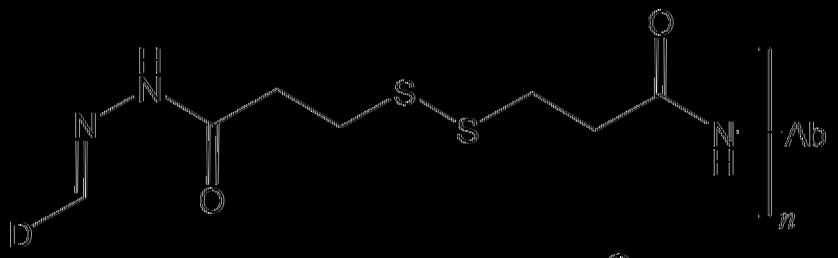
5.2.3. 可切割連接子

【0188】 在某些具體例中，挑選出的連接子在活體內是可切割的。可切割的連接子可包括在化學上或酶不穩定或可降解的鍵聯。可切割的連接子通常仰賴細胞內過程來釋放藥物，細胞內過程為諸如細胞質減少、暴露在溶酶體中的酸性條件，或因為細胞內特定蛋白酶或其他酶的切割。可切割的連接子通常併有一或多個化學或酶可切割的化學鍵，而連接子的其餘部分是不可切割的。在某些具體例中，連接子包含化學不穩定基團，諸如腙及/或二硫基。包含化學不穩定基團的連接子利用血漿和一些細胞質隔室之間的差異性質。促進含腙連接子釋放藥物的細胞內條件是胞內體和溶酶體的酸性環境，而含二硫的連接子在含有高硫醇(例如麩胺硫)濃度的細胞質中被還原。在某些具體例中，可以藉由使用化學不穩定基團附近的取代基引入空間位阻來增加包含化學不穩定基團的連接子的血漿穩定性。

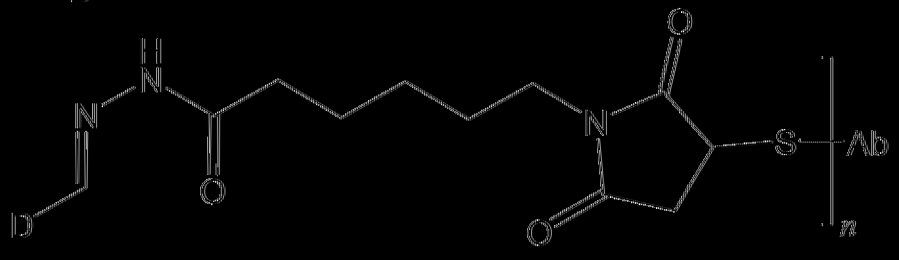
[0189] 酸不穩定基團(諸如腙)在血液中性pH環境(pH 7.3-7.5)的全身循環期間維持完整，一旦ADC被內化至細胞的弱酸性胞內體(pH 5.0-6.5)和溶酶體(pH 4.5-5.0)隔室中，就會發生水解並釋放藥物。這種pH依賴性釋放機制與藥物的非特異性釋放有關。為了增加連接子的腙基團的穩定性，連接子可透過化學修飾(例如取代)而受到改變，允許調節以在溶酶體中實現更有效的釋放，同時使循環時的損失降到最小。

[0190] 含腙連接子可能含有額外的切割位點，諸如額外的酸不穩定切割位點及/或酶不穩定切割位點。包括例示性含腙連接子的ADC包括以下結構：

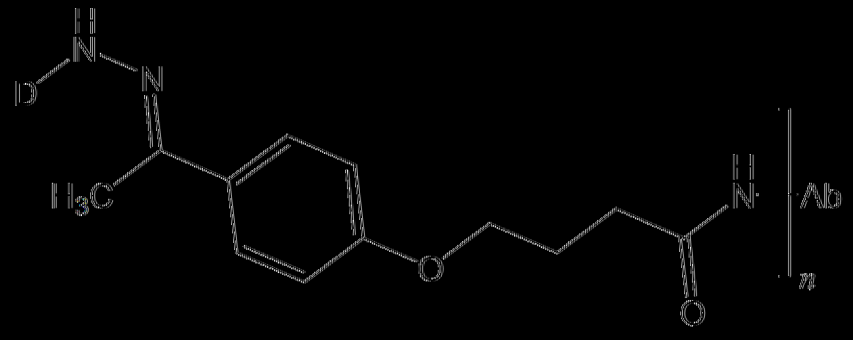
(Ig)



(Ih)



(Ii)



其中D和Ab分別表示細胞活性劑及/或細胞抑制劑(藥物)和Ab，而n表示連接至抗體的藥物-連接子數量。在某些連接子(諸如連接子(Ig))中，連接子包含兩個可切割基團(一個二硫和一個腙部分)。就這樣的連接子來說，要有效釋放未經

修飾的游離藥物需要酸性pH或二硫還原和酸性pH。在單一脢切割位點的情況下，諸如(Ih)和(Ii)的連接子已被證明有效。

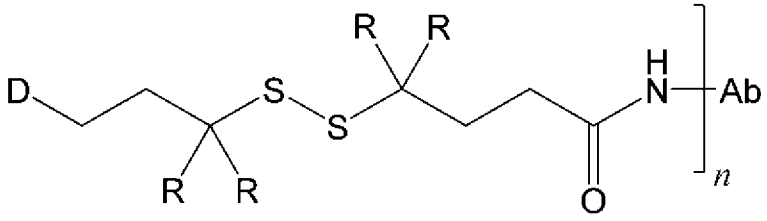
【0191】 在全身性循環期間保持完整且在ADC被內化到酸性細胞隔室中時發生水解並釋放藥物的其他連接子包括碳酸酯。在細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以透過氧共價附接的情況下，此類連接子可以是有用的。

【0192】 可納入連接子中的其他酸不穩定基團包括含順式烏頭基的連接子(cis-aconityl-containing linker)。順式烏頭基化學使用與醯胺鍵並列的羧酸來加速酸性條件下的醯胺水解。

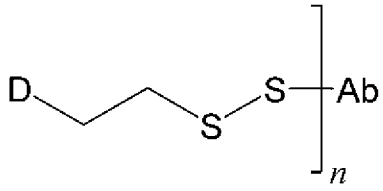
【0193】 可切割連接子還可能包括二硫基團。二硫在生理pH值下是熱力學穩定的，並且被設計成在內化後於細胞內部釋放藥物，其中與細胞外環境相比，細胞質提供了顯著更為還原的環境。二硫鍵的斷裂通常需要細胞質硫醇輔因子的存在，諸如(還原的)麩胺硫(GSH)，使得含二硫的連接子在循環中相當穩定，選擇性地在細胞質中釋放藥物。細胞內酶蛋白二硫異構酶或能夠裂解二硫鍵的類似酶也可能有助於優先裂解細胞內的二硫鍵。據報導，GSH存在於細胞中，濃度範圍為0.5-10 mM，而GSH或半胱胺酸(最為豐富的低分子量硫醇)的濃度顯著較低，在大約5個腫瘤細胞進行循環時，於此血流不規律導致缺氧狀態，使得還原酶活性增強，因此麩胺硫濃度更高。在某些具體例中，含二硫的連接子的活體內穩定性可藉由連化學修飾接子而被增強，例如使用與二硫鍵相鄰的空間位阻。

【0194】 包括例示性含二硫連接子的ADC包括以下結構：

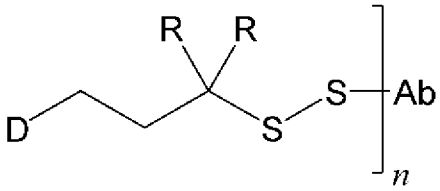
(Ij)



(Ik)



(Il)



其中D和Ab分別表示藥物和抗體，n表示與連接至抗體的藥物-連接子數量，且R在每次出現時獨立地選自例如氫或烷基。在某些具體例中，增加與二硫鍵相鄰的空間位阻會增加連接子的穩定性。當一或多個R基團是選自諸如甲基的低碳數烷基時，諸如(Ij)和(II)的結構顯示出活體內穩定性增加。

【0195】 可以使用的另一型可切割連接子是被酶特異地切割的連接子。此類連接子通常是基於肽的或包括充當酶受質的肽區域。基於肽的連接子在血漿和細胞外環境中往往比化學不穩定的連接子更為穩定。肽鍵通常具有良好的血清穩定性，因為溶酶體蛋白水解酶在血液中的活性非常低，這是由於內源性抑制劑和與溶酶體相比血液的不利高pH值。由於溶酶體蛋白酶(例如組織蛋白酶和胞漿素)的作用，從抗體中特異地釋放出藥物。這些蛋白酶可能以高含量存在於某些腫瘤細胞中。

【0196】 在例示性具體例中，可切割肽選自四肽，諸如Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO：157)、Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO：158)；或二肽，諸如Val-

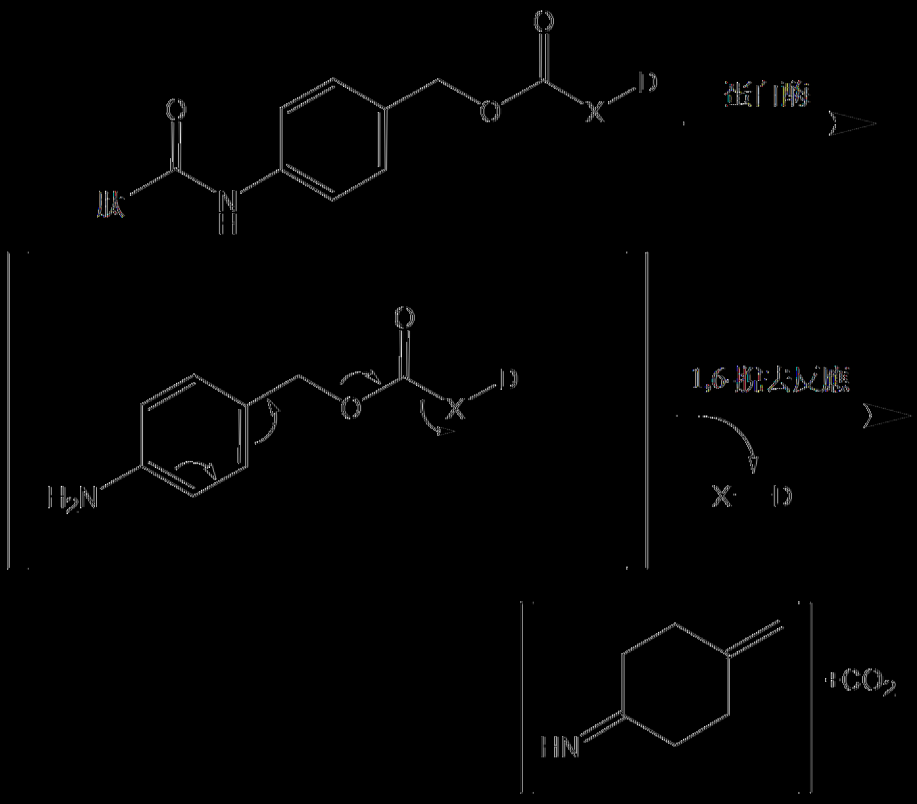
Cit、Val-Ala、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Val-(D)Asp、Phe-Lys、Ile-Val、Asp-Val、His-Val、NorVal-(D)Asp、Ala-(D)Asp 5、Met-Lys、Asn-Lys、Ile-Pro、Me3Lys-Pro、苯基Gly-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、Pro-(D)Lys、Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AM Met-(D)Lys、Asn-(D)Lys、AW Met-(D)Lys，以及Asn-(D)Lys。在某些具體例中，由於較長肽的疏水性，二肽優於較長多肽。

【0197】 已經描述過多種可用於將藥物(諸如多柔比星(doxorubicin)、絲裂黴素(mitomycin)、喜樹鹼(camptothecin)、吡咯并苯二氮呯(pyrrolobenzodiazepine)、塔利黴素(tallysomycin)和奧瑞他汀/奧瑞他汀家族成員)連接至抗體的基於二肽的可切割連接子(參見Dubowchik *et al.*, 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872；Dubowchik *et al.*, 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346；Walker *et al.*, 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219；Walker *et al.*, 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327；Sutherland *et al.*, 2013, Blood 122: 1455-1463；以及Francisco *et al.*, 2003, Blood 102:1458-1465，其各自以引用的方式併入本文)。所有這些二肽連接子或這些二肽連接子的修飾形式可用於本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC。可以使用的其他二肽連接子包括在ADC中發現的彼等，諸如Seattle Genetics的維本妥昔單抗(Brentuximab Vendotin) SGN-35 (Adcetris™)、Seattle Genetics SGN-75 (抗-CD-70，Val-Cit-單甲基奧瑞他汀F (MMAF))、Seattle Genetics SGN-CD33A (抗-CD-33，Val-Ala-(SGD-1882))、Celldex Therapeutics格來莫單抗(glembatumumab) (CDX-011) (抗-NMB，Val-Cit-單甲基奧瑞他汀E (MMAE))，以及Cytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (抗-PSMA，Val-Cit-MMAE)。

【0198】 酶可切割連接子可包括自分解間隔子，以在空間上將藥物與酶切割位點分隔開。藥物與肽連接子的直接附接可導致藥物的胺基酸加合物被蛋

自水解釋放，從而削弱其活性。使用自分解間隔子可以在醯胺鍵水解時消除完全活性的、化學上未經修飾的藥物。

[0199] 一種自分解間隔子是雙功能對胺基苯甲醇基團，它透過胺基連接到肽上，形成醯胺鍵，而含胺藥物可透過胺基甲酸酯官能性附接到連接子的苯甲基羥基(PABC)。所產生的前藥在蛋白酶媒介的切割後被活化，導致1,6-脫去反應，釋放出未經修飾的藥物、二氧化碳和連接子基團的殘餘物。以下方案描述了對胺基苯甲基醚的降解與藥物的釋放：

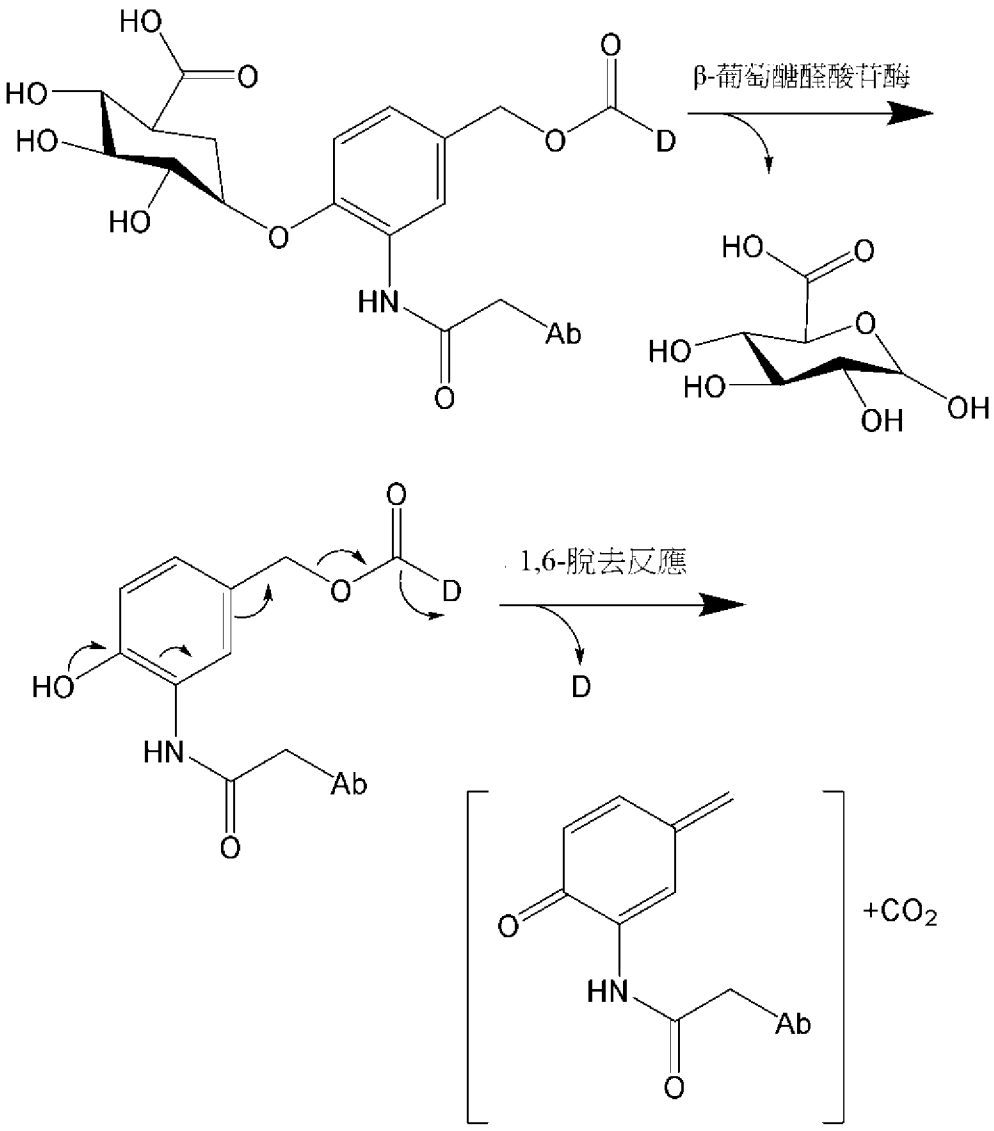


其中X-D表示未經修飾的藥物。

[0200] 也已描述這個自分解基團的雜環變體。例如，參見美國專利第7,989,434號，其以引用的方式併入本文。

[0201] 在一些具體例中，酶可切割連接子是其於β-葡萄糖醛酸的連接子。藉由溶酶體酶β-葡萄糖醛酸苷酶透過裂解β-葡萄糖醛酸苷糖苷鍵，可實現藥物的快速釋放。這種酶大量存在於溶酶體內，並在某些腫瘤類型中過度表現，而細胞外的酶活性低。其於β-葡萄糖醛酸的連接子可用於避免ADC因為β-

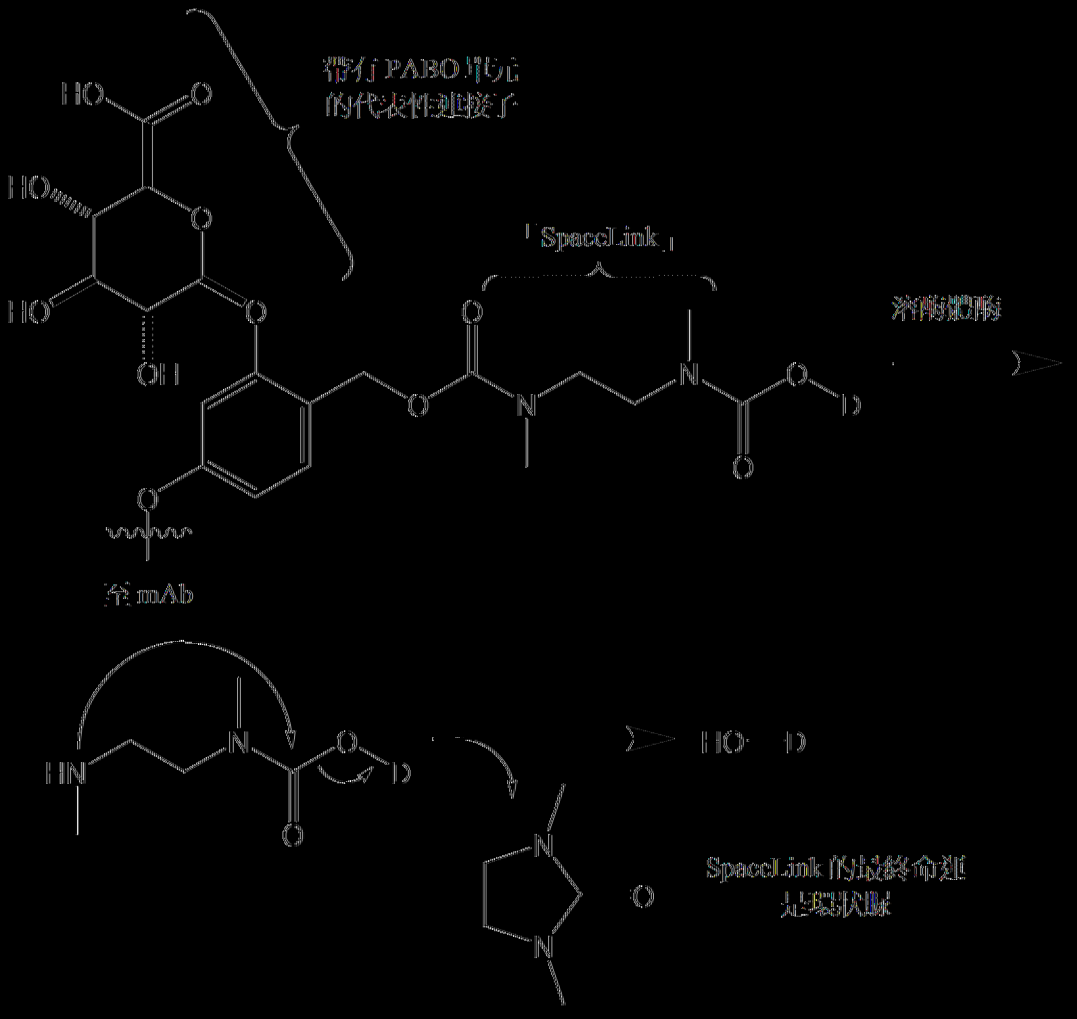
葡萄糖醛酸苷的親水性而發生聚集的傾向。在一些具體例中，偏好基於β-葡萄糖醛酸的連接子作為ADC與疏水性藥物連接的連接子。以下方案描述了藥物從含有基於β-葡萄糖醛酸的連接子的ADC釋放：



【0202】 已經描述過多種可切割的基於β葡萄醣醛酸的連接子，這些連接子可用於將藥物(諸如奧瑞他汀、喜樹鹼和多柔比星類似物、CBI小溝結合劑和普森柏林(psymberin))連接至抗體(參見Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013；Jeffrey *et al.*, 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840；Jeffrey *et*

al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280；以及Jiang *et al.*, 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255，其各自以引用的方式併入本文)。所有連接至於β-葡萄糖醛酸的連接子都可以用於本揭露的抗體-LAMP1 ADC。

[0203] 此外，含有酚基的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑可以透過酚氧共價鍵結合連接子。WO 2007/089149中描述的一種這樣的連接子依賴於一種方法，其中二胺基乙烷「SpaceLink」與傳統基於「PABO」的自分解基團組合使用以遞送酚。下文示意描述了連接子的裂解，其中D表示具有酚基團的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。

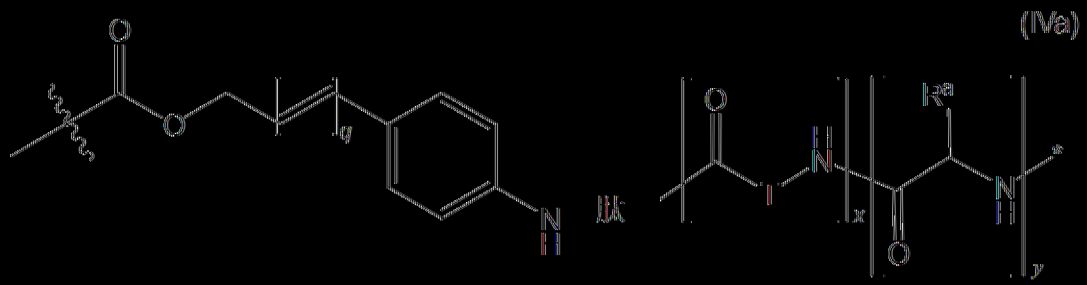


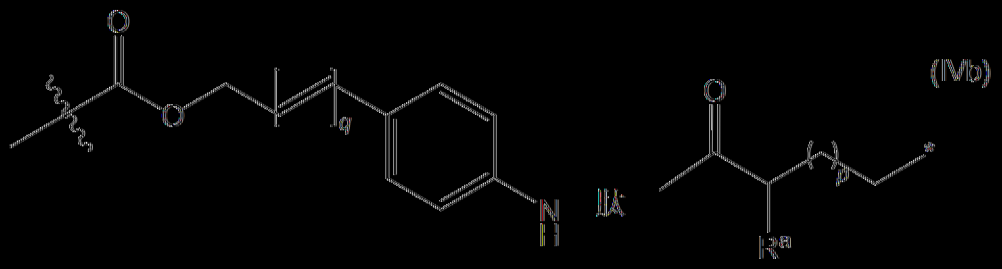
[0204] 可切割連接子可能包括不可切割的部分或區段，及/或可切割的區段或部分可能納入其他不可切割的連接子中以使其可切割。作為例示說，基

乙二醇(PEG)和相關聚合物可以在聚合物主鏈中包括可切割基團。例如，聚乙二醇或聚合物連接子可包括一或多個可切割基團，諸如二硫、脲或二肽。

[0205] 可納入連接子中的其他可降解鍵聯包括透過PEG羧酸或經活化PEG羧酸與生物活性劑上的醇基團反應所形成的酯鍵聯，其中此類酯基通常在生理條件下水解以釋放出生物活性劑。可水解降解的鍵聯包括但不限於碳酸酯鍵聯；亞胺和醛反應產生的亞胺鍵聯；透過醇與磷酸根反應形成的磷酸酯鍵聯；作為醛和醇的反應產物的縮醛鍵聯；作為甲酸和醇的反應產物的原酸酯鍵聯；以及亞磷醯胺基(包括但不限於在聚合物末端)和寡核苷酸的5'羥基形成的寡核苷酸鍵聯。

[0206] 在某些具體例中，連接子包含酶可切割肽部分，例如包含結構式(IVa)或(IVb)的連接子：



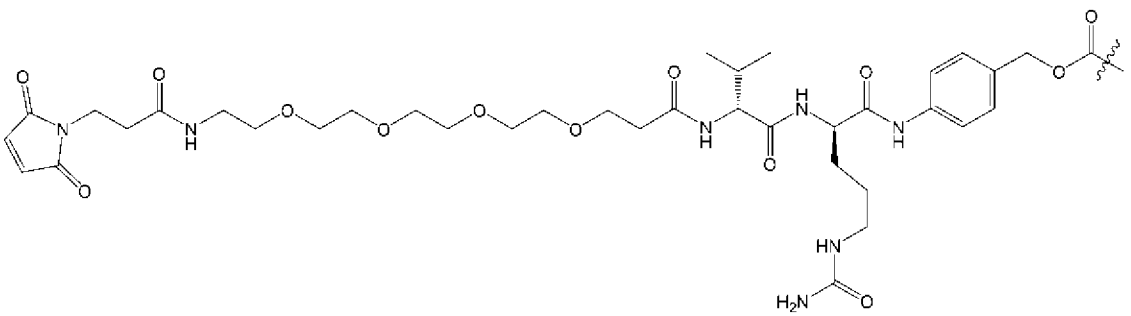


或其鹽，其中：肽表示可被溶酶體酶切割的肽(例示為C末端→N末端未顯示羧基和胺基末端)；T表示包含一或多個乙二醇單元或伸烷基鏈或其組合的聚合物；R^a選自氫、烷基、磺酸酯和磺酸鹽；p為0至5的整數；q為0或1；x為0或1；y為0或1；『表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點；而*表示連接子其餘部分的附接點。

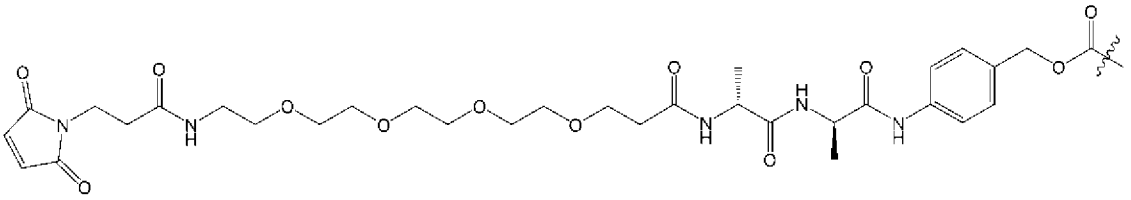
【0207】 在某些具體例中，肽選自三肽或二肽。在特定具體例中，二肽選自：Val-Cit；Cit-Val；Ala-Ala；Ala-Cit；Cit-Ala；Asn-Cit；Cit-Asn；Cit-Cit；Val-Glu；Glu-Val；Ser-Cit；Cit-Ser；Lys-Cit；Cit-Lys；Asp-Cit；Cit-Asp；Ala-Val；Val-Ala；Phe-Lys；Val-Lys；Ala-Lys；Phe-Cit；Leu-Cit；Ile-Cit；Phe-Arg；以及Trp-Cit。在某些具體例中，二肽選自：Cit-Val；以及Ala-Val。

【0208】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVa)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

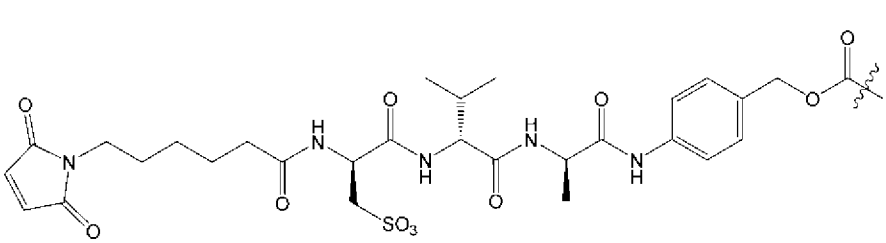
(IVa.1)



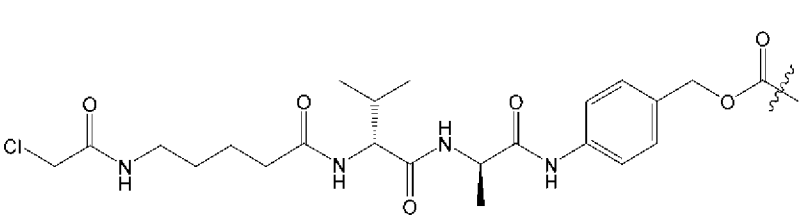
(IVa.2)



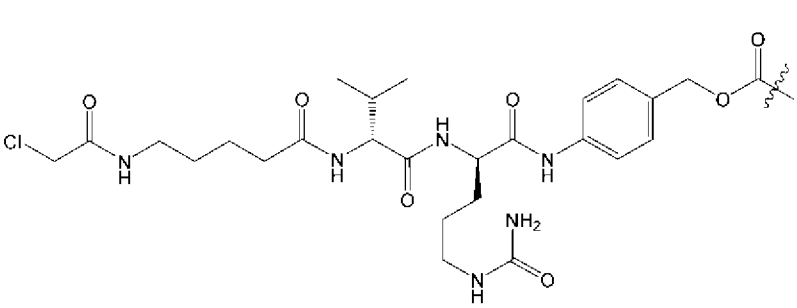
(IVa.3)



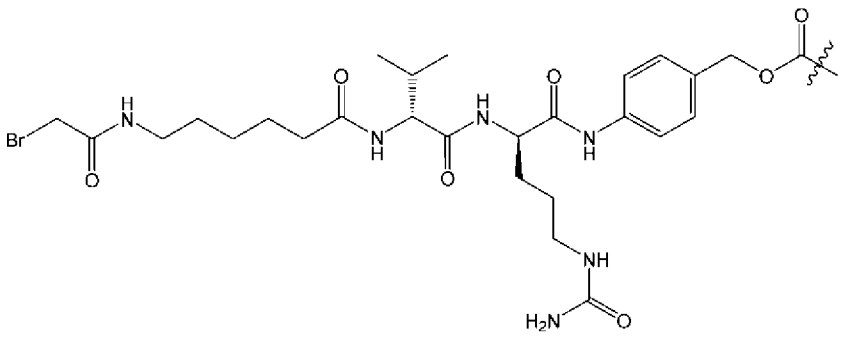
(IVa.4)



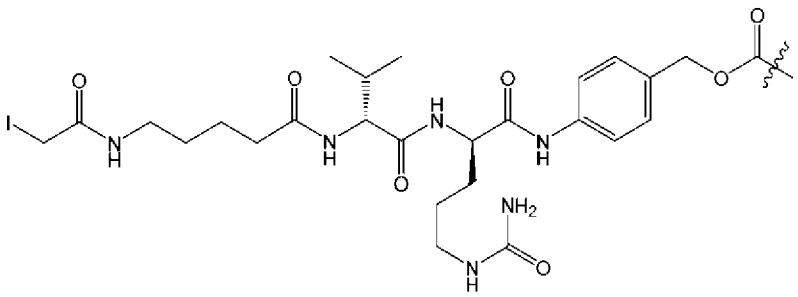
(IVa.5)



(IVa.6)

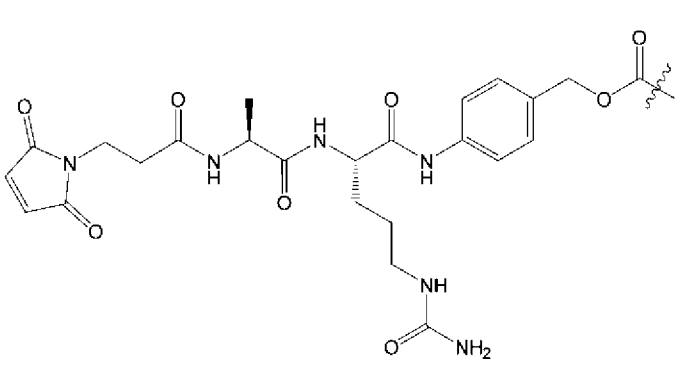


(IVa.7)

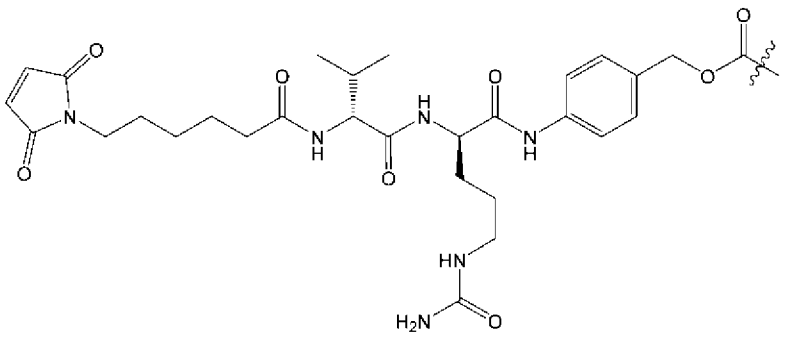


【0209】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVb)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

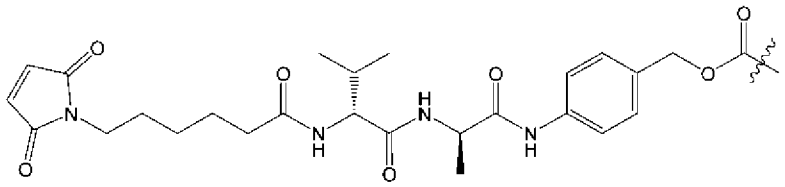
(IVb.1)



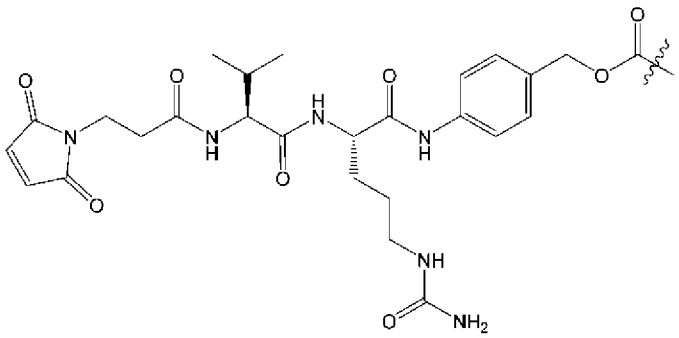
(IVb.2)



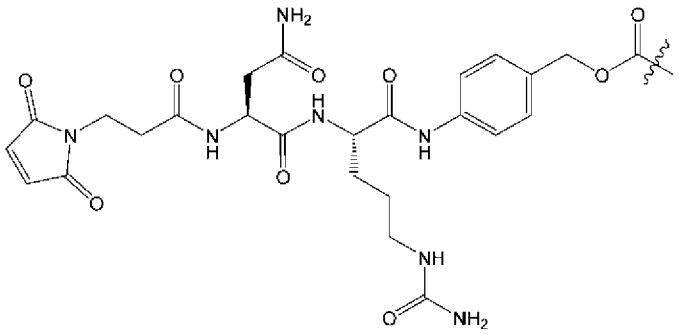
(IVb.3)



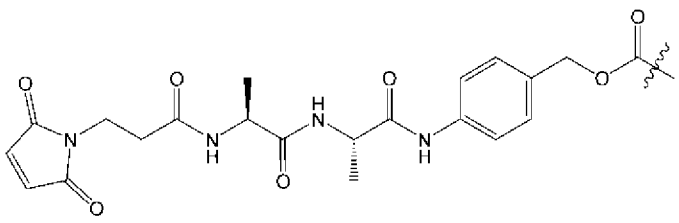
(IVb.4)

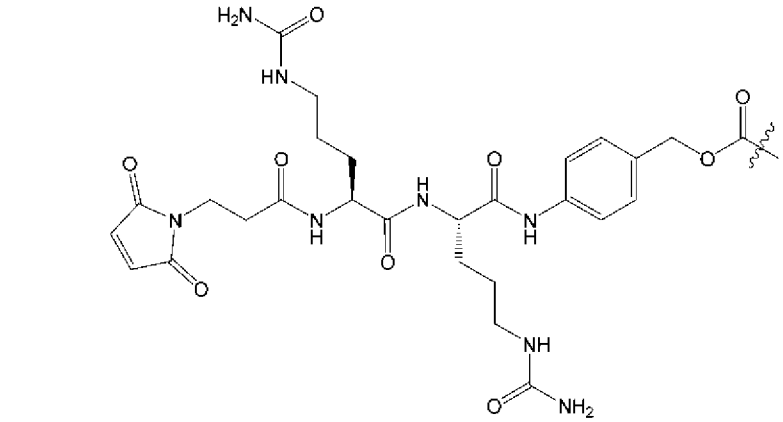


(IVb.5)

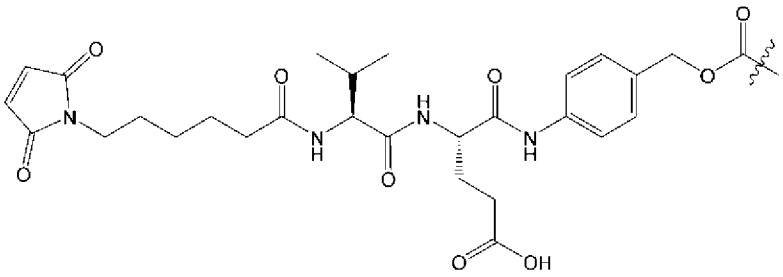


(IVb.6)

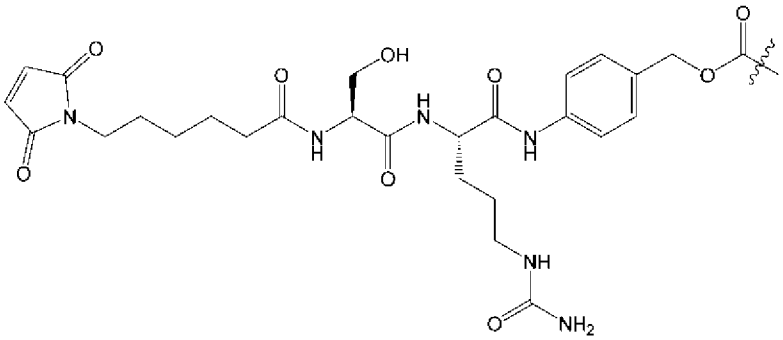




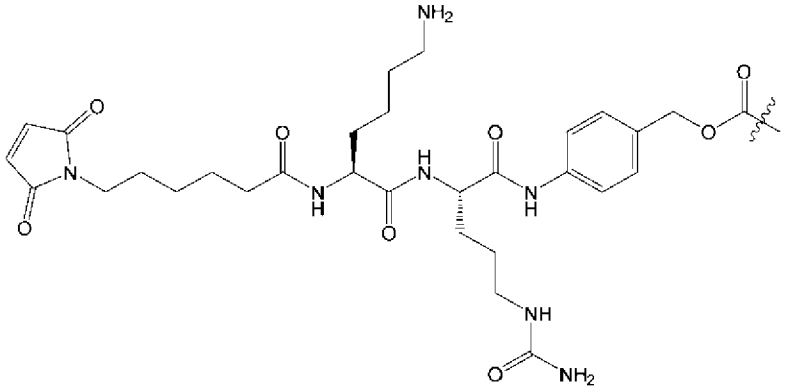
(IVb.7)



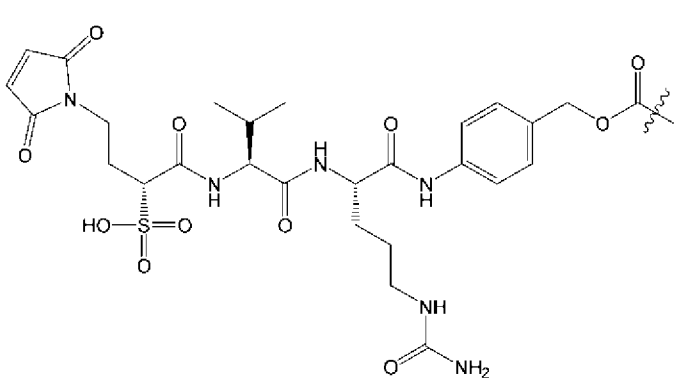
(IVb.8)



(IVb.9)

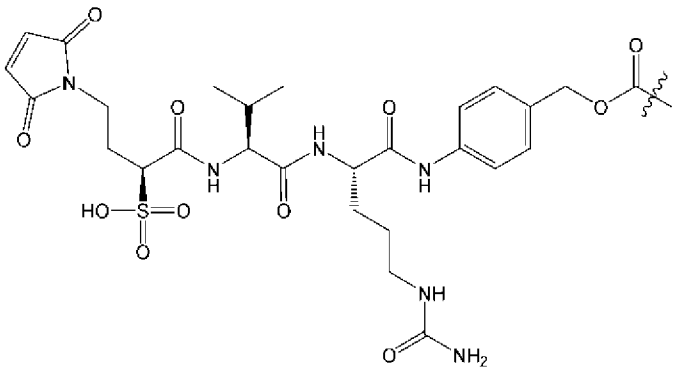


(IVb.10)

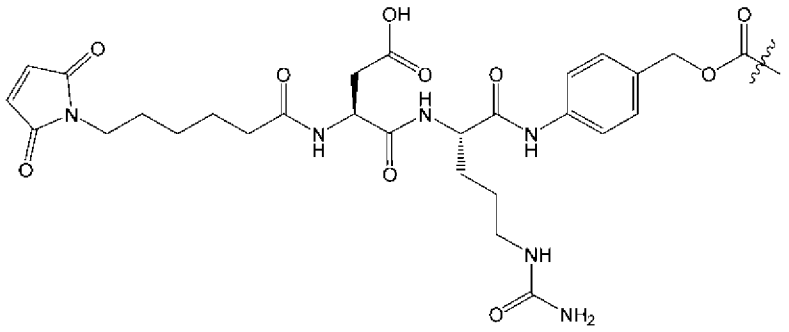


(IVb.11)

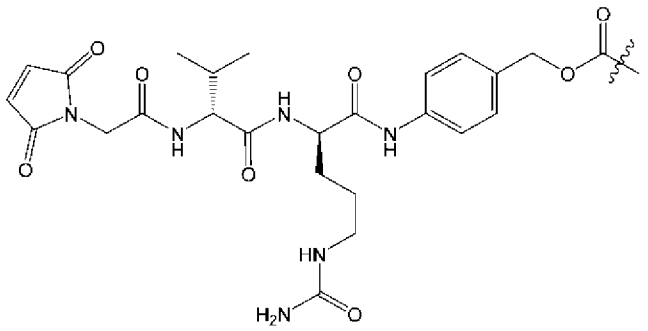
(IVb.12)



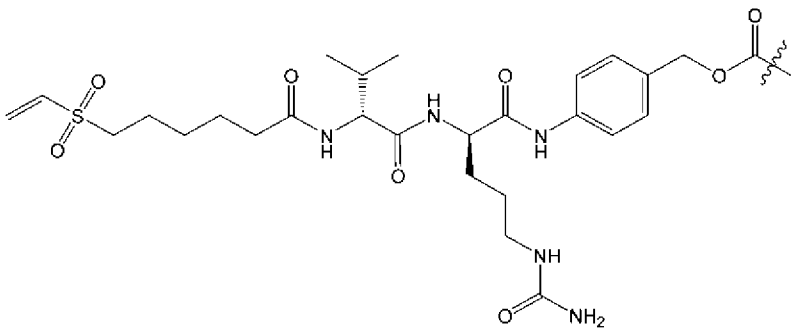
(IVb.13)



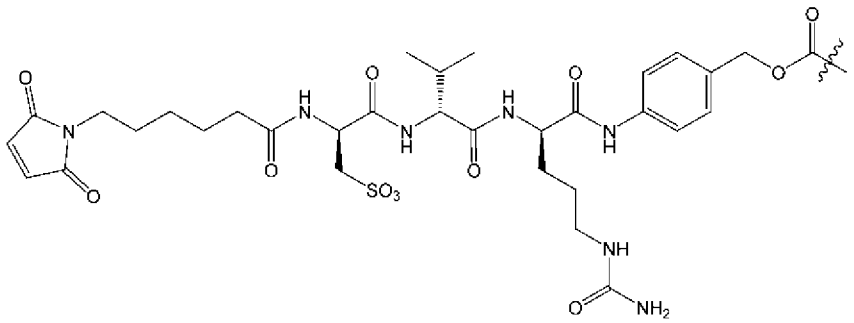
(IVb.14)



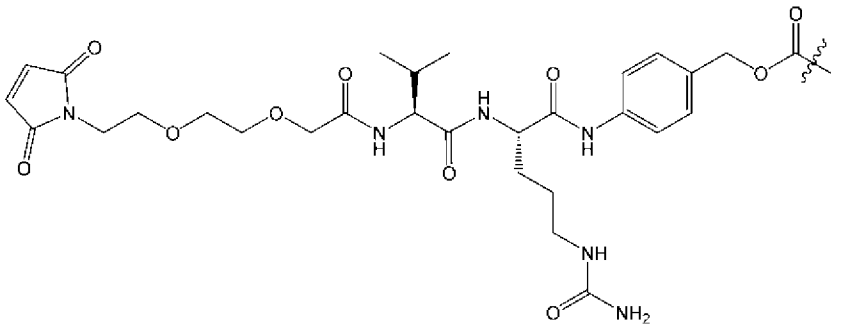
(IVb.15)



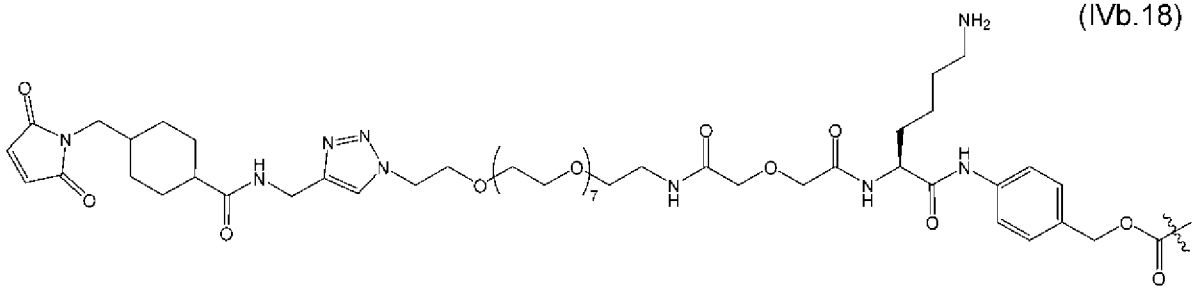
(IVb.16)



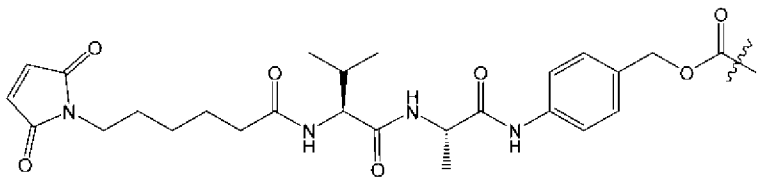
(IVb.17)



(IVb.18)

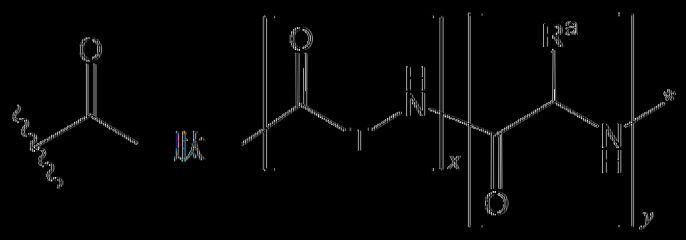


(IVb.19)

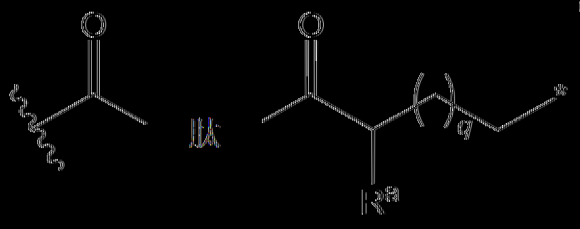


【0210】 在某些具體例中，連接子包含酶可切割肽部分，例如包含結構式(IVc)或(IVd)的連接子：

(IVc)



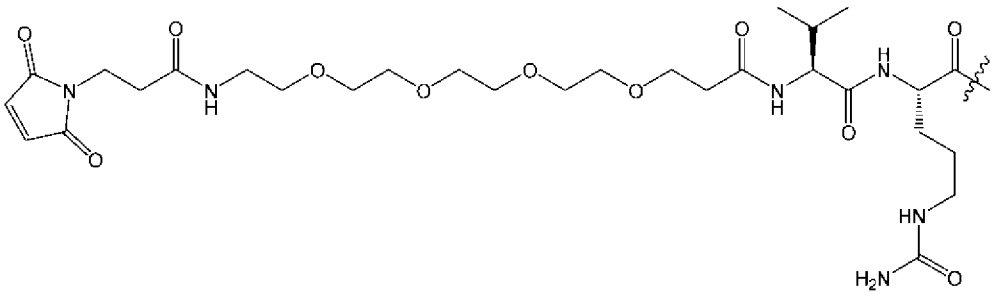
(IVd)



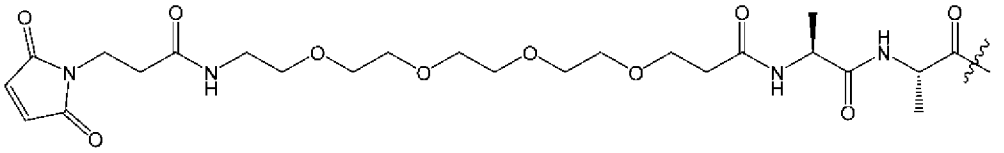
或其鹽，其中：肽表示可被溶酶體酶切割的肽(例示為C-末端N-烷基甘胺酸-苯丙胺酸-離胺酸肽或其C-末端)；T表示包含一或多個乙二醇單元或伸烷基鏈或其組合的聚合物；R^5選自氫、烷基、磺酸酯和磺酸甲酯；p為0至5的整數；q為0或1；x為0或1；y為0或1；x'表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點；而*表示連接子其餘部分的附接點。

[0211] 可納入本揭露抗體-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVc)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如同所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

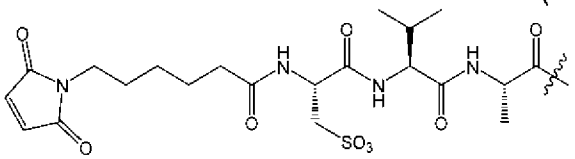
(IVc.1)



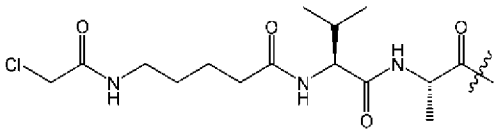
(IVc.2)



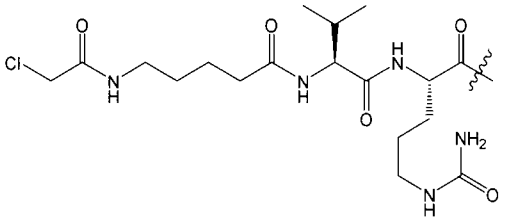
(IVc.3)



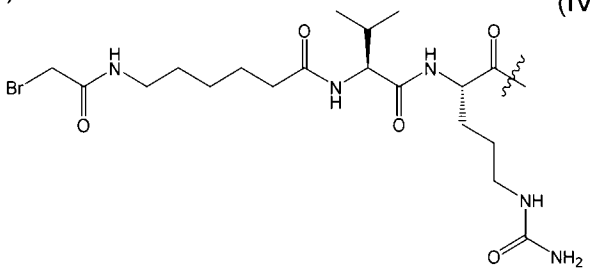
(IVc.4)



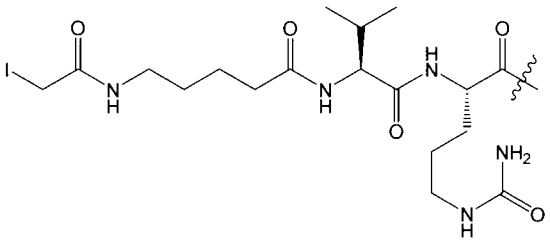
(IVc.5)



(IVc.6)

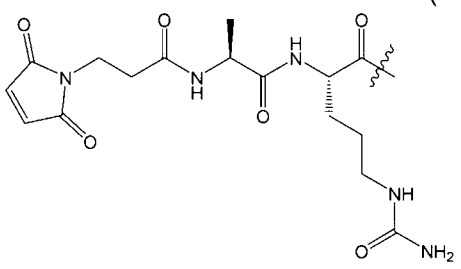


(IVc.7)

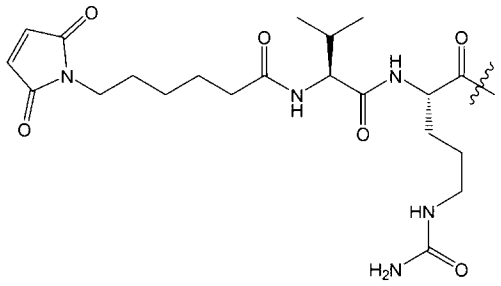


【0212】 可納入本揭露抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(IVd)的連接子的特定例示性具體例包括以下說明的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

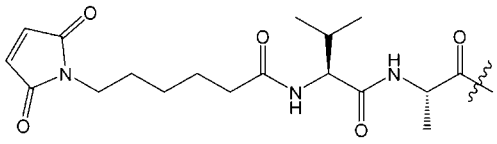
(IVd.1)



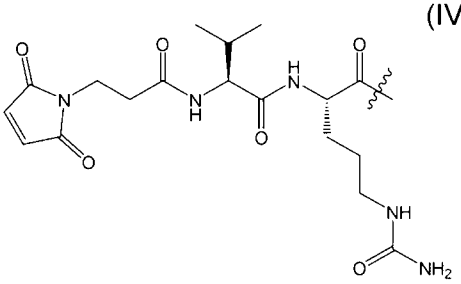
(IVd.2)



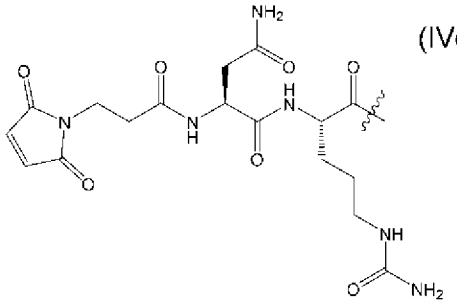
(IVd.3)



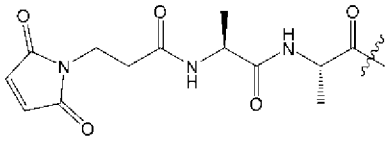
(IVd.4)



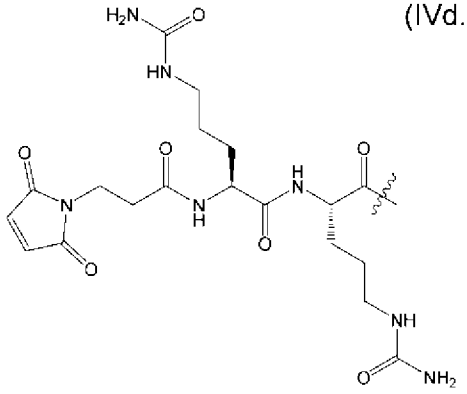
(IVd.5)



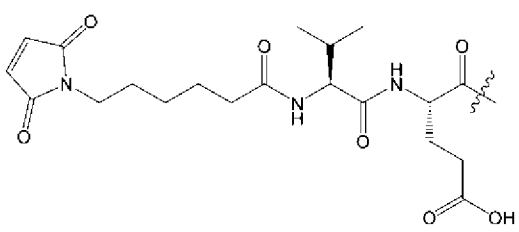
(IVd.6)



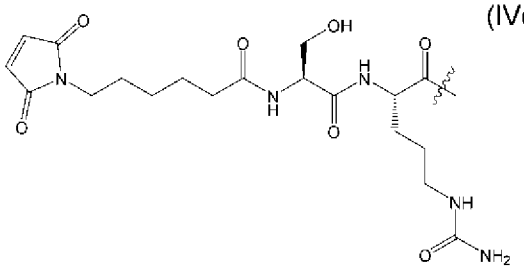
(IVd.7)



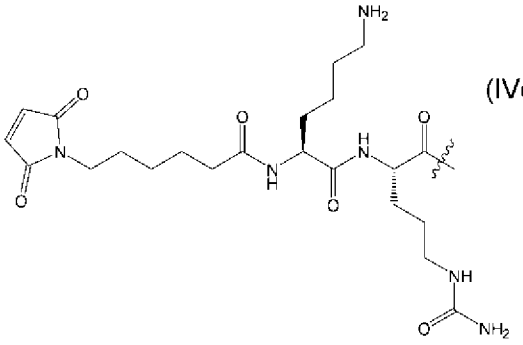
(IVd.8)



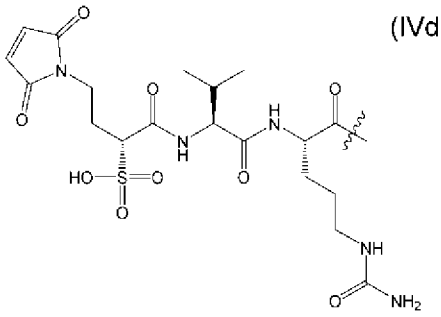
(IVd.9)



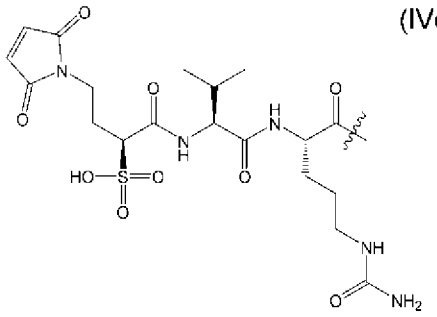
(IVd.10)



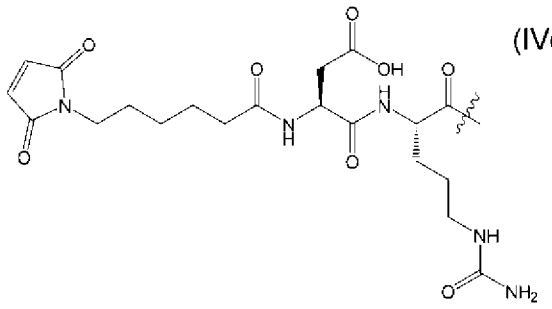
(IVd.11)



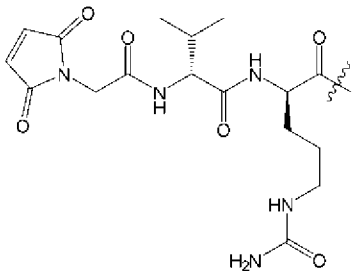
(IVd.12)



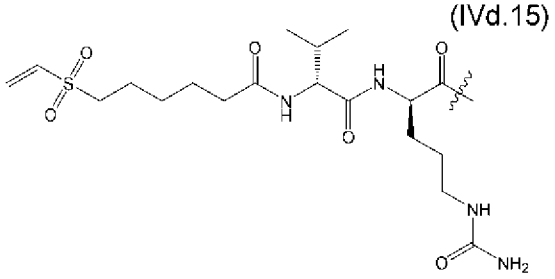
(IVd.13)



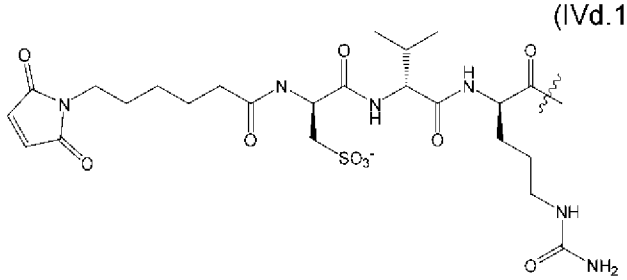
(IVd.14)



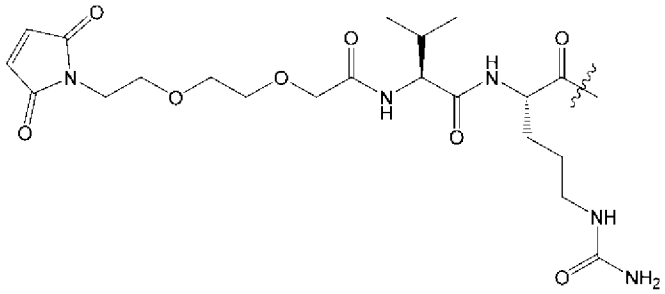
(IVd.15)



(IVd.16)



(IVd.17)



【0213】 在某些具體例中，包含結構式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)的連接子進一步包含可透過暴露於酸性介質而切割的碳酸酯部分。在特定具體例中，連接子透過氧附接至細胞毒性劑及/或細胞抑制劑。

5.2.4. 不可切割的連接子

【0214】 儘管可切割連接子可提供某些優點，但包含本揭露抗醣化-LAMP1 ADC的連接子不必然是可切割的。就不可切割的連接子來說，藥物的釋放並非取決於血漿和一些細胞質隔室之間的差異性質。假定藥物的釋放發生在ADC經由抗原媒介的內吞作用內化並遞送至溶酶體隔室之後，其中抗體透過細胞內蛋白水解降解而被降解至胺基酸層次。這個過程釋放出藥物衍生物，該衍生物由藥物、連接子和連接子共價附接的胺基酸殘基形成。來自具有不可切割連接子的接合物的胺基酸藥物代謝物更為親水且通常膜滲透性更低，與具有

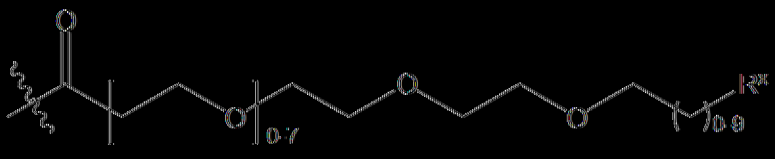
可切割連接子的接合物相比，這導致更少的旁觀者效應和更少的非特異性毒性。一般來說，帶有不可切割連接子的ADC在循環時比帶有可切割連接子的ADC有更高的穩定性。不可切割的連接子可能是伸烷基鏈，或者本質上可能是聚合的，諸如例如基於聚伸烷基二醇聚合物、醯胺聚合物，或者可能包括伸烷基鏈、聚伸烷基二醇及/或醯胺聚合物的區段。

[0215] 已經描述過多種用於將藥物連接至抗體的不可切割連接子。參見Jeffrey *et al.*, 2006, Bioconjug. Chem. 17; 831-840；Jeffrey *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280；以及Jiang *et al.*, 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255，其各自以引用的方式併入本文。所有這些連接子可被納入本揭露的抗體-LAMP1 ADC中。

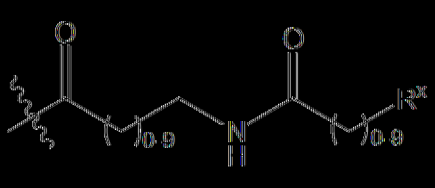
[0216] 在某些具體例中，連接子在活體內是不可切割的，例如根據結構式(VIa)、(VIb)、(VIc)或(VId)的連接子(如圖所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團)：

(VIa)

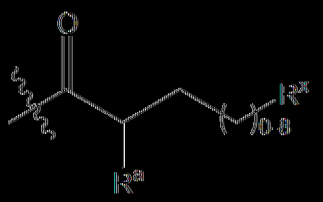
(VIb)



(VIc)



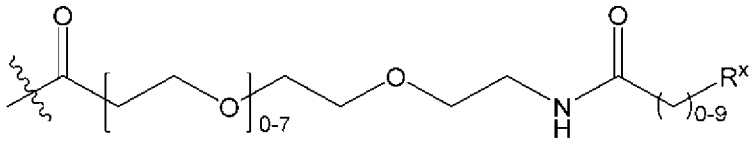
(VId)



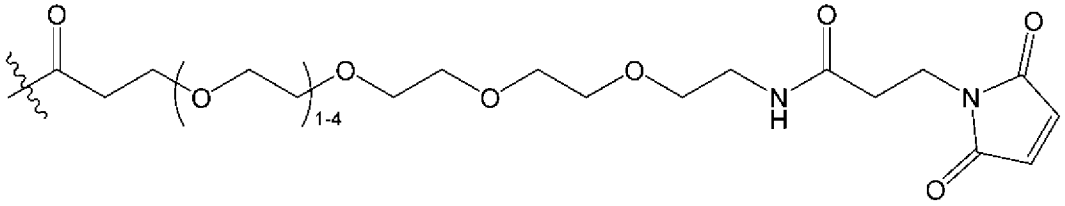
或其鹽，其中：R^a選自氫、烷基、磺酸酯和磺酸甲酯；R^x是包括能夠將連接子共價連接至抗體的官能基的部分；而 ⸗ 表示連接子與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點。

【0217】 可納入本揭露的抗醣化-LAMP1 ADC中的根據結構式(VIa)-(VId)的連接子的特定例示性具體例包括以下所說明的連接子(如所示，連接子包括適於將連接子共價連接至抗體的基團，且 ⸗ 表示與細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的附接點)：

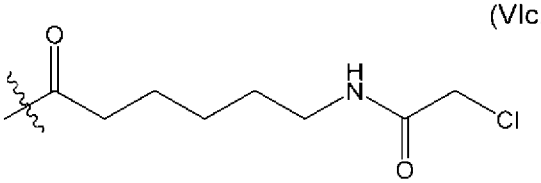
(VIa)



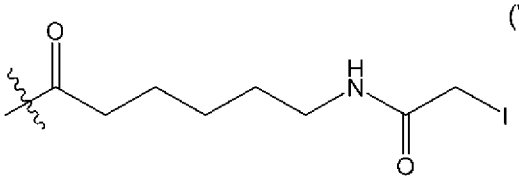
(VIa.1)



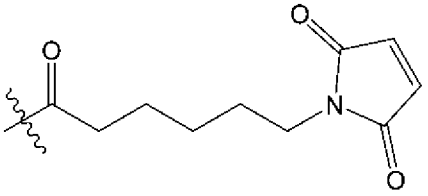
(VIc.1)



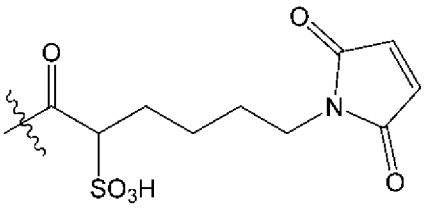
(VIc.2)



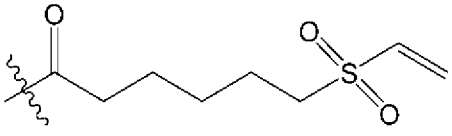
(VId.1)



(VId.2)



(VId.3)



。

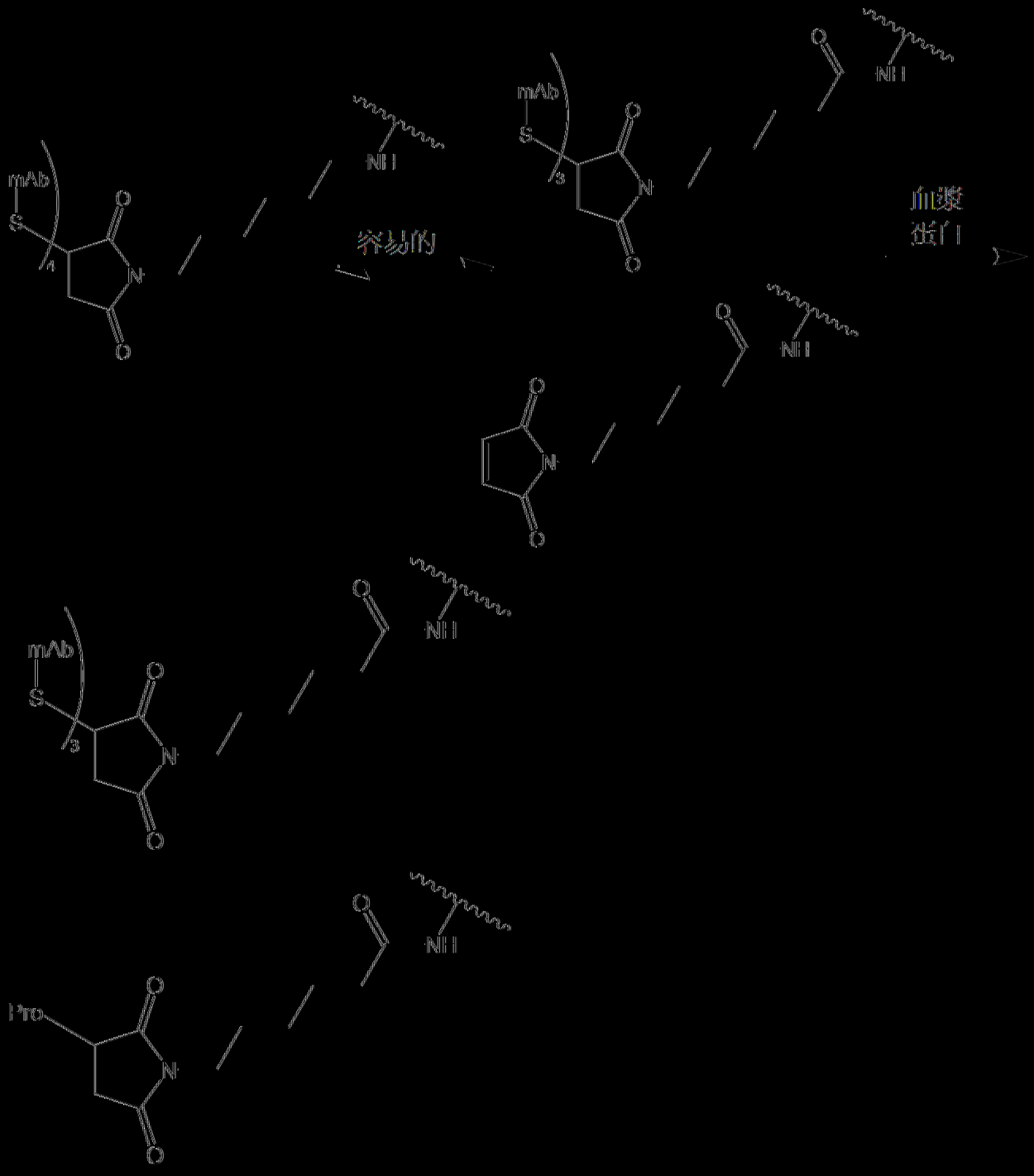
5.2.5. 用於使連接子附接至抗體的基團

【0218】 多種基團可用於將連接子-藥物合成組元附接至抗體以產生ADC。附接基團本質上可以是親電子的並且包括：馬來醯亞胺基團、經活化的

二硫、活性酯(諸如NHS酯和HOBt酯)、鹵代甲酸酯、酸鹵化物、烷基和苯甲基鹵化物(諸如鹵代乙醯胺)。如下文所討論的，還有一些與「自穩定」馬來醯亞胺和「橋聯二硫」相關的新興技術可以根據本揭露來使用。所使用的特定基團一部分將取決於抗體的附接位點。

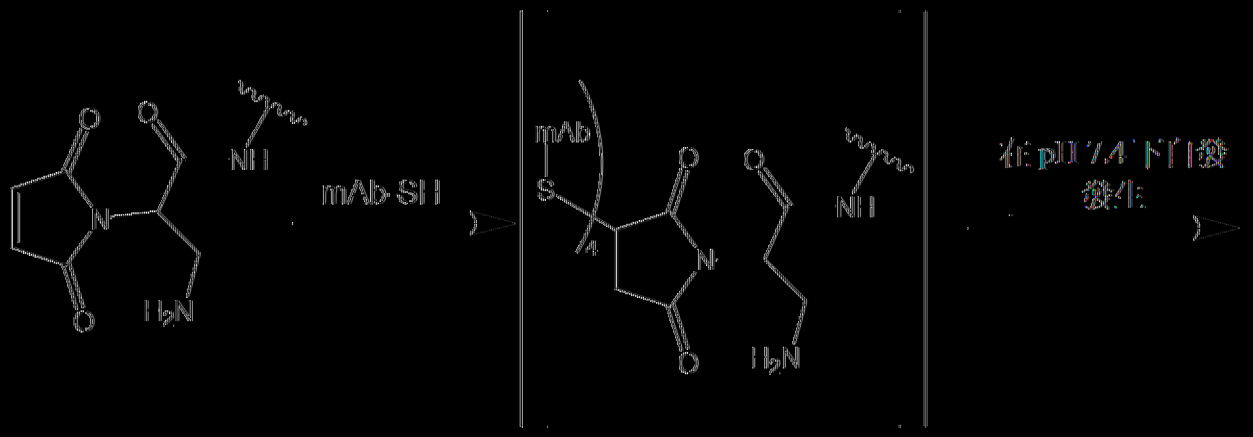
【0219】 以下方案中說明「自穩定」馬來醯亞胺基團的一個實例在抗體結合條件下自發水解以產生具有穩定性獲得增進的ADC物質。參見US20130309256 A1；還有Lyon *et al.*, Nature Biotech published online, doi:10.1038/nbt.2968。

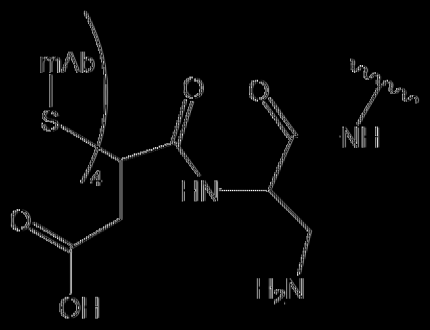
正常系統：



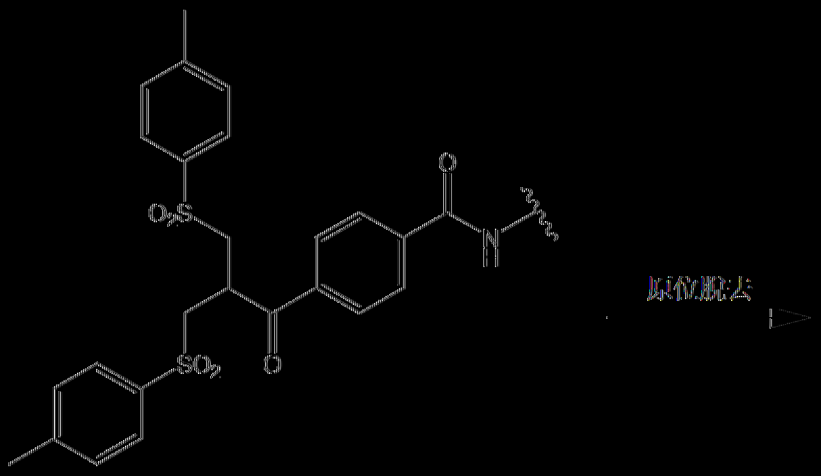
隨著時間導致「DAR 丟失」

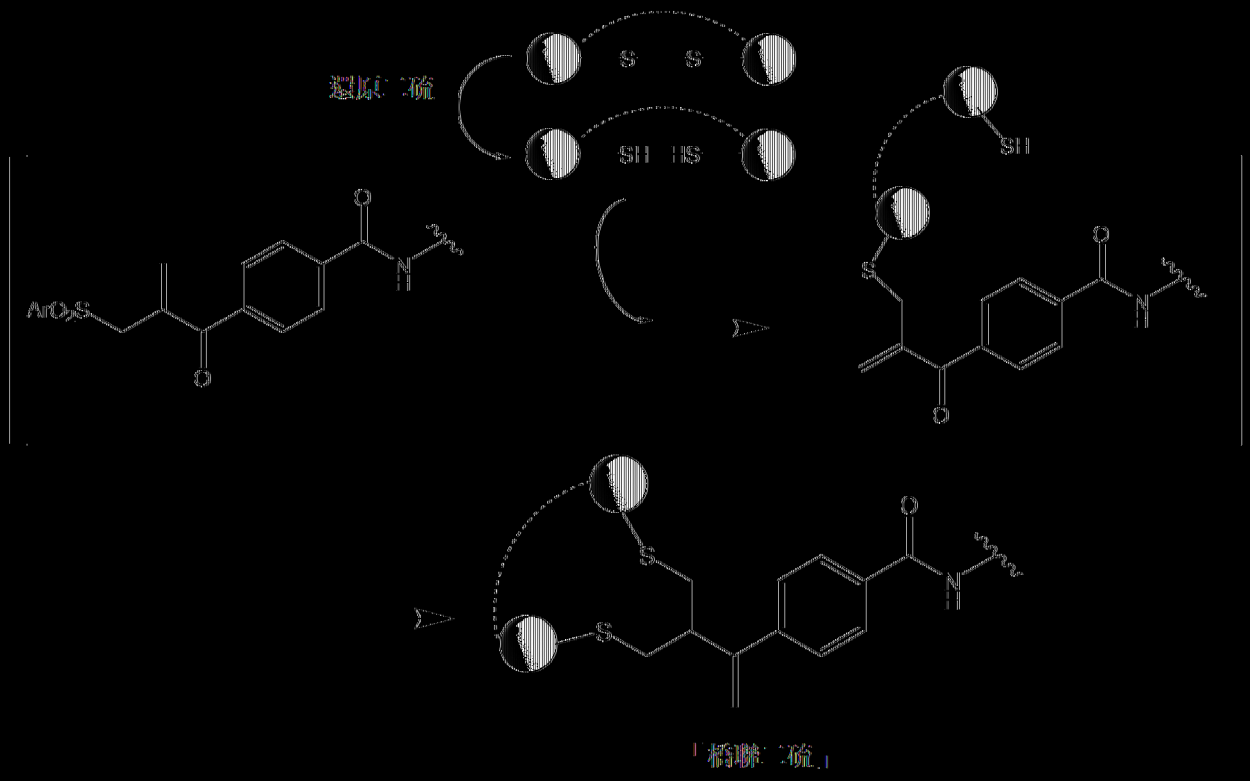
SGN MaDDPR (馬來醯胺丙二基二丙基胺基)系統：



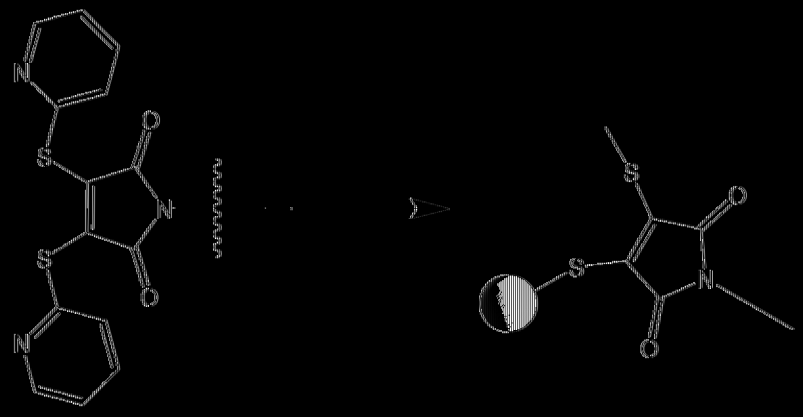


[0220] Polythericsl已經揭示了一種將一對衍生自天然鉸鏈二硫鍵還原的巯基橋接的方法。參見Badescu *et al.*, 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136。反應如下概示。這個方法的一個優點是能夠透過完全還原IgG (產生4對巯基)然後與4個當量的烷化劑反應來合成富含DAR4的ADC。還將稱含有「橋接二硫」的ADC具有更高的穩定性。





[0221] 類似地，如下所述，已經開發出能夠將一對硫基橋接的馬來醯亞胺衍生物(1，如下)。參見WO2013/085925。



5.2.6. 連接子挑選考慮因素

[0222] 如對於技藝者所知，針對特定ADC所挑選的連接子可能受多種因素影響，包括但不限於附接至抗體的位點(例如，lys、cys或其他胺基酸殘基)、藥物藥效基團的結構限制和藥物親脂性。針對ADC挑選的特定連接子應設法在特定抗體/藥物組合的這些不同因素之間找到平衡。有關在ADC中受到連接子挑選所影響的因素的綜述，參見Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular

Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013。

【0223】 例如，已觀察到ADC可以殺死存在於抗原陽性腫瘤細胞附近的旁觀者抗原陰性細胞。ADC殺死旁觀者細胞的機制指出，ADC在細胞內加工期間所形成的代謝產物可能發揮作用。ADC在抗原陽性細胞中代謝所生成的中性細胞毒性代謝物似乎在殺死旁觀細胞時發揮作用，而帶電代謝物可能會被阻止擴散穿過膜進入培養基，因此不能影響殺死旁觀者。在某些具體例中，挑選連接子來減弱由ADC的細胞代謝物引起的旁觀者殺死效應。在某些具體例中，挑選連接子以增加旁觀者殺死作用。

【0224】 連接子的性質也可能影響到ADC在使用及/或儲存條件下的聚集。通常，文獻中記述的ADC每個抗體分子含有不超過3至4個藥物分子(參見例如Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107)。由於ADC聚集，試著要獲得更高藥物與抗體比率(「DAR」)通常會失敗，特別是如果藥物和連接子都是疏水性的話 (King *et al.*, 2002, J Med Chem 45:4336-4343；Hollander *et al.*, 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361；Burke *et al.*, 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250)。在許多情況下，DAR高於3至4可能有利於作為提高效力的方法。在細胞毒性劑及/或細胞抑制劑本質上是疏水性的情況下，可能需要挑選相對親水的連接子作為減少ADC聚集的方法，尤其是希望DAR大於3至4的情況下。因此，在某些具體例中，連接子併有減少ADC在儲存及/或使用期間聚集的化學部分。連接子可能併有極性或親水性基團，諸如帶電基團或在生理pH下變為帶電的帶電基團以減少ADC聚集。例如，連接子可能併有帶電基團，諸如鹽或在生理pH下去質子化的基團(例如羧酸根)或質子化(例如胺)的基團。

【0225】 在以下中描述了已被記述產生DAR至多20的可用於將許多細胞毒性劑及/或細胞抑制劑連接至抗體的例示性多價連接子：WO 2009/073445；

WO 2010/068795；WO 2010/138719；WO 2011/120053；WO 2011/171020；WO 2013/096901；WO 2014/008375；WO 2014/093379；WO 2014/093394；WO 2014/093640，其內容以全文引用的方式併入本文。

【0226】 在特定具體例中，ADC於儲存或使用期間的聚集小於約10%，如藉由尺寸排阻層析(SEC)所測定的。在特定具體例中，ADC於儲存或使用期間的聚集小於10%，諸如小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%、小於約0.1%或甚至更低，如藉由尺寸排阻層析(SEC)所測定的。

5.2.7. 製造抗醣化-LAMP1 ADC的方法

【0227】 本揭露抗醣化-LAMP1 ADC可以使用已知的化學來進行合成。所挑選的化學尤其取決於細胞毒性劑及/或細胞抑制劑、連接子和用於將連接子附接至抗體的基團的特性。通常，根據式(I)的ADC可以根據以下方案製備：

$$D\text{-}L\text{-}R^{x}+Ab\text{-}R^{y}\rightarrow[D\text{-}L\text{-}XY]_{n}\text{-}Ab\ (I)$$

【0228】 其中D、L、Ab、XY和n如前所定義，且R^{x}和R^{y}表示能夠彼此形成共價鍵聯的互補基團，如上所述。

【0229】 基團R^{x}和R^{y}的特性將取決於用於將合成組元$DL\text{-}R^{x}$連接到抗體的化學。大體上，所使用的化學不應改變抗體的完整性，例如其結合其目標的能力。較佳地，結合抗體的結合性質將與未結合抗體的結合性質非常相似。用於將分子與生物分子(諸如抗體)結合的多種化學和交叉技術在本技藝中是已知的，特別是與抗體結合的技術是周知的。參見，例如Amon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985；Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery," in: Controlled Drug Delivery, Robinson *et al.* Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987；Thorpe, "Antibody

Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.*, Eds., 1985；"Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.*, Eds., Academic Press, 1985；Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58；PCT公開案WO 89/12624。這些化學中的任何一者都可用於將合成組元連接至抗體。

【0230】 用於將合成組元連接至可接近離胺酸殘基的許多官能基R^x和化學是已知的，且包括例如但不限於NHS-酯和異硫氰酸酯。

【0231】 可用於將合成組元連接至半胱胺酸殘基的可接近游離巰基的許多官能基R^x和化學是已知的，且包括例如但不限於鹵代乙醯基和馬來醯亞胺。

【0232】 然而，結合化學並不限於可用的側鏈基團。透過將適當的小分子連接到胺上，可以將諸如胺的側鏈轉化為其他可用的基團(諸如羥基)。藉由將多功能小分子結合至抗體的可接近胺基酸殘基的側鏈，這個策略可用來增加抗體上可用連接位點的數量。適合於將合成組元共價連接至這些「經轉化」官能基的官能基R^x則納入合成組元中。

【0233】 還可以對抗體進行工程改造以納入用於結合的胺基酸殘基。Axup *et al.*, 2012, Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16106描述了一種工程改造抗體以納入非遺傳編碼的胺基酸殘基的方法，該胺基酸殘基可用於在ADC的情況下結合藥物，作為可用於將合成組元連接至非編碼胺基酸的化學和官能基。

【0234】 通常，合成組元被連接到抗體胺基酸殘基的側鏈，包括例如可接近的離胺酸殘基的一級胺基或可接近的半胱胺酸殘基的巰基。可以藉由還原鏈間二硫鍵獲得游離巰基。

【0235】 關於其中R^y是巰基的鍵聯(例如，當R^x是馬來醯亞胺時)，抗體通常首先完全或部分還原以破壞半胱胺酸殘基之間的鏈間二硫橋。

【0236】 不參與二硫橋的半胱胺酸殘基可以透過使一或多個密碼子突變而被工程改造到抗體內。還原這些未配對的半胱胺酸會產生適於結合的巰基。用於併入經工程改造之半胱胺酸的偏好位置包括但不限於人類IgG_1重鏈上的位置S112C、S113C、A114C、S115C、A176C、5180C、S252C、V286C、V292C、S357C、A359C、S398C、S428C (Kabat編號)以及人類Igκ輕鏈上的位置V110C、S114C、S121C、S127C、S168C、V205C (Kabat編號) (參見，例如美國專利第7,521,541號、美國專利第7,855,275號與美國專利第8,455,622號)。

【0237】 如習於技藝者將能理解的，被連接至抗體分子的細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的數量可能有所不同，使得ADC集合(collection)在本質上可能是異質的，其中一些抗體含有一個連接藥劑，一些含有兩個，一些含有三個等(而有些則無)。異質性程度尤其取決於用於連接細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的化學。例如，當抗體被還原以產生用於附接的巰基時，通常產生每分子具有零、2、4、6或8個連接藥劑的抗體的異質混合物。此外，因為限制附接化合物的莫耳比，通常產生每分子具有零、1、2、3、4、5、6、7或8個連接藥劑的抗體。因此，應當理解，根據上下文，所述DAR可能是抗體集合的平均值。例如，「DAR4」可以指沒有經過純化以分離特定DAR峰的ADC製劑，並且可以包含ADC分子的異質混合物，每個抗體具有不同數量的細胞抑制劑及/或細胞毒性劑(例如，0、2、4、6、8個藥劑/抗體)附接，但平均藥物與抗體的比率為4。類似地，在一些具體例中，「DAR2」是指異質ADC製劑，其中平均藥物與抗體比率為2。

【0238】 當需要富集的製劑時，具有明確數量的連接細胞毒性劑及/或細胞抑制劑的抗體可以經由純化異質混合物來獲得，例如經由管柱層析(例如疏水性交互作用層析)。

【0239】 如技藝中已知的，可以藉由多種方法來評估純度。作為一個特定實例，可以經由HPLC或其他層析來分析ADC製劑，並藉由分析所得峰曲線下的面積來評估純度。

5.3 嵌合抗原受體

【0240】 本揭露提供了包含本文所述抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的嵌合抗原受體(CAR)。在一些具體例中，CAR包含一或多個如本文所述之scFv (例如，一個或兩個)。例如，CAR可包含兩個藉由連接子序列(例如，具有4-15個胺基酸)共價連接的scFv。例示性連接子包括GGGGS (SEQ ID NO：159)和$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO：160)。

【0241】 本揭露的CAR通常包含被可操作地連接至跨膜結構域的細胞外結構域，該跨膜結構域復又可操作地連接至用於訊息的細胞內結構域。CAR還可在細胞外結構域的N端處包含訊息肽(例如，人類CD8訊息肽)。在一些具體例中，本揭露的CAR包含人類CD8訊息肽，該人類CD8訊息肽包含胺基酸序列MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO：161)。

【0242】 本揭露CAR的細胞外結構域包含抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的序列(例如，如第5.1節或編號具體例558至591中所述)。

【0243】 例示性跨膜結構域序列和細胞內結構域序列分別描述於第5.3.1和5.3.2節中。

【0244】 本文所述之數種融合蛋白(例如編號具體例558至591)是CAR，而CAR相關的揭示內容適用於此類融合蛋白。本文所述之其他融合蛋白(例如，

編號具體例602至695中)是嵌合T細胞受體(TCR)，而嵌合TCR相關的揭示內容適用於此類融合蛋白。

5.3.1. 跨膜結構域

【0245】 關於跨膜結構域，CAR可被設計成包含可操作地連接(例如，融合)至CAR的細胞外結構域的跨膜結構域。

【0246】 跨膜結構域可能是衍生自天然來源或合成來源。在來源是天然的情況下，該結構域可能是衍生自任何膜結合型或跨膜蛋白。在本揭露中特別使用的跨膜區可能是衍生自(即，至少包含跨膜區) T細胞受體的α、β或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154。在一些情況下，也可以採用各種人類鉸鏈，包括人類Ig (免疫球蛋白)鉸鏈。

【0247】 在一個具體例中，跨膜結構域是合成的(即，非天然存在的)。合成跨膜結構域的實例是主要包含疏水性殘基(諸如白胺酸和纈胺酸)的肽。較佳地，苯丙胺酸、色胺酸和纈胺酸的三聯體(triplet)將出現在合成跨膜結構域的每一端處。視情況，長度較佳為2至10個胺基酸之間的短寡或多肽連接子可在CAR的跨膜結構域和細胞質訊息結構域之間形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙聯體提供了特別合適的連接子。

【0248】 在一個具體例中，本揭露CAR中的跨膜結構域是CD8跨膜結構域。在一個具體例中，CD8跨膜結構域包含胺基酸序列YLHLGALGRDLWGPSPVTGYHPLL (SEQ ID NO：162)。

【0249】 在一個具體例中，本揭露CAR中的跨膜結構域是CD28跨膜結構域。在一個具體例中，CD28跨膜結構域包含胺基酸序列FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO：163)。

【0250】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由CD8a鉸鏈結構域連接至細胞外結構域。在一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (SEQ ID NO：164)。在另一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：165)。在另一個具體例中，CD8a鉸鏈結構域包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：220)。

【0251】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由人類IgG4-短鉸鏈連接至細胞外結構域。在一個具體例中，人類IgG4-短鉸鏈包含胺基酸序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO：166)。

【0252】 在一些情況下，本揭露CAR的跨膜結構域藉由人類IgG4-長鉸鏈連接至細胞外結構域。在一些具體例中，人類IgG4-長鉸鏈包含胺基酸序列ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO：167)。

5.3.2. 細胞內結構域

【0253】 本揭露CAR的細胞內訊息結構域負責活化CAR在其中表現的免疫細胞的正常效應子功能中的至少一種。術語「效應子功能」是指細胞的特化功能。例如，T細胞的效應子功能可能是細胞溶解活性或輔助活性，包括細胞介素的分泌。因此，術語「細胞內訊息結構域」是指轉導效應子功能訊息並指導細胞執行特化功能的蛋白質部分。雖然通常可以採用整個細胞內訊息結構

域，但在許多情況下不需要使用整條鏈。就使用細胞內訊息結構域的截短部分而言，這樣的截短部分可用於代替完整鏈，只要它會轉導效應子功能訊息即可。因此，術語細胞內訊息結構域意味著包括足以轉導效應子功能訊息的細胞內訊息結構域的任何截短部分。

【0254】 用於本揭露CAR的細胞內訊息結構域的較佳實例包括T細胞受體(TCR)和協同作用以在抗原受體接合後啟動訊息的共受體的細胞質序列，以及這些序列和任何具有相同功能能力的合成序列的任何衍生物或變體。

【0255】 僅透過TCR產生的訊息可能不足以完全活化T細胞，還需要二級或共刺激訊息。因此，可以說T細胞活化受到兩類不同的細胞質訊息序列所媒介：那些透過TCR (一級細胞質訊息序列)啟動抗原依賴性一級活化者，以及那些以抗原非依賴性方式發揮作用而提供二級或共刺激訊息(二級細胞質訊息序列)者。

【0256】 一級細胞質訊息序列以刺激方式或抑制方式調節TCR複合物的一級活化。以刺激方式發揮作用的一級細胞質訊息序列可能含有訊息模體，稱為基於免疫受體酪胺酸的活化模體或ITAM。

【0257】 在本揭露CAR中特別使用的含有一級細胞質訊息序列的ITAM的實例包括那些衍生自TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d者。尤其偏好本揭露CAR中的細胞質訊息分子包含來自CD3-ζ的細胞質訊息序列。

【0258】 在一個較佳具體例中，CAR的細胞質結構域被設計成包括一個ITAM，含有它本身或與任何其他用於本揭露CAR所需的細胞質結構域組合的一級細胞質訊息序列結構域(例如CD3-ζ的結構域)。例如，CAR的細胞質結構域可以包括CD3ζ鏈部分和共刺激訊息區。

【0259】 共刺激訊息區是指包含共刺激分子的細胞內結構域的一部分CAR。共刺激分子是淋巴細胞對抗原有效反應所需抗原受體或其配體以外的細胞表面分子。此類分子的實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3，以及與CD83、DAP10、GITR和類似者特異地結合的配體。

【0260】 本揭露CAR的細胞質訊息部分內的細胞質訊息序列可能按隨機或指定的順序彼此連接。視情況，長度較佳為2至10個胺基酸之間的短寡肽或多肽連接子可能形成鍵聯。甘胺酸-絲胺酸雙聯體提供了特別合適的連接子。

【0261】 在一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和CD28的訊息結構域。在一些具體例中，CD3-ζ的訊息結構域包含胺基酸序列RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO：168)。在一些具體例中，CD28的訊息結構域包含胺基酸序列RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO：169)。

【0262】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和4-1BB的訊息結構域。

【0263】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域和CD2的訊息結構域。在一些具體例中，CD2的訊息結構域包含胺基酸序列TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN (SEQ ID NO：170)。

【0264】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域、CD28的訊息結構域和CD2的訊息結構域。

【0265】 在另一個具體例中，細胞質結構域包含CD3-ζ的訊息結構域、4-1BB的訊息結構域和CD2的訊息結構域。

【0266】 在細胞質結構域中納入CD2訊息結構域允許調節CAR T細胞細胞介素產生(參見美國專利第9,783,591號，其內容以全文引用的方式併入本文)。如美國專利第9,783,591號中所揭示，在CAR細胞質結構域中納入CD2訊息結構域可在正向與負向上明顯改變CAR T細胞細胞介素產生，其效果取決於細胞質結構域的共刺激訊息區中其他共刺激分子的存在和特性。例如，在一些具體例中，在細胞質結構域的共刺激訊息區中納入CD2訊息結構域和CD28訊息結構域會導致相對於表現具有CD28而不是CD2的CAR的T細胞釋放明顯更少的IL2。釋放較少IL2的CAR T細胞可導致免疫抑制性Treg細胞增生減少。在一些具體例中，在細胞質結構域的共刺激訊息區中納入CD2訊息結構域明顯降低了CAR T細胞中的鈣流入。這已被證明可以減少活化誘導的CAR T細胞死亡。

5.4 嵌合T細胞受體

【0267】 本揭露提供了包含本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的嵌合T細胞受體(TCR)。嵌合TCR提供一種特異地結合至抗醣化-LAMP1，並且能夠招募至少一種TCR相關訊息分子(例如，CD3γε、CD3δε和ζζ)的抗醣化-LAMP1特異性抗體和TCR嵌合體。在一些具體例中，嵌合TCR包含一或多個能夠結合醣化-LAMP1的抗原結合片段。抗原結合片段的實例包括例如但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、單鏈Fv片段(scFV)和單結構域片段。在一些具體例中，嵌合T細胞受體的抗原結合片段包含如本文所述之至少一個抗醣化-LAMP1可變重鏈和至少一個抗醣化-LAMP1可變輕鏈。

【0268】 TCR以αβ異二聚體或γδ異二聚體的形式出現，其中T細胞在細胞表面表現形成TCR的αβ形式或γδ形式。這四條鏈(α、β、γ、δ)各自具有特徵性的細胞外結構，由高度多態的「免疫球蛋白可變區」樣N端結構域和「免疫球蛋白恆定區」樣第二結構域組成。這些結構域中的每一者都具有特徵性的結構域內二硫橋。恆定區靠近細胞膜，其後是連接肽、跨膜區和短細胞質尾。異二聚體TCR的2條鏈之間的共價鍵聯是由位於橋連細胞外恆定結構域和跨膜區的短連接肽序列內的半胱胺酸形成，其與對應位置處的成對TCR鏈半胱胺酸殘基形成二硫鍵(Lefranc and Lefranc, “The T Cell Receptor FactsBook,” Academic Press, 2001)。

【0269】 嵌合TCR的幾個實例是技藝中已知的。參見，例如Kuwana *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 149(3):960-968；Gross *et al.*, 1989, Proc Natl Acad Sci USA. 86:10024-10028；Gross & Eshhar, 1992, FASEB J. 6(15):3370-3378；Liu *et al.*, 2021, Sci Transl Med, 13:eabb5191、WO 2016/187349、WO 2017/070608、WO 2020/029774以及美國專利第7,741,465號，其各自的內容以全文引用的方式併入本文。

【0270】 嵌合TCR通常包含有包含第一TCR結構域的第一多肽鏈、包含第二TCR結構域的第二多肽鏈，以及如本文所述之抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在一些具體例中，嵌合TCR包含單個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在其他具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。在某些具體例中，嵌合TCR包含兩個抗醣化-LAMP1抗原結合片段。

【0271】 在一些具體例中，抗醣化-LAMP1抗原結合片段是本文所述之scFv。在嵌合TCR包括單個抗醣化-LAMP1抗原結合片段的具體例中，單個抗醣化-LAMP1 scFv可被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈中。在嵌合TCR包括例如兩個抗醣化-LAMP1抗原結合片段的具體例中，兩個抗醣化-

LAMP1 scFV可被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈中，或者第一scFv可被納入第一多肽鏈中，而第二scFv可被納入第二多肽鏈中。在兩個scFv被納入嵌合TCR的第一多肽鏈或第二多肽鏈之一者中的具體例中，兩個scFv可以經由肽連接子連接。在一些具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個具有相同胺基酸序列的抗醣化-LAMP1 scFv。在其他具體例中，嵌合TCR包含兩個或更多個具有不同胺基酸序列的抗醣化-LAMP1 scFv。

【0272】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1抗原結合片段是Fv片段。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)被納入締合形成嵌合TCR的兩條多肽鏈之一者中。本文所述之抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)可被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH的多肽鏈中。當第一和第二多肽鏈二聚化時，抗醣化-LAMP1 VH和VL聚集在一起形成抗醣化-LAMP1 Fv片段。在一些具體例中，VH被納入第一多肽鏈中而VL被納入第二多肽鏈中。在其他具體例中，VH被納入第二多肽鏈中而VL被納入第一多肽鏈中。

【0273】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1抗原片段是Fab-結構域，其包含VH、VL、CH1和CL結構域。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和CH1結構域被納入第一或第二多肽鏈中。在一些具體例中，本文所述之抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)和CL結構域被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH和CH1的第一或第二多肽鏈中。在其他具體例中，抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和CL結構域被納入第一或第二多肽鏈中。在一些具體例中，抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)和CH1結構域被納入不包括抗醣化-LAMP1 VH和CL的多肽鏈中。當第一和第二條多肽鏈二聚化時，抗醣化LAMP1 VH和VL以及CH1和CL聚集在一起形成抗醣化LAMP1 Fab結構域。在一些具體例中，VH和CH1或CL被納入第一多肽鏈中，而VL和CL或CH1被納入第二多肽鏈中。在其他具

體例中，VH和CH1或CL被納入第二多肽鏈中，而VL和CH1或CL被納入第一多肽鏈中。

【0274】 在其他具體例中，抗醣化-LAMP1 VH和CH1或CL被納入第二多肽鏈的第一多肽鏈中，且嵌合TCR進一步包含有包含VL和CL結構域或CH1結構域的第三多肽。第三多肽能夠與第一或第二多肽鏈的VH和CH1或CL締合，從而形成Fab結構域。在一些具體例中，第一和第二多肽鏈都包括VH和CH1結構域或CL結構域。在第一和第二多肽鏈均包括VH和CH1或CL的情況下，包含VL和CL或CH1的第三多肽與第一多肽鏈締合形成第一Fab結構域，而包含VL和CL或CH1的第四多肽與第二多肽鏈締合形成第二Fab結構域。

【0275】 第一和第二TCR結構域分別被納入第一和第二多肽鏈中，其中第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域，而第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。在一些具體例中，第一TCR次單位是TCR α鏈而第二TCR次單位是TCR β鏈。在其他具體例中，第一TCR次單位是TCR β鏈而第二TCR次單位是TCR α鏈。在一些具體例中，第一TCR次單位是TCR γ鏈而第二TCR次單位是TCR δ鏈。在其他具體例中，第一TCR次單位是TCR δ鏈而第二TCR次單位是TCR γ鏈。來自TCR次單位的TCR跨膜結構域可以是天然TCR跨膜結構域、其天然或經工程改造的變體、或天然或變體TCR跨膜結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR跨膜結構域各自包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的TCR跨膜結構域的胺基酸序列，該份文獻以全文引用的方式併入。在其他具體例中，第一及/或第二TCR跨膜結構域各自包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：1-4的胺基酸序列。

【0276】 在一些具體例中，除了第一和第二TCR跨膜結構域以外，第一和第二TCR結構域還分別包括第一和第二連接肽。第一和第二連接肽分別位於

第一和第二TCR跨膜結構域的N端。在一些具體例中，第一連接肽包含第一TCR次單位的連接肽的全部或一部分及/或第二連接肽包含第二TCR次單位的連接肽的全部或一部分。在一些具體例中，第一跨膜結構域和第一連接肽衍生自不同的TCR次單位及/或第二跨膜結構域和第二連接肽衍生自不同的TCR次單位。來自TCR次單位的連接肽可以是天然TCR連接肽、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR連接肽的片段。在一些具體例中，第一及/或第二連接肽各自包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的連接肽的胺基酸序列。在其他具體例中，第一及/或第二連接肽分別包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：5-12的胺基酸序列。

【0277】 在一些具體例中，第一和第二TCR結構域分別包含第一和第二TCR恆定結構域。第一和第二TCR恆定結構域分別位於第一和第二TCR跨膜結構域的C端。如果第一及/或第二TCR結構域包括TCR連接肽，則TCR恆定結構域可以位於TCR連接肽的C端。在一些具體例中，第一TCR恆定結構域包含第一TCR次單位的恆定結構域的全部或一部分，及/或第二TCR恆定結構域包含第二TCR次單位的恆定結構域的全部或一部分。例如，在一些具體例中，第一及/或第二TCR恆定結構域衍生自TCR a和β次單位恆定結構域，或TCR γ和δ次單位恆定結構域。來自TCR次單位的TCR恆定結構域可以是天然TCR細胞內恆定結構域、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR恆定結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR恆定結構域分別包含SEQ ID NO：172、174、176、178、180或182的胺基酸序列，或其野生型等效物。

【0278】 在一些具體例中，第一和第二TCR結構域分別包含第一和第二TCR細胞內結構域。第一和第二TCR細胞內結構域分別位於第一和第二TCR跨膜結構域的C端。在一些具體例中，第一TCR細胞內結構域包含第一TCR次單位的細胞內結構域的全部或一部分及/或第二TCR細胞內結構域包含第二TCR次

單位的細胞內結構域的全部或一部分。來自TCR次單位的TCR細胞內結構域可以是天然TCR細胞內結構域、其天然或經工程改造的變體，或天然或變體TCR細胞內結構域的片段。在一些具體例中，第一及/或第二TCR細胞內結構域分別包含有包含在WO 2017/070608的SEQ ID NO：77-80中之一者的TCR細胞內結構域的胺基酸序列。在其他具體例中，第一及/或第二TCR細胞內結構域分別包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：13-14的胺基酸序列。

【0279】 在一些具體例中，嵌合TCR的第一多肽鏈還在第一TCR跨膜結構域的C端包含第一附加細胞內結構域及/或嵌合TCR的第二多肽鏈進一步在第二跨膜結構域的C端包含第二附加細胞內結構域。在一些具體例中，第一及/或第二附加細胞內結構域包含TCR共刺激結構域。在一些具體例中，TCR共刺激結構域包含WO 2017/070608的SEQ ID NO：70或71的全部或部分胺基酸序列。

【0280】 在一些具體例中，第一TCR結構域是第一TCR次單位的片段及/或第二TCR次單位是第二TCR次單位的片段。

【0281】 形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈是相連的。在一些具體例中，形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈藉由二硫鍵連接。在一些具體例中，形成嵌合TCR的第一和第二多肽鏈藉由第一連接肽中的殘基和第二連接肽中的殘基之間的二硫鍵連接。

【0282】 在一些具體例中，第一和第二多肽鏈是連接的或以其他方式締合。在一些具體例中，締合的第一和第二多肽鏈能夠招募至少一個TCR相關訊息模組(諸如例如CD3δε、CD3γε和ζζ)。在某些具體例中，締合的第一和第二多肽鏈能夠招募CD3δε、CD3γε和ζζ中的各者，形成TCR-CD3複合物。

【0283】 在一些具體例中，第一多肽鏈在被納入第一多肽鏈中的第一TCR結構域與scFv、Fv或Fab片段的抗醣化-LAMP1 VH或VL之間包含第一連接子。在一些具體例中，第二多肽鏈在被納入第二多肽鏈中的第二TCR結構域與

scFv、Fv或Fab片段的抗醣化-LAMP1 VH或VL之間包含第二連接子。在一些具體例中，第一肽連接子及/或第二肽連接子包含約5至約70個之間的胺基酸。在一些具體例中，第一及/或第二連接子包含免疫球蛋白的恆定結構域或其片段或T細胞受體次單位。在一些具體例中，第一及/或第二連接子包含免疫球蛋白恆定結構域或其片段。例如，在上述包含CH1或CL結構域的那些具體例中，CH1或CL結構域作為TCR結構域和抗醣化-LAMP1結合片段或其子部分(例如，VH或VL)之間的連接子來發揮作用。除了CH1或CL之外，免疫球蛋白恆定結構域還可以是CH2、CH3或CH4結構域或其片段。免疫球蛋白恆定結構域可衍生自IgG (例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA (例如，IgA1或IgA2)、IgD、IgM或IgE重鏈。在一些具體例中，恆定結構域可衍生自人類(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA (例如，IgA1或IgA2)、IgD、IgM或IgE重鏈。在其他具體例中，上述TCR恆定結構域或其片段用作TCR結構域和抗醣化-LAMP1結合片段或其子部分(例如，VH或VL)之間的連接子來發揮作用。在一些具體例中，第一和第二連接子能夠彼此結合。

【0284】 在一些具體例中，第一和第二多肽鏈至少暫時地藉由可切割的肽連接子連接。在一些具體例中，可切割肽連接子是弗林蛋白酶-p2A可切割肽。可切割的肽連接子可以促進兩條多肽鏈的表現。可切割肽連接子可以被配置為在蛋白質轉譯期間及/或之後不久將第一多肽鏈與第二多肽鏈暫時締合。

【0285】 在一些具體例中，嵌合TCR是合成的T細胞受體和抗原受體(STAR)，如Liu et al., 2021, Sci Transl Med和WO 2020/029774中所述，其各自的內容以其全文引用的方式併入本文。

【0286】 在一些態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRα鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；

以及包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRβ恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 1)。

【0287】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRβ鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRα恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 2)。

【0288】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRα鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRβ恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 3)。

【0289】 在其他態樣中，STAR從N端到C端包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈和TCRβ鏈恆定區結構域；可切割肽連接子；以及包含抗醣化-LAMP1可變重鏈和TCRα恆定區結構域的第二多肽鏈(構形STAR 4)。

【0290】 在某些具體例中，構形STAR 1至STAR 4中任一者的TCRα鏈恆定區結構域和TCRβ鏈恆定區結構域可以分別被TCRγ和TCRδ恆定區結構域置換。

【0291】 本揭露嵌合TCR可以與T細胞中內源性表現的TCR相關訊息分子(例如CD3γε、CD3δε和ζζ)形成複合物。這些複合物提供受到其目標結合抗醣化-LAMP1重鏈和輕鏈可變鏈所控制的TCR訊息。

【0292】 本揭露嵌合TCR進一步描述於編號具體例602至695中。

5.4.1. TCR恆定結構域

【0293】 關於TCR恆定結構域，嵌合TCR可被設計成包含衍生自例如人類周邊血液T細胞的恆定區。表5中提供了用於根據本揭露嵌合TCR中的TCR恆定區的核苷酸與對應胺基酸序列。

表 5
TCR 恆定區的核苷酸及胺基酸序列

說明	序列	SEQ ID NO:
TCRα 恆定區-核酸(人類)	gatatccagaaccctgaccctgctgtctatcaactccgggactctaaatccagtgacaagtctgtctgcctattcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtcacaaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaatgtgtgctagacatgaggtctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctgactttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttccccagcccagaaagttcctgtgatgtcaagctggtcgagaaaagctttgaaacagatacgaacctaaactttcaaaacctgtcagtgattgggttccgaatcctcctcctgaaagtggccgggtttaatctgctcatgacgctgcggctgtggtccagc	171
TCRα 恆定區-胺基酸(人類)	XIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS X=Asp、Asn、His、Tyr	172
TCRα 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	Aatatccagaacccagaacctgctgtgtaccagttaaaagatcctcggtctcaggacagcaccctctgcctgttcaccgactttgactcccaaatcaatgtgccgaaaaccatggaatctggaacgttcatcactgacaaaactgtgctggacatgaaagctatggattccaagagcaatggggccattgcctggagcaaccagacaagcttcacctgccaagatatcttcaaagagaccaacgccacctaccccagttcagacgttccctgtgatgccacgttgactgagaaaagctttgaaacagatatgaacctaaactttcaaaacctgtcagttatgggactccgaatcctcctgctgaaagtagccggatttaacctgctcatgacgctgaggctgtggtccagttga	173
TCRα 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	XIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS X 在 1，x=Asp、Asn、His、Tyr	174
TCRβ 恆定區-核酸(人類)	gaggacctgaaaaacgtgttcccacccgaagtggccgtcttcgaaccatcagaagcagagatctcccacacccaaaaggccacactggtgtgcctggccacaggcttcttccccgaccacgtggagctgagctggtgggtgaatgggaaggaggtgcacagtggggtctgcacagacccgcagcccctcaaggagcagcccgccctcaatgactccagatactgcctgagcagccgcctgagggtctcggccaccttctggcagaaccccgcaaccacttccgctgtcaagtccagttctacgggctctcggagaatgacgagtggacccaggatagggccaaacccgtcacccagatcgtcagcgccgaggcctggggtagagcagactgtggctttacctcggtgtcctaccagcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaggccaccctgtatgctgtgctggtcagcgcccttgtgttgatggccatggtcaagagaaaggatttc	175
TCRβ 恆定區-胺基酸(人類)	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKD	176
TCRβ 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	gaggatctgagaaatgtgactccacccaaggtctccttgtttgagccatcaaaagcagagattgcaaacaaacaaaaggctaccctcgtgtgcttggccaggggcttcttccctgaccacgtggagctgagctggtgggtgaatggcaaggaggtccacagtggggtcagcacggaccctcaggcctacaaggagagcaattatagctactgcctgagcagccgcctgagggtctctgctaccttctggcacaatcctcgcaaccacttccgctgccaagtgcagttccatgggctttcagaggaggacaagtggccagagggctcacccaaacctgtcacacagaacatcagtgcagaggcctggggccgagcagactgtgggattacctcagcatcctatca	177

表 5 TCR 恆定區的核苷酸及胺基酸序列		
說明	**序列**	**SEQ ID NO:**
	acaaggggtcttgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaagccaccctgt atgctgtgcttgtcagtacactggtggtgatggctatggtcaaaagaaagaattca	
TCRβ 恆定區-胺基酸(鼠類)；半胱胺酸突變體	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSS RLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPK PVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	178
TCRγ 恆定區-胺基酸(人類)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFP DVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLT VPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITM DPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS	179
TCRγ 恆定區-胺基酸(鼠類)	XKRLDADISPKPTIFLPSVAETNLHKTGTYLCLLEKFFP DVIRVYWKEKDGNTILDSQEGDTLKTNDTYMKFSWL TVPERAMGKEHRCIVKHENNKGGADQEIFFPSIKKVA VSTKPTTCWQDKNDVLQLQFTITSAYYTYLLLLLKSVI YLAIISFSLLRRTSVCGNEKKS X = 任何天然胺基酸	180
TCRδ 恆定區-胺基酸(人類)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSK KITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHD NKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKP KAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAK LFFL	181
TCRδ 恆定區-胺基酸(鼠類)	XSQPPAKPSVFIMKNGTNVACLVKDFYPKEVTISLRSS KKIVEFDPAIVISPSGKYSAVKLGQYGDSNSVTCSVQH NSETVHSTDFEPYANSFNNEKLPEPENDTQISEPCYGPR VTVHTEKVNMMSLTVLGLRLLFAKTIAINFLLTVKLFF X =任何天然胺基酸	182

【0294】 在某些具體例中，可以修飾嵌合TCR的TCR恆定結構域以在嵌合TCR的兩個TCR恆定結構域之間提供額外的鍵。在一些具體例中，對應於野生型人類TCRα恆定結構域的位置48的殘基被突變成半胱胺酸，而對應於野生型人類TCRβ恆定結構域的位置57的殘基被突變成半胱胺酸，如表5中所示。這使得在TCRα和TCRβ恆定結構域之間形成二硫鍵聯，導致嵌合TCR的第一和第二多肽鏈之間形成二硫鍵。在一些具體例中，對應於野生型人類TCRα恆定結構域的位置85的殘基被突變成丙胺酸，而對應於野生型人類TCRβ恆定結構域的位置88的殘基被突變成甘胺酸，如表5中所示。這同樣導致在TCRα和TCRβ恆定區之間形成二硫鍵聯。

5.4.2. 可切割連接子

【0295】 在一些具體例中，本揭露嵌合TCR的兩條多肽鏈經由可切割肽連接子連接。在一些具體例中，嵌合TCR的兩條多肽鏈經由弗林蛋白酶-P2A肽連接子連接，其在兩條多肽鏈之間提供蛋白酶切割位點。兩條多肽鏈因此可以被轉錄和轉譯成融合蛋白，隨後被蛋白酶切割成不同的蛋白質次單位。在一些具體例中，所得到的兩個蛋白質次單位是透過二硫鍵共價結合，隨後與T細胞的內源性CD3次單位形成複合物。

【0296】 在一些具體例中，弗林蛋白酶-P2A肽連接子包含序列RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：183)。

【0297】 在一些具體例中，弗林蛋白酶-P2A肽連接子包含序列ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：184)。

5.5 神經胺糖酸苷酶

【0298】 在細胞表面醣蛋白或醣脂上，唾液酸是聚醣的末端糖，已顯示在腫瘤轉形和惡性腫瘤進展期間異常表現。由於唾液酸轉移酶/唾液酸酶的異常表現，在腫瘤組織中經常發生高唾液酸化。這可能導致癌症進展加速。唾液酸化促進免疫逃逸、增強腫瘤增生和轉移、幫助腫瘤血管生成，並有助於抵抗細胞凋亡和癌症治療。

【0299】 表現本揭露CAR的宿主細胞(例如T細胞、NK細胞)可以被工程改造成與CAR一起共表現細胞表面或分泌型神經胺糖酸苷酶(唾液酸酶)。經由異源跨膜而被錨定在細胞表面的細胞表面神經胺糖酸苷酶賦予宿主細胞醣編輯活性(glycoediting activity)。這增強了CAR-T細胞和免疫細胞(諸如先天NK細胞和單核球)的細胞毒性作用與抗腫瘤功效。共表現CAR和經工程改造之神經胺糖酸苷酶的宿主細胞描述於PCT公開案第WO2020/236964號中，其以全文引用的方式併入本文。

【0300】 神經胺糖酸苷酶可以與本文所述之CAR一起在宿主細胞中共表現。在特定具體例中描述了共表現神經胺糖酸苷酶和CAR的例示性宿主細胞。

【0301】 神經胺糖酸苷酶可以作為本文所述之融合蛋白的一個結構域而被納入。

【0302】 在某些具體例中，神經胺糖酸苷酶是EC 3.2.1.18或EC 3.2.1.129。

【0303】 在一些具體例中，神經胺糖酸苷酶是衍生自綠色小單孢菌(*Micromonospora viridifaciens*)。

【0304】 在一些態樣中，神經胺糖酸苷酶包含與以下序列具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的胺基酸序列：

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)。

【0305】 神經胺糖酸苷酶可以保留在經工程改造以表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞表面，或者可以由經工程改造以表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞分泌。被工程改造成表現神經胺糖酸苷酶的宿主細胞可以包括例如編碼神經胺糖酸苷酶的載體。

5.6 MicAbody

【0306】 本揭露提供了包含本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗原結合片段的MicAbody。MicAbody是包含抗體或抗原結合片段和經工程改造MHC第I類鏈相關(MIC)蛋白結構域的融合蛋白。MIC蛋白是NK細胞表面表現的人類NKG2D受體的天然配體，而MIC蛋白的α1-α2結構域為NKG2D受體提供了結合位點。透過將經工程改造的MIC蛋白結構域(例如經工程改造的α1-α2結構域)融合至靶向癌症的抗體或抗原結合片段，表現能夠結合經工程改造之MIC蛋白結構域的經工程改造NKG2D受體的T細胞被靶向到癌細胞。可以納入本揭露MicAbody中的經工程改造MIC蛋白結構域，以及能夠結合經工程改造MIC蛋白結構域的NKG2D受體、CAR和CAR T細胞(包含NKG2D受體)描述於美國公開案第2011/0183893號、第US2011/0311561號、第US 2015/0165065號和第US 2016/0304578號以及PCT公開案第WO 2016/090278號、第WO 2017/024131號、第WO 2017/222556號和第WO 2019/191243號，其內容以全文引用的方式併入本文。

【0307】 在一些具體例中，本揭露MicAbody包含與NKG2D配體的α1-α2結構域(例如，MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6或OMCP)至少80%相同或同源的α1-α2結構域。MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6和OMCP的例示性胺基酸序列分別如WO 2019/191243的SEQ ID NO：1-9所示，其序列以引用的方式併入本文。在其他具體例中，α1-α2結構域與NKG2D配體的天然(native)或天然(natural) α1-α2結構域為85%相同。在又其他具體例中，α1-α2結構域與天然NKG2D配體蛋白的天然或天然α1-α2結構域為90%相同並結合非天然NKG2D。

【0308】 在一些具體例中，本揭露的MicAbody包含與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-α2結構域至少80%相同或同源並結合NKG2D的α1-α2結構域。在一些具體例中，α1-α2結構域與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-

α2結構域為85%相同並結合NKG2D。在其他具體例中，α1-α2結構域與人類MICA或MICB蛋白的天然或天然α1-α2平台結構域為90%、95%、96%、97%、98%或99%相同並結合NKG2D。

【0309】 在一些具體例中，可以在NKG2D配體的α1-α2結構域中做出特定突變而創造出結合非天然NKG2D受體的非天然α1-α2結構域，其本身被工程改造成對天然NKG2D配體具有降低的親和力。例如，這可以透過例如遺傳工程來完成。經這樣修飾的非天然NKG2D受體可用於在免疫系統的NK細胞或T細胞表面上創造基於NKG2D的CAR，其可偏好結合至非天然α1-α2結構域組成的分子並受其活化。與傳統的CAR-T細胞和CAR-NK細胞相比，這些非天然NKG2D受體及其同源的非天然NKG2D配體的配對可以為治療癌症和病毒感染提供重要的安全性、有效性和製造優勢。具有基於NKG2D的CAR的CAR-T細胞和CAR-NK細胞的活化可以透過投與MicAbody來加以控制。如果發生不良事件，可以修改MicAbody的投藥方案，而不必部署誘導自殺機制來破壞輸注的CAR細胞。

【0310】 可以藉由將抗體或抗原結合片段經由連接子(例如APTSSSGGGGS (SEQ ID NO：185)、GGGS (SEQ ID NO：186)，或GGGGS (SEQ ID NO：159))附接至經工程改造的α1-α2結構域來生成MicAbody。例如，α1-α2結構域可以融合到IgG重鏈或輕鏈的C端，例如如WO 2019/191243中所述。

【0311】 在一些具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVLGNKTWDRETRDLTGWGTTLLMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDN

STRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMET DIGYRLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (SEQ ID NO：187) (MICA25.17)。

【0312】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAE DVLGNKTWDRETRDLTGWGTFLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDN STRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNVRNFLKEDAMET DRSGLLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV (SEQ ID NO：215) (MICA25.18)。

【0313】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TTLYTWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO：188) (ULBP2.S1)。

【0314】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TLMRIWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO：189) (ULBP2.S2)。

【0315】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列

AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLG KKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQ KAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVA TKLYLWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP (SEQ ID NO：190) (ULBP2.S3)。

【0316】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHL EEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCE SEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGL TTDLIRRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (SEQ ID NO：191) (ULBP3.S1)。

【0317】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHL EEQLYATDAWGKQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCE SEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRMKEKWEKDSGL TTYFYLRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP (SEQ ID NO：192) (ULBP3.S2)。

【0318】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA

EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATIL WQTSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：193) (ULBP2.C)。

【0319】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATL LWGWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：194) (ULBP2.R)。

【0320】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATM FWSWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：195) (ULBP2.AA)。

【0321】 在其他具體例中，本揭露MicAbody包含經工程改造的α1-α2結構域，其包含胺基酸序列 EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKK LNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKA EGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVATL MWQWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS (SEQ ID NO：196) (ULBP2.AB)。

【0322】 一個例示性經工程改造的NKG2D受體包含胺基酸序列 NSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQN ASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIE

MQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO：197)，其中位置73處的酪胺酸被另一個胺基酸(例如丙胺酸)置換。

【0323】 一個例示性經工程改造的NKG2D受體包含胺基酸序列FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV (SEQ ID NO：198)，其中位置75與122處的酪胺酸被另一個胺基酸(例如位置75處為丙胺酸而位置122處為苯丙胺酸)置換。

5.7 核酸，重組載體以及宿主細胞

【0324】 本揭露含括編碼抗醣化-LAMP1抗體的免疫球蛋白輕鏈和重鏈基因的核酸分子、包含此類核酸的載體，以及能夠產生本揭露抗醣化-LAMP1抗體的宿主細胞。在某些態樣中，核酸分子編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段，而宿主細胞能夠表現本揭露抗醣化-LAMP1抗體和抗體結合片段(例如，如第5.1節和編號具體例1至526中所述)，以及含有其的融合蛋白(例如，如編號具體例533至557中所述)和嵌合抗原受體(例如，如第5.3節和編號具體例558至591中所述)與嵌合T細胞受體(例如，如第5.4節和編號具體例602至695中所述)。本揭露的例示性載體描述於編號具體例698至700中，而例示性宿主細胞描述於編號具體例701至707中。

【0325】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體可以藉由在宿主細胞中重組表現免疫球蛋白輕鏈和重鏈基因來製備。為了重組表現抗體，宿主細胞經一或多個攜帶編碼抗體的免疫球蛋白輕鏈和重鏈的DNA片段的重組表現載體轉染，使得輕鏈和重鏈在宿主細胞中表現，並且視情況分泌到培養宿主細胞的培養基中，可以從那個培養基中回收抗體。使用標準重組DNA方法獲得抗體重鏈和輕鏈基因，將這些基因併入重組表現載體中，並將載體引入宿主細胞，諸如描述於

Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Greene Publishing Associates, 1989)以及美國專利第4,816,397號中的那些。

【0326】 為了產生編碼這種抗醣化-LAMP1抗體的核酸，首先獲得編碼輕鏈和重鏈可變區的DNA片段。這些DNA可以藉由例如使用聚合酶鏈反應(PCR)來擴增並修飾編碼輕鏈和重鏈可變序列的生殖系DNA或cDNA來獲得。人類重鏈和輕鏈可變區基因的生殖系DNA序列是技藝中已知的(參見，例如「VBASE」人類生殖系序列資料庫；也參見Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242；Tomlinson *et al.*, 1992, J. Mol. Biol. 22T:116-198；以及Cox *et al.*, 1994, Eur. J. Immunol. 24:827-836；其各者的內容以引用的方式併入本文)。

【0327】 一旦獲得編碼抗醣化-LAMP1抗體相關V_H和V_L區段的DNA片段，這些DNA片段可以藉由標準重組DNA技術進一步操作而例如將可變區基因轉化成全長抗體鏈基因、轉化成Fab片段基因或scFv基因。在這些操作中，編碼V_H或V_L的DNA片段可操作地連接到另一個編碼另一種蛋白質的DNA片段，諸如抗體恆定區或撓性連接子。如本文所用，術語「可操作地連接」意欲表示兩個DNA片段連接在一起而使得由兩個DNA片段編碼的胺基酸序列保持在讀框內。

【0328】 藉由將編碼V_H的經分離DNA可操作地連接至另一個編碼重鏈恆定區(CH_1、CH_2、CH_3和視情況選用的CH_4)的DNA分子，可將編碼V_H區的經分離DNA轉換成一個全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因的序列是技藝中已知的(參見，例如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest,

Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)，且含括這些區域的DNA片段可以透過標準PCR擴增獲得。重鏈恆定區可以是IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但在某些具體例中是IgG_1或IgG_4恆定區。關於Fab片段重鏈基因，編碼V_H的DNA可以可操作地連接至僅編碼重鏈CH1恆定區的另一個DNA分子。

【0329】 藉由將V_L的經分離DNA可操作地連接至另一個編碼輕鏈恆定區CL的DNA分子上，可以將編碼V_L區的經分離DNA轉換成一個全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因的序列是技藝中已知的(參見，例如Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)，且含括這些區域的DNA片段可以藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可以是κ或λ恆定區，但在某些具體例中是κ恆定區。

【0330】 為了創造出scFv基因，可以將編碼V_H和V_L的DNA片段可操作地連接到另一個編碼撓性連接子的片段(例如編碼胺基酸序列$(Gly_4\text{~}Ser)_3$)，使得V_H和V_L序列可以表現為連續的單鏈蛋白，其中V_H和V_L區由撓性連接子連接(參見，例如Bird *et al.*, 1988, Science 242:423-426；Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；McCafferty *et al.*, 1990, Nature 348:552-554)。

【0331】 為了表現本揭露抗醣化-LAMP1抗體，將如上所述獲得的編碼部分或全長輕鏈和重鏈的DNA插入表現載體中，使得基因可操作地連接至轉錄和轉譯控制序列。在本文中，術語「可操作地連接」意指抗體基因連接到載體中，使得載體內的轉錄和轉譯控制序列發揮其調節抗體基因轉錄和轉譯的預期功能。挑選能與所使用的表現宿主細胞相容的表現載體和表現控制序列。可以將抗體輕鏈基因和抗體重鏈基因插入不同的載體中，或者更典型地，將兩種基因插入相同的表現載體中。

【0332】 藉由標準方法將抗體基因插入表現載體中(例如，連接抗體基因片段和載體上的互補限制位點，或者如果不存在限制位點，則進行鈍端連接)。在插入抗醣化-LAMP1抗體相關輕鏈或重鏈序列之前，表現載體已經可以攜帶抗體恆定區序列。例如，將抗醣化-LAMP1單株抗體相關的V_H和V_L序列轉換成全長抗體基因的一種方法是將它們分別插入已經編碼重鏈恆定區和輕鏈恆定區的表現載體中，使得V_H區段可操作地連接至載體內的CH區段，而V_L區段可操作地連接至載體內的CL區段。另外或或者，重組表現載體可以編碼促進抗體鏈從宿主細胞分泌的訊息肽。可以將抗體鏈基因選殖到載體中，以使訊息肽與抗體鏈基因的胺基端框內連接。訊息肽可以是免疫球蛋白訊息肽或異源訊息肽(即，來自非免疫球蛋白的訊息肽)。

【0333】 除了抗體鏈基因之外，本揭露重組表現載體攜帶調節序列，其控制抗體鏈基因在宿主細胞中的表現。術語「調節序列」旨在納入控制抗體鏈基因的轉錄或轉譯的啟動子、增強子和其他表現控制元件(例如，多腺苷酸化訊息)。此類調節序列描述於，例如Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif., 1990中。那些習於技藝者將理解表現載體的設計，包括挑選調節序列可能取決於諸如要轉形的宿主細胞的選擇、所需蛋白質的表現程度等因素。用於哺乳動物宿主細胞表現的合適調節序列包括在哺乳動物細胞中指導高量蛋白質表現的病毒元件，諸如衍生自巨細胞病毒(CMV)的啟動子及/或增強子(諸如CMV啟動子/增強子)、猿猴病毒40(SV40) (諸如SV40啟動子/增強子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))和多瘤。有關病毒調節元件及其序列的進一步描述，參見例如Stinski的美國專利第5,168,062號、Bell等人的美國專利第4,510,245號，以及Schaffner等人的美國專利第4,968,615號。

【0334】 除了抗體鏈基因和調節序列之外，本揭露的重組表現載體可以攜帶額外的序列，諸如調節載體在宿主細胞中複製的序列(例如，複製源點)和可篩選標記基因。可篩選標記基因有助於挑出已引入載體的宿主細胞(參見，例如Axel等人的全部美國專利第4,399,216號、第4,634,665號以及第5,179,017號)。例如，通常可篩選標記基因賦予已引入載體的宿主細胞對藥物(諸如G418、潮黴素或甲胺喋呤)的抗性。合適的可篩選標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於具有甲胺喋呤篩選/擴增的$DHFR^-$宿主細胞)和neo基因(用於G418篩選)。有關於輕鏈和重鏈的表現，藉由標準技術將編碼重鏈和輕鏈的表現載體轉染到宿主細胞中。術語「轉染」的各種形式旨在含括多種通常用於將外源DNA引入原核或真核宿主細胞的技術，例如電穿孔、脂轉染、磷酸鈣沉澱、DEAE-葡聚醣轉染與類似技術。

【0335】 可以在原核或真核宿主細胞中表現本揭露的抗體。在某些具體例中，抗體的表現是在真核細胞中進行的，例如哺乳動物宿主細胞，其具有適當折疊和免疫活性抗體的最佳分泌。用於表現本揭露重組抗體的例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞) (包括$DHFR^-$ CHO細胞，描述於Urlaub and Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220，與DHFR可篩選標記一起使用，例如如Kaufman and Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601-621中所述)、NSO骨髓瘤細胞、COS細胞和SP2細胞。當將編碼抗體基因的重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞時，藉由將宿主細胞培養一段足夠長的時間以允許抗體在宿主細胞中表現或抗體分泌到宿主細胞生長之培養基中來產生抗體。可以使用標準蛋白質純化方法從培養基中回收抗體。宿主細胞也可用於生產完整抗體的一部分，諸如Fab片段或scFv分子。可以理解，上述程序的變化也在本揭露的範圍內。例如，可能需要用編碼本揭露抗醣化-LAMP1抗體的輕鏈或重鏈(但不是兩者)的DNA轉染宿主細胞。

【0336】 有關於本揭露CAR的表現，例如如第5.3節和編號具體例558至591中所述，偏好宿主細胞是T細胞，較佳為人類T細胞。在一些具體例中，當宿主細胞與腫瘤細胞上的LAMP1交聯時，宿主細胞展現出抗腫瘤免疫。用於產生本揭露T細胞的詳細方法描述於第5.7.1節中。

【0337】 有關於本揭露嵌合TCR的表現，例如如第5.4節和編號具體例602至695中所述，偏好宿主細胞是T細胞，較佳為人類T細胞。在一些具體例中，當宿主細胞與腫瘤細胞上的醣化-LAMP1交聯時，宿主細胞展現出抗腫瘤免疫。用於產生本揭露T細胞的詳細方法描述於第5.7.1節中。

【0338】 重組DNA技術也可用來移除部分或所有編碼輕鏈和重鏈中一者或兩者的DNA，其對於結合至醣化LAMP1並非必需的。從這種截短的DNA分子表現的分子也含括在本揭露抗體中。

【0339】 有關於本揭露抗醣化-LAMP1抗體的重組表現，宿主細胞可以用本揭露的兩種表現載體共轉染，第一載體編碼重鏈衍生的多肽，而第二載體編碼輕鏈衍生的多肽。這兩個載體可含有相同的可篩選標記，或者它們可以各自包含一個不同的可篩選標記。或者，可以使用編碼重鏈和輕鏈多肽的單一載體。

【0340】 一旦核酸編碼抗醣化-LAMP1抗體的一或多個部分，可以將更多改變或突變引入編碼序列中，例如以產生編碼具有不同CDR序列的抗體、對Fc受體親和力降低的抗體或不同亞類的抗體的核酸。

【0341】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體也可以藉由化學合成(例如藉由Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, III.中所述方法)產生。變體抗體也可以使用無細胞平台來生成(參見，例如Chu *et al.*, Biochemia No. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)與Murray *et al.*, 2013, Current Opinion in Chemical Biology, 17:420-426)。

【0342】 一旦藉由重組表現產生了本揭露抗醣化-LAMP1抗體，其可以藉由技藝中已知用於純化免疫球蛋白分子的任何方法進行純化，例如藉由層析(例如離子交換、親和力和分級管柱層析)、離心、差異溶解度或任何其他用於純化蛋白質的標準技術。此外，本揭露抗醣化-LAMP1抗體及/或結合片段可以融合至本文所述或技藝中已知會促進純化的異源多肽序列。

【0343】 一旦分離，如果需要的話，可以進一步純化抗醣化-LAMP1抗體，例如藉由高效液相層析(參見例如Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Work and Burdon, eds., Elsevier, 1980)，或藉由在Superdex™ 75管柱(Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden)上的凝膠過濾層析。

5.7.1. CAR以及嵌合TCR在T細胞中的重組生產

【0344】 在一些具體例中，使用逆轉錄病毒或慢病毒載體將編碼本揭露抗醣化-LAMP1 CAR或嵌合TCR的核酸遞送到細胞中。表現CAR或嵌合TCR的逆轉錄病毒和慢病毒載體可以被遞送到不同類型的真核細胞以及組織和整個生物體中，使用經轉導細胞作為載體或無細胞局部或全身性遞送被囊封的、結合的或裸露的載體。所使用的方法可以用於需要或足以穩定表現的任何目的。

【0345】 在其他具體例中，CAR或嵌合TCR序列使用活體外轉錄的mRNA被遞送到細胞中。活體外轉錄的mRNA CAR或嵌合TCR可被遞送到不同類型的真核細胞以及組織和整個生物體中，使用經轉導細胞作為載體或無細胞局部或全身性遞送被囊封的、結合的或裸露的mRNA。所使用的方法可以用於需要或足以暫時表現的任何目的。

【0346】 在另一個具體例中，所需的CAR或嵌合TCR可以透過轉位子在細胞中表現。

【0347】 本揭露RNA轉染方法的一個優點是RNA轉染基本上是暫時的並且無載體：可以將RNA轉基因遞送至淋巴細胞並在短暫的活體外細胞活化後於其中表現，作為最小表現匣而不需要任何額外的病毒序列。在這些條件下，不太可能將轉基因併入到宿主細胞基因體中。由於RNA的轉染效率及其均勻修飾整個淋巴細胞群的能力，因此不需要選殖細胞。

【0348】 利用活體外轉錄的RNA (IVT-RNA)對T細胞進行遺傳修飾採用了兩種不同的策略，這兩種策略都已在不同動物模型中相繼進行過測試。藉由脂轉染或電穿孔用活體外轉錄的RNA來轉染細胞。較佳地，希望使用各種修飾來穩定IVT-RNA，以實現延長表現被轉移的IVT-RNA。

【0349】 一些IVT載體在文獻中是已知的，它們以標準化的方式用作活體外轉錄的模板，並且已經按照產生穩定的RNA轉錄本的方式進行了遺傳修飾。目前技藝中使用的方案是基於具有以下結構的質體載體：能夠進行RNA轉錄的5' RNA聚合酶啟動子，然後是感興趣的基因(其3'及/或5'側接未轉譯區(UTR))，以及一個含有50-70 A核苷酸的3'多腺苷酸匣。在活體外轉錄之前，環狀質體透過第II型限制酶在多腺苷酸匣下游被線性化(辨識序列對應於切割位點)。因此，多腺苷酸匣對應於轉錄本中較後面的聚(A)序列。作為這個過程的結果，一些核苷酸在線性化後保留為酶切割位點的一部分，並在3'端延伸或掩蔽聚(A)序列。目前尚不清楚這種非生理性突臂(overhang)是否會影響這種構築體在細胞內產生的蛋白質數量。

【0350】 與更為傳統的質體或病毒方法相比，RNA有幾個優點。RNA來源的基因表現並不需要轉錄，並且在轉染後會迅速產生蛋白質產物。此外，由於RNA只能進入細胞質而不是細胞核，因此典型的轉染方法會導致極高的轉染率。此外，基於質體的方法需要驅動感興趣基因表現的啟動子在進行研究的細胞中具有活性。

【0351】 在另一個態樣中，可以藉由電穿孔將RNA構築體遞送到細胞中。如US 2004/0014645、US 2005/0052630A1、US 2005/0070841A1、US 2004/0059285A1、US 2004/0092907A1中教示，參見例如將核酸構築體電穿孔進入哺乳動物細胞的製劑和方法。包括對任何已知細胞類型進行電穿孔所需的電場強度在內的各種參數在相關研究文獻以及該領域的眾多專利和申請案中通常是已知的。參見例如美國專利第6,678,556號、美國專利第7,171,264號，以及美國專利第7,173,116號。用於電穿孔治療應用的設備是可商購的，例如MedPulser™ DNA Electroporation Therapy System (Inovio/Genetronics, San Diego, Calif.)，並且描述於諸如美國專利第6,567,694號；美國專利第6,516,223號；美國專利第5,993,434號；美國專利第6,181,964號；美國專利第6,241,701號，以及美國專利第6,233,482號的專利中；電穿孔也可用於活體外轉染細胞，如例如US20070128708A1中所述。電穿孔也可用於在活體外將核酸遞送到細胞中。因此，採用那些習於技藝者已知的許多可用裝置和電穿孔系統中的任何一者，將包括表現構築體的核酸經電穿孔媒介投與到細胞中為將感興趣的RNA遞送至目標細胞提供了一種令人興奮的新方法。

5.7.1.1 T細胞的來源

【0352】 在擴增和遺傳修飾之前，從個體獲得T細胞來源。術語「個體」意欲包括其中可以引發免疫反應的活生物體(例如，哺乳動物)。個體的實例包括人類、狗、貓、小鼠、大鼠及其轉基因物種。較佳地，個體是人類。

【0353】 T細胞可以從多種來源獲得，包括周邊血液單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、感染部位的組織、腹水、胸腔積液、脾臟組織和腫瘤。在本揭露的某些具體例中，可以使用本技藝中可用的任何數量的T細胞株。在本揭露的某些具體例中，T細胞可以使用那些習於技藝者已知的任何數量的技術(諸如Ficoll™)分離，從個體收集而來的單位血液中獲得。在一個

較佳具體例中，來自個體循環血液的細胞是藉由血球分離術獲得。血球分離術產物通常含有淋巴細胞，包括T細胞、單核球、顆粒球、B細胞、其他有核白血球、紅血球和血小板。在一個具體例中，可洗滌藉由血球分離術收集而來的細胞以去除血漿部分並將細胞置於適當的緩衝液或培養基中以用於後續處理步驟。在本揭露的一個具體例中，細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。在一個替代具體例中，洗滌溶液缺乏鈣並且可能缺乏鎂或可能缺乏許多(如果不是全部的話)二價陽離子。同樣，令人驚訝的是，在沒有鈣的情況下，初始活化步驟會導致活化放大。正如那些習於技藝者員將容易理解的，洗滌步驟可以透過那些習於技藝者已知的方法來完成，諸如根據製造商的說明書藉由使用半自動「流通」離心(例如，Cobe 2991細胞處理器，Baxter CytoMate或Haemonetics Cell Saver 5)。洗滌後，可將細胞重新懸浮於多種生物相容性緩衝液中，諸如例如不含Ca、不含Mg的PBS、PlasmaLyte A或其他有或沒有緩衝劑的鹽水溶液。或者，可以去除血球分離術樣品中不需要的成分，並將細胞直接重新懸浮於培養基中。

【0354】 在另一個具體例中，藉由溶解紅血球並消耗單核球(例如藉由透過PERCOLL™梯度離心或藉由逆流離心淘析)，從周邊血液淋巴細胞中分離T細胞。可以藉由正或負篩選技術進一步分離特定的T細胞亞群，例如$CD3^+$、CD28'、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和$CD45RO^+$ T細胞。例如，在一個具體例中，藉由與抗CD3/抗CD28 (即3 x 28)結合的珠粒(諸如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T)一起培育一段足夠進行正篩選所需T細胞的時間來分離T細胞。在一個具體例中，該段時間為約30分鐘。在又一個具體例中，該段時間範圍為30分鐘到36小時或更長，以及其間的所有整數值。在又一個具體例中，該段時間是至少1、2、3、4、5或6小時。在又另一個較佳具體例中，該段時間為10至24小時。在一個較佳具體例中，該段培育時間為24小時。為了從白血病患者中分

離T細胞，使用更長的培育時間(諸如24小時)可以提高細胞產量。在與其他細胞類型相比T細胞較少的任何情況下，可以使用更長的培育時間來分離T細胞，諸如從腫瘤組織或免疫功能低下的個體中分離腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。此外，使用更長的培育時間可以提高捕獲CD8+ T細胞的效率。因此，單單透過縮短或延長允許T細胞與CD3/CD28珠粒結合的時間及/或透過增加或降低珠粒與T細胞的比率(如本文進一步描述)，T細胞亞群可以優先在培養開始或過程期間的其他時間點進行篩選或反向篩選。此外，藉由增加或減少珠粒或其他表面上的抗CD3及/或抗CD28抗體的比率，可以在培養開始時或在其他所需時間點優先篩選或反向篩選T細胞亞群。習於技藝者將認知到，在本揭露的上下文中也可以使用多輪篩選。在某些具體例中，可能需要執行篩選程序並在活化和擴增過程中使用「未篩選」的細胞。「未篩選」的細胞也可以進行更多輪篩選。

【0355】 透過負篩選來富集T細胞群可以用針對負篩選細胞特有的表面標記的抗體組合來完成。一種方法是經由負磁性免疫黏附或流式細胞術進行細胞分選及/或篩選，其使用針對存在於經負篩選細胞上的細胞表面標記的單株抗體混合物。例如，為了透過負篩選來富集$CD4^+$細胞，單株抗體混合物通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗體。在某些具體例中，可能需要富集或正篩選通常表現$CD4^+$、$CD25^+$、$CD62L^{hi}$、$GITR^+$和$FoxP3^+$的調節T細胞。或者，在某些具體例中，T調節細胞經抗C25結合的珠粒或其他類似的篩選方法耗盡。

【0356】 為了藉由正或負篩選來分離所需的細胞群，可以改變細胞和表面(例如顆粒，諸如珠粒)的濃度。在某些具體例中，可能需要顯著減小珠粒和細胞混合在一起的體積(即，增加細胞濃度)，以確保細胞和珠粒有最大接觸。例如，在一個具體例中，使用20億個細胞/ml的濃度。在一個具體例中，使用10億個細胞/ml的濃度。在進一步的具體例中，使用大於100百萬個細胞/ml。在進

一步的具體例中，使用10、15、20、25、30、35、40、45或50百萬個細胞/ml的細胞濃度。在又其他的具體例中，使用75、80、85、90、95或100百萬個細胞/ml的細胞濃度。在進一步的具體例中，可以使用125或150百萬個細胞/ml的濃度。使用高濃度可提高細胞產量、細胞活化和細胞擴增。此外，使用高濃度細胞可以更有效地捕獲可能微弱地表現感興趣目標抗原的細胞(諸如CD28陰性T細胞)，或來自存在許多腫瘤細胞的樣品(即白血病血液、腫瘤組織等)。這樣的細胞群可能具有治療價值並且將是希望要獲得的。例如，使用高濃度細胞可以更有效地篩選通常具有較弱CD28表現的$CD8^+$ T細胞。

【0357】 在一個相關具體例中，可能希望使用較低的細胞濃度。藉由顯著稀釋T細胞和表面(例如顆粒，諸如珠粒)的混合物，可以最大限度地減少顆粒和細胞之間的交互作用。這個篩選了表現大量所需抗原的細胞以結合到顆粒上。例如，$CD4^+$ T細胞表現更高量的CD28，並且以稀釋濃度比$CD8^+$ T細胞更為有效地捕獲。在一個具體例中，所使用的細胞濃度為5×10^6/ml。在其他具體例中，所使用的濃度可以是約1×10^5/ml到1×10^6/ml，以及介於其間的任何整數值。

【0358】 在其他具體例中，細胞可以在旋轉器上以不同的速度在2-10℃或在室溫下培育不同的時間長度。

【0359】 用於刺激的T細胞也可以在洗滌步驟後冷凍。不希望受理論囿限的情況下，冷凍和隨後的解凍步驟藉由去除細胞群中的顆粒球和在一定程度上去除單核球而提供更均勻的產品。在去除血漿和血小板的洗滌步驟之後，可以將細胞懸浮在冷凍溶液中。雖然許多冷凍溶液和參數在技藝中是已知的並且在這種情況下有用，但一種方法涉及使用含有20% DMSO和8%人類血清白蛋白的PBS，或含有10%葡聚糖40和5%右旋糖、20%人類血清白蛋白和7.5% DMSO，或31.25% Plasmalyte-A、31.25%葡萄糖5%、0.45% NaCl、10%葡聚糖

40和5%葡萄糖、20%人類血清白蛋白和7.5% DMSO的培養基或其他合適的細胞冷凍培養基(含有例如Hespan和PlasmaLyte A)，然後將細胞以每分鐘1℃的速率冷凍至-80℃並儲存在液氮儲存罐的氣相中。可以使用受控冷凍的其他方法以及立即在-20℃或在液氮中的不受控冷凍。

【0360】 在某些具體例中，如本文所述將冷凍保存的細胞解凍和洗滌，並在使用本揭露的方法活化之前在室溫下靜置一小時。

【0361】 在本揭露上下文中還考慮了在可能需要如本文所述擴增細胞之前的一段時間來自個體的血液樣品或血球分離術產品的集合。因此，可以在任何必要的時間點收集要擴增的細胞來源，並分離和冷凍所需的細胞(諸如T細胞)供之後用於T細胞治療，用於任何數量之將會受益於T細胞治療的疾病或病症(諸如本文所述的那些)。在一個具體例中，血液樣品或血球分離術取自大體上健康的個體。在某些具體例中，血液樣品或血球分離術取自有患病風險但尚未患病的大體上健康的個體，並且感興趣的細胞被分離和冷凍以備後用。在某些具體例中，T細胞可以擴增、冷凍並在稍後使用。在某些具體例中，在如本文之特定疾病診斷後不久但在任何治療之前從患者收集樣品。在進一步的具體例中，在任何數量的相關治療方式之前從個體的血液樣品或血球分離術分離細胞，包括但不限於用諸如那他珠單抗(natalizumab)、依法珠單抗(efalizumab)、抗病毒劑、化學療法、放射線、免疫抑制劑(諸如環孢菌素、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴酚酸酯和FK506)，抗體或其他免疫清除劑(諸如CAMPATH、抗CD3抗體、環磷醯胺、氟達拉濱、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228和輻射)的藥劑治療。這些藥物抑制鈣依賴性磷酸酶鈣調磷酸酶(環孢菌素和FK506)或抑制對生長因子誘導的訊息至為重要的p70S6激酶(雷帕黴素)。(Liu *et al.*, Cell 66:807-815, 1991；Henderson *et al.*, Immun. 73:316-321, 1991；Bierer *et al.*, Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993)。在又一個具體例中，為患者分

離細胞並冷凍以供隨後與骨髓或幹細胞移植或使用諸如氟達拉濱、外部-束放射治療(XRT)、環磷醯胺之化學治療的T細胞消融療法(例如之前、同時或之後)組合使用。

【0362】 在本揭露的又一個具體例中，T細胞是在治療後直接從患者獲得的。在這方面，已經觀察到在某些癌症治療後，特別是使用損害免疫系統的藥物治療後，通常在患者因為治療而恢復期間的治療後不久，獲得的T細胞的品質可能是最佳的或其離體擴展的能力獲得改善。同樣，在使用本文所述之方法進行離體操作後，這些細胞可能處於增強植入和活體內擴增的較佳狀態。因此，在本揭露的上下文中預期在這個恢復階段期間收集血液細胞，包括T細胞、樹突狀細胞或造血譜系的其他細胞。此外，在某些具體例中，動員(例如，用GM-CSF動員)和調理方案可用於在個體體內產生有利於特定細胞類型的再增殖、再循環、再生及/或擴增的條件，尤其是在治療後的一段明確時間窗口期間。例示性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突狀細胞和免疫系統的其他細胞。

5.7.1.2 T細胞的活化和擴增

【0363】 通常使用如例如美國專利第6,352,694號；第6,534,055號；第6,905,680號；第6,692,964號；第5,858,358號；第6,887,466號；第6,905,681號；第7,144,575號；第7,067,318號；第7,172,869號；第7,232,566號；第7,175,843號；第5,883,223號；第6,905,874號；第6,797,514號；第6,867,041號；以及美國專利申請公開案第20060121005號中所述方法來活化並擴增T細胞。

【0364】 一般來說，本揭露的T細胞是藉由與附接有刺激CD3/TCR複合物相關訊息的藥劑和刺激T細胞表面上的共刺激分子的配體的表面接觸而被擴增。具體而言，可以如本文所述刺激T細胞群，諸如藉由與抗CD3抗體或其抗原結合片段，或固定在表面上的抗CD2抗體接觸，或藉由與結合有鈣離子載體的蛋白激酶C活化劑(例如苔蘚蟲素)接觸。為了在T細胞表面上共刺激輔助分

子，使用結合輔助分子的配體。例如，可以在適合刺激T細胞增生的條件下使T細胞群與抗CD3抗體和抗CD28抗體接觸。為了刺激$CD4^+$ T細胞或$CD8^+$ T細胞的增生，抗CD3抗體和抗CD28抗體。抗CD28抗體的實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besancon, France)，可如同技藝中普遍熟知的其他方法來使用(Berg *et al.*, Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998；Haanen *et al.*, J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999；Garland *et al.*, J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

【0365】 在某些具體例中，T細胞的一級刺激訊息和共刺激訊息可以由不同的程序提供。例如，提供每個訊息的藥劑可能呈溶液或偶聯至表面。當偶聯至表面時，藥劑可偶聯至相同表面(即呈「順式」形式)或偶聯至不同的表面(即呈「反式」形式)。或者，一個藥劑可以偶聯至表面，而另一個藥劑呈溶液。在一個具體例中，提供共刺激訊息的藥劑結合至細胞表面，而提供一級活化訊息的藥劑呈溶液或偶聯至表面。在某些具體例中，兩種藥劑都可以呈溶液。在另一個具體例中，藥劑可能呈可溶形式，然後交聯至表面(諸如表現Fc受體或抗體或將結合至藥劑的其他結合劑的細胞)。在這個方面，參見例如美國專利申請公開案第20040101519號和第20060034810號，其中人工抗原呈遞細胞(APC)經考慮用於在本揭露中活化和擴增T細胞。

【0366】 在一個具體例中，將兩種藥劑固定在珠粒上，不論是固定在同一珠粒上(即「順式」)，或者固定在不同珠粒上(即「反式」)。例如，提供一級活化訊息的藥劑是抗CD3抗體或其抗原結合片段，而提供共刺激訊息的藥劑是抗CD28抗體或其抗原結合片段；而且兩種藥劑以相同的分子數量共同固定在相同的珠粒上。在一個具體例中，各抗體用1：1比率結合至珠粒用於$CD4^+$ T細胞擴增和T細胞生長。在本揭露的某些態樣中，抗CD3：CD28抗體用某個比率結合至珠粒，使得與用1：1比率觀察到的擴增相比，觀察到T細胞擴增增加。在一個特定具體例中，與使用1：1比率觀察到的擴增相比，觀察到增加約1倍至

約3倍。在一個具體例中，CD3：CD28抗體結合至珠粒的比率範圍為100：1至1：100以及其間的所有整數值。在本揭露的一個態樣中，與抗CD3抗體相比，更多抗CD28抗體結合至顆粒，即CD3：CD28比率小於一。在本揭露的某些具體例中，抗CD28抗體與抗CD3抗體結合至珠粒的比率大於2：1。在一個特定具體例中，抗體CD3：CD28用1：100比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：75比率結合至珠粒。在進一步的具體例中，抗體CD3：CD28用1：50比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：30比率結合至珠粒。在一個較佳具體例中，抗體CD3：CD28用1：10比率結合至珠粒。在另一個具體例中，抗體CD3：CD28用1：3比率結合至珠粒。在另又一個具體例中，抗體CD3：CD28用3：1比率結合至珠粒。

【0367】 顆粒與細胞的比率1：500至500：1及其間的任何整數值都可用於刺激T細胞或其他目標細胞。正如那些在技藝中具有通常技藝者可以容易地理解到的，顆粒與細胞的比率可能取決於相對於目標細胞的顆粒大小。例如，小尺寸珠粒只能結合少數細胞，而較大的珠粒可以結合很多細胞。在某些具體例中，細胞與顆粒的比率範圍為1：100至100：1以及其間的任何整數值，並且在更多具體例中，比率包含1：9至9：1以及其間的任何整數值，可用來刺激T細胞。導致T細胞刺激的抗CD3和抗CD28偶聯顆粒與T細胞的比率可以如上所述改變，但是某些較佳值包括1：100、1：50、1：40、1：30、1：20、1：10、1：9、1：8、1：7、1：6、1：5、1：4、1：3、1：2、1：1、2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1和15：1，其中一個較佳比率是每個T細胞至少1：1的顆粒。在一個具體例中，使用1：1或更小的顆粒與細胞的比率。在一個特定具體例中，較佳的顆粒：細胞比率為1：5。在進一步的具體例中，顆粒與細胞的比例可以根據刺激的天數而改變。例如，在一個具體例中，首日顆粒與細胞的比率為1：1至10：1，之後每天或每隔一天將額外

的顆粒添加到細胞中持續至多10天，最終比例為1：1至1：10 (基於添加當天的細胞計數)。在一個特定具體例中，在刺激的第一天顆粒與細胞的比率為1：1，在刺激的第三天和第五天調整至1：5。在另一個具體例中，每天或每隔一天添加顆粒，在刺激的第一天最終比率為1：1，而在刺激的第三天和第五天為1：5。在另一個具體例中，在刺激的第一天顆粒與細胞的比率為2：1，而在刺激的第三天和第五天調整成1：10。在另一個具體例中，在刺激的第一天每天或每隔一天添加顆粒至最終比率為1：1，並且在刺激的第三天和第五天為1：10。習於技藝者將理解，各種其他比率可適用於本揭露。特別是，比率將根據顆粒大小和細胞大小與類型而改變。

【0368】 在本揭露的更多具體例中，將細胞(諸如T細胞)與包覆藥劑的珠粒合併，隨後將珠粒和細胞分離，然後培養細胞。在另一個具體例中，於培養之前，不分離經藥劑包覆的珠粒和細胞，而是一起培養。在又一個具體例中，首先藉由施加諸如磁力的力來濃縮珠粒和細胞，導致細胞表面標記的接合增加，從而誘導細胞刺激。

【0369】 例如，細胞表面蛋白可以藉由使附接有抗CD3和抗CD28的順磁性珠粒(3×28珠粒)接觸T細胞來進行接合。在一個具體例中，將細胞(例如，10^4至10^9個T細胞)和珠粒(例如，比率為1：1的DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T順磁性珠粒)於緩衝液中合併，較佳在PBS (不含二價陽離子，諸如鈣和鎂)中。同樣，那些在技藝中具有通常技術者可以容易地理解到可以使用任何細胞濃度。例如，目標細胞在樣品中可能非常少，並且僅佔樣品的0.01%，或者整個樣品(即100%)可能包含感興趣的目標細胞。因此，任何細胞數量都在本揭露的範圍內。在某些具體例中，可能需要顯著減小顆粒和細胞混合在一起的體積(即增加細胞濃度)，以確保細胞和顆粒的最大接觸。例如，在一個具體例中，使用約20億個細胞/ml的濃度。在另一個具體例中，使用大於100百萬個細胞/ml。在

又一個具體例中，使用10、15、20、25、30、35、40、45或50百萬個細胞/ml的細胞濃度。在又另一個具體例中，使用75、80、85、90、95或100百萬個細胞/ml的細胞濃度。在更多具體例中，可以使用125或150百萬個細胞/ml的濃度。使用高濃度可提高細胞產量、細胞活化和細胞擴增。此外，使用高濃度細胞可以更有效地捕獲可能微弱地表現感興趣目標抗原的細胞(諸如CD28陰性T細胞)。這樣的細胞群可能具有治療價值並且在某些具體例中將是希望要獲得的。例如，使用高濃度細胞可以更有效地篩選通常具有較弱CD28表現的CD8+ T細胞。

【0370】 在本揭露的一個具體例中，混合物可以培養數小時(約3小時)至約14天或其間的任何小時整數值。在另一個具體例中，混合物可以培養21天。在本揭露的一個具體例中，珠粒和T細胞一起培養約八天。在另一個具體例中，珠粒和T細胞一起培養2-3天。也可能需要幾個刺激週期，使得T細胞的培養時間可以是60天或更長。適合T細胞培養的條件包括可能含有增生和活力所必需的因子(包括血清(例如胎牛或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGFβ和TNF-α或習於技藝者熟知用於細胞生長的任何其他添加物)的培養基(例如最低必須培養基或RPMI培養基1640，或X-vivo 15 (Lonza))。其他用於細胞生長的添加物包括但不限於表面活性劑、血漿酸鹽和還原劑(諸如N-乙醯半胱胺酸和2-巰基乙醇)。培養基可包括RPMI 1640、AIM-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo 15和X-Vivo 20、優化劑，加上添加胺基酸、丙酮酸鈉和維生素，不論是無血清或補充適量血清(或血漿)或一組確定的激素，及/或足以使T細胞生長和擴增的細胞介素。抗生素(例如青黴素和鏈黴素)僅被納入實驗培養物中，而不是要被輸注到個體體內的細胞培養物中。將目標細胞維持在支持生長所必需的條件下，例如適當的溫度(例如，37℃)和氛圍(例如，空氣加5% CO_2)。

【0371】 已經暴露於不同刺激時間的T細胞可能展現出不同的特徵。例如，典型的血液或經去除血球的周邊血液單核細胞產物具有比細胞毒性或抑制T細胞群(T_C，$CD8^+$)更多的輔助T細胞群(T_H，$CD4^+$)。藉由刺激CD3和CD28受體進行的T細胞離體擴增產生了T細胞群，該群在約第8-9天之前主要由T_H細胞組成，而在約第8-9天之後，T細胞群包含越來越多的T_C細胞群。因此，根據治療目的，對個體輸注主要包含T_H細胞的T細胞群可能是有利的。同樣地，如果已分離出T_C細胞的抗原特異性亞群，則在更大程度上擴展該亞群可能是有益的。

【0372】 此外，除了CD4和CD8標記外，其他表型標記也有顯著差異，但在很大程度上，在細胞擴增過程期間可重現。因此，這種可再現性能夠為特定目的訂製經活化的T細胞產品。

5.8 組成物

【0373】 本揭露的抗醣化-LAMP1抗體、融合蛋白及/或抗醣化-LAMP1 ADC可能呈包含抗醣化-LAMP1抗體、融合蛋白及/或ADC和一或多種載劑，賦形劑及/或稀釋劑的組成物形式。可以將組成物調配成用於特定用途，諸如用於獸醫用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如乾燥粉末，液體調配物等)與所使用的賦形劑，稀釋劑及/或載劑將取決於抗體、融合蛋白及/或ADC的預期用途，和治療用途、投藥模式。

【0374】 關於治療用途，組成物可能作為包括醫藥上可接受載劑的無菌醫藥組成物的一部分來提供。這個組成物可以呈任何合適的形式(取決於將其投與給患者的期望方法)。醫藥組成物可以透過各種途徑(諸如經口、穿皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、鞘內，局部或局部性)被投與給患者。在任何給定情況下，最合適的投藥途徑將取決於特定抗體及/或ADC、個體，和疾

病的性質與嚴重程度以及個體的身體狀況。通常，醫藥組成物將靜脈內或皮下投與。

【0375】 醫藥組成物可以方便地以單位劑型存在，每劑含有預定量的本揭露抗醣化-LAMP1抗體及/或抗醣化-LAMP1抗體ADC。單位劑量中所包括抗體及/或ADC的數量將取決於所治療的疾病以及技藝中周知的其他因素。這樣的單位劑量可能呈含有某量適於單次投藥的抗體及/或ADC的凍乾乾燥粉末形式，或者是呈液體形式。乾燥粉末單位劑型可與注射器，適量稀釋劑及/或其他用於投藥的組分一起被包裝在套組中。呈液體形式的單位劑量可以方便地呈預填充有某量適於單次投藥之抗體及/或ADC的注射器形式提供。

【0376】 醫藥組成物也可能以含有ADC數量適於多次投藥的散裝(bulk)來提供。

【0377】 可藉由將具有所需純度的抗體、融合蛋白及/或ADC與技藝中通常採用的視情況選用的醫藥上可接受的載劑，賦形劑或穩定劑(在本文中全被稱為「載劑」) (即緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、非離子型去污劑，抗氧化劑和其他各種添加劑)混合來製備醫藥組成物，以作為凍乾調配物或水溶液形式儲存。參見Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。這樣的添加劑在所採用的劑量和濃度下對接受者應是無毒的。

【0378】 緩衝劑有助於將pH維持在近似生理條件的範圍內。它們可能以多種濃度存在，但通常以約2 mM至約50 mM的濃度存在。和本揭露一起使用的合適緩衝劑包括有機酸和無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸一鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸一鈉混合物等)、琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、富馬酸鹽緩衝劑(例

如富馬酸-富馬酸一鈉混合物、富馬酸-富馬酸二鈉混合物、富馬酸一鈉-富馬酸二鈉混合物等)、葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)和乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可以使用磷酸鹽緩衝劑，組胺酸緩衝劑和三甲胺鹽(諸如Tris)。

【0379】 可以添加防腐劑以阻止微生物生長，並且可以約0.2%-1% (w/v)範圍之量添加。用於本揭露的合適防腐劑包括苯酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、苯扎鹵銨(例如氯化物，溴化物和碘化物)、氯化六甲銨和對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚，環己醇和3-戊醇。可以添加有時被稱為「穩定劑」的等滲劑以確保本揭露液體組成物的等滲性，並且包括多元糖醇，例如三元或更高級的糖醇，諸如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇，山梨糖醇和甘露糖醇。穩定劑是指廣泛種類的賦形劑，其範圍在功能上可以從增積劑到可增加治療劑溶解或有助於防止變性或黏附於容器壁的添加劑。典型的穩定劑可以是多元糖醇(上面列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇，甘油與類似物，包括環醣醇(諸如肌醇)；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如脲、麩胺硫、硫辛酸、硫代乙醇酸鈉、硫代甘油、α-單硫代甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如10個殘基或更少的肽)；蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白，明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮

單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣，諸如乳糖、麥芽糖，蔗糖和海藻糖；以及三醣苷，諸如棉子糖；與多醣，諸如聚葡萄糖。穩定劑可以每wt ADC 0.5至10 wt%範圍之量存在。

【0380】 可以添加非離子型表面活性劑或去污劑(也稱為「潤濕劑」)以幫助醣蛋白溶解並保護醣蛋白免於攪動引起的聚集，允許調配物暴露於剪力表面加壓而不會引起蛋白質變性。合適的非離子型表面活性劑包括聚山梨糖醇酯(20、80等)、帕洛沙姆(polyoxamer) (184、188等)和普朗克多元醇。非離子型表面活性劑可以約0.05 mg/mL至約1.0 mg/mL的範圍存在，例如約0.07 mg/mL至約0.2 mg/mL。

【0381】 額外各種賦形劑包括增積劑(例如澱粉)、螯合劑(例如EDTA)，抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E)和共溶劑。

5.9 使用方法

【0382】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可用於各種診斷和治療方法。在一些具體例中，可使用本文所述之任何方法(例如，如第5.9.1節中所述)來診斷患有癌症的患者，隨後使用如本文所述之任何方法(例如，如第5.9.2節中所述)進行治療。本文所述之診斷方法(例如，如第5.9.1節中所述)可用於在癌症治療(包括但不限於如第5.9.2節中所述之癌症治療)期間或之後監控患者的癌症狀態。

5.9.1. 診斷方法

【0383】 抗醣化-LAMP1抗體或結合片段(包括免疫接合物和經標記抗體與結合片段)可用於診斷分析。例如，抗體和結合片段可用於免疫分析，諸如競爭性結合分析、直接和間接夾心分析，以及免疫沉澱分析，包括免疫組織化學、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、螢光活化細胞分選(FACS)和西方墨點法。

【0384】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段可用於偵測分析及/或診斷分析以偵測樣品(諸如例如源自患者的生物樣品)中的生物標記。生物標記可以是蛋白質生物標記(例如，LAMP-1的腫瘤相關醣型，例如包含胺基酸序列CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)並在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示的LAMP-1醣型)存在於例如癌細胞或癌症衍生的細胞外囊泡的表面上或內部。

【0385】 本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段可用於在包含一或多個EV的樣品(例如，液體生檢)中偵測生物標記的方法。在這樣的具體例中，EV表面生物標記被本揭露抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段所辯識。偵測生物標記的例示性方法包括但不限於捕獲分析、免疫分析(諸如免疫沉澱)；西方墨點法；ELISA；免疫組織化學；免疫細胞化學；流式細胞術；和免疫PCR。在一些具體例中，免疫分析可以是化學發光免疫分析。在一些具體例中，免疫分析可以是高通量及/或自動化免疫分析平台。

【0386】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段也可用於放射照相活體內成像，其中將經可偵測部分(諸如不透射線劑或放射性同位素)標記的抗體投與給個體(較佳投與到血流中)，並且分析宿主中經標記抗體的存在和位置。這種成像技術可用於惡性腫瘤的分期和治療。

5.9.2. 治療方法

【0387】 本文所述之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段、融合蛋白、ADC和CAR以及嵌合TCR可用於治療表現醣化-LAMP1的癌症，包括結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰腺癌、乳腺癌和非小細胞肺癌。

【0388】 因此，本揭露提供了用作為藥劑的如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體、結合片段、融合蛋白、ADC、CAR和嵌合TCR，例如用於治療癌症，例如上一段中確定的任何癌症；用於診斷分析，以及用於放射照相活體內

成像。本揭露進一步提供如本文所述之抗醣化-LAMP1抗體、結合片段、融合蛋白、ADC、CAR和嵌合TCR在製備藥劑中的用途，例如用於治療癌症(例如上一段中確定的任何癌症)。

【0389】 當使用本揭露CAR或嵌合TCR進行治療時，本揭露的治療方法包含向帶有表現醣化-LAMP1的腫瘤的個體投與有效量的經工程改造以本揭露表現CAR或嵌合TCR的經遺傳修飾細胞，例如如第5.3節或編號具體例558至591中所述的CAR，如第5.4節或編號具體例602至695中所述的嵌合TCR，或如第5.6節和編號具體例539至542中所述的MicAbody。用於修飾細胞(特別是T細胞)以表現CAR或嵌合TCR的方法描述於第5.7.1節中。

【0390】 當使用本揭露的MicAbody進行治療時，本揭露的治療方法包含向帶有表現醣化-LAMP1的腫瘤的個體投與治療有效量的本揭露MicAbody (例如第5.6節中所述的MicAbody)，以及經遺傳修飾的T細胞(被改造成表現CAR，該CAR包含能夠特異地結合MicAbody的NKG2D受體)。

5.10 LAMP1肽

【0391】 還提供了經分離的LAMP1醣肽或醣化-LAMP1肽，其包含胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)，或其片段。在一些具體例中，LAMP1醣肽在以下位置利用O連接的GalNac進行醣化：(i) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置9處的蘇胺酸殘基、(ii) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸殘基、(iii) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置7處的絲胺酸殘基和胺基酸9處的蘇胺酸殘基，或(iv) CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的胺基酸位置7處的絲胺酸殘基以及胺基酸位置9和10處的蘇胺酸殘基。

【0392】 在一些具體例中，LAMP1醣肽包含(i)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)，在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(ii)胺基CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iii)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示；(iv)胺基酸CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)，在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示，或(v) (i)-(iv)中任一者的片段。例示性經分離的LAMP1醣肽及其用途描述於編號具體例739至771中。

【0393】 本揭露含括經分離LAMP1醣蛋白的合成性合成和用於生產經分離LAMP1醣蛋白的重組方法。

【0394】 在某些具體例中，經分離的LAMP1肽是使用固相肽合成(SPPS)策略進行合成的。SPPS方法是技藝中熟知的。SPPS透過胺基酸衍生物在固體支撐物上的連續反應而提供多肽的快速組裝。透過交替的N-端去保護和偶聯反應的重複循環，將連續的胺基酸衍生物添加到多肽中。在其他具體例中，使用溶液相肽合成策略來合成經分離的LAMP1肽。溶液相肽合成方法是技藝中熟知的。

【0395】 為了確保在例如EQ ID NO：154的胺基酸位置7處的絲胺酸和SEQ ID NO：154的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸上利用GaINAc進行適當的O-連接醣化，預合成的醣化胺基酸可以用於延伸反應。

【0396】 提供了編碼經分離的LAMP1醣肽的核酸分子、包含此類核酸的載體以及能夠產生本揭露經分離的LAMP1醣肽的宿主細胞。在某些態樣中，核酸分子編碼、而宿主細胞能夠表現LAMP1醣肽以及包括LAMP1醣蛋白的融合蛋白。

【0397】 本揭露經分離的LAMP1醣肽可以藉由在宿主細胞中重組表現來製備。為了重組表現LAMP1醣肽，宿主細胞用攜帶編碼醣肽的DNA的重組表現載體轉染，使得醣肽在宿主細胞中表現，並且視情況被分泌到培養宿主細胞的培養基中，從該培養基中可以回收(即分離)醣蛋白。標準重組DNA方法用於獲得LAMP1醣蛋白基因、將該基因併入重組表現載體中，並將載體引入宿主細胞，諸如那些在Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), 122 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Greene Publishing Associates, 1989)以及美國專利第4,816,397號中描述者。

【0398】 可以在原核或真核宿主細胞中表現本揭露的LAMP1醣蛋白。在某些具體例中，LAMP1醣蛋白的表現在真核細胞(例如哺乳動物宿主細胞)中進行。為了產生本揭露的經分離LAMP1醣蛋白，基於宿主細胞的醣化能力來挑選宿主細胞，例如在SEQ ID NO：154的胺基酸位置7處的絲胺酸和在SEQ ID NO：154的胺基酸位置9和10處的蘇胺酸。例示性宿主細胞是COSMC HEK293細胞。

5.10.1. LAMP1肽組成物

【0399】 本揭露的LAMP1醣肽可能呈包含LAMP1醣肽和一或多種載劑，賦形劑及/或佐劑的組成物形式。可以將組成物調配成用於特定用途，諸如用於獸醫用途或人類的醫藥用途。組成物的形式(例如乾燥粉末，液體調配物等)與所使用的賦形劑，稀釋劑及/或載劑將取決於LAMP1醣肽的預期用途，和治療用途、投藥模式。

【0400】 關於治療用途，組成物可作為包括醫藥上可接受之載劑及/或醫藥上可接受之佐劑的無菌醫藥組成物的一部分來提供。這個組成物可以呈任何合適的形式(取決於將其投與給患者的期望方法)。醫藥組成物可以透過各種途

徑(諸如經口、穿皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、鞘內，局部或局部性)被投與給患者。在任何給定情況下，最合適的投藥途徑將取決於要投與的特定LAMP1醣肽、個體，與疾病的性質和嚴重程度以及個體的身體狀況。通常，醫藥組成物將靜脈內或皮下投與。

【0401】 醫藥組成物可以方便地以單位劑型存在，每劑含有預定量的本揭露LAMP1醣肽。單位劑量中所包括LAMP1醣肽的數量將取決於所治療的疾病以及技藝中周知的其他因素。這樣的單位劑量可能呈含有某量適於單次投藥的LAMP1醣肽的凍乾乾燥粉末形式，或者是呈液體形式。乾燥粉末單位劑型可與注射器，適量稀釋劑及/或其他用於投藥的組分一起被包裝在套組中。呈液體形式的單位劑量可以方便地呈預填充有某量適於單次投藥之LAMP1醣肽的注射器形式提供。

【0402】 醫藥組成物也可能以含有LAMP1醣肽數量適於多次投藥的散裝(bulk)來提供。

【0403】 可藉由將具有所需純度的LAMP1醣肽與技藝中通常採用的視情況選用的醫藥上可接受的載劑，賦形劑、佐劑或穩定劑(在本文中全被稱為「載劑」) (即緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、非離子型去污劑，抗氧化劑和其他各種添加劑)混合來製備醫藥組成物，以作為凍乾配製物或液體組合物儲存。參見Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)。這樣的添加劑在所採用的劑量和濃度下對接受者應是無毒的。

【0404】 在一些具體例中，組成物包括一或多種醫藥上可接受的佐劑。佐劑包括例如鋁鹽(例如，無定形羥基磷酸鋁硫酸鹽(AAHS)、氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁鉀(Alum))、dsRNA類似物、脂質A類似物、鞭毛蛋白、咪唑并喹啉、CpG ODN、皂素(例如QS21)、C型凝集素配體(例如TDB)、CD1d配體(a-半乳糖神經醯胺)、M F59、AS01、AS02、AS03、ASO4、AS15、AF03、GLA-

SE、IC31、CAF01和病毒體。技藝中已知的其他佐劑(包括化學佐劑、遺傳佐劑、蛋白質佐劑和脂質佐劑)也可以納入組成物中。

【0405】 緩衝劑有助於將pH維持在近似生理條件的範圍內。它們可能以多種濃度存在，但通常以約2 mM至約50 mM的濃度存在。和本揭露一起使用的合適緩衝劑包括有機酸和無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸一鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸一鈉混合物等)、琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸一鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、富馬酸鹽緩衝劑(例如富馬酸-富馬酸一鈉混合物、富馬酸-富馬酸二鈉混合物、富馬酸一鈉-富馬酸二鈉混合物等)、葡萄糖酸鹽緩衝劑(例如葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)和乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，可以使用磷酸鹽緩衝劑，組胺酸緩衝劑和三甲胺鹽(諸如Tris)。

【0406】 可以添加防腐劑以阻止微生物生長，並且可以約0.2%-1% (w/v)範圍之量添加。用於本揭露的合適防腐劑包括苯酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、苯扎鹵銨(例如氯化物，溴化物和碘化物)、氯化六甲銨和對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚，環己醇和3-戊醇。可以添加有時被稱為「穩定劑」的等滲劑以確保本揭露液體組成物的等滲性，並且包括多元糖醇，例如三元或更高級的糖醇，諸如甘油、赤蘚醇、阿拉伯糖醇、木糖醇，山梨糖醇和甘露糖醇。穩定劑是指廣泛種類的賦形劑，其範圍在功能

上可以從增積劑到可增加治療劑溶解或有助於防止變性或黏附於容器壁的添加劑。典型的穩定劑可以是多元糖醇(上面列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇，甘油與類似物，包括環醣醇(諸如肌醇)；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如脲、麩胺硫、硫辛酸、硫代乙醇酸鈉、硫代甘油、α-單硫代甘油和硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如10個殘基或更少的肽)；蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白，明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣，諸如乳糖、麥芽糖，蔗糖和海藻糖；以及三醣苷，諸如棉子糖；與多醣，諸如聚葡萄糖。穩定劑可以每wt LAMP1肽0.5至10 wt%範圍之量存在。

【0407】 可以添加非離子型表面活性劑或去污劑(也稱為「潤濕劑」)以幫助醣蛋白溶解並保護醣蛋白免於攪動引起的聚集，允許調配物暴露於剪力表面加壓而不會引起蛋白質變性。合適的非離子型表面活性劑包括聚山梨糖醇酯(20、80等)、帕洛沙姆(polyoxamer) (184、188等)和普朗克多元醇。非離子型表面活性劑可以約0.05 mg/mL至約1.0 mg/mL的範圍存在，例如約0.07 mg/mL至約0.2 mg/mL。

【0408】 額外各種賦形劑包括增積劑(例如澱粉)、螯合劑(例如EDTA)，抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E)和共溶劑。

【0409】 本揭露的例示性LAMP1肽組成物描述於編號具體例766和767中。

5.10.2. 使用LAMP1肽的方法

【0410】 本文所述之LAMP1肽可用於生產針對LAMP1之腫瘤相關形式的抗體。LAMP1肽可被投與給動物。所投與的肽數量可以有效地使動物產生針對該肽的抗體。如本文所用，「動物」是指來自生物動物界的多細胞真核生物體。在一些具體例中，動物是哺乳動物。在一些具體例中，動物是小鼠或兔。然後可以從動物身上收集生成的抗體。LAMP1肽可以作為純化肽或作為本文提供的組成物的一部分來投藥。

【0411】 本文所述之LAMP1肽可用於引發針對LAMP1之腫瘤相關形式的免疫反應。LAMP1肽可以按照有效使動物產生針對該肽的免疫反應(例如，產生抗體)的量被投與給動物。

【0412】 使用本揭露LAMP1肽的例示性方法描述於編號具體例768至771中。

6. 實例

6.1 實例1：抗醣化-LAMP1抗體的鑑定和特徵鑑定

6.1.1. 概述

【0413】 聚醣是必不可少的膜組分，且人類細胞的腫瘤轉形幾乎總是與蛋白質和脂質的異常醣化有關。有多種類型的蛋白質醣化，包括N-醣化和許多類型的O-醣化，但最為多樣化的類型之一是黏蛋白型GalNAc型O-醣化(以下稱為O-醣化)。癌症相關的O-聚醣變化特別令人感到興趣，最常觀察到的異常醣化表型是最不成熟的截短O-聚醣結構的表現，稱為Tn (GalNAcα1-O-Ser/Thr)、STn (NeuAcα2-6GalNAcα1-O-Ser/Thr)和T (Galβ1-3GalNAcα1-O-Ser/Thr)抗原。在幾乎所有上皮癌細胞上都觀察到截短的O-聚醣，並且與預後不良密切相關。此外，越來越清楚聚醣在癌症發展中也具有關鍵作用，其中截短的O-聚醣影響分化、細胞-細胞和細胞-基質交互作用，直接誘導易感細胞中的致癌特徵。

【0414】 發明人已經在人類癌細胞中鑑定出LAMP1醣肽表位，並使用明確的醣肽來開發癌症特異性抗醣化LAMP1單株抗體。

6.1.2. 材料與方法

6.1.2.1 Tn LAMP1醣肽的合成

【0415】 LAMP1醣肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：154) (在絲胺酸和蘇胺酸殘基帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字顯示)是使用標準FMOC肽合成策略來進行合成。使用固相或溶液相肽化學以逐步方式將預合成的醣化胺基酸在特定位置偶聯至延伸中的肽。完成整個序列並去除所有保護基後，將所得醣肽藉由高效液相色譜(HPLC)純化並藉由質譜(正離子模式電噴霧電離)進行特徵鑑定。

6.1.2.1 重組Tn-醣化LAMP1的合成

【0416】 使用30 μg編碼經his-標籤人類LAMP1的質體和60 μL 293fectin™ Transfection Reagent (Gibco)轉染30 mL Opti-MEM中的$1x10^6$個COSMC KO HEK293細胞。培養48小時後，將細胞旋轉離心，並使用50% Ni-NTA瓊脂糖漿液管柱(Invitrogen)從上清液中純化經his標籤的重組LAMP1蛋白，用250mM咪唑溶析。為了增加純度，重複這個純化步驟。使用Amicon Ultra離心過濾器將重組SC-LAMP1蛋白濃縮在PBS中。

6.1.2.2 免疫程序

【0417】 雌性Balb/c小鼠經透過馬來醯亞胺連接子接合至KLH (匙孔血藍蛋白)的Tn-醣化LAMP1醣肽進行皮下免疫。在第0、14和35天分別用50 μg、45 μg和45 μg KLH-醣肽對小鼠進行免疫。第一次免疫使用弗氏完全佐劑。所有後續免疫均使用弗氏不完全佐劑。在第45天，評估尾部血液的多株反應。在第56天或之後，於融合瘤融合前3至5天，用弗氏不完全佐劑中的15 ug KLH-醣肽追加免疫待融合小鼠。使用BTX Harvard Apparatus的Electro Cell Manipulator

(ECM2001)將小鼠的脾細胞與SP2/0-Ag14 (ATCC, cat# CRL-1581)骨髓瘤細胞融合。將融合瘤接種在96孔盤中、培養、按比例放大，並使用ELISA、流式細胞術和免疫螢光評估針對LAMP1-Tn的特異性並進行挑選，以獲得對LAMP1-Tn具有特異性的單株抗體。

6.1.2.3 ELISA

【0418】 96孔Corning高結合微孔盤(Fisher)在4℃下用0.2 M碳酸氫鹽-碳酸鹽緩衝液(pH 9.4)中的各種濃度蛋白質、肽或醣肽塗覆過夜。然後將盤在室溫下用含有2.5% BSA的磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (pH 7.4)阻斷1小時。丟棄盤中的內含物，以不同濃度加入經純化抗體或融合瘤上清液或用於多株反應的血清，並在室溫下培育兩小時。用帶有0.05% Tween-20的經tris緩衝鹽水洗滌盤，然後在室溫下用接合HRP的山羊抗小鼠IgG Fcγ (Sigma)的1：3000稀釋液培育1小時。再次洗滌盤並用TMB色原受質顯色。適當顯色後(約2-3分鐘)，用0.2 N H_2SO_4終止反應並在450 nm下讀取吸光度。在GraphPad Prism軟體中分析數據。

6.1.2.4 流式細胞術

【0419】 用TrypLE select (Gibco)解離貼壁細胞並用細胞培養基(RPMI w/L-麩醯胺酸、1% PenStrep和10% FBS)從燒瓶表面洗下。藉由在4℃下以300 x g離心5分鐘來洗滌細胞數次，然後重新懸浮於具有1% BSA的PBS (PBS/1% BSA)中。將細胞重新懸浮在$5x10^5$個細胞/ml至$2x10^6$個細胞/ml之間，然後分配到96孔U底盤中。將經稀釋的商業抗體(0.25-2 ug/ml)或融合瘤上清液或用於多株反應的血清加入細胞中並在冰上培育1小時。用PBS/1% BSA洗滌幾次後，將細胞在冰上用接合AlexaFluor647的$F(ab)_2$山羊抗小鼠IgG Fcγ (JacksonImmunoResearch)的1：1600稀釋液培育30分鐘。用PBS/1% BSA再次洗滌細胞，然後在含有1%甲醛之PBS/1% BSA中進行固定。在2或4雷射Attune NXT流式細胞儀上分析細胞。在FlowJo軟體中處理數據。

6.1.2.5 免疫螢光

【0420】 將細胞接種到玻璃室玻片(Nunc)中達50%匯合度，並在37℃、5% CO_2下培育12-18小時。生長隔夜後，移除玻片的培養基，並在室溫下用含有4%甲醛的PBS (pH 7.4)將細胞固定10分鐘。在PBS中洗滌玻片。經稀釋的商業抗體(1-4 ug/ml)，或融合瘤上清液，或用於多株反應的血清被添加到玻片，並將玻片在4℃下培育過夜。將玻片在PBS中洗滌並用接合AlexaFluor488的$F(ab)_2$兔抗小鼠IgG (H+L) (Invitrogen)的1：800稀釋液在室溫下染色45分鐘。將玻片在PBS中洗滌並使用帶有DAPI的Prolong Gold Antifade Mountant (Thermofisher)進行封片，且使用Olympus FV3000共焦顯微鏡進行檢查。

6.2 實例2：藉由Octet和Biacore對3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5抗體的功能特徵鑑定

6.2.1. 概述

【0421】 藉由Biacore對33C7.2C11.1C9 (以下稱「3C7」)、13C3.1C8.1C9 (以下稱「13C3」)以及13G2.1A10.2G5 (以下稱「13G2」)進行特徵鑑定，以測試抗LAMP1 mAb對經滴定LAMP1肽的反應性。還藉由Octet對3C7、13C3和13G2進行特徵鑑定，以測試抗LAMP1 mAb對帶有不同醣化位點的肽(包括未醣化肽)的反應性，如表6中所示。

表 6

肽	**序列(粗體及底線= GalNAc 位點)**
LAMP1-Tn	生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO:221)
LAMP1-Tn (S)	生物素-CEQDRP**S**PTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:222)
LAMP1-Tn (T1)	生物素-CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:223)
LAMP1-Tn (T2)	生物素-CEQDRPSPT**T**APPAPPSPSP (SEQ ID NO:224)
LAMP1	生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO:225)

6.2.2. 材料與方法

6.2.2.1 表面電漿共振

【0422】 可以使用表面電漿共振(例如，使用Biacore系統(Cytiva))進行抗體親和力分析。在表面電漿共振分析中，可以將一或多個抗體固定在生物感測器上並呈遞有分析物(例如，LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：221)；粗體和加底線殘基表示GalNAc醣化位點)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：225))。抗體與不同濃度的分析物(例如2.5 nM、7.4 nM、22 nM、66 nM和200 nM的濃度)接觸。針對每個分析物濃度，在1分鐘締合和5分鐘解離的情況下，以三重複使用多循環動力學來測量親和力。比較兩個抗體的結合親和力時，使用相同濃度的兩種抗體(例如，使用1 μM濃度的各抗體進行測量)。藉由將結合曲線擬合到特定模型(動力學擬合(1：1模型)或如果適用的話擬合到異源配體結合模型)來確定親和力。

6.2.2.2 生物層干涉術(Octet)

【0423】 可以使用BLI針對特定抗原來評估單株抗體的抗體親和力和表位鑑定。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：221)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：225))，並呈遞給一個抗體(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.2.2.3 流式細胞術

【0424】 用TrypLE select (Gibco)解離貼壁細胞並用細胞培養基(RPMI w/L-麩醯胺酸、1% PenStrep和10% FBS)從燒瓶表面洗下。藉由在4℃下以300 x g離心5分鐘來洗滌細胞數次，然後重新懸浮於具有1% BSA的PBS (PBS/1% BSA)中。將細胞重新懸浮在5x10^5個細胞/ml至2x10^6個細胞/ml之間，然後分配到96孔U底盤中。將經稀釋的商業抗體(0.25-2 ug/ml)或融合瘤上清液或用於多株反應的血清加入細胞中並在冰上培育1小時。用PBS/1% BSA洗滌幾次後，將細胞在冰上用接合AlexaFluor647的F(ab)$_2$山羊抗小鼠IgG Fcγ (JacksonImmunoResearch)的1：1600稀釋液培育30分鐘。用PBS/1% BSA再次洗滌細胞，然後在含有1%甲醛之PBS/1% BSA中進行固定。在2或4雷射Attune NXT流式細胞儀上分析細胞。在FlowJo軟體中處理數據。

6.2.2.4 免疫螢光

【0425】 將細胞接種到玻璃室玻片(Nunc)中達50%匯合度，並在37℃、5% CO_2下培育12-18小時。生長隔夜後，移除玻片的培養基，並在室溫下用含有4%甲醛的PBS (pH 7.4)將細胞固定10分鐘。在PBS中洗滌玻片。經稀釋的商業抗體(1-4 ug/ml)，或融合瘤上清液，或用於多株反應的血清被添加到玻片，並將玻片在4℃下培育過夜。將玻片在PBS中洗滌並用接合AlexaFluor488的F(ab)$_2$兔抗小鼠IgG (H+L) (Invitrogen)的1：800稀釋液在室溫下染色45分鐘。將玻片在PBS中洗滌並使用帶有DAPI的Prolong Gold Antifade Mountant (Thermofisher)進行封片，且使用Olympus FV3000共焦顯微鏡進行檢查。

6.2.3 結果

6.2.3.1 針對Tn-LAMP1的醣肽特異性抗體

【0426】 使用Tn-醣化LAMP1醣肽生成醣肽反應性抗體。使用LAMP1醣肽所生成的抗體(包括3C7、13C3和13G2)證明在選擇性方面具有優勢。

6.2.3.2 mAb 3C7、13C3和13G2的結合特異性

【0427】 為了針對3C7、13C3和13G2對未醣化和Tn醣化LAMP1的結合特異性進行特徵鑑定，對T47D COSMC-KO細胞上的LAMP1小鼠抗體進行流式細胞術分析。發現到3C7、13C3和13G2僅與Tn-醣化LAMP1（例如，T47D COSMC-KO細胞)反應，而不與其未醣化對應物(例如，T47D細胞)反應(圖1A和1B-1至1B-5)。3C7、13C3和13G2對LAMP1醣肽的親和力是藉由Biacore和Octet來測定。表7歸納了3C7、13C3和13G2對LAMP1肽的不同醣型以及未醣化LAMP1和MUC1-Tn的解離常數(K_d)。

表 7：3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9 以及 13G2.1A10.2G5 對 LAMP1 肽的不同醣型以及未醣化 LAMP1 的解離常數(K_d)

	親和力(Biacore)			*表觀親和力(Octet)*					
抗體	***LAMP1-Tn***	***LAMP1***	***MUC1-Tn***	***LAMP1-Tn***	***LAMP1-Tn (S)***	***LAMP1-Tn (T1)***	***LAMP1-Tn (T2)***	***LAMP1***	***MUC1-Tn***
3C7	28.7 nM	>400 nM	>400 nM	18.2 nM	>10 μM	0.81 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM
13C3	8.00 nM	>400 nM	>400 nM	3.46 nM	>10 μM	0.23 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM
13G2	76.1 nM	>400 nM	>400 nM	17.5 nM	>10 μM	0.57 μM	>1 μM	>10 μM	>10 μM

【0428】 在更為自然的構形環境中進一步評估3C7、13C3和13G2的特異性，使用3C7、13C3和13G2對T47D細胞進行染色供用於流式細胞術和免疫螢光。T47D細胞株本身是Tn陰性的，但可以受到COSMC伴護蛋白的KO誘導而表現Tn抗原。當使用3C7、13C3和13G2進行染色供用於流式細胞術時，發現每一者均選擇地染上COSMC KO T47D細胞，但並未染上它們的野生型對應物，儘管兩種細胞都對LAMP1染色呈陽性(圖2)。免疫螢光顯示只有$LAMP1^+$ Tn^+ T47D COSMC KO細胞被3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5染色，而LAMP1+ Tn^- T47D WT細胞卻沒有(圖2)。

6.3 實例3：3C7、13C3和13G2抗體相對於mAb237的特異性比較

6.3.1 概述

【0429】 發現到抗體3C7、13C3和13G2在序列上與抗體mAb237相似(參見圖9A-9B)。mAb237是對Tn抗原ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211；在蘇胺酸殘基上帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字顯示)具有特異性的重組小鼠抗體(Creative Biolabs; Brooks *et al.*, 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(22):10056-10061)，其是衍生自平足蛋白，與未醣化平足蛋白肽沒有交叉反應性(Brooks *et al.*, 2010, Proc Natl Acad Sci USA. 107(22):10056-10061；Zhou *et al.*, 2018, Molecules. 23(6):1326)。由於mAb237與LAMP1抗醣化-LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間的序列相似性，發明人嘗試要確定mAb237與本揭露抗醣化-LAMP1抗體之間是否存在有任何交叉反應性。

6.3.2. 材料與方法

6.3.2.1 生物層干涉儀(Octet)

【0430】 可以使用BLI針對特定抗原來評估單株抗體的抗體親和力和表位鑑定。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽生物素-CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：221)；在絲胺酸與蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示)或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：225)，或平足蛋白醣肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211) (在蘇胺酸殘基上帶有O-連接GalNAc以粗體加底線文字))，並呈遞有給一個抗體(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.3.3. 結果

6.3.3.1 mAb237與抗醣化LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間沒有交叉反應性

【0431】 為了對mAb237與抗醣化LAMP1抗體3C7、13C3和13G2之間的交叉反應性進行特徵鑑定，藉由Octet測定了mAb237、3C7、13C3和13G2對醣化LAMP1肽、未醣化LAMP1肽和平足蛋白醣肽的親和力。表8歸納了mAb237、3C7、13C3和13G2對醣化LAMP1肽、未醣化LAMP1肽和平足蛋白醣肽的解離常數(K_d)。儘管在mAb237與3C7、13C3和13G2之間觀察到序列相似性，但未觀察到交叉反應性。

表 8：mAb237、3C7、13C3 和 13G2 對醣化 LAMP1 肽、未醣化 LAMP1 肽和平足蛋白醣肽的解離常數(K_d)

	表觀親和力(Octet)		
抗體	***LAMP1-Tn***	***LAMP1***	***平足蛋白醣肽***
3C7	13.9 nM	>10 μM	>10 μM
13C3	1.46 nM	>10 μM	>10 uM
13G2	15.2 nM	>10 μM	>10 μM
mAb237	>10 μM	>10 μM	1.53 nM

6.4 實例4：受到3C7、13C3和13G2辨識的Tn-醣化LAMP1表位的組織表現

6.4.1. 概述

【0432】 3C7、13C3和13G2是藉由對各種正常組織和癌組織的免疫組織化學來進行特徵鑑定。

6.4.2. 材料與方法

【0433】 用二甲苯和乙醇對經石蠟包埋的組織微陣列(TMA)或組織切片進行去石蠟處理，然後用檸檬酸鹽緩衝液(pH 6.0)進行抗原修復，並在微波中加熱18分鐘。自USBIOMAX獲得TMA並用Ultra Vison Quanto Detection System HRP DAB染色。簡言之，TMA在TBS中洗滌，與mAb上清液一起培育2小時。在TBS中洗滌2次後，將TMA與Primary Antibody Amplifier Quanto一起培育10分

鐘。在TBS中洗滌後，將TMA與HRP聚合物quanto (10分鐘)，然後是DAB色原一起培育。玻片用蘇木精複染，脫水並封片。

6.4.3. 結果

【0434】 當對經福馬林固定、經石蠟包埋的組織切片進行染色用於免疫組織化學時，觀察到陽性染色，其中在2/10前列腺中3C7、13C3和13G2有強烈染色(圖3和表9)，而就13C3來說，在11/110乳房(圖4B-1和4B-2)、9/120肺臟(圖4B-1和4B-2)觀察到強烈細胞表面染色。這種染色模式與正常LAMP1表現的染色相關，證明這些癌症中的LAMP1表現預期對3C7、13C3和13G2的反應性。重要的是，當使用3C7、13C3和13G2對健康的鄰近組織進行染色時，沒有觀察到反應性(圖3和圖4A-1至4B-2)。總之，發現到3C7、13C3和13G2與幾種癌症組織切片的反應呈陽性，但與它們的健康對應物則無。

表 9：經正染與負染前列腺癌(TMA T195e)組織的統計學

抗體	病例	正	負
3C7.2C11.1C9	9	6 (67%)	3 (33%)
13C3.1C8.1C9	9	6 (67%)	3 (33%)
13G2.1A10.2G5	9	6 (67%)	3 (33%)
抗-LAMP1	9	6 (67%)	3 (33%)

【0435】 TMA中各個組織的特性列於表10-14中。

表 10

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM	等級
A1	1	65	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A2	2	75	M	前列腺	腺癌	T4N1M1	惡性
A3	3	57	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A4	4	66	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
A5	5	65	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A6	6	75	M	前列腺	腺癌	T4N1M1	惡性
A7	7	57	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
A8	8	66	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
B1	9	80	M	前列腺	腺癌	T3AN0M0	惡性
B2	10	70	M	前列腺	腺癌	T3N0M0	惡性
B3	11	73	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B4	12	76	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B5	13	80	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性

表 10							
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM	等級
B6	14	70	M	前列腺	腺癌	T3N0M0	惡性
B7	15	73	M	前列腺	腺癌	T2BN0M0	惡性
B8	16	76	M	前列腺	腺癌(稀疏)	T2BN0M0	惡性
C1	17	66	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
C2	18	72	M	前列腺	平滑肌肉瘤	T2N0M0	惡性
C3	19	35	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C4	20	22	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C5	21	66	M	前列腺	腺癌	T2N0M0	惡性
C6	22	72	M	前列腺	平滑肌肉瘤	T2N0M0	惡性
C7	23	35	M	前列腺	前列腺組織	-	正常
C8	24	22	M	前列腺	前列腺組織	-	正常

表 11						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	2	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A2	2	50	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A3	3	14	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A4	4	35	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A5	5	24	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
A6	6	21	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
A7	7	胎兒	F	肝臟	正常胎兒肝臟組織	正常
A8	8	35	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B1	9	35	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B2	10	40	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B3	11	40	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B4	12	38	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B5	13	34	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B6	14	27	M	肝臟	正常肝臟組織	正常
B7	15	25	F	肝臟	正常肝臟組織	正常
B8	16	42	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C1	17	35	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C2	18	1 個月	M	胰臟	正常胰臟組織	正常
C3	19	35	M	胰臟	正常胰臟組織	正常
C4	20	38	F	胰臟	正常胰臟組織	正常
C5	21	56	M	胃	正常胃組織	正常
C6	22	35	F	胃	正常胃組織	正常
C7	23	35	M	胃	正常胃組織	正常
C8	24	22	M	胃	正常胃黏膜組織	正常
D1	25	40	M	胃	正常胃組織	正常
D2	26	38	F	胃	正常胃組織	正常
D3	27	35	M	胃	正常胃組織	正常
D4	28	48	M	胃	正常胃組織	正常
D5	29	52	F	胃	正常胃組織	正常
D6	30	24	M	食道	正常食道組織	正常
D7	31	21	F	食道	正常食道組織(纖維與結締組織)	正常
D8	32	26	M	食道	正常食道組織	正常
E1	33	22	M	食道	正常食道組織	正常
E2	34	48	M	食道	正常食道組織	正常

表 11						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
E3	35	59	M	食道	正常食道組織	正常
E4	36	50	F	結腸	正常結腸組織	正常
E5	37	49	M	結腸	正常結腸組織	正常
E6	38	21	F	結腸	正常結腸組織(纖維與胃肌肉組織)	正常
E7	39	35	M	結腸	正常結腸組織	正常
E8	40	49	M	腸	正常小腸組織(稀疏)	正常
F1	41	35	F	腸	正常小腸組織	正常
F2	42	40	M	腸	正常小腸組織	正常
F3	43	38	F	腸	正常小腸組織	正常
F4	44	42	F	腸	正常小腸組織，帶有壞死	正常
F5	45	57	F	腸	正常小腸組織	正常
F6	46	37	M	腸	正常小腸組織	正常
F7	47	61	F	腸	正常小腸組織	正常
F8	48	27	M	腸	正常小腸組織	正常

表 12 (FDA999x；正常組織陣列)						
位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	42	M	大腦	大腦組織	正常
A2	2	53	M	大腦	大腦組織	正常
A3	3	37	M	大腦	大腦組織	正常
A4	4	26	M	小腦	小腦組織	正常
A5	5	45	M	小腦	小腦組織	正常
A6	6	35	M	小腦	小腦組織	正常
A7	7	43	M	腎上腺	腎上腺組織	正常
A8	8	18	F	腎上腺	腎上腺組織	正常
A9	9	23	M	腎上腺	腎上腺組織	正常
A10	10	25	F	卵巢	卵巢組織	正常
A11	11	19	F	卵巢	卵巢組織	正常
A12	12	40	F	卵巢	卵巢組織	正常
B1	13	23	M	胰臟	胰臟組織(自溶)	正常
B2	14	21	F	胰臟	胰臟組織	正常
B3	15	29	M	胰臟	胰臟組織	正常
B4	16	30	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B5	17	27	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B6	18	30	M	淋巴結	淋巴結組織	正常
B7	19	32	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B8	20	40	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B9	21	28	F	腦垂體	腦垂體組織	正常
B10	22	28	M	睪丸	睪丸組織	正常
B11	23	35	M	睪丸	睪丸組織	正常
B12	24	34	M	睪丸	睪丸組織	正常
C1	25	40	F	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C2	26	27	M	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C3	27	45	M	甲狀腺	甲狀腺組織	正常
C4	28	50	F	乳房	乳房組織	正常
C5	29	58	F	乳房	乳房組織	正常
C6	30	42	F	乳房	乳房組織	正常
C7	31	23	M	脾臟	脾臟組織	正常

C8	32	45	M	脾臟	脾臟組織	正常
C9	33	21	F	脾臟	脾臟組織	正常
C10	34	10	M	扁桃腺	扁桃腺組織(黏液腺)	正常
C11	35	7	F	扁桃腺	扁桃腺組織	正常
C12	36	34	M	扁桃腺	扁桃腺組織(纖維組織)	正常
D1	37	21	F	胸腺	胸腺組織	正常
D2	38	15	F	胸腺	胸腺組織	正常
D3	39	23	M	胸腺	胸腺組織	正常
D4	40	21	F	骨髓	骨髓組織	正常
D5	41	22	M	骨髓	骨髓組織	正常
D6	42	21	F	骨髓	骨髓組織	正常
D7	43	47	M	肺臟	肺臟組織	正常
D8	44	19	M	肺臟	肺臟組織	正常
D9	45	21	F	肺臟	肺臟組織	正常
D10	46	35	M	心臟	心肌組織	正常
D11	47	40	M	心臟	心肌組織	正常
D12	48	21	F	心臟	心肌組織	正常
E1	49	19	M	食道	食道組織	正常
E2	50	47	M	食道	食道組織(平滑肌)	正常
E3	51	35	M	食道	食道組織	正常
E4	52	45	M	胃	胃組織	正常
E5	53	24	M	胃	胃組織	正常
E6	54	37	M	胃	胃組織	正常
E7	55	45	M	小腸	小腸組織	正常
E8	56	30	M	小腸	小腸組織	正常
E9	57	32	M	小腸	小腸組織	正常
E10	58	32	M	結腸	結腸組織	正常
E11	59	21	F	結腸	結腸組織	正常
E12	60	35	M	結腸	結腸組織	正常
F1	61	38	M	肝臟	肝臟組織	正常
F2	62	45	M	肝臟	肝臟組織	正常
F3	63	23	M	肝臟	肝臟組織	正常
F4	64	30	M	唾液腺	唾液腺組織	正常
F5	65	21	F	唾液腺	唾液腺組織	正常
F6	66	21	F	唾液腺	唾液腺組織	正常
F7	67	27	M	腎臟	腎臟組織	正常
F8	68	2	F	腎臟	腎臟組織	正常
F9	69	47	M	腎臟	腎臟組織	正常
F10	70	30	M	前列腺	前列腺組織	正常
F11	71	38	M	前列腺	前列腺組織	正常
F12	72	36	M	前列腺	前列腺組織	正常
G1	73	54	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G2	74	40	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G3	75	42	F	子宮	子宮內膜組織	正常
G4	76	46	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G5	77	54	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G6	78	37	F	子宮頸	子宮頸管組織	正常
G7	79	32	M	膀胱	膀胱組織	正常
G8	80	35	M	膀胱	膀胱組織	正常
G9	81	34	M	膀胱	膀胱組織	正常
G10	82	21	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常
G11	83	25	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常

G12	84	40	M	骨骼肌	骨骼肌組織	正常
H1	85	21	M	皮膚	皮膚組織(稀疏)	正常
H2	86	27	F	皮膚	皮膚組織	正常
H3	87	25	M	皮膚	皮膚組織	正常
H4	88	30	M	神經	周邊神經組織	正常
H5	89	33	M	神經	周邊神經組織	正常
H6	90	35	M	神經	周邊神經組織	正常
H7	91	30	M	動脈	間皮組織	正常
H8	92	23	M	心包膜	間皮組織	正常
H9	93	45	M	心包膜	間皮組織	正常
H10	94	62	F	眼	眼球的癌相鄰壁(脈絡膜)	AT
H11	95	42	M	眼	眼球的癌相鄰壁(脈絡膜)	AT
H12	96	54	F	眼	眼球的癌相鄰壁	AT
I1	97	10	M	喉	喉部組織	正常
I2	98	28	F	喉	喉部組織	正常
I3	99	18	F	喉	喉部組織	正常

表 13 (LC121b；肺癌陣列)

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	63	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
A2	2	68	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A3	3	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A4	4	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
A5	5	63	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A6	6	65	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A7	7	60	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
A8	8	68	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A9	9	71	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A10	10	66	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
A11	11	56	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N2M0
A12	12	70	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N2M0
B1	13	77	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N1M0
B2	14	56	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B3	15	53	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B4	16	64	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N2M0
B5	17	46	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N0M0
B6	18	64	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T4N0M0
B7	19	42	M	肺臟	鱗狀細胞癌	T3N1M0
B8	20	60	F	肺臟	鱗狀細胞癌	T2N2M0
B9	21	54	F	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
B10	22	69	F	肺臟	大細胞癌	T3N0M0
B11	23	46	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
B12	24	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C1	25	44	M	肺臟	大細胞癌	T1N0M0
C2	26	61	M	肺臟	大細胞癌	T4N0M0
C3	27	64	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C4	28	65	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C5	29	68	M	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T4N0M0
C6	30	31	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0

C7	31	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
C8	32	58	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C9	33	60	M	肺臟	大細胞癌	T3N2M0
C10	34	40	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
C11	35	60	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
C12	36	49	M	肺臟	大細胞癌	T3N0M0
D1	37	65	F	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T2N1M0
D2	38	60	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D3	39	45	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D4	40	45	M	肺臟	大細胞癌	T1N0M0
D5	41	69	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D6	42	64	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D7	43	57	F	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D8	44	62	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D9	45	54	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D10	46	39	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D11	47	40	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
D12	48	70	M	肺臟	大細胞癌	T3N1M0
E1	49	56	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E2	50	54	M	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E3	51	51	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
E4	52	65	M	肺臟	大細胞癌	T2N0M0
E5	53	30	F	肺臟	大細胞癌	T2N1M0
E6	54	47	F	肺臟	大細胞癌	T2N2M0
E7	55	73	M	肺臟	大細胞癌(稀疏)	T3N1M0
E8	56	51	M	肺臟	大細胞癌	T4N0M0
E9	57	60	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
E10	58	49	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
E11	59	52	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
E12	60	46	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
F1	61	62	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
F2	62	56	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F3	63	54	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
F4	64	61	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F5	65	62	M	肺臟	腺癌	T3N0M0
F6	66	36	F	肺臟	腺癌	T2N2M0
F7	67	41	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
F8	68	66	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
F9	69	64	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
F10	70	68	F	肺臟	腺癌	T2N2M0
F11	71	60	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
F12	72	42	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
G1	73	35	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
G2	74	62	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
G3	75	65	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
G4	76	54	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
G5	77	46	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
G6	78	72	M	肺臟	腺癌	T2N2M0
G7	79	56	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
G8	80	30	F	肺臟	腺癌	T4N1M1
G9	81	48	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
G10	82	47	F	肺臟	腺癌	T2N0M0

G11	83	69	M	肺臟	腺癌	T2N0M0
G12	84	65	M	肺臟	腺癌	T3N0M0
H1	85	60	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H2	86	22	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H3	87	55	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H4	88	43	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H5	89	50	F	肺臟	腺癌	T3N0M0
H6	90	49	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H7	91	47	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
H8	92	50	M	肺臟	腺癌	T2N1M0
H9	93	82	M	肺臟	腺癌	T4N1M0
H10	94	54	F	肺臟	腺癌	T4N1M0
H11	95	38	M	肺臟	腺癌	T4N1M0
H12	96	57	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I1	97	42	M	肺臟	腺癌	T3N1M0
I2	98	65	M	肺臟	腺癌	T3N2M0
I3	99	59	M	肺臟	腺癌	T4N3M0
I4	100	62	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I5	101	49	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
I6	102	39	M	肺臟	腺癌	T4N0M0
I7	103	42	F	肺臟	腺癌	T3N1M0
I8	104	60	F	肺臟	腺癌	T4N0M0
I9	105	42	F	肺臟	腺癌	T4N1M0
I10	106	54	F	肺臟	腺癌	T2N0M0
I11	107	50	M	肺臟	乳突腺癌	T3N1M0
I12	108	51	M	肺臟	乳突腺癌	T2N0M0
J1	109	47	F	肺臟	乳突腺癌	T3N1M0
J2	110	53	F	肺臟	乳突腺癌	T2N0M0
J3	111	56	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J4	112	57	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J5	113	51	F	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J6	114	68	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J7	115	53	F	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J8	116	45	M	肺臟	相鄰正常肺臟組織	-
J9	117	27	M	肺臟	肺臟組織	-
J10	118	15	F	肺臟	肺臟組織	-
J11	119	48	M	肺臟	肺臟組織	-
J12	120	16	F	肺臟	肺臟組織	-

表 14 (BC08013d；乳癌陣列)

位置	編號	年齡	性別	器官/解剖學部位	病理學診斷	TNM
A1	1	35	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
A2	2	54	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
A3	3	74	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A4	4	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
A5	5	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
A6	6	44	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A7	7	37	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
A8	8	42	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
A9	9	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B1	10	55	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N1M0

B2	11	79	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
B3	12	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
B4	13	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
B5	14	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B6	15	44	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B7	16	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
B8	17	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
B9	18	49	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N1M0
C1	19	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
C2	20	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
C3	21	61	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
C4	22	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
C5	23	68	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
C6	24	53	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
C7	25	42	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
C8	26	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
C9	27	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
D1	28	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D2	29	35	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D3	30	32	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N1M0
D4	31	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
D5	32	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
D6	33	31	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D7	34	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
D8	35	54	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
D9	36	63	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E1	37	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E2	38	58	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
E3	39	48	F	乳房	侵襲性乳管癌(乳房組織)	T1N0M0
E4	40	40	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
E5	41	40	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N2M0
E6	42	57	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N2M0
E7	43	28	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N1M0
E8	44	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T1N0M0
E9	45	38	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F1	46	59	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N2M0
F2	47	47	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N0M0
F3	48	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F4	49	50	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F5	50	48	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
F6	51	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
F7	52	37	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
F8	53	76	F	乳房	侵襲性乳管癌	T4N0M0
F9	54	52	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G1	55	55	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G2	56	46	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
G3	57	45	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G4	58	62	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N1M0
G5	59	41	F	乳房	侵襲性乳管癌	T2N0M0
G6	60	51	F	乳房	侵襲性乳管癌	T3N1M0
G7	61	59	F	乳房	髓質癌	T3N0M0
G8	62	56	F	乳房	髓質癌	T2N0M0

G9	63	52	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H1	64	40	F	乳房	髓質癌	T1N0M0
H2	65	46	F	乳房	髓質癌	T3N0M0
H3	66	41	F	乳房	髓質癌	T2N1M0
H4	67	35	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H5	68	55	F	乳房	髓質癌	T2N0M0
H6	69	39	F	乳房	髓質癌	T2N1M0
H7	70	49	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-
H8	71	38	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-
H9	72	43	F	乳房	相鄰正常乳房組織(纖維脂肪組織與血管)	-

6.5 實例5：基於Tn-LAMP1的CAR

6.5.1. 概述

【0436】 設計出具有3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5的VH結構域和VL結構域的嵌合抗原受體(CAR)。然後在目標特異性細胞毒性分析中評估CAR。

6.5.2. 材料與方法

6.5.2.1 載體設計

【0437】 設計出包含具有3C7、13C3和13G2的VH結構域及VL結構域的scFv的各種CAR構築體(圖8A-8C)。在構築體中，VH和VL利用一個長連接子$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO：160)一起附接至CD8a鉸鏈，然後是第二代CAR-T(CD28細胞內訊息結構域和CD3-ζ細胞內鏈)。scFv的N端附接至CD8a訊息序列。LAMP1 CAR-T被次選殖到Virapower慢病毒載體pLENTI6.3-V5-DEST(Invitrogen)中。編碼CAR的核苷酸序列顯示於表15中。CAR的胺基酸序列顯示於表16中。

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列

構建體	核苷酸序列	核酸說明	SEQ ID No.
3C7-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCTAGACCC GACGTGATGCTGACACAGACACCTCTGAGCC	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 3C7 LC	202

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	TGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTGCAC AGCAACGGCAACACATACCTGCACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTGC TGATCAACAAGGTGTCCAACCGGTTCTTCGG CGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAG TGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTG TAGCCAGTCTACCCACGTGCCACGGACATTT GGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGGC GGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGC GGAGGCGGATCTGAAGTGAAGCTGGAAGAA TCAGGCGGAGGCCTGGTTCAGCCTGGCGGCT CTATGAAGGTTTCCTGTGGCGCCAGCGGCTT CACCTTTTCCGATGCCTGGATGGACTGGGTC CGACAGTCTCCTGAGAAAGGCCTGGAATGG GTCGCCGAGATGAGAAGCAAGGCCTTCAAC CACGCCATCTACTACGCCGAGAGCGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCA AGAGCAGAGTGTACCTGCAGATGAACCTGCT GAGGCCCGAGGACACCGGCATCTACTATTGC ACCCCTAACTGGGACGAGGGCTTCGCCTATT GGGGACAGGGAACACTGGTCACCGTGTCCG CCACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTAC ACCAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTG TCTCTGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTG CTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGG ATTTCGCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTT GTTGGCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGC TGGTCACAGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTC CGAAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGC GACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCG GACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGC TCCTCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCC AGAGTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCC CTGCCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTA CAACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGA GTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAG AGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACG GAAGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGA GCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTA CAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAG AAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCA GGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTAT GATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAA GAAGAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGA GGCTCTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAG AGAACCCCGGACCAATGGTGTCCAAGGGCG AAGAGGACAACATGGCCATCATCAAAGAAT TCATGCGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAG CGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATTGAAGG CGAAGGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAAC ACAGACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGG CGGACCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTG TCTCCTCAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCT ACGTGAAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTA CCTGAAGCTGAGCTTCCCTGAGGGCTTCAAG TGGGAGAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGC GGCGTCGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTC TGCAGGACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAA ACTGCGGGGCACCAACTTTCCCAGCGACGGC	400-444 =連接子 445-801 = 3C7 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ 細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	CCTGTGATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGG GAAGCCAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAA GATGGCGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAG CGGCTGAAACTGAAGGATGGCGGCCACTAC GACGCCGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCC AAGAAACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACA ACGTGAACATCAAGCTGGACATCACCAGCCA CAACGAGGACTACACCATCGTGGAACAGTA CGAGAGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGG CGGAATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
13C3-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACCT GACGTGGTCATGACACAGACACCTCTGAGCC TGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGCAGATCTAGCCAGAGCCTGGTGCAC AGCAACGGCAACACATACCTGCACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTGC TGATCAACAAGGTGTCCAACCGGTTCAGCGG CGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAG TGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTG TAGCCAGTCTACCCACGTGCCACGGACATTT GGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGGC GGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGGC GGAGGCGGATCTGAAGTGAAGCTGGAAGAT TCAGGCGGAGGCCTGGTTCAGCCTGGCGGAT CTATGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTT CACCTTTTCTGACGCCTGGATGGACTGGGTC CGACACTCTCCTGAGAAAGGCCTGGAATGGG TCGCCGAGCTGAGAAGCAAGGCCTTCAATCA CGCCACCTACTACGCCGAGAGCGTGAAGGG CAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAA GAGCACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGATACCGGCATCTACTACTGCA CCCCTAACTGGGATGAGGGCTTCGCCTATTG GGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTGTCCGCC ACAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTACAC CAGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTGTCT CTGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTG GCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTT CGCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTTGTT GGCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGCTGG TCACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGA AGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGAC TACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGAC CTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCC TCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCCAGA GTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCCCTG CCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAG ATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGA AGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCT GCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAG CGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAAG AGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGG CCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGAT GCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAA GAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGAGGCT CTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAA CCCCGGACCAATGGTGTCCAAGGGCGAAGA	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 13C3 LC 400-444 =連接子 445-801 = 13C3 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ 細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	203

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	GGACAACATGGCCATCATCAAAGAATTCATG CGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTG AACGGCCACGAGTTCGAGATAGAAGGCGAA GGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAACACAG ACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGA CCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTGTCTCC TCAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTG AAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTACCTGA AACTGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGA GAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGT CGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAG GACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAAACTGC GGGGCACCAACTTTCCCAGCGACGGCCCTGT GATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGGGAAGC CAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAAGATGG CGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAGCGGCT GAAGCTGAAGGATGGCGGCCACTACGACGC CGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCCAAGAA ACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACAACGTG AACATCAAGCTGGACATCACCAGCCACAAC GAGGACTACACCATCGTGGAACAGTACGAG AGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGGA ATGGACGAGCTGTATAAGTAG		
13G2-CART	ATGGCTCTGCCCGTTACAGCTCTGCTGCTGC CTCTGGCTCTGCTTCTGCATGCCGCCAGACCT GACGTGGTCATGACACAGATCCCTCTGAGCC TGTGTGTGTCCCTGGGAGATCAGGCCAGCAT CAGCTGTAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGCA CAACAACGGCAACACCTACCTGCACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGACAGAGCCCCAAGCTG CTGATCAACAAGGTGTCCAAGCGGTTCACCG GCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTC TGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGA GTGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTTCT GTAGCCAGAGCACCCACGTGCCAAGAACCTT TGGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCAAAGG CGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTGG CGGAGGCGGATCTGAAGTTCGGCTGGAAGA ATCAGGTGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGC TCTATGAAGCTGAGCTGTGTGGCCAGCGGCT TCACCTTTTCCGACGCCTGGATGGACTGGGT CCGACAGTCTCCTGAACGCGGCCTTGAATGG GTTGCCGAGCTGAGAAGCAAGACCTTCAACC ACGCCACCTACTACGCCGAGTCTGTGCGGGG CAGATTCACCATCTCCAGAGATGACAGCAAG AGCACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGATACCGGCATCTACTACTGCAG CCCCAACTGGGATGAGGGCTTTGCCTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTTACCGTGTCTGCCA CAACAACCCCTGCTCCTAGACCTCCTACACC AGCTCCTACAATCGCCTCTCAACCTCTGTCTC TGCGGCCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCTGG CGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTC GCCTGCGACTTCTGGGTGCTCGTGGTTGTTG GCGGAGTGCTGGCTTGTTACTCCCTGCTGGT CACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTCCGA AGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGAC TACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGAC CTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCC TCCTAGAGACTTCGCCGCCTACCGGTCCAGA GTGAAGTTCTCCAGATCCGCTGATGCCCCTG	1-63 = CD8A 訊息序列 64-399 = 13G2 LC 400-444 =連接子 445-801 = 13G2 HC 802-936 = CD8a 鉸鏈 937- 1017 = CD28 跨膜結構域 1018- 1140 =細胞內訊息結構域 1141- 1476 = CD3-ζ 細胞內鏈 1477- 2259= T2A-mCherry	204

表 15：編碼 LAMP1 基礎 CAR 的核苷酸序列			
	CCTATCAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAG ATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGA AGAATCCTCAAGAGGGCCTGTATAATGAGCT GCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAG CGAGATCGGAATGAAGGGCGAGCGCAGAAG AGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGG CCTGAGCACCGCCACCAAGGATACCTATGAT GCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGAA GAAAAAGAGGCAGCGGCGAAGGCAGAGGCT CTCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAA CCCCGGACCAATGGTGTCTAAGGGCGAAGA GGACAACATGGCCATCATCAAAGAATTCATG CGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGTG AACGGCCACGAGTTCGAGATTGAAGGCGAA GGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAACACAG ACCGCCAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGA CCCCTGCCTTTCGCCTGGGATATCCTGTCTCC TCAGTTTATGTACGGCAGCAAGGCCTACGTG AAGCACCCCGCCGATATTCCCGACTACCTGA AACTGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGA GAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGT CGTGACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAG GACGGCGAGTTCATCTACAAAGTGAAGCTGC GGGGCACCAACTTTCCCTCTGATGGCCCCGT GATGCAGAAAAAGACCATGGGCTGGGAAGC CAGCAGCGAGAGAATGTACCCAGAAGATGG CGCCCTGAAAGGCGAGATCAAGCAGCGGCT GAAGCTGAAGGATGGCGGCCACTACGACGC CGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCCAAGAA ACCCGTGCAGCTGCCTGGCGCCTACAACGTG AACATCAAGCTGGACATCACCAGCCACAAC GAGGACTACACCATCGTGGAACAGTACGAG AGAGCCGAAGGCAGGCACTCTACAGGCGGA ATGGACGAGCTGTATAAGTAG		

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
構建體	**胺基酸序列**	**胺基酸說明**	**SEQ ID No.**
3C7-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMLTQTPLSL PVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQ KPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSEVKLEESGGGLVQP GGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGL EWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDS KSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAY WGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCG DVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTK GGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDY	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 3C7 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 3C7 HC 268 -312 = CD8a 鉸鏈 313-3 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	205

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
	LKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQ DGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEA SSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAE VKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDY TIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK*		
13C3-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMT QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSN GNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIKGG GGSGGGGSGGGGSEVKLEDSGGGLVQ PGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVR HSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAE SVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAE DTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTV SATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGR GSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMA IIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEG EGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDI LSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSF PEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSL QDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRL KLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLP GAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERA EGRHSTGGMDELYK*	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 13C3 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 13C3 HC 269 -312 = CD8a 鉸鏈 313-339 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	206
13G2-CART	MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQIPLSL CVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQ KPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKL EIKGGGGSGGGGSGGGGSEVRLEESGGGLVQP GGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGL EWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDS KSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAY WGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYM NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCG DVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTK GGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDY LKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQ DGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEA	1-21=CD8a 訊息序列 22-133= 13G2 LC 134-148 = 連接子 149-267 = 13G2 HC 268 -312 = CD8a 鉸鏈 313-339 CD28 跨膜 340-380 CD28 細胞內結構域 381-492 CD3z 細胞內結構域 381-752 = T2A mcherry	207

	表 16：編碼 CAR-T 的胺基酸序列		
	SSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAE VKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDY TIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK		

6.5.3. 結果

【0438】 CAR構築體在人類T細胞中表現。使用Alexa488-ProteinL，藉由流式細胞術來確認CART構築體的表面表現。在T細胞與HaCaT的比率為10比1的情況下，13C3-CART和13G2-CART特異地殺死Tn+ COSMC-KO HaCaT，但不會殺死Tn- HaCaT (圖6)。參見表17，就13C3-CART來說殺死50% COSMC-KO HaCaT的時間為7.3小時，而13G2-CART為8.75小時。數據表明13C3-CART和13G2-CART選擇性地靶向LAMP1-Tn。

表 17：殺死 50%細胞的時間(KT50)					
目標細胞	T 細胞比率	3C7 (KT50)	13C3 (KT50)	13G2 (KT50)	T 細胞(KT50)
HaCAT COSMC-KO	10:1	N/A	7.3 小時	8.75 小時	N/A

N/A=50%的細胞未被殺死。

6.6 實例6：抗醣化-LAMP1抗體的序列分析

【0439】 進行cDNA末端快速擴增(RACE)以確定3C7、13C3和13G2的重鏈和輕鏈核苷酸序列。編碼3C7的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列在SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22中。由SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列在SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：2中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：3-5中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：6、KVS、和SEQ ID NO：8中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：9-11中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：12-14中。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：15-17中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：18-20中。

【0440】 編碼13C3的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列於SEQ ID NO：43和SEQ ID NO：44中。由SEQ ID NO：43和SEQ ID NO：44編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列於SEQ ID NO：23和SEQ ID NO：24中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：25-27中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：28、KVS、和SEQ ID NO：30中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：31-33中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：34-36中。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：37-39中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：40-42中。

【0441】 編碼13G2的重鏈和輕鏈可變區的核苷酸序列分別列於SEQ ID NO：65和SEQ ID NO：66中。由SEQ ID NO：65和SEQ ID NO：66編碼的重鏈和輕鏈可變區分別列於SEQ ID NO：45和SEQ ID NO：46中。預測的重鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：47-49中，而預測的輕鏈CDR序列(IMGT定義)分別列於SEQ ID NO：50、KVS、和SEQ ID NO：52中。預測的重鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：53-55中，而預測的輕鏈CDR序列(Kabat定義)分別列於SEQ ID NO：56-58。預測的重鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：59-61中，而預測的輕鏈CDR序列(Chothia定義)分別列於SEQ ID NO：62-64中。

6.7 實例7：基於Tn-LAMP1的ADC

6.7.1. 概述

【0442】 生產了共價附接至3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5的抗體藥物接合物(ADC)。然後在目標特異性細胞毒性分析中評估LAMP1-ADC。

6.7.2. 材料與方法

6.7.2.1 ADC生產

【0443】 ADC是藉由將MC-GGFG-DX8951共價附接至3C7.2C11.1C9、13C3.1C8.1C9和13G2.1A10.2G5而被創造。藉由質譜法計算藥物抗體比率(DAR)。13c3的DAR為3.1，而13G2的DAR為5.6。無法計算3C7-ADC的DAR(表15)。

6.7.3. 結果

【0444】 3C7-ADC (GGFG-DX8951)、13C3-ADC (GGFG-DX8951)和13G2-ADC (GGFG-DX8951)特異地殺死Tn+ COSMC-KO T47D，但不殺死Tn- T47D或Tn- HaCaT (圖5A-1至5A-3)。參照表18，3C7-ADC的細胞死亡IC50為4.5 nM，13C3-ADC為5.6 nM，而13G2-ADC為5.6 nM。

表 18：抗體藥物接合物(ADC)的 IC50

ADC	DAR	T47D COSMC-KO 細胞 (EC50)	T47D 細胞 (EC50)
GO-3C7	?	4.5 nM	504 nM
GO-13C3	~3.1	5.6 nM	205 nM
GO13G2	~5.6	5.6 nM	4.40 nM

6.8 實例8：人源化抗體

6.8.1. 概述

【0445】 使用標準CDR移植技術將鼠類抗體13C3人源化。就重鏈來說，採用四個模板(IGHV3-72*01、IGHV3-23*05、IGHV7-4-1*02和IGHV3)來生成含有連續積極人源化程度的CDR移植版本，即與人類受體生殖系的同一性。同樣地，就輕鏈來說，採用三個模板(IGKV2-30*02、IGKV4-1*01和IGKV7-3*01)來生成含有連續積極人源化程度的CDR移植版本。

【0446】 表現構築體被設計成在Expi-293細胞中表現。IL2分泌訊息被添加到重鏈和輕鏈構築體。使用常規方法用ProteinA珠粒來純化抗體。使用ELISA評估人源化候選物結合至未醣化和Tn-醣化LAMP1肽的能力。還藉由尺

寸排阻層析將人源化候選物與親本抗體進行比較，並藉由Octet確定對肽抗原的結合親和力。

6.8.2. 材料與方法

6.8.2.1 載體設計

【0447】 針對每個生殖系，創造了三個人源化版本：保守的「A」序列、不太保守的「B」序列和「積極的」「C」序列(參見表4A-4G)。還創造各個生殖系的所有三個A序列、B序列和C序列的共有序列，其反映每個位置處最為常見的胺基酸殘基。

【0448】 這些人源化模板以兩個階段進行組裝並分析最佳生物物理和功能性質。在第一階段中，構築了多達12對保守的「A」設計並分析了與LAMP1醣肽的結合。在根據「A」設計挑出最佳組合後，保守的「A」設計被迭代地替換為較不保守的「B」設計，最終被最不保守的「C」設計替換。

6.8.2.2 ELISA

【0449】 96孔Corning高結合ELISA微孔盤在4℃下經0.2 M碳酸氫鹽緩衝液pH 9.4中滴定的LAMP1肽(濃度範圍為0.08 μg/ml至10 μg/ml)塗覆過夜。BSA用作為背景的對照/量度。然後將盤在室溫下用SuperBlock™ (Thermo Fisher)阻斷1小時。洗滌盤後，將13C3的人源化變體在ELISA盤上培育1小時。使用常規方法表現並純化所有測試的變體。簡言之，用重鏈和輕鏈構築體暫時轉染Expi-293細胞，抗體被分泌到上清液中並使用蛋白質A瓊脂糖珠粒予以純化。然後洗滌盤，接著與二級抗體(1/3000山羊抗-小鼠IgG (H+L) HRP (Abcam 62-6520))一起培育1小時。然後洗滌盤並用1-Step™ Ultra TMB (Thermo Fisher)顯色2分鐘。繼而用2 N硫酸終止顯色。接著在450 nm下測量吸光度。

6.8.2.3 生物層干涉儀(Octet)

【0450】 使用BLI針對特定抗原來評估13C3之人源化候選物的抗體親和力。在BLI分析中，抗原可以被固定在生物感測器(例如LAMP1-Tn肽-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：221))或陰性對照分析物(諸如未醣化LAMP1肽(生物素-CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：225))，並呈遞有一個抗體候選物(用於親和力測量)或兩個串聯(或連續步驟)的競爭性抗體(用於表位鑑定)。如果第一個抗體的飽和不會阻斷第二個抗體的結合，則結合至非重疊表位。藉由將結合曲線擬合到特定模型(1：1單價模型或2：1二價模型)來確定親和力。誤差(>95%信賴)是根據生成的曲線與模型有多麼匹配來進行計算。

6.8.2.4 尺寸排阻層析

【0451】 使用尺寸排阻層析(SEC)測試了13C3的人源化候選物是否存在可溶性蛋白質聚集體。簡言之，將經純化抗體加載到HPLC二氧化矽TSK-GEL G3000SW管柱(TOSOH Biosciences, Montgomeryville, PA)與相連的UV偵測器(166 Detector)上。流動相組成為PBS，流速為1.0 mL/min。藉由監測管柱析出物在280 nm下的吸光度以確定蛋白質物質的濃度。

6.8.3. 結果

【0452】 生產出共價附接至人源化13C3的抗體藥物接合物(ADC)。藥物接合物利用馬來醯亞胺共價連接至可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)。ADC是利用馬來醯亞胺透過將可切割MMAE (vc-PAB-MMAE)共價附接至13C3而創造。藉由質譜法計算藥物抗體比率(DAR)。藉由Octet和ELISA測量對合成抗原(LAMP1-GP)的親和力。藉由尺寸排阻層析(SEC)對經純化抗體的聚集物進行定量。

【0453】 人源化ADC的特徵歸納在表19中。

表 19：人源化 LAMP1 候選物的特徵歸納

S.NO	分子	人源化	Octet	SEC	ELISA
		同一性%	LAMP1-GP	峰面積%	LAMP1-GP (EC5 ng/ml)

		HC	LC	等級	親和力	等級	主峰	等級	親和力
1	13C3-HV-23-A/13C3 KV2-A	80%	90%	3	3.3	1	100	2	17.734
2	13C3-HV-72-A/13C3 KV2-A	84%	90%	2	3.1	4	98.01	5	26.16
3	13C3-HV-23-B/13C3 KV2-A	83%	90%	1	0.85	2	99.56	3	19.07
4	13C3-HV-72-B/13C3 KV2-A	87%	90%	4	8.2	3	99.42	4	25.75
5	13C3-HV-23-C/13C3 KV2-A	85%	90%	5	23.5	5	98.86	1	15.47
6	13C3 嵌合體				3.2 nM		98.62	-	18.4

【0454】 人源化ADC中有兩者在目標特異性細胞毒性分析中進一步進行特徵鑑定：人源化GO-13C3-Human-v1 (HV-72A/KV2A)和GO-13C3-Human-v2 (HV23B/KV2A)。參考圖5B和表20，13C3 Human-v1的細胞死亡IC50為5.03 nM，13C3 Human-v2為5.4 nM。

表 20：抗體藥物接合物(ADC)的 IC50

ADC	DAR	T47D COSMC-KO 細胞 (EC50)	T47D 細胞 (EC50)
GO-13C3 mouse	~4	4.5 nM	>100 uM
GO-13C3 Human-v1	~4	5.03 nM	>100 uM
GO-13C3 Human-v2	~4	5.4 nM	>100 uM

6.9 實例9：LAMP-ADC在CDx實體腫瘤小鼠模型中的活體內活性

【0455】 藉由側腹注射建立CDx T47D (COSMC-KO)實體腫瘤模型。CART注射時的腫瘤體積為100 mm3。藉由IP注射(5劑2.5mg/Kg或5mg/Kg)用可切割13C3-vc-PAB-MMAE (DAR =~ 4)治療小鼠。透過卡尺測量腫瘤體積，治療導致約58%的腫瘤生長抑制(圖7)。在受治療的小鼠中並沒有觀察到表明不良事件的臨床徵象。

7. 特定具體例，參考文獻的引用

【0456】 儘管已經說明和描述了各種特定具體例，但是應當理解，可以在不背離本揭露的精神和範圍的情況下進行各種改變。本揭露藉由以下列出的編號具體例來舉例說明。

1. 一種抗醣化LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至下列或特異地競爭結合至下列：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)。

2. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第一LAMP1醣肽。

3. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第二LAMP1醣肽。

4. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第三LAMP1醣肽。

5. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至或特異地競爭結合至第四LAMP1醣肽。

6. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

7. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

8. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

9. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

10. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

11. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154。

12. 如具體例1至5中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽分別由SEQ ID NO：200、216、217或154組成。

13. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

14. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

15. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

16. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

17. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

18. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

19. 如具體例1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

20. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

21. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

22. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

23. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

24. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

25. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

26. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

27. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

28. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

29. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

30. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

31. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

32. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

33. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI

NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

34. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

35. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

36. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

37. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

38. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

39. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

40. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

41. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

42. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

43. 如具體例1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

44. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

45. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

46. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

47. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

48. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

49. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

50. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

51. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

52. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

53. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

54. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

55. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

56. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

57. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

58. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

59. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

60. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

61. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

62. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

63. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

64. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

65. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

66. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

67. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

68. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

69. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

70. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

71. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

72. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

73. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL

LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

74. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

75. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

76. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

77. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

78. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

79. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

80. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

81. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

82. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

83. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

84. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

85. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

86. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

87. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

88. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

89. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

90. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

91. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

92. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

93. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

94. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

95. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

96. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

97. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

98. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

99. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

100. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

101. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

102. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

103. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

104. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

105. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI

NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

106. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

107. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

108. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

109. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

110. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

111. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

112. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

113. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

114. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

115. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

116. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG

EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

117. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

118. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

119. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

120. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

121. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

122. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

123. 如具體例1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至LAMP1醣肽中的任一者。

124. 如具體例1至123中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

125. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

126. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

127. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI

NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

128. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

129. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

130. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

131. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

132. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

133. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

134. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

135. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

136. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

137. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與以下重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

138. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

139. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

140. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

141. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

142. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

143. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

144. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

145. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

146. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

147. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

148. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

149. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

150. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

151. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

152. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

153. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

154. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEI

RSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

155. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

156. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

157. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

158. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

159. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

160. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

161. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

162. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

163. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

164. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

165. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

166. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

167. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL

LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

168. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

169. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

170. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

171. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

172. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

173. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

174. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

175. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

176. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

177. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

178. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

179. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

180. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

181. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE IRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

182. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

183. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

184. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

185. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

186. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

187. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

188. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

189. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

190. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

191. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI

NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

192. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

193. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

194. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

195. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

196. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

197. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

198. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

199. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI

NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

200. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

201. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

202. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE

TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

203. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

204. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

205. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

206. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

207. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI

NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

208. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

209. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

210. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

211. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

212. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

213. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

214. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

215. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

216. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

217. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

218. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

219. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

220. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

221. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

222. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

223. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL

LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

224. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

225. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

226. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG

ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

227. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

228. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

229. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

230. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

231. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL

INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

232. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

233. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

234. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1 抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG

EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

235. 如具體例124之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含重鏈可變(VH)序列 QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLI NKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：153)的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

236. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況為根據具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H1的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：73、SEQ ID NO：79、SEQ ID NO：103或DA)；

(b) CDR-H2，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H2的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104或SEQ ID NO：128)；

(c) CDR-H3，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-H3的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：69、SEQ ID NO：75、SEQ ID NO：81、SEQ ID NO：105或SEQ ID NO：129)；

(d) CDR-L1，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L1的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106或SEQ ID NO：130)；

(e) CDR-L2，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L2的胺基酸序列(例如， SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：107或KVS)；及

(f) CDR-L3，包含表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR-L3的胺基酸序列(例如，SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：78、SEQ ID NO：84、SEQ ID NO：108或SEQ ID NO：132)。

237. 如具體例236之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_1的胺基酸是L。

238. 如具體例236之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_1的胺基酸是M。

239. 如具體例236至238中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如EQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104及/或SEQ ID NO：128)中指定為X_2的胺基酸是A。

240. 如具體例236至238中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如EQ ID NO：

68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104及/或SEQ ID NO：128)中指定為X_2的胺基酸是M。

241. 如具體例236至240中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_3的胺基酸是T。

242. 如具體例236至240中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_3的胺基酸是I。

243. 如具體例236至242中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_4的胺基酸是K。

244. 如具體例236至242中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：74及/或SEQ ID NO：104)中指定為X_4的胺基酸是R。

245. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：69及/或SEQ ID NO：105)中指定為X_5的胺基酸是T。

246. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：69及/或SEQ ID NO：105)中指定為X_5的胺基酸是S。

247. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106及/或SEQ ID NO：130)中指定為X_6的胺基酸是S。

248. 如具體例236至244中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106及/或SEQ ID NO：130)中指定為X_6的胺基酸是N。

249. 如具體例236至248中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_7的胺基酸是N。

250. 如具體例236至248中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_7的胺基酸是K。

251. 如具體例236至250中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_8的胺基酸是S。

252. 如具體例236至250中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中在表1D、1E、1F、2D和3D中任一者的CDR序列(例如SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83及/或SEQ ID NO：107)中指定為X_8的胺基酸是F。

253. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDAW (SEQ ID NO：67)。

254. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列DAWMD (SEQ ID NO：73)。

255. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDA (SEQ ID NO：79)。

256. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：103)。

257. 如具體例236至252中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H1包含胺基酸序列DA。

258. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列X_1RSKX_2FNHAX_3 (SEQ ID NO：68)。

259. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G (SEQ ID NO：74)。

260. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列RSKX_2FNHA (SEQ ID NO：80)。

261. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G (SEQ ID NO：104)。

262. 如具體例236至257中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H2包含胺基酸序列SKX_2FNHA (SEQ ID NO：128)。

263. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列X_5PNWDEGFAY (SEQ ID NO：69)。

264. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：75)。

265. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：81)。

266. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列X_5PNWDEGFAY (SEQ ID NO：105)。

267. 如具體例236至262中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-H3包含胺基酸序列NWDEGFAY (SEQ ID NO：129)。

268. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列QSLVHX$_6$NGNTY (SEQ ID NO：70)。

269. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：76)。

270. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：82)。

271. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：106)。

272. 如具體例236至267中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L1包含胺基酸序列QSLVHX$_6$NGNTY (SEQ ID NO：130)。

273. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVS。

274. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：77)。

275. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：83)。

276. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：107)。

277. 如具體例236至272中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L2包含胺基酸序列KVS。

278. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：72)。

279. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：78)。

280. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：84)。

281. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列SQSTHVPRT (SEQ ID NO：108)。

282. 如具體例236至277中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CDR-L3包含胺基酸序列HQYLSSYT (SEQ ID NO：132)。

283. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：3-5)的VH以及包含如IMGT定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：6、KVS、和SEQ ID NO：8)的VL。

284. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：9-11)的VH以及包含如Kabat定義的3C7的CDR(例如SEQ ID NO：12-14)的VL。

285. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：15-17)的VH以及包含如Chothia定義的3C7的CDR (例如SEQ ID NO：18-20)的VL。

286. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：25-27)的VH以及包含如IMGT定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：28、KVS、和SEQ ID NO：30)的VL。

287. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：31-33)的VH以及包含如Kabat定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：34-36)的VL。

288. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：37-39)的VH以及包含如Chothia定義的13C3的CDR (例如SEQ ID NO：40-42)的VL。

289. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如IMGT定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：47-49)的VH以及包含如IMGT定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：50、KVS、和SEQ ID NO：52)的VL。

290. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Kabat定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：53-55)的VH以及包含如Kabat定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：56-58)的VL。

291. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有包含如Chothia定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：59-61)的VH以及包含如Chothia定義的13G2的CDR (例如SEQ ID NO：62-64)的VL。

292. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：85)、EMRSKAFNHAIYYAESVKG (SEQ ID NO：86)和TPNWDEGFAY (SEQ ID NO：87)之CDR的VH；以及包含

RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO：88)、KVSNRFF (SEQ ID NO：89)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：90)之CDR的VL。

293. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：91)、ELRSKAFNHATYYAESVKG (SEQ ID NO：92)和TPNWDEGFAY (SEQ ID NO：93)之CDR的VH；以及包含RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO：94)、KVSNRFS (SEQ ID NO：95)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：96)之CDR的VL。

294. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：97)、ELRSKTFNHATYYAESVRG (SEQ ID NO：98)和SPNWDEGFAY (SEQ ID NO：99)之CDR的VH；以及包含RSSQSLVHNNGNTYLH (SEQ ID NO：100)、KVSKRFT (SEQ ID NO：101)和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：102)之CDR的VL。

295. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA、RSKAFNHA (SEQ ID NO：110)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：111)之CDR的VH；以及包含QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO：112)、KVS和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：114)之CDR的VL。

296. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA、RSKAFNHA (SEQ ID NO：116)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：117)之CDR的VH；以及包含QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO：118)、KVS和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：120)之CDR的VL。

297. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至235中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含DA、RSKTFNHA (SEQ ID NO：122)和NWDEGFAY (SEQ ID NO：123)之CDR的VH；以及包含QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO：124)、KVS和SQSTHVPRT (SEQ ID NO：126)之CDR的VL。

298. 如具體例1至297中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為嵌合或人源化抗體或嵌合或人源化抗體的抗原結合片段。

299. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

300. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至299中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI

NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

301. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至300中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

302. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至301中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)的胺基酸序列的VH；以及包含 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的胺基酸序列的VL。

303. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少95%序列同一性的胺基酸

序列的VH；以及包含與NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

304. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或303中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

305. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298、303或304中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

306. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或303至305中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含

EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的胺基酸序列的VH；以及包含 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的胺基酸序列的VL。

307. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

308. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或307中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與

DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

309. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298、307或308中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VL。

310. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298或307至309中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)的胺基酸序列的VH；以及包含 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的胺基酸序列的VL。

311. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是具體例1至298中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與SEQ ID

NO：133-144中任一者(「VH參考序列」)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與SEQ ID NO：145-153中任一者(「VL參考序列」)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

312. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

313. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有至少99%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有至少97%序列同一性的胺基酸序列的VL。

314. 如具體例311之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含有：包含與VH參考序列具有100%序列同一性的胺基酸序列的VH；以及包含與VL參考序列具有100%序列同一性的胺基酸序列的VL。

315. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：133。

316. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：134。

317. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：135。

318. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：136。

319. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：137。

320. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：138。

321. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：139。

322. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：140。

323. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：141。

324. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：142。

325. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：143。

326. 如具體例311至315中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VH參考序列為SEQ ID NO：144。

327. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：145。

328. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：146。

329. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：147。

330. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：148。

331. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：149。

332. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：150。

333. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：151。

334. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：152。

335. 如具體例311至326中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中VL參考序列為SEQ ID NO：153。

336. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如具體例1至335中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)；

(b) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列 NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKP

GQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYY CHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)；

(c) 重鏈可變(VH)序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGL EWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAE DTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPG QSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCS QSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)；或

(d) 13C3的人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3的人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)，

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含：

(i) 在VH序列內帶有第一、第二及第三CDR手段的VH序列；及

(ii) 在VL序列內帶有第四、第五及第六CDR手段的VL序列，

其中第一、第二、第三、第四、第五及第六CDR手段一起運作以使得抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段結合至第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽。

337. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及輕鏈可變(VL)序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：2)；

(b) 重鏈可變(VH)序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及輕鏈可變(VL)序列

NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKP GQSPKLLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYY CHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：24)；

(c) 重鏈可變(VH)序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGL EWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAE DTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及輕鏈可變(VL)序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPG QSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCS QSTHVPRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO：46)；或

(d) 13C3的人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3的人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)，

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，其已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，其已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，

該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含用於結合LAMP1醣肽的手段。

338. 如具體例337之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1醣肽的手段包含重鏈可變(VH)結構域和輕鏈可變(VL)結構域。

339. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第一LAMP1醣肽。

340. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第二LAMP1醣肽。

341. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第三LAMP1醣肽。

342. 如具體例336至338中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與參考抗體或抗原結合片段競爭結合至第四LAMP1醣肽。

343. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

344. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

345. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1

醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

346. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

347. 如具體例336至342中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的片段分別包含SEQ ID NO：200、216、217或154的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

348. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列 EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)以及VL序列 DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

349. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)以及VL序列 EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

350. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含VH序列 EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)以及VL序列 DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

351. 如具體例336至347中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含13C3之人源化重鏈可變(VH)序列(例如SEQ ID NO：133-144中任一者)以及13C3之人源化輕鏈可變(VL)序列(例如SEQ ID NO：145-153中任一者)的參考抗體或抗原結合片段競爭。

352. 如具體例1至351中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其偏好結合至與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的醣化-LAMP1表位。

353. 如具體例1至352中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合第一LAMP1醣肽。

354. 如具體例1至353中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第二LAMP1醣肽。

355. 如具體例1至354中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第三LAMP1醣肽。

356. 如具體例1至355中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至第四LAMP1醣肽。

357. 如具體例1至352中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第一LAMP1醣肽。

358. 如具體例1至352或357中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第二LAMP1醣肽。

359. 如具體例1至352、357或358中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第三LAMP1醣肽。

360. 如具體例1至352或357至359中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至第四LAMP1醣肽。

361. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

362. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

363. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

364. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

365. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

366. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

367. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

368. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

369. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

370. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

371. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

372. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

373. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

374. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

375. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

376. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

377. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

378. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

379. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

380 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第一LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

381. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

382. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

383. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

384. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

385. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

386. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

387. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

388. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

389. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

390. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

391. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

392. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

393. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

394. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

395. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

396. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

397. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

398. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

399. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

400. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第二LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

401. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

402. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

403. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

404. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

405. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

406. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

407. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

408. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

409. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

410. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

411. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

412. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

413. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

414. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

415. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

416. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

417. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

418. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

419. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

420. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第三LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

421. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

422. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

423. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

424. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以1 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

425. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

426. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

427. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

428. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

429. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以5 nM至10 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

430. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

431. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

432. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

433. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

434. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至50 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

435. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以10 nM至25 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

436. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

437. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

438. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以50 nM至100 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

439. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

440. 如具體例1至360中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其以100 nM至150 nM的結合親和力(KD)結合至第四LAMP1醣肽，如藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量。

441. 如具體例1至440中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中如藉由表面電漿共振測量對第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的結合親和力。

442. 如具體例1至440中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中如藉由生物層干涉術測量對第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽的結合親和力。

443. 如具體例1至442中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155) (「未醣化LAMP1肽」)。

444. 如具體例1至443中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共

振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

445. 如具體例1至444中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

446. 如具體例1至445中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

447. 如具體例1至446中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

448. 如具體例1至447中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化LAMP1肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

449. 如具體例1至448中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對未醣化

LAMP1肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或未醣化LAMP1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

450. 如具體例1至449中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，該串聯重複序列在活體外已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2以及GalNAc-T4進行醣化(「第一MUC1醣肽」)。

451. 如具體例1至450中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況，其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

452. 如具體例1至451中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

453. 如具體例1至452中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

454. 如具體例1至453中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一

MUC1醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

455. 如具體例1至454中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

456. 如具體例1至455中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第一MUC1醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第一MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

457. 如具體例1至456中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，該MUC1肽在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)。

458. 如具體例1至457中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

459. 如具體例1至458中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二

MUC1醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

460. 如具體例1至459中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

461. 如具體例1至460中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

462. 如具體例1至461中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

463. 如具體例1至462中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對第二MUC1醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或第二MUC1肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

464. 如具體例1至463中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至平足蛋白肽ERGTKPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，該平足蛋白肽已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)。

465. 如具體例1至464中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

466. 如具體例1至465中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

467. 如具體例1至466中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

468. 如具體例1至467中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

469. 如具體例1至468中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

470. 如具體例1至469中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對PDPN醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或PDPN醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

471. 如具體例1至470中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至CD44v6肽GYRQTPKEDSHSTTGTAAA (SEQ ID NO：212)，該CD44v6肽已在蘇胺酸和絲胺酸殘上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)。

472. 如具體例1至471中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

473. 如具體例1至472中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

474. 如具體例1至473中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

475. 如具體例1至474中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

476. 如具體例1至475中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

477. 如具體例1至476中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對CD44v6醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或CD44v6醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

478. 如具體例1至477中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，該MUC4肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)。

479. 如具體例1至478中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

480. 如具體例1至479中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

481. 如具體例1至480中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

482. 如具體例1至481中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

483. 如具體例1至482中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測

量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

484. 如具體例1至483中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對MUC4醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或MUC4醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

485. 如具體例1至484中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至cMET肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，該cMET肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

486. 如具體例1至485中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少3倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

487. 如具體例1至486中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少5倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

488. 如具體例1至487中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少10倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測

量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

489. 如具體例1至488中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少20倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

490. 如具體例1至489中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少50倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

491. 如具體例1至490中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其對LAMP1醣肽的結合親和力是抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段對cMET醣肽的結合親和力的至少100倍，視情況其中結合親和力是藉由表面電漿共振測量，並且進一步視情況其中表面電漿共振在飽和量的LAMP1醣肽或cMET醣肽(例如約1 μM、約1.5 μM或約2 μM的任一肽)存在下進行測量。

492. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段。

493. 如具體例492之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

494. 如具體例1至493中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為多價的。

495. 如具體例1至494中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為抗原結合片段。

496. 如具體例495之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗原結合片段呈單鏈可變片段(scFv)的形式。

497. 如具體例496之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv包含在輕鏈可變片段N端的重鏈可變片段。

498. 如具體例496之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv包含在輕鏈可變片段C端的重鏈可變片段。

499. 如具體例496至498中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中scFv重鏈可變片段與scFv輕鏈可變片段共價結合至一個連接子序列，該連接子序列視情況為4至15個胺基酸。

500. 具體例1至494中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其呈多特異性抗體的形式。

501. 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段。

502. 如具體例501之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域及輕鏈可變(VL)結構域。

503. 如具體例500至502中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中多特異性抗體是結合至不同於第一表位之第二表位的雙特異性抗體。

504. 如具體例503之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器、mAb-Fv、mAb-scFv、中央-scFv、單臂中央-scFv或雙scFv形式雙特異性抗體。

505. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器形式雙特異性抗體。

506. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是mAb-Fv形式雙特異性抗體。

507. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是mAb-scFv形式雙特異性抗體。

508. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是中央-scFv形式雙特異性抗體。

509. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是單臂中央-scFv形式雙特異性抗體。

510. 如具體例504之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙scFv形式雙特異性抗體。

511. 如具體例503之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)、Fab臂交換抗體、雙特異性T細胞接合劑(BiTE)，或雙親和力重新定向分子(DART)。

512. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)。

513. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是包含在重鏈和輕鏈之間具有結構域交叉的Fab-臂(例如CrossMabFAB)的雙特異性IgG。

514. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性IgG，其包含在可變重鏈和可變輕鏈之間具有結構域交叉(例如CrossMabVH-VL)的Fab-臂。

515. 如具體例512之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是包含Fab臂的雙特異性IgG，該Fab臂在恆定重鏈和恆定輕鏈之間具有結構域交叉(例如CrossMabCH1-CL)。

516. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是Fab臂交換抗體。

517. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙親和力重新定向分子(DART)。

518. 如具體例511之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性T細胞接合劑(BiTE)。

519. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是LAMP1表位。

520. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位。

521. 如具體例503至518中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是T細胞表位。

522. 如具體例521之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

523. 如具體例522之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位，其是視情況存在於人類CD3中的表位。

524. 如具體例523之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中CD3表位包含CD3γ表位、CD3δ表位、CD3ε表位或CD3ζ表位。

525. 如具體例1至524中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其接合至可偵測部分。

526. 如具體例525之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中可偵測部分是酶、放射性同位素或螢光標記。

527. 一種雙特異性抗體，其包含(a)用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段，以及(b)用於結合T細胞表位的手段，視情況其中雙特異性抗體具有具體例503至526中任一項所述之特徵。

528. 如具體例527之雙特異性抗體，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

529. 如具體例527或具體例528之雙特異性抗體，其中用於結合T細胞表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

530. 如具體例527至529中任一項之雙特異性抗體，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

531. 如具體例530之雙特異性抗體，其中T細胞表位包含CD3表位，其是視情況存在於人類CD3中的表位。

532. 如具體例531之雙特異性抗體，其中CD3表位包含CD3γ表位、CD3δ表位、CD3ε表位或CD3ζ表位。

533. 一種融合蛋白，其包含具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或具體例527至532中任一項之雙特異性抗體的胺基酸序列，該胺基酸序列可操作地連接到至少第二胺基酸序列。

534. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是4-1BB、CD2、CD3-ζ或其片段的序列。

535. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是融合肽的序列。

536. 如具體例535之融合蛋白，其中融合肽是CD28-CD3-ζ、4-1BB (CD137)-CD3-ζ融合肽、CD2-CD3-ζ融合肽、CD28-CD2-CD3-ζ融合肽，或4-1BB (CD137)-CD2-CD3-ζ融合肽。

537. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是T細胞活化調節因子或其片段的序列。

538. 如具體例537之融合蛋白，其中T細胞活化調節因子是IL-15或IL-15Rα。

539. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是MIC蛋白結構域的序列。

540. 如具體例539之融合蛋白，其中MIC蛋白結構域是α1-α2結構域。

541. 如具體例540之融合蛋白，其中α1-α2結構域是MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3、ULBP4、ULBP5、ULBP6或OMCP α1-α2結構域。

542. 如具體例539至541中任一項之融合蛋白，其中MIC蛋白結構域是經工程改造的MIC蛋白結構域。

543. 如具體例533之融合蛋白，其中第二胺基酸序列是神經胺糖酸苷酶(EC 3.2.1.18或EC 3.2.1.129)的序列。

544. 如具體例543之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶胺基酸序列是衍生自綠色小單孢菌。

545. 如具體例543或544之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGIDAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG(SEQ ID NO：210)具有至少95%序列同一性的胺基酸序列。

546. 如具體例543至545中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少97%序列同一性的胺基酸序列。

547. 如具體例543至546中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少98%序列同一性的胺基酸序列。

548. 如具體例543至547中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含與

GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW

RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)具有至少99%序列同一性的胺基酸序列。

549. 如具體例543至548中任一項之融合蛋白，其中神經胺糖酸苷酶包含胺基酸序列
GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGI
DAPGPNSILQRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIF
NFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDGGLTWSHRTITADITPD
PGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTW
RAGEAVGVGMDENKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGP
VTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQTSRSQGTIRMSCD
DGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG
(SEQ ID NO：210)。

550. 如具體例543至549中任一項之融合蛋白，其包含訊息序列。

551. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是顆粒溶解素訊息序列。

552. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是顆粒溶解素K訊息序列。

553. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是NPY訊息序列。

554. 如具體例550之融合蛋白，其中訊息序列是IFN訊息序列。

555. 如具體例543至554中任一項之融合蛋白，其包含自切割肽序列。

556. 如具體例555之融合蛋白，其中自切割肽序列是2A肽。

557. 如具體例556之融合蛋白，其中2A肽是T2A。

558. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含一或多個如具體例495至499中任一項之抗原結合片段。

559. 如具體例558之CAR，其包含一或多個如具體例496至499中任一項之scFv。

560. 如具體例559之CAR，其包含一個如具體例496至499中任一項之scFv。

561. 如具體例560之CAR，其包含兩個如具體例496至499中任一項之scFv。

562. 如具體例561之CAR，其中該兩個scFv具有相同的胺基酸序列。

563. 如具體例561或562之CAR，其中該兩個scFv藉由連接子序列共價結合，該連接子序列視情況為4-15個胺基酸。

564. 如具體例543至563中任一項之CAR，其按胺基端至羧基端的順序包含：(i)一或多個抗原結合片段、(ii)跨膜結構域，以及(iii)細胞內訊息結構域。

565. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其按胺基端至羧基端的順序包含：(i)一或多個用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段、(ii)跨膜結構域，以及(iii)細胞內訊息結構域。

566. 如具體例565之CAR，其中用於結合LAMP1表位的手段包含重鏈可變(VH)結構域以及輕鏈可變(VL)結構域。

567. 如具體例564至566中任一項之CAR，其中跨膜結構域包含CD28跨膜結構域。

568. 如具體例567之CAR，其中CD28跨膜結構域包含胺基酸序列FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO：163)。

569. 如具體例564至568中任一項之CAR，其中細胞內訊息結構域包含共刺激訊息區。

570. 如具體例569之CAR，其中共刺激訊息區包含CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-

1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10、GITR或其組合的細胞質結構域的訊息部分或整個細胞質結構域。

571. 如具體例570之CAR，其中CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10或GITR是人類CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異地結合的配體、DAP10或GITR。

572. 如具體例570或具體例571之CAR，其中共刺激訊息結構域的訊息部分或整個共刺激訊息結構域包含CD2的細胞質結構域。

573. 如具體例572之CAR，其中CD2的細胞質結構域包含胺基酸序列TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN (SEQ ID NO：170)。

574. 如具體例570至573中任一項之CAR，其中共刺激訊息結構域包含CD28的細胞質結構域的訊息部分或整個細胞質結構域。

575. 如具體例574之CAR，其中CD28的細胞質結構域包含胺基酸序列RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO：169)。

576. 如具體例563至575中任一項之CAR，其中細胞內訊息結構域包含T細胞訊息結構域。

577. 如具體例576之CAR，其中T細胞訊息結構域在共刺激訊息區的C端。

578. 如具體例576或具體例577之CAR，其中T細胞訊息結構域包含CD3-ζ訊息結構域。

579. 如具體例578之CAR，其中CD3-ζ訊息結構域包含胺基酸序列RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO：168)。

580. 如具體例564至579中任一項之CAR，其進一步包含在一或多個抗體片段N端的訊息肽、一或多個scFv，或一或多個用於結合LAMP1表位的手段。

581. 如具體例579之CAR，其中訊息肽是人類CD8訊息肽。

582. 如具體例581之CAR，其中人類CD8訊息肽包含胺基酸序列MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO：161)。

583. 如具體例564至582中任一項之CAR，其進一步在一或多個抗原結合片段與跨膜結構域之間包含鉸鏈。

584. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包括人類CD8a鉸鏈。

585. 如具體例584之CAR，其中人類CD8a鉸鏈包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC (SEQ ID NO：165)。

586. 如具體例584之CAR，其中人類CD8a鉸鏈包含胺基酸序列TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO：220)。

587. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包含人類IgG4-短鉸鏈，其包含胺基酸序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO：166)。

588. 如具體例583之CAR，其中鉸鏈包含人類IgG4-長鉸鏈，其包含胺基酸序列

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO：167)。

589. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的3C7-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：205)。

590. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的13C3-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：206)。

591. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含表14的13G2-CART的胺基酸序列(SEQ ID NO：207)。

592. 一種抗體-藥物接合物，其包含接合至細胞毒性劑的具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或具體例527至557中任一項之融合蛋白。

593. 具體例592之抗體-藥物接合物，其中細胞毒性劑是奧瑞他汀、DNA小溝結合劑、烷化劑、烯二炔、來西托品、多卡黴素、紫杉烷、尾海兔素、類美登素或長春花生物鹼。

594. 如具體例593之抗體-藥物接合物，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或雙特異性抗體經由連接子接合至細胞毒性劑。

595. 如具體例594之抗體-藥物接合物，其中連接子在細胞內條件下是可切割的。

596. 具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子可被細胞內蛋白酶切割。

597. 如具體例596之抗體-藥物接合物，其中連接子包含二肽。

598. 如具體例597之抗體-藥物接合物，其中二肽是val-cit或phe-lys。

599. 如具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子在小於5.5的pH下是可水解的。

600. 如具體例599之抗體-藥物接合物，其中可水解連接子是腙連接子。

601. 如具體例595之抗體-藥物接合物，其中可切割連接子是二硫連接子。

602. 一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含

(a) 如具體例495至499中任一項之抗原結合片段

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

603. 如具體例602之嵌合TCR，其包含一或多個如具體例496至499中任一項之scFv。

604. 如具體例602或563之嵌合TCR，其包含一個如具體例496至499中任一項之scFv。

605. 一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含

(a) 一種用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段；

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

606. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段包含scFv。

607. 如具體例604或606之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含scFv，並視情況進一步在第一TCR結構域和scFv之間包含連接子。

608. 如具體例604或606之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含scFv，並視情況進一步在第二TCR結構域和scFv之間包含連接子。

609. 如具體例602或603之嵌合TCR，其包含兩個如具體例496至499中任一項之scFv。

610. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段包含兩個scFv。

611. 如具體例609或610之嵌合TCR，其中兩個scFv具有相同的胺基酸序列。

612. 如具體例609或610之嵌合TCR，其中兩個scFv具有不同的胺基酸序列。

613. 如具體例609至612中任一項之嵌合TCR，其中兩個scFv藉由連接子序列共價結合，該連接子序列的長度視情況為4-15個胺基酸。

614. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含兩個scFv，並視情況進一步在第一TCR結構域和兩個scFv的第一scFv之間包含連接子。

615. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含兩個scFv，並視情況進一步在第二TCR結構域與兩個scFv的第一scFv之間包含連接子。

616. 如具體例609至613中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含兩個scFv中的第一scFv，而第二多肽鏈包含兩個scFv中的第二scFv，且視情況其中

(i)第一多肽鏈在第一TCR結構域和第一scFv之間包含第一連接子，而(ii)第二多肽鏈在第二TCR結構域和第二scFv之間包含第二連接子。

617. 如具體例602之嵌合TCR，其中抗原結合片段是抗醣化-LAMP1 Fv片段。

618. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段是抗醣化-LAMP1 Fv片段。

619. 如具體例617或618之嵌合TCR，其中Fv片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)，視情況其中VH和VL是如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMPl抗體或結合片段的VH和VL。

620. 如具體例619之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VH且第二多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VL，視情況其中(i)第一多肽鏈進一步在第一TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VH之間包含連接子，以及(ii)第二多肽鏈進一步在第二TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VL之間包含連接子。

621. 如具體例619之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VL且第二多肽鏈進一步包含抗醣化-LAMP1 VH，視情況其中(i)第一多肽鏈進一步在第一TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VL之間包含連接子，以及(ii)第二多肽鏈進一步在第二TCR結構域和抗醣化-LAMP1 VH之間包含連接子。

622. 如具體例602和617至621中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含共同重鏈1 (CH1)結構域。

623. 如具體例602和617至622中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含共同輕鏈(CL)結構域。

624. 如具體例602之嵌合TCR，其中抗原結合片段是抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

625. 如具體例605之嵌合TCR，其中用於結合與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位的手段是抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

626. 如具體例624或625之嵌合TCR，其包含一個抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

627. 如具體例624或625之嵌合TCR，其包含兩個抗醣化-LAMP1 Fab結構域。

628. 如具體例627之嵌合TCR，其中兩個Fab結構域具有相同的胺基酸序列。

629. 如具體例627之嵌合TCR，其中兩個Fab結構域具有不同的胺基酸序列。

630. 如具體例624至629中任一項之嵌合TCR，其中Fab結構域或各Fab結構域包含抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)和抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)，視情況其中VH和VL是如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或結合片段的VH和VL。

631. 如具體例630之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VH和CHl結構域或CL結構域，視情況其中第一多肽鏈在第一TCR結構域和CHl結構域或CL結構域之間包含連接子。

632. 如具體例631之嵌合TCR，其中第二多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域，視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和CL結構域或CH1結構域之間包含連接子。

633. 如具體例631之嵌合TCR，包含第三多肽鏈，該第三多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域，第三多肽鏈能夠與第一多肽鏈的抗醣化-LAMP1 VH和CH1結構域，或CL結構域締合。

634. 如具體例630之嵌合TCR，其中第二多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VH和CHl結構域或CL結構域，視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和CHl結構域或CL結構域之間包含連接子。

635. 如具體例634之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含抗醣化-LAMP1 VL和CL或CH1結構域，視情況其中第一多肽鏈在第二TCR結構域與CL結構域或CH1之間包含連接子。

636. 如具體例634之嵌合TCR，包含有包含抗醣化-LAMP1 VL和CL結構域或CH1結構域的第三多肽鏈，該第三多肽鏈能夠與第二多肽鏈的抗醣化-LAMP1 VH和CH1結構域，或CL結構域締合。

637. 如具體例630之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含第一抗醣化-LAMP1 VH和第一鏈CH1結構域或第一鏈CL結構域，且第二多肽鏈包含第二抗醣化-LAMP1 VH和第二鏈CHl結構域或第二鏈CL結構域，視情況其中第一多肽鏈在第一TCR結構域和第一鏈CHl結構域或第一鏈CL結構域之間包含連接子，並且視情況其中第二多肽鏈在第二TCR結構域和第二鏈CH1結構域或第二鏈CL結構域之間包含連接子。

638. 如具體例637之嵌合TCR，包含：

(a) 第三多肽鏈，其包含第一抗醣化-LAMP1 VL和第三鏈CL結構域或第三鏈CH1結構域，能夠與第一抗醣化-LAMP1 VH和第一多肽的第一鏈CH1結構域或第一鏈CL結構域締合；以及

(b) 第四多肽鏈，其包含第二抗醣化-LAMP1 VL和第四鏈CL結構域或第四鏈CH1結構域，能夠與第二抗醣化-LAMP1 VH和第二多肽的第二鏈CH1結構域或第二鏈CL結構域締合。

639. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含

EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAE MRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：1)的胺基酸序列。

640. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：23)的胺基酸序列。

641. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAE LRSKTFNHATYYAESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNW DEGFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO：45)的胺基酸序列。

642. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：133)的胺基酸序列。

643. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：134)的胺基酸序列。

644. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：135)的胺基酸序列。

645. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：136)的胺基酸序列。

646. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：137)的胺基酸序列。

647. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：138)的胺基酸序列。

648. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAE

LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：139)的胺基酸序列。

649. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE LRSKAFNHATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：140)的胺基酸序列。

650. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGE TRSKAFNYATYYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：141)的胺基酸序列。

651. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAE LRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNW DEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：142)的胺基酸序列。

652. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMG ELRSKAFNHATYYAESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：143)的胺基酸序列。

653. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMG EIRTNAFNHAPYYAQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPN WDEGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：144)的胺基酸序列。

654. 如具體例602至638中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變重鏈，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，其包含GFTFSDAW (SEQ ID NO：67)、DAWMD (SEQ ID NO：73)、GFTFSDA (SEQ ID NO：79)、GFTFSDAWMD (SEQ ID NO：103)，或DA的胺基酸序列；

(b) CDR-H2，其包含X_1RSKX_2FNHAX_3 (SEQ ID NO：68)、EX_1RSKX_2FNHAX_3YYAESVX_4G (SEQ ID NO：74)、RSKX_2FNHA (SEQ ID NO：80)，或SKX_2FNHA (SEQ ID NO：128)的胺基酸序列；以及

(c) CDR-H3，其包含X_5PNWDEGFAY (SEQ ID NO：69)，或NWDEGFAY (SEQ ID NO：75)的胺基酸序列。

655. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：2)的胺基酸序列。

656. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含NIMMTQSPSSLVVSAGEKVTMSCKSSHSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK

LLIYWASTKNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO：24)的胺基酸序列。

657. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI NKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO：46)的胺基酸序列。

658. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO：145)的胺基酸序列。

659. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：146)的胺基酸序列。

660. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLI NKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：147)的胺基酸序列。

661. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含

DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKL LINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：148)的胺基酸序列。

662. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：149)的胺基酸序列。

663. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含 DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKL LINKASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO：150)的胺基酸序列。

664. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含 DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLL INKVSNRFSGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：151)的胺基酸序列。

665. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含 DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLI NKVSNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO：152)的胺基酸序列。

666. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO：153)的胺基酸序列。

667. 如具體例602至654中任一項之嵌合TCR，直接或間接依附於具體例576時，其中抗原結合片段包含抗醣化-LAMP1可變輕鏈，其包含：

(a) CDR-Ll，其包含QSLVHX$_6$NGNTY (SEQ ID NO：70)，或RSSQSLVHX$_6$NGNTYLH (SEQ ID NO：76)的胺基酸序列，

(b) CDR-L2，其包含KVS，或KVSX$_7$RFX$_8$ (SEQ ID NO：77)的胺基酸序列；以及

(c) CDR-L3，其包含SQSTHVPRT (SEQ ID NO：72)的胺基酸序列。

668. 如具體例607、608、614至616、620及621中任一項之嵌合TCR，當包含第一及/或第二連接子時，第一及/或第二連接子個別地包含免疫球蛋白或T細胞受體次單位的恆定結構域或其片段。

669. 如具體例668之嵌合TCR，其中第一及/或第二連接子個別地包含CH1、CH2、CH3、CH4或CL抗體結構域或其任一者的片段。

670. 如具體例668之嵌合TCR，其中第一及/或第二連接子個別地包含Cα、Cβ、Cγ或Cδ TCR結構域或其任一者的片段。

671. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cα TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cβ TCR結構域或其片段。

672. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cβ TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cα TCR結構域或其片段。

673. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cγ TCR結構域或其片段，而第二多肽鏈包含Cδ TCR結構域或其片段。

674. 如具體例670之嵌合TCR，其中第一多肽鏈包含Cδ TCR結構域或其片段，而第二條多肽鏈包含Cγ TCR結構域或其片段。

675. 如具體例670至674中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR恆定區結構域和第二TCR恆定區結構域各自相對於野生型TCR恆定區結構域包含至少一個突變。

676. 如具體例675之嵌合TCR，其中Cα TCR結構域在對應於野生型人類Cα TCR的胺基酸位置48的胺基酸處包含取代，而Cβ TCR結構域在對應於野生型人類Cβ TCR的胺基酸位置57的胺基酸處包含取代。

677. 如具體例675或676的嵌合TCR，其中Cα TCR結構域在對應於野生型人類Cα TCR的胺基酸位置85的胺基酸處包含取代，而Cβ TCR結構域在對應於野生型人類Cβ TCR的胺基酸位置88的胺基酸處包含取代。

678. 如具體例602至677中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域進一步包含TCR次單位的第一連接肽或其片段，其位於第一TCR跨膜結構域的N端。

679. 如具體例602至678中任一項之嵌合TCR，其中第二TCR結構域進一步包含TCR次單位的第二連接肽或其片段，其位於第二TCR跨膜結構域的N端。

680. 如具體例679之嵌合TCR，其在第一連接肽的殘基和第二連接肽的殘基之間包含二硫鍵。

681. 如具體例602至680中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域進一步包含第一TCR細胞內結構域，該第一TCR細胞內結構域在第一跨膜結構域的C端包含TCR細胞內序列。

682. 如具體例602至681中任一項之嵌合TCR，其中第二TCR結構域進一步包含第二TCR細胞內結構域，該第二TCR細胞內結構域在第二跨膜結構域的C端包含TCR細胞內序列。

683. 如具體例602至682中任一項之嵌合TCR，其中第一多肽鏈進一步包含第一輔助細胞內結構域，該第一輔助細胞內結構域在第一跨膜結構域的C端包含共刺激細胞內訊息序列。

684. 如具體例602至683中任一項之嵌合TCR，其中第二多肽鏈進一步包含第二輔助細胞內結構域，該第二輔助細胞內結構域在第二跨膜結構域的C端包含共刺激細胞內訊息序列。

685. 如具體例602至684中任一項之嵌合TCR，其進一步包含可切割的肽連接子，其被配置成在蛋白質轉譯期間及/或之後不久將第一多肽鏈與第二多肽鏈暫時締合。

686. 如具體例685之嵌合TCR，其中可切割肽連接子是蛋白酶可切割肽連接子。

687. 如具體例685或686之嵌合TCR，其中肽連接子包含序列ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO：184)。

688. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR α鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR β鏈或其片段。

689. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR β鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR α鏈或其片段。

690. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR δ鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR γ鏈或其片段。

691. 如具體例602至687中任一項之嵌合TCR，其中第一TCR結構域是TCR γ鏈或其片段而第二TCR結構域是TCR δ鏈或其片段。

692. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端到C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)、(ii)第一TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變輕鏈(VL)，以及(v)第二TCR結構域。

693. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變重鏈(VH)、(ii)第二TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1共同輕鏈(CL)，以及(v)第一第二TCR結構域。

694. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)、(ii)第一TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變重鏈(VH)，以及(v)第二TCR結構域。

695. 如具體例602至691中任一項之嵌合TCR，從N端至C端包含(i)抗醣化-LAMP1可變輕鏈(VL)、(ii)第二TCR結構域、(iii)可切割肽連接子、(iv)抗醣化LAMP1可變重鏈(VH)，以及(v)第一TCR結構域。

696. 一種核酸，其包含具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR，或具體例602至695中任一項之嵌合TCR的編碼區。

697. 如具體例696之核酸，其中編碼區經密碼子優化以在人類細胞中表現。

698. 一種包含如具體例696或具體例697之核酸的載體。

699. 如具體例698之載體，其為病毒載體。

700. 如具體例699之載體，其中病毒載體是慢病毒載體。

701. 一種經工程改造以表現具體例696或具體例697之核酸的宿主細胞。

702. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例558至591中任一項之CAR的人類T細胞。

703. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例558至591中任一項之CAR的人類NK細胞。

704. 如具體例701之宿主細胞，其是經工程改造以表現具體例602至695中任一項之嵌合TCR的人類T細胞。

705. 一種包含具體例698至700中任一項之載體的宿主細胞。

706. 如具體例705之宿主細胞，其為T細胞且其中該載體編碼具體例559至592中任一項之CAR。

707. 如具體例705之宿主細胞，其為T細胞且其中該載體編碼具體例602至695中任一項之嵌合TCR。

708. 一種醫藥組成物，其包含(a)具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR、具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、具體例602至695中任一項之嵌合TCR、具體例696或具體例697之核酸、具體例698至700中任一項之載體，或具體例701至707中任一項之宿主細胞，以及(b)生理上合適的緩衝劑、佐劑、稀釋劑或其組合。

709. 一種治療癌症的方法，其包含向有需要的個體投與有效量的具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、具體例533至557中任一項之融合蛋白、具體例558至591中任一項之CAR、具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、具體例602至695中任一項之嵌合TCR、具體例696或具體例697之核酸、具體例698至700中任一項之載體、具體例701至707中任一項之宿主細胞，或具體例708之醫藥組成物。

710. 如具體例709之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

711. 如具體例710之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤。

712. 如具體例710之方法，其中個體患有結腸腺癌。

713. 如具體例710之方法，其中個體患有胰臟腺癌。

714. 如具體例710之方法，其中個體患有乳腺癌。

715. 如具體例710之方法，其中個體患有非小細胞肺癌。

716. 一種在生物樣品中偵測癌症的方法，其包含使樣品(例如，包含或懷疑包含癌細胞及/或癌症衍生的細胞外囊泡的樣品)與具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

717. 如具體例716之方法，其進一步包含定量抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

718. 如具體例716或具體例717之方法，其中將結合與作為陰性/基線對照的正常組織對照及/或與作為陽性對照的癌組織對照進行比較。

719. 如具體例716至718中任一項之方法，其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

720. 如具體例719之方法，其中癌症是結腸直腸腫瘤。

721. 如具體例719之方法，其中癌症是結腸腺癌。

722. 如具體例719之方法，其中癌症是胰臟腺癌。

723. 如具體例719之方法，其中癌症是乳腺癌。

724. 如具體例719之方法，其中癌症是非小細胞肺癌。

725. 如具體例709至724中任一項之方法，依附於具體例539至542中任一項時，其進一步包含向個體投與經工程改造以表現CAR的經遺傳修飾的T細胞，該CAR包含能夠特異地結合MIC蛋白結構域的NKG2D受體。

726. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用作為藥劑。

727. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療癌症，視情況其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

728. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療結腸直腸腫瘤。

729. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融

合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療結腸腺癌。

730. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療胰臟腺癌。

731. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療乳腺癌。

732. 如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物，其用於治療非小細胞肺癌。

733. 一種如具體例1至526中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、如具體例527至532中任一項之雙特異性抗體、如具體例533至557中任一項

之融合蛋白、如具體例558至591中任一項之CAR、如具體例592至601中任一項之抗體-藥物接合物、如具體例602至695中任一項之嵌合TCR、如具體例696或具體例697之核酸、如具體例698至700中任一項之載體、如具體例701至707中任一項之宿主細胞，或如具體例708之醫藥組成物的用途，其用以製造用於治療癌症的藥劑，視情況其中癌症是結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌，或非小細胞肺癌。

734. 如具體例733之用途，其中癌症是結腸直腸腫瘤。

735. 如具體例733之用途，其中癌症是結腸腺癌。

736. 如具體例733之用途，其中癌症是胰臟腺癌。

737. 如具體例733之用途，其中癌症是乳腺癌。

738. 如具體例733之用途，其中癌症是非小細胞肺癌。

739. 一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含有包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之LAMP1肽，或其包含對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之胺基酸7-10的胺基酸的片段。

740. 如具體例739之肽，其長度為15至25個胺基酸。

741. 如具體例739之肽，其長度為18至25個胺基酸。

742. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19或5-20。

743. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19或4-20。

744. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19或3-20。

745. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19或2-20。

746. 如具體例739至741中任一項之肽，其中LAMP1肽的片段包含SEQ ID NO：155的胺基酸1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19或1-20。

747. 如具體例739至741中任一項之肽，其包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)。

748. 如具體例739至741中任一項之肽，其由CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)組成。

749. 如具體例739至748中任一項之肽，其在以下處被O-醣化：

(a) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸；

(b) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸以及對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置10的蘇胺酸；

(c) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置9的蘇胺酸以及對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置7的絲胺酸；或

(d) 對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置7的絲胺酸、對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID

NO ： 155) 的位置 9 的蘇胺酸以及對應於 CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)的位置10的蘇胺酸。

750. 如具體例749之肽，其中O-醣化包含GalNAc或由GalNAc組成。

751. 一種長度為 13 至 30 個胺基酸的肽，其包含 LAMP1 肽 CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

752. 一種長度為 13 至 30 個胺基酸的肽，其包含 LAMP1 肽 CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

753. 一種長度為 13 至 30 個胺基酸的肽，其包含 LAMP1 肽 CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

754. 一種長度為 13 至 30 個胺基酸的肽，其包含 LAMP1 肽 CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

755. 如具體例751至754中任一項之肽，其長度為15至25個胺基酸。

756. 如具體例751至755中任一項之肽，其長度為18至25個胺基酸。

757. 如具體例751之肽，其包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)。

758. 如具體例751之肽，其由CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)組成。

759. 如具體例752之肽，其包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)。

760. 如具體例752之肽，其由CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)組成。

761. 如具體例753之肽，其包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)。

762. 如具體例753之肽，其由CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)組成。

763. 如具體例754之肽，其包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)。

764. 如具體例754之肽，其由CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)組成。

765. 如具體例751至764中任一項之肽，其中O-醣化包含GalNAc或由GalNAc組成。

766. 一種組成物，其包含如具體例739至765中任一項之肽及佐劑。

767. 如具體例766之組成物，其中佐劑包含弗氏佐劑及/或鋁鹽(例如氫氧化鋁)。

768. 一種生成針對LAMP1的腫瘤相關形式的抗體的方法，其包含向動物投與：

(a) 如具體例749至765中任一項之肽；或

(b) 如具體例766或767之組成物，其中組成物包含如具體例749至765中任一項之肽。

769. 如具體例768之方法，其進一步包含在投與步驟之後從動物收集抗體。

770. 一種引發針對LAMP1的腫瘤相關形式的免疫反應的方法，其包含向個體投與：

(a) 如具體例749至765中任一項之肽；或

(b) 如具體例766或767之組成物，其中組成物包含如具體例749至765中任一項之肽。

771. 如具體例768至770中任一項之方法，其中動物是小鼠或兔。

772. 如前述具體例中任一項所述之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、雙特異性抗體、融合蛋白、CAR、抗體-藥物接合物、嵌合TCR、醫藥組成物、方法或用途，其中競爭的測定是使用抗體競爭分析來製備，視情況其中分析是第5.1節中所述的分析。

773. 如具體例772之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、雙特異性抗體、融合蛋白、CAR、抗體-藥物接合物、嵌合TCR、醫藥組成物、方法或用途，其中在所使用的特定分析條件下參考抗體濃度為最大結合80%下進行測試且測試抗體濃度高出參考抗體濃度10倍時，如果抗醣化-LAMP1抗體或抗醣化-LAMP1抗體片段減少參考抗體的結合至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%，則存在有競爭。

【0457】 本件申請案中引用的所有出版物、專利、專利申請案和其他文件均以全文引用的方式併入本文以用於所有目的，就像是每件單獨出版物、專利、專利申請案或其他文件被單獨指出以引用的方式併入一樣用於所有目的。如果在本文併入的一或多份參考文獻的教示內容與本揭露內容之間存在不一致的情況，則本份說明書的教示內容是想要傳達的。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111281-seq.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2022-12-
26">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111133348</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-02</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/240,773</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-09-03</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商GO治療公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>GO THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗醣化-LAMP1抗體及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>225</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <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="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYY
AESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFFG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDAW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <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="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MRSKAFNHAI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <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="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <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="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSLVHSNGNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <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="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <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="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_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>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EMRSKAFNHAIYYAESVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <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="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <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="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSNRFF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <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="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</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="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSKAFNHA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q16">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <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="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <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="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSNRFF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <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="q19">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgaagcttgaggagtctggaggaggcttggtgcaacctggaggatccatgaaagtctc
ttgtggtgcctctggattcacttttagtgacgcctggatggactgggtccgccagtctccagagaaggggcttgagtggg
ttgctgagatgagaagcaaagcttttaatcatgcaatatattatgctgagtctgtgaaagggagattcaccatttcaaga
gatgattccaaaagtagagtctacctgcaaatgaacttgttaagacctgaagacactggcatttattactgtacccccaa
ctgggacgaggggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttatgctgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccat
ctcttgcagatctagtcagagccttgtacacagtaatggaaacacctatttacattggtacctgcagaagccaggccagt
ctccaaagctcctgatcaacaaagtttccaatcgatttttggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggaca
gatttcacactcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttatttctgctctcaaagcacacatgttcctcg
gacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <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="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="24">
   <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="q23">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSDAW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <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="q25">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>LRSKAFNHAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <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="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSLVHSNGNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</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="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ELRSKAFNHATYYAESVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</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="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</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="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSKAFNHA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q37">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_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>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgaagcttgaggactctggaggaggcttggtgcaacctggaggatccatgaaactctc
ttgtgctgcctctggattcacttttagtgacgcctggatggactgggtccgccattctccagagaaggggcttgagtggg
ttgctgaacttagaagcaaagcttttaatcatgcaacatactatgctgagtctgtgaaagggaggttcaccatctcaaga
gatgattccaaaagtacagtctatctgcaaatgaacagtttaagagctgaagacactggcatttattactgtactcccaa
ctgggacgaggggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttgtgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaggcctccat
ctcttgcagatctagtcagagccttgtacacagtaatggaaacacctatttacactggtacctgcagaagccaggccagt
ctccaaagctcctgatcaacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggaca
gatttcacactcaagatcagtagagtggaggctgaggatctgggagtttatttctgctctcaaagtacacatgttcctcg
gacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <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="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYY
AESVRGRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <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="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLINKVSKRFTG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDAW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <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="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LRSKTFNHAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="49">
<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="q47">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSLVHNNGNTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <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="q49">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <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="q50">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DAWMD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_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>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ELRSKTFNHATYYAESVRG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <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="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHNNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <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="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSKRFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <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="q55">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
```

```
 <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="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSKTFNHA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
 <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="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHNNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <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="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSKRFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <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="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q62">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgaggcttgaggagtctggaggaggcttggtgcaacctggaggatccatgaaactctc
ttgtgttgcctctggattcacttttagtgacgcctggatggactgggtccgccagtctccagagagggggcttgagtggg
ttgctgaacttagaagcaaaacttttaatcatgcgacatactatgctgagtctgtgagagggaggttcaccatctcaaga
gatgattccaaaagtactgtctacctgcaaatgaacagtttgagagctgaagacactggcatttattactgttcccccaa
ctgggacgaggggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q63">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttgtgatgacccaaattccactctccctgtgtgtcagtcttggagatcaagcctccat
ctcttgcagatctagtcagagccttgtacacaataatggaaacacctatttacattggtacctgcagaagccaggccagt
caccaaagctcctgatcaacaaggtttccaagcgatttactggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggaca
gatttcacactcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttatttctgctctcaaagtacacatgttcctcg
gacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSDAW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <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="q65">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q66">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>L or M</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>L或M</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q67">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T or I</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>T或I</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XRSKXFNHAX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <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="q69">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q70">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>T或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <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="q71">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>S或N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSLVHXNGNTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <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="q73">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <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="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_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>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q76">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>L or M</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>L或M</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q77">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q78">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>T or I</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>T或I</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>K or R</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>K或R</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EXRSKXFNHAXYYAESVXG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <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="q81">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or N</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或N</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHXNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <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="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N or K</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N或K</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q85">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S, F, or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S, F, 或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSXRFX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <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="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <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="q87">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSKXFNHA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <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="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or N</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或N</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHXNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <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="q93">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N or K</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N或K</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S, F, or T</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>S, F, 或T</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSXRFX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <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="q96">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <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="q97">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EMRSKAFNHAIYYAESVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <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="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <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="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <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="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSNRFF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <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="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <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="q103">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSDAWMD</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ELRSKAFNHATYYAESVKG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <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="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <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="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <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="q107">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
```

```
 <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="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <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="q109">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELRSKTFNHATYYAESVRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <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="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <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="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHNNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <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="q113">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSKRFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <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="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
 <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="q115">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSDAWMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>L or M</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>L或M</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q118">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T or I</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>T或I</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>K or R</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>K或R</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EXRSKXFNHAXYYAESVXG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <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="q121">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>T or S</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>T或S</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XPNWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <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="q123">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q124">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S or N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>S或N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHXNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="107">
   <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="q125">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q126">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N or K</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N或K</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q127">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S, F, or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S, F, 或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSXRFX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <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="q128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q129">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSKAFNHA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="111">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q130">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
 <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="q131">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSLVHSNGNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <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="q132">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSKAFNHA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q134">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <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="q135">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSLVHSNGNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <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="q136">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q137">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSKTFNHA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="124">
<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="q139">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVHNNGNTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
<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="q140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</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="q141">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q142">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SKXFNHA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q143">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWDEGFAY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="130">
   <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="q144">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q145">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S or N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>S或N</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSLVHXNGNTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <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="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <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="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <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="q148">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="135">
   <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="q149">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRSSAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <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="q150">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <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="q151">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="138">
   <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="q152">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGEIRSKAFNHATYY
AEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <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="q153">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRHAPGKGLEWVAELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <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="q154">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGELRSKAFNHATYY
AESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="141">
   <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="q155">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVGETRSKAFNYATYY
AESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <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="q156">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRHAPGQGLEWVAELRSKAFNHATYY
AESVKGRFVISRDDSVSTVYLQISSLKAEDTAVYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWMGELRSKAFNHATYY
AESVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</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="q158">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSAWMNWVRQAPGQGLEWMGEIRTNAFNHAPYY
AQGVKGRFVISRDDSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAPNWDEGFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <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="q159">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLINKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <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="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <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="q161">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNANVYLHWFQQRPGQSPRLLINKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <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="q162">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <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="q163">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSTRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="150">
  <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="q164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSNANVYLHWYQQKPGQPPKLLINKASTRESG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <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="q165">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPASLAVSPGQRATITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNRFSG
VPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYFCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <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="q166">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRSSESLSHSNGNTYLHWYQQKPGQPPKLLINKVSNKFTG
VPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <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="q167">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESLSHSNANVYIHWYQQKPGQPPKLLINKASNKFTG
VPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCSQSTHVPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <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="q168">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <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="q172">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q173">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="157">
<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="q174">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFLG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
<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="q175">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ALAL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <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="q176">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <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="q177">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
 <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="q178">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q179">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YLHLGALGRDLWGPSPVTGYHPLL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q180">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>44</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..44</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q181">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>44</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..44</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q182">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTTPAPRPPTPAPTIASPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <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="q183">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPSCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>229</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..229</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q184">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGKM</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="168">
   <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="q185">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="169">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q186">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="170">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q187">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHR
PPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>423</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..423</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q188">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatccagaaccctgaccctgctgtctatcaactccgggactctaaatccagtgacaagtc
tgtctgcctattcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtcacaaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaat
gtgtgctagacatgaggtctatggacttcaagagcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctgactttgcatgtgca
aacgccttcaacaacagcattattccagaagacaccttcttccccagcccagaaagttcctgtgatgtcaagctggtcga
gaaaagctttgaaacagatacgaacctaaactttcaaaacctgtcagtgattgggttccgaatcctcctcctgaaagtgg
ccgggtttaatctgctcatgacgctgcggctgtggtccagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q189">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q190">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Asp, Asn, His, Tyr</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Asp, Asn, His, Tyr</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA
VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS<
/INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="173">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>414</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..414</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatatccagaacccagaacctgctgtgtaccagttaaaagatcctcggtctcaggacagcac
cctctgcctgttcaccgactttgactcccaaatcaatgtgccgaaaaccatggaatctggaacgttcatcactgacaaaa
ctgtgctggacatgaaagctatggattccaagagcaatggggccattgcctggagcaaccagacaagcttcacctgccaa
gatatcttcaaagagaccaacgccacctaccccagttcagacgttccctgtgatgccacgttgactgagaaaagctttga
aacagatatgaacctaaactttcaaaacctgtcagttatgggactccgaatcctcctgctgaaagtagccggatttaacc
tgctcatgacgctgaggctgtggtccagttga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="174">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>137</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..137</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q192">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Asp, Asn, His, Tyr</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>Asp, Asn, His, Tyr</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGA
IAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>531</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..531</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q194">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggacctgaaaaacgtgttcccacccgaagtggccgtcttcgaaccatcagaagcagagat
ctcccacacccaaaaggccacactggtgtgcctggccacaggcttcttccccgaccacgtggagctgagctggtgggtga
atgggaaggaggtgcacagtggggtctgcacagacccgcagcccctcaaggagcagcccgccctcaatgactccagatac
tgcctgagcagccgcctgagggtctcggccaccttctggcagaacccccgcaaccacttccgctgtcaagtccagttcta
cgggctctcggagaatgacgagtggacccaggatagggccaaacccgtcacccagatcgtcagcgccgaggcctggggta
gagcagactgtggctttacctcggtgtcctaccagcaaggggtcctgtctgccaccatcctctatgagatcctgctaggg
aaggccaccctgtatgctgtgctggtcagcgcccttgtgttgatggccatggtcaagagaaaggatttc</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>176</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..176</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q195">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQP
LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGV
LSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="177">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>519</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..519</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q196">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggatctgagaaatgtgactccacccaaggtctccttgtttgagccatcaaaagcagagat
tgcaaacaaacaaaaggctaccctcgtgtgcttggccaggggcttcttccctgaccacgtggagctgagctggtgggtga
atggcaaggaggtccacagtggggtcagcacggaccctcaggcctacaaggagagcaattatagctactgcctgagcagc
cgcctgagggtctctgctaccttctggcacaatcctcgcaaccacttccgctgccaagtgcagttccatgggctttcaga
ggaggacaagtggccagagggctcacccaaacctgtcacacagaacatcagtgcagaggcctggggccgagcagactgtg
ggattacctcagcatcctatcaacaaggggtcttgtctgccaccatcctctatgagatcctgctagggaaagccaccctg
tatgctgtgcttgtcagtacactggtggtgatggctatggtcaaaagaaagaattca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="178">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>173</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..173</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q197">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQA
YKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSAT
ILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>173</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..173</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT
MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMY
LLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="180">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>172</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..172</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q200">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>任何自然出現之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XKRLDADISPKPTIFLPSVAETNLHKTGTYLCLLEKFFPDVIRVYWKEKDGNTILDSQEGDT
LKTNDTYMKFSWLTVPERAMGKEHRCIVKHENNKGGADQEIFFPSIKKVAVSTKPTTCWQDKNDVLQLQFTITSAYYTYL
LLLLKSVIYLAIISFSLLRRTSVCGNEKKS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="181">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>153</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..153</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q201">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGK
YEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAV
NFLLTAKLFFL</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>153</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..153</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q203">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>任何自然出現之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XSQPPAKPSVFIMKNGTNVACLVKDFYPKEVTISLRSSKKIVEFDPAIVISPSGKYSAVKLG
QYGDSNSVTCSVQHNSETVHSTDFEPYANSFNNEKLPEPENDTQISEPCYGPRVTVHTEKVNMMSLTVLGLRLLFAKTIA
INFLLTVKLFF</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q204">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ATNFSLLKQAGDVEENPGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
 <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="q206">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APTSSSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="186">
```

```
 <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="q207">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>182</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..182</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q208">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVLGNKTWDRE
TRDLTGWGTTLLMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNV
RNFLKEDAMETDIGYRLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="188">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>186</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..186</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q209">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWK
AQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKM
KEKWENDKVVATTLYTWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="189">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>186</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..186</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q210">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWK
AQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKM
KEKWENDKVVATLMRIWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>186</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..186</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q211">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWK
AQNPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKM
KEKWENDKVVATKLYLWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="191">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>184</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..184</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q212">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHLEEQLYATDAWG
KQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCESEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRM
KEKWEKDSGLTTDLIRRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>184</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..184</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q213">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEPHSLWYNFTIIHLPRHGQQWCEVQSQVDQKNFLSYDCGSDKVLSMGHLEEQLYATDAWG
KQLEMLREVGQRLRLELADTELEDFTPSGPLTLQVRMSCESEADGYIRGSWQFSFDGRKFLLFDSNNRKWTVVHAGARRM
KEKWEKDSGLTTYFYLRSMGDCKSWLRDFLMHRKKRLEPTAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>180</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..180</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q214">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ
NPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKE
KWENDKVVATILWQTSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="194">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>180</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..180</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q215">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ
NPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKE
KWENDKVVATLLWGWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="195">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>180</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..180</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q216">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ
NPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKE
KWENDKVVATMFWSWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="196">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>180</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..180</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q217">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPHSLSYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQ
NPVLREVVDILTEQLWDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKE
KWENDKVVATLMWQWSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="197">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>137</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..137</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYSKE
DQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>139</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..139</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q219">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDESKNWYESQASCMSQNASLLKVYS
KEDQDLLKLVKSYHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSPNLLTIIEMQKGDCALYASSFKGYIENCSTPNTYICMQRTV</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="199">
  <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="q220">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="200">
 <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="q221">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q222">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="201">
  <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="q223">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="202">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>2259</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..2259</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q224">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggctctgcccgttacagctctgctgctgcctctggctctgcttctgcatgccgctagacc
cgacgtgatgctgacacagacacctctgagcctgcctgtgtctctgggagatcaggccagcatcagctgcagatctagcc
agagcctggtgcacagcaacggcaacacatacctgcactggtatctgcagaagcccggacagagccccaagctgctgatc
aacaaggtgtccaaccggttcttcggcgtgcccgatagattttctggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagat
cagcagagtggaagccgaggacctgggcgtgtacttctgtagccagtctacccacgtgccacggacatttggcggcggaa
caaagctggaaatcaaaggcggcggaggatctggcggaggtggaagtggcggaggcggatctgaagtgaagctggaagaa
tcaggcggaggcctggttcagcctggcggctctatgaaggtttcctgtggcgccagcggcttcacctttccgatgcctg
gatggactgggtccgacagtctcctgagaaaggcctggaatgggtcgccgagatgagaagcaaggccttcaaccacgcca
tctactacgccgagagcgtgaagggcagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcagagtgtacctgcagatgaac
ctgctgaggcccgaggacaccggcatctactattgcacccctaactgggacgagggcttcgcctattggggacagggaac
actggtcaccgtgtccgccacaacaacccctgctcctagacctcctacaccagctcctacaatcgcctctcaacctctgt
ctctgcggcctgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcatacaagaggactggatttcgcctgcgacttctgg
```

gtgctcgtggttgttggcggagtgctggcttgttactccctgctggtcacagtggccttcatcatcttttgggtccgaag
caagcggagccggctgctgcacagcgactacatgaacatgacccctagacggcccggacctaccagaaagcactaccagc
cttacgctcctcctagagacttcgccgcctaccggtccagagtgaagttctccagatccgctgatgcccctgcctatcag
cagggacagaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggacaagcggagaggcag
agatcctgagatgggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatgg
ccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagc
accgccaccaaggatacctatgatgccctgcacatgcaggccctgcctccaagaagaaaaagaggcagcggcgaaggcag
aggctctctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggaccaatggtgtccaagggcgaagaggacaacatggcca
tcatcaaagaattcatgcggttcaaggtgcacatggaaggcagcgtgaacggccacgagttcgagattgaaggcgaaggc
gagggcagaccttacgagggaacacagaccgccaagctgaaagtgaccaaaggcggacccctgcctttcgcctgggatat
cctgtctcctcagtttatgtacggctccaaggcctacgtgaagcaccccgccgatattcccgactacctgaagctgagct
tccctgagggcttcaagtgggagagagtgatgaacttcgaggacggcggcgtcgtgaccgtgactcaagatagctctctg
caggacggcgagttcatctacaaagtgaaactgcggggcaccaactttcccagcgacggccctgtgatgcagaaaaagac
catgggctgggaagccagcagcgagagaatgtacccagaagatggcgccctgaaaggcgagatcaagcagcggctgaaac
tgaaggatggcggccactacgacgccgaagtgaaaaccacctacaaggccaagaaacccgtgcagctgcctggcgcctac
aacgtgaacatcaagctggacatcaccagccacaacgaggactacaccatcgtggaacagtacgagagagccgaaggcag
gcactctacaggcggaatggacgagctgtataagtag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="203">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2259</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2259</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggctctgcccgttacagctctgctgctgcctctggctctgcttctgcatgccgccagacc
tgacgtggtcatgacacagacacctctgagcctgcctgtgtctctgggagatcaggccagcatcagctgcagatctagcc
agagcctggtgcacagcaacggcaacacatacctgcactggtatctgcagaagcccggacagagccccaagctgctgatc
aacaaggtgtccaaccggttcagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagat
cagcagagtggaagccgaggacctgggcgtgtacttctgtagccagtctacccacgtgccacggacatttggcggcggaa
caaagctggaaatcaaaggcggcggaggatctggcggaggtggaagtggcggaggcggatctgaagtgaagctggaagat
tcaggcggaggcctggttcagcctggcggatctatgaagctgagctgtgccgccagcggcttcacctttctgacgcctg
gatggactgggtccgacactctcctgagaaaggcctggaatgggtcgccgagctgagaagcaaggccttcaatcacgcca
cctactacgccgagagcgtgaagggcagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccgtgtacctgcagatgaac
agcctgagagccgaggataccggcatctactactgcacccctaactgggatgagggcttcgcctattggggccagggaac
actggttaccgtgtccgccacaacaacccctgctcctagacctcctacaccagctcctacaatcgcctctcaacctctgt
ctctgcggcctgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcatacaagaggactggatttcgcctgcgacttctgg
gtgctcgtggttgttggcggagtgctggcttgttactccctgctggtcaccgtggccttcatcatcttttgggtccgaag
caagcggagccggctgctgcacagcgactacatgaacatgaccctagacggcccggacctaccagaaagcactaccagc
cttacgctcctcctagagacttcgccgcctaccggtccagagtgaagttctccagatccgctgatgcccctgcctatcag
cagggacagaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggacaagcggagaggcag
agatcctgagatgggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatgg
ccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagc
accgccaccaaggatacctatgatgccctgcacatgcaggccctgcctccaagaagaaaaagaggcagcggcgaaggcag
aggctctctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggaccaatggtgtccaagggcgaagaggacaacatggcca
tcatcaaagaattcatgcggttcaaggtgcacatggaaggcagcgtgaacggccacgagttcgagatagaaggcgaaggc
gagggcagaccttacgagggaacacagaccgccaagctgaaagtgaccaaaggcggacccctgcctttcgcctgggatat
cctgtctcctcagtttatgtacggctccaaggcctacgtgaagcaccccgccgatattcccgactacctgaaactgagct
tccccgagggcttcaagtgggagagagtgatgaacttcgaggacggcggcgtcgtgaccgtgactcaagatagctctctg
caggacggcgagttcatctacaaagtgaaactgcggggcaccaactttcccagcgacggccctgtgatgcagaaaaagac
catgggctgggaagccagcagcgagagaatgtacccagaagatggcgccctgaaaggcgagatcaagcagcggctgaagc
tgaaggatggcggccactacgacgccgaagtgaaaaccacctacaaggccaagaaacccgtgcagctgcctggcgcctac
aacgtgaacatcaagctggacatcaccagccacaacgaggactacaccatcgtggaacagtacgagagagccgaaggcag
gcactctacaggcggaatggacgagctgtataagtag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="204">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2259</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2259</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggctctgcccgttacagctctgctgctgcctctggctctgcttctgcatgccgccagacc
tgacgtggtcatgacacagatccctctgagcctgtgtgtgtccctgggagatcaggccagcatcagctgtagaagcagcc
agagcctggtgcacaacaacggcaacacctacctgcactggtatctgcagaagcccggacagagccccaagctgctgatc
aacaaggtgtccaagcggttcaccggcgtgcccgatagattttctggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagat
cagcagagtggaagccgaggacctgggcgtgtacttctgtagccagagcacccacgtgccaagaacctttggcggcggaa
caaagctggaaatcaaaggcggcggaggatctggcggaggtggaagtggcggaggcggatctgaagttcggctggaagaa
tcaggtggcggactggttcaacctggcggctctatgaagctgagctgtgtggccagcggcttcacctttccgacgcctg
gatggactgggtccgacagtctcctgaacgcggccttgaatgggttgccgagctgagaagcaagaccttcaaccacgcca
cctactacgccgagtctgtgcggggcagattcaccatctccagagatgacagcaagagcaccgtgtacctgcagatgaac
agcctgagagccgaggataccggcatctactactgcagccccaactgggatgagggctttgcctattggggccagggcac
actggttaccgtgtctgccacaacaacccctgctcctagacctcctacaccagctcctacaatcgcctctcaacctctgt
ctctgcggcctgaggcttgtagacctgctgctggcggagccgtgcatacaagaggactggatttcgcctgcgacttctgg
gtgctcgtggttgttggcggagtgctggcttgttactccctgctggtcaccgtggccttcatcatcttttgggtccgaag
caagcggagccggctgctgcacagcgactacatgaacatgaccctagacggcccggacctaccagaaagcactaccagc
cttacgctcctcctagagacttcgccgcctaccggtccagagtgaagttctccagatccgctgatgcccctgcctatcag
cagggacagaaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagagaagagtacgacgtgctggacaagcggagaggcag
agatcctgagatgggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatgg
ccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagc
accgccaccaaggatacctatgatgccctgcacatgcaggccctgcctccaagaagaaaaagaggcagcggcgaaggcag
aggctctctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggaccaatggtgtctaagggcgaagaggacaacatggcca
tcatcaaagaattcatgcggttcaaggtgcacatggaaggcagcgtgaacggccacgagttcgagattgaaggcgaaggc
gagggcagaccttacgagggaacacagaccgccaagctgaaagtgaccaaaggcggacccctgcctttcgcctgggatat
cctgtctcctcagtttatgtacggcagcaaggcctacgtgaagcaccccgccgatattcccgactacctgaaactgagct
tccccgagggcttcaagtgggagagagtgatgaacttcgaggacggcggcgtcgtgaccgtgactcaagatagctctctg
```

caggacggcgagttcatctacaaagtgaagctgcggggcaccaactttccctctgatggccccgtgatgcagaaaaagac
catgggctgggaagccagcagcgagagaatgtacccagaagatggcgccctgaaaggcgagatcaagcagcggctgaagc
tgaaggatggcggccactacgacgccgaagtgaaaaccacctacaaggccaagaaacccgtgcagctgcctggcgcctac
aacgtgaacatcaagctggacatcaccagccacaacgaggactacaccatcgtggaacagtacgagagagccgaaggcag
gcactctacaggcggaatggacgagctgtataagtag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="205">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>752</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..752</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q227">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY
LQKPGQSPKLLINKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIKGGGGSGGGG
SGGGGSEVKLEESGGGLVQPGGSMKVSCGASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEMRSKAFNHAIYYAESVKGRFTISR
DDSKSRVYLQMNLLRPEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV
HTRGLDFACDFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGS
VNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFED
GGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTY
KAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="206">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>752</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..752</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q228">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY
LQKPGQSPKLLINKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIKGGGGSGGGG
SGGGGSEVKLEDSGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRHSPEKGLEWVAELRSKAFNHATYYAESVKGRFTISR
DDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCTPNWDEGFAYWGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV
HTRGLDFACDFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGS
VNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFED
GGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTY
KAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="207">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>752</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..752</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q229">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQIPLSLCVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTYLHWY
LQKPGQSPKLLINKVSKRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIKGGGGSGGGG
SGGGGSEVRLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSDAWMDWVRQSPERGLEWVAELRSKTFNHATYYAESVRGRFTISR
DDSKSTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSPNWDEGFAYWGQGTLVTVSATTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV
HTRGLDFACDFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRRKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGS
VNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFED
GGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTY
KAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="208">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q230">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="209">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q231">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q232">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q233">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q234">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q235">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q236">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="210">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>365</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..365</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGSPVPPGGEPLYTEQDLAVNGREGFPNYRIPALTVTPDGDLLASYDGRPTGIDAPGPNSIL
QRRSTDGGRTWGEQQVVSAGQTTAPIKGFSDPSYLVDRETGTIFNFHVYSQRQGFAGSRPGTDPADPNVLHANVATSTDG
GLTWSHRTITADITPDPGWRSRFAASGEGIQLRYGPHAGRLIQQYTIINAAGAFQAVSVYSDDHGRTWRAGEAVGVGMDE
NKTVELSDGRVLLNSRDSARSGYRKVAVSTDGGHSYGPVTIDRDLPDPTNNASIIRAFPDAPAGSARAKVLLFSNAASQT
SRSQGTIRMSCDDGQTWPVSKVFQPGSMSYSTLTALPDGTYGLLYEPGTGIRYANFNLAWLGG</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="211">
   <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="q238">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q239">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ERGTKPPLEELSGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="212">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q240">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q241">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYRQTPKEDSHSTTGTAAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="213">
   <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="q243">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q244">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q245">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CTIPSTAMHTRSTAAPIPILP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="214">
  <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="q246">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q247">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q248">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>PTKSFISGGSTITGVGKNLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="215">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>182</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..182</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q249">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVLGNKTWDRE
TRDLTGWGTFLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGELFLSQNLETLEWTMPQSSRAQTLAMNV
RNFLKEDAMETDRSGLLMRADCLSELRRYLKSGVVLRRTV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <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="q250">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q252">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="217">
  <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="q253">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q254">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q255">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="218">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q256">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGGGLVQPGGSMKIFCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRNKANNHETYY
AESVKGRFTITRDDSKSRMSLQMNSLRAEDTGIYYCSGGKVRNAYWGQGTTVTVSSKTTT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="219">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q257">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSVGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDLGVYFCSQSTHVPTFGGGTKLEIKRADA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="220">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q258">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="221">
  <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="q259">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Biotinylated cysteine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>生物素化半胱胺酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q261">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q262">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q263">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="222">
   <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="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q265">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Biotinylated cysteine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>生物素化半胱胺酸</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q266">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Serine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="223">
  <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="q267">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q268">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Biotinylated cysteine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>生物素化半胱胺酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q269">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="224">
 <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="q270">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q271">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Biotinylated cysteine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>生物素化半胱胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CARBOHYD</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q272">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Threonine O-linked N-
acetylgalactosamine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸O-連接N-乙醯半乳胺糖
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="225">
   <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="q273">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q274">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Biotinylated cysteine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>生物素化半胱胺酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗醣化LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至下列或特異地競爭結合至下列：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)。

【請求項2】 如請求項1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列以及輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭：

(a) 分別為SEQ ID NO：1以及SEQ ID NO：2；

(b) 分別為SEQ ID NO：23以及SEQ ID NO：24；或

(c) 分別為SEQ ID NO：45以及SEQ ID NO：46。

【請求項3】 如請求項1之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含SEQ ID NO：133-144中任一者的重鏈可變

(VH)序列以及SEQ ID NO：145-153中任一者輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至任一LAMP1醣肽。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其特異地結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

【請求項5】如請求項4之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含以下重鏈可變(VH)序列以及輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞：

(a) 分別為SEQ ID NO：1以及SEQ ID NO：2；

(b) 分別為SEQ ID NO：23以及SEQ ID NO：24；或

(c) 分別為SEQ ID NO：45以及SEQ ID NO：46。

【請求項6】如請求項4之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段與包含SEQ ID NO：133-144中任一者的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：145-153中任一者輕鏈可變(VL)序列的抗體或抗原結合片段競爭結合至COSMC基因剔除T47D細胞。

【請求項7】一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 互補決定區(CDR) H1，包含SEQ ID NO：67、SEQ ID NO：73、SEQ ID NO：79、SEQ ID NO：103或DA的胺基酸序列；

(b) CDR-H2，包含SEQ ID NO：68、SEQ ID NO：74、SEQ ID NO：80、SEQ ID NO：104或SEQ ID NO：128的胺基酸序列；

(c) CDR-H3，包含SEQ ID NO：69、SEQ ID NO：75、SEQ ID NO：81、SEQ ID NO：105或SEQ ID NO：129的胺基酸序列；

(d) CDR-L1，包含SEQ ID NO：70、SEQ ID NO：76、SEQ ID NO：82、SEQ ID NO：106或SEQ ID NO：130的胺基酸序列；

(e) CDR-L2，包含KVS、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、或SEQ ID NO：107的胺基酸序列；以及

(f) CDR-L3，包含SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：78、SEQ ID NO：84、SEQ ID NO：108或SEQ ID NO：132的胺基酸序列。

【請求項8】一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：3-5的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：6、KVS、和SEQ ID NO：8的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：9-11的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：12-14的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：15-17的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：18-20的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項9】一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：25-27的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：28、KVS、和SEQ ID NO：30的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：31-33的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：34-36的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：37-39的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：40-42的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項10】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至6中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) VH，包含分別具有SEQ ID NO：47-49的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：50、KVS、和SEQ ID NO：52的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；

(b) VH，包含分別具有SEQ ID NO：53-55的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：56-58的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3；或

(c) VH，包含分別具有SEQ ID NO：59-61的胺基序列的CDR-H1、CDR-H2與CDR-H3；以及VL，包含分別具有SEQ ID NO：62-64的胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2與CDR-L3。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為嵌合或人源化抗體，或嵌合或人源化抗體的抗原結合片段。

【請求項12】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至11中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 包含與SEQ ID NO：1具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：2具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL；

(b) 包含與SEQ ID NO：23具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：24具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL；或

(c) 包含與SEQ ID NO：45具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VH以及包含與SEQ ID NO：46具有至少95%序列同一性的胺基酸序列的VL。

【請求項13】 一種抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其視情況是如請求項1至12中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其與包含以下的參考抗體或抗原結合片段：

(a) SEQ ID NO：1的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：2的輕鏈可變(VL)序列；

(b) SEQ ID NO：23的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：24的輕鏈可變(VL)序列；

(c) SEQ ID NO：45的重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：46的輕鏈可變(VL)序列；或

(d) SEQ ID NO：133至144中任一項之人源化重鏈可變(VH)序列以及SEQ ID NO：145至153中任一項之人源化輕鏈可變(VL)序列；

競爭結合至：

(a) 包含CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第一LAMP1醣肽」)；

(b) 包含CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的LAMP1肽或其片段，已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第二LAMP1醣肽」)；

(c) 包含CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第三LAMP1醣肽」)；或

(d) 包含CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的LAMP1肽或其片段，已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的醣化以粗體加底線文字顯示(「第四LAMP1醣肽」)，該抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段包含：

(i) 在VH序列內帶有第一、第二及第三CDR構件(means)的VH序列；及

(ii) 在VL序列內帶有第四、第五及第六CDR構件的VL序列，

其中第一、第二、第三、第四、第五及第六CDR構件一起運作以使得抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段結合至第一LAMP1醣肽、第二LAMP1醣肽、第三LAMP1醣肽或第四LAMP1醣肽。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其偏好結合至與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的醣化-LAMP1表位。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其藉由表面電漿共振或生物層干涉術測量以1 nM至200 nM的結合親和力(KD)結合至第一、第二、第三或第四LAMP1醣肽。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至未醣化LAMP1肽CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155) (「未醣化LAMP1肽」)。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1串聯重複序列$(VTSAPDTRPAPGSTAPPAHG)_3$ (SEQ ID NO：208)，該串聯重複序列在活體外已使用經純化重組人類醣基轉移酶GalNAc-T1、GalNAc-T2以及GalNAc-T4進行醣化(「第一MUC1醣肽」)。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC1肽TAPPAHGV**TS**APD**T**RPAPG**ST**APPAHGVT (SEQ ID NO：209)，該MUC1肽在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「第二MUC1醣肽」)。

【請求項19】 如請求項1至18中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至平足蛋白肽ERG**T**KPPLEELSGK (SEQ ID NO：211)，

該平足蛋白肽已在蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「PDPN醣肽」)。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至CD44v6肽GYRQ**T**PKEDSH**S**TTGTAAA (SEQ ID NO：212)，該CD44v6肽已在蘇胺酸和絲胺酸殘上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「CD44v6醣肽」)。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至MUC4肽CTIPSTAMHTR**ST**AAPIPILP (SEQ ID NO：213)，該MUC4肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「MUC4醣肽」)。

【請求項22】 如請求項1至21中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其並未特異地結合至cMET肽PTKSFISGG**ST**ITGVGKNLN (SEQ ID NO：214)，該cMET肽已在絲胺酸和蘇胺酸殘基上帶有GalNAc的活體外醣化以粗體加底線文字顯示(「cMET醣肽」)。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為多價的。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其為抗原結合片段。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中抗原結合片段呈單鏈可變片段(scFv)的形式。

【請求項26】 如請求項1至23中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其呈多特異性抗體的形式。

【請求項27】 如請求項26之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中多特異性抗體是結合至不同於第一表位之第二表位的雙特異性抗體。

【請求項28】 如請求項27之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是開瓶器、mAb-Fv、mAb-scFv、中央-scFv、單臂中央-scFv或雙scFv形式雙特異性抗體。

【請求項29】 如請求項27之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中雙特異性抗體是雙特異性結構域交換抗體(例如CrossMab)、Fab臂交換抗體、雙特異性T細胞接合劑(BiTE)，或雙親和力重新定向分子(DART)。

【請求項30】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是LAMP1表位。

【請求項31】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是與正常細胞相比在癌細胞上過度表現的LAMP1表位。

【請求項32】 如請求項27至29中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中第二表位是T細胞表位。

【請求項33】 如請求項33之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段，其中T細胞表位包含CD3表位、CD8表位、CD16表位、CD25表位、CD28表位或NKG2D表位。

【請求項34】 一種包含如請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段之胺基酸序列的融合蛋白，其可操作地連接到至少第二胺基酸序列。

【請求項35】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含一或多個如請求項24或請求項25之抗原結合片段。

【請求項36】 一種嵌合抗原受體(CAR)，其胺基酸序列包含SEQ ID NO：205、SEQ ID NO：206或SEQ ID NO：207的胺基酸序列。

【請求項37】一種抗體-藥物接合物，其包含接合至細胞毒性劑的如請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段或如請求項34之融合蛋白。

【請求項38】一種嵌合T細胞受體(TCR)，其包含：

(a) 如請求項24或請求項25之抗原結合片段；

(b) 第一多肽鏈，其包含第一TCR結構域，該第一TCR結構域包含來自第一TCR次單位的第一TCR跨膜結構域；以及

(c) 第二多肽鏈，其包含第二TCR結構域，該第二TCR結構域包含來自第二TCR次單位的第二TCR跨膜結構域。

【請求項39】一種核酸，其包含請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR，或請求項38之嵌合TCR的編碼區。

【請求項40】一種包含如請求項39之核酸的載體。

【請求項41】一種經工程改造以表現請求項39之核酸或包含請求項40之載體的宿主細胞。

【請求項42】一種醫藥組成物，其包含(a)請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR、請求項37之抗體-藥物接合物、請求項38之嵌合TCR、請求項39之核酸、請求項40之載體，或請求項41之宿主細胞，以及(b)生理上合適的緩衝劑、佐劑、稀釋劑、或其組合。

【請求項43】一種治療癌症的方法，其包含向有需要的個體投與有效量的請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段、請求項34之融合蛋白、請求項35或請求項36之CAR、請求項37之抗體-藥物接合物、請求項38之

嵌合TCR、請求項39之核酸、請求項40之載體、請求項41之宿主細胞，或請求項42之醫藥組成物。

【請求項44】如請求項43之方法，其中個體患有結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

【請求項45】一種在生物樣品中偵測癌症的方法，其包含使樣品(例如，包含或懷疑包含癌細胞及/或癌症衍生的細胞外囊泡的樣品)與請求項1至33中任一項之抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段接觸，以及偵測抗醣化-LAMP1抗體或抗原結合片段的結合。

【請求項46】如請求項45之方法，其中癌症為結腸直腸腫瘤、結腸腺癌、胰臟腺癌、乳腺癌或非小細胞肺癌。

【請求項47】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含有包含CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之LAMP1肽，或其包含對應於CEQDRPSPTTAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：155)之胺基酸7-10的胺基酸的片段。

【請求項48】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：200)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項49】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRPSP**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：216)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項50】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**T**TAPPAPPSPSP (SEQ ID NO：217)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項51】一種長度為13至30個胺基酸的肽，其包含LAMP1肽CEQDRP**S**P**TT**APPAPPSPSP (SEQ ID NO：154)的胺基酸5至11，其以粗體加底線文字顯示的絲胺酸和蘇胺酸殘基已被O-醣化。

【請求項52】一種組成物，其包含如請求項47至51中任一項之肽及佐劑。

【請求項53】一種生成針對LAMP1的腫瘤相關形式的抗體的方法，其包含向動物投與：

(a) 如請求項48至51中任一項之肽；或

(b) 如請求項52之組成物，其中組成物包含如48至51中任一項之肽。

【請求項54】一種引發針對LAMP1的腫瘤相關形式的免疫反應的方法，其包含向個體投與：

(a) 如請求項48至51中任一項之肽；或

(b) 如請求項52之組成物，其中組成物包含如48至51中任一項之肽。